

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年2月12日(2021.2.12)

【公表番号】特表2019-532054(P2019-532054A)

【公表日】令和1年11月7日(2019.11.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-045

【出願番号】特願2019-515545(P2019-515545)

【国際特許分類】

C 07 D 207/48	(2006.01)
A 61 K 31/40	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 1/12	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 3/00	(2006.01)
A 61 P 1/18	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 11/02	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 11/14	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 7/00	(2006.01)
A 61 P 25/06	(2006.01)
A 61 P 1/16	(2006.01)
A 61 P 19/08	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 27/06	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 15/06	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 1/06	(2006.01)
A 61 P 13/06	(2006.01)
C 07 D 401/12	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	207/48	C S P
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/06	
A 6 1 P	13/06	
C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	45/00	

【誤訛訂正書】

【提出日】令和2年12月28日(2020.12.28)

【誤訛訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】**【0 0 1 8】**

T R P V 4 拮抗薬は、単独で投与してもよいし、または1種類以上の他の治療薬、例え

ば、エンドセリン受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシン(angiotension)II受容体拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、バソプレシン受容体調節薬、利尿薬、ジゴキシン、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、強心薬、NSAID S、一酸化窒素供与体、カルシウムチャネル調節薬、ムスカリン性拮抗薬、ステロイド系抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、二重非選択性アドレナリン受容体および¹-アドレナリン受容体拮抗薬、タイプ5ホスホジエステラーゼ阻害剤、およびレニン阻害剤からなる群から選択される薬剤とともに投与してもよい。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

好適には、式(I)の化合物において、

Y^1 は、

C_{1-6} アルキル、ならびに

以下から独立に選択される1~9個の置換基(substituents)：

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

$-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、

フルオロ、オキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立に選択される1~6個の置換基で置換された $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、

メルカブト、

$-\text{S(O)H}$ 、

$-\text{S(O)}_2\text{H}$ 、

オキソ、

ヒドロキシ、

アミノ、

$-\text{NHR}^{x11}$

(式中、 R^{x11} は、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COO}$
 H 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_{1-5}$ アルキル、フルオロと $-\text{NH}_2$ で1~6回置換された $-\text{OC}_{1-5}$ アルキルから独立に選択される1~6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される)、

$-\text{NR}^{x12}\text{R}^{x13}$ 、

(式中、 R^{x12} および R^{x13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COO}$ H 、 $-\text{NH}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立に選択される1~6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから独立に選択される)、

$-\text{C(O)OH}$ 、

$-\text{C(O)NH}_2$ 、

アリール、

$-\text{OAr}$ 、

ヘテロアリール、

$-\text{OHeptaOAr}$ 、

$-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、

$-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、

ニトロ、および

シアノ

で置換された C₁ - 6 アルキル

から選択され；

Y¹ は、隣接する - OH と一緒にになって、以下から選択される複素環式環：

モルホリニル、

- CH₃ で置換されたモルホリニル、および

オキサゾリジン - 2 - オン

を形成する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

[式中、

R^{a 1} は、

フェニル、および

R^{a 4} で 1 ~ 3 回置換されたフェニル

から選択され；

R^{a 2} は、

フェニル、

R^{b 4} で 1 ~ 3 回置換されたフェニル、

ピリジン、および

R^{b 4} で 1 ~ 3 回置換されたピリジン

から選択され；かつ

Y^{a 1} は、

- CH₂OH、

- CH₂NH₂、および

- CH₂NHR^{a 0}

(ここで、各 R^{a 0} は、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから独立に選択される)

から選択され；

各 R^{a 4} は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

- OH、

C₁ - 6 アルキル、

シアノ、

- CF₃、

- CHF₂、

- CH₂F、

- OC₁ - 3 アルキル、

- OCF₃、

- C(O)OC₁ - 3 アルキル、および

- C(O)OH

から独立に選択され；かつ、

各 R^{b 4} は、

フルオロ、

クロロ、

- O H、
 C₁ - ₆ アルキル、
 シアノ、
 - C F₃、
 - C H F₂、
 - C H₂ F、
 - O C₁ - ₃ アルキル、
 - O C F₃、
 - C (O) C H₃、および
 - O C H F₂

