



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월11일

(11) 등록번호 10-2200176

(24) 등록일자 2021년01월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/661 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7033957

(22) 출원일자(국제) 2013년05월08일

심사청구일자 2018년05월08일

(85) 번역문제출일자 2014년12월03일

(65) 공개번호 10-2015-0035566

(43) 공개일자 2015년04월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/040194

(87) 국제공개번호 WO 2013/169939

국제공개일자 2013년11월14일

(30) 우선권주장

61/644,268 2012년05월08일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2011506416 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 34 항

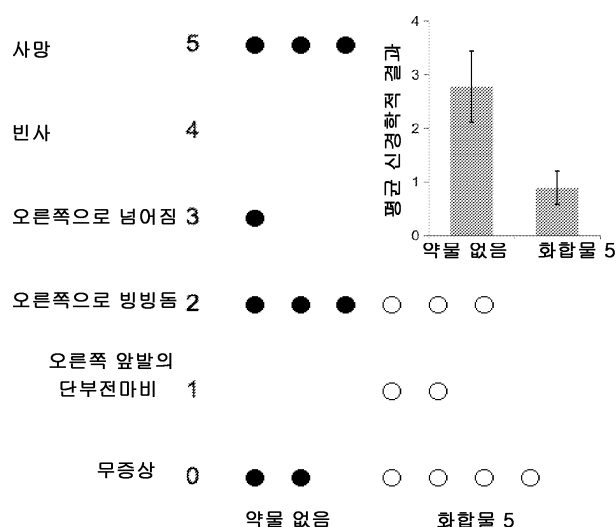
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 신규 방법

(57) 요약

본 발명은 아쿠아포린-매개된 상태, 예컨대, 물 불균형의 질환, 예를 들어 부종(특히 예컨대, 외상 또는 허혈성 뇌졸중에 따른 뇌 및 척수의 부종, 뿐만 아니라 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 및 루푸스 뇌염과 (뒷면에 계속)

대표도 - 도13



연관된 부종, 뿐만 아니라 미소중력 및/또는 방사선 노출의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 망막 부종), 뿐만 아니라 저나트륨혈증 및 과잉 체액 저류, 및 질환 예컨대 간질, 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 및 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 및 시신경 척수염, 뿐만 아니라 편두통의 예방, 치료 및 제어 위한 아쿠아포린-4 또는 아쿠아포린-2의 선택적 아쿠아포린 저해제, 예컨대, 특정 페닐벤자미드 화합물의 용도, 뿐만 아니라 아쿠아포린 저해제를 식별하기 위한 신규 검정에 관한 것이다.

(72) 발명자

맥거크 폴 로버트

미국 44106-3008 오하이오주 클리블랜드 스위트
270 시더 애비뉴 11000

홀 크리스토퍼 에이치

미국 44106-3008 오하이오주 클리블랜드 스위트
270 시더 애비뉴 11000

보란 윌터 에프

미국 44106-3008 오하이오주 클리블랜드 스위트
270 시더 애비뉴 11000

(56) 선행기술조사문헌

US20080176822 A1

US20120039805 A1

KR1020050019739 A*

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 292,
제H530-H538쪽(2007.) 1부.*

Cardiovasc Res. 63, 제51-59쪽(2004.) 1부.*

Expert opin Ther Targets. 12(12), 제1469-1476
쪽(2008.) 1부.*

J Invest Dermatol. 127, 제855-863쪽(2007.) 1
부.*

J Neuroinflamm. 8:107, 제1-13쪽(2011.) 1부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

61/651,778 2012년05월25일 미국(US)

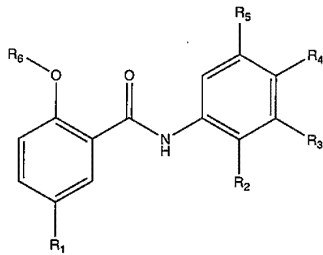
61/799,606 2013년03월15일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

세포독성 뇌부종, 척수 부종, 망막 부종, 시신경 부종, 심장 부종, 시신경 척수염, 저나트륨혈증 및 망막 허혈에서 선택되는, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료 또는 제어를 위한 약학 조성물로서, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 식 1a의 화합물을 포함하는 약학 조성물:



식 중, R₁은 할로 및 할로겐화된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고,

R₂ 및 R₄은 H이고,

R₃ 및 R₅는 할로 및 할로겐화된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고; 및

R₆은 H 및 -P(=O)(OH)₂로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁은 클로로 및 브로모로부터 선택되고;

R₃ 및 R₅는 양자가 트리플루오로메틸이며;

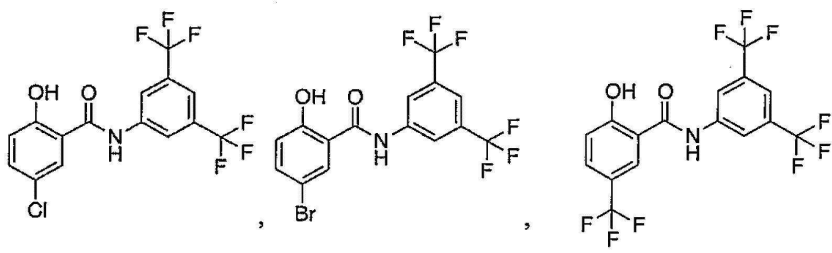
R₂, R₄ 및 R₆은 모두 H인 약학 조성물.

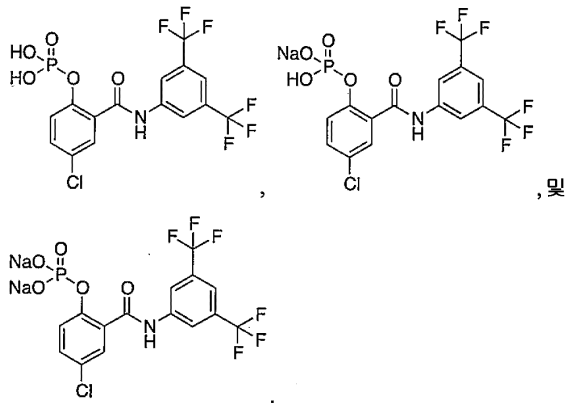
청구항 3

제1항에 있어서, R₆은 -P(=O)(OH)₂인 약학 조성물.

청구항 4

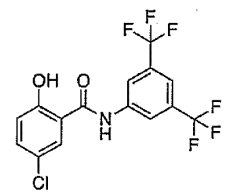
제1항에 있어서, 식 1a의 화합물이 하기로부터 선택되는 것인 약학 조성물:





청구항 5

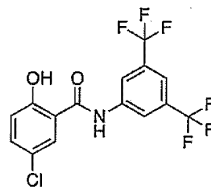
제1항에 있어서, 식 1a의 화합물이 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 약학 조성물.



인

청구항 6

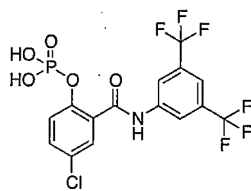
제5항에 있어서, 식 1a의 화합물이 유리 형태의



인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 식 1a의 화합물이 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의



인 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 상태가 세포독성 뇌부종인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 외상, 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 미소중력 노출, 방사선 노출, 침습성 중추 신경계 시술, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 또는 루푸스 뇌염의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 뇌졸중의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 허혈성 뇌졸중의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 두부 외상의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 외상성 뇌손상의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 15

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 저산소증의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 저산소증이 심정지 또는 그 밖의 뇌의 혈액 관류의 차단에 의해 야기되는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 저산소증이 뇌졸중에 의해 야기되는 것인 약학 조성물.

청구항 18

제8항에 있어서, 환자가 뇌졸중 또는 두부 손상을 겪고 12 시간 이내에 약학 조성물에 의한 치료를 개시하는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제8항에 있어서, 환자가 뇌졸중 또는 두부 손상을 겪고 6 시간 이내에 약학 조성물에 의한 치료를 개시하는 것인 약학 조성물.

청구항 20

제8항에 있어서, 환자가 뇌졸중 또는 두부 손상을 겪고 3 시간 이내에 약학 조성물에 의한 치료를 개시하는 것인 약학 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 상태가 척수 부종, 망막 부종, 시신경 부종, 저산소증의 결과 생기는 세포독성 뇌부종, 또는 심장 부종인 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 질환 또는 상태가 척수 부종인 약학 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 척수 부종이 척수 외상의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 척수 외상이 척수 압박인 약학 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 환자가 척수 손상을 겪고 12 시간 이내에 약학 조성물에 의한 치료를 개시하는 것인 약학 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 환자가 척수 손상을 겪고 6 시간 이내에 약학 조성물에 의한 치료를 개시하는 것인 약학 조성물.

청구항 27

제22항에 있어서, 환자가 척수 손상을 겪고 3 시간 이내에 약학 조성물에 의한 치료를 개시하는 것인 약학 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, 질환 또는 상태가 심장 부종인 약학 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 심장 부종이 심장 허혈 또는 그 밖의 심장내의 혈류의 차단 결과 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 30

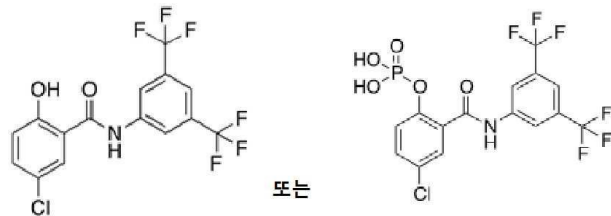
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 저나트륨혈증이 심부전, 간경변, 신장에 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과 생기는 것인 약학 조성물.

청구항 31

제8항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 비개방성 두부 외상의 결과로서 생기는 것인 약학 조성물.

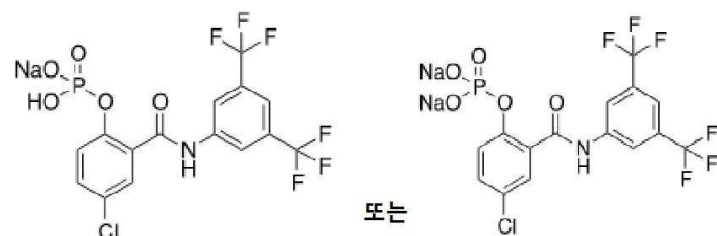
청구항 32

세포독성 뇌부종을 치료 또는 제어하기 위한 약학 조성물로서, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 식의 화합물을 아쿠아포린 활성을 저해하는데 효과적인 양으로 포함하는 약학 조성물:



청구항 33

제32항에 있어서, 약학 조성물은 하기 식의 화합물을 포함하는 것인, 약학 조성물:



청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 세포독성 뇌부종이 허혈성 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 비개방성 두부 외상 또는 저산소증의 결과로서 생기는 것인, 약학 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 요지는 2012년 5월 8일자로 출원된 미국 가출원 61/644,268, 2012년 5월 25일자로 출원된 미국 가출원 61/651,778, 및 2013년 3월 15일 출원된 미국 가출원 61/799,606에 관한 것이며, 이들 각각의 내용은 본원에서 참고로 인용된다.

[0002] 본 발명은 아쿠아포린-매개 상태, 예컨대, 물 불균형의 질환, 예를 들어 부종(특히 예컨대, 외상 또는 허혈성 뇌졸중에 따른 뇌 및 척수의 부종, 뿐만 아니라 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 및 루푸스 뇌염과 연관된 부종, 뿐만 아니라 미소중력 및/또는 방사선 노출의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 망막 부종), 뿐만 아니라 저나트륨혈증 및 과잉 체액 저류, 및 질환 예컨대 간질, 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 및 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 및 시신경 척수염, 뿐만 아니라 편두통의 예방, 치료 및 제어를 위한 예컨대 아쿠아포린-4 또는 아쿠아포린-2의 선택적 아쿠아포린 저해제, 예컨대, 특정 페닐벤자미드 화합물의 용도, 뿐만 아니라 아쿠아포린 저해제를 식별하기 위한 신규 검정에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 아쿠아포린은 세포의 안 및 밖으로 물의 흐름을 중재하는 분자 물 채널로서 작용하는 세포막 단백질이다. 세포막을 가로질러 어느 정도의 물의 수동적 확산 또는 삼투가 있지만, 세포의 안 및 밖으로 물의 신속하고 선택적인 수송은 아쿠아포린을 포함한다. 이들 물 채널은 세포의 안 및 밖에서 물 분자를 선택적으로 수행하는 한편, 이온 및 기타 용질의 통과를 차단하며, 이에 의해 세포의 막 전위를 유지한다. 아쿠아포린은 박테리아에서 동물, 식물, 거의 모든 생명체에서 발견된다. 인간에서는, 그들은 신체 전체의 세포에서 발견된다.

[0004] 뇌부종(CE)은 뇌관류 감소에 상응하는 증진된 뇌내 압력(ICP)을 초래할 수 있으므로, 뇌졸중 손상, 및 잠재적으로 영구적 또는 치명적 뇌 손상에 주요 요인이다. 부종은 또한 예를 들어, 외상성 뇌 및 척수 손상, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 및 루푸스 뇌염에서 CNS 손상의 원인이된다. 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상에 이은 일반적으로 3일의 최대 ICP의 기간을 생존한 환자는 생존 가능성이 높다. 불행하게도, 단지 몇몇 치료 옵션이 CE에 대하여 이용할 수 있으며, 이들은 제한된 효능이 있다.

[0005] 혈청 나트륨 레벨 ≤ 135 mM을 특징으로 하는 저나트륨혈증은 전국 병원이 15-20%의 발생을 보고하는 전해질 불균형의 가장 일반적인 형태이다. 연관된 체액 저류는 심부전(HF), 간경변, 신장에, 및 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 증상이 있다. 다양한 이뇨제는 HF와 연관된 울혈 치료에 사용된다. 헨레(Henle)의 두꺼운 오름 루프에서 Na/K/Cl 공수송체를 저해하므로, 루프 이뇨제는 뇨(urine)로부터 Na^+ 및 Cl^- 재흡수를 감소시킴으로써 나트륨 뇨 배설 향진을 야기한다. 저나트륨혈증에 대한 대체 요법은 AQP2의 바소프레신-유도 수송을 저해함으로써 물 재흡수를 저해하는, 바소프레신 수용체 길항제의 사용이다. 불행하게도, 루프 이뇨제 및 바소프레신 수용체 길항제 양자는 원하는 생리학적 결과를 향하여 간접적으로 작용한다. 이상적인 약물은 물의 재흡수를 직접적으로 차단하고, 이에 따라 상류 이펙터(effectors)에 의해 유발된 잠재적인 부효과를 최소화하지만, 이러한 약물은 현재 알려져 있지 않다.

[0006] 간질은 재발성 발작을 특징으로 하는 뇌 장애이다. 발작은 어느 정도의 일시적 뇌 기능장애의 결과로서 일어나는 교란된 뇌 작용 때문에 발생한다. 발작은 의식의 통제할 수 없는 동요 및 손실을 야기할 수 있지만, 더 일반적으로, 발작을 경험한 사람은 이동을 중지하거나 또는 무슨 일이 일어났는지 인식하지 못하게된다. 항경련제는 간질을 치료하기 위해 사용될 수 있지만, 항경련제는 간질이 있는 모든 사람에 대하여 효과적인 것은 아니다.

[0007] 허혈은 조직에 혈액의 공급이 중단되거나 또는 불충분한 것을 특징으로 하는 상태이다. 망막 허혈은 망막으로의 혈액의 공급 부족으로 인해 발생한다. 혈관 폐색(vascular occlusion), 녹내장, 및 당뇨 망막병증은 망막 허혈과 연관되며, 시각 장애 및 실명을 유발하는 망막 부종 및 신경절 세포 사멸을 생성할 수 있다. AQP4는 망막내의 킬러 세포에서 발현된다. 상대적으로 비효과적인 치료로 인하여, 망막 허혈은 일반적으로 시각 장애 및 실명을 야기하는 것으로 남아있다.

[0008] 심근 허혈은 하나 이상의 관상 동맥의 막힘 또는 수축에 의해 야기되는 상태이며, 예컨대 죽상경화 반(atherosclerotic plaque) 폐색 또는 과열과 함께 발생할 수 있다. 심근 경색, 심장 마비는 심근 허혈이 임계역치를 초과하고, 정상 작동 기능 및 항상성을 유지하도록 고안된 심근 세포 복원 메커니즘을 압도할 때 발생한다. 심근 경색은 전세계적으로 사망율(mortality) 및 이환율(morbidity)의 원인을 유발하는 것으로 남아있다. 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 및 울혈성 심부전의 치료에 효과적인 화합물은 유용한 의약품이 될 것이다.

[0009] 페닐벤자미드 화합물은 의약품으로 공지되어 있다. 페닐벤자미드는 혼충을 치료하기 위해 사용되는 구충제인 화

합물 예컨대 니클로사미드(5-클로로-N-(2-클로로-4-니트로페닐)-2-히드록시벤즈아미드)를 포함하지만, 아쿠아포린에 효과적인 것으로 알려지지지는 않았다. 미국 특허 공보 US 2010/0274051 A1(이의 내용은 본원에서 참고로 인용됨)은 IKK- β 의 선택적 저해를 통한 NF- κ B 저해에 유용한 것으로서 특정 페닐벤자미드를 기술하고 있으며, 한편 US 7,626,042(또한 본원에서 참고로 인용됨)은 이러한 화합물의 O-아실 유도체를 개시하고 있고, 한편 US 7,700,655(또한 본원에서 참고로 인용됨)는 알레르기 질환의 치료에 유용한 특정 페닐벤자미드를 기술한다. 이들 특허 출원은, 그러나 뇌부종 또는 물 불균형(아쿠아레스시스) 또는 아쿠아포린에 관한 어떠한 것도 개시하지 않는다.

[0010] 2004 논문에서, 한 그룹은 쥐 심근 허혈/재관류 손상 모델에서 IKK 인산화 차단인 N-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-5-클로로-2-히드록시-벤즈아미드의 효능을 의도적으로 조사하였다. Onai, Y. 등의 "Inhibition of IKK B Phosphorylation in Cardiomyocytes Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury" Cardiovascular Research, 2004, 63, 51-59. 이 그룹은 몇몇 활성을 보고하였다. 그러나, 후속하여, 활성 효과를 확인할 수 없었으며 이에 따라 N-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-5-클로로-2-히드록시-벤즈아미드는 인간에서 이러한 징후에 대하여 추진하지 않았다.

[0011] 본 발명에 앞서, 검증된 특성의 아쿠아포린, 예를 들어 AQP4 또는 AQP2 저해제가 공지되어 있지 않았다. 특정 항간질제 또는 술폰아미드 약물(예컨대, 아세틸살파닐아미드, 아세타졸아미드, 6-에톡시-벤조티아졸-2-술폰아미드, 토피라메이트, 조니사미드, 페니토인, 라모트리진, 및 수마트립탄)은 AQP4의 가능한 저해제인 것으로 원 포인트 보고되었지만, 이것은 후에 잘못된 것으로 판명되었다. Yang, 등, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2008) 16: 7489-7493. AQP2의 직접적인 저해제는 보고되어 있지 않다. 치료학적으로 유용한 아쿠아포린 저해제에 대한 조사는 효과적으로 높은 처리량의 스크리닝 검정의 부족에 의해, 뿐만 아니라, 검정(assays)을 전개 및 입증하고, 포지티브 제어 또는 결합 컴페티터로서의 역할을 위한 매우 선택적인 저해제의 부족에 의해 방해되었다.

