

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 8 月 1 日(01.08.2013)

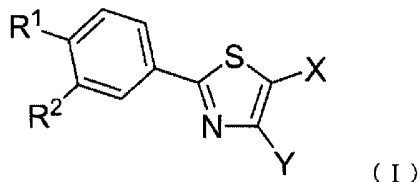


(10) 国際公開番号
WO 2013/111870 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/425 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/051627
- (22) 国際出願日: 2013 年 1 月 25 日(25.01.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-015351 2012 年 1 月 27 日(27.01.2012) JP
- (71) 出願人: 帝人ファーマ株式会社(TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP). 国立大学法人鳥取大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOTTORI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6808550 鳥取県鳥取市湖山町南 4 丁目 1 〇 1 番地 Tottori (JP).
- (72) 発明者: 久留 一郎 (HISATOME, Ichiro); 〒6838503 鳥取県米子市西町 8 6 番地 国立大学法人鳥取大学内 Tottori (JP). 辻本 俊亮 (TSUJIMOTO, Shunsuke); 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 白倉 尚 (SHIRAKURA, Takashi); 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 平光 伸也 (HIRAMITSU, Shinya); 〒4570047 愛知県名古屋市南区域下町 2 丁目 3 5 番地 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目 5 番 1 号 虎ノ門 3 7 森ビル青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病の治療薬



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel therapeutic agent or a novel prophylactic agent for diseases associated with abnormal glucose metabolism. The present invention is a therapeutic agent or a prophylactic agent for diseases associated with abnormal glucose metabolism, which comprises a 2-phenylthiazole compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、新規な糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬を提供することを目的とする。本発明は、下記式 (I) で表される 2-フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する、糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬である。

WO 2013/111870 A1

明 細 書

発明の名称：糖尿病の治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、式（１）で表される２－フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する、糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬に関する。

背景技術

[0002] 糖代謝異常とは、糖の代謝に異常をきたした状態をいい、糖代謝異常に起因する代表的な疾患として糖尿病がある。糖尿病には１型及び２型糖尿病があり、１型糖尿病はインスリン作用の絶対的な不足、２型糖尿病はインスリン作用の絶対的又は相対的な不足による高血糖、すなわち、随時血糖値や糖負荷２時間後血糖値、空腹時血糖値（ＦＢＳ）、ヘモグロビンＡ１ｃ（ＨｂＡ１ｃ）の上昇を主徴とする代謝異常であり、長年の経過の後に特有の合併症を引き起こすことが知られている。

[0003] また、近年は合併症だけではなく、２型糖尿病、並びに同じく糖代謝異常に起因する耐糖能障害及びインスリン抵抗性が、高血圧や脂質代謝異常、肥満と並び、脳心血管疾患や冠動脈疾患の高リスクとなることが知られ、問題となっている。

一方、キサンチンオキシダーゼ阻害薬は、痛風および高尿酸血症の治療薬として臨床応用されている。

[0004] キサンチンオキシダーゼ阻害薬として古くから使用されているアロプリノールは、動物モデルにおいて高尿酸血症によるインスリン抵抗性を改善する報告（非特許文献１）があるが、２型糖尿病患者や、そのモデル動物の血糖値に対して改善効果を示す報告はなく、逆に高尿酸血症を呈するマウスにおいて、尿酸値低下作用を有するものの、糖尿病の改善効果はないとする報告もある（非特許文献２）。また、ヒトにおいてアロプリノールは２型糖尿病の指標であるＨｂＡ１ｃ低下作用を示したとする報告（非特許文献３）があ

るが、この報告で用いられているアロプリノールの用量は臨床で通常用いられる用量よりもはるかに高い。また、臨床で通常用いられる用量のアロプリノールでは、糖尿病患者において糖尿病の改善効果を示さなかったとする報告が複数ある（非特許文献4、5）ほか、アロプリノールにより糖尿病の指標が悪化したとする報告（非特許文献6、7）や、アロプリノールを服用している患者が服用を中止することで糖尿病の指標が改善したとする報告（非特許文献7、8）など、むしろ否定的なものが多い。

[0005] また、他のキサンチンオキシダーゼ阻害薬として1-（3-シアノー4-ネオペンチルオキシフェニル）ピラゾール-4-カルボン酸が尿酸低下作用以外にインスリン抵抗性及び耐糖能障害を改善したが、FBSには効果がなかったとする報告がある（特許文献1）。

