

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/150704

発行日 平成30年12月27日(2018.12.27)

(43) 国際公開日 平成29年9月8日(2017.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	4 C 0 5 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 C 2 0 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

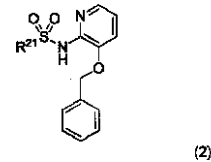
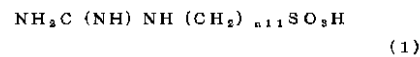
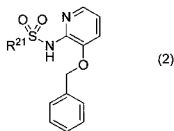
出願番号 特願2018-503417 (P2018-503417)	(71) 出願人 304027279 国立大学法人 新潟大学 新潟県新潟市西区五十嵐2の町8050番地
(21) 国際出願番号 PCT/JP2017/008485	
(22) 国際出願日 平成29年3月3日(2017.3.3)	
(31) 優先権主張番号 特願2016-42766 (P2016-42766)	(74) 代理人 100106909 弁理士 棚井 澄雄
(32) 優先日 平成28年3月4日(2016.3.4)	(74) 代理人 100149548 弁理士 松沼 泰史
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100141139 弁理士 及川 周
	(72) 発明者 中田 力 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757番地 国立大学法人新潟大学 脳研究所内
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アクアポリン4 機能促進剤及び神経疾患用の医薬組成物

(57) 【要約】

アクアポリン4機能促進剤は、下記一般式(1)若しくは(2)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する。

【化1】



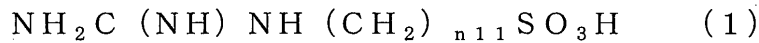
(式中、 $n-1$ は1~10の整数である。 R^{21} は炭素数1~10のアルキル基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は芳香族複素環基である。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有することを特徴とするアクアポリン4機能促進剤。

【化 1】



(式中、 $n-1$ は1~10の整数である。)

【請求項 2】

前記化合物が2-グアニジノ-1-エタンスルホン酸である請求項1又は2に記載のアクアポリン4機能促進剤。

【請求項 3】

請求項1~3のいずれか一項に記載のアクアポリン4機能促進剤、並びに薬学的に許容できる担体及び希釈剤のうち少なくともいずれかを含むことを特徴とする神経疾患用の医薬組成物。

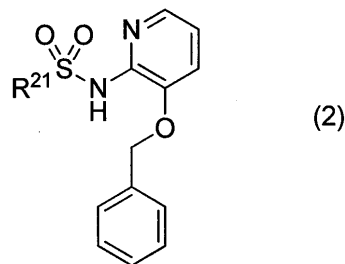
【請求項 4】

前記神経疾患がアルツハイマー病、脳梗塞及び脳腫瘍からなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項4に記載の神経疾患用の医薬組成物。

【請求項 5】

下記一般式(2)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有することを特徴とするアクアポリン4機能促進剤。

【化 2】



(式中、 R^{21} は炭素数1~10のアルキル基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は芳香族複素環基である。)

【請求項 6】

前記 R^{21} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-テトラヒドロフランニル基、3-テトラヒドロフランニル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フラニル基、又は3-フラニル基である、請求項6に記載のアクアポリン4機能促進剤。

【請求項 7】

前記化合物が2-フェニルスルホアミド-3-ベンジルオキシピリミジンである請求項6又は7に記載のアクアポリン4機能促進剤。

【請求項 8】

請求項6~8のいずれか一項に記載のアクアポリン4機能促進剤、並びに薬学的に許容できる担体及び希釈剤のうち少なくともいずれかを含むことを特徴とする神経疾患用の医薬組成物。

【請求項 9】

前記神経疾患がアルツハイマー病、脳梗塞及び脳腫瘍からなる群から選ばれるいずれか

10

20

30

40

50

一つである、請求項 9 に記載の神経疾患用の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アクアポリン 4 機能促進剤及び神経疾患用の医薬組成物に関する。

本願は、2016年3月4日に、日本に出願された特願2016-042766号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

【0002】

脳内における細胞内外の水の輸送は、アクアポリン (Aquaporin; AQP) 及びアクアグリセロポリン (Aquaglyceroporin) よりなるアクアポリンファミリーと呼ばれる膜貫通の水チャネルにより、調整されている。アクアポリン 4 (AQP4) は、水選択性のきわめて高いアクアポリンファミリーの一つであり、脳内の水の輸送に關与する主要な AQP である。また、AQP4 は、脳、特に基底膜と接する星状膠細胞のエンドフィート (end-foot) 膜に多く存在する。

10

【0003】

脳内に分布する血管と脳組織との間に存在する血管周囲腔は、発見者の名前にちなんで「Virchow-Robin腔 (ウィルヒョウ-ロビン腔)」と呼ばれている。近年、タンパク質の分解産物及びその他の細胞における老廃物は、大静脈内に再吸収され得るように、ウィルヒョウ-ロビン腔を介して輸送され、脳室中の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) に流れ込むことが示唆された。この輸送はリンパ系に類似しており、血管周囲腔を介して脳から老廃物を排出する仕組みは、Glymphatic system (グリンパティックシステム) と呼ばれている。

20

【0004】

AQP4 を遺伝的に欠失させたマウスでは、水を第 1 及び第 2 の血管周囲腔を介して脳室へ排出する能力が落ちており、グリンパティックシステムは AQP4 の発現レベルに依存することが見出された (例えば、非特許文献 1 参照。)。

【0005】

また、アルツハイマー病の病理学的特徴の一つである老人斑の主要構成成分であるアミロイドタンパク質 (A β) とその切断副産物は、グリンパティックシステムを介して排出されることが知られている。アルツハイマー病モデル遺伝子改変マウスにおいて、水を第 1 及び第 2 の血管周囲腔を介して脳室へ排出する能力が落ちており、A β が蓄積することが示唆された (例えば、非特許文献 2 参照。)。

30

【0006】

また、アルツハイマー病患者の脳において、CSF への血管周囲腔からの老廃物の流れ込みが有意に減少していることが示唆された (例えば、非特許文献 3 参照。)。よって、脳における AQP4 による水の輸送を促進することにより、加齢とともに低下する CSF の流れ及びグリンパティックシステムによる排出機能を促進させ、アルツハイマー病の発症及び進行を遅らせることを期待できる。

【0007】

特許文献 1 には、主に AQP2 又は 3 の機能を亢進することを目的として、ヒアルロン酸を有効成分とするアクアポリン機能亢進剤が記載されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】特開 2015-96493 号公報

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献 1】Igarashi, H. et al., "Water influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 170 JJVCPE MRI study in knockout mice", NeuroReport, Vol.25, No.1, pp39-43, 2014.

50

【非特許文献2】Igarashi, H. et al., "Water influx into cerebrospinal fluid is significantly reduced in senile plaque bearing transgenic mice, supporting beta-amyloid clearance hypothesis of Alzheimer's disease", *Neurol. Res.*, Vol.36, No.12, pp1094-1098, 2014.

【非特許文献3】Suzuki, Y. et al., "Reduced CSF Water Influx in Alzheimer's Disease Supporting the -Amyloid Clearance Hypothesis", *PLOS ONE*, DOI:10.1371/journal.pone.0123708, 2015.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

特許文献1に記載のアクアポリン機能亢進剤は、主にAQP2又は3をターゲットにしており、AQP4の機能を促進することについては検証されていない。

【0011】

本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、AQP4を直接促進する作用を有し、疾患の治療に有用な新規のアクアポリン4機能促進剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

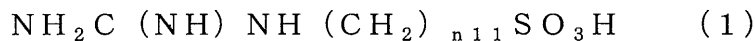
【0012】

本発明は、以下の態様を含む。

本発明の第1態様に係るアクアポリン4機能促進剤は、下記一般式(1)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する。

【0013】

【化1】



【0014】

(式中、 $n-1$ は1~10の整数である。)

【0015】

前記化合物が2-グアニジノ-1-エタンスルホン酸であってもよい。

【0016】

本発明の第2態様に係る神経疾患用の医薬組成物は、上記第1態様に係るアクアポリン4機能促進剤、並びに薬学的に許容できる担体及び希釈剤のうち少なくともいずれかを含む。

【0017】

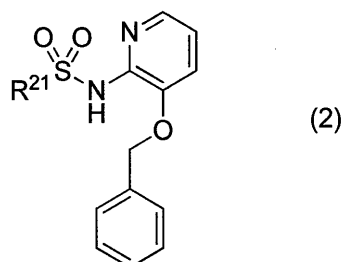
前記神経疾患がアルツハイマー病、脳梗塞及び脳腫瘍からなる群から選ばれるいずれか一つであってもよい。

【0018】

本発明の第3態様に係るアクアポリン4機能促進剤は、下記一般式(2)で表される化合物、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する。

【0019】

【化2】



10

20

30

40

50

【0020】

(式中、 R^{2-1} は炭素数1～10のアルキル基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は芳香族複素環基である。)

【0021】

前記 R^{2-1} がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロフラニル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フラニル基、又は3-フラニル基であってもよい。

10

前記化合物が2-フェニルスルホアミド-3-ベンジルオキシピリミジンであってもよい。

【0022】

本発明の第4態様に係る神経疾患用の医薬組成物は、上記第3態様に係るアクアポリン4機能促進剤、並びに薬学的に許容できる担体及び希釈剤のうち少なくともいずれかを含む。

【0023】

前記神経疾患がアルツハイマー病、脳梗塞及び脳腫瘍からなる群から選ばれるいずれか一つであってもよい。

【発明の効果】

20

【0024】

上記態様によれば、AQP4を直接促進する作用を有し、疾患の治療に有用な新規のアクアポリン4機能促進剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】実施例1におけるAQP4機能促進剤候補化合物を評価するためのアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた*in vitro*アッセイの結果を示すグラフである。

【図2A】試験例1におけるインドメタシンを投与したマウス脳内でのAQP4の機能の変化を測定した結果を示すグラフである。

【図2B】試験例1における化合物2Aを投与したマウス脳内でのAQP4の機能の変化を測定した結果を示すグラフである。

30

【図3】試験例2における化合物1Aを投与したマウス脳内でのAQP4の機能の変化を測定した結果を示すグラフである。

【図4A】試験例2における無投薬群、化合物1A投与群、及び化合物2A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像である。

【図4B】試験例2における無投薬群、化合物1A投与群、及び化合物2A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像での老人班の定量結果を示すグラフである。

【図5A】試験例2における無投薬群及び化合物1A投与群の脳切片を用いてトータルAを染色した画像である。

【図5B】試験例2における無投薬群及び化合物1A投与群の脳切片を用いてトータルAを染色した画像での老人班の定量結果を示すグラフである。

40

【図6A】試験例2における無投薬群及び化合物1A投与群の脳切片を用いてA40を染色した画像である。

【図6B】試験例2における無投薬群及び化合物1A投与群の脳切片を用いてA40を染色した画像での老人班の定量結果を示すグラフである。

【図7A】試験例2における無投薬群及び化合物1A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像である。