から独立に選択される】

またはその薬学上許容可能な塩が含まれる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

好適には、式(IV)の化合物において、R⁴⁻¹は、
 フェニル、および
R^{a-4}で1~3回置換されたフェニル

から選択される。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0121

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0121】

本化合物は、単独でまたは1以上の他の治療薬とともに投与してよく、前記薬剤は、エンドセリン受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシン(angiotension)II受容体拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、バソプレシン受容体調節薬、利尿剤、ジゴキシン、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、強心薬、NSAIDS、一酸化窒素供与体、カルシウムチャネル調節薬、ムスカリン性拮抗薬、ステロイド系抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、二重非選択性アドレナリン受容体および1-アドレナリン受容体拮抗薬、タイプ5ホスホジエステラーゼ阻害剤、およびレニン阻害剤からなる群から選択される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

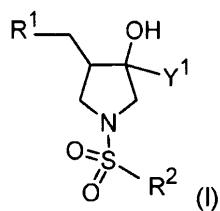
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iによる化合物：

【化1】



[式中、

R¹ は、

アリール、

R^a で 1 ~ 4 回置換されたアリール、

ヘテロアリール、

R^a で 1 ~ 4 回置換されたヘテロアリール、

ビシクロヘテロアリール、および

R^a で 1 ~ 4 回置換されたビシクロヘテロアリール

から選択され；

R² は、

アリール、

R^b で 1 ~ 4 回置換されたアリール、

ヘテロアリール、

R^b で 1 ~ 4 回置換されたヘテロアリール、

ビシクロヘテロアリール、および

R^b で 1 ~ 4 回置換されたビシクロヘテロアリール

から選択され；

Y¹ は、C₁ ~ 6 アルキル、ならびに

以下から独立に選択される 1 ~ 9 個の置換基(substitutents)：

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

-OC₁ ~ 6 アルキル、フルオロ、オキソ、-OH、-COOH、-NH₂、および-CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された -OC₁ ~ 6 アルキル、

メルカプト、

-S(O)H、

-S(O)₂H、

オキソ、

ヒドロキシ、

アミノ、

-NHR^{x11}(式中、R^{x11} は、C₁ ~ 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、-OH、-COOH、-NH₂、-CN、-OC₁ ~ 5 アルキル、
フルオロと-NH₂ で 1 ~ 6 回置換された -OC₁ ~ 5 アルキルから独立に選択される 1
~ 6 個の置換基で置換された C₁ ~ 6 アルキル
から選択される)、-NR^{x12}R^{x13}(式中、R^{x12} および R^{x13} はそれぞれ、

C_{1-6} アルキル、ならびに
フルオロ、オキソ、-OH、-COOH、-NH₂、および-CNから独立に選択される1~6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから独立に選択される)、

- C(O)OH、
- C(O)NH₂、

アリール、

- Oアリール、

ヘテロアリール、

- Oヘテロアリール、
- S(O)₂NH₂、
- NHS(O)₂H、

ニトロ、および

シアノ

で置換された C_{1-6} アルキル

から選択されるか、または

Y¹は、隣接する-OHと一緒にになって、以下から選択される複素環式環：

モルホリニル、

- CH₃で置換されたモルホリニル、および

オキサゾリジン-2-オン

を形成し；

各R^aは、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

- OH、

C_{1-6} アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-4} アルキルオキシ、-OH、 C_{1-4} アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

シアノ、

- OC₁₋₆ アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-4} アルキルオキシ、-OH、 C_{1-4} アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された-OC₁₋₆ アルキル、

- Oフェニル、

- C(O)OC₁₋₆ アルキル、

フルオロで1~5回置換された-C(O)OC₁₋₆ アルキル、および

- Oシクロアルキル

から独立に選択され；かつ

各R^bは、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

- OH、

C_{1-6} アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-4} アルキルオキシ、-OH、 C_{1-4} アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

シアノ、

- O C₁ ~ 6 アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C₁ ~ 4 アルキルオキシ、- OH、C₁ ~ 4 アルキル、フェニル、オキソ、- COOH、- NO₂、- NH₂ および - CN から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換された - O C₁ ~ 6 アルキル、

