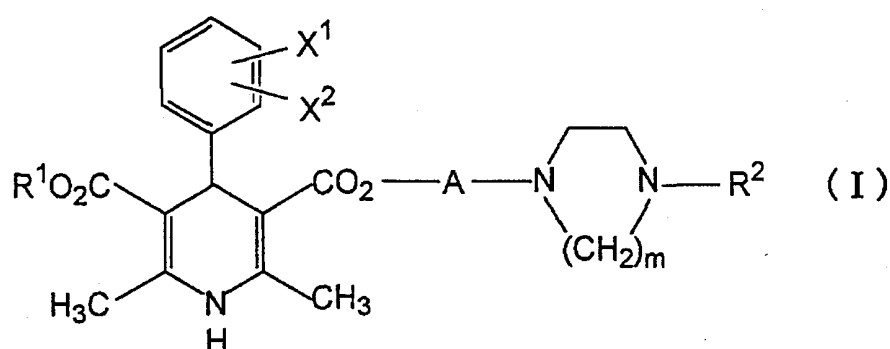




(51) 国際特許分類7 A61K 31/496, A61P 27/02 // C07D 211/90	A1	(11) 国際公開番号 WO00/61148 (43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02348 (22) 国際出願日 2000年4月11日(11.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/106425 1999年4月14日(14.04.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka, (JP) 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 東 光佳(AZUMA, Mitsuyoshi)[JP/JP] 〒662-0031 兵庫県西宮市満池谷町4番13-102号 Hyogo, (JP)		吉田征夫(YOSHIDA, Yukuo)[JP/JP] 〒651-1203 兵庫県神戸市北区幸陽町3丁目6番地の3 Hyogo, (JP) 坂本雄二(SAKAMOTO, Yuji)[JP/JP] 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4-366-1-408 Hyogo, (JP) (74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: INHIBITORS FOR OPTIC HYPOFUNCTION CAUSED BY OPTIC NERVE CELL INJURY INDUCED BY FACTORS OTHER THAN OPTIC CIRCULATORY DISORDER (54)発明の名称 眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤 (I) (57) Abstract Inhibitors for optic hypofunction caused by optic nerve cell injury induced by factors other than optic circulatory disorder which contain as the active ingredient 1,4-dihydropyridine derivatives represented general formula (I) or acid addition salts thereof: wherein X¹ and X² are the same or different and each represents hydrogen, fluoromethyl, fluoromethoxy, halogeno, cyano or nitro; R¹ represents lower alkyl; R² represents acyl, alkoxycarbonyl, acylalkyl, N-alkylated carbamoylalkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, acyloxyalkyl, nitroalkyl, cyanoalkyl, heterocycle-alkyl, haloalkyl, alkenyl or alkynyl; A represents alkylene having at least five carbon atoms in total and having carbon to which two alkyl groups are attached; and m is an integer of from 1 to 3.		

本発明は、一般式 (I)



(式中、X¹およびX²は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、R¹は低級アルキル基を、R²はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、Aは2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、mは1~3の整数を表す)で表される1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有してなる眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害
に起因する視機能低下抑制剤

技術分野

本発明は、特定の 1，4－ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を含有してなる、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下に対する抑制剤に関する。本発明はまた眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制方法に関する。本願明細書における「眼の神経細胞」とは、たとえば網膜神経節細胞、杆体、錐体、視細胞、双極細胞、水平細胞、無軸索細胞（アマクリン細胞）、ミュラー細胞、遠心性神経繊維、視神経の細胞などを包含するものとする。なお眼の神経細胞における「眼」とは、網膜およびその周辺の組織をさし、具体的には網膜、視神経、網膜血管、網膜色素上皮、視神経乳頭、脈絡膜、強膜、硝子体基底の総称である。また上記組織中でも特に、網膜、網膜血管、網膜色素上皮、視神経乳頭、脈絡膜を総称して網脈絡膜ということもある。

背景技術

ある種のカルシウム拮抗剤 1，4－ジヒドロピリジン誘導体およびその酸付加塩が、血圧降下剤、狭心症治療剤、脳循環改善剤、末梢循環改善剤、腎機能改善剤、抗動脈硬化剤、平滑筋弛緩剤、抗アレルギー剤、白内障治療剤、緑内障治療剤として知られている（特開昭 63－225355 号）。また、この 1，4－ジヒドロピリジン誘導体は眼循環障害改善剤として有用であることが既に知られている（PCT/JP97/03866, W098/18471）。

眼の神経細胞障害は、上記の PCT 出願明細書に記載された眼の神経細胞障害の原因である眼循環障害（眼内血液循環障害）の他に、眼循環障害とは独立した多くの要因により引き起こされる。たとえばその主要な要因の一つとしては、眼の神経細胞内におけるカルシウム量

の増大が挙げられる。上記カルシウム量の増大によって引き起こされる眼の神経細胞障害については、ラット高眼圧モデルや網膜中心動・静脈の結紮モデルなどの実験モデルを用いた試験において、それぞれカルシウム拮抗剤であるフルナリジン (flunarizine) およびニフェジピン (nifedipine) が虚血網膜神経細胞障害を抑制したという報告もなされている [Takahashi K., Lam, T.T., Edward, D.P., Buchi, E.R., Tso, M., Arch. Ophthalmol. 110, 862-870(1992). Crosson, C.E., Willis, J.A., Potter, D.E., J. Ocular Pharmacolol. 6. 293-299(1990)]。

しかし、臨床的にはこのカルシウム拮抗剤の眼の神経細胞保護作用に基づく視機能低下抑制剤については未だ知られていないのが現状である。さらに、本発明者らの知る限り、上記フルナリジンおよびニフェジピン以外のカルシウム拮抗剤が、上記実験モデルを用いた眼の神経細胞障害を抑制したとの報告はなされていない。

