



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201334779 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：102102886

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/426 (2006.01)

C07D277/56 (2006.01)

A61P3/08 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/27 日本

2012-015351

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

國立大學法人鳥取大學 (日本) NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
TOTTORI UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：久留一郎 HISATOME, ICHIRO (JP)；辻本俊亮 TSUJIMOTO, SHUNSUKE (JP)；

白倉尚 SHIRAKURA, TAKASHI (JP)；平光伸也 HIRAMITSU, SHINYA (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 23 頁

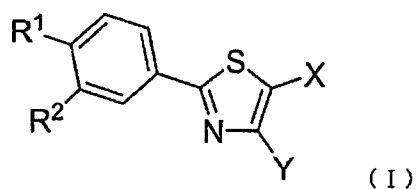
(54)名稱

糖尿病的治療藥

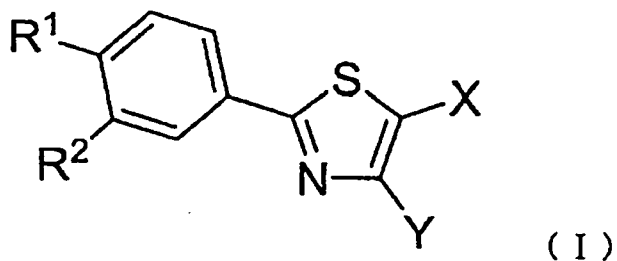
THERAPEUTIC AGENT OF DIABETES MELLITUS

(57)摘要

本發明的目的係提供一種新穎的起因於糖代謝異常疾病之治療藥或預防藥。本發明係含有下述式(I)所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽作為有效成分，起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥。



式(I)





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201334779 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：102102886

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/426 (2006.01)

C07D277/56 (2006.01)

A61P3/08 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/27 日本

2012-015351

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

國立大學法人鳥取大學 (日本) NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
TOTTORI UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：久留一郎 HISATOME, ICHIRO (JP)；辻本俊亮 TSUJIMOTO, SHUNSUKE (JP)；

白倉尚 SHIRAKURA, TAKASHI (JP)；平光伸也 HIRAMITSU, SHINYA (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 23 頁

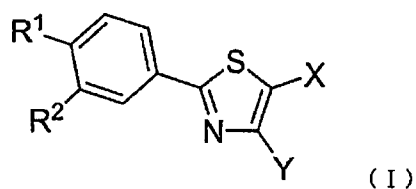
(54)名稱

糖尿病的治療藥

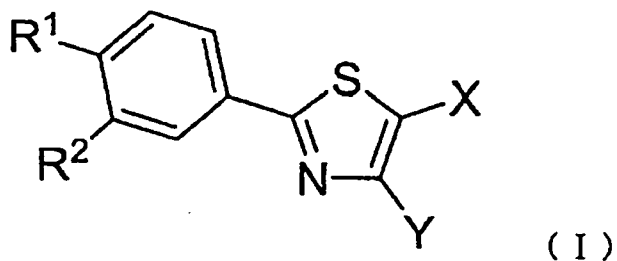
THERAPEUTIC AGENT OF DIABETES MELLITUS

(57)摘要

本發明的目的係提供一種新穎的起因於糖代謝異常疾病之治療藥或預防藥。本發明係含有下述式(I)所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽作為有效成分，起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥。



式(I)



發明摘要

※申請案號：102102886

※申請日：102 年 01 月 25 日

※IPC 分類：

A61K31/426 (2006.01)

C07D277/56 (2006.01)

A61P3/08 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

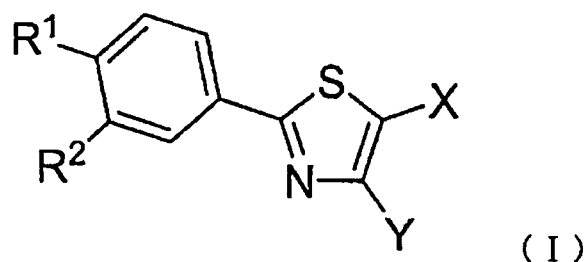
【發明名稱】(中文/英文)