[0006] 本発明で用いられる2-（3-シアノー4-イソブチルオキシフェニル）-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸（一般名：フェブキソスタット）等の2-フェニルチアゾール化合物は、強力なキサンチンオキシダーゼ阻害作用を示すことで尿酸値を低下させる作用を有し、高尿酸血症及び痛風の治療薬となること（非特許文献9）が知られている。また、高尿酸血症及び痛風以外にも、腎臓病（特許文献2）及び高血圧（特許文献3）などの治療薬となり得ることが明らかとなっている。しかしながら、2型糖尿病の治療薬となり得ることは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2007-210978号公報

特許文献2：特表2010-509372号公報

特許文献3：特表2009-503094号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：American Journal of Physiology Renal Physiology 2006；290：F625-F631

非特許文献2: American Journal of Physiology Renal Physiology 2009; 297: F481-488

非特許文献3: Blood Pressure 2011; 20: 182-187

非特許文献4: Biomedicine and Pharmacotherapy 2004; 58: 546-550

非特許文献5: Iranian Journal of Kidney Diseases 2010; 4 (2): 128-132

非特許文献6: Journal of The Medical Association of Thailand 1991; 74: 80-86

非特許文献7: Diabetes Care 1998; 21 (1): 192-193

非特許文献8: The British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2004; 4: 422

非特許文献9: Arthritis and Rheumatism. 2008; 59: 1540-1548

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、新規な糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬を提供することである。

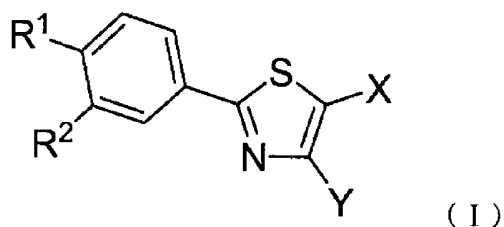
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、かかる課題について鋭意研究を行ったところ、式(1)で表される2-フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩が、糖代謝異常に起因する疾患を治療又は予防する効果を有することを見出した。

すなわち、本発明は以下である。

(1) 下記式(1)

[0011] [化1]



[0012] (式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、モルホリノ基、4-メチルピペラジーン-1-イル基又はピペリジノ基を表し、

R^2 は、ニトロ基又はシアノ基を表し、

Xは、カルボキシ基又は $C_2 \sim C_7$ アルコシカルボニル基を表し、

Yは、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。)

で表される2-フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する、糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬。

(2) 糖代謝異常に起因する疾患が、糖尿病である、(1)に記載の治療薬又は予防薬。

(3) 糖尿病が、2型糖尿病である、(2)に記載の治療薬又は予防薬。

(4) 糖代謝異常に起因する疾患が、インスリン抵抗性である、(1)～(3)のいずれかに記載の治療薬又は予防薬。

(5) 糖代謝異常に起因する疾患が、耐糖能障害である、(1)～(4)のいずれかに記載の治療薬又は予防薬。

(6) 糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬が、血糖降下薬である、(1)～(5)のいずれかに記載の治療薬又は予防薬。

(7) 上記式(1)で表される2-フェニルチアゾール化合物が、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸又はその医薬上許容される塩である、(1)～(6)のいずれか

に記載の治療薬又は予防薬。

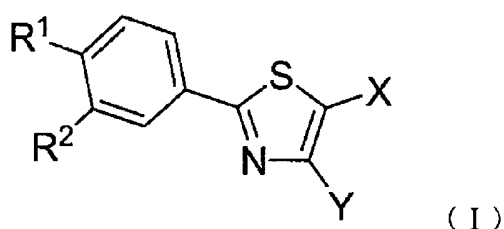
発明の効果

[0013] 本発明によると、式（１）で表される２－フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩を用いることにより、糖代謝異常に起因する疾患を治療又は予防することができる。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明における下記式（１）

[0015] [化2]



[0016] （式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、モルホリノ基、４－メチルピペラジーン－１－イル基又はピペリジノ基を表し、

R^2 は、ニトロ基又はシアノ基を表し、

X は、カルボキシ基又は $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基を表し、

Y は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。）

で表される２－フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩としては、例えば、２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸が挙げられる。また、式（１）で表される化合物は、WO 92/09279記載の方法など、公知の方法により製造することができる。

[0017] 上記式（１）中の R^1 における「 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基」とは、例えば、メチル、エチル、 n －プロピル、 n －ブチル、 n －ペンチル、 n －ヘキシル、 n －ヘプチル、 n －オクチル、イソプロピル、イソブチル、 sec －ブチル