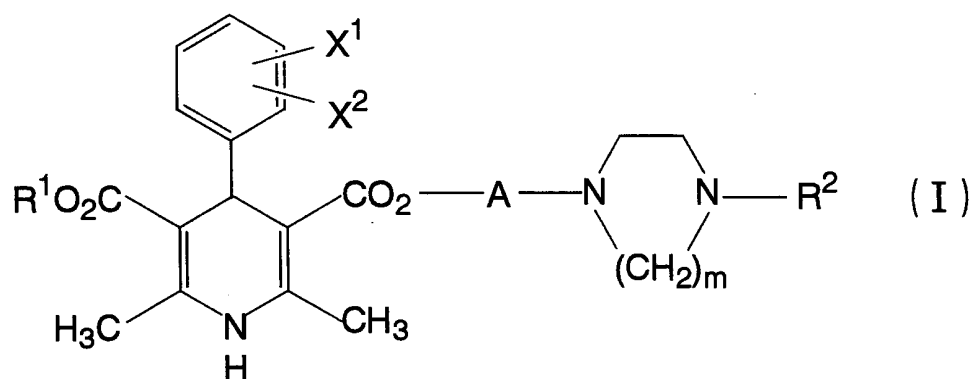
発明の開示

このような状況下、本発明者は、上記のカルシウム拮抗剤 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体およびその酸付加塩の薬効をさらに検討した結果、これら化合物に眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下に対する優れた抑制作用があることを見出した。さらに検討の結果、本発明を完成したものである。

本発明は、1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩の、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下に対する抑制剤としての新規な用途を提供する。本発明はまた眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制方法を提供する。

すなわち、本発明は、

〔1〕一般式 (I)



(式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコシカルボニル、アシルアルキル、 N -アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、 A は 2 個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数 5 以上のアルキレンを、 m は 1 ～ 3 の整数を表す) で表される 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩 (以下、本化合物ということがある。) を有効成分として含有してなる眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤。

〔2〕眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである上記〔1〕に記載の視機能低下抑制剤。

〔3〕 R^2 がアシルアルキル、 N -アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである、上記〔1〕に記載の視機能低下抑制剤。

〔4〕 R^2 がアルケニルまたはアルキニルである上記〔1〕に記載の視機能低下抑制剤。

〔5〕 A が 2 個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数 5 ～ 10 のアルキレンである上記〔1〕に記載の視機能低下抑制剤。

〔6〕1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が 3- (4

ーアリル－１－ピペラジニル)－２，２－ジメチルプロピルメチル２，
 ６－ジメチル－４－(ｍ－ニトロフェニル)－１，４－ジヒドロピリ
 ジン－３，５－ジカルボキシレート・２塩酸塩である上記〔１〕に記
 載の視機能低下抑制剤。

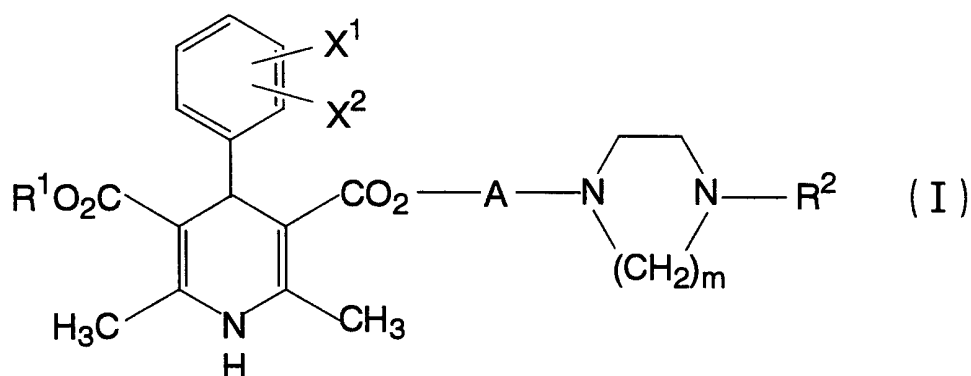
〔７〕網脈絡膜疾患の予防または治療に用いられる上記〔１〕～〔６〕
 のいずれかに記載の視機能低下抑制剤。

〔８〕眼局所投与用である上記〔７〕記載の視機能低下抑制剤。

〔９〕点眼剤である上記〔８〕記載の視機能低下抑制剤。

〔１０〕眼軟膏である上記〔８〕記載の視機能低下抑制剤。

〔１１〕一般式（Ｉ）



(式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメ
 チル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は
 低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコキシカルボニル、アシルア
 ルキル、 N －アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキ
 ル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラ
 トアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環－アルキル、ハロアルキル、
 アルケニルまたはアルキニルを、 A は２個のアルキルの結合した炭素
 原子を有する総炭素原子数５以上のアルキレンを、 m は１～３の整数
 を表す)で表される１，４－ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付
 加塩を有効量投与することからなる眼循環障害以外の要因により引き
 起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制方法。

〔１２〕眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によっ
 て引き起こされるものである上記〔１１〕に記載の方法。

〔１３〕 R^2 がアシルアルキル、 N -アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである上記〔１１〕に記載の方法。

〔１４〕 R^2 がアルケニルまたはアルキニルである上記〔１１〕に記載の方法。

〔１５〕 A が２個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数５～１０のアルキレンである上記〔１１〕に記載の方法。

〔１６〕 １，４-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が ３-（４-アリル-１-ピペラジニル）-２，２-ジメチルプロピルメチル ２，６-ジメチル-４-（ m -ニトロフェニル）-１，４-ジヒドロピリジン-３，５-ジカルボキシレート・２塩酸塩である上記〔１１〕に記載の方法。

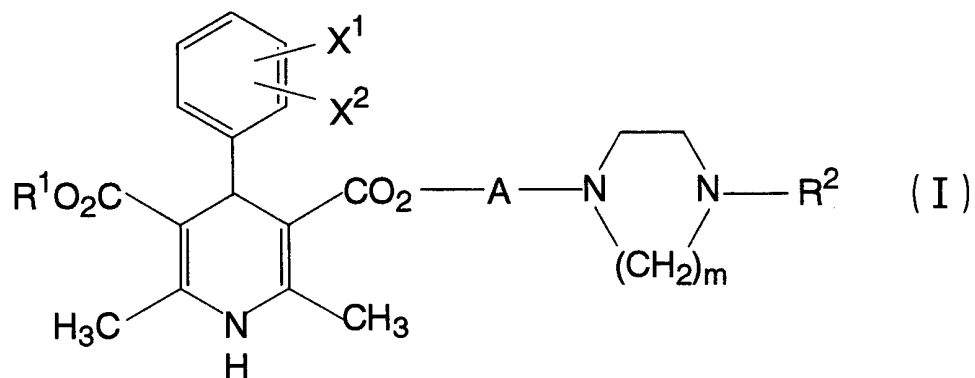
〔１７〕 網脈絡膜疾患の予防または治療に用いられる上記〔１１〕～〔１６〕のいずれかに記載の方法。

〔１８〕 １，４-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を眼に局所投与する上記〔１７〕に記載の方法。

〔１９〕 １，４-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を点眼剤の形態で投与する上記〔１８〕に記載の方法。