【図7B】試験例2における無投薬群及び化合物1A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像での老人班の定量結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 2 6 】

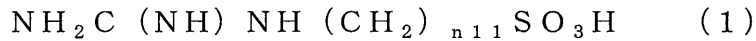
<< アクアポリン 4 機能促進剤 >>

< 第 1 実施形態 >

本発明の第 1 実施形態に係るアクアポリン 4 (Aquaporin 4 ; AQP4) 機能促進剤は、下記一般式 (1) で表される化合物 (本明細書において、「化合物 (1) 」と称することがある。)、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する。

【 0 0 2 7 】

【化 3】



10

【 0 0 2 8 】

(式中、 $n-1$ は 1 ~ 10 の整数である。)

【 0 0 2 9 】

本実施形態の AQP4 機能促進剤は、AQP4 を直接促進する作用を有し、主に神経疾患を治療することができる。

【 0 0 3 0 】

本発明者らは、これまで 2 - グアニジノ - 1 - エタンスルホン酸 (Guanidinoethyl Sulfonate ; GES) が脳内 pH のアルカリシフターであることを明らかにした (参考文献 : Nakada T., et al., " Guanidinoethane sulfate: brain pH alkaline shifter ", Neurochemistry, vol.4, no.8, 1993.)。今回、後述の実施例に示すとおり、アルツハイマー病モデルマウスを用いた試験により、GES 及びその類縁体である上記化合物 (1) が優れた AQP4 の機能促進効果を有することを見出した。

20

【 0 0 3 1 】

本明細書において、「AQP4 の機能促進」とは、AQP4 を介した水の輸送が促進されることを意味する。AQP4 を介した水の輸送が促進されることにより、CSF の流れ及びグリンパティックシステムによる排出機能を促進させ、これらの機能低下が引き起こす疾患を予防又は治療することができる。

【 0 0 3 2 】

本実施形態の AQP4 機能促進剤を用いて、予防又は治療可能な疾患としては、主に神経疾患が挙げられ、より具体的には、脳浮腫、脳虚血、脳梗塞、脳腫瘍、脱髄疾患、てんかん、神経因性疼痛、片頭痛、躁鬱病、大鬱病性障害、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病、及びこれらの疾病に起因する合併症等が挙げられる。

30

【 0 0 3 3 】

[化合物 (1)]

化合物 (1) はグアニジノ基、及びスルホ基を有する化合物であり、AQP4 に直接結合する。

【 0 0 3 4 】

($n-1$)

$n-1$ は 1 ~ 10 の整数である。 $n-1$ はアルキレン基の繰り返し数である。 $n-1$ は、親水性が高いことから、1 ~ 8 の整数が好ましく、1 ~ 6 の整数がより好ましく、1 ~ 4 の整数がさらに好ましく、1 ~ 2 の整数が特に好ましい。

40

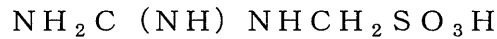
【 0 0 3 5 】

化合物 (1) で好ましいものとしては、例えば、以下に示す化合物等が挙げられる。

なお、これら化合物は、好ましい化合物 (1) の一例に過ぎず、好ましい化合物 (1) はこれらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

【化4】



10

【0037】

中でも、化合物(1)は、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$ 、すなわち、2-グアニジノ-1-エタンスルホン酸(Guanidinoethyl Sulfonate; GES)であることが好ましい。GESは公知の化合物であって、すでに多くの臨床研究がなされており、安全性の面から好適である。

【0038】

本実施形態のAQP4機能促進剤は、化合物(1)の薬学的に許容できる塩を含んでもよい。

【0039】

本明細書において、「薬学的に許容できる」とは、被検動物に適切に投与された場合に、概して、副作用を起こさない程度を意味する。

塩としては、薬学的に許容できる酸付加塩又は塩基性塩が好ましい。

酸付加塩としては、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸との塩；酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

塩基性塩としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化マグネシウム等の無機塩基との塩；カフェイン、ピペリジン、トリメチルアミン、ピリジン等の有機塩基との塩が挙げられる。

【0040】

本実施形態のAQP4機能促進剤は、他の成分として、PBS、Tris-HCl等の緩衝液、アジ化ナトリウム、グリセロール等の添加剤を含んでもよい。

【0041】

本実施形態のAQP4機能促進剤を用いて、疾患(特に、神経疾患)の治療方法を提供することができる。

治療対象として限定はされず、ヒト又はヒト以外の哺乳動物が挙げられ、ヒトが好ましい。

【0042】

[化合物(1)の製造方法]

化合物(1)は、例えば、亜硫酸ナトリウムと、所望の R^1 を有するハロゲン化物と、グアニジノ基を有する脂肪族炭化水素とを、公知の反応を用いて反応させることで製造できる。より具体的には以下のとおりである。

【0043】

化合物(1)は、例えば、以下の2つの工程を有する製造方法により、製造できる。

第1工程：下記一般式(1a)で表される化合物(以下、「化合物(1a)」と略記することがある。)と、亜硫酸ナトリウムと、を反応させて、下記一般式(1b)で表される化合物(以下、「化合物(1b)」と略記することがある。)を得る工程(以下、「化合物(1)製造工程」と略記することがある。)

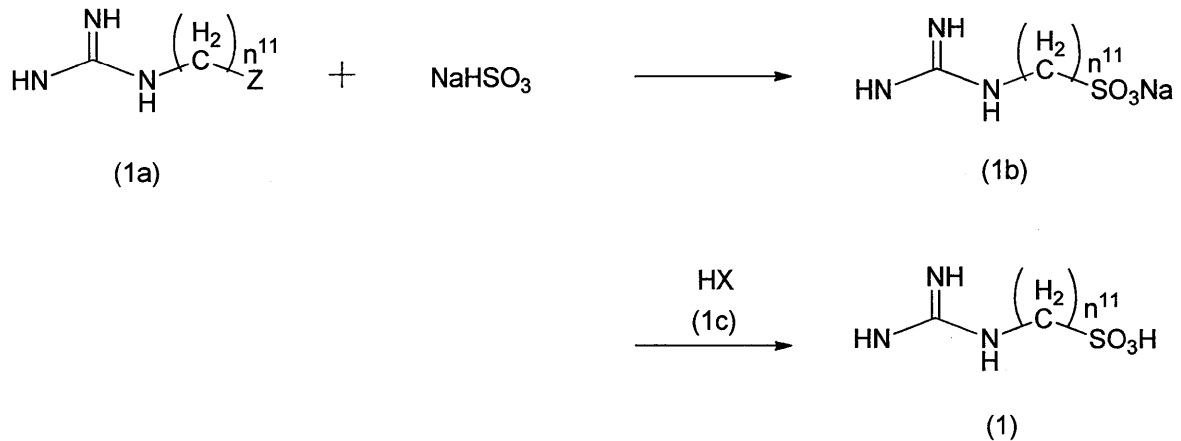
第2工程：化合物(1b)と、下記一般式(1c)で表される化合物(以下、「化合物(1c)」と略記することがある。)と、を反応させて、化合物(1)を得る工程(以下、「化合物(1)製造工程」と略記することがある。)

50

以下、各工程について、詳細に説明する。

【0044】

【化5】



10

【0045】

(式中、Xはハロゲン原子である。Zはハロゲン原子又は脱離基(例えば、メタンСульфオニルオキシ基、p-トルエンСульфオニルオキシ基等)である。n¹¹はそれぞれ上記と同じである。)

20

【0046】

[化合物(1b)製造工程]

前記化合物(1b)製造工程においては、化合物(1a)と亜硫酸ナトリウムとを反応させて化合物(1)を得る。

【0047】

(化合物(1a))

化合物(1a)は公知化合物である。

化合物(1a)において、n¹¹は1~10の整数である。n¹¹はアルキレン基の繰り返し数である。n¹¹は、親水性が高いことから、1~8の整数が好ましく、1~6の整数がより好ましく、1~4の整数がさらに好ましく、1~2の整数が特に好ましい。

30

【0048】

(化合物(1b))

化合物(1b)は公知化合物である。

化合物(1b)において、n¹¹は、化合物(1a)におけるn¹¹と同じである。

【0049】

(反応条件)

化合物(1b)製造工程においては、例えば、適当な有機溶媒、又は前記有機溶媒及び水の混合溶媒等の水性溶媒を反応溶媒として用いることが好ましい。

化合物(1b)製造工程において使用可能な有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、トリフルオロメチルベンゼン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサソ、メチル-tert-ブチルエーテル等が挙げられ、これらに限定されない。

40

前記溶媒は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよく、2種以上を併用する場合、それらの組み合わせ及び比率は任意に選択できる。

【0050】

化合物(1b)製造工程において、亜硫酸ナトリウムの使用量は、例えば、化合物(1a)の使用量の0.5~2倍モル量であることが好ましく、1~1.5倍モル量であることがより好ましい。

【0051】

50

化合物(1b)製造工程においては、さらに添加剤を用いて反応を行うことが好ましい。

前記添加剤としては、例えば、ヨウ化ナトリウム等が挙げられ、これらに限定されない。

化合物(1b)製造工程において、添加剤の使用量は、例えば、化合物(1a)の使用量の0.1~1倍モル量であることが好ましく、0.2~0.5倍モル量であることがより好ましい。

【0052】

化合物(1b)製造工程において、反応温度は、例えば、15~40 であることが好ましく、20~30 であることがより好ましい。

化合物(1b)製造工程において、反応時間は、例えば、48~96時間であることが好ましく、60~84時間であることがより好ましい。

【0053】

化合物(1b)製造工程において、反応終了後は、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、化合物(1b)を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、pH調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は2種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、化合物(1b)を取り出せばよい。また、取り出した化合物(1b)は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の攪拌洗浄等の操作をいずれか単独で、又は2種以上組み合わせて1回以上行うことで、精製してもよい。

化合物(1b)製造工程においては、反応終了後、化合物(1b)を取り出さずに、次工程で用いてもよいが、目的物である化合物(1)の収率が向上する点から、化合物(1b)を上述の方法で取り出すことが好ましい。

【0054】

[化合物(1)製造工程]

前記化合物(1)製造工程においては、化合物(1b)と化合物(1c)とを反応させて、化合物(1)を得る。

化合物(1)を得る前記反応は、公知の置換反応である。

【0055】

(化合物(1c))

化合物(1c)は公知のハロゲン化水素である。具体的には、例えば、HF、HCl、HBr、HI等が挙げられ、これらに限定されない。

【0056】

(反応条件)

化合物(1)製造工程においては、例えば、適当な有機溶媒、又は前記有機溶媒及び水の混合溶媒等の水性溶媒を反応溶媒として用いることが好ましい。

化合物(1)製造工程において使用可能な有機溶媒としては、上述の[化合物(1b)製造工程]において例示されたものと同じものである。

前記溶媒は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよく、2種以上を併用する場合、それらの組み合わせ及び比率は任意に選択できる。

