

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-535787

(P2016-535787A)

(43) 公表日 平成28年11月17日 (2016. 11. 17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/167 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/167	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/661 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/661	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 15/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-552485 (P2016-552485)	(71) 出願人	514284822
(86) (22) 出願日	平成26年11月6日 (2014. 11. 6)		エアロミクス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月15日 (2016. 6. 15)		Aeromics, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/064432		アメリカ合衆国44106-3008オハ
(87) 国際公開番号	W02015/069948		イオ州クリーブランド、シダー・アベニュー11000番、スウィート270
(87) 国際公開日	平成27年5月14日 (2015. 5. 14)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	61/900, 878		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成25年11月6日 (2013. 11. 6)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	61/900, 946	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成25年11月6日 (2013. 11. 6)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100138911
(31) 優先権主張番号	61/900, 919		弁理士 櫻井 陽子
(32) 優先日	平成25年11月6日 (2013. 11. 6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

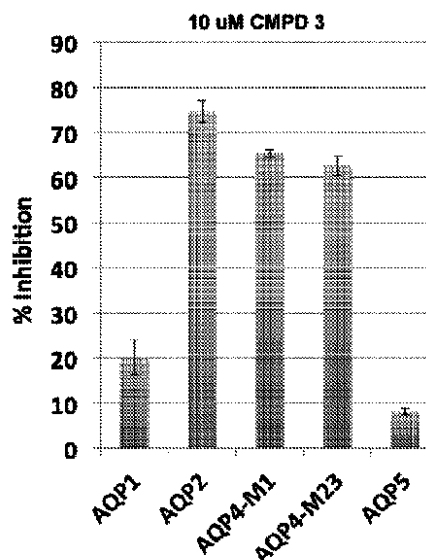
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規方法

## (57) 【要約】

本発明は、アクアポリンにより仲介される症状、例えば膠芽腫および卵巣過剰刺激症候群を予防、処置および抑制するための、アクアポリン - 4またはアクアポリン - 2などのアクアポリンの選択的阻害剤 (例えば、特定のフェニルベンズアミド化合物) の使用に関する。本発明は特に、アクアポリンにより仲介される疾患症状、例えば水分不均衡の疾患または症状および他の疾患を処置または抑制する方法を提供する。

FIGURE 2



## 【特許請求の範囲】

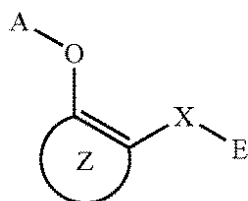
## 【請求項 1】

アクアポリンにより仲介される疾患または症状を処置または抑制する方法であって、それを必要とする患者に、アクアポリンの阻害剤であるフェニルベンズアミド化合物を有効量で投与することを含んで成り、処置または抑制する症状が、膠芽腫、卵巣過剰刺激症候群、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症である方法。

## 【請求項 2】

フェニルベンズアミドが、遊離または医薬上許容される塩の形態の式 I :

## 【化 1】



10

[ 式中、X は、連結基を表し、その主鎖の原子数は 2 ~ 5 であり ( 前記連結基は、置換されていてもよい)、A は水素原子、または置換されていてもよいアシル基、または置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基を表すか、または A は連結基 X と結合して、置換されていてもよい環状構造を形成してもよく、E は置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、環 Z は、式 - O - A ( 式中、A は上記と同意義である ) により表される基および式 - X - E ( 式中、X および E は上記と同意義である ) により表される基の他に 1 以上の置換基を有してもよいアレーンを表すか、または式 - O - A ( 式中、A は上記と同意義である ) により表される基および式 - X - E ( 式中、X および E は上記と同意義である ) により表される基の他に 1 以上の置換基を有してもよいヘテロアレーンを表す ]

20

で示される化合物である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

式 I の化合物が、US 2010 / 0274051 A1 に記載される式 ( I ) の化合物、US 7,700,655 に記載される式 ( I ) の化合物、および US 7,626,042 に記載される式 ( I ) の化合物から選択される、請求項 2 に記載の方法。

30

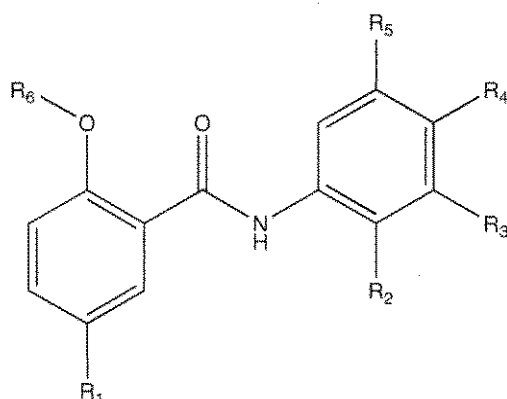
## 【請求項 4】

式 I の化合物が、US 2010 / 0274051 A1 に記載される化合物番号 1 ~ 223、US 7,700,655 に記載される化合物番号 301 ~ 555、および US 7,626,042 に記載される化合物番号 1 ~ 151 から選択される、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

式 I の化合物が、遊離または医薬上許容される塩の形態の式 1 a :

## 【化 2】



40

[ 式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、H、ハロ、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキル

50

およびシアノから選択され； $R_6$ は、Hおよび生理学的に加水分解可能で許容されるアシルから選択される]

で示される化合物である、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

$R_1$ が、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロおよびブロモから選択され； $R_3$ および $R_5$ が、同一または異なって、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロおよびブロモから選択され； $R_2$ および $R_4$ がいずれもHである、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

$R_1$ が、クロロおよびブロモから選択され； $R_3$ および $R_5$ がいずれもトリフルオロメチルであり； $R_2$ 、 $R_4$ および $R_6$ がいずれもHである、請求項6に記載の方法。

10

【請求項8】

$R_6$ がHである、請求項5または6に記載の方法。

【請求項9】

$R_6$ がアセチルである、請求項5または6に記載の方法。

【請求項10】

$R_1$ が、クロロおよびブロモから選択され； $R_3$ および $R_5$ がいずれもトリフルオロメチルであり； $R_2$ および $R_4$ がHであり； $R_6$ がアセチルである、請求項8に記載の方法。

【請求項11】

$R_1$ がクロロである、請求項7に記載の方法。

20

【請求項12】

$R_1$ 、 $R_3$ および $R_5$ がいずれもクロロであり、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_6$ がいずれもHである、請求項6に記載の方法。

【請求項13】

$R_1$ 、 $R_3$ および $R_5$ がいずれもトリフルオロメチルであり、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_6$ がいずれもHである、請求項6に記載の方法。

【請求項14】

$R_6$ が $C_{1-4}$ アシルである、請求項5または6に記載の方法。

【請求項15】

$R_6$ がアミノ酸の残基である、請求項5または6に記載の方法。

30

【請求項16】

$R_6$ が、5～6員非芳香族性複素環式環-カルボニル基、例えば複素環式環が環構成原子（環形成原子）として少なくとも1つの窒素原子を含み、該窒素原子においてカルボニル基に結合している5～6員非芳香族性複素環式環-カルボニル基であり、ここで、例えば、前記5～6員非芳香族性複素環式環は、1-ピロリジニル基、ピペラジノ基、モルホリノ基および1-ピペラジニル基から選択され、前記複素環式環は1以上の置換基（例えば、アルキル基、アルキル-オキシ-カルボニル基およびカルボキシ基から独立して選択される）により置換されていてよく；例えば、 $R_6$ が（モルホリン-4-イル）カルボニルである、請求項5または6に記載の方法。

【請求項17】

$R_6$ が、N,N-ジ置換カルバモイル基であり、ここで、前記カルバモイル基の2つの置換基は共同で、それらが結合する窒素原子と一体となって、置換されていてよい窒素含有複素環基を形成してもよい、請求項5または6に記載の方法。

40

【請求項18】

$R_6$ が、（モルホリン-4-イル）カルボニル基である、請求項5または6に記載の方法。

【請求項19】

$R_6$ が、置換されたホスホノ基、例えばジベンジルホスホノ基であるか、または置換されていないホスホノ基である、請求項5または6に記載の方法。

【請求項20】

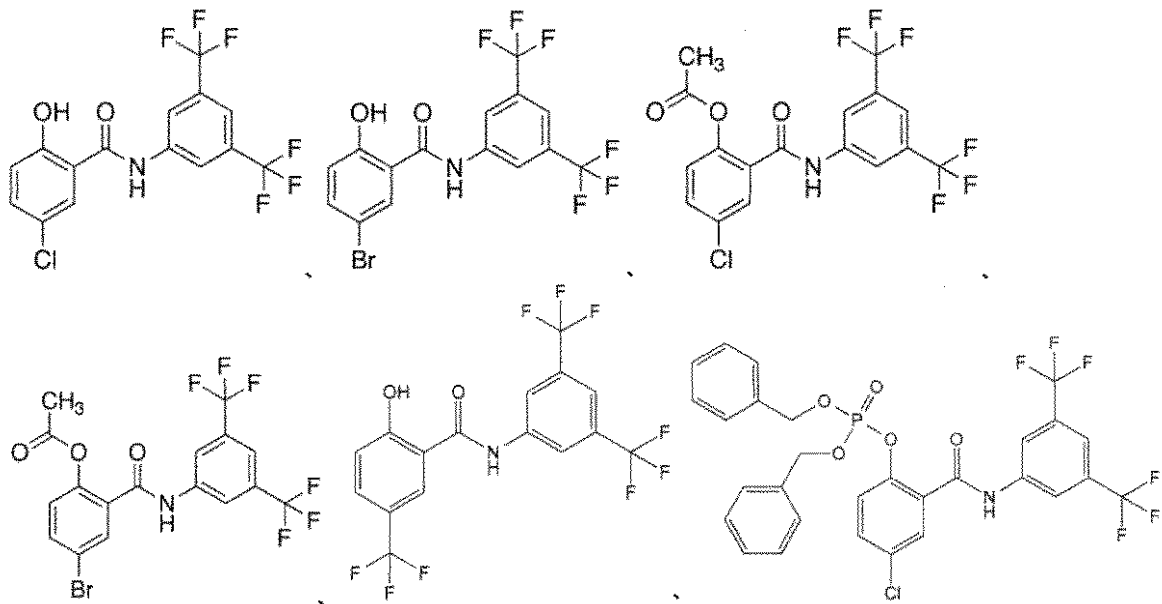
50

フェニルベンズアミドが、ニコロサミドである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 2 1】

フェニルベンズアミドが、

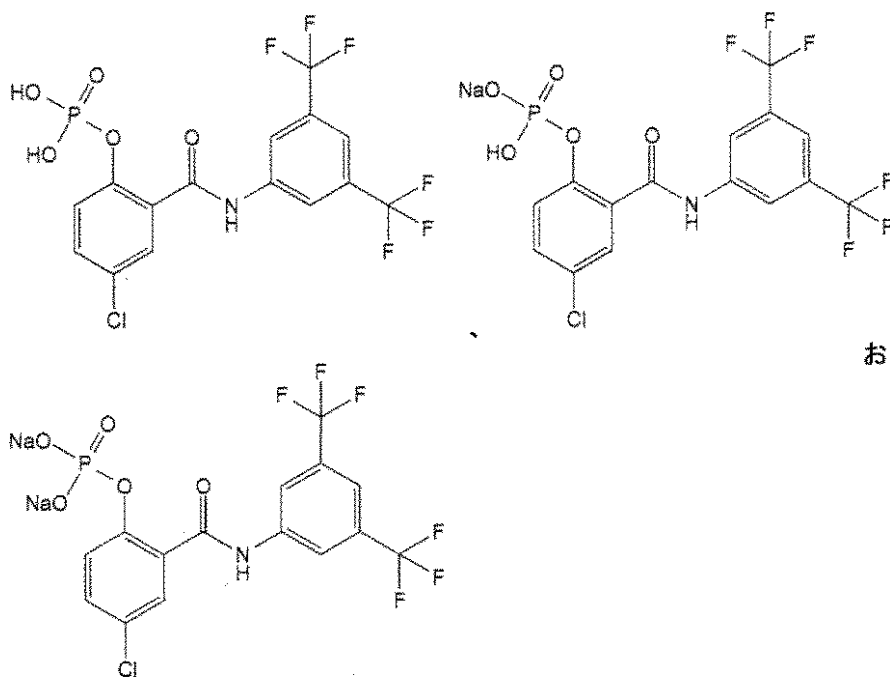
【化 3】



10

20

【化 4】



30

および

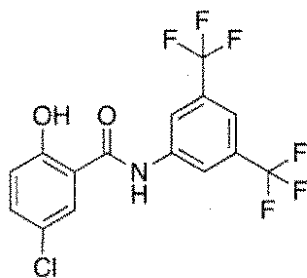
40

から選択される、請求項 1 または 5 に記載の方法。

【請求項 2 2】

フェニルベンズアミドが、

## 【化 5】



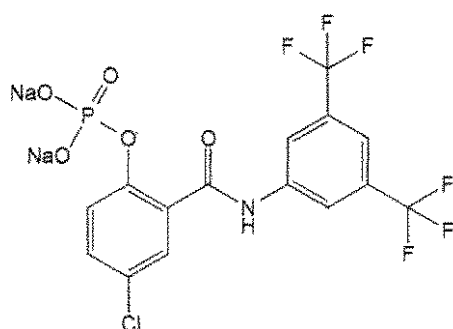
10

である、請求項 1 または 5 に記載の方法。

## 【請求項 2 3】

フェニルベンズアミドが、

## 【化 6】



20

である、請求項 1 または 5 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

処置または抑制される症状が、膠芽腫である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 5】

処置または制御される症状が、卵巢過剰刺激症候群である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の方法。

30

## 【請求項 2 6】

処置または制御される症状が、肺浮腫である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 7】

処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 2 8】

処置または制御される症状が、多発性硬化症である、請求項 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の方法。

40

## 【請求項 2 9】

アクアポリンにより仲介される疾患または症状の処置または抑制のため、例えば請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の方法において使用するための医薬の製造における、フェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物の使用。

## 【請求項 3 0】

フェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物を、医薬上許容される希釈剤または担体と共に含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の方法において使用するための医薬組成物。

## 【請求項 3 1】

50

膠芽腫を処置または抑制する方法であって、AQP4阻害剤、例えばAQP4に結合する化合物、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に有効量で投与することを含む方法。

【請求項32】

卵巢過剰刺激症候群を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に有効量で投与することを含む方法。

【請求項33】

肺浮腫を処置または抑制する方法であって、AQP4阻害剤、例えばAQP4に結合する化合物、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に有効量で投与することを含む方法。

【請求項34】

線維筋痛症を処置または抑制する方法であって、AQP4阻害剤、例えばAQP4に結合する化合物、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に有効量で投与することを含む方法。

【請求項35】

多発性硬化症を処置または抑制する方法であって、AQP4阻害剤、例えばAQP4に結合する化合物、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に有効量で投与することを含む方法。

【請求項36】

膠芽腫を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項37】

卵巢過剰刺激症候群を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項38】

肺浮腫を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項39】

線維筋痛症を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項40】

多発性硬化症を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物、例えば請求項1～23に記載の化合物を、必要とする患者に、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項41】

10

20

30

40

50

膠芽腫の患者においてアクアポリンを阻害する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Ⅰもしくは式 1 a の化合物、例えば請求項 1 ~ 2 3 に記載の化合物を、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項 4 2】

卵巣過剰刺激症候群の患者においてアクアポリンを阻害する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Ⅰもしくは式 1 a の化合物、例えば請求項 1 ~ 2 3 に記載の化合物を、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項 4 3】

肺浮腫の患者においてアクアポリンを阻害する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Ⅰもしくは式 1 a の化合物、例えば請求項 1 ~ 2 3 に記載の化合物を、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項 4 4】

線維筋痛症の患者においてアクアポリンを阻害する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Ⅰもしくは式 1 a の化合物、例えば請求項 1 ~ 2 3 に記載の化合物を、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項 4 5】

多発性硬化症の患者においてアクアポリンを阻害する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばフェニルベンズアミド化合物、例えばニクロサミドまたは式Ⅰもしくは式 1 a の化合物、例えば請求項 1 ~ 2 3 に記載の化合物を、アクアポリンの阻害に有効な量で投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、アクアポリンが仲介する症状、例えば膠芽腫および卵巣過剰刺激症候群、または例えば肺浮腫、線維筋痛症、および多発性硬化症を予防、処置および抑制するための、アクアポリン - 4 またはアクアポリン - 2 などのアクアポリンの選択的阻害剤（例えば、特定のフェニルベンズアミド化合物）の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

アクアポリンは、分子水チャンネルとして作用し、細胞の内部および外部へと水の流れを媒介する細胞膜タンパク質である。細胞膜を通過する水の受動拡散または浸透作用はある程度存在するが、細胞の内部および外部への迅速かつ選択的な水の移送には、アクアポリン類が関与している。これらの水チャンネルは、イオンおよび他の溶質の通過を遮断しつつ、細胞の内部および外部に水分子を選択的に導いて、細胞の膜電位を保持している。アクアポリンは、細菌から植物や動物まで、実質的に全ての生命体に存在している。ヒトにおいては、それらは体全体にわたり細胞内に存在している。

【0003】

脳浮腫（CE）は、脳内圧（ICP）の上昇、対応する脳灌流の減少、および永久的または致命的な脳損傷の可能性をもたらしうるため、卒中損傷に大きく関わる。浮腫は、例えば次のような場合の CNS 損傷にも関与する：外傷性の脳および脊髄損傷、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト - ヤコブ病およびループス脳炎。卒中または外傷性脳損傷から通常 3 日間の最高 ICP 期間を生き延びた患者は、生存の可能性が高い。残念ながら、CE 処置の選択肢はわずかであり、しかもその効力は

10

20

30

40

50

限られている。

【0004】

血清ナトリウムレベル $\leq 135$  m Mを特徴とする低ナトリウム血症は、電解質不均衡の最も一般的な形態であり、全国の病院で、発生率が15～20%であることが報告されている。関連する水分貯留は、心不全(HF)、肝硬変、ネフローゼ障害および抗利尿ホルモン分泌異常症候群(SIADH)の症状を示す。様々な利尿薬が、HFに関連する鬱血を処置するために使用される。ループ利尿薬は、ヘンレ係蹄の太い上行脚におけるNa/K/Cl共輸送体を阻害することにより、尿からのNa<sup>+</sup>およびCl<sup>-</sup>再吸収を低下させて、ナトリウム利尿を引き起こす。低ナトリウム血症のための代替療法はバソプレッシンレセプターアンタゴニストの使用であり、このアンタゴニストがAQP2のバソプレッシン誘導性移動を阻害することにより水分再吸収が阻害される。残念ながら、ループ利尿薬およびバソプレッシンレセプターアンタゴニストはいずれも、所望の生理学的結果に対して間接的に作用する。理想的な薬剤は、水の再吸収を直接遮断することにより、上流エフェクターにより引き起こされる潜在的副作用を最小とする薬剤であるが、そのような薬剤は現在知られていない。

10

【0005】

癲癇は、反復発作を特徴とする脳障害である。発作は、脳活動の乱れにより起こり、一時的にいくらかの脳機能不全をもたらす。発作は、制御し難い振戦および意識低下を引き起こしうるが、より一般的には、発作を起こしている人は、動作が停止しているか、または何が起きているかが判らなくなる。癲癇を処置するために抗痙攣剤を使用しうるが、抗痙攣剤が全ての癲癇患者にとって有効なわけではない。

20

【0006】

AQP4阻害剤はさらに、AQP4支配により仲介される水の移動により神経刺激が増大されうる(神経のカリウムホメオスタシスが変化することによる)、ある種の障害にも有用であり得、例えば線維筋痛症、多発性硬化症、偏頭痛および発作(特に癲癇に関連する発作であるが、これに限定されない)のような障害において、神経刺激を低下することにより有益であることが示されうる。