糖尿病的治療藥

Therapeutic agent of diabetes mellitus

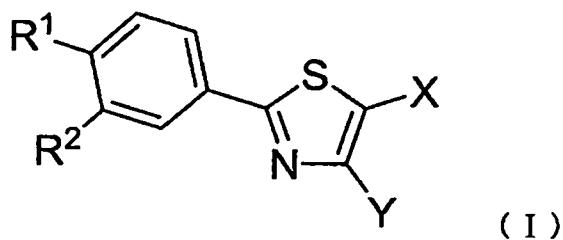
O 【中文】

本發明的目的係提供一種新穎的起因於糖代謝異常疾病之治療藥或預防藥。本發明係含有下述式 (I) 所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽作為有效成分，起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥。



【 英文 】

The purpose of the present invention is to provide a novel therapeutic or prophylactic agent for diseases caused by glucose metabolism disorders. The present invention refers to a therapeutic or prophylactic agent for diseases caused by glucose metabolism disorders comprising, as an active ingredient, a 2-phenylthiazole compound represented by the following formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof.

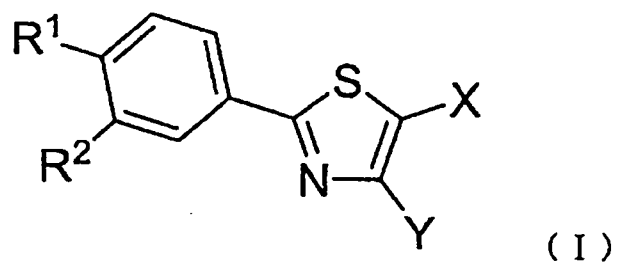
Compound 1

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(I)



發明專利說明書

【發明名稱】(中文/英文)

糖尿病的治療藥

Therapeutic agent of diabetes mellitus

【技術領域】

[0001] 本發明係關於含有式 (I) 所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽作為有效成分，為起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥。

【先前技術】

[0002] 所謂糖代謝異常，係指引起糖代謝異常的狀態，作為起因於糖代謝異常代表性疾病為糖尿病。已知於糖尿病有 1 型及 2 型糖尿病，1 型糖尿病係因胰島素作用的絕對不足，2 型糖尿病係因胰島素作用之絕對的或相對的不足造成高血糖，亦即主要症狀為隨時血糖值或糖耐量 2 小時後的血糖值、空腹時的血糖值 (FBS)、血紅素 A1c (HbA1c) 的上升代謝異常，經過長年之後引起特有的併發病。

[0003] 又，近年來不僅併發病，2 型糖尿病、以及同樣起因於糖代謝異常耐糖不良及胰島素抗性，已知成為高血壓或脂質代謝異常、肥胖以及腦心血管疾病或冠動脈疾病的高風險，而成為問題。

另一方面，黃嘌呤氧化酶抑制劑 (Xanthine oxidase 5

inhibitor)，已臨床應用作為痛風及高尿酸血症的治療藥。

[0004] 自古以來使用異嘌呤醇（Allopurinol）作為黃嘌呤氧化酶抑制劑，雖有在動物模型藉由高尿酸血症改善胰島素抗性的報告（非專利文獻 1），但並非顯示對於 2 型糖尿病患者、或其模型動物的血糖值改善效果之報告，反而在呈現高尿酸血症之老鼠，亦有具尿酸值降低作用者，卻無糖尿病的改善效果之報告（非專利文獻 2）。又，雖有表示在人類之異嘌呤醇為 2 型糖尿病指標的 HbA1c 降低作用的報告（非專利文獻 3），此報告中所使用之異嘌呤醇用量遠比通常臨床所使用的用量高。又，除了有數則通常臨床所用用量的異嘌呤醇，在糖尿病患者並未顯示糖尿病的改善效果之報告（非專利文獻 4、5）之外，因異嘌呤醇惡化糖尿病之指標的報告（非專利文獻 6、7）、或服用異嘌呤醇的患者藉由中止服用改善糖尿病指標的報告（非專利文獻 7、8）等，往往以否定者為多。

[0005] 又，作為其他黃嘌呤氧化酶抑制劑 1-（3-氰基-4-新戊基氧苯基）吡唑-4-羧酸除了尿酸降低作用之外有改善胰島素抗性及耐糖不良，但對 FBS 無效果之報告（專利文獻 1）。

[0006] 本發明所使用之 2-（3-氰基-4-異丁基氧苯基）-4-甲基-5-噁唑羧酸（一般名：Febuxostat）等 2-苯基噁唑化合物，已知具有藉由表示強力黃嘌呤氧化酶抑制作