【0057】

化合物(1)製造工程において、化合物(1c)の使用量は、例えば、化合物(1b)の使用量の0.5~2倍モル量であることが好ましく、1~1.5倍モル量であることがより好ましい。

【0058】

化合物(1)製造工程においては、さらに酸を用いて反応を行うことが好ましい。

前記酸としては、例えば、塩酸等の無機酸；酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられる。

前記酸は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよく、2種以上を併用する場合、それらの組み合わせ及び比率は任意に選択できる。

10

20

30

40

50

化合物(2)製造工程において、例えば、酸の使用量は、化合物(1b)の使用量の1~5倍モル量であることが好ましく、2~4倍モル量であることがより好ましい。

【0059】

化合物(1)製造工程において、反応温度は、例えば、15~40であることが好ましく、20~30であることがより好ましい。

化合物(1)製造工程において、反応時間は、例えば、48~96時間であることが好ましく、60~84時間であることがより好ましい。

【0060】

化合物(1)製造工程において、反応終了後は、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、化合物(1)を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、pH調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は2種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、化合物(1)を取り出せばよい。また、取り出した化合物(1)は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の攪拌洗浄等の操作をいずれか単独で、又は2種以上組み合わせて1回以上行うことで、精製してもよい。

10

【0061】

化合物(1)、化合物(1a)、化合物(1b)、化合物(1c)等の各化合物は、例えば、核磁気共鳴(NMR)分光法、質量分析法(MS)、赤外分光法(IR)等、公知の手法で構造を確認できる。

【0062】

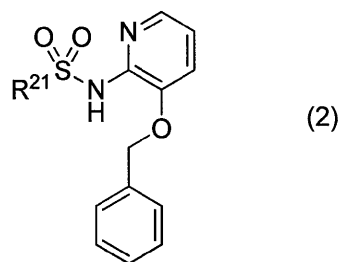
20

<第2実施形態>

本発明の第2実施形態に係るアクアポリン4(Aquaporin 4; AQP4)機能促進剤は、下記一般式(2)で表される化合物(本明細書において、「化合物(2)」と称することがある。)、又はその薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する。

【0063】

【化6】



30

【0064】

(式中、R²¹は、炭素数1~10のアルキル基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は芳香族複素環基である。)

【0065】

本実施形態のAQP4機能促進剤は、AQP4を直接促進する作用を有し、主に神経疾患を治療することができる。

40

【0066】

本発明者らは、コンピュータ利用によるシミュレーションである*in silico* *screening* (イン・シリコ・スクリーニング)を用いて、AQP4機能促進剤候補を低分子化合物ライブラリーより探索した。さらに、後述の実施例で示す通り、AQP4を発現するようにAQP4 mRNAがトランスフェクトされたアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)卵母細胞における60~80 mOsmの低浸透圧条件下の体積が増加する能力に基づいた化合物の選別を行った。これらのことから、上記化合物(2)が優れたAQP4の機能促進効果を有することを見出した。

【0067】

[化合物(2)]

50

化合物(2)は、2-スルホンアミド-3-ベンジルオキシピリジン骨格を有する化合物であり、AQP4に直接結合する。

【0068】

(R²¹)

一般式(2)中、R²¹は、炭素数1~10のアルキル基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は芳香族複素環基である。

【0069】

R²¹における前記炭素数1~10のアルキル基は、直鎖状、分岐鎖状及び環状のいずれでもよく、環状である場合、単環状及び多環状のいずれでもよい。そして、前記アルキル基は、炭素数が1~10であることが好ましく、1~8であることがより好ましく、1~6であることがさらに好ましく、1~4であることが特に好ましい。

10

【0070】

直鎖状又は分岐鎖状の前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、n-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2,2-ジメチルペンチル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、2,2,3-トリメチルブチル基、n-オクチル基、イソオクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

20

直鎖状又は分岐鎖状の前記アルキル基は、炭素数が1~10であることが好ましく、1~8であることがより好ましく、1~6であることがさらに好ましく、1~4であることが特に好ましい。

【0071】

より具体的には、R²¹における直鎖状又は分岐鎖状の前記アルキル基はメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基又はn-ヘキシル基であることが好ましい。

【0072】

環状の前記アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ノルボルニル基、イソボルニル基、1-アダマンチル基、2-アダマンチル基、トリシクロデシル基等が挙げられ、さらに、これら環状のアルキル基の1個以上の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、又は直鎖状、分岐鎖状或いは環状のアルキル基で置換されたものが挙げられる。ここで、水素原子を置換するハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。また、直鎖状、分岐鎖状、及び環状のアルキル基としては、R²¹におけるアルキル基として例示した上記のものが挙げられる。

30

【0073】

環状の前記アルキル基は、単環状であることが好ましい。また、環状の前記アルキル基は、炭素数が3~10であることがより好ましく、3~8であることがさらに好ましく、3~6であることがより好ましい。

40

【0074】

より具体的には、R²¹における環状の前記アルキル基はシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であることが好ましい。

【0075】

R²¹における前記脂環式複素環基は、炭素及びその他の元素(例えば、窒素、酸素、硫黄等)により構成される。前記脂環式複素環基は、単環状及び多環状のいずれでもよい。

【0076】

50

前記脂環式複素環基としては、例えば、エチレンイミノ基、アザシクロブチル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、ヘプタメチレンイミノ基、オクタメチレンイミノ基、ノナメチレンイミノ基、1, 3, 5, 7-テトラアザアダマンチル基等の窒素含有脂環式複素環基；エポキシ基、トリメチレンオキシド基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ヘキサメチレンオキシド基、ヘプタメチレンオキシド基、オクタメチレンオキシド基、ノナメチレンオキシド基、2, 4, 6, 8, 9, 10-ヘキサオキサアダマンチル基等の酸素含有脂環式複素環基；エチレンスルフィド基、トリメチレンスルフィド基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ヘキサメチレンスルフィド基、ヘプタメチレンスルフィド基、オクタメチレンスルフィド基、ノナメチレンスルフィド基、2, 4, 6, 8, 9, 10-ヘキサチアアダマンチル基等の硫黄含有脂環式複素環基；モルホリノ基等の窒素及び酸素含有脂環式複素環基；チオモルホリノ基等の窒素及び硫黄含有脂環式複素環基等が挙げられ、さらに、これら環状のアルキル基の1個以上の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、又は、直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状のアルキル基で置換されたものが挙げられる。ここで、水素原子を置換するハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。また、直鎖状、分岐鎖状、及び環状のアルキル基としては、(R¹)₁において例示されたものが挙げられる。

10

【0077】

前記脂環式複素環基は、単環状であることが好ましい。また、前記脂環式複素環基は、環を構成する原子数が3~10であることが好ましく、3~8であることがより好ましく、3~6であることがより好ましい。

20

【0078】

より具体的には、R²₁における前記脂環式複素環基は2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-テトラヒドロフラニル基、又は3-テトラヒドロフラニル基であることが好ましい。

【0079】

R²₁における前記芳香族炭化水素基は、単環状及び多環状のいずれでもよい。

【0080】

前記芳香族炭化水素基としては、例えば、フェニル基、ペンタレニル基、インデニル基、ナフチル基、アントラセニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、オクタレニル基等が挙げられ、さらに、これら芳香族炭化水素基の1個以上の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、又は、直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状のアルキル基で置換されたものが挙げられる。ここで、水素原子を置換するハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。また、直鎖状、分岐鎖状、及び環状のアルキル基としては、(R¹)₁において例示されたものが挙げられる。

30

【0081】

前記芳香族炭化水素基は、単環状であることが好ましい。また、前記芳香族炭化水素基は、炭素数が6~14であることが好ましく、6~12であることがより好ましく、6~10であることがより好ましい。

【0082】

より具体的には、R²₁における前記芳香族炭化水素基はフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基又は4-(トリフルオロメチルフェニル基)であることが好ましい。

40

【0083】

R²₁における前記芳香族複素環基は、炭素及びその他の元素(例えば、窒素、酸素、硫黄等)により構成される。前記芳香族複素環基は、単環状及び多環状のいずれでもよい

50

。

【 0 0 8 4 】

前記芳香族複素環基としては、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェナントリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、アンチリジニル基等の窒素含有芳香族複素環基；フラニル基（フリル基）、ピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、キサントニル基等の酸素含有芳香族複素環基；チエニル基、チオピラニル基、チオクロメニル基、イソチオクロメニル基、チオキサントニル基、イソチオキサントニル基、チアントレニル基等の硫黄含有芳香族複素環基；オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基等の窒素及び酸素含有芳香族複素環基；チアゾリル基、イソチアゾリル基、フェノチアジニル基等の窒素及び硫黄含有芳香族複素環基；フェノキサチニル基等の酸素及び硫黄含有芳香族複素環基等が挙げられ、さらに、これら芳香族複素環基の1個以上の水素原子が、ハロゲン原子、水酸基、又は、直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状のアルキル基で置換されたものが挙げられる。ここで、水素原子を置換するハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。また、直鎖状、分岐鎖状、及び環状のアルキル基としては、(R¹)において例示されたものが挙げられる。

10

20

【 0 0 8 5 】

前記芳香族複素環基は、単環状であることが好ましい。また、前記芳香族複素環基は、炭素数が5～14であることが好ましく、5～12であることがより好ましく、5～10であることがより好ましい。

【 0 0 8 6 】

より具体的には、R²における前記芳香族複素環基は2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フラニル基、又は3-フラニル基であることが好ましい。

【 0 0 8 7 】

中でも、化合物(2)においてR²は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、n-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロフラニル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フラニル基、又は3-フラニル基であることが好ましい。

30

【 0 0 8 8 】

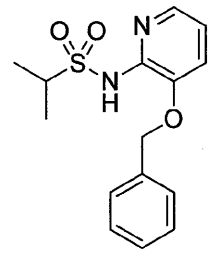
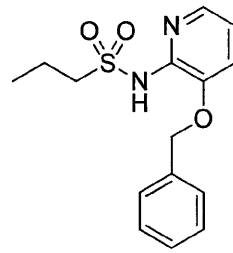
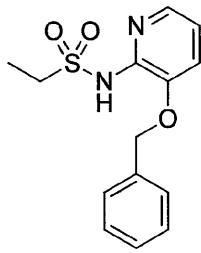
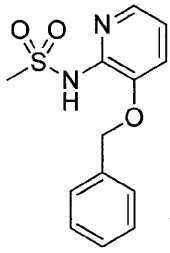
化合物(2)で好ましいものとしては、例えば、R²が炭素数1～10のアルキル基である場合、以下に示す化合物等が挙げられる。