〔２０〕 １，４-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を眼軟膏の形態で投与する上記〔１８〕に記載の方法。

〔２１〕 一般式（Ⅰ）



（式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメ

チル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、Aは2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、mは1～3の整数を表す)で表される1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩の、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬を製造するための使用。

〔22〕眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである上記〔21〕に記載の使用。

〔23〕 R^2 がアシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである、上記〔21〕に記載の使用。

〔24〕 R^2 がアルケニルまたはアルキニルである上記〔21〕に記載の使用。

〔25〕Aが2個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数5～10のアルキレンである上記〔21〕に記載の使用。

〔26〕1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2,2-ジメチルプロピルメチル2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート・2塩酸塩である上記〔21〕に記載の使用。

〔27〕網脈絡膜疾患の予防または治療用である上記〔21〕～〔26〕のいずれかに記載の使用。

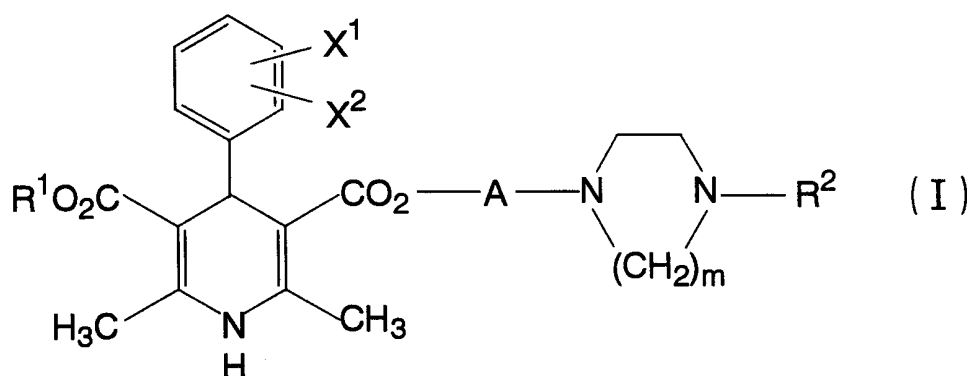
〔28〕眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬が眼局所投与用である上記〔2

7〕に記載の使用。

〔29〕眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬が点眼剤である上記〔28〕に記載の使用。

〔30〕眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬が眼軟膏である上記〔28〕に記載の使用。

〔31〕一般式 (I)



(式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、Aは2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、mは1～3の整数を表す)で表される1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩、および医薬的に許容される担体を含有する眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬組成物。

〔32〕眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである上記〔31〕に記載の医薬組成物。

〔33〕 R^2 がアシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアル

キル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環ーアルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである、上記〔31〕に記載の医薬組成物。

〔34〕 R^2 がアルケニルまたはアルキニルである上記〔31〕に記載の医薬組成物。

〔35〕 A が 2 個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数 5 ～ 10 のアルキレンである上記〔31〕に記載の医薬組成物。

〔36〕 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が 3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2, 2-ジメチルプロピルメチル 2, 6-ジメチル-4-(*m*-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート・2 塩酸塩である上記〔31〕に記載の医薬組成物。

〔37〕 網脈絡膜疾患の予防または治療に用いられる上記〔31〕～〔36〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔38〕 眼局所投与用である上記〔37〕に記載の医薬組成物。

〔39〕 点眼剤の形態である上記〔38〕に記載の医薬組成物。

〔40〕 眼軟膏の形態である上記〔38〕に記載の医薬組成物。

〔41〕 上記〔31〕に記載の医薬組成物、および該医薬組成物を眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用途に使用できる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

図面の簡単な説明

図 1 はラット眼の神経細胞障害に対する本化合物の抑制効果を示すグラフであり、縦軸は虚血解除 7 日目の、視神経乳頭部から一定距離における網膜垂直断面 0.25 mm あたりの残存網膜神経節細胞数を示す。各値は平均値 ± 標準誤差を示す（例数は 6）。* $P < 0.027$ で虚血再灌流群との有意差が認められる。

図 2 は眼の神経細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされる眼の神経細胞障害に対する本化合物の抑制効果を示すグラフであり、

縦軸は正常群の生存率に対する相対的な生存率（％）を示す。＊＊ $P < 0.01$ で細胞死誘導群との有意差が認められる。

発明の詳細な説明

本願発明の視機能低下抑制剤は、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害、中でも特に眼の神経細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下に対する抑制剤として好適である。

既に述べたように眼の神経細胞障害は、眼循環障害の他に眼循環障害とは独立した多くの要因により引き起こされる。上記要因としては、たとえば、該細胞内におけるカルシウム量の増大が挙げられる。したがって、眼循環障害による眼の神経細胞障害に効果があるからと言って、同時に、眼循環障害以外の要因による眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制にも効果があるとは言えない。このような状況中、本発明者らは、眼の神経細胞内カルシウム量増大の実験モデルの一つである網膜中心動・静脈の結紮モデルを用いて、本化合物が眼循環障害以外の要因による眼の神経細胞障害を効果的に抑制することを新たに見出したものである。

本明細書において、 C_x は炭素原子数が x （個）であることを意味し、例えば C_{1-4} は炭素原子数が1～4であることを意味する。

一般式（I）において、 X^1 および X^2 におけるフルオロメチルとは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり、フルオロメトキシとは、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであり、ハロゲンとは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

一般式（I）において、 R^1 の低級アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1～4であり、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピルメチル等が挙げられる。

一般式 (I) において、 R^2 のアシル基としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、ヘテロ環アシルのいずれでもよい。脂肪族アシルは、好ましくは炭素原子数 1～5 であり、直鎖状、分岐状のいずれでもよく、また飽和、不飽和のいずれでもよい。不飽和の場合は二重結合または三重結合を 1～2 個有するものが好ましい。芳香族アシルまたはヘテロ環アシルは、芳香族基またはヘテロ環基に直接カルボニル基が結合した態様のもの、芳香族基に脂肪族基（例えば飽和または不飽和の炭素原子数 1～3 であり、不飽和の場合は二重結合または三重結合を 1～2 個有するもの）を介してカルボニル基が結合した態様のもののいずれでもよい。ヘテロ環としては、好ましくは 5 または 6 員環のもの、特にヘテロ原子が窒素原子、酸素原子であるものが好ましい。脂肪族アシル、芳香族アシル、ヘテロ環アシルの脂肪族基、芳香族基、ヘテロ環基はハロゲン（塩素原子、臭素原子等）、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基等で置換されていてもよい。