、*tert*-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、イソヘキシル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル基などの $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分枝状のアルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ基などが挙げられる。より好ましくは、イソブチルオキシ基が挙げられる。 R^1 として好ましい基は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、より好ましい基はイソブチルオキシ基である。

[0018] R^2 として好ましい基は、シアノ基である。

[0019] 上記式(1)中のXにおける「 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基」とは、前記 R^1 における $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基のうち $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基とカルボニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが挙げられる。Xとして好ましい基は、カルボキシル基である。

[0020] 上記式(1)中のYにおける「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、イソヘキシル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル基などの $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分枝状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル基などが挙げられる。より好ましくは、メチル基が挙げられる。Yとして好ましい基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、より好ましい基はメチル基である。

[0021] 式(1)で表される化合物において、2-(3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸が好ましい。

[0022] 本発明における糖代謝異常に起因する疾患とは、血糖値を正常に保つための生体機能が破綻した状態により引き起こされる疾患であり、糖尿病、イン

スリン抵抗性、耐糖能障害を含むものとして定義される。

[0023] 本発明における糖尿病とは、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群として定義される。

[0024] 本発明における2型糖尿病とは、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、 75 g 糖負荷試験で2時間値が 200 mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dL 以上、 HbA1c 6.5% 以上（NGSP値。JDS値の場合は 6.1% 以上）のいずれかの状態として定義される。

[0025] 本発明における耐糖能障害とは、空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上、 126 mg/dL 未満、 75 g 糖負荷試験で2時間値が 140 mg/dL 以上、 200 mg/dL 未満のいずれかの状態として定義される。

[0026] 本発明におけるインスリン抵抗性とは、インスリンに対する組織の応答が低下して、インスリンの作用が発現しにくい状態として定義される。

[0027] 上記式(1)で表される化合物は、必要に応じて医薬上許容される塩に変換することができる。かかる塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸等の無機酸との塩；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩；リジン、アルギニン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸との塩；ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩；アルミニウム、亜鉛、鉄等の金属との塩；メチルアミン、エチルアミン、*t*-オクチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチルグルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

- [0028] 本発明の有効成分は、固形製剤、半固形製剤、及び液状製剤等のいずれの剤形、経口剤及び非経口剤（注射剤、経皮剤、点眼剤、坐剤、経鼻剤、及び吸入剤等）のいずれの適用製剤であっても使用することができる。
- [0029] 本発明の２－フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでもよく、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。
- [0030] 本発明の有効成分の投与量としては、糖代謝異常に起因する疾患、糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能障害の治療又は予防、又は血糖降下に有効な量であり、かつ、患者の症状、年齢、体重、併用療法の種類、治療の頻度、望まれる効果の種類、あるいは投与法等に応じて定めることができる。投与は、連日投与又は間歇的に投与しても良く、投与回数は、通常１～３回／日であり、通常成人１人あたり、１回につき０．５～１０００ｍｇ程度（好ましくは１０～１２０ｍｇ）であり、１日あたり０．５～３０００ｍｇ（好ましくは１０～３６０ｍｇ、より好ましくは１０～１２０ｍｇ）である。また、投与回数は、１～３回／週でもよく、この場合、通常成人１人あたり、１回につき０．５～１０００ｍｇ程度とする。このような条件を満足するように製剤を調製するのが好ましい。

実施例

- [0031] [実施例１] 高脂肪食負荷マウスのインスリン抵抗性、耐糖能障害、随時血糖値に対する影響の検討

フェブキソスタット（２－（３－シアノー４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸）のインスリン抵抗性、耐糖能

障害、随時血糖値に対する影響を検討するために、高脂肪食を負荷した病態マウスにフェブキソスタットを投与し、対照群（V e h i c l e群）と比較した。また、血中尿酸値との関連を検討するため、血中尿酸値の測定を行った。

<方法>

8週の雄性C 5 7 B L / 6 Jマウスに、総カロリーに占める脂肪由来カロリーの比率（F a t K c a l %）が60%の高脂肪食を負荷した。これによりインスリン抵抗性、耐糖能障害、及び糖尿病が発症する。フェブキソスタット投与群には、高脂肪食負荷開始と同時に投与量が3 m g / k g / D a yとなるようにフェブキソスタットを溶解させた水道水で飼育することによる飲水投与を行い、V e h i c l e群は水道水で飼育した。また、正常動物群として、通常食及び水道水で同様の期間飼育したマウスを用いた。