なお、これら化合物は、好ましい化合物(2)の一例に過ぎず、好ましい化合物(2)はこれらに限定されない。

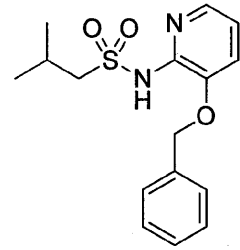
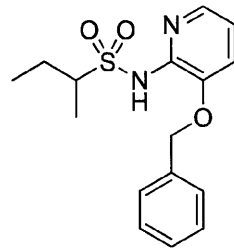
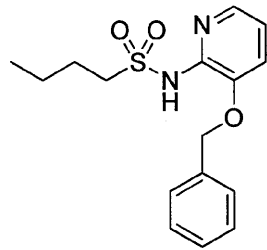
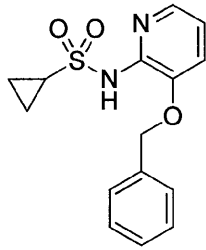
40

【 0 0 8 9 】

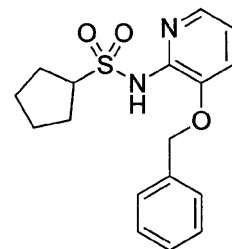
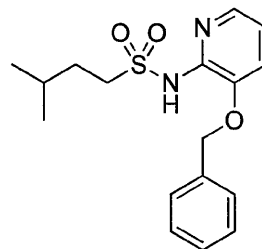
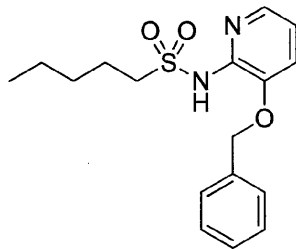
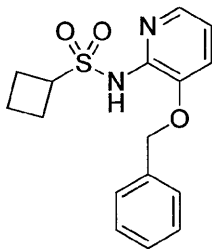
【化 7】



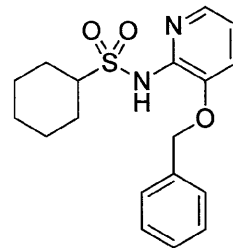
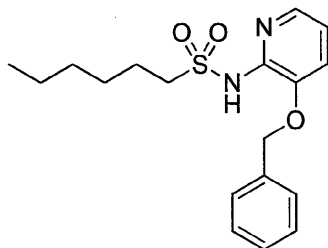
10



20



30



【0090】

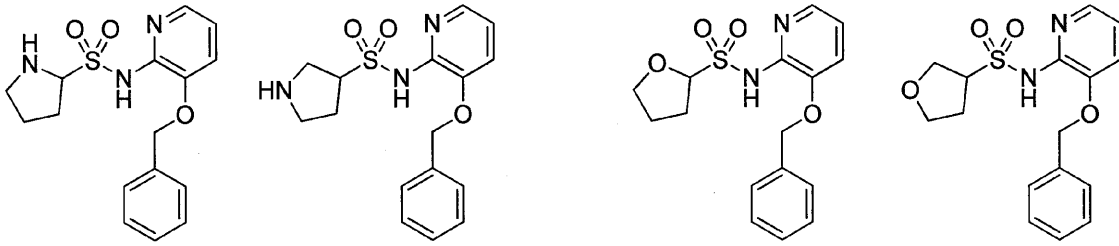
化合物(2)で好ましいものとしては、例えば、 R^{21} が脂環式複素環基である場合、以下に示す化合物等が挙げられる。

40

なお、これら化合物は、好ましい化合物(2)の一例に過ぎず、好ましい化合物(2)はこれらに限定されない。

【0091】

【化 8】



10

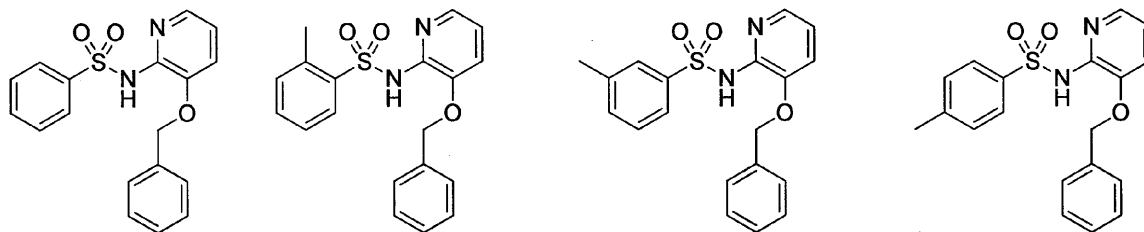
【 0 0 9 2 】

化合物(2)で好ましいものとしては、例えば、R^{2 1}が芳香族炭化水素基である場合、以下に示す化合物等が挙げられる。

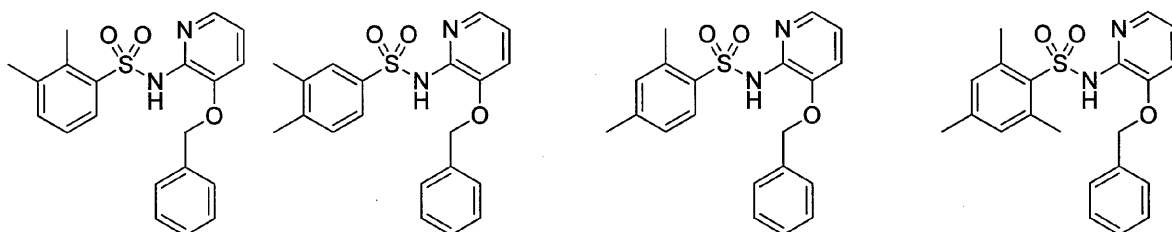
なお、これら化合物は、好ましい化合物(2)の一例に過ぎず、好ましい化合物(2)はこれらに限定されない。

【 0 0 9 3 】

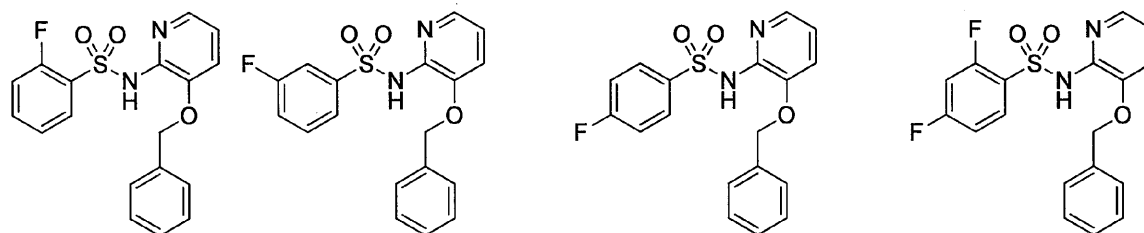
【化9】



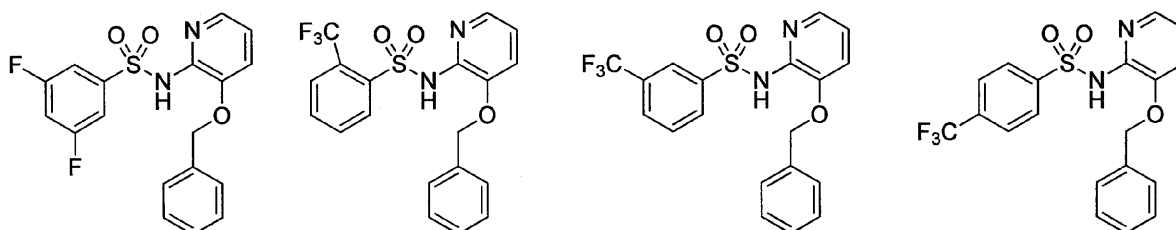
10



20



30



【0094】

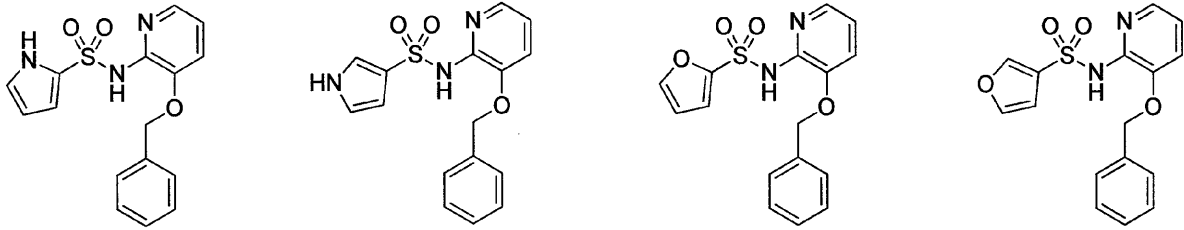
化合物(2)で好ましいものとしては、例えば、 R^{21} が芳香族複素環基である場合、以下に示す化合物等が挙げられる。

なお、これら化合物は、好ましい化合物(2)の一例に過ぎず、好ましい化合物(2)はこれらに限定されない。

40

【0095】

【化10】



【0096】

10

中でも、化合物(2)は、後述の実施例に示すとおり、優れたAQP4機能促進効果を有することから、2-フェニルスルホアミド-3-ベンジルオキシピリジンであることが好ましい。

【0097】

本実施形態のAQP4機能促進剤は、化合物(2)の薬学的に許容できる塩を含んでもよい。

【0098】

本実施形態のAQP4機能促進剤は、他の成分として、PBS、Tris-HCl等の緩衝液、アジ化ナトリウム、グリセロール等の添加剤を含んでもよい。

【0099】

20

本実施形態のAQP4機能促進剤を用いて、疾患(特に、神経疾患)の治療方法を提供することができる。

治療対象として限定はされず、ヒト又はヒト以外の哺乳動物が挙げられ、ヒトが好ましい。

【0100】

[化合物(2)の製造方法]

化合物(2)は、例えば、所望の R^{21} を有する塩化スルホニルと、2-アミノ-3-ベンジルオキシピリジンとを、公知の反応を用いて縮合させることで製造できる。より具体的には以下のとおりである。

【0101】

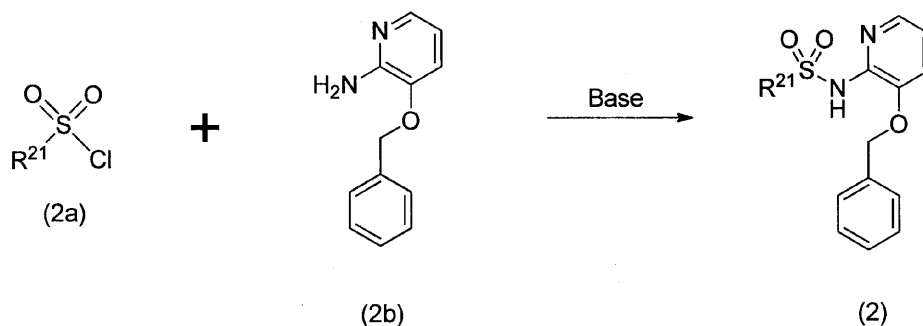
30

化合物(2)は、例えば、下記一般式(2a)で表される化合物(以下、「化合物(2a)」と略記することがある。)と、下記一般式(2b)で表される化合物(以下、「化合物(2b)」と略記することがある。)と、を反応させて、化合物(2)を得る工程(以下、「化合物(2)製造工程」と略記することがある。)を有する製造方法により、製造できる。