用降低尿酸值之作用，而成爲高尿酸血症及痛風的治療藥（非專利文獻 9）。又，除了高尿酸血症及痛風之外，明顯亦可成爲腎臟病（專利文獻 2）及高血壓（專利文獻 3）等的治療藥。然而，並不知可成爲 2 型糖尿病的治療藥。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0007]

[專利文獻 1] 日本特開 2007-210978 號公報

[專利文獻 2] 日本特表 2010-509372 號公報

[專利文獻 3] 日本特表 2009-503094 號公報

[非專利文獻]

[0008]

[非專利文獻 1] American Journal of Physiology Renal Physiology 2006 ; 290 : F625-F631

[非專利文獻 2] American Journal of Physiology Renal Physiology 2009 ; 297 : F481-488

[非專利文獻 3] Blood Pressure 2011 ; 20 : 182-187

[非專利文獻 4] Biomedicine and Pharmacotherapy 2004 ; 58 : 546-550

[非專利文獻 5] Iranian Journal of Kidney Diseases 2010 ; 4(2) : 128-132

[非專利文獻 6] Journal of The Medical Association of Thailand 1991 ; 74 : 80-86

[非專利文獻 7] Diabetes Care 1998 ; 21(1) : 192-193

[非專利文獻 8] The British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2004 ; 4 : 422

[非專利文獻 9] Arthritis and Rheumatism. 2008; 59: 1540-1548

【發明內容】

[發明欲解決課題]

[0009] 本發明之目的，係提供一種新穎之起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥。

[用以解決課題之手段]

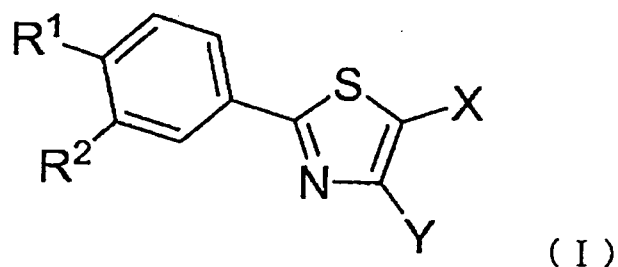
[0010] 本發明者們，對於該課題進行努力研究時，發現式（I）所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽，具有治療或預防起因於糖代謝異常疾病的效果。

亦即，本發明如以下。

（1）一種起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥，其特徵為含有下述式（I）所示之 2-苯基噻唑（Phenylthiazole）化合物或該等之醫藥上所容許之鹽：

[0011]

【化1】



[0012] (式中，

R^1 表示 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基或哌啶基，

R^2 表示硝基或氰基，

X 表示羧基或 $C_2 \sim C_7$ 烷氧基羰基，

Y 表示氫原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基)。

(2) 如(1)之治療藥或預防藥，其係起因於糖代謝異常疾病為糖尿病。

(3) 如(2)之治療藥或預防藥，其中糖尿病為2型糖尿病。

(4) 如(1)～(3)任一項之治療藥或預防藥，其中起因於糖代謝異常疾病有胰島素抗性。

(5) 如(1)～(4)任一項之治療藥或預防藥，其中起因於糖代謝異常疾病為耐糖不良。

(6) 如(1)～(5)任一項之治療藥或預防藥，其中起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥為低血糖藥。

(7) 如(1)～(6)任一項之治療藥或預防藥，其中上述式(I)所示之2-苯基噻唑化合物為2-(3-氰基-4-異丁基氧苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸或其醫藥上所容許之

鹽。

[發明之效果]

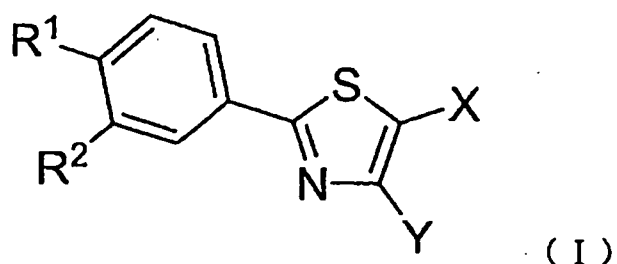
[0013] 依照本發明，藉由使用式（I）所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽，可治療或預防起因於糖代謝異常疾病。

【實施方式】

[0014] 作為在本發明之下述式（I）所示之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽，

[0015]