高脂肪食負荷及びフェブキソスタット投与開始から10週間後の時点で、随時血糖値の評価及びインスリン抵抗性を評価するためのインスリン負荷試験を行った。すなわち、マウスにインスリン1.5 U / k gを腹腔内に投与し、インスリン投与0、30、60、90、120分後に血糖値を測定した。また、高脂肪食負荷及びフェブキソスタット投与開始から12週間後の時点で、糖負荷2時間後血糖値を評価するために、4時間絶食したマウスにグルコース0.5 g / k gを腹腔内投与し、グルコース投与120分後に血糖値を測定した。また、投与最終日に採血を行い、血中尿酸値の測定を行った。

[0032] <結果>

(i) 随時血糖値

表1に随時血糖値の測定結果を示す。正常動物群と比較してV e h i c l e群では随時血糖値の上昇がみられた。これに対し、フェブキソスタット群では随時血糖値の低下が観察されたことから、フェブキソスタットが糖尿病の改善効果を有することが示唆された。

[0033]

[表1]

表 1

群	正常動物	病態動物	
		V e h i c l e	フェブキソスタット
随時血糖値 (mg/dL)	1 5 5 ± 9	2 7 0 ± 9	2 4 4 ± 7 *

値は平均値±標準誤差（各群 n = 9 ~ 1 0）

* : $P < 0.05$ vs V e h i c l e
（対応のないスチューデント t 検定による）

[0034] (i i) インスリン負荷試験

表 2 にインスリン負荷後の血糖値の変化を示す。正常動物群と比較して、V e h i c l e 群ではインスリン投与による血糖値低下の減弱、及びインスリン投与後の血糖値 A U C（0 - 2 時間）の増加が観察され、インスリン抵抗性の発症が確認された。これに対しフェブキソスタット群では V e h i c l e 群と比較してインスリン投与による血糖値低下の増強及び血糖値 A U C（0 - 2 時間）の減少が観察されていたことから、フェブキソスタットがインスリン抵抗性の改善効果を有することが示唆された。

[0035] [表2]

表 2

群		正常動物	病態動物	
			V e h i c l e	フェブキソスタット
インスリン投与前の 血糖値に対する割合 (%)	3 0 分	5 5 ± 4	7 5 ± 6	6 6 ± 4
	6 0 分	3 7 ± 4	7 3 ± 6	6 2 ± 3
	9 0 分	4 5 ± 4	8 2 ± 8	7 1 ± 4
	1 2 0 分	5 1 ± 3	1 0 0 ± 8	9 1 ± 5
血糖値 A U C（0 - 2 時間） (mg · hr / d L)		1 5 6 ± 7	4 4 9 ± 1 9	3 7 1 ± 1 7 *

値は平均値±標準誤差（各群 n = 9 ~ 1 0）

* : $P < 0.05$ vs V e h i c l e
（対応のないスチューデント t 検定による）

[0036] (i i i) 糖負荷 2 時間後血糖値

表 3 に糖負荷 2 時後の血糖値の測定結果を示す。正常動物群と比較して、V e h i c l e 群では糖負荷 2 時間後の血糖値が上昇しているが、フェブキ

ソスタット群ではV e h i c l e群と比較して糖負荷2時間後の血糖値上昇が抑制されていた。よって、フェブキシソスタットが耐糖能障害及び糖尿病の改善効果を有することが示唆された。

[0037] [表3]

表 3

群	正常動物	病態動物	
		V e h i c l e	フェブキシソスタット
糖負荷2時間後血糖値 (mg/dL)	185 ± 12	468 ± 18	396 ± 18 *

値は平均値±標準誤差（各群 n = 9 ~ 10）

* : $P < 0.05$ vs V e h i c l e

（対応のないスチューデント t 検定による）

[0038] (i v) 血中尿酸値

表4に血中尿酸値の測定結果を示す。正常動物群とV e h i c l e群との間に血中尿酸値に差はなかった。これに対しフェブキシソスタット群では血中尿酸値の低下が確認された。

[0039] [表4]

表 4

群	正常動物	病態動物	
		V e h i c l e	フェブキシソスタット
血中尿酸値 (mg/dL)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.7 ± 0.1

値は平均値±標準誤差（各群 n = 9 ~ 10）

[0040] 以上のことから、フェブキシソスタットは高尿酸血症のみならず、正常血中尿酸値を示す個体においてもインスリン抵抗性、耐糖能障害、糖尿病の改善作用を有することが示唆された。