以下、各工程について、詳細に説明する。

【0102】

【化11】



40

【0103】

(式中、 R^{21} は、上記と同じである。)

50

【0104】

[化合物(2)製造工程]

前記化合物(2)製造工程においては、化合物(2a)と化合物(2b)とを反応させて、化合物(2)を得る。

化合物(2)を得る前記反応は、公知の縮合反応である。

【0105】

(化合物(2a))

化合物(2a)は公知化合物である。

化合物(2a)において、 R^{21} が炭素数1~10の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基である場合、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基又は*n*-ヘキシル基であることが好ましい。

10

【0106】

また、 R^{21} が炭素数1~10の環状のアルキル基である場合、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であることが好ましい。

【0107】

また、 R^{21} が脂環式複素環基である場合、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-テトラヒドロフラニル基、又は3-テトラヒドロフラニル基であることが好ましい。

【0108】

また、 R^{21} が芳香族炭化水素基である場合、フェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、又は4-(トリフルオロメチルフェニル基)であることが好ましい。

20

【0109】

また、 R^{21} が芳香族複素環基である場合、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フラニル基、又は3-フラニル基であることが好ましい。

30

【0110】

(化合物(2b))

化合物(2b)は公知化合物(2-アミノ-3-ベンジルオキシピリジン)である。化合物(2b)は、公知の方法を用いて合成してもよく、市販のものを用いてもよい。

【0111】

(反応条件)

化合物(2)製造工程においては、例えば、適当な有機溶媒、又は前記有機溶媒及び水の混合溶媒等の水性溶媒を反応溶媒として用いることが好ましい。

化合物(2)製造工程において使用可能な有機溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、トリフルオロメチルベンゼン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサソラン、メチル-*tert*-ブチルエーテル等が挙げられ、これらに限定されない。

40

前記溶媒は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよく、2種以上を併用する場合、それらの組み合わせ及び比率は任意に選択できる。

【0112】

化合物(2)製造工程において、化合物(2a)の使用量は、例えば、化合物(2b)の使用量の0.5~2倍モル量であることが好ましく、1~1.5倍モル量であることがより好ましい。

【0113】

化合物(2)製造工程においては、さらに塩基を用いて反応を行うことが好ましい。

50

前記塩基としては、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、2,6-ビス(tert-ブチル)ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド等の無機塩基；リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム等の有機金属塩等が挙げられ、これらに限定されない。

前記塩基は、1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよく、2種以上を併用する場合、それらの組み合わせ及び比率は任意に選択できる。

化合物(2)製造工程において、塩基の使用量は、例えば、化合物(2b)の使用量の1~5倍モル量であることが好ましく、2~4倍モル量であることがより好ましい。

【0114】

化合物(2)製造工程において、反応温度は、例えば、15~40 であることが好ましく、20~30 であることがより好ましい。

化合物(2)製造工程において、反応時間は、例えば、48~96時間であることが好ましく、60~84時間であることがより好ましい。

【0115】

化合物(2)製造工程においては、不活性ガスの雰囲気下で反応を行うことが好ましい。

前記不活性ガスとしては、例えば、アルゴンガス、ヘリウムガス、窒素ガス等が挙げられる。

【0116】

化合物(2)製造工程において、反応終了後は、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、化合物(2)を取り出せばよい。すなわち、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、pH調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は2種以上組み合わせて行い、濃縮、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、化合物(2)を取り出せばよい。また、取り出した化合物(2)は、さらに必要に応じて、結晶化、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、抽出、溶媒による結晶の攪拌洗浄等の操作をいずれか単独で、又は2種以上組み合わせて1回以上行うことで、精製してもよい。

【0117】

化合物(2)、化合物(2a)、化合物(2b)等の各化合物は、例えば、核磁気共鳴(NMR)分光法、質量分析法(MS)、赤外分光法(IR)等、公知の手法で構造を確認できる。

【0118】

<<神経疾患用の医薬組成物>>

本発明の一実施形態に係る神経疾患用の医薬組成物は、上述のアクアポリン4機能促進剤、並びに薬学的に許容できる担体及び希釈剤のうち少なくともいずれかを含む。

【0119】

本実施形態の神経疾患用の医薬組成物によれば、神経疾患を簡便且つ効果的に予防又は治療することができる。神経疾患としては、上述の<<アクアポリン4機能促進剤>>において例示したものと同様のものが挙げられる。中でも、本実施形態の神経疾患用の医薬組成物は、アルツハイマー病、脳梗塞、脳腫瘍、脱髄疾患、てんかん又は神経因性疼痛の予防又は治療に用いられることが好ましい。

【0120】

<投与量>

本実施形態の医薬組成物は、被検動物(ヒト又は非ヒト動物を含む各種哺乳動物、好ましくはヒト)の年齢、性別、体重、症状、治療方法、投与方法、処理時間等を勘案して適宜調節される。

【0121】

本実施形態の神経疾患用の医薬組成物に含まれる上述のAQP4機能促進剤が化合物(1)であるとき、その投与量は、症状により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人(体重60kgとして)においては、1日あたり約1から20g、好ましくは約4から1

10

20

30

40

50

2 g、より好ましくは約 8 から 10 g であると考えられる。

非経口的に投与する場合は、その 1 回の投与量は症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人（体重 60 kg として）においては、通常、1 日当たり約 0.5 g から 10 g、好ましくは約 2 から 5 g、より好ましくは約 3 から 4 g 程度を静脈注射により投与するのが好都合であると考えられる。

【0122】

本実施形態の神経疾患用の医薬組成物に含まれる上述の AQP4 機能促進剤が化合物（2）である場合、その投与量は、症状により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人（体重 60 kg として）においては、1 日あたり約 0.1 から 3 g、好ましくは約 0.5 から 1.5 g、より好ましくは約 1 から 1.4 g であると考えられる。

10

非経口的に投与する場合は、その 1 回の投与量は症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人（体重 60 kg として）においては、通常、1 日当たり約 0.05 から 2 g、好ましくは約 0.3 から 1.5 g、より好ましくは約 0.5 から 0.8 g 程度を静脈注射により投与するのが好都合であると考えられる。

【0123】

投与回数としては、1 週間平均当たり、1 回～数回投与することが好ましい。

投与形態としては、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射、鼻腔内の、腹腔内の、経気管支的、筋内の、経皮的、または経口的に当業者に公知の方法が挙げられ、静脈内注射又は腹腔内の投与が好ましい。

注射剤は、非水性の希釈剤（例えば、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、エタノール等のアルコール類など）、懸濁剤、又は乳濁剤として調製することもできる。このような注射剤の無菌化は、フィルターによる濾過滅菌、殺菌剤等の配合により行うことができる。注射剤は、用事調製の形態として製造することができる。即ち、凍結乾燥法などによって、無菌の固体組成物とし、使用前に注射用蒸留水又は他の溶媒に溶解して使用することができる。

20

【0124】

<組成成分>

本実施形態の医薬組成物は、治療的に有効量の上述のキャリア及び生理活性物質、並びに薬学的に許容されうる担体又は希釈剤を含む。薬学的に許容されうる担体又は希釈剤は、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味料、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、添加剤等が挙げられる。これら担体の 1 種以上を用いることにより、注射剤、液剤、カプセル剤、懸濁剤、乳剤、又はシロップ剤等の形態の医薬組成物を調製することができる。

30

【0125】

また、担体としてコロイド分散系を用いることもできる。コロイド分散系は、上述の AQP4 機能促進剤の生体内安定性を高める効果や、特定の臓器、組織、又は細胞へ、上述の AQP4 機能促進剤の移行性を高める効果が期待される。コロイド分散系としては、例えば m ポリエチレングリコール、高分子複合体、高分子凝集体、ナノカプセル、ミクロスフェア、ビーズ、水中油系の乳化剤、ミセル、混合ミセル、リポソームを包含する脂質を挙げることができ、特定の臓器、組織、又は細胞へ、上述の AQP4 機能促進剤を効率的に輸送する効果のある、リポソームや人工膜の小胞が好ましい。

40

【0126】

本実施形態の医薬組成物における製剤化の例としては、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤として経口的に使用されるものが挙げられる。

または、水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用されるものが挙げられる。更には、薬理学上許容される担体又は希釈剤、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤等と適宜組み合わせ、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化されたものが挙げ

50

られる。

【0127】

錠剤、カプセル剤に混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖又はサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油又はチェリーのような香味剤が用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記の材料にさらに油脂のような液状担体を含むことができる。注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

10

【0128】

本実施形態の医薬組成物が注射剤である場合、無菌組成物は、例えば、注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。また、注射用の水溶液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウム等が挙げられ、適当な溶解補助剤（例えば、アルコール（具体的には、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等））、又は非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80（TM）、HCO-50等）と併用してもよい。

【0129】

また、油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油等が挙げられ、溶解補助剤として、例えば、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等と併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液等）、無痛化剤（例えば、塩酸プロカイン等）、安定剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノール等）、又は酸化防止剤をさらに配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

20

【0130】

また、注射剤は、非水性の希釈剤（例えば、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、エタノール等のアルコール類等）、懸濁剤、又は乳濁剤として調製することもできる。このような注射剤の無菌化は、フィルターによる濾過滅菌、殺菌剤等の配合により行うことができる。注射剤は、用事調製の形態として製造することができる。即ち、凍結乾燥法などによって、無菌の固体組成物とし、使用前に注射用蒸留水又は他の溶媒に溶解して使用することができる。

30

【0131】

本実施形態の医薬組成物は、単独で用いてもよく、その他の神経疾患用の医薬組成物と組み合わせて用いてもよい。

【0132】

<治療方法>

本発明の一側面は、神経疾患の治療のための上述のAQP4機能促進剤を含む医薬組成物を提供する。

また、本発明の一側面は、治療的に有効量の上述のAQP4機能促進剤、並びに薬学的に許容されうる担体又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

40

また、本発明の一側面は、前記医薬組成物を含む、神経疾患の治療剤を提供する。

また、本発明の一側面は、神経疾患の治療剤を製造するための上述のAQP4機能促進剤の使用を提供する。

また、本発明の一側面は、上述のAQP4機能促進剤の有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、神経疾患の治療方法を提供する。