【化 2】



[0016] （式中，

R^1 表示 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪-1-基基或哌啶基，

R^2 表示硝基或氰基，

X 表示羧基或 $C_2 \sim C_7$ 烷氧基羰基，

Y 表示氫原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基）

，例如可列舉 2-（3-氰基-4-異丁基氧苯基）-4-甲基-5-噻唑羧酸。又，式（I）所示之化合物，可由 WO92/09279

記載之方法等、公知方法而製造。

[0017] 在上述式 (I) 中之 R^1 所謂「 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基」，例如係意味著由甲基、乙基、*n*-丙基、*n*-丁基、*n*-戊基、*n*-己基、*n*-庚基、*n*-辛基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、第三戊基、異己基、2-甲基戊基、1-乙基丁基等 $C_1 \sim C_8$ 之直鏈或分枝狀烷基與氧基所成之基，作為其適當之具體例，可列舉甲氧基、乙氧基、*n*-丙氧基、*n*-丁氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、異戊氧基、新戊基氧基等。更佳可列舉異丁基氧基。作為 R^1 較佳之基為 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基，更佳之基為異丁氧基。

[0018] 作為 R^2 較佳之基為氰基。

[0019] 在上述式 (I) 中之 X 所謂「 $C_2 \sim C_7$ 烷氧基羰基」，係意味著在前述 $R^1 C_1 \sim C_8$ 烷氧基之中由 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基與羰基所成之基，作為其適當之具體例，可列舉甲氧羰基、乙氧羰基等。作為 X 較佳之基為羧基。

[0020] 在上述式 (I) 中之 Y 所謂「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」，例如意味著甲基、乙基、*n*-丙基、*n*-丁基、*n*-戊基、*n*-己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、第三戊基、異己基、2-甲基戊基、1-乙基丁基等之 $C_1 \sim C_6$ 直鏈或分枝狀的烷基，作為其適當之具體例，可列舉甲基、乙基、丙基及異丙基等。更佳可列舉甲基。作為 Y 較佳之基為 $C_1 \sim C_6$ 烷基，更佳之基為甲基。

[0021] 在式 (I) 所示之化合物，以 2-(3-氰基-4-異

丁基氧苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸爲佳。

[0022] 在本發明所謂起因於糖代謝異常疾病，係定義爲由破壞用以保持正常血糖值之生體機能的狀態所引起疾病，包含糖尿病、胰島素抗性、耐糖不良者。

[0023] 在本發明所謂糖尿病，係定義爲因胰島素作用不足並以慢性高血糖爲主要病徵，伴隨各種特徵性代謝異常的疾病群。

[0024] 在本發明所謂 2 型糖尿病，係定義爲空腹時血糖值爲 126mg/dL 以上、於 75g 糖耐量試驗下 2 小時值爲 200mg/dL 以上、隨時血糖值 200mg/dL 以上、HbA1c 6.5%以上（NGSP 值。JDS 值時爲 6.1%以上）之任一種狀態。

[0025] 在本發明所謂耐糖不良，係定義爲空腹時血糖值爲 110mg/dL 以上、126mg/dL 未滿、於 75g 糖耐量試驗下 2 小時值爲 140mg/dL 以上、未滿 200mg/dL 之任一種狀態。

[0026] 在本發明所謂胰島素抗性，係定義爲降低組織對胰島素之反應，難以表現胰島素作用的狀態。

[0027] 上述式（I）所示之化合物，因應需要可變換爲醫藥上所容許之鹽。作爲該鹽，例如可列舉鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等無機酸之鹽；蟻酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、苯二甲酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、安息香酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、p- 甲苯

磺酸等有機酸之鹽；賴胺酸、精胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、天冬胺酸等胺基酸之鹽；鈉、鉀、鋰等鹼金屬之鹽；鈣、鎂等鹼土族金屬之鹽；鋁、鋅、鐵等金屬之鹽；甲胺、乙胺、t-辛胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、哌啶、哌嗪、吡啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N-甲基葡糖胺、參（羥甲基）胺基甲烷、N,N'-二苄基乙烯二胺等有機鹽基之鹽；鉍鹽等。

[0028] 本發明之有效成分，即使為固體製劑、半固體製劑、及液狀製劑等之任一劑形、口服劑及非口服劑（注射劑、透皮劑、洗眼劑、栓劑、經鼻劑、及吸入劑等）之任一適用製劑皆可使用。