[0012] 물 불균형의 질환, 예컨대 부종, 예를 들어 뇌부종, 및 물 보유 및 저나트륨혈증, 뿐만 아니라 질환 예컨대 간질, 망막 허혈, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 및 시신경 척수염, 뿐만 아니라 편두통의 치료 및 제어를 위한 개선된 접근에 대한 상당한 필요가 있다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 아쿠아포린-매개된 상태, 예컨대, 물 불균형의 질환, 예를 들어 부종(특히 예컨대 외상 또는 허혈성 뇌졸중에 이은 뇌 및 척수의 부종, 뿐만 아니라 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독(water intoxication), 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 및 루푸스 뇌염과 연관된 부종, 뿐만 아니라 미소중력 및/또는 방사선 노출의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자(spinal tap), 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 망막 부종, 뿐만 아니라 예컨대 소생 기간 전에 저산소증으로 인한 대사 산증 (예컨대 젖산 산증)의 전개와 관련된 심정지의 결과로서 일어나는 뇌 팽윤), 뿐만 아니라 저나트륨혈증 및 과잉 체액 저류(excess fluid retention), 뿐만 아니라 질환 예컨대 간질, 안압 이상 또는 조직 수화와 연관된 망막 허혈 및 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 및 시신경 척수염, 뿐만 아니라 편두통의 예방, 치료 및 제어를 위한 선택적 아쿠아포린 저해제, 예컨대, 아쿠아포린-4 또는 아쿠아포린-2의 용도를 제공한다.

[0014] 본 발명은 아쿠아포린, 특히 AQP4 및 AQP2를 저해하기 위한 특정 페닐벤자미드의 용도를 더 제공한다.

[0015] 본 발명은, 특히, 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태, 예컨대, 물 불균형의 질환 또는 상태 및 기타 질환, 예를 들어,

[0016] 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증(일반적인 전신 저산소증 및 심정지로 인한 저산소증 포함), 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 루푸스 뇌염, 또는 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종 또는, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종; 또는

[0017] 미소중력 및/또는 방사선 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종; 또는

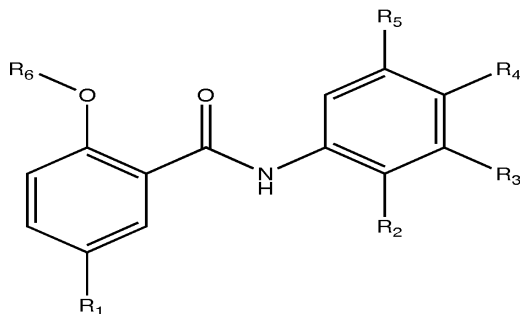
[0018] 망막 부종; 또는

[0019] 예컨대, 심부전(HF), 간경변, 신장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 또는 과잉 체액 저류; 또는

[0020] 간질, 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 또는 시신경 척수염;

[0021] 또는 편두통의 치료 또는 제어 방법을 제공하며,

[0022] 유효량의 아쿠아포린 저해제, 예컨대, AQP2의 저해제 또는 AQP4, 예를 들어 페닐벤자미드, 예컨대, 니클로사미드 또는 US 2010/0274051 A1 또는 US 7,700,655에 기술된 바와 같은 식(I)의 화합물, 예컨대, US 2010/0274051에서 명시된 바와 같은 화합물 번호1-223 또는 US 7,700,655에서 명시된 바와 같은 화합물 번호 301-555로부터 선택된, 예컨대, 거기에서 명시된 바와 같은 일반식(I), (I-1), (I-2), (I-3), 및 (I-4)의 화합물, 또는 US 7,626,042에서 기술된 바와 같은 식(I)의 화합물, 예컨대, 거기에서 명시된 바와 같은 화합물 번호1-151로부터 선택된 식(I)의 화합물; 예를 들어 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기식 1a의 화합물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다 :

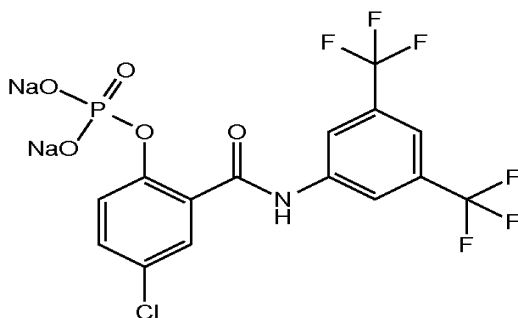


[0023]

[0024] (식중, R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H, 할로, 할로겐화된 C₁₋₄알킬(예컨대, 트리플루오로메틸), 및 시아노로부터 선택되고; 및 R₆는 H 및 생리학적으로 가수분해가능한 및 허용가능한 아실기로부터 선택된다)

[0025] 본 발명은 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 고장성(hypertonic) 또는 저장성(hypotonic) 용액의 대조 세포 집단에 대한 아쿠아포린-발현 세포 집단의 반응을 측정하는 것을 포함하는 특정 아쿠아포린을 식별하기 위한 높은 처리량의 검정을 더 제공한다.

[0026] 본 발명은 하기식의 화합물을 더 제공한다:



[0027]

[0028] 본 발명의 더 많은 적용 가능 분야는 이하 제공되는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타내는 상세한 설명 및 구체적인 실시예는 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니며 단지 예시의 목적으로 의도 된 것으로 이해되어야한다.

도면의 간단한 설명

[0029] 본 발명은 상세한 설명 및 첨부한 도면으로부터 더 완전히 이해될 것이다, 상기에서 이해될 것이며, 여기에서 :
도 1은 아쿠아포린-4(도 1A) 및 아쿠아포린-2(도 1B) 매개된 세포 부피 변화 검정, 및 이들 아쿠아포린에 대한 화합물 3(R₁, R₃ 및 R₅는 각기 클로로이고, 및 R₂, R₄ 및 R₆은 H인 식 1a의 화합물)의 저해 효과의 결과를 나타낸다.

도 2는 AQP-1, AQP-2, AQP-4-M1, AQP-4-M23, 및 AQP-5에 대한 화합물 3의 특이성을 나타낸다.

도 3은 정제된 AQP4b에 결합하는 [3H]-표지 화합물 4(R₁, R₃ 및 R₅는 각기 트리플루오로메틸이고, R₂, R₄ 및 R₆은 H인 식 1a의 화합물)에 대한 험멜-드라이어(Hummel-Dryer) 스타일 검정을 나타낸다.

도 4는 0.76mg/kg 화합물 1(R₁은 클로로이고, R₃ 및 R₅는 각기 트리플루오로메틸이며, R₂, R₄ 및 R₆은 H인 식 1a의 화합물)을 사용한 물 독성 마우스 모델에 대한 퍼센트 생존 곡선을 나타낸다.

도 5는 화합물 1을 사용한 뇌의 물 함량에 의해 구하여진 마우스 물 독성 모델에서 뇌부종 형성의 저해를 나타낸다.

도 6은 n=14 마우스/치료를 사용한 MRI 뇌 용량 분석에 의한 마우스 물 독성 모델에서 화합물 1에 의한 뇌부종 형성의 저해를 나타낸다. 부종 형성의 시간 코스는 0.76mg/kg에서 화합물 1과 약물 없음의 비교를 나타낸다. 5.67분에서 첫 번째 시점은 첫 번째 주사 후 스캔 동안 뇌의 중앙에서 스캔 슬라이스와 일치한다. 다른 시점은 유사한 방식으로 배치된다. 자료는 단일 지수 방정식에 적합하다:

$V/V_0 = V_i + dV_{\max}(1 - e^{-kt})$; 식중 V/V_0 = 상대 뇌 용량, V_i = 초기 상대 뇌 용량, dV_{\max} = 상대 뇌 용량의 최대 변화, k = 1차 속도 상수(min^{-1}), 및 t = 시간(분)이다.

도 7은 높은 처리량 스크리닝을 위해 사용된 칼세인(calcein) 형광 종점 검정을 나타낸다.

도 8은 세포 파열 아쿠아포린 검정(Cell Bursting Aquaporin Assay)을 사용한 히트 검증을 나타낸다; 삽입도는 화합물 3의 구조를 나타낸다.

도 9는 0.76mg/kg에서 화합물 1을 사용한 마우스 물 독성 모델의 두개내압(ICP) 감소를 나타낸다.

도 10은 화합물 5(R₁은 클로로이고, R₃ 및 R₅는 각기 트리플루오로메틸이며, R₂ 및 R₄는 H이고, 및 R₆은 P(=O)(O)₂인 이나트륨염 형태의 식 1a의 화합물)로부터 전환된 화합물 1의 혈장 및 혈청을 나타낸다.

도 11은 허혈성 뇌졸중의 마우스 중뇌 동맥 폐색(middle cerebral artery occlusion)(MCAo) 모델을 나타낸다.

도 12는 마우스 중뇌 동맥 폐색(MCAo) 모델에서 반구형 뇌 용량의 상대적인 변화를 나타낸다.

도 13은 염수(약물 없음, -) 또는 화합물 5(o)로 치료된 마우스에서 MCAo에 따른 신경학적 성과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 하기의 바람직한 실시양태의 설명은 본질적으로 단지 예시적일 뿐이며, 본 발명, 그의 적용, 또는 용도를 제한하고자 하는 것은 아니다.

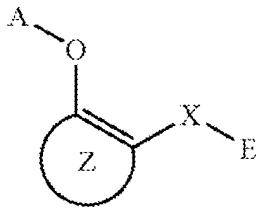
[0031] 아쿠아포린-4(AQP4)의 발현은 외상, 뇌졸중 및 물중독의 동물 모델 뿐만 아니라 인간 악성 뇌종양에 대하여 상향제어된다. 아쿠아포린-4(AQP4)는 뇌 및 척수 부종의 전개에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타난다. AQP4는 BBB 및 아교세포 경계(*glia limitans*)를 가로지르는 물 이동을 위한 기본 경로를 제공한다. AQP4 유전자 없는 AQP4 녹아웃(knockout) 마우스는, 허혈성 뇌졸중, 물 독성, 세균성 수막염, 및 척수 압박의 모델에서 야생형 마우스와 비교하여 향상된 생존율을 갖는다.

[0032] 뇌부종(CE)은 일반적으로 두 가지 주요 범주로 나뉜다: 혈관성 및 세포독성. 혈관성 뇌부종은 혈액 뇌 장벽(BBB)에서 침해가 물 및 용질을 뇌 내로 확산하는 것을 허용할 때 발생할 수 있다. AQP4-없는(null) 마우스는 지주막하 출혈의 모델에서 증진된 뇌부종을 갖는 것으로 보고되어 있으며, 이것은 AQP4가 세포간 공간에서 수집된 물의 통관을 위해 필요할 수 있다는 것을 시사한다. 반대로, 세포독성 뇌부종은 파열된 BBB 보다는 차라리 감소된 혈장 삼투질 농도를 초래하는 허혈에 의해 개시될 수 있다. 허혈은 누출 경로를 통해 Na^+ 및 Cl^- 의 흡수를 초래하는 Na-K ATPase 펌프를 느리게 하는 것으로 생각되는 ATP 레벨의 강하일 수 있다. 순 효과는 H₂O를 세포-신경세포 보다 더 정상 세포-로 끌어 당기고 증진된 ICP를 초래하는 세포 삼투 불균형일 수 있다. 허혈성 뇌졸중, 물 독성, 세균성 수막염, 및 척수 압박에 대한 마우스 모델은 이 범주에 속한다. 이들 모델에서, AQP4-없는 마우스는 세포독성 CE의 형성 동안 뇌 내로 물 이동을 위한 중앙 경로로서 AQP4를 가리키는 감소된 CE를 갖는다. 그러나, 세포독성 및 혈관성 부종은 뚜렷하게 구분된 범주를 갖지 않는다; 초기에 세포독성 부종을 야기하는 손상은 후에, 예컨대 수 시간 내지 수일 내에 혈관성 부종이 이어질 수 있다. 이것은 상이한 시간에 뇌

부종에 대하여 상이한 치료를 제시할 수 있다.

- [0033] 전간성 발작에 대한 경향은 상대 세포 및 세포외 공간(ECS) 부피에 관련되는 것으로 보고되어 있다. 고히분성(Hyperexcitability) 및 증가된 간질모양 활성화는 ECS 부피를 감소시키는 저장성 노출로부터 초래되며, 한편 약화된 간질모양 활성화는 고삼투압성 배지로 인해 초래된다. 발작 유도된 세포 팽윤을 차단하는 푸로세미드는 시험관 내 및 생체 내에서 간질모양 활성을 저해하는 것으로 보고되었다. AQP4 녹아웃 마우스는 경련제 펜티렌테테트라졸에 대하여 낮은 발작 감수성을 가지며 및 발작이 해마 내에서 전기 자극에 의해 유발될 때 더 큰 전위 기록(electrographic) 발작 역치를 갖는 것으로 보고되었다. 그것은 또한 AQP4 녹아웃 마우스가 야생형 마우스와 비교되는 발작을 유발하는 더 장기간의 해마 자극을 갖는 것으로 보고되었다.
- [0034] AQP4는 망막 내의 뮐러 세포에서 발현된다. 연구는 허혈 후 망막 손상의 발병기전에 뮐러 세포를 내포하고 있다. 마우스에서 AQP4 결손은 망막 허혈 후 망막 기능 및 아키텍처의 중요한 보존을 부여하는 것으로 보고되었다.
- [0035] AQP4는 보고에 의하면 포유류의 심장에서 찾을 수 있다. 인간 심장에서 AQP4 발현은 mRNA 및 단백질 레벨 양자에서 존재하는 것으로 보고되었다. 허혈성 조직이 고삼투압성이 되고 모세관 내강으로부터 물을 끌어들이는 때, 물은 허혈의 결과로서 심근에 축적된다. 물은 심근 세포, 예를 들어, 심장근육세포(cardiomyocytes)로 수송된다. 재관류는 추가의 세포 팽윤을 초래하며, 심지어 위험 영역 밖의 세포를 포함할 수 있는 고삼투압성 세포에 정상삼투압(normoosmolar) 혈액을 전달한다. 이러한 물 축적은 심장 기능의 뚜렷한 기능 저하를 초래하며, 산소 및 영양 공급 부족의 효과를 악화시킨다. 심근 허혈/재관류 손상은 심장에서 허혈에 이어 재관류에 의해 유발된 손상을 나타낸다. AQP4 녹아웃 마우스는 양자의 생체 외 허혈-재관류 후 및 재관류 없이 생체 내 허혈 후 감소된 경색 크기를 갖는 것으로 보고되었다. 그것은 AQP4 녹아웃 유전자형이 허혈성 손상에 대하여 증가된 내성을 부여한다는 결론을 내렸다.
- [0036] 시신경 척수염(NMO)은 주로 시신경 및 척수에 영향을 주는 신경염증성 탈수초 질환이다. NMO의 특징은 AQP4에 대한 세포외 에피토프에 대하여 지향된 혈청 항체의 존재에 있다. 모두는 아니지만, 대부분의 NMO 환자는 AQP4 자가항체(NMO-IgG)에 대한 혈청양성인 것으로 보고되어 있다. 정상 세포에서 AQP4에 결합하는 NMO-IgG는 염증 캐스케이드를 개시하며, 결과의 신경염증 및 미엘린 손실은 신경계 결핍을 생성하는 것으로 생각된다. AQP4에 항체의 결합을 차단하는 것은 염증 캐스케이드의 개시를 방지 할 수 있다.
- [0037] 한 실시양태에서, 본 발명은 아쿠아포린, 예컨대, AQP4에 의해 매개된 부종의 치료 방법을 제공하며, 여기에서 부종은 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의해 야기된 저산소증의 결과로서 일어나며, 예를 들어 부종은 심정지, 뇌졸중, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 야기된 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종이고, 또는 부종은 심장 허혈 또는 기타 심장으로의 혈류의 중단의 결과로서 일어나는 심장 부종이다. 저산소증은 대사 산증(예컨대 젖산 산증)의 전개를 초래할 수 있으며, 이것은 다시 부종을 초래하고, 부종 자체는 그 후 혈액 관류를 감소시킬 수 있으며, 특히 팽윤이 물리적으로 제약을 받는 조직 내에서, 예를 들어 두개골 또는 심낭 내에서 세포사 및 더 불량한 성취를 달성한다. 이러한 저산소증은 예를 들어, 심정지로부터 구출된 환자가 후속하여 뇌 팽윤을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라, 심장 조직에 손상을 줄 수 있는 것으로 여겨진다. 예컨대, 여기에서 기술된 바와 같은 아쿠아포린-저해 화합물의 투여에 의한 아쿠아포린 채널, 예컨대, AQP4의 차단은 이러한 부종을 저해 또는 제어하며, 이에의해 영향을 받은 조직에서의 추가의 손상을 제한한다.
- [0038] 아쿠아포린-2(AQP 2)는 신장의 집합관에서 물 이동의 주요 경로이다. 이러한 물 채널의 차단은 전해질 불균형 초래 또는 바소프레신 수용체-매개된 신호의 방해 없이 물의 재흡수를 저하시킨다. AQP2 차단제가 전해질 불균형을 생성하지 않으며, 대신 저나트륨혈증에 대하여 효과적으로 치료될 수 있다는 증거는 AQP2 기능이 결여된 요붕증 환자로부터 유래한다. 이들은 만성 아쿠아레시스(aquaresis)를 나타내지만 - 정상 수화가 유지된다면 - 기타 AQP2 기능에 대한 장기간 손실의 결과를 입증하지 않는다.
- [0039] 본 발명은 BBB를 통한 물 흡수 저해에 의해 부종, 특히 예컨대 외상 또는 허혈성 뇌졸중에 이은 뇌 및 척수의 부종, 뿐만 아니라 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 저산소증, 및 당뇨병성 케토산증과 연관된 부종을 포함하는 물 균형의 질환 또는 상태를 제어하는 아쿠아포린 저해제의 용도를 제공하며, 및 또한 신장에서 물 흡수를 저해함에 의한 저나트륨혈증 및 과잉 체액 저류의 치료 및 제어에 또한 유용하다. 본 발명은 또한 간질, 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 및 편두통을 포함하는 질환 또는 상태를 제어하는 아쿠아포린 저해제의 용도를 제공한다.

[0040] 한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 페닐벤자미드 화합물, 예컨대, 유효량의 니클로사미드 (5-클로로-N-(2-클로로-4-니트로페닐)-2-히드록시벤즈아미드) 또는 용매화물 또는 수화물 형태를 포함하는 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태를 치료 또는 제어하는 방법(방법 1)을 제공한다.



[0041]

[0042] (식중 X는 주쇄 내의 원자수가 2 내지 5인 연결기를 나타내며(상기 연결기는 치환될 수 있다), A는 수소 원자 또는 치환될 수 있는 아실기, 또는 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬기를 나타내고, 또는 A는 연결기 X에 결합되어 치환될 수 있는 고리 구조를 형성할 수 있으며, E는 치환될 수 있는 아릴기 또는 치환될 수 있는 헤테로아릴기를 나타내고, 고리 Z은 A가 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는 식 -O-A로 표시되는 기 및 각각의 X 및 E가 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는 식 -X-E로 표시되는 기 이외에 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는 아렌, 또는 A가 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는 식 -O-A로 표시되는 기 및 각각의 X 및 E가 상기 정의한 바와 동일한 의미를 갖는 식 -X-E로 표시되는 기 이외에 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는 헤테로아렌을 나타낸다); 예컨대

[0043] 1.1. 식 I의 화합물이 US 2010/0274051 A1 또는 US 7,700,655에서 기술한 바와 같은 식(I)의 화합물, 예컨대, US 2010/0274051에서 명시된 바와 같은 화합물 번호. 1-223 또는 US 7,700,655에서 명시된 바와 같은 화합물 번호 301-555로부터 선택된 예컨대, 거기에서 명시된 바와 같은 일반식(I), (I-1), (I-2), (I-3), 및 (I-4)의 화합물로부터 선택되는 방법 1.