【実施例】

【0133】

以下、実施例により本発明を説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0134】

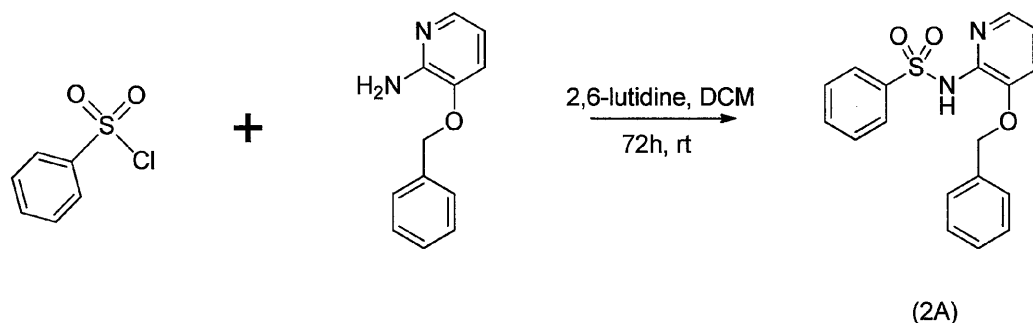
50

[製造例 1] 化合物 2 A の製造方法

以下に示す経路で、コンピューター・シミュレーションにより選定された化合物の一つである化合物 2 A (2 - (p h e n y l s u l f o n a m i d o) - 3 - b e n z y l o x y p y r i d i n e) を製造した。

【 0 1 3 5 】

【 化 1 2 】



10

【 0 1 3 6 】

まず、2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシピリジン (1 . 5 0 g 、 7 . 5 0 m m o l) を乾燥したジクロロメタン (3 5 m L) を添加した 5 0 m L 容量の丸底フラスコに加えた。続いて、2, 6 - ルチジン (2 . 6 2 m L 、 2 2 . 5 m m o l) 水溶液を、シリンジを用いて攪拌中の溶液に加え、反応容器にアルゴンを充填した。続いて、ベンゼンスルホニルクロリド (1 . 0 5 m L 、 8 . 2 5 m m o l) を、シリンジを用いて攪拌中の溶液に加えた。続いて、7 2 時間アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら反応を行った。続いて、得られた黄色の溶液を 1 0 % クエン酸溶液 (2 × 2 5 m L) 及び飽和炭酸ナトリウム溶液 (2 × 2 5 m L) で洗浄した。続いて、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濾過し、水分を蒸発させることにより、暗赤色の半固体の結晶を得た。続いて、得られた暗赤色の結晶をヘキサンで洗浄した。続いて、シリカゲル (ワコーゲル 3 0 0) を用いたフラッシュクロマトグラフィーカラムにより、3 3 % 酢酸エチル / ヘキサン用出来で溶出し、白色の結晶 (化合物 2 A) を得た (収量 0 . 3 0 9 g 、 収率 1 3 . 5 %) 。

20

【 0 1 3 7 】

得られた化合物 2 A の高速液体クロマトグラフィー (H i g h p e r f o r m a n c e l i q u i d c h r o m a t o g r a p h y ; H P L C) 、高分解能質量分析 (H i g h - r e s o l u t i o n m a s s s p e c t r a ; H R - M S) 及び ^1H - N M R による分析結果を以下に示す。

30

HPLC: rt = 1.72 min (DAD), purity >95% (DAD, ELSD).

HR-MS: anal calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+(\text{M}+\text{H}^+)$, 341.0955; found, 341.0932 (9.4 ppm)

^1H NMR: 5.14 ppm, s, 2H; 6.90 ppm, br-t, 1H; 7.29-7.41 ppm, m, 4H; 7.47-7.64 ppm, m, 6H; 7.96 ppm, br-d, J = 6.6 Hz, 2H.

40

【 0 1 3 8 】

[実施例 1]

(1) i n v i t r o アッセイ

i n v i t r o アッセイにおいて使用する試薬は、特記しない限り、Sigma - Aldrich 社又は和光純薬社から購入し、そのまま使用した。

改変バース培地 (M o d i f i e d B a r t h ' s M e d i u m ; M B S) は、NaCl (8 8 m M) 、KCl (1 m M) 、H E P E S (1 0 m M) 、M g S O ₄ (0 . 8 2 m M) 、N a H C O ₃ (2 . 4 m M) 、C a C l ₂ (0 . 9 1 m M) 、C a (N O ₃) ₂ (0 . 3 3 m M) 、ゲンタマイシン (1 0 0 m g / L) をそれぞれ含有し、p H 7 . 5 とするように調製し、調製後最大 1 週間以内に使用した。

分離用緩衝液は、NaCl (1 0 8 m M) 、KCl (2 m M) 、E D T A (2 m M) 、H

50

E P E S (1 0 m M) をそれぞれ含有し、p H 7 . 5 となるように調製した。

【 0 1 3 9 】

(1 - 1) 卵母細胞の準備

アフリカツメガエル卵母細胞の単離、調製、トランスフェクションについては、参考文献 (Sakimura, et al. , FEBSLett. , 272, 73-80, 1990.) に記載の方法を用いて、行った。具体的には、アフリカツメガエルの成体メス (重量 1 5 0 g) から卵母細胞を取り出して、M B S に移した。続いて、卵母細胞を単離緩衝液へ部分的に移し、卵胞膜を手作業で除去して卵母細胞を露出させた。続いて、膜を除去した卵母細胞を新鮮な M B S に移し、マイクロインジェクションに先立って、2 時間平衡化させた。

【 0 1 4 0 】

(1 - 2) A Q P 4 m R N A 発現ベクターの調製

続いて、ヒト A Q P 4 (h A Q P 4) - M 2 3 アイソフォームをコードする c D N A (配列番号 1) は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) によりクローニングし、第 1 鎖の c D N A はヒト小脳全 R N A から、A d v a n t a g e R T - f o r - P C R k i t (C l o n t e c h 社製) を用いて、合成した。P C R プライマーは、公知の h A Q P 4 - 4 M 2 3 の塩基配列に基づいて設計した。フォワードプライマー及びリバースプライマーの塩基配列はそれぞれ配列番号 2 及び 3 である。また、アフリカツメガエル卵母細胞に導入するために、h A Q P 4 - M 2 3 の m R N A を p S P 3 5 T 発現ベクターにサブクローニングした。

【 0 1 4 1 】

(1 - 3) 卵母細胞へのマイクロインジェクション

D r u m m o n d マイクロインジェクションシステムを用いて、(1 - 2) で調製した h A Q P 4 - M 2 3 m R N A 発現ベクターのマイクロインジェクションを行った。それぞれ 3 0 n L の h A Q P 4 - M 2 3 m R N A 発現ベクター (1 つの卵母細胞について 3 n g の m R N A 発現ベクターを注入) 、又はネガティブコントロールとして水を、卵母細胞に注入した。M B S 中において 2 0 で 3 0 分間、注入した卵母細胞を培養した。

【 0 1 4 2 】

(1 - 4) 候補化合物の投与

続いて、注入の 4 8 時間後、卵母細胞のうち 4 又は 5 個を 4 5 0 μ L M B S とともに 4 8 ウェルプレート (C o s t a r 3 5 2 6) へ移した。続いて、アッセイの 3 0 分前に、1 % の D M S O 水溶液 (S i g m a 社製、H i b r i - M a x) 中の 2 0 0 μ M の候補化合物 (製造例 1 で調製した化合物 2 A) の溶液 (5 0 μ L) 、又はブランク (1 % の D M S O) を分取して卵母細胞に投与した。培養培地の最終濃度は、候補化合物 (製造例 1 で調製した化合物 2 A) が 2 0 μ M 、D M S O が 0 . 1 % であった。

【 0 1 4 3 】

続いて、D P 2 6 デジタルカメラ (オリンパス社製) に接続された S Z X 1 6 顕微鏡 (オリンパス社製) を用いて、移された卵母細胞を画像化した。プレートの温度は、M A T S - 5 5 5 5 温度調整ステージ (東海ヒット社製) を用いて、2 4 にセットした。H y p o t o n i c 試薬 (1 0 0 0 μ L) を入れて、アッセイ初期画像 (t = 3 秒) と、1 5 秒間隔の画像を、投与後 2 5 0 秒後まで記録した。2 5 0 秒より前に死んだ卵母細胞は、分析から除外した。

【 0 1 4 4 】

(1 - 5) 卵母細胞の容積の分析

続いて、画像をパーソナルコンピュータへ移し、各卵母細胞の領域を N I H I m a g e - J を用いて評価した。等しく定められた複数の測定時間における各卵母細胞の断面積値は、球状と仮定した体積に変換した。初期の卵母細胞画像と比較した相対体積は、各時間点において、少なくとも 5 個体 (n = 5) の卵母細胞で平均をとり、標準偏差を求めた。化合物 2 A を投与した結果を図 1 に示す。図 1 において、「S h a m」は水をインジェクションした卵母細胞を示し、「B l a n k」は A Q P 4 の m R N A をインジェクションし、化合物を投与していない卵母細胞を示し、「C o m p o u n d 2 A」は A Q P 4 の m

10

20

30

40

50

R N A をインジェクションし、化合物 2 A を投与した卵母細胞を示している。

【 0 1 4 5 】

図 1 から、化合物 2 A を投与した卵母細胞において、有意に容積が増加したことが確かめられた。このことから、化合物 2 A は A Q P 4 の機能を促進することにより、卵母細胞内に水を取り込ませ、容積が増加したものであると推察できる。

【 0 1 4 6 】

[試験例 1] マウスを用いた A Q P 4 の機能促進確認試験

(1) 候補化合物のマウスへの投与

ジャクソン研究所から入手したオス正常 B 6 S J L - T g マウスを生後 8 週目まで飼育した。続いて、マウス 5 匹ずつに、比較例としてインドメタシン、製造例 1 で調製した化合物 2 A、又はコントロールとして生理食塩水を腹腔内に投与した。

10

【 0 1 4 7 】

続いて、20% $H_2^{17}O$ を含む通常の生理食塩水 0.2 mL を、各マウスの右大腿静脈に挿入された P E 1 0 チューブを介して、0.04 mL / 秒の速度で自動注射器を用いて、投与した。続いて、磁気共鳴イメージング (magnetic resonance imaging ; M R I) を用いて、マウス脳内 (皮質 (C o r t e x) 及び脳室 (c e r e b r o s p i n a l f l u i d ; C S F)) での $H_2^{17}O$ の動態を 8 秒間隔の画像を、投与後 7 0 分後まで記録した。結果を図 2 A (インドメタシン投与) 及び図 2 B (化合物 2 A 投与) に示す。図 2 A 及び図 2 B において、C o r t e x に対する C S F の相対値 (C S F / C o r t e x) を示している。図 2 A 及び図 2 B において、「 V e h e c l e 」は無投薬のコントロール群を示し、「 I n d o m e t h a c i n 」はインドメタシン投与群、「 C o m p o u n d 2 A 」は化合物 2 A 投与群を示す。

20

【 0 1 4 8 】

図 2 A 及び図 2 B において、化合物 2 A を投与したマウスにおいて、C S F / C o r t e x の数値が下がっており、水の排出 (脳脊髄液の流れ) が良くなっていた。このことから、化合物 2 A は A Q P 4 に直接作用し、機能を促進することができると推察される。