フェニル、

- C=C-Si(CH₃)₃、および

- C=C-シクロアルキル

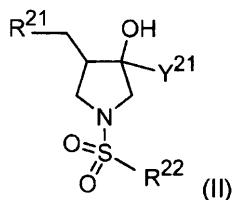
から独立に選択される]

またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 2】

下式 (II) で表される請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



[式中、

R^{a 1} は、

アリール、

R^{a 2} で 1 ~ 3 回置換されたアリール、

ヘテロアリール、および

R^{b 2} で 1 ~ 3 回置換されたヘテロアリール

から選択され；

R^{a 2} は、

アリール、

R^{b 2} で 1 ~ 3 回置換されたアリール、

ヘテロアリール、および

R^{b 2} で 1 ~ 3 回置換されたヘテロアリール

から選択され；

Y^{a 1} は、

C₁ ~ 6 アルキル、ならびに

以下から独立に選択される 1 ~ 9 個の置換基(substitutents)：

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

- O C₁ ~ 6 アルキル、

フルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された - O C₁ ~ 6 アルキル、

メルカプト、

- S(O)H、

- S(O)₂H、

オキソ、

ヒドロキシ、

アミノ、

- NH R^{x 2 1}、

(式中、R^{x 2 1} は、

$C_{1\sim 5}$ アルキル、ならびに
フルオロ、オキソ、-OH、-COOH、-NH₂、および-CNから独立に選択される1~6個の置換基で置換された $C_{1\sim 5}$ アルキル
から選択される)、

- C(O)OH、
- C(O)NH₂、
- S(O)₂NH₂、
- NH₂S(O)₂H、

ニトロ、および

シアノ

で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル

から選択され；

各R^{a2}は、

フルオロ、
クロロ、
ブロモ、
-OH、

$C_{1\sim 6}$ アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim 4}$ アルキルオキシ、-OH、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、

シアノ、

-OC_{1~6} アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim 4}$ アルキルオキシ、-OH、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された-OC_{1~6} アルキル、

-Oフェニル、

-C(O)OC_{1~6} アルキル、

フルオロで1~5回置換された-C(O)OC_{1~6} アルキル、および

-Oシクロアルキル

から独立に選択され；かつ

各R^{b2}は、

フルオロ、
クロロ、
ブロモ、
-OH、

$C_{1\sim 6}$ アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim 4}$ アルキルオキシ、-OH、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、

シアノ、

-OC_{1~6} アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1\sim 4}$ アルキルオキシ、-OH、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、オキソ、-COOH、-NO₂、-NH₂ および-CNから独立に選択される1~5個の置換基で置換された-OC_{1~6} アルキル、および

フェニル

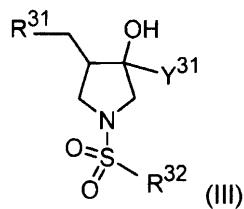
から独立に選択される]

またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項3】

下式(III)で表される請求項1または請求項2に記載の化合物：

【化3】



[式中、

R^a³₁ は、

フェニル、

R<sup>a</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたフェニル、

ピリミジン、

R<sup>a</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたピリミジン、

ピリジン、および

R<sup>a</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたピリジン

から選択され；

R^a³₂ は、

フェニル、

R<sup>b</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたフェニル、

ピリジン、

R<sup>b</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたピリジン、

ピリミジン、

R<sup>b</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたピリミジン、

ピリダジン、および

R<sup>b</sup><sup>3</sup>で1～3回置換されたピリダジン

から選択され；かつ

Y^a³₁ は、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH(OH)CH₂CH₃、-C(OH)(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHR^x₃⁰、および-CH(NH₂)CH₃(式中、各R^x₃⁰は、C₁～₆アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、-OH、-COOH、-NH₂、および-CNから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁～₆アルキル

から独立に選択される)

から選択され；

各R<sup>a</sup><sup>3</sup>は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

-OH、

C₁～₆アルキル、

シアノ、

-CF₃、-C₁～₅アルキルCF₃、

- C H F₂、
- C H₂ F、
- O C_{1 - 5} アルキル、
- O C F₃、
- O_{1 - 4} アルキル C F₃、
- C_{1 - 4} アルキル C N、
- C (O) O C_{1 - 3} アルキル、
- C (O) O H、および
- O シクロアルキル