[0044] 1.2. 식 I의 화합물이 하기의 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로부터 선택된 방법 1.1:

[0045] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-플루오로-2-히드록시벤즈아미드,

[0046] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-히드록시벤즈아미드,

[0047] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드,

[0048] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤즈아미드,

[0049] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-(2,2-디시아노에텐-1-일)-2-히드록시벤즈아미드,

[0050] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-에티닐-2-히드록시벤즈아미드,

[0051] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(페닐에티닐)벤즈아미드,

[0052] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-[(트리메틸실릴)에티닐]벤즈아미드,

[0053] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-히드록시비페닐-3-카르복사미드,

[0054] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(3-티에닐)벤즈아미드,

[0055] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(1-피롤릴)벤즈아미드,

[0056] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(2-메틸티아졸-4-일)벤즈아미드,

[0057] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(2-피리딜)벤즈아미드,

[0058] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-디메틸술파모일-2-히드록시벤즈아미드,

[0059] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시-5-(피롤-1-술포닐)벤즈아미드,

[0060] N-[2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-히드록시벤즈아미드,

[0061] N-(2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-브로모-2-히드록시벤즈아미드,

- [0062] 2-아세톡시-N-[2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로벤즈아미드,
- [0063] 2-아세톡시-N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로벤즈아미드,
- [0064] 5-클로로-N-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0065] 5-클로로-N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0066] 5-클로로-N-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0067] 5-브로모-N-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0068] 2-아세톡시-5-클로로-N-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0069] 5-클로로-N-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0070] 5-브로모-N-[3-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0071] 5-클로로-N-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0072] 5-클로로-N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0073] 5-브로모-N-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0074] 5-클로로-2-히드록시-N-[2-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0075] 5-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0076] 5-클로로-2-히드록시-N-[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0077] 5-클로로-2-히드록시-N-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0078] 2-히드록시-5-메틸-N-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0079] 5-클로로-2-히드록시-N-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0080] 2-히드록시-5-메틸-N-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0081] 5-브로모-2-히드록시-N-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0082] 5-클로로-2-히드록시-N-[2-메톡시-5-트리플루오로메틸]페닐]벤즈아미드,
- [0083] 5-브로모-2-히드록시-N-[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0084] 5-클로로-2-히드록시-N-[4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0085] 5-클로로-2-히드록시-N-[2-메틸술팜과닐-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0086] 5-클로로-2-히드록시-N-[2-(1-피롤리디노)-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0087] 5-클로로-2-히드록시-N-[2"-모르폴리노-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,
- [0088] 5-브로모-N-[5-브로모-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일]-2-히드록시벤즈아미드,
- [0089] 5-클로로-N-{5-시아노-4-[(1,1-디메틸)에틸]티아졸-2-일}-2-히드록시벤즈아미드,
- [0090] 5-브로모-N-{5-시아노-4-[(1,1-디메틸)에틸]티아졸-2-일}-2-히드록시벤즈아미드,
- [0091] 2-(5-브로모-2-히드록시벤조일)아미노-4(트리플루오로메틸)티아졸-5-카르복실산 에틸에스테르.
- [0092] 1.3. A가 C₁₋₄ 아실(예컨대 아세틸)인 방법 1.
- [0093] 1.4. 화합물이 US 7,626,042에서 기술한 바와 같은 식 I의 화합물, 예를 들어 식 I-1, 예컨대 US 7,626,042에서 기술한 바와 같은 화합물 번호 1-151인 방법 1.
- [0094] 1.5. A가 C₁₋₄ 아실(예컨대 아세틸)인 방법 1.4.
- [0095] 1.6. A가 아미노산의 잔기인 방법 1.
- [0096] 1.7. A가 5 내지 6-원 비방향족 헤테로시클릭 고리-카르보닐기, 예를 들어 상기 헤테로시클릭 고리의 고리-

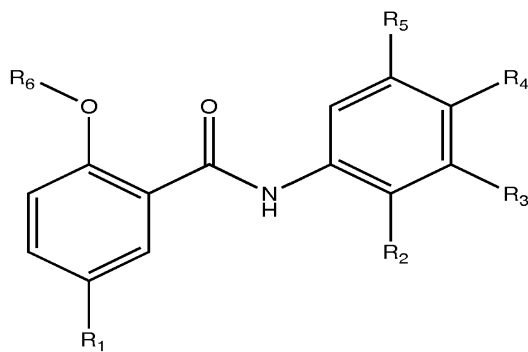
구성 원자(고리 형성 원자)로서 하나 이상의 질소 원자를 포함하며 질소 원자에서 카르보닐기에 결합하는 5 내지 6-원 비방향족 헤테로시클릭 고리-카르보닐기이며, 예컨대, 상기 5 내지 6-원 비방향족 헤테로시클릭 고리가 1-피롤리디닐기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 및 1-피페라지닐기로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릭 고리는 예컨대 알킬기, 알킬-옥시-카르보닐기, 및 카르복시기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며; 예를 들어 A는 (모르폴린-4-일)카르보닐인 방법 1.

1.8. A는 N,N-이 치환 카르바모일기이며, 상기 카르바모일기의 두 치환기는 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 서로 조합하여, 치환될 수 있는 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하는 방법 1.

1.9. A가 (모르폴린-4-일)카르보닐인 방법 1.

1.10. A가 치환될 수 있는, 예컨대, 디벤질 포스포노, 또는 비치환된 포스포노기인 방법 1.

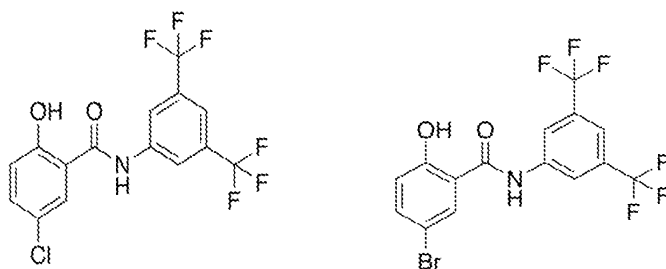
1.11. 식 I의 화합물이 유리, 약학적으로 허용가능한 염 형태의 식 1a의 화합물인 방법 1:



(식중 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 R_5 는 H, 할로, 할로젠화된 C_{1-4} 알킬(예컨대, 트리플루오로메틸), 및 시아노로부터 선택되고; 및 R_6 은 H 및 생리학적으로 가수분해가능한 및 허용가능한 아실로부터 선택된다, 예컨대 R_6 은 방법 1-1.9에서 정의된 바와 같은 A이다)

1.12. 식 I의 화합물이 R_1 은 트리플루오로메틸, 클로로, 플루오로, 및 브로모로부터 선택되고; R_3 및 R_5 는 동일하거나 상이하며 트리플루오로메틸, 클로로, 플루오로, 및 브로모로부터 선택되며; 및 R_2 및 R_4 는 양자가 H인 식 1a의 화합물인 방법 1.11.

1.13. 식 I의 화합물이 R_1 은 클로로 및 브로모로부터 선택되고; R_3 및 R_5 는 양자가 트리플루오로메틸이며; 및 R_2 , R_4 및 R_6 은 모두 H인 식 1a의 화합물이며, 예컨대, 식 1a의 화합물은 하기로부터 선택되는 방법 1.12:

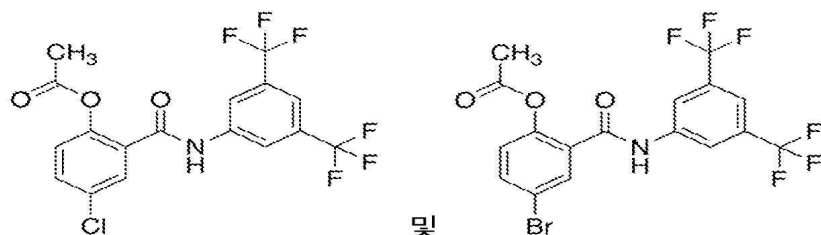


화합물 1 및 화합물 2

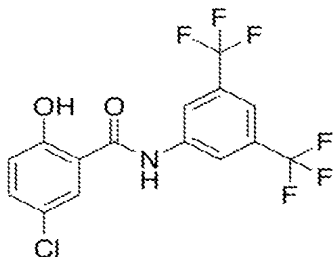
1.14. R_6 은 H인 방법 1.11 또는 1.12.

1.15. R_6 은 아세틸인 방법 1.11 또는 1.12.

1.16. 식 I의 화합물이 R_1 은 클로로 및 브로모로부터 선택되고; R_3 및 R_5 는 양자가 트리플루오로메틸이며; 및 R_2 및 R_4 는 H이고 및 R_6 은 아세틸인 식 1a의 화합물이며, 예컨대, 식 1a의 화합물은 하기로부터 선택되는 방법 1.11 또는 1.12:



1.17. 식 1a의 화합물이 하기 화합물 1인 방법 1.13:



1.18. 식 I의 화합물이 R_1 , R_3 및 R_5 는 각기 클로로이고, 및 R_2 , R_4 및 R_6 은 각기 H인 식 1a의 화합물(화합물 3)인 방법 1.12.

1.19. 식 I의 화합물이 R_1 , R_3 및 R_5 는 각기 트리플루오로메틸이고, 및 R_2 , R_4 및 R_6 은 각기 H인 식 1a의 화합물(화합물 4)인 방법 1.12.

1.20. 식 I의 화합물이 식 1a의 화합물이고, R_6 은 C_{1-4} 아실(예컨대 아세틸)인 방법 1.11 또는 1.12.

1.21. 식 I의 화합물이 식 1a의 화합물이고, R_6 은 아미노산 잔기인 방법 1.11 또는 1.12.

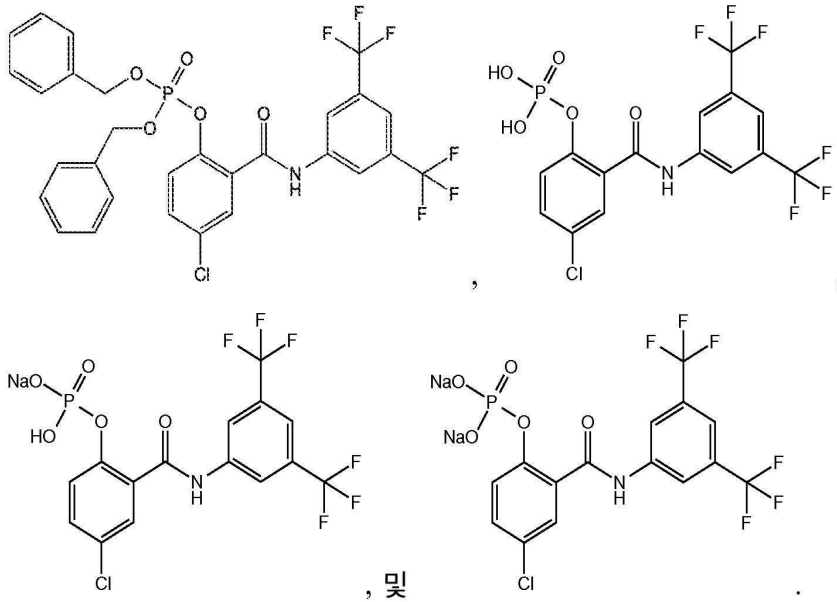
1.22. 식 I의 화합물이 식 1a의 화합물이고, 및 R_6 은 5 내지 6-원 비방향족 헤테로시클릭 고리-카르보닐기, 예를 들어 상기 헤테로시클릭 고리의 고리-구성 원자(고리 형성 원자)로서 하나 이상의 질소 원자를 포함하며 질소 원자에서 카르보닐기에 결합하는 5 내지 6-원 비방향족 헤테로시클릭 고리-카르보닐기이며, 예컨대, 상기 5 내지 6-원 비방향족 헤테로시클릭 고리가 1-피롤리디닐기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 및 1-피페라지닐기로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릭 고리는 예컨대 알킬기, 알킬-옥시-카르보닐기, 및 카르복시기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며; 예를 들어 R_6 은 (모르폴린-4-일)카르보닐인 방법 1.11 또는 1.12.

1.23. 식 I의 화합물이 식 1a의 화합물이고, 및 R_6 은 N,N-이 치환 카르바모일기이며, 상기 카르바모일기의 두 치환기는 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 서로 조합하여, 치환될 수 있는 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하는 방법 1.11 또는 1.12.

1.24. 식 I의 화합물이 식 1a의 화합물이고, 및 R_6 은 (모르폴린-4-일)카르보닐기인 방법 1.11 또는 1.12.

1.25. 식 I의 화합물이 식 1a의 화합물이고, 및 R_6 은 치환될 수 있는, 예컨대 디벤질포스포노, 또는 비치환된 포스포노기인 방법 1.11 또는 1.12.

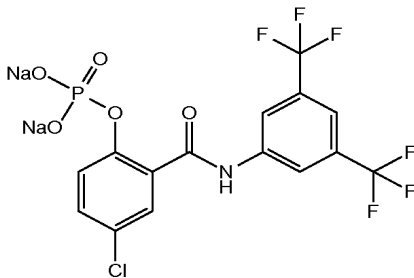
1.26. 식 1a의 화합물이 하기로부터 선택된 방법 1.25:



[0122]

[0123]

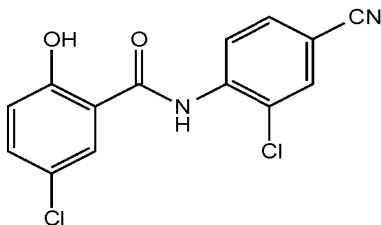
1.27. 식 1a의 화합물이 화합물 5인 방법 1.26:



[0124]

[0125]

1.28. 페닐벤자미드 화합물이 니클로사미드 또는 하기를 나타내는 화합물인 방법 1:



[0126]

[0127]

1.29. 아쿠아포린이 AQP4인 이하 참조의 방법 1.

[0128]

1.30. 치료 또는 제어될 상태가 부종, 예컨대 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종 또는, 예컨대, 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종으로부터 선택되는, 이하 참조의 방법 1.

[0129]

1.31. 하나 이상의 하기로 부터 선택된 치료를 더 포함하는 방법 1.30:

[0130]

정맥 유출을 용이하게 하기 위한 최적의 머리 및 목의 위치 결정, 예컨대 머리 높이 30 °; 탈수 방지; 전신 저혈압; 정상체온 또는 저체온의 유지; 적극적인 조치; 예컨대, 만니톨 또는 고장성 염수를 사용한 삼투압요법; 과호흡; 뇌관류를 향상시키기 위한 치료적 승압 요법; 뇌의 신진대사를 감소시키기 위한 바르비투레이트의 투여(CMO₂); 반두개절제술(hemicraniectomy); 아스피린의 투여; 아만타딘의 투여; 정맥내 혈전용해(예컨대, rtPA 사용); 기계적 혈전 제거; 혈관성형술; 및/또는 스텐트.

[0131]

1.32. 환자가 예컨대, 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증으로 인한 뇌부종의 높은 위험이 있는, 이하 참조의

방법 1.

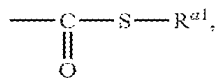
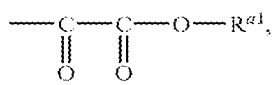
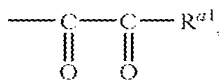
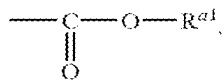
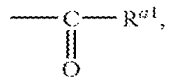
- [0132] 1.33. 환자가 뇌졸중, 두부 손상, 또는 척추 손상을 앓고 있는 방법 1.30.
- [0133] 1.34. 환자가 치료 개시 12 시간 내에, 예컨대 6 시간 내에, 바람직하게는 3 시간 내에 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 방법 1.33.
- [0134] 1.35. 예컨대, 전투 또는 운동선수의 경쟁에서 환자가 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 높은 위험이 있는 방법 1.30.
- [0135] 1.36. 환자가 이미 뇌부종인 이하 참조의 방법 1.
- [0136] 1.37. 치료 또는 제어될 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 1.
- [0137] 1.38. 치료 또는 제어될 상태가 중뇌 동맥 뇌졸중의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 1.
- [0138] 1.39. 치료 또는 제어될 상태가 비개방성 두부 외상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 1.
- [0139] 1.40. 치료 또는 제어될 상태가 전간성 발작의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.32.
- [0140] 1.41. 치료 또는 제어될 상태가 감염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.32.
- [0141] 1.42. 치료 또는 제어될 상태가 대사 장애의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.32.
- [0142] 1.43. 치료 또는 제어될 상태가 신경교종의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.32.
- [0143] 1.44. 치료 또는 제어될 상태가 수막염, 급성 고산병, 또는 물중독의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.32.
- [0144] 1.45. 치료 또는 제어될 상태가 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.32.
- [0145] 1.46. 치료 또는 제어될 상태가 농양의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.31.
- [0146] 1.47. 치료 또는 제어될 상태가 자간의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.31.
- [0147] 1.48. 치료 또는 제어될 상태가 크로이츠펔트-야콥병의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.31.
- [0148] 1.49. 치료 또는 제어될 상태가 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.31.
- [0149] 1.50. 치료 또는 제어될 상태가 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의해 유발된 저산소증의 결과로서 일어나는 부종, 예를 들어 부종이 심정지, 뇌졸중, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 유발되는 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종이거나, 또는 부종이 심장 허혈 또는 기타 심장으로의 혈류의 중단에 의해 일어나는 심장 부종인 방법 1-1.31.
- [0150] 1.51. 치료 또는 제어될 상태가 미소중력 및/또는 방사선 노출, 예컨대, 우주 비행으로부터 또는 방사성 물질과의 작업으로부터 또는 방사능 지역에서의 작업으로부터의 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종인 방법 1-1.31.
- [0151] 1.52. 치료 또는 제어될 상태가 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 1-1.31.
- [0152] 1.53. 환자가 예컨대, 미소중력 및/또는 방사선 노출, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술로 인한 부종의 높은 위험이 있는 방법 1.51 또는 1.52.
- [0153] 1.54. 환자가 이미 부종이 있는 방법 1.51 또는 1.52.
- [0154] 1.55. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 이하 참조의 방법 1.
- [0155] 1.56. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로(primarily) 세포독성 뇌부종인 방법 1-1.45 또는 1.50.
- [0156] 1.57. 치료 또는 제어될 상태가 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 1-1.30.