[0029] 含有將本發明之 2-苯基噻唑化合物或該等之醫藥上所容許之鹽作為有效成分之起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥，通常使用用於製劑化之載體或賦形劑、其他添加劑而調製。作為製劑用之載體或賦形劑，可為固體或液體，例如可列舉乳糖、硬脂酸鎂、澱粉、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯樹膠、橄欖油、芝麻油、可可脂、乙二醇等或其他常用者。服藥依照錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、粉末劑、液劑等可為口服服藥、或依照靜脈注射、肌肉注射等之注射劑、栓劑、經皮等可為非口服服藥之任一形態。

[0030] 作為本發明之有效成分的服藥量，係對起因於糖代謝異常疾病、糖尿病、胰島素抗性、耐糖不良之治療或預防、或降低血糖的有效量，且可因應患者的症狀、

年齡、體重、併用療法種類、治療頻度、所期望效果的種類、或服藥法等決定。服藥可連日服藥或間歇服藥，服藥次數通常為 1~3 次／日，通常成人每 1 人、每一次 0.5~1000mg 左右（較佳為 10~120mg），每 1 日為 0.5~3000mg（較佳為 10~360mg，更佳為 10~120mg）。又，服藥次數可為 1~3 次／週，此情況，通常成人每 1 人，每 1 次 0.5~1000mg 左右。調製以滿足如此條件的製劑為佳。

[實施例]

[0031]

[實施例 1]對於負載高脂肪飲食老鼠的胰島素抗性、耐糖不良、隨時血糖值之影響的研究

為了研究對於 Febuxostat（2-（3-氰基-4-異丁基氧苯基）-4-甲基-5-噻唑羧酸）的胰島素抗性、耐糖不良、隨時血糖值，對負載高脂肪飲食的病態老鼠服藥 Febuxostat，與對照群（Vehicle 群）作比較。又，為了研究與血中尿酸值的關聯，進行血中尿酸值的測定。

<方法>

於 8 週大的雄性 C57BL/6J 老鼠，負載來自脂肪卡路里佔總卡路里比率（Fat Kcal%）為 60%的高脂肪飲食。由此使胰島素抗性、耐糖不良、及糖尿病發病。於 Febuxostat 服藥群，與開始負載高脂肪飲食的同時服藥量

成爲 $3\text{mg}/\text{kg}/\text{Day}$ ，並藉由以溶解 Febuxostat 的自來水飼養進行飲水服藥，Vehicle 群以自來水飼養。又，作爲正常動物群，用於同樣期間以通常飲食及自來水飼養的老鼠。

在負載高脂肪飲食及開始 Febuxostat 服藥 10 週後的時間點，進行用以評估隨時血糖值的評估及胰島素抗性的胰島素負載試驗。亦即，對老鼠將胰島素 $1.5\text{U}/\text{kg}$ 於腹腔內服藥，於胰島素服藥 0、30、60、90、120 分鐘後測定血糖值。又，在負載高脂肪飲食及開始 Febuxostat 服藥 12 週後時間點，爲了評估糖耐量 2 小時後之血糖值，對禁食 4 小時之老鼠將葡萄糖 $0.5\text{g}/\text{kg}$ 於腹腔內服藥，並於葡萄糖服藥 120 分鐘後測定血糖值。又，於服藥最終日進行採血，進行血中尿酸值的測定。

[0032]

< 結果 >

(i) 隨時血糖值

表 1 係表示隨時血糖值的測定結果。與正常動物群比較，在 Vehicle 群觀察到隨時血糖值上升。對於此，在 Febuxostat 群因爲觀察到隨時血糖值降低，故顯示 Febuxostat 具有糖尿病的改善效果。

[0033]

[表 1]

表 1

群	正常動物	病態動物	
		Vehicle	Febuxostat
隨時血糖值 (mg/dL)	155 ± 9	270 ± 9	244 ± 7 *

值為平均值 ± 標準誤差 (各群 n = 9 ~ 10)

* : $P < 0.05$ vs Vehicle

(由無對應之學生 t 測定)

[0034]