【 0 1 4 9 】

[試験例 2] アルツハイマー病モデルマウスを用いた A Q P 4 の機能促進確認試験

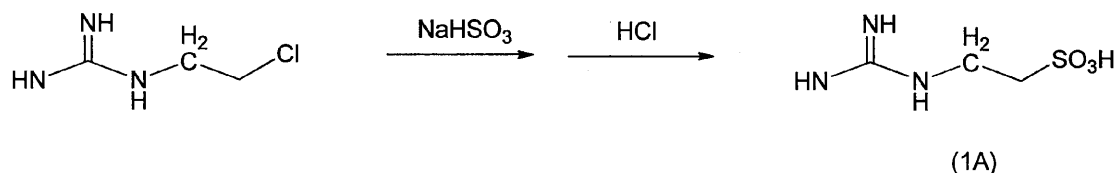
(1) 候補化合物の準備

製造例 1 で調製した化合物 2 A、及び以下の反応式で得られる 2 - グアニジノ - 1 - エタンスルホン酸 (G u a n i d i n o e t h y l S u l f o n a t e ; G E S) (以下、「化合物 1 A」と称する場合がある。) を委託製造して、用いた。

30

【 0 1 5 0 】

【 化 1 3 】



40

【 0 1 5 1 】

(2) 候補化合物のマウスへの投与

5 x F A D アルツハイマー病モデルマウスを生後 4 か月齢まで飼育した。続いて、マウスに、化合物 1 A (5 0 m g / k g)、又は製造例 1 で調製した化合物 2 A (2 0 0 m g / k g) を 3 か月間経口投与した。また、コントロールとして無投薬群も準備した。

【 0 1 5 2 】

(3) M R I を用いたマウス脳内 (皮質 (C o r t e x) 及び脳室 (C S F)) での $H_2^{17}O$ の動態

化合物 1 A を投与したマウス群、及び無投薬群について、試験例 1 と同様の方法を用い

50

て、MRIによるマウス脳内（皮質（Cortex）及び脳室（CSF））での $H_2^{17}O$ の動態を8秒間隔の画像を、投与後70分後まで記録した。結果を図3に示す。図3において、「Vehicle」は無投薬群を示し、「Compound 1 A」は化合物1 A投与群を示す。また、Cortexに対するCSFの相対値（CSF/Cortex）を示している。

【0153】

図3から、GESを投与したアルツハイマー病モデルマウスにおいて、AQP4機能促進を惹起することが明らかとなった。このメカニズムとしては、血管周囲腔のイオン緩衝作用によるAQP4の機能が促進亢進されたものと推察された。

【0154】

（4）脳の免疫染色

次いで、各マウスから脳を摘出し、脳組織よりパラフィン包埋切片（4 μ m厚）を作製し、以下の方法により免疫組織染色を行った。

まず、切片をギ酸処理後、一次抗体として[1] Mouse monoclonal Anti-Human Amyloid (Total A) (10027、IBL、Japan)、[2] Rabbit polyclonal Anti-Human Amyloid 1-40 (A40) (18580、IBL、Japan)、又は[3] Rabbit polyclonal Anti-Human Amyloid 1-42 (A42) (18582、IBL、Japan)を用いて、4でOvernight incubationを行った。なお、各抗体の希釈倍率は[1]×50、[2]×200、[3]×200である。二次抗体適用後に、ヒストファインDAB基質キット（ニチレイバイオサイエンス、JAPAN）を用いたポリマー法により可視化した。無投薬群及び化合物1 A投与群の脳切片を用いてトータルAを染色した画像を図5 A、無投薬群及び化合物1 A投与群の脳切片を用いてA40を染色した画像を図6 A、無投薬群、化合物1 A投与群、及び化合物2 A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像を図4 A、並びに、無投薬群及び化合物1 A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像を図7 Aに示す。

図4 A～図7 Aにおいて、「Control」は無投薬群、「Compound 1 A」は化合物1 A投与群、「Compound 2 A」は化合物2 A投与群を示す。

【0155】

（5）老人班の定量

次いで、染色後の標本は明視野光学顕微鏡（Olympus BX53、DP73）により組織像を撮影し、TIFFフォーマット（2,400×1,800 pixels、3.5×2.6 mm、2.13 μ m²/pixel）により画像を保存した。各画像を画像解析処理ソフト（Aquacosmos、浜松ホトニクス、Japan）の粒子解析機能を用いて以下の解析を行った。大脳皮質にROIを設定し、2値化方式による粒子の抽出と抽出した各粒子の面積（pixel数）を自動計算して出力した。出力された粒子データのうち、10 pixels以下の粒子はノイズとして除去し定量化した。無投薬群及び化合物1 A投与群の脳切片を用いてトータルAを染色した画像での老人班の定量結果を図5 B、無投薬群及び化合物1 A投与群の脳切片を用いてA40を染色した画像での老人班の定量結果を図6 B、無投薬群、化合物1 A投与群、及び化合物2 A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像での老人班の定量結果を図4 B、並びに、無投薬群及び化合物1 A投与群の脳切片を用いてA42を染色した画像での老人班の定量結果を図7 Bに示す。

図4 B～図7 Bにおいて、「Control」は無投薬群、「Compound 1 A」は化合物1 A投与群、「Compound 2 A」は化合物2 A投与群を示す。

アミロイド（A）はアルツハイマー病の直接的な障害の原因と考えられており、その障害の中心をなすのが疎水性で凝集しやすいA42である。動物実験では親水性のA40を低下させた報告は多いが、これまでA42を有意に低下させる薬剤の報告は少ない。なお、トータル老人班数はA40及びA42の両者を含んだものである。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 6 】

図 4 A 及び図 4 B から、化合物 1 A 及び化合物 2 A の経口投与により、アルツハイマー病モデルマウスの神経脱落の原因である A β 42 からなる老人斑の増加を抑制できることが明らかとなった。

【 0 1 5 7 】

まず、図 5 A、図 5 B、図 6 A、図 6 B、図 7 A、及び図 7 B から、化合物 1 A の経口投与により、アルツハイマー病モデルマウスの老人斑の増加を有意に抑制できることが明らかとなった。

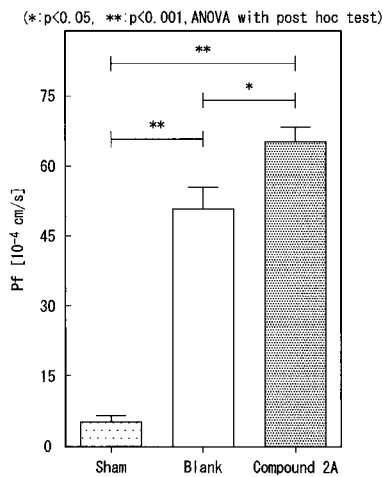
【 産業上の利用可能性 】

【 0 1 5 8 】

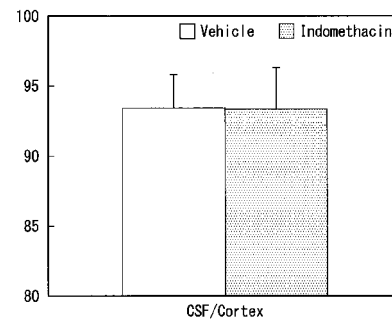
本実施形態のアクアポリン 4 機能促進剤は、AQP4 を直接促進する作用を有し、疾患の治療に有用な新規のアクアポリン 4 機能促進剤である。