- [0157] 1.58. 치료 또는 제어될 상태가 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 1.57.
- [0158] 1.59. 치료 또는 제어될 상태가 망막 부종인 방법 1-1.30.
- [0159] 1.60. 치료 또는 제어될 상태가 간질인 방법 1-1.29.
- [0160] 1.61. 치료 또는 제어될 상태가 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환인 방법 1-1.29.
- [0161] 1.62. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈인 방법 1-1.29.
- [0162] 1.63. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법 1-1.29.
- [0163] 1.64. 치료 또는 제어될 상태가 심근 경색인 방법 1-1.29.
- [0164] 1.65. 치료 또는 제어될 상태가 심근 저산소증인 방법 1-1.29.
- [0165] 1.66. 치료 또는 제어될 상태가 울혈성 심부전인 방법 1-1.29.
- [0166] 1.67. 치료 또는 제어될 상태가 패혈증인 방법 1-1.29.
- [0167] 1.68. 치료 또는 제어될 상태가 편두통인 방법 1-1.29.
- [0168] 1.69. 아쿠아포린이 AQP2인 방법 1-1.28.
- [0169] 1.70. 치료될 상태가 예컨대, 심부전(HF), 예를 들어 울혈성 심부전, 간경변, 신장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 또는 과잉 체액 저류인 방법 1-1.28 또는 1.69.
- [0170] 1.71. 하나 이상의 식이 나트륨, 유체 및/또는 알코올의 제한; 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 알도스테론 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs), 베타-아드레날린성 길항제(베타-차단제), 및/또는 디곡신의 투여를 더 포함하는 방법 1-1.28 또는 1.69-1.70.
- [0171] 1.72. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 아쿠아포린 활성, 예컨대, AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10 마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 1.
- [0172] 1.73. 치료 또는 제어될 상태가 시신경 척수염인 방법 1-1.29.
- [0173] 1.74. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 경구 투여되는 이하 참조의 방법 1.
- [0174] 1.75. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 비경구 투여되는 이하 참조의 방법 1.
- [0175] 1.76. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 정맥 투여되는 방법 1.75.
- [0176] 1.77. 환자가 인간인 이하 참조의 방법 1.
- [0177] 1.78. 방법 1-1.28에서 확인된 화합물 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 방법 1.
- [0178] 본 발명은 예컨대, 이하 참조의 방법 1, 1.1에서 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료 또는 제어에 사용하기 위한 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물을 더 제공한다.
- [0179] 본 발명은 예컨대, 이하 참조의 방법 1, 1.1에서 사용하기 위한, 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료 또는 제어를 위한 약제의 제조에서 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물을 더 제공한다.
- [0180] 본 발명은 예컨대, 이하 참조의 방법 1, 1.1에서 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료 또는 제어에 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 캐리어와 조합한 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 더 제공한다.
- [0181] 페닐벤자미드, 예컨대 상기 기술된 바와 같은 식 I 또는 식 1a는 유리 또는 염 형태, 예컨대 산 부가염으로 존재할 수 있다. 이 명세서에서 달리 지시되지 않는 한 표현 "식 I의 또는 식 1a의 화합물" 또는 "식 I 또는 식 1a의 화합물들"은 예를 들어 유리 염기 또는 산 부가염 형태인 임의의 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 공지되어 있으며, 및 투여될 형태 및 복용량에서 생리학적으로 허

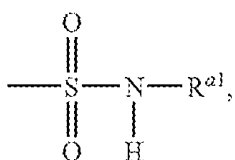
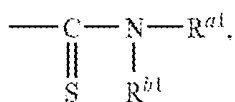
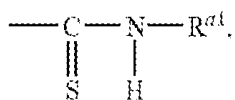
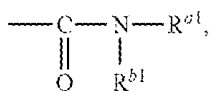
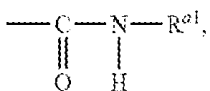
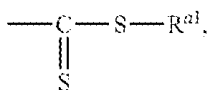
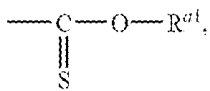
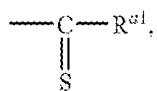
용가능한 염, 예를 들어 히드로클로라이드를 포함한다.

[0182]

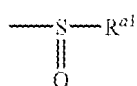
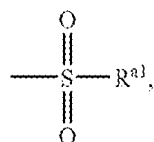
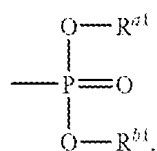
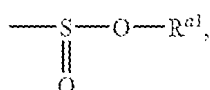
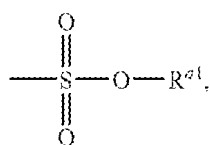
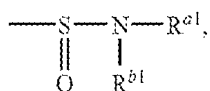
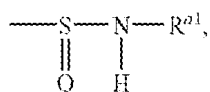
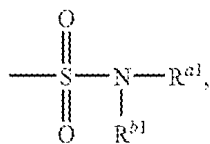
아실기의 예는, 예를 들어, 포르밀, 글리옥실오일기, 티오포르밀기, 카르바모일기, 티오키아르바모일기, 술파모일기, 술피나모일기, 카르복시기, 술포기, 포스포노기, 및 하기 식으로 표시되는 기를 포함한다:



[0183]



[0184]



[0185]

[0186] 식중 R^{a1} 및 R^{b1} 은 동일하거나 상이할 수 있으며 탄화수소기 또는 헤테로시클릭기를 나타내고, 또는 R^{a1} 및 R^{b1} 은 그들이 결합하는 질소원자와 함께 서로 결합하여 시클릭 아미노기를 형성한다. 아실은 생리학적으로 가수분해가 가능한 및 허용가능한 아실기를 포함한다. 예컨대 "A"와 관련하여 여기에서 사용된 바의 "치환될 수 있는 아실기"의 아실기의 예는 상기 정의한 아실기와 유사한 기를 포함한다. "A"는 하기 치환기 ω 로부터 선택되는 기이다:

[0187]

[치환기 ω] 치환될 수 있는 탄화수소-카르보닐기, 치환될 수 있는 헤테로시클릭 고리-카르보닐기, 치환될 수 있는 탄화수소-옥시-카르보닐기, 치환될 수 있는 탄화수소-술포닐, 치환될 수 있는 술포모일기, 치환될 수 있는 술포기, 치환될 수 있는 포스포모일기, 및 치환될 수 있는 카르바모일기. 예컨대, 식 I 또는 식 1a의 화합물에서 "A" 또는 " R_6 "와 관련하여 여기에서 사용된 바의 용어 "생리학적으로 가수분해가능한 및 허용가능한 아실"은 산의 잔기, 예를 들어 산소에 연결된 카르복실산, 카르바산 또는 인산 (예컨대, 임의로 치환된 카르보닐 예컨대 아세트 또는 아미노산의 잔기, 임의로 치환된 카르바모일, 예컨대 (모르폴린-4-일)카르보닐, 또는 임의로 치환된 포스포노 예컨대, 디벤질포스포노)을 의미하며, 예컨대, 상기 식 I 또는 식 1a에서 서술한 바와 같이, 예컨대 상기 산소로부터 가수분해할 수 있는 식 I 또는 식 1a의 화합물과 생리학적 조건하에 에스테르 또는 포스포

에스테르를 형성하여, A 또는 R₆이 H인 식 I 또는 식 1a의 상응하는 히드록시 화합물과 함께 투여될 용량에서 생리학적으로 허용가능한 산을 얻는다. 알 수 있는 바와 같이, 화합물이 활성이 되기 위하여 가수분해 되어야 할 필요는 없지만, 용어는 그러므로 통상의 약제학적 전구약물 형태를 포함한다. 아실 화합물은 통상의 수단에 의해, 예컨대, 원하는 산 또는 산 할라이드와 함께 A 또는 R₆이 H인 식 I 또는 식 1a의 화합물의 아실화에 의해 제조될 수 있다. 아실화된 화합물 및 이의 제조 방법의 예가 예컨대, US 2010/0274051 A1, US 7,700,655, 및 US 7,626,042에 제공되어 있으며, 이들 각각은 본원에서 참고로 인용하였다.

- [0188] 용어 "환자"는 인간 또는 비인간(즉, 동물) 환자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 인간 및 비인간 양자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비인간을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 용어는 인간을 포함한다.
- [0189] 용어 작용의 발현과 관련하여 "상당히 신속한(fairly rapid)"은 화합물 투여 후 반응이 관측되는데 걸리는 시간이 30분 이하, 예를 들어 20분 이하, 예를 들어 또는 15분 이하, 예를 들어 10분 이하, 예를 들어 5분 이하, 예를 들어 1분 이하인 것을 의미한다.
- [0190] 본 발명의 방법에서 사용하기 위하여 상기 기술된 바와 같은 예컨대 식 1 또는 식 1a의 페닐벤자미드는 단독 치료제로서 사용될 수 있지만, 또한 조합으로 또는 기타 활성제와의 공동 투여, 예를 들어 통상의 치료제와 함께 뇌부종, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 루푸스 뇌염, 시신경의 부종, 저나트륨혈증, 체액 저류, 간질, 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통을 위해 사용할 수 있다.
- [0191] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 AQP4의 저해제가 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 상기 기술된 바와 같은 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 명시된 화합물로 부터 선택되는, AQP4의 저해제, 예컨대, AQP4에 결합하는 화합물의 유효량을, 그를 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 부종, 예컨대 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 당뇨병성 케토산증, 농양, 자간, 크로이츠펠트-야콥병, 또는 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종, 뿐만 아니라 미소중력 및/또는 방사선 노출의 결과로서 일어나는 부종, 뿐만 아니라 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 부종 또는, 예컨대, 망막 부종 또는, 예컨대, 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종의 치료 또는 제어 방법(방법 2)를 제공하며, 예를 들어 하기이다.
- [0192] 2.
- [0193] 2.1. 하나 이상의 하기로 부터 선택된 치료를 더 포함하는 방법 2:
- [0194] 정맥 유출을 용이하게 하기 위한 최적의 머리 및 목의 위치 결정, 예컨대 머리 높이 30°; 탈수 방지; 전신 저혈압; 정상체온 또는 저체온의 유지; 적극적인 조치; 예컨대, 만니톨 또는 고장성 염수를 사용한 삼투압요법; 과호흡; 뇌관류를 향상시키기 위한 치료적 승압 요법; 뇌의 신진대사를 감소 시키기 위한 바르비투레이트의 투여(CMO₂); 반두개절제술; 아스피린의 투여; 아만타딘의 투여; 정맥내 혈전용해(예컨대, rtPA 사용); 기계적 혈전 제거; 혈관성형술; 및/또는 스텐트.
- [0195] 2.2. 환자가 예컨대, 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증으로 인해 뇌부종의 높은 위험이 있는 방법 2 또는 2.1.
- [0196] 2.3. 환자가 뇌졸중, 두부 손상, 또는 척추 손상을 앓고 있는 방법 2, 2.1, 또는 2.2.
- [0197] 2.4. 환자가 치료 개시 12 시간 내에, 예컨대 6 시간 내에, 바람직하게는 3 시간 내에 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 방법 2.
- [0198] 2.5. 예컨대, 전투 또는 운동선수의 경쟁에서 환자가 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 높은 위험이 있는 이하 참조의 방법 2.
- [0199] 2.6. 환자가 이미 뇌부종인 이하 참조의 방법 2.

- [0200] 2.7. 치료 또는 제어될 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 2.
- [0201] 2.8. 치료 또는 제어될 상태가 중뇌 동맥 뇌졸중의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 2.
- [0202] 2.9. 치료 또는 제어될 상태가 비개방성 두부 외상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 2.
- [0203] 2.10. 치료 또는 제어될 상태가 전간성 발작의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.2.
- [0204] 2.11. 치료 또는 제어될 상태가 감염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.2.
- [0205] 2.12. 치료 또는 제어될 상태가 대사 장애의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.2.
- [0206] 2.13. 치료 또는 제어될 상태가 신경교종의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.2.
- [0207] 2.14. 치료 또는 제어될 상태가 수막염, 급성 고산병, 또는 물중독의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.2.
- [0208] 2.15. 치료 또는 제어될 상태가 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.2.
- [0209] 2.16. 치료 또는 제어될 상태가 농양의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2-2.1.
- [0210] 2.17. 치료 또는 제어될 상태가 자간의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2 또는 2.1.
- [0211] 2.18. 치료 또는 제어될 상태가 크로이츠펔트-야콥병의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2 또는 2.1.
- [0212] 2.19. 치료 또는 제어될 상태가 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2 또는 2.1.
- [0213] 2.20. 치료 또는 제어될 상태가 미소중력 노출, 예컨대, 우주 비행으로부터 또는 방사성 물질과의 작업으로부터 또는 방사능 지역에서의 작업으로부터의 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종인 방법 2 또는 2.1.
- [0214] 2.21. 치료 또는 제어될 상태가 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 2 또는 2.1.
- [0215] 2.22. 환자가 예컨대, 미소중력 및/또는 방사선 노출, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술로 인한 부종의 높은 위험이 있는 방법 2.20 또는 2.21.
- [0216] 2.23 환자가 이미 부종이 있는 방법 2.20 또는 2.21.
- [0217] 2.24 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 이하 참조의 방법 2.
- [0218] 2.25. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 방법 2-2.15.
- [0219] 2.26. 치료 또는 제어될 상태가 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 2.
- [0220] 2.27. 치료 또는 제어될 상태가 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 2.26.
- [0221] 2.28. 치료 또는 제어될 상태가 망막 부종인 방법 2.
- [0222] 2.29. AQP4 저해제가 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP4 활성을 저해하고, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서, 10마이크로몰 이하의 농도에서 50%이상으로 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 2.
- [0223] 2.30. AQP4 저해제를 사용한 치료 기간이 21일 미만, 예컨대, 2주 미만, 예컨대, 1주 이하인 이하 참조의 방법 2 .
- [0224] 2.31. AQP4 저해제가 경구 투여되는 이하 참조의 방법 2.
- [0225] 2.32. AQP4 저해제가 비경구 투여되는 이하 참조의 방법 2.
- [0226] 2.33. AQP4 저해제가 정맥 투여되는 방법 2.32.
- [0227] 2.34. 환자가 인간인 이하 참조의 방법 2.

- [0228] 2.35. 방법 1-1.28에서 확인된 화합물 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 방법 2.
- [0229] 2.36. 부종이 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의해 유발된 저산소증의 결과로서 일어나며, 예를 들어 부종이 심정지, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 유발되는 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 2.
- [0230] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 AQP2의 저해제가 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 상기 기술된 바와 같은 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물로 부터 선택되는, AQP2의 저해제, 예컨대, AQP2에 결합하는 화합물의 유효량을, 그를 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 심부전(HF), 예를 들어 울혈성 심부전, 간경변, 신장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 및 과잉 체액 저류로부터 선택된 상태의 치료 또는 제어 방법(방법 3)을 제공하며, 예를 들어 하기이다.
- [0231] 3.
- [0232] 3.1. 하나 이상의 식이 나트륨, 유체 및/또는 알코올의 제한; 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 알도스테론 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs), 베타-아드레날린성 길항제(베타-차단제), 및/또는 디곡신의 투여를 더 포함하는 방법 3.
- [0233] 3.2. AQP2 저해제가 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 3.
- [0234] 3.3. AQP2 저해제가 경구 투여되는 이하 참조의 방법 3.
- [0235] 3.4. AQP2 저해제가 비경구 투여되는 이하 참조의 방법 3.
- [0236] 3.5. AQP2 저해제가 정맥 투여되는 방법 3.4.
- [0237] 3.6. 환자가 인간인 이하 참조의 방법 3.
- [0238] 3.7. 방법 1-1.28에서 확인된 화합물 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 방법 3.
- [0239] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 AQP4의 저해제가 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 상기 기술된 바와 같은 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물로 부터 선택되는, AQP4의 저해제, 예컨대, AQP4에 결합하는 화합물의 유효량을, 그를 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 간질, 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통으로부터 선택된 상태의 치료 또는 제어의 방법(방법 4)을 제공하며, 예를 들어 하기이다.
- [0240] 4.
- [0241] 4.1. 치료 또는 제어될 상태가 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환인 방법 4.
- [0242] 4.2. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈인 방법 4.
- [0243] 4.3. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법 4.
- [0244] 4.4. 치료 또는 제어될 상태가 심근 경색인 방법 4.
- [0245] 4.5. 치료 또는 제어될 상태가 심근 저산소증인 방법 4.
- [0246] 4.6. 치료 또는 제어될 상태가 울혈성 심부전인 방법 4.
- [0247] 4.7. 치료 또는 제어될 상태가 폐혈증인 방법 4.
- [0248] 4.8. 치료 또는 제어될 상태가 시신경 척수염인 방법 4.
- [0249] 4.9. 치료 또는 제어될 상태가 편두통인 방법 4.
- [0250] 4.10. AQP4 저해제가 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대,

이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 4.

- [0251] 4.11. AQP4 저해제가 경구 투여되는 이하 참조의 방법 4.
- [0252] 4.12. AQP4 저해제가 비경구 투여되는 이하 참조의 방법 4.
- [0253] 4.13. AQP4 저해제가 정맥 투여되는 방법 4.12.
- [0254] 4.14. 환자가 인간인 이하 참조의 방법 4.
- [0255] 4.15. 방법 1-1.28에서 확인된 화합물 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 방법 4.
- [0256] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 아쿠아포린을 저해하기 위하여 유효한 양으로, 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물을 그를 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료 또는 제어 방법(방법 5)를 제공하며, 예를 들어 하기이다.
- [0257] 5.
- [0258] 5.1. 아쿠아포린이 AQP4인 방법 5.
- [0259] 5.2. 치료 또는 제어될 상태가 부종, 예컨대 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종 또는, 예컨대, 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종으로부터 선택되는 방법 5 또는 5.1.
- [0260] 5.3. 하나 이상의 하기로 부터 선택된 치료를 더 포함하는 방법 5.2:
- [0261] 정맥 유출을 용이하게 하기 위한 최적의 머리 및 목의 위치 결정, 예컨대 머리 높이 30 ° ; 탈수 방지; 전신 저혈압; 정상체온 또는 저체온의 유지; 적극적인 조치; 예컨대, 만니톨 또는 고장성 염수를 사용한 삼투압요법; 과호흡; 뇌관류를 향상시키기 위한 치료적 승압 요법; 뇌의 신진대사를 감소 시키기 위한 바르비투레이트의 투여(CMO₂); 반두개절제술; 아스피린의 투여; 아만타딘의 투여; 정맥내 혈전용해(예컨대, rtPA 사용); 기계적 혈전 제거; 혈관성형술; 및/또는 스텐트.
- [0262] 5.4. 환자가 예컨대, 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증으로 인해 뇌부종의 높은 위험이 있는 이하 참조의 방법 5.
- [0263] 5.5. 환자가 뇌졸중, 두부 손상, 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 방법 5.
- [0264] 5.6. 환자가 치료 개시 12 시간 내에, 예컨대 6 시간 내에, 바람직하게는 3 시간 내에 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 방법 5.
- [0265] 5.7. 예컨대, 전투 또는 운동선수의 경쟁에서 환자가 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 높은 위험이 있는 이하 참조의 방법 5.
- [0266] 5.8. 환자가 이미 뇌부종인 이하 참조의 방법 5.
- [0267] 5.9. 치료 또는 제어될 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 5.
- [0268] 5.10. 치료 또는 제어될 상태가 중뇌 동맥 뇌졸중의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 5.
- [0269] 5.11. 치료 또는 제어될 상태가 비개방성 두부 외상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 5.
- [0270] 5.12. 치료 또는 제어될 상태가 전간성 발작의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.4.
- [0271] 5.13. 치료 또는 제어될 상태가 감염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.4.
- [0272] 5.14. 치료 또는 제어될 상태가 대사 장애의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.4.
- [0273] 5.15. 치료 또는 제어될 상태가 신경교종의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.4.
- [0274] 5.16. 치료 또는 제어될 상태가 수막염, 급성 고산병, 또는 물중독의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.4.