【0007】

虚血とは、組織への血液供給の遮断または不足を特徴とする状態である。網膜虚血は、網膜への血液の供給不足により起こる。血管閉塞、緑内障および糖尿病性網膜症は、網膜虚血に関連があり、視力障害および失明につながる網膜浮腫およびガングリオン細胞死をもたらす得る。AQP4は、網膜のミュラー細胞で発現される。網膜虚血は、処置が比較的效果的ではないため、依然として視力障害および失明の一般的な原因である。

30

【0008】

心筋虚血は、1以上の冠状動脈の遮断または狭窄によって起こる状態であり、例えばアテローム性動脈硬化プラーク閉塞または破裂により起こり得る。心筋虚血が臨界閾値を越え、正常な動作機能およびホメオスタシスを維持するための心筋細胞修復機構を圧倒すると、心筋梗塞、すなわち心臓発作がおこる。心筋梗塞は、依然として世界的に主要な病的状態の原因および死因である。心筋虚血、心筋虚血/再灌流障害、心筋梗塞およびうっ血性心不全の処置に有効な化合物は、有用な医薬であろう。

40

【0009】

フェニルベンズアミド化合物は医薬として知られている。フェニルベンズアミド化合物には、例えばサナダ虫を処置するために使用される駆虫剤であるニクロサミド(5-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド)が挙げられるが、アクアポリン類に対して何らかの効果を持っていることは知られていない。US 2010/0274051 A1(その内容は、参照により本明細書に組み込まれる)には、特定のフェニルベンズアミドがIKK-の選択的阻害によりNF- $\kappa$ Bを阻害するのに有用であることが記載され、US 7,626,042(参照により本明細書に組み込まれる)には、かかる化合物のO-アシル誘導体が開示され、US 7,700,655(参照により本明細書に組み込まれる)には、特定のフェニルベンズアミドがアレルギー性疾患を

50



処置するために有用であることが記載されている。しかし、これらの特許出願は、脳浮腫または水分不均衡（水利尿）またはアクアポリン類について何ら開示していない。

【0010】

2004年の文献によると、あるグループが、ラット心筋虚血/再灌流障害モデルにおいて、N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンズアミドのI-Bリン酸化遮断効果を調査した。Onai, Y. et al, "Inhibition of I-B Phosphorylation in Cardiomyocytes Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury," Cardiovascular Research, 2004, 63, 51-59。このグループは、ある程度の活性を報告した。しかし、その後活性作用が確認できなかったため、N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンズアミドを、ヒトにおいてこの適応症に対して用いるための研究は続けられなかった。

10

【0011】

本発明以前には、アクアポリン類、例えばAQP4またはAQP2の特異的かつ有効な阻害剤の存在は知られていなかった。特定の抗癲癇薬またはスルホンアミド薬剤（例えば、アセチルスルファニルアミド、アセタゾラミド、6-エトキシ-ベンゾチアゾール-2-スルホンアミド、トピラメート、ゾニサミド、フェニトイン、ラモトリジンおよびスマトリプタン）は、AQP4の阻害剤としての可能性が一時報告されたが、これは後に誤りであることが判明した[Yangら(Bioorganic & Medicinal Chemistry (2008)16: 7489-7493)]。AQP2の直接的な阻害剤は報告されていない。治療上有用なアクアポリン阻害剤の探索は、有効なハイスループットスクリーニングアッセイが存在しないこと、そしてそのようなアッセイを検証および評価するための、およびポジティブコントロールまたは結合競合剤として役立てられる高選択的阻害剤が存在しないことにより阻まれてきた。

20

【0012】

水分不均衡疾患、例えば脳浮腫などの浮腫、水分貯留および低ナトリウム血症、また、癲癇、網膜虚血、心筋虚血、心筋虚血/再灌流障害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症および視神経脊髄炎のような疾患、ならびに片頭痛を処置または抑制するための改良された方法が非常に必要とされている。

【発明の概要】

【0013】

（発明の概要）

30

本発明は、アクアポリン仲介性症状、例えば、水分不均衡疾患、例えば浮腫[特に、脳および脊髄の浮腫、例えば、外傷または虚血性脳梗塞後の浮腫、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト-ヤコブ病およびループス脳炎と関連がある浮腫、微小重力および/または放射線暴露の結果生じる浮腫、侵襲性の中枢神経系処置（例えば、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または深部脳刺激）の結果生じる浮腫、網膜浮腫、心不全の結果生じる脳腫脹（例えば蘇生期前の低酸素による代謝性アシドーシス（例えば、乳酸アシドーシス）の発症に関連するもの）、低ナトリウム血症および過剰水分貯留、卵巣過剰刺激症候群、また、癲癇、網膜虚血および他の眼圧または組織水和異常と関連する眼疾患、心筋虚血、心筋虚血/再灌流障害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎および膠芽腫のような疾患、ならびに片頭痛を予防、処置および抑制するための、選択的アクアポリン阻害剤、例えばアクアポリン-4またはアクアポリン-2阻害剤の使用を提供するものである。

40

【0014】

本発明はさらに、アクアポリン類、特にAQP4およびAQP2を阻害する特定のフェニルベンズアミドの使用を提供する。

【0015】

本発明は特に、アクアポリンにより仲介される疾患または症状、例えば水分不均衡の疾患または症状および他の疾患、例えば、

脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮腫、例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄

50

膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、低酸素症（全身性低酸素症および心不全による低酸素症を含む）、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト - ヤコブ病、ループス脳炎または侵襲性中枢神経系処置（例えば、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または深部脳刺激）の結果生じる脳浮腫、または例えば脊髄外傷（例えば、脊髄圧迫）の結果生じる脊髄浮腫；または

微小重力および／または放射線暴露の結果生じる脳浮腫、および／または視神経浮腫、例えば微小重力および／または放射線暴露の結果生じる視神経浮腫；または

網膜浮腫；または

肺浮腫；または

低ナトリウム血症または過剰水分貯留、例えば心不全（HF）、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）または不妊治療の結果生じるもの；または

卵巣過剰刺激症候群；または

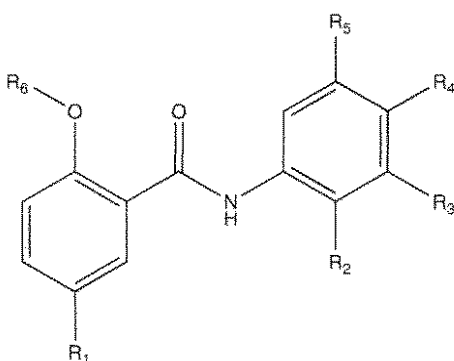
癲癇、網膜虚血、または眼圧および／または組織水和異常と関連のある他の眼疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流障害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎、または膠芽腫；または

線維筋痛症；または

多発性硬化症；または

片頭痛

を処置または抑制する方法であって、アクアポリン阻害剤、例えばAQP2またはAQP4の阻害剤、例えばフェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたはUS2010/0274051A1またはUS7,700,655に記載される式(I)の化合物、例えばそこに記載される一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)および(I-4)の化合物、例えばUS2010/0274051に記載の化合物番号1~223またはUS7,700,655に記載の化合物番号301~555から選択される化合物、またはUS7,626,042に記載される式(I)の化合物、例えば、そこに記載される化合物番号1~151から選択される化合物；例えば、式1a：



（式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、H、ハロ、ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキル（例えば、トリフルオロメチル）およびシアノから選択され； $R_6$  は、Hおよび生理学的に加水分解可能で許容し得るアシル基から選択される）の、遊離または医薬上許容される塩形態の化合物を、必要な患者に有効量で投与することを含む方法を提供する。

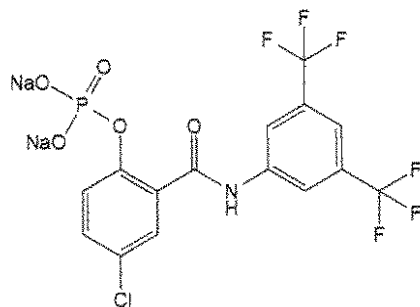
#### 【0016】

本発明はさらに、試験化合物の存在または不存在下に、高張または低張溶液に対するアクアポリン発現細胞集団の応答を、コントロール細胞集団の応答と比較して測定することを含む、特異的なアクアポリンを同定するためのハイスループットアッセイを提供する。

#### 【0017】

本発明はさらに、下記式：

## 【化 2】



10

の化合物を提供する。

## 【 0 0 1 8 】

本発明のさらなる適用範囲は、後記する詳細な説明から明らかとなろう。詳細な説明および具体的な実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すものであるが、単に説明を目的とするものであり、本発明の範囲を制限することを意図するものではないと理解されるべきである。

## 【 0 0 1 9 】

20

本発明は、詳細な説明および添付の図面により、よりよく理解されるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 0 】

【図 1】図 1 は、アクアポリン - 4 (図 1 A) およびアクアポリン - 2 (図 1 B) 仲介細胞体積変化アッセイの結果、ならびにこれらのアクアポリンに対する化合物 3 (式 1 a の化合物；式中、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_5$  が各々クロロであり、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_6$  が H である) の阻害効果を示す。

【図 2】図 2 は、AQP - 1、AQP - 2、AQP - 4 - M1、AQP - 4 - M23、および AQP - 5 に対する化合物 3 の特異性を示す。

【図 3】図 3 は、精製した AQP 4 b に結合する [ $^3\text{H}$ ] - 標識化合物 4 (式 1 a の化合物；式中、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_5$  が各々トリフルオロメチルであり、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_6$  が H である) に対する Hummel-Dryer 式アッセイを示す。

30

【図 4】図 4 は、 $0.76 \text{ mg/kg}$  の化合物 1 (式 1 a の化合物；式中、 $R_1$  がクロロであり、 $R_3$  および  $R_5$  が各々トリフルオロメチルであり、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_6$  が H である) を用いた、水中毒マウスモデルの % 生存曲線を示す。

【図 5】図 5 は、 $n = 14$  匹のマウス / 処置を用いる MRI 脳体積分析による、マウス水中毒モデルにおける化合物 1 による脳浮腫形成の阻害を示す。浮腫形成の経時変化を、薬物なしと  $0.76 \text{ mg/kg}$  の化合物 1 を比較して示す。最初の 5.67 分の時点は、注射後第 1 回目のスキャン中の脳中心部のスキャンスライスに対応する。他の時点も同様である。データを単一指数関数方程式に適合させる： $V/V_0 = V_i + dV_{max} (1 - e^{-kt})$ ；式中、 $V/V_0$  = 相対脳体積、 $V_i$  = 初期相対脳体積、 $dV_{max}$  = 相対脳体積における最大変化、 $k$  = 一次速度定数 ( $\text{min}^{-1}$ )、および  $t$  = 時間 (分)。

40

【図 6】図 6 は、ハイスループットスクリーニングに使用したカルセイン蛍光エンドポイントアッセイを示す。

【図 7】図 7 は、細胞破裂アクアポリンアッセイを用いるヒットバリデーションを示す；挿入図は化合物 3 の構造を示す。

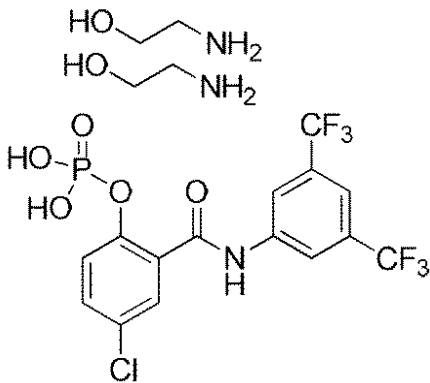
【図 8】図 8 は、化合物 1 を  $0.76 \text{ mg/kg}$  で用いたマウス水中毒モデルにおける頭蓋内圧 (ICP) の低下を示す。

【図 9】図 9 は、2-(((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二水素ホスフェート ビスエタノールアミン塩 (下記式) から変換された化合物

50

1 の血漿および血清レベルを示す。

【化 3】



10

【図 10】図 10 は、虚血性脳梗塞の、マウス中大脳動脈閉塞 (MCAo) モデルを示す。

【図 11】図 11 は、マウス中大脳動脈閉塞 (MCAo) モデルにおける半球脳体積の相対変化を示す。

【図 12】図 12 は、生理食塩水 (薬物なし) または化合物 5 ( ) で処置されたマウスにおける MCAo 後の神経学的アウトカムを示す。

【発明を実施するための形態】

20

【0021】

(発明の詳細な説明)

以下の好ましい実施形態の記載は、単に説明のためのものであり、本発明、その適用または使用を制限することを意図するものではない。

【0022】

アクアポリン - 4 (AQP4) の発現は、外傷、卒中および水中毒の動物モデルならびにヒト悪性脳腫瘍周辺部において上方調節される。アクアポリン - 4 (AQP4) は、脳および脊髄浮腫の発生に重要な役割を担うことが示されている。AQP4 は、BBB およびグリア境界を横切る水移動の主要な経路を提供する。AQP4 遺伝子を持たない AQP4 ノックアウトマウスは、野性型マウスと比較して、虚血性脳梗塞、水中毒、細菌性髄膜炎および脊髄圧迫のモデルにおいて、高い生存性を示す。

30

【0023】

脳浮腫 (CE) は、一般に、血管原性および細胞毒性の 2 つの主要カテゴリーに分類される。血管原性の脳浮腫は、血液 - 脳関門 (BBB) の破壊により、水および溶質が脳内に拡散する場合に起こり得る。AQP4 欠損マウスは、クモ膜下出血モデルにおいて脳浮腫を増加させることが報告されており、AQP4 が細胞内腔に集まった水を排出するために必要でありうることを示唆される。これに対し、細胞毒性の脳浮腫は、BBB 破壊よりもむしろ、血漿浸透圧を低下させる虚血により起こりうる。虚血は、ATP レベルを低下させ、これが Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATP アーゼポンプを遅らせ、その結果、漏出経路から Na<sup>+</sup> および Cl<sup>-</sup> が取込まれると考えられる。正味の影響は、細胞浸透圧不均衡であり得、H<sub>2</sub>O が細胞内に引き込まれ (ニューロンよりも星状膠細胞の方がその傾向が強い)、ICP の上昇を導く。虚血性脳梗塞、水中毒、細菌性髄膜炎および脊髄圧迫のマウスモデルはこのカテゴリーに入る。これらのモデルにおいて、AQP4 欠損マウスは CE を低減し、細胞毒性 CE 形成において AQP4 が脳への水移動の中心的経路であることが示唆された。しかし、細胞毒性および血管原性の浮腫は、明確に分類されたカテゴリーではない；最初に細胞毒性浮腫を引き起こした損傷に引き続いて、例えばその後数時間から数日以内に、血管原性浮腫が起こり得る。このことは、脳浮腫について、異なる時点で異なる処置を行うことを示唆する。

40

【0024】

膠芽腫は、一般的な侵襲性の悪性原発脳腫瘍である。U87 ヒト膠芽腫細胞系において

50

AQP4を阻害すると、アポトーシスが誘発される。

【0025】

癲癇性発作への傾向は、細胞と細胞外空間（ECS）との相対体積と関連があることが報告されている。異常興奮性および癲癇様活動の増加は、ECS体積を低下させる低張暴露に起因し、一方で癲癇様活動の減弱化は、高浸透圧媒体に起因する。発作誘導性の細胞膨張を遮断するフロセミドは、インビトロおよびインビボで癲癇様活動を阻害することが報告されている。AQP4ノックアウトマウスは、痙攣誘発剤であるペンチレンテトラゾールに対して低い発作感受性を示し、海馬における電気刺激により発作を誘導した場合に、電子画像で高い発作閾値を示すことが報告されている。AQP4ノックアウトマウスは、野性型マウスと比較して、海馬刺激により誘起される発作を延期したことも報告された。

10

【0026】

AQP4は、網膜のミュラー細胞で発現される。虚血後の網膜損傷の発生機序にミュラー細胞が関与することが研究により示唆されている。マウスにおいてAQP4欠失により、網膜虚血後の網膜の機能および構造が有意に保存されることが報告されている。

【0027】

AQP4は、哺乳動物の心臓に見られることが報告されている。ヒトの心臓においてAQP4が発現されることは、mRNAおよびタンパク質レベルの両方で報告されている。虚血の結果として心筋中に水が蓄積するが、このとき虚血組織は高浸透圧性となり、毛細血管腔から水を引き寄せる。この水は、心筋の細胞、例えば心筋細胞へと輸送される。再灌流により、正常浸透圧の血液が高浸透圧性細胞にもたらされ、これがさらなる細胞膨張を導き、これにはリスク域外の細胞も巻き込まれ得る。この水の蓄積により、心臓機能が著しく低下し、酸素および栄養の供給不足を悪化させる。心筋の虚血/再灌流障害とは、心臓における虚血後の再灌流により生じる損傷をいう。AQP4ノックアウトマウスは、エクソビボの虚血-再灌流後、およびインビボの再灌流なしの虚血後の両方で、梗塞サイズを縮小したことが報告されている。AQP4ノックアウトの遺伝子型が、虚血性損傷に対する耐性増加を付与すると結論づけられた。

20

【0028】

視神経脊髄炎（NMO）は、視神経および脊髄に主に影響を及ぼす神経炎症性の脱髄性疾患である。NMOの特徴は、AQP4上の細胞外エピトープに対する血清抗体の存在である。全てではないとしても大部分のNMO患者が、AQP4自己抗体（NMO-IgG）に対して血清反応陽性であることが報告されている。星状膠細胞におけるAQP4へのNMO-IgGの結合により、炎症性カスケードが開始し、その結果としての神経炎症およびミエリン損失が神経障害を生じさせると考えられる。そのような抗体のAQP4への結合を遮断すれば、炎症性カスケードの開始を防ぎうる。

30

【0029】

一実施形態において、本発明は、アクアポリン、例えばAQP4により仲介される浮腫を処置する方法を提供する。該浮腫は、低酸素症、例えば全身性低酸素症、例えば、血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫、例えば心不全、卒中またはその他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫であるか、または心臓虚血またはその他の心臓への血流遮断の結果生じる心臓浮腫である。低酸素症は、代謝性アシドーシス（例えば、乳酸アシドーシス）を引き起こし得、これが浮腫を導き、この浮腫自体が血液灌流を低下させて細胞死および予後不良を導き得る（特に、膨張が物理的に制約される組織、例えば頭蓋内または心膜内において）。この低酸素症が、例えば、心不全から蘇生した患者が脳腫脹および心臓組織の損傷を示し得る理由であると考えられる。AQP4などのアクアポリンチャンネルを遮断すること、例えば、本明細書に記載されるようなアクアポリン阻害化合物の投与により遮断することにより、この浮腫が阻害または抑制され、それにより罹患組織のさらなる損傷が制限される。

40

【0030】

アクアポリン-2（AQP2）は、腎臓の集合管における水移動の主要経路である。こ

50

の水チャンネルを遮断すると、電解質不均衡を起こさず、またはバソプレッシンレセプター仲介シグナル伝達を妨害せずに、水の再吸収が低下される。AQP2 ブロッカーが、電解質不均衡をもたらさない、低ナトリウム血症のための有効な処置であるという証拠は、機能的 AQP2 を欠く尿崩症患者から得られる。このような患者は、慢性的な水利尿を示すが、（もし正常な水和作用が維持されれば）AQP2 機能の長期損失による他の影響を何ら示さない。

#### 【0031】

したがって本発明は、BBBからの水取り込みの阻害により、水分不均衡の疾患または症状、例えば浮腫、特に脳および脊髄の浮腫（例えば、外傷または虚血性脳梗塞後のもの）、また、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、低酸素症および糖尿病性ケトアシドーシスに関連する浮腫を抑制するため、ならびに、腎臓での水取り込みの阻害により、低ナトリウム血症および過剰な水分貯留を処置および抑制するための、アクアポリン阻害剤の使用を提供するものである。本発明は、癲癇、網膜虚血、および他の眼圧および/または組織水和異常に関連のある眼疾患、心筋虚血、心筋虚血/再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎および片頭痛疾患を包含する疾患または症状を抑制するためのアクアポリン阻害剤の使用も提供する。