R^2 のアシル基の好適な具体例としては、例えばホルミル、アセチル、クロトノイル、アクリロイル、プロピオロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、シンナモイル、*p*-アセトアミノベンゾイル、*m*-メトキシベンゾイル、*m*-ジメチルアミノベンゾイル、*p*-ヒドロキシシンナモイル、フロイル、ニコチノイル、ピペリジノメチルカルボニル等が例示される。

R^2 のアルコキシカルボニルとは、直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルコキシを有するアルコキシカルボニルであり、好適な具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

R^2 におけるアシルアルキルのアシルとしては、上記したものが例示され、またアルキルとしては直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばフェナシル、アセトニル、メチルカルボニルエチル、ピロリジノカルボニルメチル等が挙

げられる。

R^2 における N-アルキル置換カルバモイルアルキルは、モノ置換、ジ置換のいずれでもよい。置換基のアルキル基としては直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばメチルカルバモイルメチル、ピペラジノカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチル等が挙げられる。

R^2 におけるアルコキシアルキルのアルコキシおよびアルキルとしては、直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルコキシおよび C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばメトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル等が挙げられる。

R^2 におけるアルコキシカルボニルアルキルのアルコキシおよびアルキルとしては、直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルコキシおよび C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル等が挙げられる。

R^2 におけるアシルオキシアルキルのアシルとしては、上記したものが例示され、アルキルとしては直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばアセトキシエチル、ベンゾイルオキシエチル等が例示される。

R^2 におけるニトラトアルキルのアルキルとしては、直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばニトラトエチル、ニトラトプロピル等が挙げられる。

R^2 におけるシアノアルキルのアルキルとしては、直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばシアノメチル、シアノエチル等が挙げられる。

R^2 におけるヘテロ環-アルキルのヘテロ環としては、好ましくは 5 または 6 員環のもの、特にヘテロ原子が窒素原子、酸素原子であるものが好ましく、具体的にはピペリジノ、モルホリノ等が挙げられる。アルキルとしては直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示され

る。好適な具体例としては、例えばピペリジノエチル、モルホリノエチル等が挙げられる。

R^2 におけるハロアルキルのハロゲンとしては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、アルキルとしては、直鎖状または分岐状の C_{1-5} のアルキルが例示される。好適な具体例としては、例えばトリハロゲン置換メチル（例、トリフルオロメチル）、モノハロゲン置換エチル（例、モノフルオロエチル）等が挙げられる。

R^2 におけるアルケニル、アルキニルとしては、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル等の直鎖状または分岐状の C_{2-5} のアルケニルおよび C_{2-5} のアルキニルが例示される。

一般式 (I) において、A で示される 2 個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数 5 以上のアルキレンは、直鎖状、分岐状のいずれでもよく、 C_{10} 以下、とりわけ C_8 以下のものであることが好ましい。具体的には、例えば 2, 2-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルペンタメチレン、2, 2-ジメチルヘキサメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン等が例示されるが、2, 2-ジメチルトリメチレンが好ましい。

一般式 (I) において、m は 2 または 3 が好ましい。

一般式 (I) において、 R^2 がアシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである（特に、 R^2 がアルケニル、アルキニルである）1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩は、特に薬理作用が優れていると共に、水溶解性に優れている。

本化合物 (I) の酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩やリン酸塩などの無機塩、酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩やメタンスルホン酸塩などの有機酸塩が挙げられるが、薬理学的に許容できる塩であればいずれのもの

であってもよい。

本発明の眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤に含有される、一般式（I）で表される1，4-ジヒドロピリジン誘導体およびその酸付加塩としては、具体的には、下記の化合物が例示される。

① 3-（4-アリル-1-ピペラジニル）-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，4-ジヒドロピリジン-3，5-ジカルボキシレート・2塩酸塩 [一般名：塩酸イガニジピン]

② 3-[4-（1-プロペニル）-1-ピペラジニル]-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，4-ジヒドロピリジン-3，5-ジカルボキシレート・2塩酸塩

③ 3-（4-シアノメチル-1-ピペラジニル）-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，4-ジヒドロピリジン-3，5-ジカルボキシレート・2塩酸塩

④ 3-[4-（2-メチル-2-プロペニル）-1-ホモピペラジニル]-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，4-ジヒドロピリジン-3，5-ジカルボキシレート・2塩酸塩

⑤ 3-（4-アリル-1-ホモピペラジニル）-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，4-ジヒドロピリジン-3，5-ジカルボキシレート・2塩酸塩

⑥ 3-[4-（tert-ブチルオキシカルボニル）-1-ホモピペラジニル]-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，4-ジヒドロピリジン-3，5-ジカルボキシレート

⑦ 3-（4-ホルミル-1-ホモピペラジニル）-2，2-ジメチルプロピルメチル2，6-ジメチル-4-（m-ニトロフェニル）-1，

4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート

本発明の眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤に含有される1, 4-ジヒドロピリジン誘導体およびその酸付加塩は、上記の特開昭63-225355号公報記載の方法またはこれに準じて適宜合成することができる。

本発明の眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤によって予防または治療される具体的疾患としては、網脈絡膜疾患（たとえば網膜血管異常（網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、Eales病、虚血性眼症候群および網膜細動脈瘤など）、網膜症（高血圧性網膜症、腎性網膜症、糖尿病性網膜症など）、網膜色素上皮症、網膜ジストロフィー、黄斑ジストロフィー、網脈絡膜萎縮、網脈絡膜症、黄斑変性症、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、変性網膜分離症、腫瘍（網膜芽細胞腫、網膜色素上皮腫瘍、視神経乳頭毛細血管腫など）、視神経症（虚血性視神経症など）、乳頭腫脹（うっ血乳頭、乳頭浮腫など）など）および眼底組織細胞障害を伴う緑内障（たとえば開放隅角緑内障、低眼圧緑内障、閉塞隅角緑内障など）、さらに光凝固による眼球後眼部合併症（黄斑浮腫、網膜剥離、視神経炎、視野異常、光覚異常、色素異常など）が挙げられる。ここでいう光凝固による眼球後眼部合併症とは、レーザー照射による光凝固の際に発生するレーザー照射周辺部の循環の変化、凝固熱による炎症反応などの眼底組織障害およびその障害により誘発される疾患をさす。

本化合物を眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤として用いる場合、目的と必要に応じて、本化合物のうち1種または2種以上を適宜組み合わせることもできる。