- [0275] 5.17. 치료 또는 제어될 상태가 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.4.
- [0276] 5.18. 치료 또는 제어될 상태가 농양의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.3.
- [0277] 5.19. 치료 또는 제어될 상태가 자간의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.3.
- [0278] 5.20. 치료 또는 제어될 상태가 크로이츠펔트-야콥병의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.3.
- [0279] 5.21. 치료 또는 제어될 상태가 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.3.
- [0280] 5.22. 치료 또는 제어될 상태가 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의해 유발된 저산소증의 결과로서 일어나는 부종, 예를 들어 부종이 심정지, 뇌졸중, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 유발되는 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종이거나, 또는 부종이 심장 허혈 또는 기타 심장으로의 혈류의 중단에 결과로서 일어나는 심장 부종인 방법 5-5.3.
- [0281] 5.23. 치료 또는 제어될 상태가 미소중력 및/또는 방사선 노출, 예컨대, 우주 비행으로부터 또는 방사성 물질과의 작업으로부터 또는 방사능 지역에서의 작업으로부터의 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종인 방법 5-5.3.
- [0282] 5.24. 치료 또는 제어될 상태가 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 5-5.3.
- [0283] 5.25. 환자가 예컨대, 미소중력 및/또는 방사선 노출, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술로 인한 부종의 높은 위험이 있는 방법 5.23 또는 5.24 .
- [0284] 5.26. 환자가 이미 부종이 있는 방법 5.23 또는 5.24.
- [0285] 5.27. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 이하 참조의 방법 5.
- [0286] 5.28. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 방법 5-5.17 또는 5.22.
- [0287] 5.29. 치료 또는 제어될 상태가 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 5 또는 5.1.
- [0288] 5.30. 치료 또는 제어될 상태가 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 5.29.
- [0289] 5.31. 치료 또는 제어될 상태가 망막 부종인 방법 5-5.2.
- [0290] 5.32. 치료 또는 제어될 상태가 간질인 방법 5 또는 5.1.
- [0291] 5.33. 치료 또는 제어될 상태가 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환인 방법 5 또는 5.1.
- [0292] 5.34. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈인 방법 5 또는 5.1.
- [0293] 5.35. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법 5 또는 5.1.
- [0294] 5.36. 치료 또는 제어될 상태가 심근 경색인 방법 5 또는 5.1.
- [0295] 5.37. 치료 또는 제어될 상태가 심근 저산소증인 방법 5 또는 5.1.
- [0296] 5.38. 치료 또는 제어될 상태가 울혈성 심부전인 방법 5 또는 5.1.
- [0297] 5.39. 치료 또는 제어될 상태가 폐혈증인 방법 5 또는 5.1.
- [0298] 5.40. 치료 또는 제어될 상태가 편두통인 방법 5 또는 5.1.
- [0299] 5.41. 아쿠아포린이 AQP2인 방법 5.
- [0300] 5.42. 치료될 상태가 예컨대, 심부전(HF), 예를 들어 울혈성 심부전, 간경변, 신장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 또는 과잉 체액 저류인 방법 5 또는 5.41.
- [0301] 5.43. 하나 이상의 식이 나트륨, 유체 및/또는 알코올의 제한; 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 알도스테론 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs), 베타-아

트레날린성 길항제(베타-차단제), 및/또는 디곡신의 투여를 더 포함하는 방법 5.42.

- [0302] 5.44. 식 I 또는 식 1a의 화합물이 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 아쿠아포린 활성, 예컨대, AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 5.
- [0303] 5.45. 페닐벤자미드를 사용한 치료 기간이 21일 미만, 예컨대, 2주 미만, 예컨대, 1주 이하인 이하 참조의 방법 5 .
- [0304] 5.46. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 경구 투여되는 이하 참조의 방법 5.
- [0305] 5.47. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 비경구 투여되는 이하 참조의 방법 5.
- [0306] 5.48. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 정맥 투여되는 방법 5.47.
- [0307] 5.49. 환자가 인간인 이하 참조의 방법 5.
- [0308] 5.50. 방법 1-1.28에서 확인된 화합물 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 방법 5.
- [0309] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물의 유효량과 아쿠아포린을 접촉시키는 것을 포함하는 아쿠아포린 저해 방법(방법 6)을 제공하며, 예를 들어 하기이다.
- [0310] 6.
- [0311] 6.1. 아쿠아포린이 생체 내에서 저해되는 방법 6.
- [0312] 6.2. 아쿠아포린이 시험관 내에서 저해되는 방법 6.
- [0313] 6.3. 아쿠아포린이 AQP4인 이하 참조의 방법 6.
- [0314] 6.4. 아쿠아포린이 AQP2인 이하 참조의 방법 6.
- [0315] 6.5. 식 I 또는 식 1a의 화합물이 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 아쿠아포린 활성, 예컨대, AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 6.
- [0316] 6.6. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 경구 투여되는 방법 6.1.
- [0317] 6.7. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 비경구 투여되는 방법 6.1.
- [0318] 6.8. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 정맥 투여되는 방법 6.7.
- [0319] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 아쿠아포린을 저해하기 위하여 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태를 앓는 환자에서 아쿠아포린을 저해하는 방법(방법 7)을 제공한다.
- [0320] 7.
- [0321] 7.1. 아쿠아포린이 AQP4인 방법 7.
- [0322] 7.2. 치료 또는 제어될 상태가 부종, 예컨대 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종 또는, 예컨대, 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종으로부터 선택되는 방법 7 또는 7.1.
- [0323] 7.3. 하나 이상의 하기로 부터 선택된 치료를 더 포함하는 방법 7.2:
- [0324] 정맥 유출을 용이하게 하기 위한 최적의 머리 및 목의 위치 결정, 예컨대 머리 높이 30°; 탈수 방지; 전신 저혈압; 정상체온 또는 저체온의 유지; 적극적인 조치; 예컨대, 만니톨 또는 고장성 염수를 사용한 삼투압요법; 과호흡; 뇌관류를 향상시키기 위한 치료적 승압 요법; 뇌의 신진대사를 감소시키기 위한 바르비투레이트의 투

여(CMO₂); 반두개절제술; 아스피린의 투여; 아만타딘의 투여; 정맥내 혈전용해(예컨대, rtPA 사용); 기계적 혈전 제거; 혈관성형술; 및/또는 스텐트.

- [0325] 7.4. 환자가 예컨대, 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증으로 인해 뇌부종의 높은 위험이 있는 이하 참조의 방법 7.
- [0326] 7.5. 환자가 뇌졸중, 두부 손상, 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 방법 7.
- [0327] 7.6. 환자가 치료 개시 12 시간 내에, 예컨대 6 시간 내에, 바람직하게는 3 시간 내에 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 방법 7.
- [0328] 7.7. 예컨대, 전투 또는 운동선수의 경쟁에서 환자가 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓을 높은 위험이 있는 이하 참조의 방법 7.
- [0329] 7.8. 환자가 이미 뇌부종인 이하 참조의 방법 7.
- [0330] 7.9. 치료 또는 제어될 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 7.
- [0331] 7.10. 치료 또는 제어될 상태가 중뇌 동맥 뇌졸중의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 7.
- [0332] 7.11. 치료 또는 제어될 상태가 비개방성 두부 외상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 방법 7.
- [0333] 7.12. 치료 또는 제어될 상태가 전간성 발작의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.4.
- [0334] 7.13. 치료 또는 제어될 상태가 감염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.4.
- [0335] 7.14. 치료 또는 제어될 상태가 대사 장애의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.4.
- [0336] 7.15. 치료 또는 제어될 상태가 신경교종의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.4.
- [0337] 7.16. 치료 또는 제어될 상태가 수막염, 급성 고산병, 또는 물중독의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.4.
- [0338] 7.17. 치료 또는 제어될 상태가 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.4.
- [0339] 7.18. 치료 또는 제어될 상태가 농양의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.3.
- [0340] 7.19. 치료 또는 제어될 상태가 자간의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.3.
- [0341] 7.20. 치료 또는 제어될 상태가 크로이츠펠트-야콥병의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.3.
- [0342] 7.21. 치료 또는 제어될 상태가 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.3.
- [0343] 7.22. 치료 또는 제어될 상태가 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의해 유발된 저산소증의 결과로서 일어나는 부종, 예를 들어 부종이 심정지, 뇌졸중, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 유발되는 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종이거나, 또는 부종이 심장 허혈 또는 기타 심장으로의 혈류의 중단에 의해 일어나는 심장 부종인 방법 7-7.3.
- [0344] 7.23. 치료 또는 제어될 상태가 미소중력 및/또는 방사선 노출, 예컨대, 우주 비행으로부터 또는 방사성 물질과의 작업으로부터 또는 방사능 지역에서의 작업으로부터의 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종인 방법 7-7.3.
- [0345] 7.24. 치료 또는 제어될 상태가 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종인 방법 7-7.3.
- [0346] 7.25. 환자가 예컨대, 미소중력 및/또는 방사선 노출, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술로 인한 부종의 높은 위험이 있는 방법 7.23 또는 7.24.
- [0347] 7.26. 환자가 이미 부종이 있는 방법 7.23 또는 7.24.
- [0348] 7.27. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 이하 참조의 방법 7.

- [0349] 7.28. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 방법 7-7.17 또는 7.22.
- [0350] 7.29. 치료 또는 제어될 상태가 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 7-7.2.
- [0351] 7.30. 치료 또는 제어될 상태가 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 방법 7.29.
- [0352] 7.31. 치료 또는 제어될 상태가 망막 부종인 방법 7-7.2.
- [0353] 7.32. 치료 또는 제어될 상태가 간질인 방법 7 또는 7.1.
- [0354] 7.33. 치료 또는 제어될 상태가 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환인 방법 7 또는 7.1.
- [0355] 7.34. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈인 방법 7 또는 7.1.
- [0356] 7.35. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법 7 또는 7.1.
- [0357] 7.36. 치료 또는 제어될 상태가 심근 경색인 방법 7 또는 7.1.
- [0358] 7.37. 치료 또는 제어될 상태가 심근 저산소증인 방법 7 또는 7.1.
- [0359] 7.38. 치료 또는 제어될 상태가 울혈성 심부전인 방법 7 또는 7.1.
- [0360] 7.39. 치료 또는 제어될 상태가 패혈증인 방법 7 또는 7.1.
- [0361] 7.40. 치료 또는 제어될 상태가 편두통인 방법 7 또는 7.1.
- [0362] 7.41. 아쿠아포린이 AQP2인 방법 7.
- [0363] 7.42. 치료될 상태가 예컨대, 심부전(HF), 예를 들어 울혈성 심부전, 간경변, 신장장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 또는 과잉 체액 저류인 방법 7 또는 7.41.
- [0364] 7.43. 하나 이상의 식이 나트륨, 유체 및/또는 알코올의 제한; 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 알도스테론 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs), 베타-아드레날린성 길항제(베타-차단제), 및/또는 디곡신의 투여를 더 포함하는 방법 7.42.
- [0365] 7.44. 식 I 또는 식 1a의 화합물이 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 아쿠아포린 활성, 예컨대, AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 방법 7.
- [0366] 7.45. 페닐벤자미드를 사용한 치료 기간이 21일 미만, 예컨대, 2주 미만, 예컨대, 1주 이하인 이하 참조의 방법 7.
- [0367] 7.46. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 경구 투여되는 이하 참조의 방법 7.
- [0368] 7.47. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 비경구 투여되는 이하 참조의 방법 7.
- [0369] 7.48. 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물이 정맥 투여되는 방법 7.47.
- [0370] 7.49. 환자가 인간인 이하 참조의 방법 7.
- [0371] 7.50. 방법 1-1.28에서 확인된 화합물 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 방법 7.
- [0372] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태를 앓는 환자에서 아쿠아포린을 저해하기 위하여 사용(용도 8)하기 위한, 상기 기술된 바와 같은 페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 예를 들어, 전술한 임의의 방법에서 사용되는 하기의 용도이다.
- [0373] 8.
- [0374] 8.1. 아쿠아포린이 AQP4인 용도 8.
- [0375] 8.2. 치료 또는 제어될 상태가 부종, 예컨대 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또

는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종 또는, 예컨대, 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종으로부터 선택되는 용도 8 또는 8.1.

- [0376] 8.3. 하나 이상의 하기로 부터 선택된 치료를 더 포함하는 용도 8.2:
- [0377] 정맥 유출을 용이하게 하기 위한 최적의 머리 및 목의 위치 결정, 예컨대 머리 높이 30 ° ; 탈수 방지; 전신 저혈압; 정상체온 또는 저체온의 유지; 적극적인 조치; 예컨대, 만니톨 또는 고장성 염수를 사용한 삼투압요법; 과호흡; 뇌관류를 향상시키기 위한 치료적 승압 요법; 뇌의 신진대사를 감소 시키기 위한 바르비투레이트의 투여(CMO₂); 반두개절제술; 아스피린의 투여; 아만타딘의 투여; 정맥내 혈전용해(예컨대, rtPA 사용); 기계적 혈전 제거; 혈관성형술; 및/또는 스텐트.
- [0378] 8.4. 환자가 예컨대, 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증으로 인해 뇌부종의 높은 위험이 있는 이하 참조의 용도 8.
- [0379] 8.5. 환자가 뇌졸중, 두부 손상, 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 용도 8.
- [0380] 8.6. 환자가 치료 개시 12 시간 내에, 예컨대 6 시간 내에, 바람직하게는 3 시간 내에 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 용도 8.
- [0381] 8.7. 예컨대, 전투 또는 운동선수의 경쟁에서 환자가 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓을 높은 위험이 있는 이하 참조의 용도 8.
- [0382] 8.8. 환자가 이미 뇌부종인 이하 참조의 용도 8.
- [0383] 8.9. 치료 또는 제어될 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 용도 8.
- [0384] 8.10. 치료 또는 제어될 상태가 중뇌 동맥 뇌졸중의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 용도 8.
- [0385] 8.11. 치료 또는 제어될 상태가 비개방성 두부 외상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 용도 8.
- [0386] 8.12. 치료 또는 제어될 상태가 전간성 발작의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.4.
- [0387] 8.13. 치료 또는 제어될 상태가 감염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.4.
- [0388] 8.14. 치료 또는 제어될 상태가 대사 장애의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.4.
- [0389] 8.15. 치료 또는 제어될 상태가 신경교종의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.4.
- [0390] 8.16. 치료 또는 제어될 상태가 수막염, 급성 고산병, 또는 물중독의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.4.
- [0391] 8.17. 치료 또는 제어될 상태가 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.4.
- [0392] 8.18. 치료 또는 제어될 상태가 농양의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.3.
- [0393] 8.19. 치료 또는 제어될 상태가 자간의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.3.
- [0394] 8.20. 치료 또는 제어될 상태가 크로이츠펠트-야콥병의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.3.
- [0395] 8.21. 치료 또는 제어될 상태가 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.3.
- [0396] 8.22. 치료 또는 제어될 상태가 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의해 유발된 저산소증의 결과로서 일어나는 부종, 예를 들어 부종이 심정지, 뇌졸중, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 유발되는 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종이거나, 또는 부종이 심장 허혈 또는 기타 심장으로의 혈류의 중단의 결과로서 일어나는 심장 부종인 용도 8-8.3.
- [0397] 8.23. 치료 또는 제어될 상태가 미소중력 및/또는 방사선 노출, 예컨대, 우주 비행으로부터 또는 방사성 물질과의 작업으로부터 또는 방사능 지역에서의 작업으로부터의 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종인 용도 8-8.3.
- [0398] 8.24. 치료 또는 제어될 상태가 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천

자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 8-8.3.

- [0399] 8.25. 환자가 예컨대, 미소중력 노출 및/또는 방사선, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술로 인한 부종의 높은 위험이 있는 용도 8.23 또는 8.24.
- [0400] 8.26. 환자가 이미 부종이 있는 용도 8.23 또는 8.24.
- [0401] 8.27. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 이하 참조의 용도 8.
- [0402] 8.28. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 용도 8-8.17 또는 8.22.
- [0403] 8.29. 치료 또는 제어될 상태가 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 용도 8-8.2.
- [0404] 8.30. 치료 또는 제어될 상태가 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 용도 8.29.
- [0405] 8.31. 치료 또는 제어될 상태가 망막 부종인 용도 8-8.2.
- [0406] 8.32. 치료 또는 제어될 상태가 간질인 용도 8 또는 8.1.
- [0407] 8.33. 치료 또는 제어될 상태가 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환인 용도 8 또는 8.1.
- [0408] 8.34. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈인 용도 8 또는 8.1.
- [0409] 8.35. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 용도 8 또는 8.1.
- [0410] 8.36. 치료 또는 제어될 상태가 심근 경색인 용도 8 또는 8.1.
- [0411] 8.37. 치료 또는 제어될 상태가 심근 저산소증인 용도 8 또는 8.1.
- [0412] 8.38. 치료 또는 제어될 상태가 울혈성 심부전인 용도 8 또는 8.1.
- [0413] 8.39. 치료 또는 제어될 상태가 폐혈증인 용도 8 또는 8.1.
- [0414] 8.40. 치료 또는 제어될 상태가 편두통인 용도 8 또는 8.1.
- [0415] 8.41. 아쿠아포린이 AQP2인 용도 8.
- [0416] 8.42. 치료될 상태가 예컨대, 심부전(HF), 예를 들어 울혈성 심부전, 간경변, 신장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 또는 과잉 체액 저류인 용도 8 또는 8.41.
- [0417] 8.43. 하나 이상의 식이 나트륨, 유체 및/또는 알코올의 제한; 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 알도스테론 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs), 베타-아드레날린성 길항제(베타-차단제), 및/또는 디곡신의 투여를 더 포함하는 용도 8.42.
- [0418] 8.44. 식 I 또는 식 1a의 화합물이 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 아쿠아포린 활성, 예컨대, AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 용도 8.
- [0419] 8.45. 페닐벤자미드를 사용한 치료 기간이 21일 미만, 예컨대, 2주 미만, 예컨대, 1주 이하인 이하 참조의 용도 8.
- [0420] 8.46. 약학 조성물이 경구 투여되는 이하 참조의 용도 8.
- [0421] 8.47. 약학 조성물이 비경구 투여되는 이하 참조의 용도 8.
- [0422] 8.48. 약학 조성물이 정맥 투여되는 용도 8.47.
- [0423] 8.49. 환자가 인간인 이하 참조의 용도 8.
- [0424] 8.50. 약학 조성물의 작용의 발현이 상당히 신속한 이하 참조의 용도 8.
- [0425] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 약제가 아쿠아포린을 저해하는 효과적인 양으로 페닐벤자미드를 포함하는, 아쿠아포린에 의해 매개된 질환 또는 상태를 치료 또는 제어하기 위한 약제의 제조에서, 상기 기술된 바와 같은

페닐벤자미드, 예컨대 니클로사미드 또는 식 I 또는 식 1a의 화합물, 예컨대, 상기 방법 1-1.28에서 확인된 화합물의 용도(용도 9)를 제공한다. 예를 들어, 전술한 임의의 방법에서 사용되는 하기의 용도이다.

