

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-154320

(P2005-154320A)

(43) 公開日 平成17年6月16日(2005.6.16)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4745	A 6 1 K 31/4745	4 C O 6 5
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 7 6
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	4 C O 8 6
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-393249 (P2003-393249)	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社
(22) 出願日	平成15年11月25日 (2003.11.25)		東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
		(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100089048 弁理士 浅野 康隆
		(74) 代理人	100101317 弁理士 的場 ひろみ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼疾患治療薬

(57) 【要約】

【課題】シグマ受容体と結合して網膜の虚血による細胞障害の治療に有用な眼疾患治療薬の提供。

【解決手段】2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - b] キノリン - 1 - オン又はその塩を有効成分とする眼疾患治療薬。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - b] キノリン - 1 - オン又はその塩を有効成分とする眼疾患治療薬。

【請求項 2】

網膜細胞障害治療薬である請求項 1 記載の眼疾患治療薬。

【請求項 3】

緑内障治療薬である請求項 1 記載の眼疾患治療薬。

【請求項 4】

点眼薬である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の眼疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、網膜の虚血による細胞障害、特に緑内障の治療に有用な眼疾患治療薬に関する。

【背景技術】**【0002】**

緑内障は眼圧の上昇に起因して視神経が圧迫されて、視神経萎縮を起し、最終的に視野障害、失明にいたる疾患である。緑内障の治療は、眼圧上昇を抑制して間接的に視野障害を防止、予防することにより行われている。しかし、近時、眼圧が上昇しないにも拘わらず視野変化を生ずる疾患が、日本人に多いことから、その治療方法の開発が注目されている。この疾患は正常眼圧緑内障と呼ばれ、網膜の視神経が網膜血流循環障害を受け視野欠損が生ずる疾患である。

【0003】

眼の網膜には、シグマ受容体が存在することが知られている（非特許文献 1 , 2）。シグマ受容体はグルコースの利用、神経保護作用、抗神経病作用、抗うつ作用、抗不安作用、抗痴呆作用、抗痙攣作用、薬物依存拮抗作用、鎮咳作用、止瀉作用、抗炎症作用、涙液蛋白放出刺激作用、中枢性排尿反射抑制作用等を示すことから、多様な生理作用に係っていることが窺い知れ、シグマ受容体に作用する化合物は新規作用機序をもつ新薬開発のターゲットとして注目されている（非特許文献 3）。

シグマ受容体リガンドが網膜細胞に対する興奮性アミノ酸誘発細胞毒性抑制作用をもつことから、シグマ受容体作動薬は、網膜動脈の閉塞、網膜血色素異常、糖尿病性網膜症、緑内障等の病態時に見られる網膜の虚血による細胞障害の治療薬になると考えられている（非特許文献 4）。

【0004】

一方、2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - b] キノリン - 1 - オンは、強いアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、老年性痴呆症、アルツハイマー病等の記憶障害の治療に有用であることが知られている（特許文献 1）が、シグマ受容体に対する作用については全く知られていない。

【特許文献 1】特公平 6-76401 号公報

【非特許文献 1】 Pingping, Z., et al : Brain Res. 576 , 168-172 (1999)

【非特許文献 2】 Senda, T., et al : Exp. Eye Res. 64 , 857-860 (1997)

【非特許文献 3】 鍋島俊隆、村岡 勲 : 日薬理誌、114 , 3-11 (1999)

【非特許文献 4】 亀井淳三 : 日薬理誌、114 , 35-41 (1999)

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

本発明の目的は、シグマ受容体と結合して網膜の虚血による細胞障害、特に緑内障の治

10

20

30

40

50

療に有用な眼疾患治療薬を提供することにある。

【0006】

本発明者は、網膜の虚血による細胞障害の治療に有用なシグマ受容体と結合する化合物を種々探索したところ、特定のキノリン誘導体がシグマ1受容体リガンドであって、網膜の虚血による細胞障害の治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-9-メトキシ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン又はその塩を有効成分とする眼疾患治療薬を提供するものである。

【発明の効果】

【0007】

本発明の眼疾患治療薬は、その有効成分である2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-9-メトキシ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン又はその塩が眼の網膜のシグマ受容体と結合し、網膜動脈の閉塞、網膜色素異常、糖尿病性網膜症、緑内障等の病態時に見られる網膜の虚血による細胞障害の治療、特に緑内障の治療に有効である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明で使用する2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-9-メトキシ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン(以下、化合物Aと記載することがある)は、例えば、特許文献1に記載の方法でアントラニル酸類から製造される。

【0009】

化合物Aの塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸塩及び酢酸、シュウ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸塩が挙げられる。