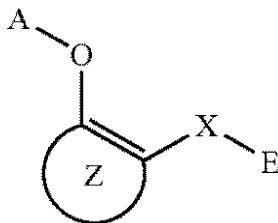
10

#### 【0032】

一実施形態において、本発明は、有効量のフェニルベンズアミド化合物、例えば有効量のニコロサミド（5 - クロロ - N - （2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル） - 2 - ヒドロキシベンズアミド）または式 I：

20

#### 【化4】



30

〔式中、Xは、連結基を表し、その主鎖の原子数は2～5であり（前記連結基は、置換されていてもよい）、Aは水素原子、または置換されていてもよいアシル基、または置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を表すか、またはAは連結基Xと結合して、置換されていてもよい環状構造を形成してもよく、Eは置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、環Zは、式-O-A（式中、Aは上記と同意義である）により表される基および式-X-E（式中、XおよびEは上記と同意義である）により表される基の他に1以上の置換基を有してもよいアレーンを表すか、または式-O-A（式中、Aは上記と同意義である）により表される基および式-X-E（式中、XおよびEは上記と同意義である）により表される基の他に1以上の置換基を有してもよいヘテロアレーンを表す〕

40

で示される化合物を、遊離または医薬上許容される塩形態（溶媒和物または水和物形態を包含する）にて、必要な患者に投与することを含む、アクアポリンにより仲介される疾患または症状を処置または抑制する方法（方法1）を提供するものである。方法1は例えば、下記の方法である：

#### 【0033】

1.1. 式Iの化合物が、US2010/0274051A1またはUS7,700,655に記載される式(I)の化合物、例えばそこに記載される一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)および(I-4)の化合物、例えばUS2010/0274051に記載される化合物番号1～223またはUS7,700,655に記載される化合物番号301～555から選択される、方法1。

50

## 【 0 0 3 4 】

1. 2. 式 I の化合物が、遊離または医薬上許容される塩形態の下記化合物から選択される、方法 1. 1 :

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - シアノ - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル ) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - ( 2, 2 - ジシアノエテン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - エチニル - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - (フェニルエチニル) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - [ (トリメチルシリル) エチニル ] ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 4 - ヒドロキシビフェニル - 3 - カルボキサミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - チエニル ) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 1 - ピロリル ) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 2 - メチルチアゾル - 4 - イル ) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 2 - ピリジル ) ベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - ジメチルスルファモイル - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - 5 - (ピロール - 1 - スルホニル) ベンズアミド、

N - [ 2, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

N - ( 2, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル - 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

2 - アセトキシ - N - [ 2, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - クロロベンズアミド、

2 - アセトキシ - N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル ] - 5 - クロロベンズアミド、

5 - クロロ - N - [ 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

5 - クロロ - N - [ 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

5 - クロロ - N - [ 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

5 - ブロモ - N - [ 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシベンズアミド、

2 - アセトキシ - 5 - クロロ - N - [ 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル ]

10

20

30

40

50

] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - N - [ 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 2 - ヒドロ  
 キシベンズアミド、  
 5 - ブロモ - N - [ 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 2 - ヒドロキ  
 シベンズアミド、  
 5 - クロロ - N - [ 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 2 - ヒドロ  
 キシベンズアミド、  
 5 - クロロ - N - [ 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 2 - ヒドロ  
 キシベンズアミド、  
 5 - ブロモ - N - [ 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 2 - ヒドロキ  
 シベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 5 - ブロモ - N - [ 4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 2 - ヒドロキ  
 シベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - N - [ 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - N - [ 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニ  
 ル ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル  
 ] ベンズアミド、  
 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニ  
 ル ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニ  
 ル ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - メチルスルファニル - 5 - (トリフルオロメチ  
 ル)フェニル ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - (1 - ピロリジノ) - 5 - (トリフルオロメチ  
 ル)フェニル ] ベンズアミド、  
 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - " - モルホリノ - 5 - (トリフルオロメチル)フ  
 ェニル ] ベンズアミド、  
 5 - ブロモ - N - [ 5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)チアゾル - 2 - イル ] - 2  
 - ヒドロキシベンズアミド、  
 5 - クロロ - N - { 5 - シアノ - 4 - [ (1, 1 - ジメチル)エチル ]チアゾル - 2 - イ  
 ル } - 2 - ヒドロキシベンズアミド、  
 5 - ブロモ - N - { 5 - シアノ - 4 - [ (1, 1 - ジメチル)エチル ]チアゾル - 2 - イ  
 ル } - 2 - ヒドロキシベンズアミド、  
 2 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)チ  
 アゾル - 5 - カルボン酸エチルエステル。

【 0 0 3 5 】

1. 3. A が C<sub>1</sub> - 4 アシル (例えば、アセチル) である、方法 1。

【 0 0 3 6 】



1.4. 化合物が、US 7,626,042に記載される式Iの化合物、例えば、式I-1の化合物、例えばUS 7,626,042に記載される化合物番号1~151のいずれかである、方法1。

【0037】

1.5. AがC<sub>1-4</sub>アシル(例えば、アセチル)である、方法1.4。

【0038】

1.6. Aがアミノ酸の残基である、方法1。

【0039】

1.7. Aが、5~6員非芳香族性複素環式環-カルボニル基、例えば複素環式環が環構成原子(環形成原子)として少なくとも1つの窒素原子を含み、該窒素原子においてカルボニル基に結合している5~6員非芳香族性複素環式環-カルボニル基であり、ここで、例えば、前記5~6員非芳香族性複素環式環は、1-ピロリジニル基、ピペラジノ基、モルホリノ基および1-ピペラジニル基から選択され、前記複素環式環は1以上の置換基(例えば、アルキル基、アルキル-オキシ-カルボニル基およびカルボキシ基から独立して選択される)により置換されていてよく；例えば、Aが(モルホリン-4-イル)カルボニルである、方法1。

10

【0040】

1.8. Aが、N,N-ジ置換カルバモイル基であり、ここで、前記カルバモイル基の2つの置換基は共同で、それらが結合する窒素原子と一体となって、置換されていてよい窒素含有複素環基を形成してもよい、方法1。

20

【0041】

1.9. Aが(モルホリン-4-イル)カルボニルである、方法1。

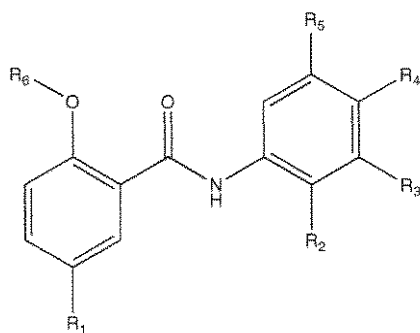
【0042】

1.10. Aが、置換されたホスホノ基、例えばジベンジルホスホノであるか、または置換されていないホスホノ基である、方法1。

【0043】

1.11. 式Iの化合物が、遊離または医薬上許容される塩の形態の式1a:

【化5】



30

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、H、ハロ、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)およびシアノから選択され；R<sub>6</sub>は、Hおよび生理学的に加水分解可能で許容されるアシルから選択され、例えば、R<sub>6</sub>は方法1~1.9のいずれかにおいて規定される前記Aである]

40

の化合物である、方法1。

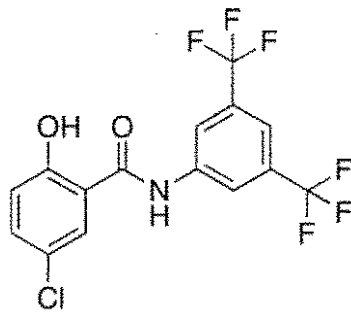
【0044】

1.12. 式Iの化合物が、式1aの化合物(ここで、R<sub>1</sub>は、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロおよびプロモから選択され；R<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>は、同一または異なって、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロおよびプロモから選択され；R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は、いずれもHである)である、方法1.11。

【0045】

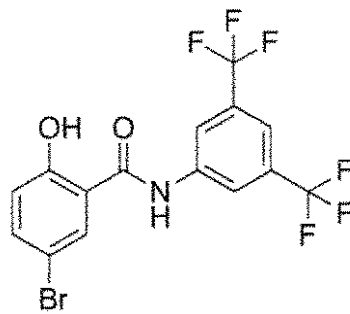
50

1.13. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物（ここで、 $R_1$  は、クロロおよびプロモから選択され； $R_3$  および  $R_5$  は、いずれもトリフルオロメチルであり； $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_6$  は、いずれも H である）であり、例えば式 1 a の化合物は、  
【化 6】



化合物 1

および



化合物 2

10

から選択される、方法 1.12。

【0046】

1.14.  $R_6$  が H である、方法 1.11 または 1.12。

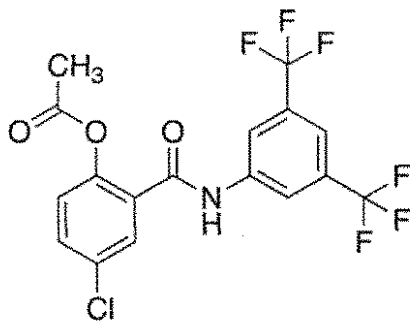
【0047】

20

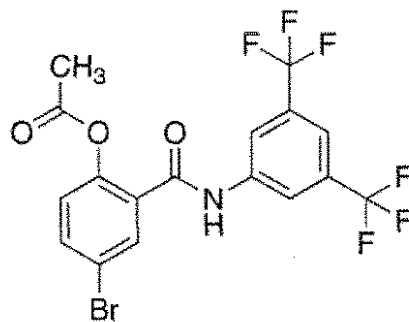
1.15.  $R_6$  がアセチルである、方法 1.11 または 1.12。

【0048】

1.16. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物（ここで、 $R_1$  は、クロロおよびプロモから選択され； $R_3$  および  $R_5$  は、いずれもトリフルオロメチルであり； $R_2$  および  $R_4$  は H であり、 $R_6$  はアセチルである）であり、例えば式 1 a の化合物が、  
【化 7】



および



30

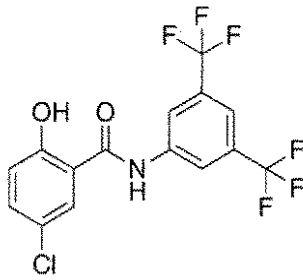
から選択される、方法 1.11 または 1.12。

【0049】

40

1.17. 式 1 a の化合物が化合物 1：

## 【化 8】



10

である、方法 1.13。

## 【0050】

1.18. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物（ここで、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_5$  は各々クロロであり、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_6$  は各々 H である）（化合物 3）である、方法 1.12。

## 【0051】

1.19. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物（ここで、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_5$  は各々トリフルオロメチルであり、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_6$  は各々 H である）（化合物 4）である、方法 1.12。

## 【0052】

1.20. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物であり、 $R_6$  が  $C_{1-4}$  アシル（例えば、アセチル）である、方法 1.11 または 1.12。

20

## 【0053】

1.21. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物であり、 $R_6$  がアミノ酸の残基である、方法 1.11 または 1.12。

## 【0054】

1.22. 式 I の化合物が式 1 a の化合物であり、 $R_6$  が 5 ~ 6 員非芳香族性複素環式環 - カルボニル基、例えば複素環式環が環構成原子（環形成原子）として少なくとも 1 つの窒素原子を含み、該窒素原子においてカルボニル基に結合している 5 ~ 6 員非芳香族性複素環式環 - カルボニル基であり、ここで、例えば、前記 5 ~ 6 員非芳香族性複素環式環は、1 - ピロリジニル基、ピペラジノ基、モルホリノ基および 1 - ピペラジニル基から選択され、前記複素環式環は 1 以上の置換基（例えば、アルキル基、アルキル - オキシ - カルボニル基およびカルボキシ基から独立して選択される）により置換されていてもよく；例えば、 $R_6$  が（モルホリン - 4 - イル）カルボニルである、方法 1.11 または 1.12。

30

## 【0055】

1.23. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物であり、 $R_6$  が N,N - ジ置換カルバモイル基であり、ここで、前記カルバモイル基の 2 つの置換基は共同で、それらが結合する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい窒素含有複素環基を形成してもよい、方法 1.11 または 1.12。

40

## 【0056】

1.24. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物であり、 $R_6$  が（モルホリン - 4 - イル）カルボニル基である、方法 1.11 または 1.12。

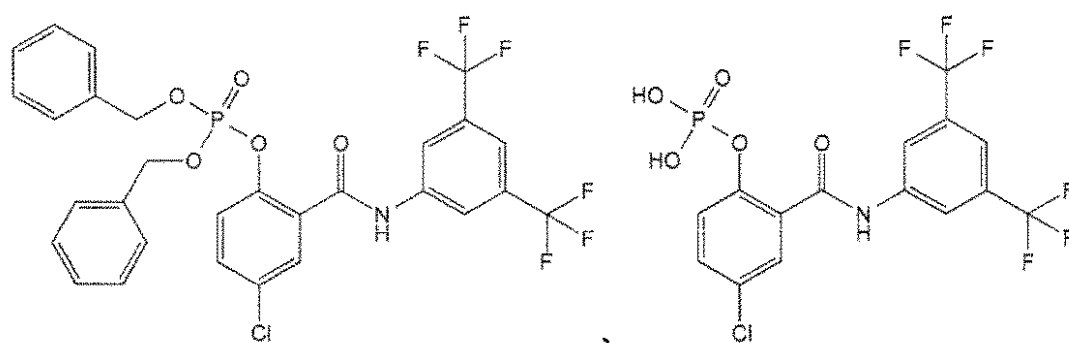
## 【0057】

1.25. 式 I の化合物が、式 1 a の化合物であり、 $R_6$  が置換されたホスホノ基（例えば、ジベンジルホスホノ）であるか、または置換されていないホスホノ基である、方法 1.11 または 1.12。

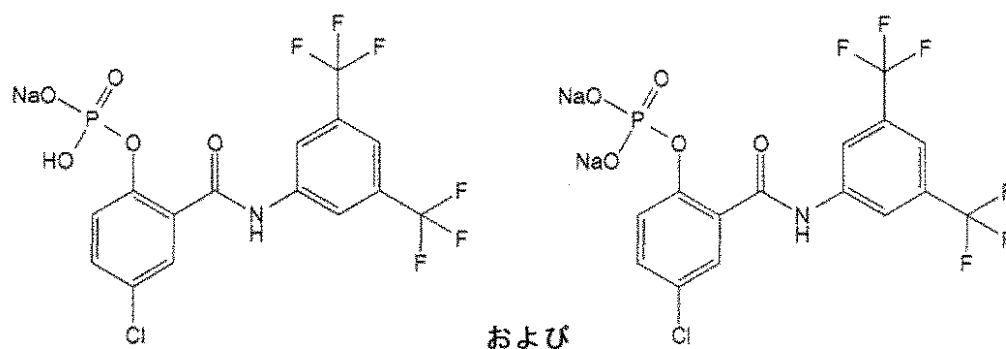
## 【0058】

1.26. 式 1 a の化合物が、

## 【化 9】



10



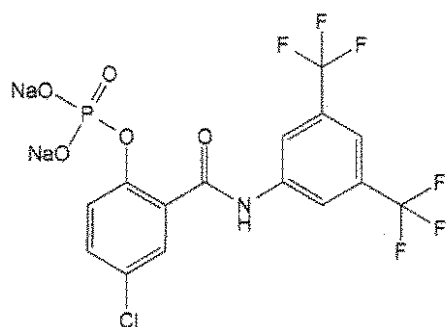
20

から選択される、方法 1.25。

## 【0059】

1.27. 式 1a の化合物が、化合物 5 :

## 【化 10】



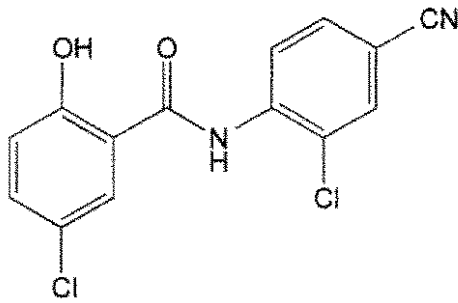
30

である、方法 1.26。

## 【0060】

1.28. フェニルベンズアミド化合物がニクロサミドまたは式 :

## 【化 1 1】



10

の化合物である、方法 1。

## 【0061】

1.29. アクアポリンが A Q P 4 である、方法 1 以下のいずれかの方法。

## 【0062】

1.30. 処置または抑制される症状が、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮腫（例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫）または例えば脊髄浮腫（例えば、脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫）から選択される、方法 1 以下のいずれかの方法。

20

## 【0063】

1.31. 静脈流出を促進する最適な頭頸部の位置調整（例えば、頭部挙上 30°）；脱水の回避；全身性血圧降下；正常体温または低体温の維持；積極的手段（aggressive measures）；浸透圧療法、例えば、マンニトールまたは高張食塩水を使用すること；過換気；脳灌流を増強する治療的昇圧療法；脳代謝（CMO<sub>2</sub>）を減少させるバルビツレート投与；半頭蓋切除；アスピリンの投与；アマンタジンの投与；静脈内血栓溶解（例えば、rtPA の使用）；機械的血栓除去；血管形成術；および／またはステント、から選択される 1 以上の処置をさらに含む、方法 1.30。

## 【0064】

1.32. 患者が、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫のリスクが高い状態にある、方法 1 以下のいずれかの方法。

30

## 【0065】

1.33. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患っている、方法 1.30。

## 【0066】

1.34. 患者が卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患ってから、12 時間以内、例えば 6 時間以内、好ましくは 3 時間以内に処置が開始される、方法 1.33。

## 【0067】

1.35. 患者が、例えば戦闘あるいは運動競技において、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患うリスクが高い状態にある、方法 1.30。

40

## 【0068】

1.36. 患者が、既に脳浮腫を有している、方法 1 以下のいずれかの方法。

## 【0069】

1.37. 処置または抑制される症状が、卒中または外傷性脳損傷の結果生じる脳浮腫である、方法 1 以下のいずれかの方法。

## 【0070】

1.38. 処置または抑制される症状が、中大脳動脈梗塞の結果生じる脳浮腫である、方法 1 以下のいずれかの方法。

## 【0071】

50

1.39. 処置または抑制される症状が、閉鎖性頭部外傷の結果生じる脳浮腫である、方法1以下のいずれかの方法。

【0072】

1.40. 処置または抑制される症状が、癲癇性発作の結果生じる脳浮腫である、1～1.32のいずれかの方法。

【0073】

1.41. 処置または抑制される症状が、感染の結果生じる脳浮腫である、1～1.32のいずれかの方法。

【0074】

1.42. 処置または抑制される症状が、代謝障害の結果生じる脳浮腫である、1～1.32のいずれかの方法。

【0075】

1.43. 処置または抑制される症状が、神経膠腫の結果生じる脳浮腫である、1～1.32のいずれかの方法。

【0076】

1.44. 処置または抑制される症状が、髄膜炎、急性高山病または水中毒の結果生じる脳浮腫である、1～1.32のいずれかの方法。

【0077】

1.45. 処置または抑制される症状が、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫である、1～1.32のいずれかの方法。

【0078】

1.46. 処置または抑制される症状が、膿瘍の結果生じる脳浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0079】

1.47. 処置または抑制される症状が、子癇の結果生じる脳浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0080】

1.48. 処置または抑制される症状が、クロイツフェルト・ヤコブ病の結果生じる脳浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0081】

1.49. 処置または抑制される症状が、ループス脳炎の結果生じる脳浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0082】

1.50. 処置または抑制される症状が、低酸素症の結果生じる浮腫、例えば全身性低酸素症、例えば血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫であって、例えば、心不全、卒中または他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫であるか、または心臓虚血または他の心臓への血流の遮断の結果生じる心臓浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0083】

1.51. 処置または抑制される症状が、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および/または放射線暴露の結果生じる脳浮腫、および/または視神経浮腫、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および/または放射線暴露の結果生じる視神経浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0084】