1, 4-ジヒドロピリジン誘導体（I）およびその酸付加塩は、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤として、経口的にまたは非経口的に投与すること

ができる。製剤の形態としては、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤や軟膏剤等の固形製剤または注射剤や点眼剤などの液剤のいずれの形にも公知の方法により調製することができる。これらの製剤には通常用いられる医薬的に許容される担体、たとえば賦形剤、結合剤、増粘剤、分散剤、再吸収促進剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤やpH調整剤等の各種添加剤を適宜使用してもよい。

本製剤を眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤を抑制する目的で使用する場合は、副作用防止等の観点から、本製剤を眼局所投与するのが好ましい。例えば、点眼剤に使用される添加剤としては以下のものが例示される。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩やアミノ酸等が使用される（好適にはpH 2～9の範囲に緩衝能を有する緩衝剤が使用される）。等張化剤としては、例えばソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類や塩化ナトリウム等の塩類が使用される。防腐剤としては、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびその塩、チメロサル、クロロブタノール等が使用される。増粘剤としては、例えばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびその塩等が使用される。溶解補助剤（安定化剤）としては、例えばシクロデキストリン類、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子、ポリソルベート80等の界面活性剤等が使用される。キレート化剤としては、例えばエデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等が使用される。懸濁化剤としては、例えばポリソルベート80等の界面活性剤、メチルセルロースナ

トリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等の水溶性高分子が使用される。

本化合物を眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤として使用する場合は、使用する化合物の種類、対象とする疾患の種類、患者の年齢、体重、適応症状およびその剤形などによっても異なるが、たとえば注射剤の場合、成人1日約1mg～約100mg、内服剤の場合は成人1日数回、1回量約10mg～1000mg程度投与するのがよい。また、点眼剤として使用する場合には、成人1日数回、1回数滴、濃度が約0.001(w/v)%～5(w/v)%程度のものを点眼するのがよく、眼軟膏としては、濃度が約0.001(w/v)%～5(w/v)%程度のものを成人1日数回程度投与するのがよい。

本発明の眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤には、本発明の目的に反しない限り、その他の眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

実施例

以下、実施例および製剤実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されない。

実施例1 ラット眼の神経細胞障害に対する本化合物の効果

本化合物のラット眼の神経細胞障害に対する効果を、眼の神経細胞内カルシウム量増大モデルである網膜中心動・静脈の結紮モデルを用いて試験した。

(試験物質)

本化合物の3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2,2-ジメチルプロピルメチル2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート・2塩酸塩〔一般名：塩酸イガニジピン(iganidipine chloride)〕

(試験方法)

雄性SDラット（体重150g）を用い、それぞれ正常群、虚血再灌流群および本化合物投与群に振り分けた。虚血再灌流群および本化合物投与群については、ペントバルビタール（50mg/kg）麻酔下で網膜中心動・静脈を動脈瘤クリップで結紮し、55分間の血流遮断を行った。血流再開後7日目に眼球を摘出し、4%ホルムアルデヒドで固定して組織標本を作成した。常法に従いパラフィン包埋し、視神経乳頭を含む網膜表面に垂直な水平断によって薄切片（2μm厚さ）を作成し、ヘマトキシリン-エオジンにより染色した。光学顕微鏡下で、視神経乳頭部から一定距離（1～2mm）における網膜垂直断面0.25mmあたりの網膜神経節（ガングリオン）細胞数を計測した。正常群については、網膜中心動・静脈の露出のみを行い血流遮断を行わず、同様にして網膜神経節細胞数を計測した。なお、各薄切片は生理食塩液に溶解し（5μg/ml）、本化合物投与群では本化合物が10μg/kgとなるように血流遮断15分前と血流再開直後との2回、尾静脈に投与した。正常群および虚血再灌流群には生理食塩液を同様に投与した。

（試験結果）

その結果を図1に示した。有意差検定はスチューデントテストにより行なった。

図1より明らかなように虚血再灌流群では、網膜中心動・静脈を結紮によって血流を一旦遮断させたことで、血流再開後の網膜神経節細胞数は正常群と比較して有意に減少した。このことは、血流遮断によって、網膜神経節細胞内においてカルシウム量が増大してしまい、その後血流が再開したとしても上記カルシウム量の増大に起因する眼の神経細胞障害によって網膜神経節細胞数が減少してしまうことを示している。これに対し本化合物投与群は、この網膜神経節細胞数の減少を虚血再灌流群と比較して有意に抑制した。この結果より、本化合物はカルシウム量増大による眼の神経細胞障害を改善することが判明した。

実施例2 細胞内カルシウム量増大による細胞死誘導に対する本化合物の効果

(試験物質)

本化合物の3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2,2-ジメチルプロピルメチル2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート・2塩酸塩[一般名:塩酸イガニジピン(iganidipine chloride)]

(試験方法)

8日齢ラット10匹から採取した網膜をパパイン処理して細胞懸濁液とし、ノンコートディッシュ(TERUMO)およびThy-1.1抗体(American Type Culture Collection、T11D7E2)をコートしたディッシュ(CORNING)を用いて、網膜の全細胞から網膜神経節細胞のみを単離した。ディッシュ上の網膜神経節細胞をトリプシン処理して回収した。

次に回収した網膜神経節細胞を、ポリ-D-リジンおよびラミニンでコートした96well plateに5000cells/well/100 μ lの密度でプレーティングする。単離した網膜神経節細胞を、各々正常群、細胞死誘導群および本化合物投与群に振り分けた。細胞死誘導群および本化合物投与群の培養液は、Neurobasal medium(GIBCO)に終濃度5mMとなるように塩化カルシウムを加え、pH6.0としたものを用いた。該培養液への添加物として40ng/ml BDNF(Pepro Tech)、40ng/ml CNTF(Sigma)、5 μ M Forskolin(Sigma)、1mM グルタミン(Wako)、50x B27サプリメント(GIBCO)、Pen-strep(GIBCO)を加えた。

本化合物投与群については、細胞のプレーティングと同時に本化合物を添加し、37 $^{\circ}$ C、1時間プレインキュベートした。1時間後、終濃度200 μ Mのカイニン酸を添加し、37 $^{\circ}$ Cでインキュベートし細

胞死を誘導した。細胞死誘導群については、本化合物を添加しない以外は本化合物投与群と同様にして、細胞死を誘導した。正常群ではカイニン酸を添加しなかった。細胞死の判定は、MTT試薬を添加後、1時間インキュベートし、暗青色に染色された細胞を生細胞として計測した。