(ii) 胰島素負載試驗

於表 2 表示胰島素負載後血糖值的變化。與正常動物群比較，在 Vehicle 群觀察到因胰島素服藥而使血糖值的降低減弱、及胰島素服藥後之血糖值 AUC (0-2 小時) 增加，確認胰島素抗性的發病。對於此在 Febuxostat 群與 Vehicle 群比較，因為觀察到因胰島素服藥而使血糖值降低的增強及血糖值 AUC (0-2 小時) 的減少，故顯示 Febuxostat 具有胰島素抗性的改善效果。

[0035]

[表 2]

表 2

群		正常動物	病態動物	
			Vehicle	Febuxostat
對胰島素服藥前 之血糖值比例 (%)	30分	55 ± 4	75 ± 6	66 ± 4
	60分	37 ± 4	73 ± 6	62 ± 3
	90分	45 ± 4	82 ± 8	71 ± 4
	120分	51 ± 3	100 ± 8	91 ± 5
血糖值AUC (0-2小時) (mg · hr / dL)		156 ± 7	449 ± 19	371 ± 17 *

值為平均值 ± 標準誤差 (各群 n = 9 ~ 10)

* : $P < 0.05$ vs Vehicle

(由無對應之學生 t 測定)

[0036]

(iii) 糖耐量 2 小時後血糖值

於表 3 表示糖耐量 2 小時後血糖值的測定結果。與正常動物群比較，在 Vehicle 群糖耐量 2 小時後的血糖值上升，在 Febuxostat 群與 Vehicle 群比較，抑制糖耐量 2 小時後血糖值上升。據此，顯示 Febuxostat 具有耐糖不良及糖尿病的改善效果。

[0037]

[表 3]

表 3

群	正常動物	病態動物	
		Vehicle	Febuxostat
糖耐量2小時後的血糖值 (mg/dL)	185±12	468±18	396±18*

值為平均值±標準誤差（各群n=9~10）

*：P<0.05 vs Vehicle

（由無對應之學生t測定）

[0038]

(iv) 血中尿酸值

於表 4 表示血中尿酸值的測定結果。於正常動物群與 Vehicle 群之間，血中尿酸值沒有差異。對於此，確認在 Febuxostat 群中血中尿酸值降低。

[0039]

[表 4]

表 4

群	正常動物	病態動物	
		Vehicle	Febuxostat
血中尿酸值 (mg/dL)	1.0±0.1	1.0±0.1	0.7±0.1

值為平均值±標準誤差（各群n=9~10）

[0040] 從以上，顯示 Febuxostat 不僅對高尿酸血 S

症，即使在表示正常血中尿酸值的個體，具有胰島素抗性、耐糖不良、糖尿病的改善作用。

[0041]

[實施例 2]檢討對於負載高脂肪飲食老鼠之耐糖不良的影響

爲了檢討對於 Febuxostat 之耐糖不良的影響，對負載高脂肪飲食之病態老鼠服藥 Febuxostat，與對照群（Vehicle 群）比較。

< 方法 >

於 8 週大的雄性 C57BL/6J 老鼠，負載來自脂肪卡路里佔總卡路里比率（Fat Kcal%）爲 60%的高脂肪飲食。由此發病胰島素抗性、耐糖不良、及糖尿病。於 Febuxostat 服藥群，與開始負載高脂肪飲食的同時服藥量成爲 3mg/kg/Day，並藉由以溶解 Febuxostat 的自來水飼養進行飲水服藥，對照群爲以自來水飼養。

在負載高脂肪飲食及開始 Febuxostat 服藥 12 週後時間點，爲了評估耐糖不良，進行糖耐量試驗。亦即，對禁食 4 小時之老鼠將葡萄糖 0.5g/kg 於腹腔內服藥，於糖耐量服藥 0、15、30、60、90、120 分鐘後測定血糖值。

< 結果 >

表 5 係表示試驗中之血糖值。在 Febuxostat 群與 Vehicle 群比較，因爲觀察到因糖耐量後之血糖值上升減

弱，故顯示 Febuxostat 具有耐糖不良的改善效果。

[0042]

[表 5]

表 5

群		病態動物	
		Vehicle	Febuxostat
血糖值 (mg/dL)	0 分	219 ± 11	214 ± 17
	15 分	407 ± 38	368 ± 29
	30 分	429 ± 29	378 ± 26
	60 分	417 ± 50	349 ± 35
	90 分	381 ± 41	323 ± 43
	120 分	372 ± 20	279 ± 31*

值為平均值 ± 標準誤差 (各群 n = 5 ~ 6)