1.52. 処置または抑制される症状が、侵襲性中枢神経系処置、例えば神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または深部脳刺激の結果生じる脳浮腫である、1～1.31のいずれかの方法。

【0085】

1.53. 患者が、浮腫、例えば微小重力および/または放射線暴露、神経外科手術、

10

20

30

40

50

血管内血栓除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または深部脳刺激による浮腫のリスクが高い状態にある、方法 1.5 1 または 1.5 2。

【 0 0 8 6 】

1.5 4. 患者が、既に浮腫を有している、方法 1.5 1 または 1.5 2。

【 0 0 8 7 】

1.5 5. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法 1 以下のいずれかの方法。

【 0 0 8 8 】

1.5 6. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法 1 ~ 1.4 5 または 1.5 0 のいずれかの方法。

【 0 0 8 9 】

1.5 7. 処置または抑制される症状が、脊髄浮腫、例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫である、方法 1 ~ 1.3 0 のいずれかの方法。

【 0 0 9 0 】

1.5 8. 処置または抑制される症状が、脊髄圧迫の結果生じる脊髄浮腫である、方法 1.5 7。

【 0 0 9 1 】

1.5 9. 処置または抑制される症状が、網膜浮腫である、方法 1 ~ 1.3 0 のいずれかの方法。

【 0 0 9 2 】

1.6 0. 処置または抑制される症状が、肺浮腫である、方法 1 ~ 1.3 0 のいずれかの方法。

【 0 0 9 3 】

1.6 1. 処置または抑制される症状が、癲癇である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 0 9 4 】

1.6 2. 処置または抑制される症状が、網膜虚血、または他の眼圧および / または組織水和異常に関連のある眼疾患である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 0 9 5 】

1.6 3. 処置または抑制される症状が、心筋虚血である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 0 9 6 】

1.6 4. 処置または抑制される症状が、心筋虚血 / 再灌流傷害である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 0 9 7 】

1.6 5. 処置または抑制される症状が、心筋梗塞である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 0 9 8 】

1.6 6. 処置または抑制される症状が、心筋低酸素症である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 0 9 9 】

1.6 7. 処置または抑制される症状が、うっ血性心不全である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 1 0 0 】

1.6 8. 処置または抑制される症状が、敗血症である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 1 0 1 】

1.6 9. 処置または抑制される症状が、片頭痛である、方法 1 ~ 1.2 9 のいずれかの方法。

【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

1.70. 処置または抑制される症状が、膠芽腫である、方法1～1.29のいずれかの方法。

【0103】

1.71. 処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、方法1～1.29のいずれかの方法。

【0104】

1.72. 処置または抑制される症状が、多発性硬化症である、方法1～1.29のいずれかの方法。

【0105】

1.73. アクアポリンがAQP2である、方法1～1.28のいずれかの方法。

10

【0106】

1.74. 処置される症状が、低ナトリウム血症または過剰な水分貯留（例えば、うっ血性心不全などの心不全（HF）、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）、または不妊治療、例えば不妊治療の結果生じるもの）である、方法1～1.28または1.73のいずれかの方法。

【0107】

1.75. 処置または抑制される症状が、卵巣過剰刺激症候群である、方法1～1.28または1.73のいずれかの方法。

【0108】

1.76. 食事性ナトリウム、水分および/またはアルコールの1以上の制限；および/または1以上の利尿薬、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシンレセプターブロッカー（ARB）、 $\alpha$ -アドレナリンアンタゴニスト（ $\alpha$ -ブロッカー）および/またはジゴキシンの投与をさらに含む、方法1～1.28、1.73、1.74または1.75のいずれかの方法。

20

【0109】

1.77. ニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物が、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でアクアポリン活性（例えば、AQP2および/またはAQP4活性）を少なくとも50%阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でAQP2および/またはAQP4活性を少なくとも50%阻害する（例えば、後述の方法10以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、方法1以下のいずれかの方法。

30

【0110】

1.78. 処置または抑制される症状が、視神経脊髄炎である、方法1～1.29のいずれかの方法。

【0111】

1.79. ニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物が経口投与される、方法1以下のいずれかの方法。

【0112】

1.80. ニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物が非経口投与される、方法1以下のいずれかの方法。

40

【0113】

1.81. ニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物が静脈内投与される、方法1.80。

【0114】

1.82. 患者がヒトである、方法1以下のいずれかの方法。

【0115】

1.83. 方法1～1.28において規定される化合物いずれかの作用開始が、かなり急速である、方法1以下のいずれかの方法。

【0116】

50



本発明は、アクアポリンにより仲介される疾患または症状の処置または抑制、例えば方法 1、1.1 以下のいずれかの方法において使用するための、フェニルベンズアミド、例えば、ニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物をさらに提供する。

【0117】

本発明は、アクアポリンにより仲介される疾患または症状の処置または抑制のため、例えば方法 1、1.1 以下のいずれかにおける使用のための医薬の製造における、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物をさらに提供する。

【0118】

本発明は、アクアポリンにより仲介される疾患または症状の処置または抑制のため、例えば方法 1、1.1 以下のいずれかにおける使用のための、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物を、医薬上許容し得る希釈剤または担体と共に含む医薬組成物をさらに提供する。

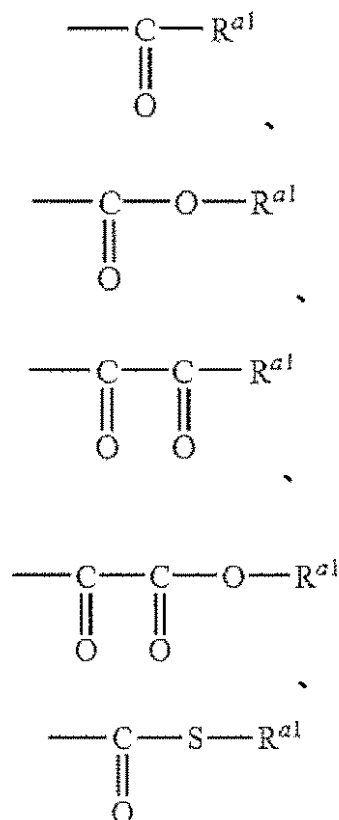
【0119】

フェニルベンズアミド、例えば前記式 I または式 1 a のフェニルベンズアミドは、遊離または塩の形態で、例えば酸付加塩として存在してよい。本明細書において、別段の記載が無ければ、例えば「式 I または式 1 a の化合物」なる用語は、該化合物のあらゆる形態、例えば遊離塩基または酸付加塩の形態を包含するものと理解されるべきである。医薬上許容される塩は当分野において知られており、投与される量および形態で生理学的に許容し得る塩（例えば、塩酸塩）を包含する。

【0120】

アシル基の例としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、および以下の式により示される基が挙げられる：

【化 1 2】



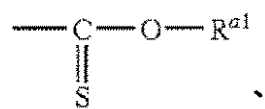
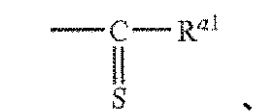
10

20

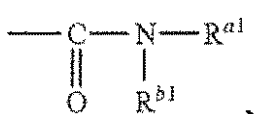
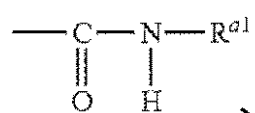
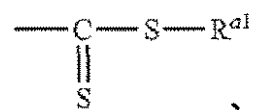
30

40

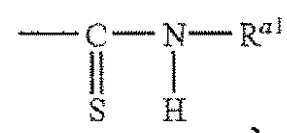
【化 1 3】



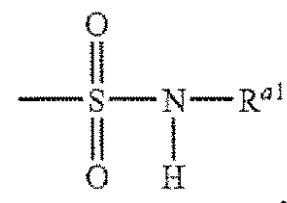
10



20

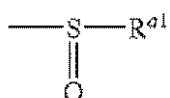
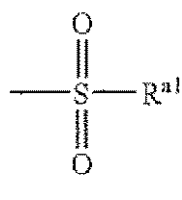
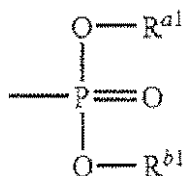
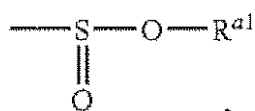
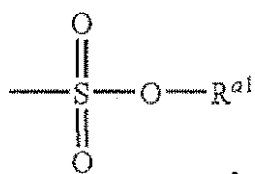
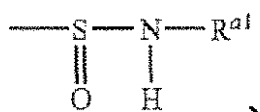
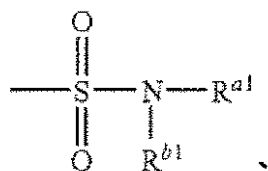


30



40

## 【化 1 4】



10

20

30

40

50

[ 式中、 $R^{a1}$  および  $R^{b1}$  は、同一または異なって、炭化水素基または複素環基を表すか、または  $R^{a1}$  および  $R^{b1}$  は共同で、それらが結合する窒素原子と一体となって環状アミノ基を形成する ]。アシルは、生理学的に加水分解可能で許容しうるアシル基を包含する。本明細書において例えば「A」に関して用いられる「置換されていてもよいアシル基」のアシル基の例は、上記定義のアシル基と同様の基を包含する。「A」は、以下の置換基 から選択される基である：

[置換基] 置換されていてもよい炭化水素 - カルボニル基、置換されていてもよい複素環式環 - カルボニル基、置換されていてもよい炭化水素 - オキシ - カルボニル基、置換されていてもよい炭化水素 - スルホニル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいスルホ基、置換されていてもよいホスホノ基、および置換されていてもよいカルバモイル基。本明細書において、例えば式 I または式 1 a の化合物における「A」または「R<sub>6</sub>」に関して使用される用語「生理学的に加水分解可能で許容し得るアシル」は、酸、例えばカルボン酸、カルバミン酸またはリン酸の残基 [例えば、場合により置換されたカルボニル、例えばアセチルまたはアミノ酸残基、場合により置換されたカルバモイル、例えば (モルホリン - 4 - イル) カルボニル、または場合により置換されたホスホノ、例えばジベンジルホスホノ] を意味し、酸素に、例えば前記式 I または式 1 a に示されるように結合して、例えば式 I または式 1 a の化合物のエステルまたはリン酸エステルを形成し、これは生理学的条件下に前記酸素から加水分解されて、投与される用量で生理学的に忍容される酸と、A または R<sub>6</sub> が H である対応する式 I または式 1 a のヒドロキシ化合物とを生成することができる。理解されるであろうが、この用語はこのように従来の医薬プロドラッグ形態を包含するが、化合物が活性となるために加水分解されることは必ずしも必要ではない。アシル化合物は、従来の方法により、例えば好適な酸または酸ハライドによる式 1 または式 1 a の化合物 (ここで、A または R<sub>6</sub> は H である) のアシル化により製造され得る。アシル化合物の例およびその製造方法は、例えば US 2010/0274051 A1、US 7,700,655 および US 7,626,042 に記載されており、これらを引用により本明細書の一部とする。

10

20

#### 【0121】

用語「患者」は、ヒトまたはヒト以外 (即ち、動物) の患者を包含する。特定の実施形態において、本発明は、ヒトおよびヒト以外の両方を包含する。別の実施形態において、本発明は、ヒト以外を包含する。別の実施形態において、この用語はヒトを包含する。

#### 【0122】

作用の開始に関して、用語「かなり急速」とは、化合物が投与されてから応答が観察されるまでに要する時間が、30分またはそれ以下、例えば20分またはそれ以下、例えば15分またはそれ以下、例えば10分またはそれ以下、例えば5分またはそれ以下、例えば1分またはそれ以下であることを意味する。

#### 【0123】

本発明の方法において使用するためのフェニルベンズアミド、例えば前記式 1 または式 1 a のフェニルベンズアミドは、単独の処置剤として使用しうるが、他の有効成分と組み合わせるかまたは併用して投与してもよく、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳損傷、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト - ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、水分貯留、卵巣過剰刺激症候群、癲癇、網膜虚血または他の眼圧および / または組織水和異常に関連のある眼疾患、心筋虚血、心筋虚血 / 再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎、膠芽腫、または片頭痛のための従来の処置法と組み合わせて使用しうる。

30

#### 【0124】

さらなる実施形態において、本発明は、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮腫 (例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト - ヤコブ病またはループス脳炎の結果生じる脳浮腫)、微小重力および / または放射線暴露の結果生じる浮腫、侵襲性の中枢神経系処置 (例えば、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または深部脳刺激) の結果生じる浮腫、または例えば網膜浮腫、または例えば脊髄浮腫 (例えば、脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫)、または例えば肺浮腫を処置または抑制する方法であって、有効量の AQP4 阻害剤、例えば AQP4 に結合する化合物を、それが必要な患者に投与することを含み、該 AQP4 阻害剤は例えば、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは

40

50

前記式 I もしくは式 1 a の化合物、例えば上記方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかから選択される、方法を提供するものである（方法 2）。以下はその例である：

【0125】

2.

2.1. 静脈流出を促進する最適な頭頸部の位置調整（例えば、頭部挙上 30°）；脱水の回避；全身性血圧降下；正常体温または低体温の維持；積極的手段；浸透圧療法、例えば、マンニトールまたは高張生理食塩水を使用すること；過換気；脳灌流を増強する治療的昇圧療法；脳代謝（ $\text{CMO}_2$ ）を減少させるバルビツレート投与；半頭蓋切除；アスピリンの投与；アマンタジンの投与；静脈内血栓溶解（例えば、rtPA を使用する）；機械的血栓除去；血管形成術；および / またはステント、から選択される 1 以上の処置をさらに含む方法 2。

10

【0126】

2.2. 患者が、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫のリスクが高い状態にある、方法 2 または 2.1。

【0127】

2.3. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患っている、方法 2、2.1 または 2.2。

【0128】

2.4. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患ってから、12 時間以内、例えば 6 時間以内、好ましくは 3 時間以内に処置が開始される、方法 2 以下のいずれかの方法。

20

【0129】

2.5. 患者が、例えば戦闘あるいは運動競技において、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患うリスクが高い状態にある、方法 2 以下のいずれかの方法。

【0130】

2.6. 患者が、既に脳浮腫を有している、方法 2 以下のいずれかの方法。

【0131】

2.7. 処置または抑制される症状が、卒中または外傷性脳損傷の結果生じる脳浮腫である、方法 2 以下のいずれかの方法。

30

【0132】

2.8. 処置または抑制される症状が、中大脳動脈梗塞の結果生じる脳浮腫である、方法 2 以下のいずれかの方法。

【0133】

2.9. 処置または抑制される症状が、閉鎖頭部外傷の結果生じる脳浮腫である、方法 2 以下のいずれかの方法。

【0134】

2.10. 処置または抑制される症状が、癲癇性発作の結果生じる脳浮腫である、方法 2 ~ 2.2 以下のいずれかの方法。

【0135】

2.11. 処置または抑制される症状が、感染の結果生じる脳浮腫である、方法 2 ~ 2.2 以下のいずれかの方法。

40

【0136】

2.12. 処置または抑制される症状が、代謝障害の結果生じる脳浮腫である、方法 2 ~ 2.2 以下のいずれかの方法。

【0137】

2.13. 処置または抑制される症状が、神経膠腫の結果生じる脳浮腫である、方法 2 ~ 2.2 以下のいずれかの方法。

【0138】

2.14. 処置または抑制される症状が、髄膜炎、急性高山病または水中毒の結果生じ

50

る脳浮腫である、方法 2 ~ 2.2 のいずれかの方法。

【0139】

2.15. 処置または抑制される症状が、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫である、方法 2 ~ 2.2 のいずれかの方法。

【0140】

2.16. 処置または抑制される症状が、膿瘍の結果生じる脳浮腫である、方法 2 または 2.1。

【0141】

2.17. 処置または抑制される症状が、子癇の結果生じる脳浮腫である、方法 2 または 2.1。

【0142】

2.18. 処置または抑制される症状が、クロイツフェルト - ヤコブ病の結果生じる脳浮腫である、方法 2 または 2.1。

【0143】

2.19. 処置または抑制される症状が、ループス脳炎の結果生じる脳浮腫である、方法 2 または 2.1。

【0144】

2.20. 処置または抑制される症状が、例えば宇宙飛行による微小重力暴露または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業の結果生じる脳浮腫、および / または視神経浮腫、例えば宇宙飛行による微小重力暴露または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業の結果生じる視神経浮腫である、方法 2 または 2.1。

【0145】

2.21. 処置または抑制される症状が、侵襲性中枢神経系処置、例えば神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激の結果生じる脳浮腫である、方法 2 または 2.1。

【0146】

2.22. 患者が、浮腫、例えば、微小重力および / または放射線暴露、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または深部脳刺激による浮腫のリスクが高い状態にある、方法 2.20 または 2.21。

【0147】

2.23. 患者が、既に浮腫を有している、方法 2.20 または 2.21。

【0148】

2.24. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法 2 以下のいずれかの方法。

【0149】

2.25. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法 2 - 2.15 以下のいずれかの方法。

【0150】

2.26. 処置または抑制される症状が、脊髄浮腫、例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫である、方法 2。

【0151】

2.27. 処置または抑制される症状が、脊髄圧迫の結果生じる脊髄浮腫である、方法 2.26。

【0152】

2.28. 処置または抑制される症状が、網膜浮腫である、方法 2。

【0153】

2.29. 処置または抑制される症状が、肺浮腫である、方法 2。

【0154】

2.30. AQP4 阻害剤が、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で AQP4 活性を少なくとも 50 % 阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて

10

20

30

40

50

、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でAQP4活性を少なくとも50%阻害する（例えば、後述の方法10以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、方法2以下のいずれかの方法。

【0155】

2.31. AQP4阻害剤による処置の期間が、21日未満、例えば2週間未満、例えば1週間またはそれ以下である、方法2以下のいずれかの方法。

【0156】

2.32. AQP4阻害剤が経口投与される、方法2以下のいずれかの方法。

【0157】

2.33. AQP4阻害剤が非経口投与される、方法2以下のいずれかの方法。

10

【0158】

2.34. AQP4阻害剤が静脈内投与される、方法2.33。

【0159】

2.35. 患者がヒトである、方法2以下のいずれかの方法。

【0160】

2.36. 方法1～1.28において規定される化合物いずれかの作用開始が、かなり急速である、方法2以下のいずれかの方法。

【0161】

2.37. 浮腫が、低酸素症、例えば全身性低酸素症、例えば血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫、例えば心不全または他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫である、方法2以下のいずれかの方法。

20

【0162】

さらなる実施形態において、本発明は、低ナトリウム血症または過剰な水分貯留（例えば、うつ血性心不全などの心不全（HF）、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）、または不妊治療、例えば不妊治療の結果生じるもの）から選択される症状を処置または抑制する方法であって、有効量のAQP2阻害剤、例えばAQP2に結合する化合物を、その必要のある患者に投与することを含み、例えばここで、該AQP2阻害剤が、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式Iもしくは式1aの化合物、例えば上記方法1～1.28において規定される化合物のいずれかから選択される、方法を提供するものである（方法3）。以下はその例である：

30

【0163】

3.