[0041] [実施例2] 高脂肪食負荷マウスの耐糖能障害に対する影響の検討

フェブキシソスタットの耐糖能障害に対する影響を検討するために、高脂肪食を負荷した病態マウスにフェブキシソスタットを投与し、対照群（V e h i c l e群）と比較した。

<方法>

8週の雄性C57BL/6Jマウスに、総カロリーに占める脂肪由来カロリーの比率（Fat Kcal%）が60%の高脂肪食を負荷した。これによりインスリン抵抗性、耐糖能障害、及び糖尿病を発症する。フェブキソスタット群には高脂肪食負荷開始と同時に、投与量が3mg/kg/dayとなるようにフェブキソスタットを溶解させた水道水で飼育することで飲水投与を行い、対照群は水道水で飼育した。

高脂肪食負荷及びフェブキソスタット投与開始から12週間後の時点で、耐糖能障害を評価するために、糖負荷試験を行った。すなわち、4時間絶食したマウスにグルコース0.5g/kgを腹腔内投与し、糖負荷投与0、15、30、60、90、120分後に血糖値を測定した。

<結果>

表5に試験中の血糖値を示す。フェブキソスタット群ではVehicle群と比較して糖負荷後の血糖値の上昇が減弱していたことから、フェブキソスタットが耐糖能障害の改善効果を有することが示唆された。

[0042] [表5]

表5

群		病態動物	
		Vehicle	フェブキソスタット
血糖値 (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*

値は平均値±標準誤差（各群n=5～6）

*: $P < 0.05$ vs Vehicle
（対応のないステューデントt検定による）

[0043] [実施例3] フェブキソスタット製剤の高尿酸血症患者への投与

血中尿酸値が7.0 mg/dL以上を示す高尿酸血症患者において、フェブキソスタット製剤の効果を検討した。年齢が20歳以上で血中尿酸値が7.0 mg/dL以上を示し、尿酸低下薬を使用していない無治療の糖尿病患者を対象とした。但し、推定糸球体濾過率が30未満の患者；フェブキソ

スタット製剤に過敏症の既往歴がある患者；肝機能（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ）が投与実施施設基準値の2倍以上を示す患者；慢性肝疾患、悪性腫瘍、活動性の感染症もしくは炎症性疾患を合併する患者等の担当医師が不相当と判断する患者は投与の対象外とした。

当該患者にフェブキソスタット製剤の10mgを1日1回4週間、その後20mgに増量して1日1回4週間、更に40mgを1日1回4週間投与した。フェブキソスタット製剤の投与前及び投与12週間後にHbA1c、FBS及び血中尿酸値を測定した。なお、アロプリノールを使用していた患者は、アロプリノールの投与を中止して、上述のようにフェブキソスタット製剤を投与した。

表6に投与前及び投与12週間後におけるHbA1c、FBS及び血中尿酸値を示した。フェブキソスタット製剤は、投与前と比較して、HbA1c、FBS及び血中尿酸値を低下させた。

以上の結果により、フェブキソスタット製剤が、高尿酸血症の臨床用量の範囲内で糖尿病を改善することが示された。

[0044] [表6]

表6

	投与前		投与12週	
	N	平均値±標準偏差	N	平均値±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
血清尿酸値 (mg/dL)	11	8.24±0.91	11	4.43±1.37**

*: $P < 0.05$ 、**: $P < 0.0001$ 、対応のあるt検定による。

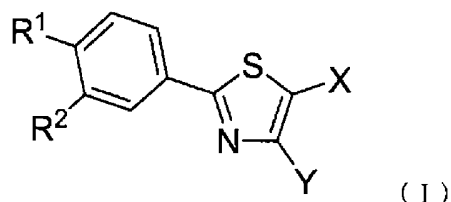
産業上の利用可能性

[0045] 本発明は、糖代謝異常に起因する疾患の治療又は予防に使用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (1)

[化1]



(式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、モルホリノ基、4-メチルピペラジーン-1-イル基又はピペリジノ基を表し、

R^2 は、ニトロ基又はシアノ基を表し、

X は、カルボキシ基又は $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基を表し、

Y は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。)

で表される2-フェニルチアゾール化合物又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する、糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬。