- [0426] 9.
- [0427] 9.1. 아쿠아포린이 AQP4인 용도 9.
- [0428] 9.2. 치료 또는 제어될 상태가 부종, 예컨대 뇌 또는 척수의 부종, 예컨대, 뇌부종, 예컨대 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종 또는, 예컨대, 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종으로부터 선택되는 용도 9 또는 9.1.
- [0429] 9.3. 하나 이상의 하기로 부터 선택된 치료를 더 포함하는 용도 9.2:
- [0430] 정맥 유출을 용이하게 하기 위한 최적의 머리 및 목의 위치 결정, 예컨대 머리 높이 30 ° ; 탈수 방지; 전신 저혈압; 정상체온 또는 저체온의 유지; 적극적인 조치; 예컨대, 만니톨 또는 고장성 염수를 사용한 삼투압요법; 과호흡; 뇌관류를 향상시키기 위한 치료적 승압 요법; 뇌의 신진대사를 감소 시키기 위한 바르비투레이트의 투여(CMO₂); 반두개절제술; 아스피린의 투여; 아만타딘의 투여; 정맥내 혈전용해(예컨대, rtPA 사용); 기계적 혈전 제거; 혈관성형술; 및/또는 스텐트.
- [0431] 9.4. 환자가 예컨대, 두부 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경교종, 수막염, 급성 고산병, 전간성 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증으로 인해 뇌부종의 높은 위험이 있는 이하 참조의 용도 9.
- [0432] 9.5. 환자가 뇌졸중, 두부 손상, 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 용도 9.
- [0433] 9.6. 환자가 치료 개시 12 시간 내에, 예컨대 6 시간 내에, 바람직하게는 3 시간 내에 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓는 이하 참조의 용도 9.
- [0434] 9.7. 예컨대, 전투 또는 운동선수의 경쟁에서 환자가 뇌졸중, 두부 손상 또는 척추 손상을 앓을 높은 위험이 있는 이하 참조의 용도 9.
- [0435] 9.8. 환자가 이미 뇌부종인 이하 참조의 용도 9.
- [0436] 9.9. 치료 또는 제어될 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 용도 9.
- [0437] 9.10. 치료 또는 제어될 상태가 중뇌 동맥 뇌졸중의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 용도 9.
- [0438] 9.11. 치료 또는 제어될 상태가 비개방성 두부 외상의 결과로서 일어나는 뇌부종인 이하 참조의 용도 9.
- [0439] 9.12. 치료 또는 제어될 상태가 전간성 발작의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.4.
- [0440] 9.13. 치료 또는 제어될 상태가 감염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.4.
- [0441] 9.14. 치료 또는 제어될 상태가 대사 장애의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.4.
- [0442] 9.15. 치료 또는 제어될 상태가 신경교종의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.4.
- [0443] 9.16. 치료 또는 제어될 상태가 수막염, 급성 고산병, 또는 물중독의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.4.
- [0444] 9.17. 치료 또는 제어될 상태가 간부전, 간성 뇌증, 또는 당뇨병성 케토산증의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.4.
- [0445] 9.18. 치료 또는 제어될 상태가 농양의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.3.
- [0446] 9.19. 치료 또는 제어될 상태가 자간의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.3.
- [0447] 9.20. 치료 또는 제어될 상태가 크로이츠펔트-야콥병의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.3.
- [0448] 9.21. 치료 또는 제어될 상태가 루푸스 뇌염의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.3.
- [0449] 9.22. 치료 또는 제어될 상태가 저산소증, 예컨대, 일반적인 전신 저산소증, 예컨대, 혈액 관류의 중단에 의

해 유발된 저산소증의 결과로서 일어나는 부종, 예를 들어 부종이 심정지, 뇌졸중, 또는 기타 뇌로의 혈액 관류의 중단에 의해 유발되는 저산소증의 결과로서 일어나는 뇌부종이거나, 또는 부종이 심장 허혈 또는 기타 심장으로의 혈류의 중단의 결과로서 일어나는 심장 부종인 용도 9-9.3.

- [0450] 9.23. 치료 또는 제어될 상태가 미소중력 및/또는 방사선 노출, 예컨대, 우주 비행으로부터 또는 방사성 물질과의 작업으로부터 또는 방사능 지역에서의 작업으로부터의 노출의 결과로서 일어나는 뇌 및/또는 시신경 부종인 용도 9-9.3.
- [0451] 9.24. 치료 또는 제어될 상태가 침습성 중추 신경계 시술, 예컨대, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술의 결과로서 일어나는 뇌부종인 용도 9-9.3.
- [0452] 9.25. 환자가 예컨대, 미소중력 및/또는 방사선 노출, 신경외과 수술, 혈관내 혈전 제거, 척추 천자, 동맥류 봉합술, 또는 뇌심부 자극술로 인한 부종의 높은 위험이 있는 용도 9.24 또는 9.25 .
- [0453] 9.26. 환자가 이미 부종이 있는 용도 9.24 또는 9.25 .
- [0454] 9.27. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 이하 참조의 용도 9.
- [0455] 9.28. 부종이 세포독성 뇌부종이거나 또는 일차적으로 세포독성 뇌부종인 용도 9-9.17 또는 9.22.
- [0456] 9.29. 치료 또는 제어될 상태가 척수 부종, 예컨대, 척수 외상, 예컨대, 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 용도 9-9.2.
- [0457] 9.30. 치료 또는 제어될 상태가 척수 압박의 결과로서 일어나는 척수 부종인 용도 9.29.
- [0458] 9.31. 치료 또는 제어될 상태가 망막 부종인 용도 9-9.2.
- [0459] 9.32. 치료 또는 제어될 상태가 간질인 용도 9 또는 9.1.
- [0460] 9.33. 치료 또는 제어될 상태가 안압 및/또는 조직 수화의 이상과 연관된 망막 허혈 또는 기타 안 질환인 용도 9 또는 9.1.
- [0461] 9.34. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈인 용도 9 또는 9.1.
- [0462] 9.35. 치료 또는 제어될 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 용도 9 또는 9.1.
- [0463] 9.36. 치료 또는 제어될 상태가 심근 경색인 용도 9 또는 9.1.
- [0464] 9.37. 치료 또는 제어될 상태가 심근 저산소증인 용도 9 또는 9.1.
- [0465] 9.38. 치료 또는 제어될 상태가 울혈성 심부전인 용도 9 또는 9.1.
- [0466] 9.39. 치료 또는 제어될 상태가 패혈증인 용도 9 또는 9.1.
- [0467] 9.40. 치료 또는 제어될 상태가 편두통인 용도 9 또는 9.1.
- [0468] 9.41. 아쿠아포린이 AQP2인 용도 9.
- [0469] 9.42. 치료될 상태가 예컨대, 심부전(HF), 예를 들어 울혈성 심부전, 간경변, 신장장애, 또는 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(SIADH)의 결과로서 일어나는 저나트륨혈증 또는 과잉 체액 저류인 용도 9 또는 9.41.
- [0470] 9.43. 하나 이상의 식이 나트륨, 유체 및/또는 알코올의 제한; 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 알도스테론 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARBs), 베타-아드레날린성 길항제(베타-차단제), 및/또는 디곡신의 투여를 더 포함하는 용도 9.42.
- [0471] 9.44. 식 I 또는 식 1a의 화합물이 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 아쿠아포린 활성, 예컨대, AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하며, 예를 들어 아쿠아포린-매개된 세포 부피 변화 검정에서 10마이크로몰 이하의 농도에서 50% 이상으로 AQP2 및/또는 AQP4 활성을 저해하고, 예컨대, 이하 참조의 방법 10의 검정에서 활성인 이하 참조의 용도 9.
- [0472] 9.45. 페닐벤자미드를 사용한 치료 기간이 21일 미만, 예컨대, 2주 미만, 예컨대, 1주 이하인 이하 참조의 용도 9.
- [0473] 9.46. 약제가 경구 투여를 위해 제형된 이하 참조의 용도 9.

- [0474] 9.47. 약제가 비경구 투여를 위해 제형된 이하 참조의 용도 9.
- [0475] 9.48. 약제가 정맥내 투여를 위해 제형된 용도 9.47.
- [0476] 본 발명의 투여량 또는 투여량의 투여 방법은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명에서 실제로 사용된 용량은 물론, 예컨대 치료될 특정 질환 또는 상태, 사용된 특정 화합물, 투여 방식, 원하는 요법에 따라 변할것이다. 화합물은 경구, 비경구, 경피, 또는 흡입을 포함하는 적당한 방식에 의해 투여될 수 있다. 뇌졸중 또는 기타 심하게 쇠약한 질환 또는 상태, 예를 들어 환자가 무의식이거나 또는 삼킬 수 없는 경우, IV 주입 또는 IV 볼루스가 바람직할 수 있다. 일반적으로, 예컨대 본원에서 명시된바와 같은 질환의 치료를 위한 만족스러운 결과는 약 0.01 내지 15.0mg/kg 정도의 용량으로 경구 투여에서 수득되는 것으로 나타난다. 큰 포유 동물, 예를 들어 인간에서, 경구 투여를 위한 지시된 일일 용량은 따라서 하루에 약 0.75 내지 1000mg의 범위, 편리하게는 하루에 한번, 또는 2 내지 3회 분할된 용량으로, 또는 서방성 형태로 투여될 것이다. 경구 투여를 위한 단위 투약 형태는 그러므로 예를 들어 약 0.2 내지 75 또는 150mg, 예컨대 약 0.2 또는 2.0 내지 50, 75, 100, 125, 150 또는 200mg의 본발명의 화합물과 함께 그의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 캐리어를 포함할 수 있다. 약제가 주사를 통해 사용될 때(피하, 근육내 또는 정맥내) 투여량은 볼루스에 의해 또는 IV 라면 볼루스 또는 주입에 의해 하루에 0.25 내지 500mg일 수 있다.
- [0477] 식 I 또는 식 1a의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 종래의 희석제 또는 부형제 및 생약 기술에서 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 그러므로 경구 투약 형태는 정제, 캡슐, 용액, 현탁액 등을 포함할 수 있다.
- [0478] 식 I 또는 식 1a의 화합물의 제조 방법 및 제형은 US 2010/0274051 A1, US 7,700,655, 및 US 7,626,042에 명시되어 있으며, 이들 각각은 여기에서, 참고로 인용된다.
- [0479] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 고장성 또는 저장성 용액에 대조 세포 집단에 대한 아쿠아포린-발현 세포 집단의 반응을 측정하는 것을 포함하는 방법, 예컨대, 특정 아쿠아포린 저해제를 식별하기 위한 방법인 방법 10을 제공한다. 예를 들어 본 발명은 예컨대 하기를 제공한다.
- [0480] 10.
- [0481] 10.1. 아쿠아포린-발현 세포 집단이 AQP2 또는 AQP4를 발현하는 방법 10.
- [0482] 10.2. 세포가 포유동물, 예컨대, 트랜스제닉 CHO 세포인 방법 10 또는 10.1.
- [0483] 10.3. 대조 세포가 아쿠아포린, 예컨대, CD81 이외의 트랜스제닉 막관통 단백질을 발현하는 이하 참조의 방법 10 .
- [0484] 10.4. 시험 화합물의 부재하에 대부분의 아쿠아포린-발현 세포 집단은 과열하지만 대조 세포 집단은 그렇지 않은 일정 기간 및 농도에서, 예컨대 물에서 3-8분 세포가 저장성 환경에 노출되는 이하 참조의 방법 10.
- [0485] 10.5. 세포 과열이 과열 세포가 아닌 생세포에 의해 생성된 형광 신호, 예컨대, 아세톡시메틸 칼세인(칼세인-AM)의 형광 염료 칼세인으로의 전환에 의해 측정된 방법 10.4.
- [0486] 10.6. 세포가 저장성 환경, 예컨대, 탈이온수에, 3-8분의 기간 동안 노출되고, 및 그 후 정상긴장상태(normotonic) 환경(예컨대, 약 300mOSM)으로 복귀되며, 이어서 생세포의 비율을 측정하는 방법 10.4 또는 10.5.
- [0487] 10.7. 생존 능력의 측정이 아세톡시메틸 칼세인(칼세인-AM)을 형광 염료 칼세인으로 전환하는 세포의 능력인 이하 참조의 방법 10.
- [0488] 10.8. 상기 기술된 바와 같은, 식 I의 화합물 예컨대 식 1a의 화합물이 저장성 환경에서 과열로부터 아쿠아포린-발현 세포 집단을 억제하는 양성 대조로서 사용되는 이하 참조의 방법 10.4.
- [0489] 10.9. 시험 화합물의 부재하에 아쿠아포린-발현 세포 집단이 비생존가능성이 되도록 시험 화합물의 존재하에 저장성 환경에 노출한 후에 예컨대, 아세톡시메틸 칼세인(칼세인-AM)을 형광 염료 칼세인으로 전환하는 세포의 능력에 의해, 아쿠아포린-발현 세포 집단이 생존가능성이 있는 것으로 확인될 때 시험 화합물이 아쿠아포린 저해 활성을 갖는 것으로 확인되는 전술한 방법 10.4-10.8.
- [0490] 10.10. 아쿠아포린-발현 세포 집단이 시험 화합물의 부재하에 수축을 야기 하기에 충분한 농도 및 시간 동안, 예컨대 약 530mOsm에서 3-8분 동안 세포를 고장성 환경에 노출시키는 방법 10 또는 10.1-10.3.
- [0491] 10.11. 세포의 수축이 광산란에 의해 측정되는 방법 10.9.

- [0492] 10.12. 고장성 환경이 대략적으로 530 mOsm이고 및 정상 긴장 상태 환경이 대략적으로 300mOsm인 이하 참조의 방법 10.10.
- [0493] 10.13. 상기 기술된 바와 같은 식 I의 화합물, 예컨대, 식 1a의 화합물이 고장성 환경 내에서 수축으로부터 아쿠아포린-발현 세포 집단을 저해하는 양성 대조로서 사용된 이하 참조의 기술한 방법 10.10.
- [0494] 10.14. 시험 화합물이 고장성 환경에서 수축으로부터 아쿠아포린-발현 세포 집단을 저해하여 아쿠아포린 활성을 저해하는 것으로서 확인된 이하 참조의 방법 10.10,
- [0495] 10.15. 시험 화합물이 아쿠아포린 활성을 저해하는 것으로서 확인된 상술한 방법.
- [0496] 10.16. 아쿠아포린-발현 세포 집단이 AQP2를 발현하는 이하 참조의 방법 10.
- [0497] 10.17. 아쿠아포린-발현 세포 집단이 AQP4를 발현하는 이하 참조의 방법 10.
- [0498] 10.18. 시험 화합물이 예컨대, 상기 기술된 바와 같은 식 I, 예컨대, 식 1a의 페닐벤자미드인 이하 참조의 방법 10.
- [0499] 전체에 걸쳐 사용된 바와 같이, 범위는 범위 내에 있는 각각 및 모든 값을 나타내는 축약형으로서 사용된다. 범위 내의 임의의 값은 범위의 말단으로서 선택 될 수 있다. 또한, 여기에서 인용된 모든 참고 문헌은 그의 전체가 본원에서 참고로 인용된다. 본 발명의 내용 및 인용된 참고문헌의 내용에 분쟁이 있을 경우, 본 발명의 내용은 조절한다.
- [0500] 달리 명시되지 않는 한, 여기 및 다른곳에서 표현된 모든 퍼센트 및 양은 중량 퍼센트를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 제공된 양은 물질의 활성 중량을 기준으로 한다.
- [0501] 실시예 1 - 페닐벤자미드-AQP 구조-활성 관계
- [0502] 구조 활성 관계(SARs)는 향상된 효능을 위해 시험할 신규 분자의 제조에 대한 화학을 안내하도록 선택된 히트의 유사체의 검정에 의해 구하여진다. 이러한 반복적인 공정을 위해 우리는 정량적 키네틱 검정을 사용한다- 아쿠아포린-매개 세포 부피 변화 Assay - 96-웰 멀티플레이트 리더. 고장성 용액에 노출하였을 때 (300 mOsm → 530 mOsm) 수축하므로, 원하는 AQP를 발현하는 CHO 세포의 단일층에 의하여 광산란의 변화가 감지된다. 도 1은 AQP4 발현 세포(도 1A) 및 AQP2 발현 세포 (도 1B)를 사용한 아쿠아포린 매개된 세포 부피 변화 검정을 나타낸다. 아쿠아포린을 발현하는 세포는 증진된 물 흐름으로 인해, 대조 세포보다 더 빠르게 수축하며, 이러한 수축은 아쿠아포린을 저해하는 화합물에 의해 저해될 수 있다.
- [0503] 도 1에서, 아쿠아포린-발현 세포는 DMSO(다이아몬드)의 존재하에 CHO-CD81 발현 대조 세포와 함께 10 μM(사각형)에서 시험 화합물(여기에서, 화합물 3)의 존재하에 또는 DMSO(삼각형)의 존재하에 나타낸다. 각각의 곡선은 96-웰 플레이트에서 16 웰의 평균을 나타낸다.
- [0504] 도 1A에서, DMSO로 처리된 AQP4b 세포가 고장성 쇼크에 노출될 때, 세포는 광 산란의 상승(흡수의 상대 변화 증가, Abs/Abs_0)을 제공하는 신속한 수축을 나타내며, 이어서 세포가 플레이트로부터 분리됨에 따라 붕괴된다. CHO-AQP4b 세포 주는 CHO-CD81 대조 세포(이중 지수 모델에 적합함)와 비교하여 수축 속도가 4.5배 증가하는 것을 나타낸다. 10 μM(사각형)의 화합물 3 유사체로 처리된 CHO-AQP4b 세포는 광 산란 곡선의 특성 '언벤딩(unbending)'에 의해 알 수 있는 바와 같이 더 느린 수축 속도(55% 저해)를 나타낸다. 유사하게, 도 1B는 DMSO 또는 10 μM의 화합물 3으로 처리된 CHO-AQP2의 비교 실험을 나타낸다. 아쿠아포린-2는 여기에서 관측된 바와 같이 AQP4보다 더 낮은 고유의 투수성을 갖는다. DMSO(도 1B, 삼각형)로 처리된 CHO-AQP2 세포 주는 DMSO로 또한 처리된 CHO-CD81 대조 세포(다이아몬드) (이중 지수 모델에 적합)와 비교하여 수축 속도에 있어서 1.7배 증가한 것으로 나타난다(도 1B). 10 μM(사각형)의 화합물 3으로 처리된 CHO-AQP2 세포는 Abs의 상대 변화(Abs/Abs_0)와 비교할 때 느린 수축 속도 (81% 저해)를 나타낸다(도 1B).
- [0505] 자료는, 검정에서, 화합물 3이 AQP2 및 AQP4 활성을, 예컨대 10 μM의 농도에서 50% 초과로, 상당히 저해할 수 있음을 나타낸다.
- [0506] 실시예 2 - 페닐벤자미드 화합물의 아쿠아포린 특이성
- [0507] 화합물의 특이성은 가장 근접하게 관련된 13의 공지의 아쿠아포린에 대하여 시험한다: AQP1, AQP2, AQP5 및 AQP4의 두 AQP4의 두 스플라이스 변이체(A 및 B). 안정한 CHO 세포 주는 상기 아쿠아포린 각각에 대하여 생성하고, 10 μM의 화합물 3으로 아쿠아포린 매개된 세포 부피 변화 검정을 사용하여 투수성의 저해를 시험한다. 화합

물 3은 AQP2 및 4를 저해하는 한편, AQP1 및 5는 불량하게 저해한다 (도 2).