3.1. 処置または抑制される症状が、卵巣過剰刺激症候群である、方法3。

【0164】

3.2. 食事性ナトリウム、水分および/またはアルコールの1以上の制限；および/または1以上の利尿薬、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシンレセプターブロッカー（ARB）、 $\alpha$ -アドレナリンアンタゴニスト（ $\alpha$ -ブロッカー）および/またはジゴキシンの投与をさらに含む、方法3または3.1。

【0165】

3.3. AQP2阻害剤が、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でAQP2活性を少なくとも50%阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でAQP2活性を少なくとも50%阻害する（例えば、後述の方法10以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、方法3以下のいずれかの方法。

40

【0166】

3.4. AQP2阻害剤が経口投与される、方法3以下のいずれかの方法。

【0167】

3.5. AQP2阻害剤が非経口投与される、方法3以下のいずれかの方法。

【0168】

50

3.6. A Q P 2 阻害剤が静脈内投与される、方法 3.5。

【0169】

3.7. 患者がヒトである、方法 3 以下のいずれかの方法。

【0170】

3.8. 方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかの作用開始がかなり急速である、方法 3 以下のいずれかの方法。

【0171】

さらなる実施形態において、本発明は、癰瘍、網膜虚血または他の眼圧および / または組織水和異常に関連のある眼疾患、心筋虚血、心筋虚血 / 再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎、膠芽腫、線維筋痛症、多発性硬化症、あるいは片頭痛から選択される症状を処置または抑制する方法であって、有効量の A Q P 4 阻害剤、例えば A Q P 4 に結合する化合物を、その必要のある患者に投与することを含み、例えばここで、該 A Q P 4 阻害剤が、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 I a の化合物、例えば上記方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかから選択される、方法を提供するものである (方法 4)。以下はその例である：

【0172】

4.

4.1. 処置または抑制される症状が、網膜虚血、または眼圧および / または組織水和異常に関連のある他の眼疾患である、方法 4。

【0173】

4.2. 処置または抑制される症状が、心筋虚血である、方法 4。

【0174】

4.3. 処置または抑制される症状が、心筋虚血 / 再灌流傷害である、方法 4。

【0175】

4.4. 処置または抑制される症状が、心筋梗塞である、方法 4。

【0176】

4.5. 処置または抑制される症状が、心筋低酸素症である、方法 4。

【0177】

4.6. 処置または抑制される症状が、うっ血性心不全である、方法 4。

【0178】

4.7. 処置または抑制される症状が、敗血症である、方法 4。

【0179】

4.8. 処置または抑制される症状が、視神経脊髄炎である、方法 4。

【0180】

4.9. 処置または抑制される症状が、片頭痛である、方法 4。

【0181】

4.10. 処置または抑制される症状が、膠芽腫である、方法 4。

【0182】

4.11. 処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、方法 4。

【0183】

4.12. 処置または抑制される症状が、多発性硬化症である、方法 4。

【0184】

4.13. A Q P 4 阻害剤が、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で A Q P 4 活性を少なくとも 50 % 阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で A P Q 4 活性を少なくとも 50 % 阻害する (例えば、後述の方法 10 以下のアッセイのいずれかにおいて活性である)、方法 4 以下のいずれかの方法。

【0185】

4.14. A Q P 4 阻害剤が経口投与される、方法 4 以下のいずれかの方法。

10

20

30

40

50



## 【 0 1 8 6 】

4.15. A Q P 4 阻害剤が非経口投与される、方法 4 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 8 7 】

4.16. A Q P 4 阻害剤が静脈内投与される、方法 4.15。

## 【 0 1 8 8 】

4.17. 患者がヒトである、方法 4 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 8 9 】

4.18. 方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかの作用の開始が、かなり急速である、方法 4 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 9 0 】

さらなる実施形態において、本発明は、アクアポリンにより仲介される疾患または症状を処置または抑制する方法であって、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物、例えば上記方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかを、アクアポリンを阻害するのに有効な量で、必要な患者に投与することを含む方法を提供する（方法 5）。以下はその例である：

## 【 0 1 9 1 】

5.

5.1. アクアポリンが A Q P 4 である、方法 5。

## 【 0 1 9 2 】

5.2. 処置または抑制される症状が、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮腫（例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫）または例えば脊髄浮腫（例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫）から選択される、方法 5 または 5.1。

## 【 0 1 9 3 】

5.3. 静脈流出を促進する最適な頭頸部の位置調整（例えば、頭部挙上 30°）；脱水の回避；全身性血圧降下；正常体温または低体温の維持；積極的手段；浸透圧療法、例えば、マンニトールまたは高張生理食塩水を使用すること；過換気；脳灌流を増強する治療的昇圧療法；脳代謝（ $CMO_2$ ）を減少させるバルビツレートの投与；半頭蓋切除；アスピリンの投与；アマンタジンの投与；静脈内血栓溶解（例えば、rtPA を使用する）；機械的血栓除去；血管形成術；および / またはステント、から選択される 1 以上の処置をさらに含む、方法 5.2。

## 【 0 1 9 4 】

5.4. 患者が、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫のリスクが高い状態にある、方法 5 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 9 5 】

5.5. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患っている、方法 5 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 9 6 】

5.6. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患ってから、12 時間以内、例えば 6 時間以内、好ましくは 3 時間以内に処置が開始される、方法 5 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 9 7 】

5.7. 患者が、例えば戦闘あるいは運動競技において、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患うリスクが高い状態にある、方法 5 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 9 8 】

5.8. 患者が、既に脳浮腫を有している、方法 5 以下のいずれかの方法。

## 【 0 1 9 9 】

5.9. 処置または抑制される症状が、卒中または外傷性脳損傷の結果生じる脳浮腫である、方法 5 以下のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

## 【0200】

5.10. 処置または抑制される症状が、中大脳動脈梗塞の結果生じる脳浮腫である、方法5以下のいずれかの方法。

## 【0201】

5.11. 処置または抑制される症状が、閉鎖頭部外傷の結果生じる脳浮腫である、方法5以下のいずれかの方法。

## 【0202】

5.12. 処置または抑制される症状が、癲癇性発作の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.4いずれかの方法。

## 【0203】

5.13. 処置または抑制される症状が、感染の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.4いずれかの方法。

## 【0204】

5.14. 処置または抑制される症状が、代謝障害の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.4いずれかの方法。

## 【0205】

5.15. 処置または抑制される症状が、神経膠腫の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.4いずれかの方法。

## 【0206】

5.16. 処置または抑制される症状が、髄膜炎、急性高山病または水中毒の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.4いずれかの方法。

## 【0207】

5.17. 処置または抑制される症状が、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫である、方法5～5.4いずれかの方法。

## 【0208】

5.18. 処置または抑制される症状が、膿瘍の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.3のいずれかの方法。

## 【0209】

5.19. 処置または抑制される症状が、子癇の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.3のいずれかの方法。

## 【0210】

5.20. 処置または抑制される症状が、クロイツフェルト・ヤコブ病の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.3のいずれかの方法。

## 【0211】

5.21. 処置または抑制される症状が、ループス脳炎の結果生じる脳浮腫である、方法5～5.3のいずれかの方法。

## 【0212】

5.22. 処置または抑制される症状が、低酸素症の結果生じる浮腫、例えば全身性低酸素症、例えば血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫であって、例えば該浮腫が、心不全、卒中または他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫であるか、または該浮腫が、心臓虚血または他の心臓への血流の遮断の結果生じる心臓浮腫である、方法5～5.3のいずれかの方法。

## 【0213】

5.23. 処置または抑制される症状が、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および/または放射線暴露の結果生じる脳浮腫、および/または、例えば宇宙飛行による微小重力暴露または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業の結果生じる視神経浮腫である、方法5～5.3のいずれかの方法。

## 【0214】

5.24. 処置または抑制される症状が、侵襲性中枢神経系処置、例えば神経外科手術

10

20

30

40

50

、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激の結果生じる脳浮腫である、方法 5 ~ 5.3 のいずれかの方法。

【0215】

5.25. 患者が、浮腫、例えば、微小重力および / または放射線暴露、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激による浮腫のリスクが高い状態にある、方法 5.23 または 5.24。

【0216】

5.26. 患者が、既に浮腫を有している、方法 5.23 または 5.24。

【0217】

5.27. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法 5 以下のいずれかの方法。 10

【0218】

5.28. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法 5 ~ 5.17 または 5.22 いずれかの方法。

【0219】

5.29. 処置または抑制される症状が、脊髄浮腫、例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫である、方法 5 または 5.1。

【0220】

5.30. 処置または抑制される症状が、脊髄圧迫の結果生じる脊髄浮腫である、方法 5.29。 20

【0221】

5.31. 処置または抑制される症状が、網膜浮腫である、方法 5 ~ 5.2 いずれかの方法。

【0222】

5.32. 処置または抑制される症状が、肺浮腫である、方法 5 ~ 5.2 いずれかの方法。

【0223】

5.33. 処置または抑制される症状が、癲癇である、方法 5 または 5.1。

【0224】

5.34. 処置または抑制される症状が、網膜虚血または他の眼圧および / または組織水和異常に関連のある眼疾患である、方法 5 または 5.1。 30

【0225】

5.35. 処置または抑制される症状が、心筋虚血である、方法 5 または 5.1。

【0226】

5.36. 処置または抑制される症状が、心筋性虚血 / 再灌流傷害である、方法 5 または 5.1。

【0227】

5.37. 処置または抑制される症状が、心筋梗塞である、方法 5 または 5.1。

【0228】

5.38. 処置または抑制される症状が、心筋低酸素症である、方法 5 または 5.1。 40

【0229】

5.39. 処置または抑制される症状が、うっ血性心不全である、方法 5 または 5.1。

【0230】

5.40. 処置または抑制される症状が、敗血症である、方法 5 または 5.1。

【0231】

5.41. 処置または抑制される症状が、片頭痛である、方法 5 または 5.1。

【0232】

5.42. 処置または抑制される症状が、膠芽腫である、方法 5 または 5.1。

【0233】

5.43. 処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、方法 5 または 5.1。

【0234】

5.44. 処置または抑制される症状が、多発性硬化症である、方法 5 または 5.1。

【0235】

5.45. アクアポリンが、AQP2 である、方法 5。

【0236】

5.46. 処置される症状が、低ナトリウム血症または過剰な水分貯留（例えば、うっ血性心不全などの心不全（HF）、肝硬変、ネフローゼ障害または抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）、または不妊治療、例えば不妊治療の結果生じるもの）である、方法 5 または 5.45。

【0237】

5.47. 処置または抑制される症状が、卵巣過剰刺激症候群である、方法 5 または 5.45。

【0238】

5.48. 食事性ナトリウム、水分および / またはアルコールの 1 以上の制限；および / または 1 以上の利尿薬、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシンレセプターブロッカー（ARB）、 $\alpha$ -アドレナリンアンタゴニスト（ $\alpha$ -ブロッカー）および / またはジゴキシンの投与をさらに含む、方法 5 または 5.45 ~ 5.47。

【0239】

5.49. 式 I または式 1a の化合物が、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度でアクアポリン活性（例えば、AQP2 および / または AQP4 活性）を少なくとも 50 % 阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で AQP2 および / または AQP4 活性を少なくとも 50 % 阻害する（例えば、後述の方法 10 以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、方法 5 以下のいずれかの方法。

【0240】

5.50. フェニルベンズアミドによる処置の期間が、21 日未満、例えば 2 週間未満、例えば 1 週間またはそれ以下である、方法 5 以下のいずれかの方法。

【0241】

5.51. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1a の化合物が、経口投与される、方法 5 以下のいずれかの方法。

【0242】

5.52. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1a の化合物が、非経口投与される、方法 5 以下のいずれかの方法。

【0243】

5.53. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1a の化合物が、静脈内投与される、方法 5.52。

【0244】

5.54. 患者がヒトである、方法 5 以下のいずれかの方法。

【0245】

5.55. 方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかの作用の開始が、かなり急速である、方法 5 以下のいずれかの方法。

【0246】

さらなる実施形態において、本発明は、アクアポリンを、有効量のフェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1a の化合物、例えば上記方法 1 - 1.28 において規定される化合物のいずれかと接触させることを含む、アクアポリンを阻害する方法を提供するものである（方法 6）。以下はその例である：

【0247】

6.

10

20

30

40

50

6.1. アクアポリンがインピボで阻害される、方法 6。

【0248】

6.2. アクアポリンがインピトロで阻害される、方法 6。

【0249】

6.3. アクアポリンが A Q P 4 である、方法 6 以下のいずれかの方法。

【0250】

6.4. アクアポリンが A Q P 2 である、方法 6 以下のいずれかの方法。

【0251】

6.5. 式 I または式 1 a の化合物が、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度でアクアポリン活性（例えば、A Q P 2 および / または A Q P 4 活性）を少なくとも 50 % 阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で A P Q 2 および / または A Q P 4 活性を少なくとも 50 % 阻害する（例えば、後述の方法 10 以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、方法 6 以下のいずれかの方法。

10

【0252】

6.6. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1 a の化合物が、経口投与される、方法 6.1。

【0253】

6.7. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1 a の化合物が、非経口投与される、方法 6.1。

20

【0254】

6.8. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1 a の化合物が、静脈内投与される、方法 6.7。

【0255】

さらなる実施形態において、本発明は、アクアポリンを阻害するために有効量のフェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物、例えば上記方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかを投与することを含む、アクアポリンにより仲介される疾患または症状を有する患者においてアクアポリンを阻害する方法を提供するものである（方法 7）。以下はその例である：

30

【0256】

7.

7.1. アクアポリンが、A Q P 4 である、方法 7。

【0257】

7.2. 処置または抑制される症状が、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮腫（例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫）または例えば脊髄浮腫（例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫）から選択される、方法 7 または 7.1。

【0258】

7.3. 静脈流出を促進する最適な頭頸部の位置調整（例えば、頭部挙上 30°）；脱水の回避；全身性血圧降下；正常体温または低体温の維持；積極的手段；浸透圧療法、例えば、マンニトールまたは高張生理食塩水を使用すること；過換気；脳灌流を増強する治療的昇圧療法；脳代謝（ $CMO_2$ ）を減少させるバルビツレートの投与；半頭蓋切除；アスピリンの投与；アマンタジンの投与；静脈内血栓溶解（例えば、rtPA を使用する）；機械的血栓除去；血管形成術；および / またはステント、から選択される 1 以上の処置をさらに含む方法 7.2。

40

【0259】

7.4. 患者が、脳浮腫、例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫のリスクが高い状態にある、方法 7 以下のいずれかの方法。

50

## 【 0 2 6 0 】

7.5. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患っている、方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 1 】

7.6. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患ってから、12 時間以内、例えば 6 時間以内、好ましくは 3 時間以内に処置が開始される、方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 2 】

7.7. 患者が、例えば戦闘あるいは運動競技において、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患うリスクが高い状態にある、方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 3 】

7.8. 患者が、既に脳浮腫を有している、方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 4 】

7.9. 処置または抑制される症状が、卒中または外傷性脳損傷の結果生じる脳浮腫である、方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 5 】

7.10. 処置または抑制される症状が、中大脳動脈梗塞の結果生じる脳浮腫である方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 6 】

7.11. 処置または抑制される症状が、閉鎖頭部外傷の結果生じる脳浮腫である、方法 7 以下のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 7 】

7.12. 処置または抑制される症状が、癲癇性発作の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.4 のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 8 】

7.13. 処置または抑制される症状が、感染の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.4 のいずれかの方法。

## 【 0 2 6 9 】

7.14. 処置または抑制される症状が、代謝障害の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.4 のいずれかの方法

## 【 0 2 7 0 】

7.15. 処置または抑制される症状が、神経膠腫の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.4 のいずれかの方法。

## 【 0 2 7 1 】

7.16. 処置または抑制される症状が、髄膜炎、急性高山病または水中毒の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.4 のいずれかの方法。

## 【 0 2 7 2 】

7.17. 処置または抑制される症状が、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.4 のいずれかの方法。

## 【 0 2 7 3 】

7.18. 処置または抑制される症状が、膿瘍の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.3 のいずれかの方法。

## 【 0 2 7 4 】

7.19. 処置または抑制される症状が、子癇の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.3 のいずれかの方法。

## 【 0 2 7 5 】

7.20. 処置または抑制される症状が、クロイツフェルト - ヤコブ病の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.3 のいずれかの方法。

## 【 0 2 7 6 】

7.21. 処置または抑制される症状が、ループス脳炎の結果生じる脳浮腫である、方法 7 ~ 7.3 のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

## 【0277】

7.22. 処置または抑制される症状が、低酸素症の結果生じる浮腫、例えば全身性低酸素症、例えば血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫、例えば心不全、卒中もしくは他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫、または心臓虚血もしくは他の心臓への血流の遮断の結果生じる心臓浮腫である、方法7～7.3のいずれかの方法。

## 【0278】

7.23. 処置または制御される症状が、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および/または放射線暴露の結果生じる脳浮腫、および/または視神経浮腫、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および/または放射線暴露の結果生じる視神経浮腫である、方法7～7.3のいずれかの方法。

10

## 【0279】

7.24. 処置または抑制される症状が、侵襲性中枢神経系処置、例えば神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激の結果生じる脳浮腫である、方法7～7.3のいずれかの方法。

## 【0280】

7.25. 患者が、浮腫、例えば微小重力および/または放射線暴露、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激による浮腫のリスクが高い状態にある、方法7.23または7.24。

20

## 【0281】

7.26. 患者が、既に浮腫を有している、方法7.23または7.24。

## 【0282】

7.27. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法7以下のいずれかの方法。

## 【0283】

7.28. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、方法7～7.17または7.22のいずれかの方法。

## 【0284】

7.29. 処置または抑制される症状が、脊髄浮腫、例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫である、方法7～7.2いずれかの方法。

30

## 【0285】

7.30. 処置または抑制される症状が、脊髄圧迫の結果生じる脊髄浮腫である、方法7.29。

## 【0286】

7.31. 処置または抑制される症状が、網膜浮腫である、方法7～7.2いずれかの方法。

## 【0287】

7.32. 処置または抑制される症状が、肺浮腫である、方法7～7.2いずれかの方法。

40

## 【0288】

7.33. 処置または抑制される症状が、癲癇である、方法7または7.1。

## 【0289】

7.34. 処置または抑制される症状が、網膜虚血または他の眼圧および/または組織水和異常に関連のある眼疾患である、方法7または7.1。

## 【0290】

7.35. 処置または抑制される症状が、心筋虚血である、方法7または7.1。

## 【0291】

7.36. 処置または抑制される症状が、心筋虚血/再灌流傷害である、方法7または7.1。

50

## 【0292】

7.37. 処置または抑制される症状が、心筋梗塞である、方法7または7.1。

## 【0293】

7.38. 処置または抑制される症状が、心筋低酸素症である、方法7または7.1。

## 【0294】

7.39. 処置または抑制される症状が、うっ血性心不全である、方法7または7.1。

## 【0295】

7.40. 処置または抑制される症状が、敗血症である、方法7または7.1。

## 【0296】

7.41. 処置または抑制される症状が、片頭痛である、方法7または7.1。

## 【0297】

7.42. 処置または抑制される症状が、膠芽腫である、方法7または7.1。

## 【0298】

7.43. 処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、方法7または7.1。

## 【0299】

7.44. 処置または抑制される症状が、多発性硬化症である、方法7または7.1。

## 【0300】

7.45. アクアポリンがAQP2である、方法7。

## 【0301】

7.46. 処置される症状が、低ナトリウム血症または過剰な水分貯留（例えば、うっ血性心不全などの心不全（HF）、肝硬変、ネフローゼ障害または抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）、または不妊治療、例えば不妊治療の結果生じるもの）である、方法7または7.45。

## 【0302】

7.47. 処置または抑制される症状が、卵巢過剰刺激症候群である、方法7または7.45。

## 【0303】

7.48. 食事性ナトリウム、水分および/またはアルコールの1以上の制限；および/または1以上の利尿薬、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンジオテンシンレセプターブロッカー（ARB）、 $\alpha$ -アドレナリンアンタゴニスト（ $\alpha$ -ブロッカー）および/またはジゴキシンの投与をさらに含む、方法7または7.45～7.47。

## 【0304】

7.49. 式Iまたは式1aの化合物が、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でアクアポリン活性（例えば、AQP2および/またはAQP4活性）を少なくとも50%阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10マイクロモルまたはそれ以下の濃度でAQP2および/またはAQP4活性を少なくとも50%阻害する（例えば、後述の方法10以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、方法7以下のいずれかの方法。

## 【0305】

7.50. フェニルベンズアミドによる処置の期間が、21日未満、例えば2週間未満、例えば1週間またはそれ以下である、方法7以下のいずれかの方法。

## 【0306】

7.51. ニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物が、経口投与される、方法7以下のいずれかの方法。

## 【0307】

7.52. ニクロサミドまたは式Iもしくは式1aの化合物が、非経口投与される、方法7以下のいずれかの方法。

## 【0308】

10

20

30

40

50



7.53. ニクロサミドまたは式 I もしくは式 1 a の化合物が、静脈内投与される、方法 7.52。

【0309】

7.54. 患者がヒトである、方法 7 以下のいずれかの方法。

【0310】

7.55. 方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかの作用の開始が、かなり急速である、方法 7 以下のいずれかの方法。

【0311】

さらなる実施形態において、本発明は、アクアポリンにより仲介される疾患または症状に罹患している患者においてアクアポリンを阻害するために使用する、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1 a の化合物、例えば上記方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかを含有する医薬組成物を提供するものである（使用 8）。例えば、前記方法のいずれかにおける使用。

10

【0312】

8.