10

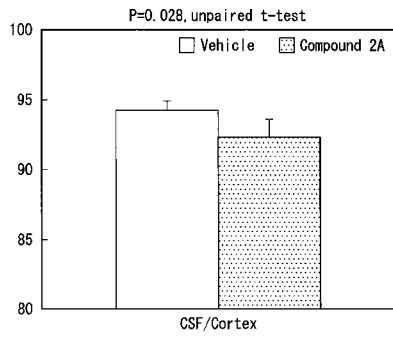
【 図 1 】



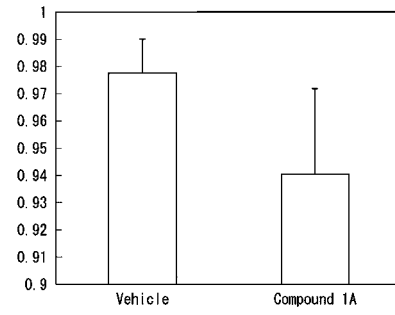
【 図 2 A 】



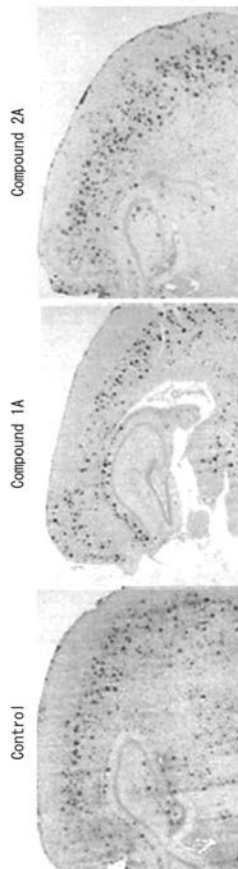
【 図 2 B 】



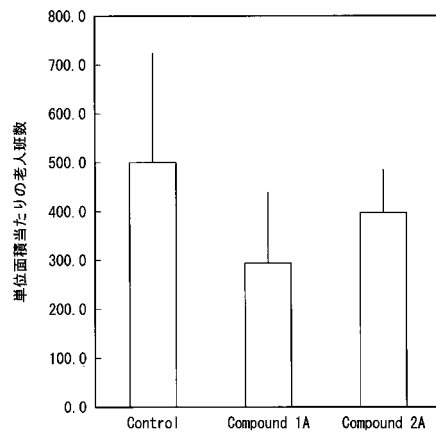
【 図 3 】



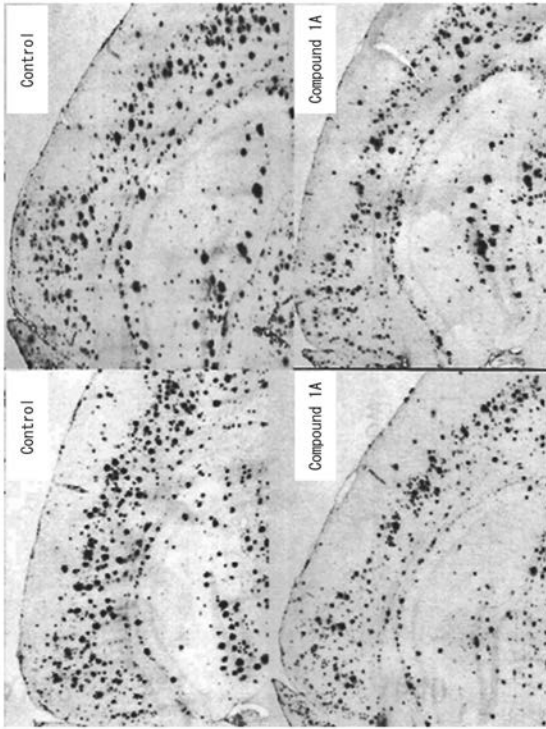
【 図 4 A 】



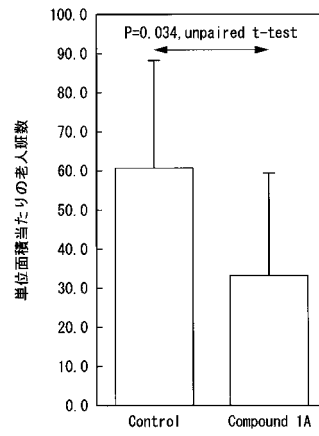
【 図 4 B 】



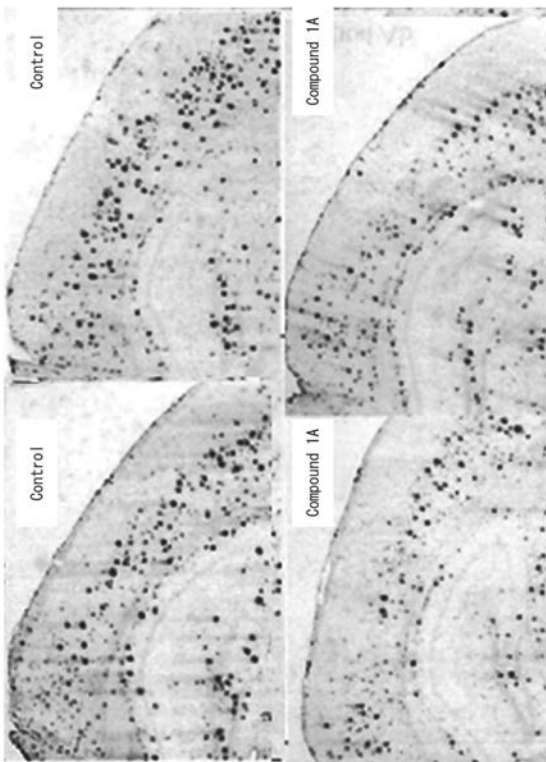
【 図 5 A 】



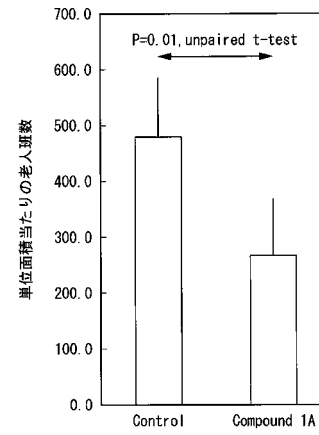
【 図 5 B 】



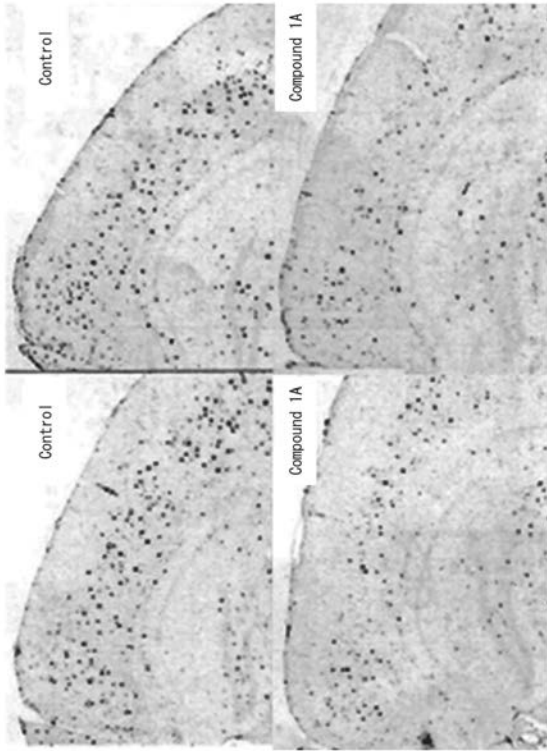
【 図 6 A 】



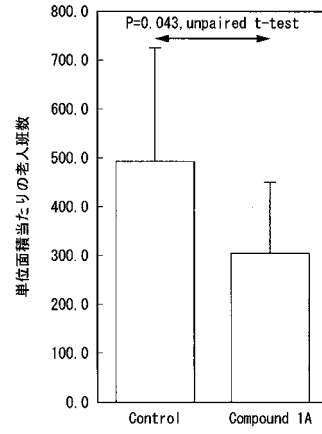
【 図 6 B 】



【 図 7 A 】



【 図 7 B 】



【 配列表 】

2017150704000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/008485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/44, A61K31/443, A61K31/4433, A61K31/4439, A61P9/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P35/00, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-516938 A (Neurochem (International) Ltd. et al.), 28 June 2007 (28.06.2007), paragraphs [0164], [0296], [0302] to [0321]; tables 2, 3 & JP 2007-516939 A & JP 2007-516940 A & JP 5146714 B2 & US 2005/0096385 A1 & US 2005/0038117 A1 paragraphs [0436], [0440] to [0463]; tables 2, 3 & US 2005/0031651 A1 & WO 2004/113391 A2 & EP 2127648 A1 & CA 2529256 A & KR 10-2006-0023172 A	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 April 2017 (11.04.17)	Date of mailing of the international search report 25 April 2017 (25.04.17)	
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/008485

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAKADA T. et al, Guanidinoethane sulfate: Brain pH alkaline shifter., NeuroReport, 1993, 4(8), p.1035-1038, abstract, page 1038, left column, line 5 to right column, the last line	1-4
X	IGARASHI H. et al, Guanidinoethane sulfate is neuroprotective towards delayed CA ₁ neuronal death in gerbils., Life Sciences, 1995, 56(14), p.1201-1206, Summary, page 1203, the last paragraph to page 1205, 1st paragraph	1-4
X	US 2012/0027723 A1 (PICAUD SERGE), 02 February 2012 (02.02.2012), claims 1, 7, 9; paragraph [0024]; examples 2, 3 & US 2016/0206579 A1 & WO 2010/089355 A1 & EP 2393490 A1	1-3
A	WO 97/10214 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 20 March 1997 (20.03.1997), & AU 6944696 A	5-9
A	WO 2005/023771 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 March 2005 (17.03.2005), & US 2007/0254886 A1 & US 2010/0266539 A1 & EP 1661889 A1	5-9
A	HUBER V.J. et al, Aquaporin-4 as a therapeutic target: a first look., Drugs of the Future, 2008, 33(10), p.897-909	1-9
A	CHEN W.Q. et al, Role of taurine in regulation of intracellular calcium level and neuroprotective function in cultured neurons., Journal of Neuroscience Research, 2001, 66(4), p.612-619	1-4
P,X	NAKADA T. et al, Glymphatic fluid pharmacology: Facilitation of B-amyloid clearance., Alzheimer's and Dementia, 2016.07, 12(7), Supp. Supplement, p.P382-P383, Abstract Number: 05-03-02	1-4

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 0 8 4 8 5	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/44(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/44, A61K31/443, A61K31/4433, A61K31/4439, A61P9/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P35/00, A61P43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2017年 日本国実用新案登録公報 1996-2017年 日本国登録実用新案公報 1994-2017年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	JP 2007-516938 A (ニューロケム (インターナショナル) リミテッド他) 2007.06.28, 段落 0164, 0296, 0302-0321, 表 2, 3 & JP 2007-516939 A & JP 2007-516940 A & JP 5146714 B2 & US 2005/0096385 A1 & US 2005/0038117 A1, [0436], [0440] - [0463], TABLE2, 3 & US 2005/0031651 A1 & WO 2004/113391 A2 & EP 2127648 A1 & CA 2529256 A & KR 10-2006-0023172 A	1-4	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 11.04.2017		国際調査報告の発送日 25.04.2017	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 六笠 紀子 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U 9735

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 0 8 4 8 5
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	NAKADA T. et al, Guanidinoethane sulfate: Brain pH alkaline shifter., NeuroReport, 1993, 4(8), p.1035-1038, 要約、第1038頁左欄第5行～右欄最終行	1-4
X	IGARASHI H. et al, Guanidinoethane sulfate is neuroprotective towards delayed CA ₁ neuronal death in gerbils., Life Sciences, 1995, 56(14), p.1201-1206, Summary, 第1203頁最終パラグラフ～第1205頁第1パラグラフ	1-4
X	US 2012/0027723 A1 (PICAUD SERGE) 2012.02.02, Claims1,7,9, [0024], EXAMPLE2,3 & US 2016/0206579 A1 & WO 2010/089355 A1 & EP 2393490 A1	1-3
A	WO 97/10214 A1 (塩野義製薬株式会社) 1997.03.20, & AU 6944696 A	5-9
A	WO 2005/023771 A1 (小野薬品工業株式会社) 2005.03.17, & US 2007/0254886 A1 & US 2010/0266539 A1 & EP 1661889 A1	5-9
A	HUBER V.J. et al, Aquaporin-4 as a therapeutic target:a first look., Drugs of the Future, 2008, 33(10), p.897-909	1-9
A	CHEN W.Q. et al, Role of taurine in regulation of intracellular calcium level and neuroprotective function in cultured neurons., Journal of Neuroscience Research, 2001, 66(4), p.612-619	1-4
P, X	NAKADA T. et al, Glymphatic fluid pharmacology: Facilitation of B-amyloid clearance., Alzheimer's and Dementia, 2016.07, 12(7), Supp. Supplement, p.P382-P383, Abstract Number:05-03-02	1-4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
C 0 7 D 213/76 (2006.01)	C 0 7 D 213/76	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	

(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, T J, 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, R O, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(72)発明者 フーバー ビンセント
新潟県新潟市中央区旭町通1番町757番地 国立大学法人新潟大学 脳研究所内

(72)発明者 五十嵐 博中
新潟県新潟市中央区旭町通1番町757番地 国立大学法人新潟大学 脳研究所内

(72)発明者 鈴木 雄治
新潟県新潟市中央区旭町通1番町757番地 国立大学法人新潟大学 脳研究所内

(72)発明者 キー イングリッド
新潟県新潟市中央区旭町通1番町757番地 国立大学法人新潟大学 脳研究所内

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA52 BB16 CA02 CA42 CB02 DA01
4C063 AA01 BB07 CC12 CC73 DD03 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 BC17 GA02 GA08 GA12 MA01 MA04 MA17 MA22
MA23 MA24 MA35 MA37 MA38 MA44 MA52 MA55 MA63 MA66
NA14 ZA01 ZA16 ZA36 ZB26 ZC41
4C206 AA01 AA02 JA08 MA01 MA04 MA37 MA42 MA43 MA44 MA55
MA57 MA58 MA64 MA72 MA75 MA83 MA86 NA14 ZA01 ZA16
ZA36 ZB26 ZC41

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。