[05108] 실시예 3 - 페닐벤자미드 및 AQP4 간의 직접적인 약물 타깃 상호 작용

[05109] 페닐벤자미드가 직접적으로 AQP4를 차단하는 작용의 메커니즘을 지원하기 위하여, 우리는 ^3H 로 방사성 동위 원소 표지된 정제된 AQP4b 및 화합물 4를 사용하여 시험관 내 결합 연구를 수행한다. 험멜-드라이어 스타일 검정을 사용하여, 겔 여과 컬럼은 완충액 함유 세정제와 평형이 되어 AQP4b, 및 $1\mu\text{M}$ ^3H -화합물 4의 용해도를 유지한다. AQP4b는 컬럼 완충액 내에서 $250\mu\text{M}$ 로 희석하고 30분 동안 RT에서 배양한다. 샘플은 그후 컬럼에 적용하고, 분획은 수집하며, ^3H -화합물 4의 존재는 액체 섬광 계수에 의해 검출한다. 도 3은 표시된 테트라머 및 모노머 AQP4b의 용출 위치와 함께 겔 여과 컬럼으로부터 ^3H -화합물 4의 용출프로파일을 나타낸다. $1\mu\text{M}$ 의 베이스라인 값으로부터 ^3H -화합물 4에서의 상승은 이들 단백질 각각으로의 결합을 나타낸다. 모노머 AQP4b가 종래의 수단에 의한 우리의 매우 정제된 AQP4b에서 용이하게 검출될 수 없지만, 이러한 검정은 비록 소멸될지라도 작은 양의 모노머의 존재를 나타낸다. 화합물 4에 대한 상대 친화성은 테트라머 및 모노머 각각에 대하여 $\sim 100\mu\text{M}$ 및 $1\mu\text{M}$ 미만이다. 이러한 검정은 가용화된 AQP4b에 화합물 4의 비교적 약한 결합을 나타낸다; 그럼에도 불구하고, 이것은 페닐벤자미드가 AQP4b와 직접적으로 상호작용한다는 것을 명백히 입증한다.

[05110] 실시예 4 - 약리학적 개념 증명

[05111] 마우스 물 독성 모델 - 생존 곡선: 화합물의 생체 내 효능은 마우스 물 독성 모델을 사용하여 시험하며, 마우스는 체중의 20%로 물이 주사된다. 문헌 『Manley, G. T. et al. *Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke*. Nat Med 6, 159-163 (2000); Gullans, S. R. & Verbalis, J. G. *Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions*. Annual Review of Medicine 44, 289-301 (1993)』. 결과의 정상 혈량성 저나트륨혈증(euvolemic hyponatremia)은 신속하게 CE로 되며, 이것은 CNS 아쿠아포린, AQP4b의 저해제를 시험하기 위한 실용적 모델이다.

[05112] H_2O 독성에 대한 마우스의 생존능은 각기 10-12의 마우스(16-19 주령 수컷/암컷)를 사용하여 3회 실험으로 구한다. 0.39mg/kg 페닐벤자미드(플라시보) 또는 0.76mg/kg 시험 화합물을 주사하기 위하여 탈이온수를 제조한다. 도 4는 이들 실험의 결과를 조합한 것을 나타낸다($n=33$ 플라시보, $n=34$ 화합물 1). 화합물 1 코호트의 퍼센트 생존은 3.2배 향상되며, 화합물 1로 처리된 동물에 대하여 50% 생존 시간은 대략 52분으로 향상된다.

[05113] 마우스 물 독성 모델 - 뇌의 물 함량: 화합물은 또한 뇌의 물 함량을 검사하여 물 쇼크에 노출된 마우스에서 CE 감소능에 대하여 시험한다. 마우스는 상술한 바와 같은 물 볼루스로 처리하고, 이어서 30분에 치사시켰다. 뇌의 물 함량은 신선한/건조 중량비로 평가한다, 즉 뇌는 즉시 중량을 재고 그후 100°C 에서 24시간 동안 오븐에서 건조시키고 건조 중량을 측정하였다(뇌의 물 백분율 = $100 \times \text{건조 중량} / \text{신선한 중량}$). 30분에서, 0.76mg/kg 및 7.6mg/kg 의 화합물 1로 처리된 마우스는 각기 CE로 11.2% 및 15.9% 감소를 나타낸다(도 5).

[05114] 마우스 물 독성 모델 - 자기 공명 영상(MRI)에 의한 뇌용량(brain volume): MRI는 물 독성 모델을 사용하여 물 쇼크에 반응하는 뇌용량의 변화를 측정하기 위해 사용된다. 상기에서 생존 및 뇌의 물 함량에 대하여 기술된 바와 같이, 마우스는 물 볼루스 단독 또는 물 볼루스 및 0.76mg/kg 의 시험 화합물로 IP, 주사하고, MRI에 의해 감지된 뇌 용량 변화를 모니터링한다. 마우스의 뇌 용량은 케이스 웨스턴 리저브 대학(Case Western Reserve University)의 영상 연구를 위한 케이스 센터(Case Center for Imaging Research)에서 9.4T Bruker Biospec MRI 스캐너로 수집된 MRI 스캔을 사용하여 평가된다. 이 영상 방법은 뇌부종에 대한 마우스 물 독성 모델에서 전체 뇌용량의 변화를 민감하게 감지하는 충분한 콘트라스트 및 해상도를 제공하는 것으로 알려졌다. 마우스 두부의 고 해상도 T2-증강 시상 스캔(해상도 = $0.1\text{mm} \times 0.1\text{mm} \times 0.7\text{mm}$)은 물 주사 전, 물 주사 5.67분 후, 그후, 동물이 물 적재가 종료될 때 까지 5.2분 마다 취득된다. 각각의 스캔은 14-15 슬라이스가 뇌의 일부를 함유하는 25개의 0.7mm 연속 영상 슬라이스를 함유한다. 각각의 영상 슬라이스에서 뇌의 횡단면적은 ImageJ를 사용하여 매뉴얼 관심 영역 선택에 의해 측정된다. 뇌 용량은 그후 뇌의 개별 단면적을 합산하고 슬라이스 두께(0.7mm)로 곱하여 각각의 스캔에 대하여 산출된다.

[05115] 0.76mg/kg 의 화합물 1을 사용한 치료는 단일 지수 모델(도 6)에 적합한 0.081 내지 0.032min^{-1} (또는 2.5-배)로 CE 전개 속도를 감소시킨다. 또한, 관측 기간 동안 CE의 정도는 감소되었다(도 6). 더욱이, 동일한 검정에서 혈장 레벨은 LC-MS/MS에 의해 구하여진 것으로서 $0.03\text{-}0.06\mu\text{g}$ 범위(러너 센터, 클리브랜드 클리닉, 클리브랜드, OH에서 수행)이며 CE에 대한 이 모델의 효능을 나타내기에는 충분하다.

[0516] 자기 공명 영상 실험에 의한 뇌 용량은 또한 페닐벤자미드(0.39 mg/kg) 및 화합물 4(0.83 mg/kg)로 수행된다. 화합물 4는 0.081에서 0.022 min⁻¹로 CE 전개속도를 감소시킨다(표 1). 페닐벤자미드는 마우스에서 CE의 속도의 감소를 나타내는 것은 실패한다(표 1).

[0517] [표 1]

[0518] 마우스 물 독성 모델에서 CE 형성에 대한 화합물의 효능

화합물	ADP 저해 세포 기재 검정 (%)	MRI에 의한 뇌부종 속도 (min ⁻¹)
약물 없음	0	0.081
화합물 1	47.9	0.032
페닐벤자미드	4.5	0.096
화합물 4	38.9	0.022

[0519]

[0520] 약물 없음 및 화합물 1에 대하여, 각기 n = 14 마우스. 페닐벤자미드 및 화합물 4에 대하여, 각기 n = 12 마우스.

[0521] 실시예 5 - 높은 처리량 스크리닝 검정

[0522] 저장성 쇼크하에, 트랜스팩트되지 않은 세포 및 관련되지 않은 막관통 단백질을 발현하는 세포(CD81, AQP4b와 등가 레벨) 양자는 천천히 팽윤하지만 그대로 유지된다. 이들 관측은 우리의 높은 처리량 스크리닝 검정(HTS)을 전개하기 위해 사용된다.

[0523] 384 웰 플레이트 포맷의 저장성 쇼크 후, 우리는 칼세인의 비 형광 아세톡시메틸 유도체(칼세인-AM) 2 μM에 공급된 2x 농축 포스페이트 완충 염수를 각각의 웰에 첨가하여 삼투질 농도를 정상(300 mOSM)으로 복귀시켰다. 원 상태 세포(intact cells)는 칼세인-AM을 흡수하고, 잔존하는 원 상태 세포의 정량적 측정을 제공하는-형광 염료 칼세인으로 변환한다. 파열 세포(Burst cells)는 전구체를 염료로 전환하지 않는다. AQP4-발현 세포에 의한 물 흡수는 저장성 쇼크의 4분 내에 대부분의 시험 세포가 상대적으로 신속하게 파열하는 반면, CD81을 발현하는 대부분의 세포는 8분 후 생존가능한 것으로 남는다. 칼세인-AM의 세포 내 변환은 우리의 검정에서 535nm의 강력하고 용이하게 검출가능한 신호를 제공한다(도 7).

[0524] 칼세인 형광 종점 검정: 세포는 100% 컨플루언스(confluence)에 도달되도록 검정 전에 24시간 접종한다. 배양 배지는 5:30분 동안 H₂O로 대체되었다(삼투압 쇼크). 삼투질 농도는 그 후 2x PBS + 2 μM 칼세인-AM의 첨가로 표준화(normalized)한다. 세포는 그 후 추가의 30분 동안 37°C에서 배양하고 형광은 플레이트-리더에서 측정된다. 로우 1-22는 CHO-AQP4 세포로 접종하고, 및 로우 23-24는 CHO-CD81 세포로 접종한다(384 웰 플레이트). 모든 플레이트 가장자리는 버린다는 것을 주목한다. 상대 형광 강도는 각각의 웰의 형광 강도 (FI)를 DMSO(대조)로 처리된 AQP4 세포의 평균 FI으로 나누어서 산출된다. 성공적인 검정을 위한 기준: 변동 계수(CVs) < 15%, 및 Z-팩터 > 0.5. 통계적 분석은 5.5분의 삼투압 쇼크가 최적 신호 대 잡음비를 제공하는 것으로 나타난다.

[0525] [표 2]

[0526] 도 7에서 엔드포인트 '칼세인' 검정에 대한 통계; 5:30분 시점 나타냄:

	평균	StDev	CV	Z'	S/B
AQP4	581618	66311	11%	0.629	5.0
CD81	2910106	221240	8%		

[0527]

[0528] 관측될 바와 같이, CD81 세포에 대한 신호는 AQP4 세포에 대한 신호 보다 약 5x 높는데, 그 이유는 5.5분 까지, AQP4 세포의 대부분은 파열되는 반면, CD81 세포의 대부분은 원상태로 남아있기 때문이다. AQP4의 저해는 따라서 CD81 세포처럼 높은 신호를 제공 할 것으로 기대된다.

[0529] 이 검정은 MicroSource GenPlus 960 및 Maybridge Diversity™ 20k 라이브러리(각각의 화합물은 10-20 μM에서, 대략적으로 21,000 화합물이 시험된다)의 파일럿 스크린에 적용된다.

[0530] 이 검정으로부터, 구체적인 화학 시리즈는 페닐벤자미드를 확인하며, 이것은 상위 234 히트중에서 3이 아님을 나타내는 것이다.

[0531] HTS로부터의 히트는 상이한 플레이팅 배열을 사용한 동일한 검정을 사용하여 검증된다. 도 8에서, 우리는 화합물 3을 시험하기위해 사용된 이 검증 검정을 나타낸다. 세포는 생략된 플레이트 가장자리가 있는 96웰 멀티플레

이트 포맷에 집중하고(레인 1 및 24) 및 전체 컬럼(n=16)은 H₂O 쇼크시 AQP4-매개된 세포 파열을 차단하는 화합물의 능력을 시험하기 위하여 사용된다. CD81을 발현하는 CHO 세포는 대조로서 레인 2-3에서 집중하고, AQP4를 발현하는 CHO 세포는 레인 4-23에 집중한다. 세포는 10% FBS 중의 0.1% DMSO, DMEM (짜수 컬럼) 또는 0.1% DMSO 중의 10 μM 화합물 1(홀수 컬럼), 10% FBS, DMEM 으로 30분 동안 처리한다. 세포는 5:30분 동안 H₂O로 쇼크시키고, 그후 삼투질 농도는 상술한 바와 같이 1 μM 칼세인-AM의 존재하에 300mOSM으로 복귀시킨다. 세포는 37℃에서 30분 동안 배양하고, 상대 형광은 형광 멀티플레이트 리더 상에서 측정하였다(ex 495/em 535nm). 도 8의 자료는 평균 상대 형광 유닛을 나타낸다(RFU ± SEM, n=16).

[0532] 실시예 6 - CE에 대한 물 독성 모델: 두개내압 (ICP)

[0533] ICP는 삼바 202 제어 유닛(Harvard Apparatus, Holliston, MA)과 함께 압력 변환기인 삼바 420 센서를 사용하여 모니터링한다. 이러한 ICP 모니터링 시스템은 광섬유 상에 장착된 0.42mm 규소 센서 소자로 구성된다. 20-게이지 주사 바늘은 대뇌조를 통해 ~1cm의 깊이로 이식된다. 바늘은 그후 삼바 센서의 삽입에 대한 가이드로서 작용하고, 이식 부위 및 바늘의 개방 단부는 100 %의 실리콘 실란트로 밀봉한다. 베이스라인 ICP 판독은 화합물 1과 함께 또는 없이 물 블루스 IP 주사 (동물의 20중량%)에 이어 달성된다. 동물은 물 부하가 만료 될 때까지 ICP를 모니터링한다.

[0534] 물 블루스 주사 없이 모니터링 될 때 동물에서 관측된 ICP에서의 약간의 상승을 조정하여(도 9, 물 독성 없음), 0.76mg/kg에서 화합물 1은 $3.6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 에서 $2.3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ (n = 6 마우스/치료, 평균±SEM)로 36%로 상승하여 ICP의 상대 비율을 감소시킨다.

[0535] 실시예 7 - 화합물 5 내지 화합물 1의 전환

[0536] 화합물 1의 혈장 또는 혈청 레벨은 클리블랜드 클리닉 재단 측정(Cleveland Clinic Foundation Measurements)의 러너 연구소(Lerner Research Institute)에서 질량 분광법 II의 핵심 시설에서 LC-MS/MS에 의해 측정된다. 측정은 화합물 5의 10mg/kg i.p. 적재 용량 및 8 μl/h 유지 용량(알젯 i.p. 삼투압 펌프에 의해 전달, Durect Corp., 쿠퍼티노, CA) 에서 1mg/ml (n = 5 마우스/시점, 평균±SEM) 후 15분 및 24 시간에서 취하였다(도 10). 단백질을 제거하는 초기 공정 후(75% 아세트니트릴 추출), 화합물 3은 다중 반응 모니터링(MRM)을 사용하여 정량을 개선하기 위해 도입된다. 샘플은 C18 역상 크로마토그래피를 사용한 탠덤 LC-MS/MS 및 트리플 쿼드러플 질량 분석기를 사용한 질량 분석에 의해 분석된다. LC 방법은 화합물 3으로부터 화합물 1을 분리하기에 충분하고, 후속하여 MRM은 가장 풍부한 딸 이온에 대한 화합물 1 0.004-0.4ng으로부터 선형 응답으로 신뢰할 수 있는 정량을 제공한다. 도 10에서 점선은 마우스 물 독성 모델에서 관측된 화합물 1의 상대적으로 효과적인 혈장 농도이다. 초기 적재 용량과 함께 복막에 화합물 5를 함유하는 알젯(Alzet) 삼투 펌프 (Durect Corp., 쿠퍼 티노, CA)의 포함은 24시간 동안 20ng/ml의 예상되는 효과적인 혈장 농도 초과로 화합물 1을 유지하기에 충분하다(도 10).

[0537] 물 중에서 화합물 1의 용해도는 3.8g/ml이다. 물 중에서 화합물 5의 용해도는 1mg/ml이다. 초기 실험은 시험관 내에서 마우스 혈장으로 첨가될 때 화합물 1로의 화합물 5의 신속한 생전환을 나타낸다. 20℃에서 5분 미만은 화합물 5를 검출할 수 없도록 하기에 충분하다. 또한, 화합물 1은 화합물 5로 IP 주사된 마우스로부터 취한 혈장 샘플에서 검출할 수 없다. 그 대신, 화합물 1은 양호한 생체 이용률 및 화합물 5의 거의 완전한 전환과 일치하는 농도에서 검출된다. 화합물 5로, 400ng/ml 초과 화합물 1의 혈청 농도를 제공하는 염수 중 IP 주사 부피(30g의 마우스에 대하여 0.5ml) 및 10mg/kg의 용량이 사용될 수 있다(도 10). 화합물 5에 대한 키 PK 파라미터는: 0.12 min^{-1} 의 흡수율; 0.017 min^{-1} 의 제거 속도이다.

[0538] 실시예 8- 동물 뇌졸중 모델

[0539] 대부분의 허혈성 뇌졸중(~80%)은 중뇌 동맥(MCA) 부위에서 발생한다. 마우스에서 이 손상을 모방하기 위하여, 중뇌 동맥 폐색(MCAo)의 관내 모노필라멘트 모델이 사용된다. 폐색(occlusion)은 외경동맥(ECA)으로 수술 필라멘트를 삽입하고, 팁이 MCA의 기원을 차단할 때 까지 내경동맥(ICA) 방향으로 스레딩하여 달성된다. 혈류의 중단 결과는 MCA 영역에서 후속하는 뇌 경색증을 일으킨다(Longa, E.Z. et al., *Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion Without Craniectomy in Rats*, Stroke, 20, 84-91 (1989)). 이 기술은 MCA가 1시간 동안 차단되는 일시적인 폐색의 연구에 사용된다. 필라멘트는 그 후 영상 연구를 위한 케이스 센터에서 9.4T 브루커 MRI 스캐너에서 T2-중강 스캔을 사용하여 동물의 뇌가 영상화되기 전에 24 시간동안 재관류가 일어나도록 허용하여 제거된다(도 11). 도 11은 "일반(Normal)" 마우스(왼쪽 패널) 및 1시간 동안 MCAo 수신하고 이어서 24시

간 재관류한 마우스(오른쪽 패널)에 대하여 대뇌 피질, 해마, 시상, 편도 및 시상하부를 나타내는 뇌의 중심부를 묘사하는 T2-중강 MR 영상으로부터의 단일 슬라이스를 나타낸다. 점선은 뇌의 중앙을 표시하며 뇌부종으로 인하여 MCAo 뇌에서 큰 이동을 나타낸다. 실선은 MCAo 뇌에서 경색 부위를 강조한다.

[0540] 생존-마우스는 2mg/kg i.p. 적제 용량을 사용한 화합물 5 및 화합물 5의 8 μ l/h 유지 용량(i.p. 삼투 펌프에 의해 전달)에서 1mg/ml로 처리하거나, 또는 동일한 접근 방식을 사용한 염수를 제공한다(대조; n = 17). 이 모델에서, 우리는 동물이 화합물 5로 치료되었을 때 24시간에서 전체 생존이 29.4% 향상되었음을 관측하였다($X^2(1)=4.26$; $P<0.05$).