(試験結果)

その結果を図2に示した。図2より明らかなように細胞死誘導群では、カイニン酸の添加で細胞内のカルシウム量を増大させての細胞死誘導によって、網膜神経節細胞数は正常群と比較して有意に減少した。これに対し、本化合物投与群はこの細胞内のカルシウム量増大に起因する細胞死誘導による網膜神経節細胞数の減少を有意に抑制した。この結果より、本化合物はカルシウム量増大による眼の神経細胞障害を改善することが判明した。

(製剤実施例1)

塩酸イガニジピン	0.1 g
酢酸ナトリウム	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
酢酸	適量
蒸留水	全量 100 ml
pH 5.0	

上記成分を常法により混合して点眼剤とする。

(製剤実施例2)

塩酸イガニジピン	0.05 g
酢酸ナトリウム	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
酢酸	適量
蒸留水	全量 100 ml

p H 5 . 0

上記成分を常法により混合して点眼剤とする。

(製剤実施例 3)

塩酸イガニジピン 0 . 1 g

流動パラフィン 1 0 g

滅菌精製水 適量

全量 1 0 0 g

上記成分を常法により混合して眼軟膏とする。

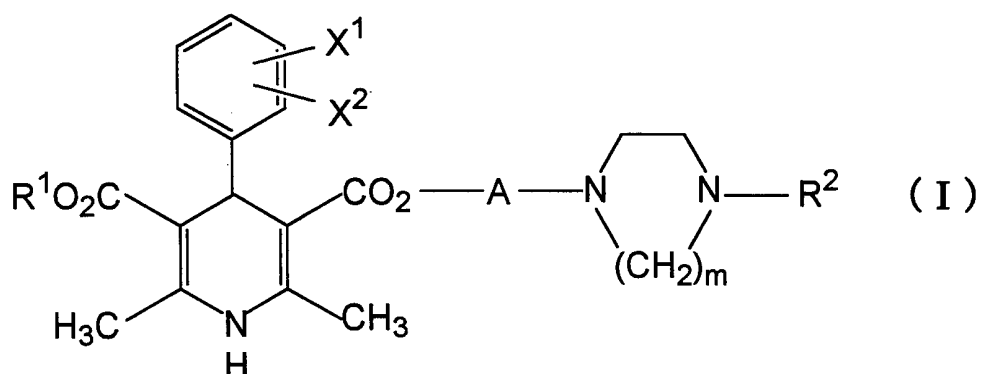
発明の効果

本発明の製剤に含有される 1 , 4 - ジヒドロピリジン誘導体およびその酸付加塩は、水溶性に優れていると共に、優れた眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制作用がある。特に、本化合物は、眼局所投与することによって、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下に対する優れた抑制作用を発揮するという利点がある。

本出願は日本で出願された平成 1 1 年特許願第 1 0 6 4 2 5 号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含するものとする。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、Aは2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、mは1～3の整数を表す)で表される1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有してなる眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下抑制剤。

2. 眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである請求の範囲1に記載の視機能低下抑制剤。

3. R^2 がアシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求の範囲1に記載の視機能低下抑制剤。

4. R^2 がアルケニルまたはアルキニルである請求の範囲1に記載の視機能低下抑制剤。

5. Aが2個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数5～10のアルキレンである請求の範囲1に記載の視機能低下抑制

剤。

6. 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が 3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2, 2-ジメチルプロピルメチル 2, 6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート・2 塩酸塩である請求の範囲 1 に記載の視機能低下抑制剤。

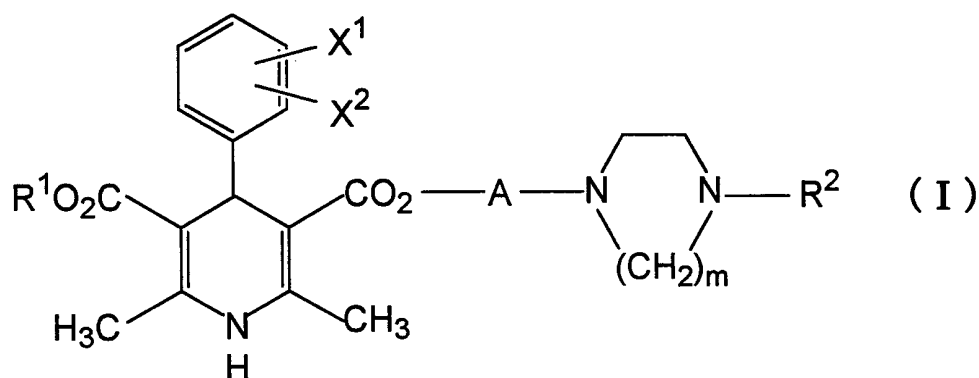
7. 網脈絡膜疾患の予防または治療に用いられる請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の視機能低下抑制剤。

8. 眼局所投与用である請求の範囲 7 に記載の視機能低下抑制剤。

9. 点眼剤である請求の範囲 8 に記載の視機能低下抑制剤。

10. 眼軟膏である請求の範囲 8 に記載の視機能低下抑制剤。

11. 一般式 (I)



(式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、 A は2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、 m は1~3の整数を表す)で表される1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を有効量投与することからなる眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制方法。

12. 眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである請求の範囲11に記載の方法。

13. R^2 がアシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである請求の範囲11に記載の方法。

14. R^2 がアルケニルまたはアルキニルである請求の範囲11に記載の方法。

15. Aが2個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数5～10のアルキレンである請求の範囲11に記載の方法。

16. 1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2,2-ジメチルプロピルメチル2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート・2塩酸塩である請求の範囲11に記載の方法。

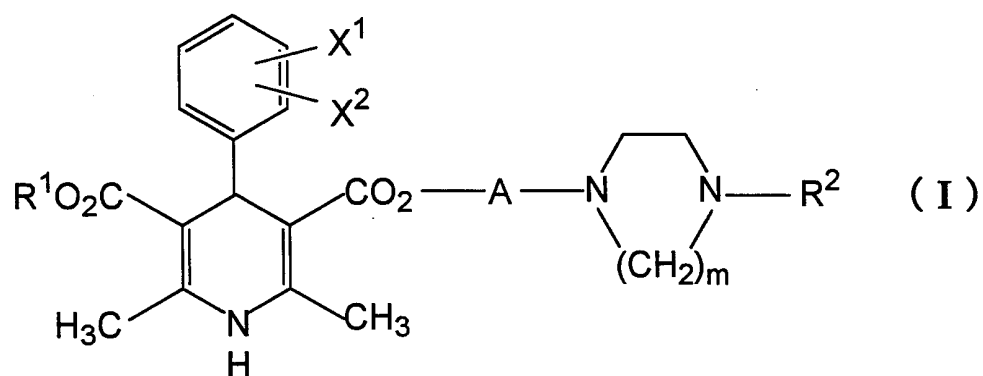
17. 網脈絡膜疾患の予防または治療に用いられる請求の範囲11～16のいずれかに記載の方法。