8.1. アクアポリンが AQP4 である、使用 8。

【0313】

8.2. 処置または抑制される症状が、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮腫（例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫）または例えば脊髄浮腫（例えば、脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫）から選択される、使用 8 または 8.1。

20

【0314】

8.3. 静脈流出を促進する最適な頭頸部の位置調整（例えば、頭部挙上 30°）；脱水の回避；全身性血圧降下；正常体温または低体温の維持；積極的手段；浸透圧療法、例えば、マンニトールまたは高張生理食塩水を使用すること；過換気；脳灌流を増強する治療的昇圧療法；脳代謝（CMO<sub>2</sub>）を減少させるバルビツレートの投与；半頭蓋切除；アスピリンの投与；アマンタジンの投与；静脈内血栓溶解（例えば、rtPA を使用する）；機械的血栓除去；血管形成術；および / またはステント、から選択される 1 以上の処置をさらに含む、使用 8.2。

30

【0315】

8.4. 患者が、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫のリスクが高い状態にある、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0316】

8.5. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患っている、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0317】

8.6. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患ってから、12 時間以内、例えば 6 時間以内、好ましくは 3 時間以内に処置が開始される、使用 8 以下のいずれかの使用。

40

【0318】

8.7. 患者が、例えば戦闘あるいは運動競技において、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患うリスクが高い状態にある、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0319】

8.8. 患者が、既に脳浮腫を有している、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0320】

8.9. 処置または抑制される症状が、卒中または外傷性脳損傷の結果生じる脳浮腫である、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0321】

8.10. 処置または抑制される症状が、中大脳動脈梗塞の結果生じる脳浮腫である、

50

使用 8 以下のいずれかの使用。

【 0 3 2 2 】

8.1 1. 処置または抑制される症状が、閉鎖頭部外傷の結果生じる脳浮腫である、使用 8 以下のいずれかの使用。

【 0 3 2 3 】

8.1 2. 処置または抑制される症状が、癲癇性発作の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.4 のいずれかの使用。

【 0 3 2 4 】

8.1 3. 処置または抑制される症状が、感染の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.4 のいずれかの使用。

10

【 0 3 2 5 】

8.1 4. 処置または抑制される症状が、代謝障害の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.4 のいずれかの使用。

【 0 3 2 6 】

8.1 5. 処置または抑制される症状が、神経膠腫の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.4 のいずれかの使用。

【 0 3 2 7 】

8.1 6. 処置または抑制される症状が、髄膜炎、急性高山病または水中毒の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.4 のいずれかの使用。

20

【 0 3 2 8 】

8.1 7. 処置または抑制される症状が、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.4 のいずれかの使用。

【 0 3 2 9 】

8.1 8. 処置または抑制される症状が、膿瘍の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

【 0 3 3 0 】

8.1 9. 処置または抑制される症状が、子癇の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

【 0 3 3 1 】

8.2 0. 処置または抑制される症状が、クロイツフェルト - ヤコブ病の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

30

【 0 3 3 2 】

8.2 1. 処置または抑制される症状が、ループス脳炎の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

【 0 3 3 3 】

8.2 2. 処置または抑制される症状が、低酸素症、例えば全身性低酸素症、例えば血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫、例えば心不全、卒中もしくは他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫、または心臓虚血もしくは他の心臓への血流の遮断の結果生じる心臓浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

40

【 0 3 3 4 】

8.2 3. 処置または抑制される症状が、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および / または放射線暴露の結果生じる脳浮腫、および / または視神経浮腫、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および / または放射線暴露の結果生じる視神経浮腫、例えば視神経浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

【 0 3 3 5 】

8.2 4. 処置または抑制される症状が、侵襲性中枢神経系処置、例えば神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激の結果生じる脳浮腫である、使用 8 ~ 8.3 のいずれかの使用。

50

## 【0336】

8.25. 患者が、浮腫、例えば微小重力暴露および/または放射線、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激による浮腫のリスクが高い状態にある、使用8.23または8.24。

## 【0337】

8.26. 患者が、既に浮腫を有している、使用8.23または使用8.24。

## 【0338】

8.27. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、使用8以下のいずれかの使用。

## 【0339】

8.28. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、使用8～8.17または8.22のいずれかの使用。

## 【0340】

8.29. 処置または抑制される症状が、脊髄浮腫、例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫である、使用8～8.2のいずれかの使用。

## 【0341】

8.30. 処置または抑制される症状が、脊髄圧迫の結果生じる脊髄浮腫である、使用8.29。

## 【0342】

8.31. 処置または抑制される症状が、網膜浮腫である、使用8～8.2いずれかの使用。

## 【0343】

8.32. 処置または抑制される症状が、肺浮腫である、使用8～8.2いずれかの使用。

## 【0344】

8.33. 処置または抑制される症状が、癲癇である、使用8または8.1。

## 【0345】

8.34. 処置または抑制される症状が、網膜虚血または他の眼圧および/または組織水和異常に関連のある眼疾患である、使用8または8.1。

## 【0346】

8.35. 処置または抑制される症状が、心筋虚血である、使用8または8.1。

## 【0347】

8.36. 処置または抑制される症状が、心筋虚血/再灌流傷害である、使用8または8.1。

## 【0348】

8.37. 処置または抑制される症状が、心筋梗塞である、使用8または8.1。

## 【0349】

8.38. 処置または抑制される症状が、心筋低酸素症である、使用8または8.1。

## 【0350】

8.39. 処置または抑制される症状が、うっ血性心不全である、使用8または8.1。

## 【0351】

8.40. 処置または抑制される症状が、敗血症である、使用8または8.1。

## 【0352】

8.41. 処置または抑制される症状が、片頭痛である、使用8または8.1。

## 【0353】

8.42. 処置または抑制される症状が、膠芽腫である、使用8または8.1。

## 【0354】

8.43. 処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、使用8または8.1。

## 【0355】

10

20

30

40

50

8.44. 処置または抑制される症状が、多発性硬化症である、使用 8 または 8.1。

【0356】

8.45. アクアポリンが AQP2 である、使用 8。

【0357】

8.46. 処置される症状が、低ナトリウム血症または過剰な水分貯留（例えば、うっ血性心不全などの心不全（HF）、肝硬変、ネフローゼ障害または抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）、または不妊治療、例えば不妊治療の結果生じるもの）である、使用 8 または使用 8.45。

【0358】

8.47. 処置または制御される症状が、卵巣過剰刺激症候群である、使用 8 または 8.45。

【0359】

8.48. 食事性ナトリウム、水分および / またはアルコールの 1 以上の制限 ; および / または 1 以上の利尿薬、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシンレセプターブロッカー（ARB）、 $\alpha$ -アドレナリンアンタゴニスト（ $\alpha$ -ブロッカー）、および / またはジゴキシンの投与をさらに含む、使用 8 または 8.45 ~ 8.47。

【0360】

8.49. 式 I または式 1a の化合物が、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度でアクアポリン活性（例えば、AQP2 および / または AQP4 活性）を少なくとも 50 % 阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で AQP2 および / または AQP4 活性を少なくとも 50 % 阻害する（例えば、後述の方法 10 以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0361】

8.50. フェニルベンズアミドによる処置の期間が、21 日未満、例えば 2 週間未満、例えば 1 週間またはそれ以下である、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0362】

8.51. 医薬組成物が、経口投与される、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0363】

8.52. 医薬組成物が、非経口投与される、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0364】

8.53. 医薬組成物が、静脈内投与される、使用 8.52。

【0365】

8.54. 患者がヒトである、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0366】

8.55. 医薬組成物の作用の開始が、かなり急速である、使用 8 以下のいずれかの使用。

【0367】

さらなる実施形態において、本発明は、アクアポリンにより仲介される疾患または症状を処置または抑制するための医薬の製造における、フェニルベンズアミド、例えばニクロサミドまたは前記式 I もしくは式 1a の化合物、例えば上記方法 1 ~ 1.28 において規定される化合物のいずれかの使用であって、該医薬は、アクアポリンを阻害するために有効な量でフェニルベンズアミドを含む、使用を提供するものである（使用 9）。例えば、前記方法のいずれかにおける使用。

【0368】

9.

9.1. アクアポリンが AQP4 である、使用 9。

【0369】

9.2. 処置または抑制される症状が、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば脳浮

10

20

30

40

50

腫（例えば、頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫）または例えば脊髄浮腫（例えば、脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫）から選択される、使用 9 または 9.1 のいずれかの使用。

【0370】

9.3. 静脈流出を促進する最適な頭頸部の位置調整（例えば、頭部挙上 30°）；脱水の回避；全身性血圧降下；正常体温または低体温の維持；積極的手段；浸透圧療法、例えば、マンニトールまたは高張生理食塩水を使用すること；過換気；脳灌流を増強する治療的昇圧療法；脳代謝（ $CMO_2$ ）を減少させるパルビツレート投与；半頭蓋切除；アスピリンの投与；アマンタジンの投与；静脈内血栓溶解（例えば、rtPA を使用する）；機械的血栓除去；血管形成術；および／またはステント、から選択される 1 以上の処置をさらに含む、使用 9.2。

10

【0371】

9.4. 患者が、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性脳梗塞、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、癲癇性発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスによる脳浮腫のリスクが高い状態にある、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0372】

9.5. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患っている、使用 9 以下のいずれかの使用。

20

【0373】

9.6. 患者が、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患ってから、12 時間以内、例えば 6 時間以内、好ましくは 3 時間以内に処置が開始される、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0374】

9.7. 患者が、例えば戦闘あるいは運動競技において、卒中、頭部損傷または脊髄損傷を患うリスクが高い状態にある、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0375】

9.8. 患者が、既に脳浮腫を有している、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0376】

9.9. 処置または抑制される症状が、卒中または外傷性脳損傷の結果生じる脳浮腫である、使用 9 以下のいずれかの使用。

30

【0377】

9.10. 処置または抑制される症状が、中大脳動脈梗塞の結果生じる脳浮腫である、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0378】

9.11. 処置または抑制される症状が、閉鎖頭部外傷の結果生じる脳浮腫である、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0379】

9.12. 処置または抑制される症状が、癲癇性発作の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.4 のいずれかの使用。

【0380】

9.13. 処置または抑制される症状が、感染の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.4 のいずれかの使用。

40

【0381】

9.14. 処置または抑制される症状が、代謝障害の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.4 のいずれかの使用。

【0382】

9.15. 処置または抑制される症状が、神経膠腫の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.4 のいずれかの使用。

【0383】

9.16. 処置または抑制される症状が、髄膜炎、急性高山病または水中毒の結果生じ

50

る脳浮腫である、使用 9 ~ 9.4 のいずれかの使用。

【0384】

9.17. 処置または抑制される症状が、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.4 のいずれかの使用。

【0385】

9.18. 処置または抑制される症状が、膿瘍の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0386】

9.19. 処置または抑制される症状が、子癇の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0387】

9.20. 処置または抑制される症状が、クロイツフェルト - ヤコブ病の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0388】

9.21. 処置または抑制される症状が、ループス脳炎の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0389】

9.22. 処置または抑制される症状が、低酸素症の結果生じる浮腫、例えば全身性低酸素症、例えば血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる浮腫、例えば心不全、卒中もしくは他の脳への血液灌流の遮断を原因とする低酸素症の結果生じる脳浮腫、または心臓虚血もしくは他の心臓への血流の遮断の結果生じる心臓浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0390】

9.23. 処置または抑制される症状が、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および / または放射線暴露の結果生じる脳浮腫、および / または視神経浮腫、例えば宇宙飛行または放射性物質を扱う作業もしくは放射能領域内での作業による、微小重力および / または放射線暴露の結果生じる視神経浮腫、例えば視神経浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0391】

9.24. 処置または抑制される症状が、侵襲性中枢神経系処置、例えば神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激の結果生じる脳浮腫である、使用 9 ~ 9.3 のいずれかの使用。

【0392】

9.25. 患者が、浮腫、例えば微小重力および / または放射線暴露、神経外科手術、血管内血栓除去、脊椎穿刺、血管瘤修復または深部脳刺激による浮腫のリスクが高い状態にある、使用 9.24 または 9.25。

【0393】

9.26. 患者が、既に浮腫を有している、使用 9.24 または 9.25。

【0394】

9.27. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性の脳浮腫である、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0395】

9.28. 浮腫が、細胞毒性脳浮腫であるか、または主として細胞毒性脳浮腫である、使用 9 ~ 9.17 または 9.22 のいずれかの使用。

【0396】

9.29. 処置または抑制される症状が、脊髄浮腫、例えば脊髄圧迫などの脊髄外傷の結果生じる脊髄浮腫である、使用 9 ~ 9.2 のいずれかの使用。

【0397】

9.30. 処置または抑制される症状が、脊髄圧迫の結果生じる脊髄浮腫である、使用 9.29。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 9 8 】

9.3 1. 処置または抑制される症状が、網膜浮腫である、使用 9 ~ 9.2 のいずれかの使用。

## 【 0 3 9 9 】

9.3 2. 処置または制御される症状が、肺浮腫である、使用 9 ~ 9.2 のいずれかの使用。

## 【 0 4 0 0 】

9.3 3. 処置または制御される症状が、癰瘍である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 1 】

9.3 4. 処置または抑制される症状が、網膜虚血または他の眼圧および / または組織水和異常に関連のある眼疾患である、使用 9 または 9.1。 10

## 【 0 4 0 2 】

9.3 5. 処置または抑制される症状が、心筋虚血である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 3 】

9.3 6. 処置または抑制される症状が、心筋虚血 / 再灌流傷害である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 4 】

9.3 7. 処置または抑制される症状が、心筋梗塞である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 5 】

9.3 8. 処置または抑制される症状が、心筋低酸素症である、使用 9 または 9.1。 20

## 【 0 4 0 6 】

9.3 9. 処置または抑制される症状が、うっ血性心不全である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 7 】

9.4 0. 処置または抑制される症状が、敗血症である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 8 】

9.4 1. 処置または抑制される症状が、片頭痛である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 0 9 】

9.4 2. 処置または抑制される症状が、膠芽腫である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 1 0 】

9.4 3. 処置または抑制される症状が、線維筋痛症である、使用 9 または 9.1。 30

## 【 0 4 1 1 】

9.4 4. 処置または抑制される症状が、多発性硬化症である、使用 9 または 9.1。

## 【 0 4 1 2 】

9.4 5. アクアポリンが A Q P 2 である、使用 9。

## 【 0 4 1 3 】

9.4 6. 処置される症状が、低ナトリウム血症または過剰な水分貯留（例えば、うっ血性心不全などの心不全（H F）、肝硬変、ネフローゼ障害または抗利尿ホルモン分泌異常症候群（S I A D H）、不妊治療、例えば不妊治療の結果生じるもの）である、使用 9 または 9.4 5。 40

## 【 0 4 1 4 】

9.4 7. 処置または抑制される症状が、卵巢過剰刺激症候群である、使用 9 または 9.4 5。

## 【 0 4 1 5 】

9.4 8. 食事性ナトリウム、水分および / またはアルコールの 1 以上の制限；および / または 1 以上の利尿薬、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシンレセプターブロッカー（A R B）、  
- アドレナリンアンタゴニスト（  
- ブロッカー）および / またはジゴキシンの投与をさらに含む、使用 9 または 9.4 5 ~ 9.4 7。

## 【 0 4 1 6 】

9.49. 式 I または式 1 a の化合物が、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度でアクアポリン活性（例えば、AQP2 および / または AQP4 活性）を少なくとも 50 % 阻害する、例えば、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにおいて、10 マイクロモルまたはそれ以下の濃度で AQP2 および / または AQP4 活性を少なくとも 50 % 阻害する（例えば、後述の方法 10 以下のアッセイのいずれかにおいて活性である）、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0417】

9.50. フェニルベンズアミドによる処置の期間が、21 日未満、例えば 2 週間未満、例えば 1 週間またはそれ以下である、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0418】

9.51. 医薬が、経口投与用に処方される、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0419】

9.52. 医薬が、非経口投与用に処方される、使用 9 以下のいずれかの使用。

【0420】

9.53. 医薬が、静脈内投与用に処方される、使用 9.52。

【0421】

本発明の投薬の用量または投与方法には、特に制約はない。本発明を実施する際の投薬量は、例えば処置する疾患または症状、使用する化合物、投与方法、および所望の治療によって当然変わりうる。化合物は、経口、非経口、経皮または吸入を包含する任意の好適な経路で投与しうる。卒中または他の重度に消耗性の疾患または症状において、例えば患者が意識不明または嚥下不能である場合には、IV 注入または IV ボーラスが好適でありうる。一般に、約 0.01 ~ 15.0 mg / kg のオーダーの用量の経口投与により、十分な結果、例えば前記疾患の処置のための十分な結果が得られることが示される。したがって、比較的大型の哺乳動物、例えばヒトにおいては、指示される 1 日の経口投与用量は、約 0.75 ~ 1000 mg / 日の範囲となり得、簡便に 1 日 1 回、または 1 日 2 ~ 3 回の分割用量または徐放形態にて投与される。したがって、経口投与のための単位投与形態は、例えば約 0.2 ~ 75 または 150 mg、例えば約 0.2 または 2.0 ~ 50、75、100、125、150 または 200 mg の本発明の化合物を、医薬上許容しうる希釈剤または担体と共に含有しうる。医薬が注射（皮下、筋肉内または静脈内）により用いられる場合には、用量は、ボーラスとして、または IV の場合はボーラスもしくは点滴として、0.25 ~ 500 mg / 日であってよい。

【0422】

式 I または式 1 a の化合物を含む医薬組成物は、従来の希釈剤または賦形剤および当分野において知られた技術を用いて製造しうる。したがって、経口投与形態は、錠剤、カプセル、溶液、懸濁液などを包含し得る。

【0423】

式 I または式 1 a の化合物を製造および製剤化する方法は、US 2010 / 0274051 A1、US 7,700,655 および US 7,626,042 に記載されており、これらを引用により本明細書の一部とする。

【0424】

さらなる実施形態において、本発明は、試験化合物の存在または不存在下に高張または低張溶液に対するアクアポリン発現細胞集団とコントロール細胞集団との応答を比較測定することを含む、特異的なアクアポリン阻害剤を同定する方法を提供するものである（例えば、方法 10）。例えば、本発明は下記の方法を提供する：

【0425】

10.