[0541] 뇌부종 - 마우스는 3시간 마다 염수를 제공하거나 또는 5mg/kg i.p.로 화합물 5를 다중 투약처리 하였다(치료에 대하여 n=8). 이 복용법은 연구하는 동안 화합물 1의 혈장 농도를 >10ng/ml로 유지하기에 충분하다. 동측 및 반대측 반구형 부피는 24시간 후 마우스의 T2-중강 MR 영상으로부터 측정된다. 반구형 부피의 상대 변화는 반대측 뇌 용량에 대한 동측 뇌 용량(V_i) 및 반대측 뇌 용량(V_c)간의 차이의 퍼센트로서 산출된다(반구형 뇌 용량의 퍼센트 변화= $((V_i - V_c)/V_c) \times 100\%$).

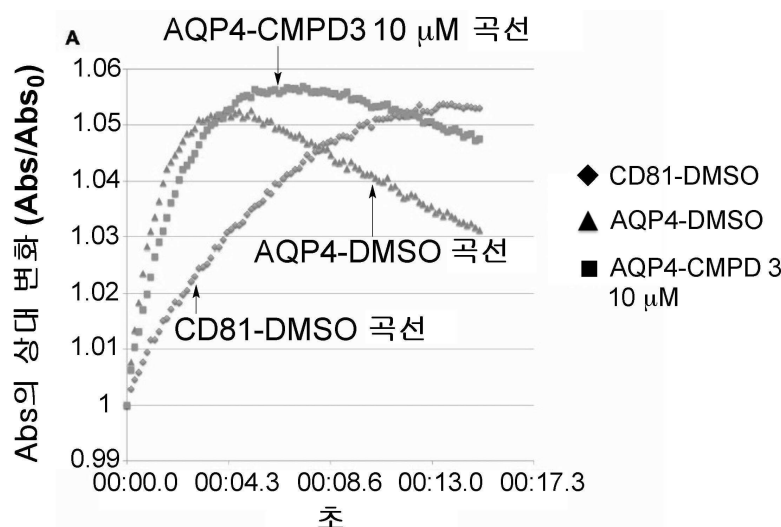
[0542] 대조 동물은 동측 뇌 용량에서 $13.4\pm 1.9\%$ 의 상대 변화로 동측 반구에서 팽윤을 나타내는 반면, 화합물 5를 제공한 동물은 $4.2\pm 1.7\%$ 변화를 나타낸다($P = 0.003$, \pm SEM, 도 12 참조). 이것은 MCAo 후에 뇌 팽윤이 3.2배 감소함을 나타낸다.

[0543] 신경학적 결과 - 상기와 동일한 실험에서, 동물은 문헌 『Manley, G.T. et al., *Aquaporin-4 Deletion in Mice Reduces Brain Edema After Acute Water Intoxication and Ischemic Stroke*, Nature Medicine, 6, 159-163 (2000)』에 기술된 간단한 5점 스케일로 신경학적 결과를 스코어링한다. 신경학적 결과의 개선은 화합물 5가 제공된 동물에 대하여 관측된다. 대조 동물은 2.77 ± 0.66 의 평균 신경학적 스코어를 가지며, 반면 화합물 5를 제공한 동물은 0.88 ± 0.31 의 평균 스코어를 갖는다(도 13, 삽입도, $P=0.025$, $n=9$ /치료). 화합물 5가 제공된 동물은 중증 마비 또는 사망의 상태로 진행되지 않았다.

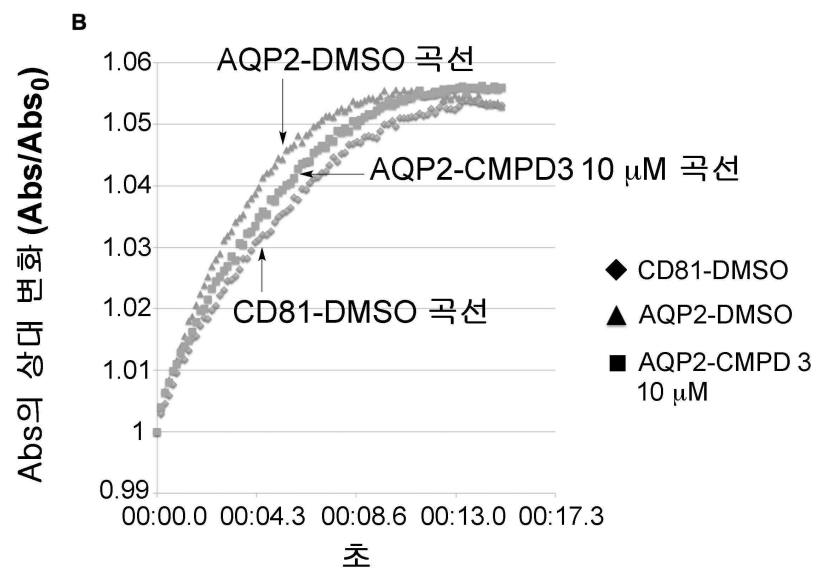
[0544] 물 독성(뇌 부종) 모델과 함께 MCAo 뇌졸중 모델로부터의 자료는 뇌졸중의 개선된 결과로 화합물 5/화합물 1의 약리학을 연결한다.

도면

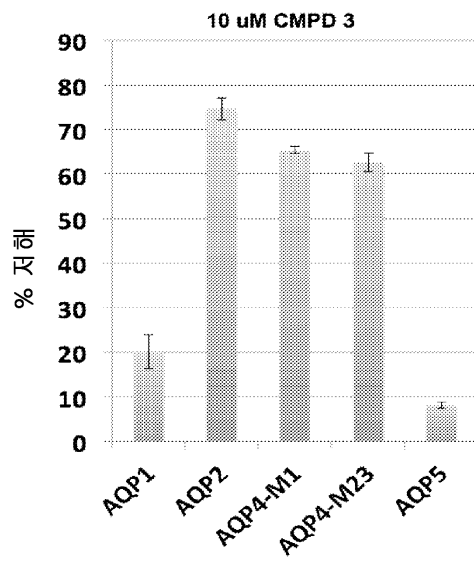
도면1a



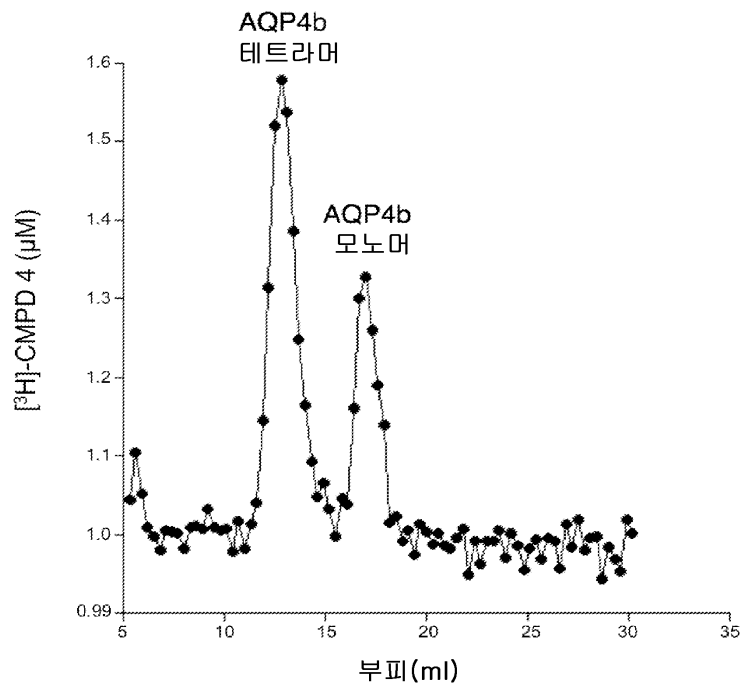
도면1b



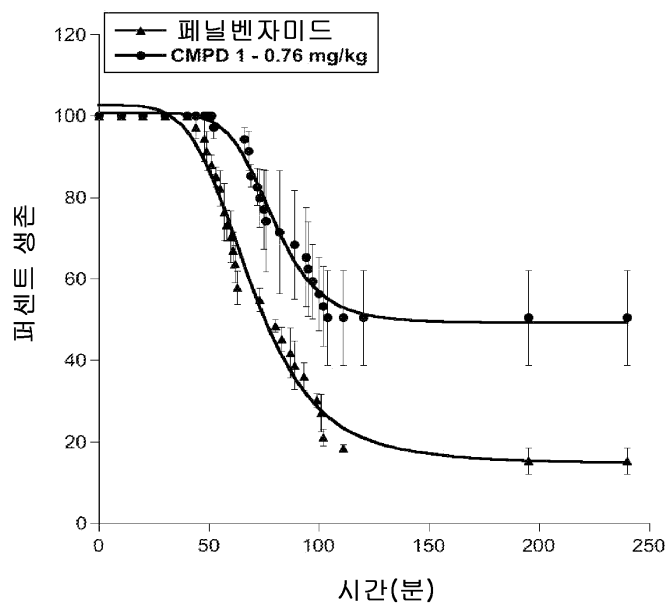
도면2



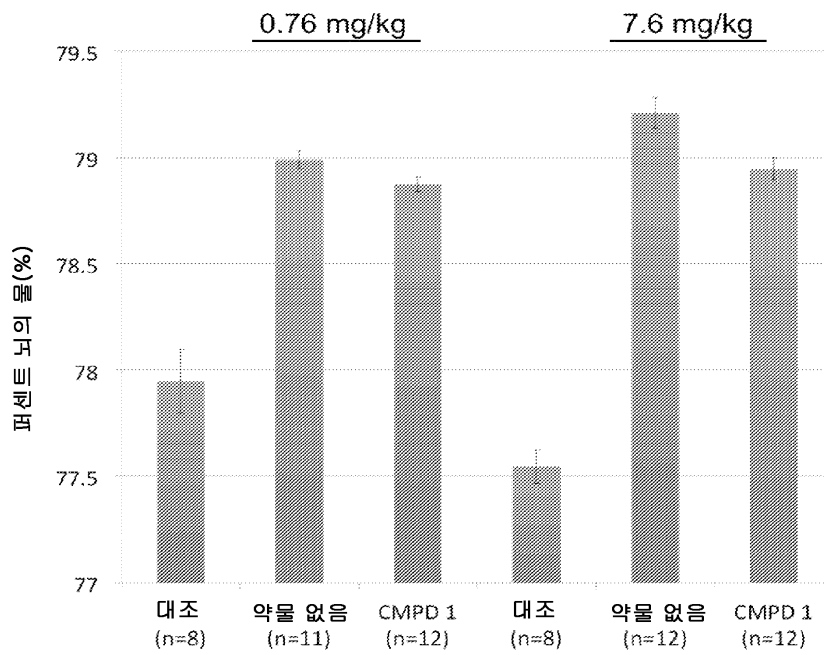
도면3



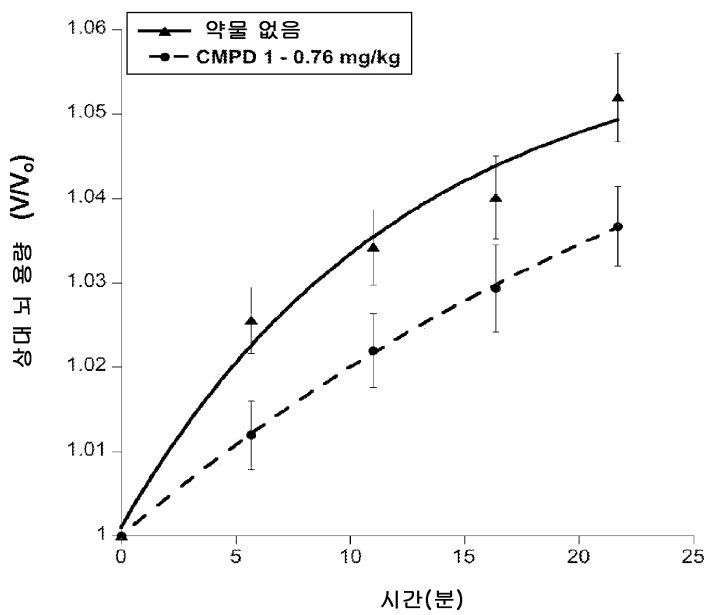
도면4



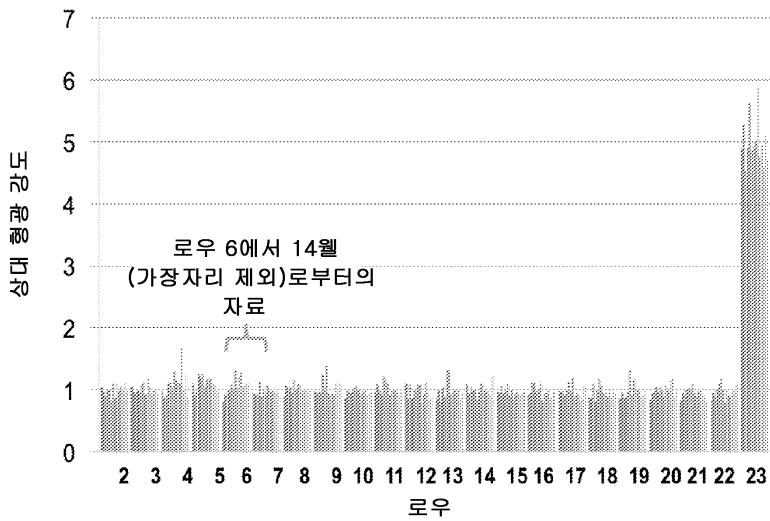
도면5



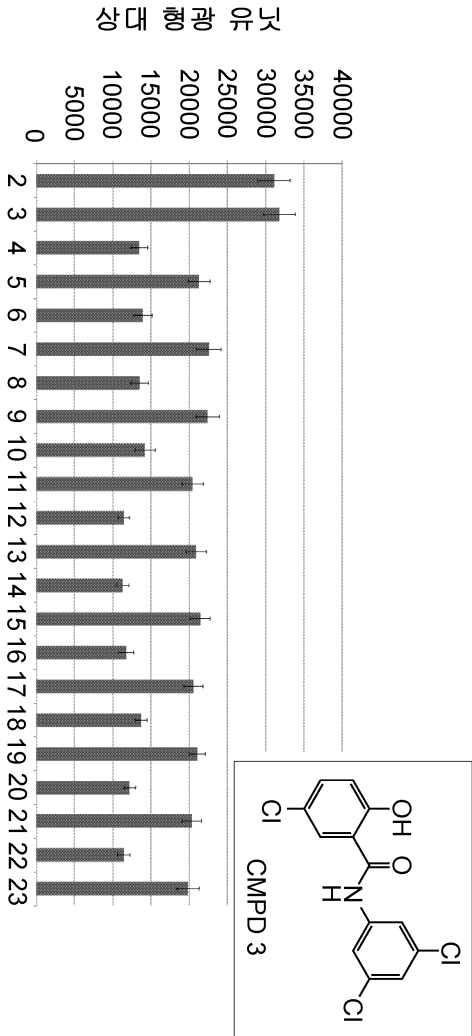
도면6



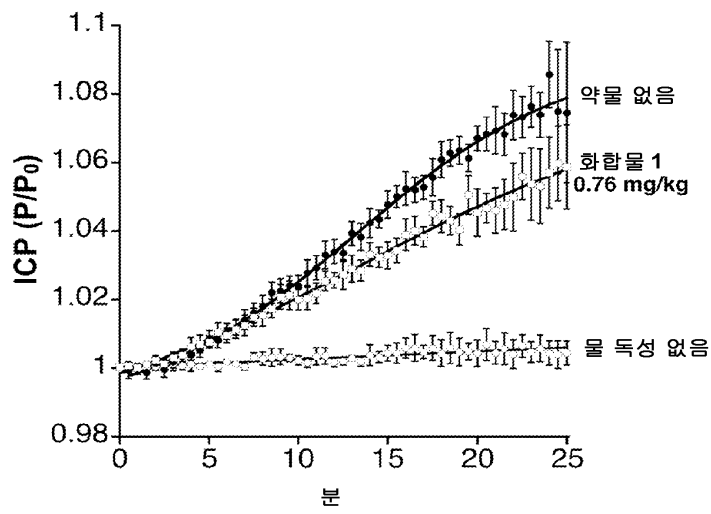
도면7



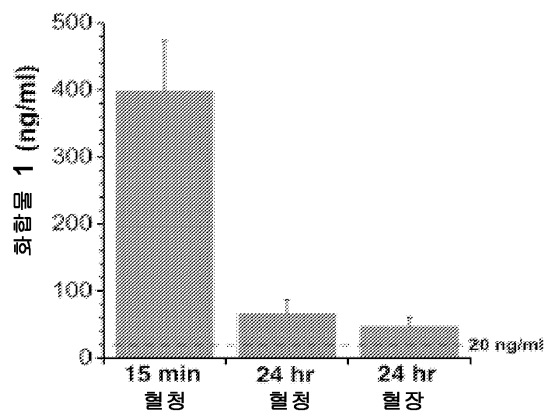
도면8



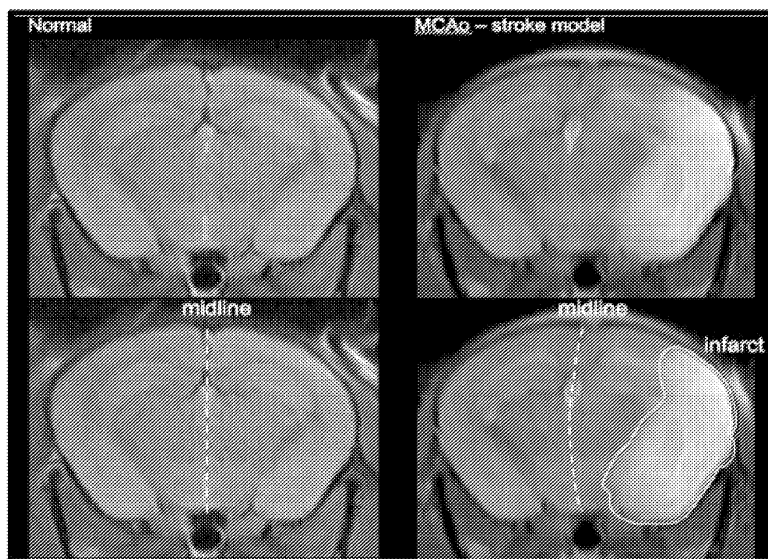
도면9



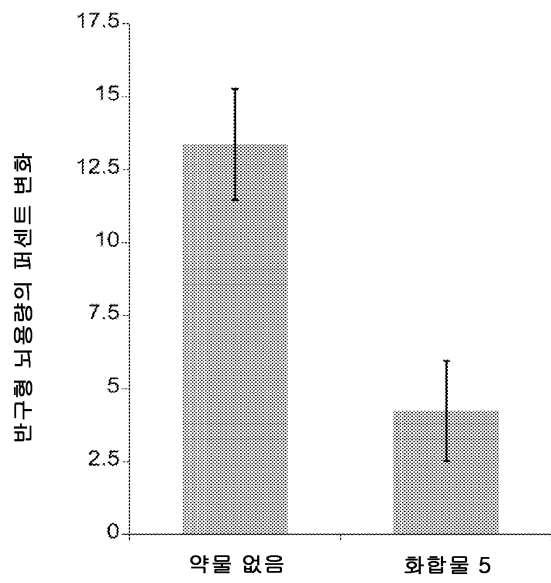
도면10



도면11



도면12



도면13