18. 1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を眼に局所投与する請求の範囲17に記載の方法。

19. 1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を点眼剤の形態で投与する請求の範囲18に記載の方法。

20. 1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩を眼軟膏の形態で投与する請求の範囲18に記載の方法。

21. 一般式(I)



(式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、 N -アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、 A は2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、 m は1～3の整数を表す)で表される1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩の、眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬を製造するための使用。

22. 眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである請求の範囲21に記載の使用。

23. R^2 がアシルアルキル、 N -アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求の範囲21に記載の使用。

24. R^2 がアルケニルまたはアルキニルである請求の範囲21に記載の使用。

25. A が2個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数5～10のアルキレンである請求の範囲21に記載の使用。

26. 1,4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2,2-ジメチルプロピルメチ

ル 2, 6-ジメチル-4-(*m*-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート・2 塩酸塩である請求の範囲 2 1 に記載の使用。

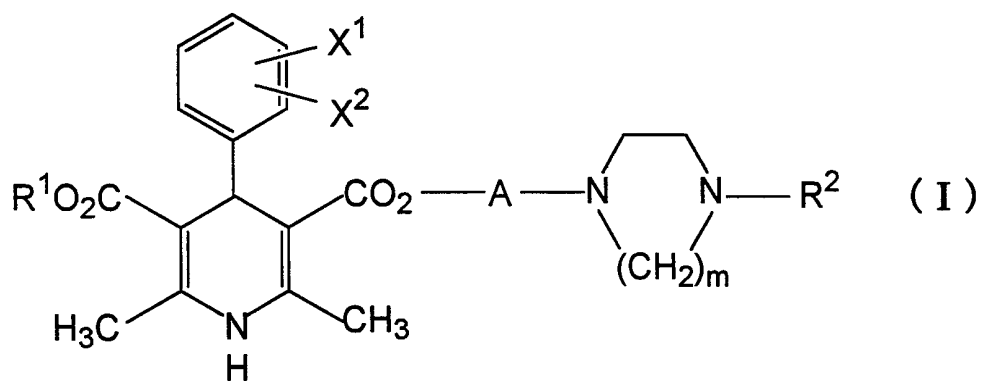
2 7. 網脈絡膜疾患の予防または治療用である請求の範囲 2 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の使用。

2 8. 眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬が眼局所投与用である請求の範囲 2 7 に記載の使用。

2 9. 眼循環障害眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬が点眼剤である請求の範囲 2 8 に記載の使用。

3 0. 眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬が眼軟膏である請求の範囲 2 8 に記載の使用。

3 1. 一般式 (I)



(式中、X¹およびX²は、同一または異なって水素原子、フルオロメチル、フルオロメトキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを、R¹は低級アルキル基を、R²はアシル、アルコキシカルボニル、アシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ニトラトアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを、Aは2個のアルキルの結合した炭素原子を有する総炭素原子数5以上のアルキレンを、mは1~3の整数

を表す) で表される 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩、および医薬的に許容される担体を含有する眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用医薬組成物。

32. 眼の神経細胞障害が、該細胞内のカルシウム量の増大によって引き起こされるものである請求の範囲 31 に記載の医薬組成物。

33. R^2 がアシルアルキル、N-アルキル置換カルバモイルアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロ環-アルキル、ハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求の範囲 31 に記載の医薬組成物。

34. R^2 がアルケニルまたはアルキニルである請求の範囲 31 に記載の医薬組成物。

35. A が 2 個のアルキルの結合した炭素原子を有する、総炭素原子数 5 ~ 10 のアルキレンである請求の範囲 31 に記載の医薬組成物。

36. 1, 4-ジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩が 3-(4-アリル-1-ピペラジニル)-2, 2-ジメチルプロピルメチル 2, 6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート・2 塩酸塩である請求の範囲 31 に記載の医薬組成物。

37. 網脈絡膜疾患の予防または治療に用いられる請求の範囲 31 ~ 36 のいずれかに記載の医薬組成物。

38. 眼局所投与用である請求の範囲 37 に記載の医薬組成物。

39. 点眼剤の形態である請求の範囲 38 に記載の医薬組成物。

40. 眼軟膏の形態である請求の範囲 38 に記載の医薬組成物。

41. 請求の範囲 31 に記載の医薬組成物、および該医薬組成物を眼循環障害以外の要因により引き起こされる眼の神経細胞障害に起因する視機能低下の抑制用途に使用できる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