から独立に選択され；かつ

各 R^{b 3} は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

- OH、

C_{1 - 6} アルキル、

シアノ、

- CF₃、

- C_{1 - 4} アルキル C F₃、

- CH F₂、

- CH₂ F、

- OC_{1 - 3} アルキル、

- OCF₃、

- O C_{1 - 4} アルキル C F₃、

- C (O) CH₃、および

- OCH F₂

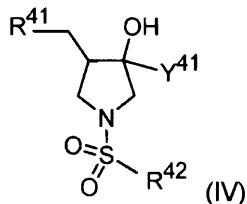
から独立に選択される]

またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 4】

下式 (IV) で表される請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 4】



[式中、

R^{4 1} は、

フェニル、および

R^{a 4} で 1 ~ 3 回置換されたフェニル

から選択され；

R^{4 2} は、

フェニル、

R^{b 4} で 1 ~ 3 回置換されたフェニル、

ピリジン、および

R^{b 4} で 1 ~ 3 回置換されたピリジン

から選択され；かつ

Y^{4 1} は、

- C H₂ O H、
- C H₂ N H₂、および
- C H₂ N H R × 4⁰

(ここで、各 R × 4⁰ は、

C₁ - 6 アルキル、ならびに

フルオロ、オキソ、- O H、- C O O H、- N H₂、および- C N から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキル
から独立に選択される)

から選択され；

各 R^a × 4 は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

- O H、

C₁ - 6 アルキル、

シアノ、

- C F₃、

- C H F₂、

- C H₂ F、

- O C₁ - 3 アルキル、

- O C F₃、

- C (O) O C₁ - 3 アルキル、および

- C (O) O H

から独立に選択され；かつ、

各 R^b × 4 は、

フルオロ、

クロロ、

- O H、

C₁ - 6 アルキル、

シアノ、

- C F₃、

- C H F₂、

- C H₂ F、

- O C₁ - 3 アルキル、

- O C F₃、

- C (O) C H₃、および

- O C H F₂

から独立に選択される]

またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 5】

4 - (((3 S , 4 R) - 1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル；

4 - (((3 S , 4 R) - 1 - ((2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ベンゾニトリル；

4 - (((3 S , 4 R) - 1 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゾニトリル；

4 - (((3 S , 4 S) - 1 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 4 - ヒ

ドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;

4 - (((3 S , 4 R) - 1 - ((2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;

4 - (((3 S , 4 R) - 1 - ((2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) スルホニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;

4 - (((3 S , 4 S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル

から選択される請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 7】

必要とするヒトにおいて、アテローム性動脈硬化症、血管原性浮腫、術後腹水腫、眼浮腫、脳浮腫、局所性および全身性浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧症、炎症、骨関連機能障害およびうっ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、急性肺損傷、肺線維症、副鼻腔炎 / 鼻炎、喘息、咳嗽、急性咳嗽、亜急性咳嗽、慢性咳嗽、肺高血圧症、過活動膀胱、膀胱炎、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得型障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、心血管疾患、急性、慢性および多発性嚢胞腎疾患、脳卒中、水頭症、縁内障、網膜症、子宮内膜症、早期陣痛、皮膚炎、搔痒症、肝疾患の搔痒症、門脈圧亢進症および肝硬変の腹水および合併症、糖尿病、代謝障害、肥満、片頭痛、アルツハイマー病、膵炎、腫瘍抑制、免疫抑制、骨関節炎、クローン病、大腸炎、下痢、腸管の不規則性（過敏性 / 反応低下）、大便失禁、過敏性腸症候群 (IBS) 、便秘、腸管疼痛および痙攣、セリック病、ラクトース不耐症、および鼓腸から選択される病態を処置する方法であって、そのようなヒトに安全かつ有効な量の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 (I) による化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 8】

前記化合物またはその薬学上許容可能な塩が経口投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記化合物またはその薬学上許容可能な塩が静脈内に投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物またはその薬学上許容可能な塩が吸入により投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記病態がうっ血性心不全である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