【0010】

本発明の眼疾患治療薬は、化合物A又はその塩を、そのまま又は必要により他の眼疾患治療剤及び適宜使用される任意成分と混合して調製される。

本発明の眼疾患治療薬に含有される化合物A又はその塩以外の眼疾患治療剤としては、塩酸ピロカルピン等のコリン作動薬；臭化ジスチグミン等のコリンエステラーゼ阻害薬；マレイン酸チモール等の遮断薬；塩酸ドルゾラミド等の炭酸脱水素酵素阻害薬；ラタノプロスト等のプロスタグランジンF₂誘導体；塩酸アブラクロニジン等の α_2 刺激薬等が挙げられる。

【0011】

一般的に使用される任意成分としては、滅菌精製水等の水；エタノール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコール等の溶剤；塩化ナトリウム、ソルビトール、マンニトール、グリセリン等の等張化剤；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、亜硫酸塩等のキレート剤(安定化剤)；亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸等の還元剤；パラベン類(パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)、逆性石鹼類(塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム等)、アルコール誘導体(クロロブタノール、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール等)、有機酸及びその塩類(デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸又はその塩類等)、フェノール類(パラクロルメトキシフェノール、パラクロルメタクレゾール等)等の保存剤；ヨウ化ナトリウム、ニコチン酸ナトリウム等の溶解補助剤；ポリソルベート80、20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、塩化ベンザルコニウム、アルキル硫酸エステルナトリウム等の界面活性剤；リン酸二水素一ナトリウム、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸二水素一カリウム、リン酸一水素二カリウム、イプシロンアミノカプロン酸、グルタミン酸ナトリウム、ホウ酸等の緩衝剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、メチルセルロース、ヒドロキシプロ

10

20

30

40

50

ピルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の粘稠剤；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴール（ポリエチレングリコール）、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリソルベート80等の懸濁化剤；乳糖、白糖、ブドウ糖等の糖類；デンプン糊、アラビアゴム、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の結合剤；デンプン、寒天、炭酸カルシウム等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリコン油等の滑沢剤；塩酸、酢酸、リン酸、水酸化ナトリウム等のpH調整剤；矯味剤；矯臭剤等が挙げられる。

【0012】

本発明の眼疾患治療薬の剤型としては、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、軟膏剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠、点眼剤等を挙げることができる。

投与方法としては、経口投与、組織内投与、静脈内投与、局所投与等が挙げられる。

【0013】

本発明の眼疾患治療薬としては、点眼薬として局所投与するのが特に好ましい。点眼薬は、一般に使用されている製薬剤型、例えば水性点眼薬、水性懸濁点眼薬、粘性点眼薬、可溶化点眼薬等の水性点眼薬の剤型で使用されるのが好ましい。

【0014】

本発明の眼疾患治療薬を、例えば水性点眼薬とする場合は、滅菌精製水に化合物Aを加え、必要に応じ、適当な溶解補助剤等を加えて溶解し、更に必要に応じ、防腐剤、等張化剤、pH調整剤などを加え、除塵、除菌等を行なうことにより調製することができる。

【0015】

本発明の眼疾患治療薬のpHは眼科製剤に許容される範囲内であれば特に限定されず、例えば、pH4～10、更に6～8であるのが好ましい。

【0016】

本発明の眼疾患治療薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、病状等によって異なるが、経口投与の場合は、2-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-9-メトキシ-1H-ピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン又はその塩として2～200mg/日/成人男子、点眼薬等の非経口投与の場合は0.01～20mg/日/成人男子程度が適当である。また、1日2～4回に分割して投与してもよい。

【実施例】

【0017】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0018】

参考例1

ラットの脳組織を用いて次法により調製した細胞膜は、シグマ受容体に特異的に結合する $[^3\text{H}] (+)$ -pentazocineと結合するが、シグマ受容体拮抗薬であるhaloperidolは、その結合を濃度依存的に抑制し、表1に示すような親和性(Ki値；抑制定数)が得られた(DeHaven-Hudkins, D.L., et al: Eur. J. Pharmacol. 227(4), 371-378(1992))。

【0019】

(1) 細胞膜の調製：

使用動物 Hartley系雄性モルモット

モルモットを断頭して摘出した脳を10倍量(重量/体積比)の0.32mol/Lショ糖中でホモジナイズし、900Xg、10分間遠心分離した。上清を採取し、これを22000Xg、20分間遠心分離した。上清を除去し、10倍量の50mmol/Lのトリス-塩酸緩衝液(pH7.4)でホモジナイズした後、37℃、30分間インキュベートした。これを22000Xg、20分間遠心分離した後、上清を除去し、組織濃度100mg/mLになるように、前述のトリス-塩酸緩衝液で再懸濁した。

【0020】

(2) 測定方法:

50 mmol/Lのトリス - 塩酸緩衝液 (pH 7.4) 0.3 mL、細胞膜懸濁液 0.5 mL、 $[^3\text{H}] (+)$ - pentazocine 0.1 mL、haloperidol 0.1 mLを混合し、37、150分間インキュベートした。なお、非特異的結合の測定には、haloperidolを1 $\mu\text{mol/L}$ となるように添加した。その後、溶液は0.5重量%ポリエチレンイミン処理したGF/Bガラスフィルターでろ過し、50 mmol/Lトリス - 塩酸緩衝液 4 mLにて3回洗浄した。GF/Bをバイアルに入れた後、シンチレーションカクテルを加え放射活性を測定した。

【0021】

K_i 値及びHill係数は次の式より求めた(「薬物受容体」高柳一成著; 36~44頁、1990年発行、株式会社南山堂 参照)。

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$$

$$\log(B / B_{max} - B) = n(\log F - \log K)$$

式中の K_i 値は抑制定数、 K_d 値は標識リガンド特異的結合の解離定数、 IC_{50} 値は50%抑制濃度、 n はHill係数(受容体の結合部位の数)、 $[L]$ は放射性リガンド濃度、 B は受容体に結合したリガンド量、 B_{max} は全受容体量、 F は遊離したリガンド L の濃度、 K は半飽和濃度を示す。

ここで、被検体の濃度反応性試験の結果から、50%抑制濃度(IC_{50})と、Scatchardプロットから K_d 値を求めた。また、HillプロットからHill係数を求めた。

【0022】

測定した結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

Haloperidolの受容体に対する親和性

	K_i 値 (nmol/L)	Hill係数
Haloperidol	0.56 ± 0.13	0.89 ± 0.03

データは平均値±標準誤差で表す (n=3)。

【0024】

実施例1 化合物Aのシグマ受容体に対する親和性の測定

(1) 細胞膜の調製:

使用動物 Wistar系雄性ラット

ラットを断頭して摘出した脳を10倍量(重量/体積比)の0.32 mol/Lショ糖中でホモジナイズし、900 Xg、10分間遠心分離した。上清を採取し、これを40000 Xg、15分間遠心分離した。上清を除去し、10倍量の50 mmol/Lのトリス - 塩酸緩衝液 (pH 7.8) でホモジナイズした後、37、30分間インキュベートした。これを40000 Xg、15分間遠心分離した後、上清を除去し、組織濃度100 mg/mLになるように、前述のトリス - 塩酸緩衝液で再懸濁した。

【0025】

(2) 測定方法:

50 mmol/Lのトリス - 塩酸緩衝液 (pH 7.8) 0.1 mL、細胞膜懸濁液 0.25 mL、 $[^3\text{H}] (+)$ - pentazocine 0.1 mL、化合物A 0.05 mLを混合し、25、120

10

20

30

40

50

分間インキュベートした。なお、非特異的結合の測定には、haloperidolを10 $\mu\text{mol/L}$ となるように添加した。その後、溶液は0.1重量%ポリエチレンイミン処理したGF/Bガラスフィルターでろ過し、50 mmol/Lリン酸ナトリウム/カリウム緩衝液3 mLにて3回洗浄した。GF/Bをバイアルに入れた後、シンチレーションカクテルを加え放射活性を測定した。

化合物Aの濃度を変えて求めた化合物Aの $[^3\text{H}](+)$ -pentazocine特異的結合に対する置換曲線を図1に示す。

【0026】

図1より IC_{50} を求めた。Ki値及びHill係数を、参考例1と同様にして算出した。

【0027】

測定した結果を表2に示す。

【0028】

【表2】

化合物Aの受容体に対する親和性

	Ki値 (nmol/L)	Hill係数
化合物A	23.3 ± 1.6	1.20 ± 0.03

データは平均値±標準誤差で表す (n=3)。

【0029】

化合物Aは、シグマ受容体に対し強い親和性を有していた。

【図面の簡単な説明】

【0030】

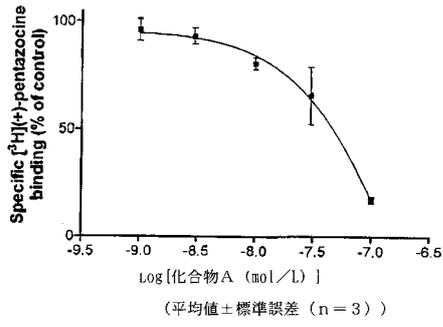
【図1】化合物Aの $[^3\text{H}](+)$ -pentazocine特異的結合に対する置換曲線を示す図である。

10

20

30

【 図 1 】



 フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 當摩 紋子

千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 矢野 憲一

東京都中央区日本橋浜町 2 - 1 2 - 4 エスエス製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK09 LL04 PP13
 4C076 AA12 AA22 BB24 CC10 FF11
 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA16 NA14 ZA33 ZA39 ZB21