図 1

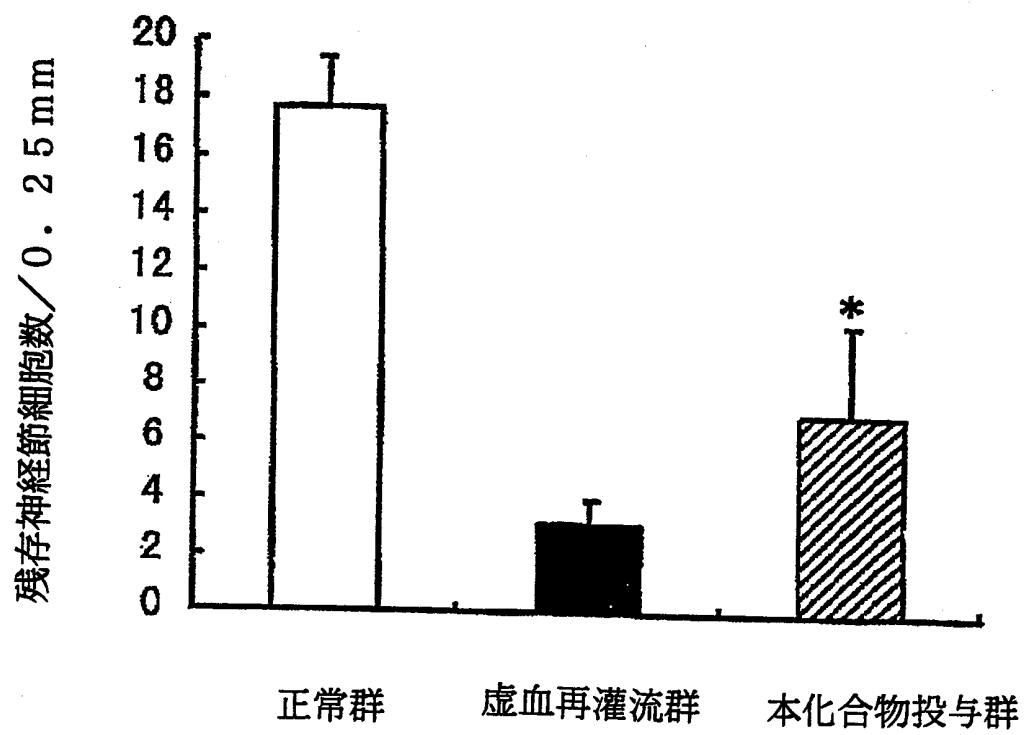
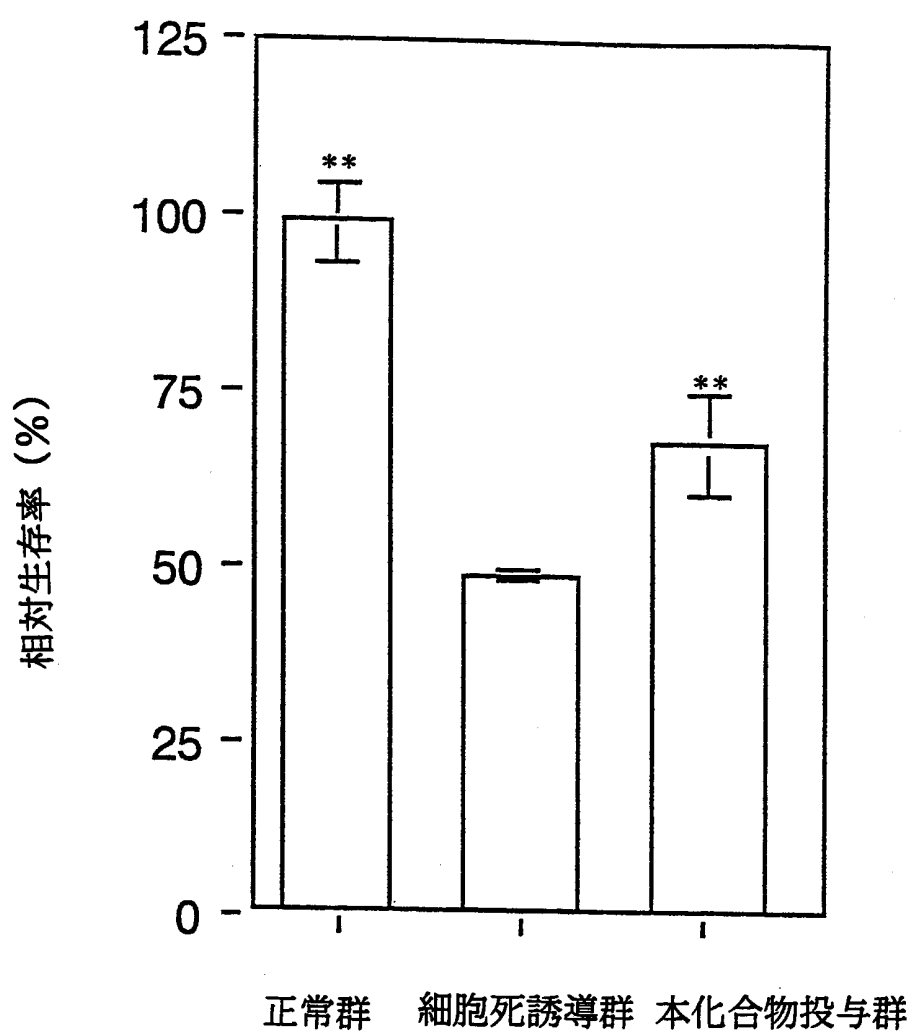


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/496, A61P27/02//C07D211/90

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/496

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/18471, A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 May, 1998 (07.05.98) & EP, 968716, A1	1-10, 21-41
A	Miyoko Ota, "Endothelin - 1 Katogan Junkan Shougai Model no VEP ni taisuru Atarashii Ca ² + Kikkou-yaku Tengan no Kouka", <i>Jounal of Osaka Ika Daigaku</i> , Vol. 57 (3), 50-57 (1998)	1-10, 21-41
A	JP, 3-145464, A (Kyoto Yakuhin Kogyo K.K.), 20 June, 1991 (20.06.91) (Family: none)	1-10, 21-41
A	WO, 93/23082, A1 (Alcon Laboratories, Inc.), 07 September, 1995 (07.09.95) & EP, 639986, A1 & AU, 9342467, A & JP, 7-508030, A	1-10, 21-41
A	EP, 289746, A2 (Kyoto Yakuhin Kogyo K.K.), 09 November, 1988 (09.11.88) & JP, 63-225355, A & US, 4937242, A & AU, 8812519, A	1-10, 21-41

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 June, 2000 (27.06.00)Date of mailing of the international search report
11 July, 2000 (11.07.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02348

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 11 to 12 relates to a method for treatment of the human body by therapy or surgery, stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, A61P27/02//C07D211/90

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/18471, A1 (千寿製薬株式会社), 7. 5月. 1998 (07. 05. 98) & EP, 968716, A1	1-10, 21-41
A	太田美代子、「エンドセリン-1家兎眼循環障害モデルのVEPに 対する新しいCa ²⁺ 拮抗薬点眼の効果」、大阪医科大学雑誌、Vol. 57(3), 50-57(1998)	1-10, 21-41
A	JP, 3-145464, A (京都薬品工業株式会社), 20. 6 月. 1991 (20. 06. 91) ファミリーなし	1-10, 21-41

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 06. 00

国際調査報告の発送日

11.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野紹英印

4P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 93/23082, A1 (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド), 7. 9月. 1995 (07. 09. 95) & EP, 639986, A1 & AU, 9342467, A & JP, 7-508030, A	1-10, 21-41
A	EP, 289746, A2 (京都薬品工業株式会社), 9. 11 月. 1988 (09. 11. 88) & JP, 63-225355, A & US, 4937242, A & AU, 8812519, A	1-10, 21-41

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。