前記病態が急性肺損傷である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

前記病態が脳浮腫である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

前記病態が心不全である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 15】

前記病態が急性呼吸窮迫症候群である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 16】

前記病態が咳嗽である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 17】

前記病態が急性咳嗽である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 18】

前記病態が亜急性咳嗽である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 19】

前記病態が慢性咳嗽である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 20】

アテローム性動脈硬化症、血管原性浮腫、術後腹水腫、眼浮腫、脳浮腫、局所性および全身性浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧症、炎症、骨関連機能障害およびうつ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、急性肺損傷、肺線維症、副鼻腔炎／鼻炎、喘息、咳嗽、急性咳嗽、亜急性咳嗽、慢性咳嗽、肺高血圧症、過活動膀胱、膀胱炎、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得型障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、心血管疾患、急性、慢性および多発性囊胞腎疾患、脳卒中、水頭症、縁内障、網膜症、子宮内膜症、早期陣痛、皮膚炎、搔痒症、肝疾患の搔痒症、門脈圧亢進症および肝硬変の腹水および合併症、糖尿病、代謝障害、肥満、片頭痛、アルツハイマー病、膵炎、腫瘍抑制、免疫抑制、骨関節炎、クローアン病、大腸炎、下痢、腸管の不規則性（過敏性／反応低下）、大便失禁、過敏性腸症候群（IBS）、便秘、腸管疼痛および痙攣、セリアック病、ラクトース不耐症、または鼓腸の処置において使用するための薬剤の製造における、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の式（I）による化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 21】

必要とするヒトにおいて TRPV4 活性を阻害する方法であって、そのようなヒトに安全かつ有効な量の請求項 1～5 のいずれか一項に記載の式（I）による化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 22】

請求項 7 に記載の、必要とするヒトにおいて病態を処置する方法であって、そのようなヒトに安全かつ有効な量の

a) 請求項 1～5 のいずれか一項に記載の式（I）による化合物またはその薬学上許容可能な塩；および

b) エンドセリン受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンギオテンシン(angiotension)ⅠⅡ受容体拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、バソプレシン受容体調節薬、利尿薬、ジゴキシン、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、強心薬、NSAIDs、一酸化窒素供与体、カルシウムチャネル調節薬、ムスカリン性拮抗薬、ステロイド系抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、二重非選択性アドレナリン受容体および 1-アドレナリン受容体拮抗薬、タイプ 5 ホスホジエステラーゼ阻害剤、およびレニン阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 種類の薬剤

を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 23】

薬学上許容可能な賦形剤および有効な量の請求項 1～5 のいずれか一項に記載の式（I）による化合物またはその薬学上許容可能な塩を含有する医薬組成物を調製する方法であって、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を薬学上許容可能な賦形剤と会合させることを含んでなる、方法。

【請求項 24】

療法において使用するための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の式（I）による化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 25】

アテローム性動脈硬化症、血管原性浮腫、術後腹水腫、眼浮腫、脳浮腫、局所性および全身性浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧症、炎症、骨関連機能障害およびうつ血性心不全

、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、急性肺損傷、肺線維症、副鼻腔炎／鼻炎、喘息、咳嗽、急性咳嗽、亜急性咳嗽、慢性咳嗽、肺高血圧症、過活動膀胱、膀胱炎、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得型障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、心血管疾患、急性、慢性および多発性囊胞腎疾患、脳卒中、水頭症、縁内障、網膜症、子宮内膜症、早期陣痛、皮膚炎、搔痒症、肝疾患の搔痒症、門脈圧亢進症および肝硬変の腹水および合併症、糖尿病、代謝障害、肥満、片頭痛、アルツハイマー病、膵炎、腫瘍抑制、免疫抑制、骨関節炎、クローン病、大腸炎、下痢、腸管の不規則性（過敏性／反応低下）、大便失禁、過敏性腸症候群（IBS）、便秘、腸管疼痛および痙攣、セリアック病、ラクトース不耐症、または鼓腸の処置において使用するための、請求項1～5のいずれか一項に記載の式（I）による化合物またはその薬学上許容可能な塩。