* : $P < 0.05$ vs Vehicle

(由無對應之學生 t 測定)

[0043]

[實施例 3] 對 Febuxostat 製劑之高尿酸血症患者的服藥

在血中尿酸值表示 7.0 mg/dL 以上之高尿酸血症患者，檢討 Febuxostat 製劑的效果。於年齡 20 歲以上表示血中尿酸值為 7.0 mg/dL 以上，以未使用降低尿酸藥之無治療糖尿病患者作為對象。惟，估計腎小球過濾率未滿 30 的患者；對 Febuxostat 製劑有過敏症既往病歷之患者；肝機能（天冬胺酸胺基轉移酶、及丙胺酸胺基轉移酶）表示服藥實施施設基準值 2 倍以上之患者；併發慢性肝疾病、惡性腫瘤、活動性感染症或炎症性疾病之患者等擔當醫師判斷為不適當之患者，成為服藥之對象外。

對該患者服藥 Febuxostat 製劑之 10mg1 日 1 次 4 週，然後增量為 20mg1 日 1 次 4 週，進而 40mg1 日 1 次 4 週。於 Febuxostat 製劑之服藥前及服藥 12 週間後測定 HbA1c、FBS 及血中尿酸值。尚且，已使用異噻呤醇之患

5

者，中止異噻呤醇之服藥，如上述服藥 Febuxostat 製劑。

於表 6 表示在服藥前及服藥 12 週間後之 HbA1c、FBS 及血中尿酸值。Febuxostat 製劑與服藥前比較，使 HbA1c、FBS 及血中尿酸值降低。

由以上之結果，Febuxostat 製劑顯示於高尿酸血症之臨床用量範圍內改善糖尿病。

[0044]

[表 6]

表 6

	服藥前		服藥12週	
	N	平均值±標準偏差	N	平均值±標準偏差
HbA1c (%)	11	6.75±1.82	10	6.58±1.90*
FBS (mg/dL)	11	140.09±70.51	10	126.90±66.10
血清尿酸值 (mg/dL)	11	8.24±0.91	11	4.43±1.37**

*: $P < 0.05$ 、**: $P < 0.0001$ 、由為對應 t 測定。

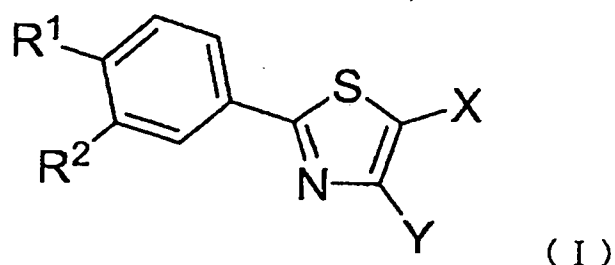
[產業上的可利用性]

[0045] 本發明可使用起因於糖代謝異常疾病的治療或預防。

申請專利範圍

1.一種起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥，其特徵為含有下述式（I）所示之 2-苯基噻唑（Phenylthiazole）化合物或該等之醫藥上所容許之鹽作為有效成分：

【化 1】



（式中， R^1 表示 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、嗎啉基、4-甲基哌嗪（Methylpiperazine）-1-基或哌啶基，

R^2 表示硝基或氰基，

X 表示羧基或 $C_2 \sim C_7$ 烷氧基羰基，

Y 表示氫原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基）。

2.如申請專利範圍第 1 項之治療藥或預防藥，其係起因於糖代謝異常疾病為糖尿病。

3.如申請專利範圍第 2 項之治療藥或預防藥，其中，糖尿病為 2 型糖尿病。

4.如申請專利範圍第 1～3 項任一項之治療藥或預防藥，其中，起因於糖代謝異常疾病具胰島素抗性。

5.如申請專利範圍第 1～4 項任一項之治療藥或預防藥，其中，起因於糖代謝異常疾病為耐糖不良。

6.如申請專利範圍第 1～5 項任一項之治療藥或預防

5

藥，其中，起因於糖代謝異常疾病的治療藥或預防藥為低血糖藥。

7.如申請專利範圍第 1～6 項任一項之治療藥或預防藥，其中，上述式（I）所示之 2-苯基噻唑化合物為 2-（3-氰基-4-異丁基氧苯基）-4-甲基-5-噻唑羧酸或其醫藥上所容許之鹽。