10.1. アクアポリン発現細胞集団が、AQP2 または AQP4 を発現する、方法 10。

【0426】

10.2. 細胞が、哺乳動物細胞、例えばトランスジェニック CHO 細胞である、方法

10

20

30

40

50



10 または 10.1 のいずれかの方法。

【0427】

10.3. コントロール細胞が、アクアポリン以外のトランスジェニック膜貫通タンパク質、例えば CD81 を発現する、方法 10 以下のいずれかの方法。

【0428】

10.4. アクアポリン発現細胞集団の大部分が試験化合物の不存在下に破裂するが、コントロール細胞集団は破裂しない時間と濃度で、細胞を低張環境に暴露する（例えば水中、3～8 分間）、方法 10 以下のいずれかの方法。

【0429】

10.5. 生存細胞により発せられるが破裂細胞により発せられない蛍光シグナル、例えばアセトキシメチルカルセイン（カルセイン - AM）の蛍光色素カルセインへの変換を測定することにより、細胞破裂を測定する、方法 10.4。

【0430】

10.6. 細胞を、低張環境、例えば脱イオン水に 3～8 分間暴露し、次いで正常浸透常環境（例えば、約 300 mOsm）に戻し、生存細胞の割合を測定する、方法 10.4 または 10.5。

【0431】

10.7. 生存の尺度は、アセトキシメチルカルセイン（カルセイン - AM）を蛍光色素カルセインに変換する細胞の能力である、方法 10 以下のいずれかの方法。

【0432】

10.8. 前記式 I の化合物、例えば式 1a の化合物を、アクアポリン発現細胞集団の低張環境における破裂を阻止するポジティブコントロールとして使用する、方法 10.4 以下のいずれかの方法。

【0433】

10.9. アクアポリン発現細胞集団を、それが試験化合物の不存在下には生存不能となる低張環境に、試験化合物の存在下に暴露した後、例えばアセトキシメチルカルセイン（カルセイン - AM）を蛍光色素カルセインに変換する能力により、生存能力有りと認めた場合に、試験化合物を、アクアポリン阻害活性を有すると判定する、前記方法 10.4～10.8 のいずれかの方法。

【0434】

10.10. 試験化合物の不存在下にアクアポリン発現細胞集団が収縮を起こすのに十分な時間と濃度で、細胞を高張環境に暴露する（例えば約 530 mOsm に 3～8 分間）、方法 10 または 10.1～10.3 のいずれかの方法。

【0435】

10.11. 細胞の収縮を光散乱により測定する、方法 10.9。

【0436】

10.12. 高張環境が約 530 mOsm であり、正常浸透圧環境が約 300 mOsm である、方法 10.10 以下のいずれかの方法。

【0437】

10.13. 前記式 I の化合物、例えば式 1a の化合物を、アクアポリン発現細胞集団の高張環境における収縮を阻害するポジティブコントロールとして使用する、前記方法 10.10 以下のいずれかの方法。

【0438】

10.14. 試験化合物がアクアポリン発現細胞集団の高張環境における収縮を阻止する場合に、試験化合物を、アクアポリン活性を阻害すると判定する、前記方法 10.10 以下のいずれかの方法。

【0439】

10.15. 試験化合物が、アクアポリン活性を阻害すると判定される、前記方法のいずれかの方法。

【0440】

10

20

30

40

50

10.16. アクアポリン発現細胞集団が、AQP2を発現する、方法10以下のいずれかの方法。

【0441】

10.17. アクアポリン発現細胞集団が、AQP4を発現する、方法10以下のいずれかの方法。

【0442】

10.18. 試験化合物が、フェニルベンズアミド、例えば前記式I、例えば式1aのフェニルベンズアミドである、方法10以下のいずれかの方法。

【0443】

本明細書を通じて、範囲は、その範囲内の全ての個々の値を記載するための表現として用いられる。範囲内にある任意の値を、該範囲の限界値として選択できる。さらに、本明細書中に引用される全ての文献は、それらの全体が、引用により本明細書の一部とされる。本発明の開示における定義が引用文献のものと一致しない場合は、本発明の開示を支配的とする。

10

【0444】

別途記載がなければ、本明細書に記載されるパーセンテージおよび量はいずれも、重量のパーセンテージを示す。記載される量は、材料の有効重量に基づく。

【実施例】

【0445】

実施例1

20

フェニルベンズアミド - AQPの構造活性相関

改善された効力について試験すべき新規分子を調製するための化学を導くために、選択されたヒット化合物アナログをアッセイすることにより、構造活性相関(SAR)を決定する。この反復過程のために、96ウェル・マルチプレート・リーダーにおいて、定量的動態アッセイであるアクアポリン仲介細胞体積変化アッセイを用いる。これは、必要なAQPを発現する単層のCHO細胞が、高張溶液に暴露されたとき(300mOsm 530mOsm)に収縮する際の、光散乱の変化を検出するものである。図1に、AQP4発現細胞(図1A)およびAQP2発現細胞(図1B)を用いたアクアポリン仲介細胞体積変化アッセイを示す。アクアポリン発現細胞は、水の移動が増強されることから、コントロール細胞よりもより急速に収縮するが、この収縮はアクアポリンを阻害する化合物により阻止することができる。

30

【0446】

図1に、DMSO存在下のアクアポリン発現細胞( )、試験化合物(ここでは、化合物3)10μM存在下のアクアポリン発現細胞( )、DMSO存在下のCHO-CD81発現コントロール細胞( )を示す。各曲線は、96ウェルプレート中の16ウェルの平均を表す。

【0447】

図1Aにおいて、DMSOで処理したAQP4b細胞を高張ショックに暴露すると、細胞は急速な収縮を示して光散乱の増加をもたらす(吸光度の相対変化  $Abs/Abs_0$  の増加)、その後、細胞がプレートから剥離するにつれて光散乱は減少する。CHO-AQP4b細胞系は、CHO-CD81コントロール細胞と比較して、細胞収縮速度において4.5倍の増加を示す(二重指数関数モデルに適合)。化合物3アナログ10μMで処理したCHO-AQP4b細胞( )は、特徴的な「屈曲しない(unbending)」光散乱曲線により示されるとおり、より低い収縮速度(55%の抑制)を示す。同様に、図1Bに、DMSOまたは10μMの化合物3で処理したCHO-AQP2を比較する実験を示す。ここで観察されるように、アクアポリン-2は、AQP4よりも本質的に水透過性が低い。DMSOで処理したCHO-AQP2細胞系(図1B、 )は、DMSOで処理したCHO-CD81コントロール細胞( )と比較して、1.7倍の収縮速度増加を示す(二重指数関数モデルに適合)(図1B)。10μMの化合物3で処理したCHO-AQP2細胞( )は、 $Abs$ の相対変化( $Abs/Abs_0$ )(図1B)を比較した場合に

40

50

、より低い収縮速度（81%の抑制）を示す。

【0448】

これらのデータは、このアッセイにおいて、化合物3は10  $\mu$ Mの濃度で、AQP2およびAQP4活性を有意に阻害（例えば50%以上）できることを示している。

【0449】

実施例2

フェニルベンズアミド化合物のアクアポリン特異性

13の既知のアクアポリンのうち最も密接に関連するものであるAQP1、AQP2、AQP5および2つのAQP4スプライスパリアント（AおよびB）に対する化合物の特異性を試験する。上記アクアポリン各々について、安定なCHO細胞系を作成し、10  $\mu$ Mの化合物3による水透過性阻害を、アクアポリン仲介細胞体積変化アッセイにより試験する。化合物3はAQP2およびAQP4を阻害するが、AQP1およびAQP5を殆ど阻害しない（図2）。

10

【0450】

実施例3

フェニルベンズアミドとAQP4との直接的な薬物-標的相互作用

フェニルベンズアミドがAQP4を直接遮断する作用機序を支持するために、精製AQP4bおよび<sup>3</sup>Hで放射性標識した化合物4を用いて、インビトロ結合試験を行う。Hummel-Dryer式アッセイを用いて、ゲル濾過カラムを、AQP4bおよび1  $\mu$ M [<sup>3</sup>H]-化合物4の溶解性を維持するために、界面活性剤を含有する緩衝液で平衡化する。AQP4bを、このカラム緩衝液で250  $\mu$ Mに希釈し、RTで30分間インキュベートする。次いで、サンプルをカラムに適用し、画分を収集し、[<sup>3</sup>H]-化合物4の存在を液体シンチレーション計数により検出する。図3に、ゲル濾過カラムからの[<sup>3</sup>H]-化合物4の溶出プロファイルを示し、AQP4bテトラマーおよびモノマーの溶出時点も示す。1  $\mu$ Mのベースライン値からの[<sup>3</sup>H]-化合物4の増加は、これらのタンパク質の各々と結合していることを表す。我々の高度に精製されたAQP4bにおいてはモノマーAQP4bは常法では容易に検出できないが、このアッセイは、少ないものの、少量のモノマーの存在を示す。化合物4に対する相対的な親和性は、テトラマーおよびモノマーにおいてそれぞれ、~100  $\mu$ Mおよび1  $\mu$ M未満である。このアッセイは、可溶化AQP4bに化合物4が比較的弱く結合することを示すが、それでもなお、このフェニルベンズアミドがAQP4bと直接相互作用することを証明する。

20

30

【0451】

実施例4

薬理学的概念実証

マウス水中毒モデル-生存曲線：マウスに体重の20%の水を注射するマウス水中毒モデルを用いて、化合物のインビボ有効性を試験する[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)]。結果としておこる正常血液量の低ナトリウム血症は、急速にCEを導くので、これが、CNSアクアポリンであるAQP4bの阻害剤を試験するための実用的なモデルとなる。

40

【0452】

H<sub>2</sub>O中毒を生き延びるマウスの能力を、それぞれ10~12匹のマウス（16~19週齢の雄/雌）を用いる3つの実験で決定する。脱イオン水を、0.39 mg/kgのフェニルベンズアミド（プラセボ）または0.76 mg/kgの試験化合物のいずれかと共に、注射用に調製する。図4に、これらの実験の結果をまとめて示す（n=33（プラセボ）、n=34（化合物1））。化合物1コホートの生存率は3.2倍改善し、化合物1処置動物の50%生存時間は約52分改善する。

【0453】

50

マウス水中毒モデル - 核磁気共鳴画像法 (MRI) による脳体積 : 水中毒モデルを用いて、水ショックに应答する脳体積の変化をMRIにより測定する。上記の生存および脳水含量試験について記載したように、水ポーラスのみ、または水ポーラスおよび試験化合物  $0.76 \text{ mg/kg}$  をマウスにIP注射し、MRIにより検出される脳体積の変化をモニターする。Case Western Reserve UniversityのCase Center for Imaging Researchにて、9.4T Bruker Biospec MRI スキャナーを用いて収集したMRIスキャンにより、マウス脳体積を評価する。この画像法は、脳浮腫のマウス水中毒モデルにおいて、全脳体積の変化を高感度で検出するために十分なコントラストおよび解像力を提供することがわかる。水の注射前、水注射の5.67分後、およびその後5.2分毎に動物が水負荷のために死亡するまで、マウス頭部の高解像度T2強調矢状面スキャンを得る (解像度 =  $0.1 \text{ mm} \times 0.1 \text{ mm} \times 0.7 \text{ mm}$ )。各スキャンは、25の $0.7 \text{ mm}$ 連続画像スライスを含み、そのうち14~15のスライスが脳の部分を含む。各画像スライスにおける脳の断面積を、ImageJを用いて手作業の関心領域選択により計測する。次いで、個々の脳断面積を合計し、スライス厚 ( $0.7 \text{ mm}$ ) を掛けて、各スキャンにおける脳体積を算出する。

【0454】

$0.76 \text{ mg/kg}$  の化合物1による処置は、CE進行速度を  $0.081 \text{ min}^{-1}$  から  $0.032 \text{ min}^{-1}$  に (または2.5倍) 低下させる (単一指数関数モデルに適合) (図5)。また、観察期間中のCEの程度も軽減する (図5)。さらに同アッセイにおいて、血漿レベルは、LC-MS/MSにより  $0.03 \sim 0.06 \mu\text{g}$  の範囲と測定され (Lerner Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OHにて実施)、このCEモデルにおける有効性を示すのに十分である。

【0455】

核磁気共鳴画像法による脳体積試験を、フェニルベンズアミド ( $0.39 \text{ mg/kg}$ ) および化合物4 ( $0.83 \text{ mg/kg}$ ) に対しても行う。化合物4は、CE進行速度を  $0.081 \text{ min}^{-1}$  から  $0.022 \text{ min}^{-1}$  に低下させる (表1)。フェニルベンズアミドは、マウスにおいてCE速度の低下を示さない (表1)。

【0456】

【表1】

マウス水中毒モデルにおけるCE形成に対する化合物の効力

化合物	細胞に基づくAQP 阻害アッセイ (%)	MRIによる脳浮腫速度 ( $\text{min}^{-1}$ )
薬物なし	0	0.081
化合物1	47.9	0.032
フェニルベンズアミド	4.5	0.096
化合物4	38.9	0.022

薬物なし、および化合物1については、それぞれ、 $n = 14$  匹のマウス。フェニルベンズアミドおよび化合物4については、それぞれ、 $n = 12$  匹のマウス。

【0457】

実施例5

ハイスループットスクリーニングアッセイ

低張ショック下に、トランスフェクションされていない細胞、および無関係の膜貫通タンパク質を発現する細胞 (CD81をAQP4bと同じレベルで発現) は、いずれも、ゆっくりと膨張するもののインタクトにとどまる。このような知見を用いて、ハイスループットスクリーニングアッセイ (HTS) を開発する。

【0458】

384ウェルプレートフォーマットにおいて、低張ショックの後に、各ウェルに、カルセインの非蛍光アセトキシメチル誘導体 (カルセイン-AM) を  $2 \mu\text{M}$  まで加えた2倍濃縮リン酸緩衝生理食塩水を加えることにより、浸透圧を正常 ( $300 \text{ mOsm}$ ) に戻す。インタクト細胞はカルセイン-AMを取り込んで、それを蛍光色素カルセインに変換する

。これが、残存するインタクト細胞の定量手段となる。破裂細胞は、この前駆体を色素に変換しない。AQP4発現細胞による水の取り込みは比較的急速であり、試験細胞の多くが低張ショック後4分以内に破裂するが、CD81発現細胞の多くは、8分後に生存を維持する。カルセイン-AMの細胞内変換は、我々のアッセイにおいて、535 nMにおいて強力かつ検出容易なシグナルを提供する(図6)。

#### 【0459】

カルセイン蛍光エンドポイントアッセイ：100%コンフルエンスに達するように、アッセイの24時間前に細胞を播種する。培地を、5:30分間、H<sub>2</sub>Oに交換する(浸透圧ショック)。その後、2×PBS+2μMカルセイン-AMを加えて、浸透圧を正常化する。次いで、細胞を37℃でさらに30分間インキュベートし、蛍光をプレートリーダーで測定する。列1~22にCHO-AQP4細胞を播種し、列23~24にはCHO-CD81細胞を播種する(384ウェルプレート)。全てのプレートの端部を除外することに留意されたい。各ウェルの蛍光強度(FI)を、DMSOで処理したAQP4細胞(コントロール)の平均FIで除した相対蛍光強度を算出する。有効なアッセイの基準：変動係数(CV)<15%、およびZ値>0.5。統計分析は、5.5分の浸透圧ショックが最適なシグナル/ノイズ比を提供することを示している。

#### 【0460】

##### 【表2】

図6におけるエンドポイント「カルセイン」アッセイの統計学；5:30分の時点を示す：

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

示されるように、CD81細胞のシグナルは、AQP4細胞のシグナルの約5倍の大きさである。これは、5.5分後までに、AQP4細胞の多くは破裂しているが、CD81細胞の多くは依然インタクトであることが理由である。従って、AQP4の障害は、CD81細胞により近い、より大きいシグナルをもたらすと期待される。

#### 【0461】

このアッセイを、MicroSource GenPlus 960およびMaybridge Diversity(登録商標)20kライブラリーのパイロットスクリーンに適用する(約21,000の化合物をそれぞれ10~20μMで試験)。

#### 【0462】

このアッセイから、特定の化学的系統、すなわち上位234ヒットのうちの3つであるフェニルベンズアミド類が特定される。

#### 【0463】

HTSからのヒット化合物を、異なるプレートアレンジを用いる同じアッセイにより検証する。図7に、化合物3の試験に用いられるこの検証アッセイを示す。細胞を、プレートの端部(レーン1および24)を除外して96ウェルマルチプレートフォーマットに播種し、全行(n=16)を使用して、H<sub>2</sub>OショックによるAQP4仲介細胞破裂を阻止する化合物の能力を試験する。コントロールとしてCD81発現CHO細胞をレーン2~3に播種し、AQP4発現CHO細胞をレーン4~23に播種する。細胞を、10%FBS、DMEM中の0.1%DMSO(偶数番号の行)、または0.1%DMSO、10%FBS、DMEM中の10μM化合物1(奇数番号の行)で30分間処理する。上記のように、細胞にH<sub>2</sub>Oによるショックを5:30分間与えた後、浸透圧を1μMカルセイン-AMの存在下に300mOSMに戻す。細胞を、37℃で30分間インキュベートし、相対蛍光を蛍光マルチプレートリーダーで測定する(ex 495/em 535 nM)。図7のデータは、平均相対蛍光単位を表す(RFU±SEM、n=16)。

## 【 0 4 6 4 】

## 実施例 6

C E の水中毒モデル：頭蓋内圧（ I C P ）

Samba 202 コントロールユニットを備えたSamba 420 Sensor 圧力変換器 (Harvard Apparatus, Holliston, MA) を用いて、 I C P をモニターする。この I C P モニタリングシステムは、光ファイバーに取付けられた 0.42 mm シリコンセンサーエレメントを含む。20 ゲージ注射針を、大槽を通して深さ ~ 1 cm まで埋め込む。この針はSamba Sensor 挿入のガイドとしての役割を果たし、針埋め込み部位および針の開口端を、100% シリコンの封止材により封止する。ベースライン I C P の測定後、化合物 1 を含むかまたは含まない水のボーラス I P 注射（動物の 20 重量%）を行う。動物が水負荷のために死亡するまで、 I C P をモニターする。

10

## 【 0 4 6 5 】

水のボーラス注射をせずにモニターした動物に観察される僅かな I C P 上昇（図 8、水中毒なし）を補正して、 $0.76 \text{ mg} / \text{kg}$  の化合物 1 は、 I C P 上昇の相対速度を、 $3.6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  から  $2.3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  に 36% 低下させる（ $n = 6$  匹のマウス / 処置、平均  $\pm$  S E M ）。

## 【 0 4 6 6 】

## 実施例 7

2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩から化合物 1 への変換

20

Cleveland Clinic Foundation の Lerner Research Institute の Mass Spectrometry II Core facility にて、化合物 1 の血漿または血清レベルを L C - M S / M S により測定する。測定は、2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩を  $10 \text{ mg} / \text{kg}$  で i . p . 初期投与してから 15 分後および 24 時間後の時点で、 $1 \text{ mg} / \text{ml}$  の  $8 \mu \text{ l} / \text{h}$  維持投与 [Alzet i . p . 浸透圧ポンプ (Durect Corp., Cupertino, CA) により送達] において行う（ $n = 5$  匹のマウス / 時点、平均  $\pm$  S E M ）（図 9）。タンパク質を除去するために最初の処理（75% アセトニトリル抽出）を行なった後に、多重反応モニタリング（M R M）による定量の向上のために化合物 3 を導入する。C 18 逆相クロマトグラフィーおよびトリプル四重極質量分析計による質量分析を用いるタンデム L C - M S / M S により、サンプルを分析する。L C 法は化合物 1 を化合物 3 から分離するために十分であり、その後の M R M により、 $0.004 \sim 0.4 \text{ ng}$  の化合物 1 の最も豊富な娘イオンについて直線応答で信頼性のある定量を得た。図 9 における点線は、マウス水中毒モデルで観察された化合物 1 の相対有効血漿濃度である。2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩を含む Alzet 浸透圧ポンプ (Durect Corp., Cupertino, CA) の腹膜内の埋め込みは、初期投与と併せて、化合物 1 を  $20 \text{ ng} / \text{ml}$  の期待有効血漿濃度を上回る濃度に 24 時間維持するために十分である（図 9）。

30

## 【 0 4 6 7 】

化合物 1 の水中の溶解度は  $3.8 \mu \text{g} / \text{ml}$  である。化合物 5 の水中の溶解度は  $1 \text{ mg} / \text{ml}$  である。

40

初期実験により、2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩は、インビトロでマウス血漿に加えられると、急速に化合物 1 に生物変換されることが示される。2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩が検出不能となるのに、20 で 5 分間もかからない。また、2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩を I P 注射したマウスから採取した血漿サンプル中に、2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミ

50

ン塩は検出されない。その代わりに、化合物 1 が、2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩の良好なバイオアベイラビリティおよびほぼ完全な変換と一致する濃度で検出される。2 - ( ( 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) - 4 - クロロフェニルニ水素ホスフェート・ビスエタノールアミン塩は、400 ng / ml を超える化合物 1 の血清濃度 (図 9) をもたらす、10 mg / kg および生理食塩水中の IP 注射体積 (30 g のマウスには 0.5 ml) の投与を用いることができる。マウスにおける重要な PK パラメーターは：吸収速度  $0.12 \text{ min}^{-1}$  ; 消失速度  $0.017 \text{ min}^{-1}$  である。

#### 【0468】

10

##### 実施例 8

##### 動物卒中モデル

虚血性脳梗塞の多く ( ~ 80 % ) は、中大脳動脈 ( M C A ) の領域で起こる。この傷害をマウスで模倣するために、中大脳動脈閉塞 ( M C A o ) の管腔内モノフィラメントモデルを用いる。外科用フィラメントを、外頸動脈 ( E C A ) に挿入し、その先端が M C A の起始部を閉塞するまで内頸動脈 ( I C A ) に通すことにより、閉塞をもたらす。それによる血流遮断によって、M C A 領域における脳梗塞を起こす [Longa, E.Z. et al., Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion Without Craniectomy in Rats, Stroke, 20, 84-91(1989)]。この技術を用いて、M C A を 1 時間遮断する一時的な閉塞を試験する。その後、フィラメントを取り除いて、24 時間再灌流させた後に、Case Center for Imaging Researchにおいて9.4T Bruker MRI スキャナーのT2強調スキャンを用いて動物の脳を画像化した (図 10) 。図 10 は、「正常」マウス (左側のパネル) および M C A o を 1 時間受けた後に 24 時間再灌流したマウス (右側のパネル) について、大脳皮質、海馬、視床、扁桃および視床下部を示す脳の中心部のT2強調MR画像の一つのスライスを示す。点線は脳の正中線を示すが、M C A o の脳においては脳浮腫の故に大幅なずれを示す。M C A o の脳における梗塞部分を実線で示す。

20

#### 【0469】

##### 生存

マウスに、2 mg / kg の化合物 5 の i . p . 初期投与および 1 mg / ml の化合物 5 の  $8 \mu \text{l} / \text{h}$  維持投与 ( i . p . 浸透圧ポンプにより送達) を行うか、または同じ方法で生理食塩水を投与する (コントロール;  $n = 17$  ) 。このモデルにおいて、動物に化合物 5 を投与した場合、24 時間後の全生存において 29.4 % の改善が見られた (  $X^2 (1) = 4.26$  ;  $P < 0.05$  ) 。

30

#### 【0470】

##### 脳浮腫

マウスに、生理食塩水を投与するか、または 3 時間毎に 5 mg / kg の化合物 5 を i . p . 反復投与する (  $n = 8$  / 処置 ) 。この投与計画は、試験期間中、化合物 1 の血漿濃度を  $> 20 \text{ ng} / \text{ml}$  に維持するために十分である。icus後 ( post-icus ) 24 時間のマウスのT2強調MR画像により、同側および対側の半球体積を測定する。半球体積の相対変化を、対側脳体積に対する、同側脳体積 (  $V_i$  ) と対側脳体積 (  $V_c$  ) の差の % として算出する [半球脳体積の変化 % =  $( ( V_i - V_c ) / V_c ) \times 100 \%$  ] 。

40

#### 【0471】

コントロール動物は、同側脳体積の相対変化  $13.4 \% \pm 1.9 \%$  で同側半球の膨張を示すが、化合物 5 を投与した動物は  $4.2 \pm 1.7 \%$  の変化を示す (  $P = 0.003 \pm \text{SEM}$  、図 11 参照 ) 。これは、M C A o 後の脳腫脹が 3.2 倍低下することを示す。

#### 【0472】

##### 神経学的アウトカム

上記と同じ実験において、動物を神経学的アウトカムについて、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)に記載される簡単な 5 点ス

50

ケールで評価する。化合物 5 を投与した動物において、神経学的アウトカムにおける改善が見られる。コントロール動物の平均神経学的スコアは  $2.77 \pm 0.66$  であり、化合物 5 を投与した動物の平均スコアは  $0.88 \pm 0.31$  である（図 13、挿入図、 $P = 0.025$ 、 $n = 9$  / 処置）。化合物 5 を投与した動物は、重度の麻痺状態または死亡に至らなかった。

【 0 4 7 3 】

水中毒（脳浮腫）モデルと併せて M C A o 卒中モデルからのデータは、化合物 5 / 化合物 1 の薬理作用と、卒中における改善されたアウトカムとを関連付ける。

【 図 1 】

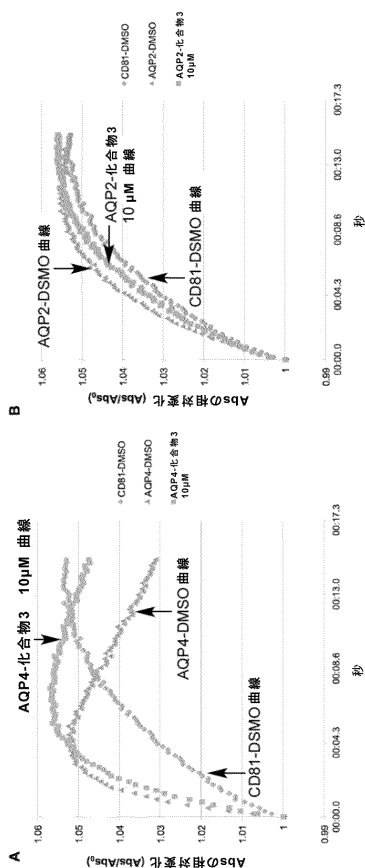


FIGURE 1

【 図 2 】

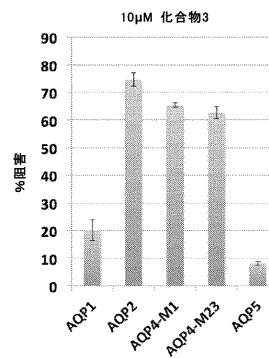


FIGURE 2



【 図 3 】

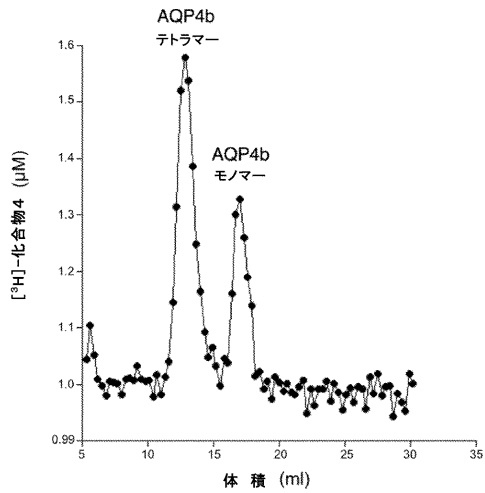


FIGURE 3

【 図 4 】

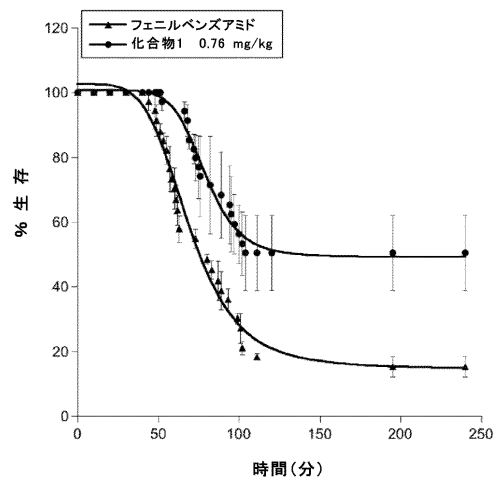


FIGURE 4

【 図 5 】

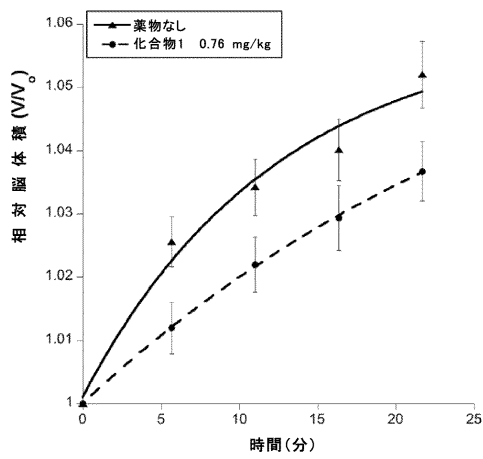


FIGURE 5

【 図 6 】

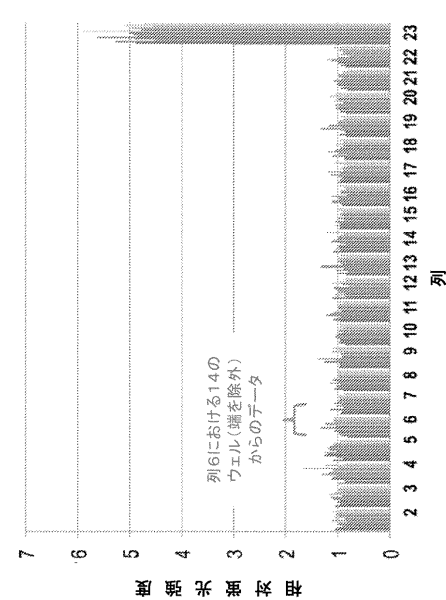


FIGURE 6

【 図 7 】

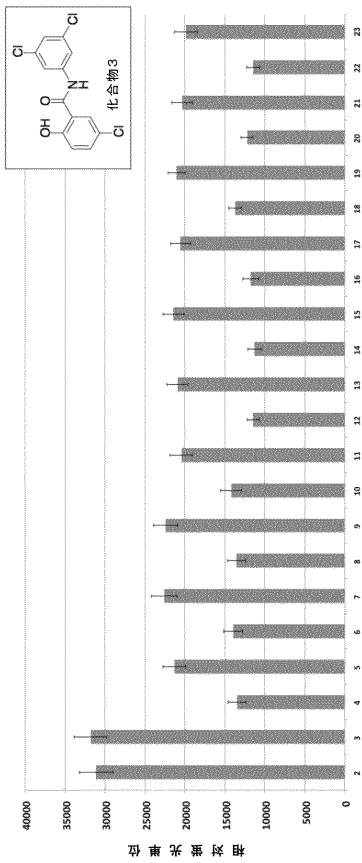


FIGURE 7

【 図 8 】

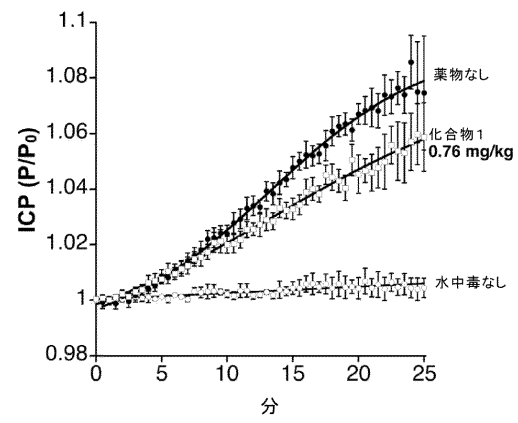


FIGURE 8

【 図 9 】

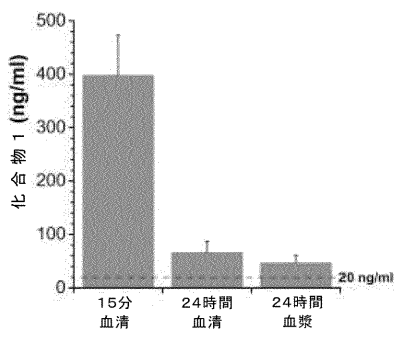


FIGURE 9

【 図 1 1 】

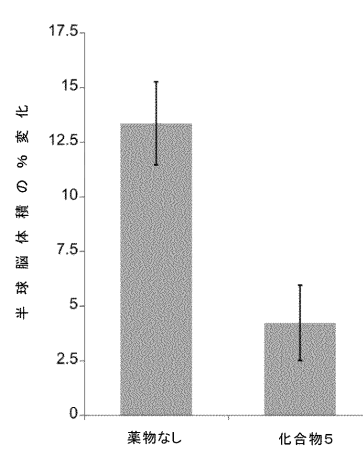


FIGURE 11

【 図 1 2 】

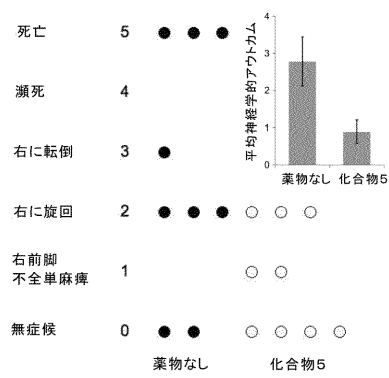


FIGURE 12

【 図 1 0 】

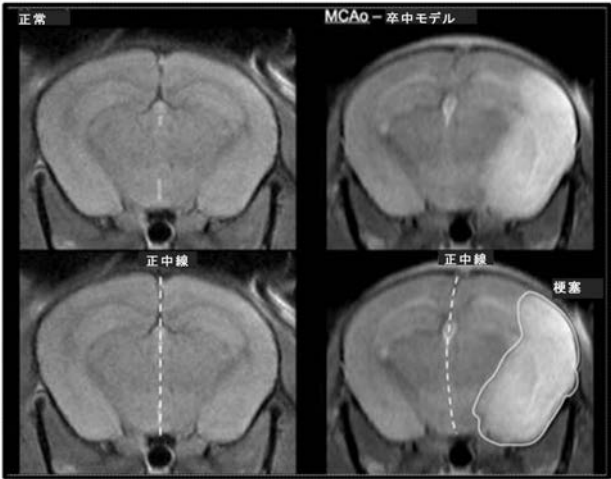


FIGURE 10

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/064432

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
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.: 24-45  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

See Extra Sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:  
1, 2, 5, 8

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/064432

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/167 (2015.01) CPC - A61K 31/167 (2015.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/67; A61P 25/00, 25/14, 25/28 (2015.01) CPC - A61K 31/167, 31/24, 45/06 (2015.01) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/108, 617, 628 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar. Search terms used: aquaporin inhibitor phenylbenzamide salicylanilide		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/0221169 A1 (FLYNN et al) 11 September 2008 (11.09.2008) entire document	1, 2, 5, 8
Y	US 2012/0183600 A1 (CHEN) 19 July 2012 (19.07.2012) entire document	1, 2, 5, 8
A	WO 2012/150857 A1 (VERENIGING VOOR CHRISTELIJK HOGER ONDERWIJS WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK EN PATIENTENZORG) 08 November 2012 (08.11.2012) entire document	1, 2, 5, 8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 18 March 2015		Date of mailing of the international search report <b>13 APR 2015</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Coppenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2014/064432

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1-23 are drawn to a method of treating or controlling a disease or condition mediated by an aquaporin.

The first invention of Group I+ is restricted a method of treating or controlling a disease or condition mediated by an aquaporin comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a phenylbenzamide inhibitor of aquaporin, wherein the condition to be treated or controlled is glioblastoma, ovarian hyperstimulation syndrome, pulmonary edema, fibromyalgia, or multiple sclerosis, where the phenylbenzamide is a compound of Formula I: wherein the compound of Formula I is a compound of formula Ia: wherein R1, R2, R3, R4, and R5 are H, and R6 is H; in free or pharmaceutically acceptable salt form. It is believed that claims 1, 2, 5, and 8 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a method of treating or controlling a disease or condition mediated by an aquaporin comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a phenylbenzamide inhibitor of aquaporin, wherein the condition to be treated or controlled is glioblastoma, ovarian hyperstimulation syndrome, pulmonary edema, fibromyalgia, or multiple sclerosis, where the phenylbenzamide is a compound of Formula I: wherein the compound of Formula I is a compound of formula Ia: wherein R1 is halo, R2, R3, R4, and R5 are H, and R6 is H; in free or pharmaceutically acceptable salt form. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the compound variables X, A, E, and ring Z.

The Groups I+ share the technical features of a method of treating or controlling a disease or condition mediated by an aquaporin comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a phenylbenzamide inhibitor of aquaporin, wherein the condition to be treated or controlled is glioblastoma, ovarian hyperstimulation syndrome, pulmonary edema, fibromyalgia, or multiple sclerosis. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2008/0221169 A1 to Flynn et al. teach a method of treating or controlling a disease or condition mediated by an aquaporin (see Para. [0005], Compounds that modulate water transport by aquaporin channels in cell membranes and methods of using these compound to treat diseases and disorders associated with aquaporin activity.) comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of an inhibitor of aquaporin, wherein the condition to be treated or controlled is glioblastoma, ovarian hyperstimulation syndrome, pulmonary edema, fibromyalgia, or multiple sclerosis. (see Para. [0080], Aquaporin modulators of the invention, such as the compounds of general formula (I) may be administered to subjects having brain trauma to reduce or control edema or intracranial pressure. Aquaporin antagonists, e.g., an AQP4 antagonist, may be administered to reduce the effects of increased expression of AQP4 that results in edema associated with stroke or head trauma.; Para. [0061], The methods and compounds disclosed in this invention modulate aquaporin water channels...may be used to treat patients suffering from various conditions mediated by edema...Such conditions treatable by this invention...pulmonary edema).

Additionally, WO 2012/150857 A1 to Vereniging Voor Christelijk Hoger Onderwijs, Wetenschappelijk Onderzoek En Patientenzorg teaches a method of treating or controlling a disease or condition (Abstract; Pg. 3, Lns. 27-30,...a method for the treatment of an individual suffering from or at risk of suffering from inflammatory edema comprising administering an inhibitor of Abl-related gene (ARG) function...; Pg. 33, Ln. 28 through Pg. 34, Ln. 8, Example 7. Treatment of Post-radiation Pulmonary Edema with ARG inhibitor...) comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of an phenylbenzamide wherein the condition to be treated or controlled is pulmonary edema (Pg. 8, Lns. 8-28, Preferably, an inhibitor of ARG function inhibits the tyrosine kinase activity of the protein encoded by ARG. Preferable examples of such inhibitors include...imatinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof... Imatinib is chemically described as 4-[(4-methyl-1-piperazinyl) methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino]-phenyl] benzamide methane sulfonate).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>21/00</b>		
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>25/00</b>		
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>1 1 1</b>	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 マーク・エフ・ペレティエ  
アメリカ合衆国 4 4 1 0 6 オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー 1 1 0 0 0 番、スイート 2 7 0、エアロミクス・インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ポール・ロバート・マクガーク  
アメリカ合衆国 4 4 1 0 6 オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー 1 1 0 0 0 番、スイート 2 7 0、エアロミクス・インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ジョージ・ウィリアム・ファー  
アメリカ合衆国 4 4 1 0 6 オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー 1 1 0 0 0 番、スイート 2 7 0、エアロミクス・インコーポレイテッド内

(72) 発明者 スティーブン・ウィリアムズ  
アメリカ合衆国 4 4 1 0 6 オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー 1 1 0 0 0 番、スイート 2 7 0、エアロミクス・インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA34 MA01 MA04 MA10 NA14 ZA02 ZA59 ZA81  
ZA94 ZB26 ZC01  
4C206 AA01 AA02 GA07 GA31 KA01 MA01 MA04 MA24 NA14 ZA02  
ZA59 ZA81 ZA94 ZB26 ZC01