[請求項2] 糖代謝異常に起因する疾患が、糖尿病である、請求項1に記載の治療薬又は予防薬。

[請求項3] 糖尿病が、2型糖尿病である、請求項2に記載の治療薬又は予防薬。

[請求項4] 糖代謝異常に起因する疾患が、インスリン抵抗性である、請求項1～3のいずれか1項に記載の治療薬又は予防薬。

[請求項5] 糖代謝異常に起因する疾患が、耐糖能障害である、請求項1～4のいずれか1項に記載の治療薬又は予防薬。

[請求項6] 糖代謝異常に起因する疾患の治療薬又は予防薬が、血糖降下薬である、請求項1～5のいずれか1項に記載の治療薬又は予防薬。

[請求項7] 上記式（１）で表される２－フェニルチアゾール化合物が、２－（３－シアノ－４－イソブチルオキシフェニル）－４－メチル－５－チアゾールカルボン酸又はその医薬上許容される塩である、請求項１～６のいずれか１項に記載の治療薬又は予防薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/425(2006.01) i, A61P3/10(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)

A61K31/00-31/80, A61P3/10

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN) ,
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	MACDONALD, P. et al, Febuxostat (FEB) vs. Allopurinol (ALLO) in treating the hyperuricemia of gout in diabetic patients, Pharmacotherapy, 2011, Vol.31, No.10, p.381e, entire text	1-4, 6, 7 5
X A	BECKER, M.A. et al, Febuxostat (vs. Allopurinol) In Treating the Hyperuricemia of Gout In Diabetic Patients, Arthritis & Rheumatism, 2011, Vol.63, No.10, p.S399, entire text	1-4, 6, 7 5
Y	JP 2007-210978 A (Hiroshima University), 23 August 2007 (23.08.2007), abstract; claim 1; examples; paragraphs [0004], [0007], [0016] (Family: none)	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

“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

12 February, 2013 (12.02.13)

Date of mailing of the international search report

26 February, 2013 (26.02.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051627

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 1992/009279 A1 (Teijin Ltd.), 11 June 1992 (11.06.1992), entire text; particularly, claims; paragraph of 'pharmacological test' & EP 513379 A1 & US 5614520 A	1-7
X	JP 2009-501795 A (University of Florida Research Foundation, Inc.), 22 January 2009 (22.01.2009), abstract; claims 1, 25, 27 to 29; paragraphs [0011] to [0015], [0017], [0125]; examples; particularly, paragraphs [0089] to [0091]; fig. 9 to 11; "Brief Description of the Drawings" & WO 2007/018687 A1 & EP 1919472 A & US 2010/0120796 A1	1-7
P,X P,Y	CANTU-MEDELLIN,N. et al, Manipulation of Xanthine Oxidase-Derived Reactive Species Reduces Obesity-Induced Inflammation and Impairment of Glucose Tolerance, Free Radical Biology & Medicine, 2012.11, Vol.53, Suppl., p.S95-S96	1,5-7 2-4
A	WO 2006/012438 A2 (UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INC.), 02 February 2006 (02.02.2006), & EP 1778261 A2 & US 2008/0096904 A1	1-7
A	WO 2011/162390 A1 (Teijin Pharma Ltd.), 29 December 2011 (29.12.2011), & UY 33468 A & TW 201215389 A	1-7
A	SONI,J.P. et al, Febuxostat: the new generation novel xanthine oxidase inhibitors, Internationale Pharmaceutica Scientia, 2011, Vol.1, No.1, p.107-115	1-7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/425 (2006.01) i, A61P3/10 (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（I P C））

Int.Cl. A61K31/00-31/80, A61P3/10

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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）

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

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 A	MACDONALD, P. et al, Febuxostat (FEB) vs. Allopurinol (ALLO) in treating the hyperuricemia of gout in diabetic patients, Pharmacotherapy, 2011, Vol.31, No.10, p.381e 全文	1-4, 6, 7 5
X A	BECKER, M. A. et al, Febuxostat (vs. Allopurinol) In Treating the Hyperuricemia of Gout In Diabetic Patients, Arthritis & Rheumatism, 2011, Vol.63, No.10, p.S399 全文	1-4, 6, 7 5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。

 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

1 2 . 0 2 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 2 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

荒巻 真介

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

4 7 6 4

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
Y	JP 2007-210978 A (国立大学法人広島大学) 2007.08.23, (ファミリーなし) 要約, 請求項 1, 実施例, 【0004】 , 【0007】 , 【0016】	1-7
Y	WO 1992/009279 A1 (帝人株式会社) 1992.06.11, & EP 513379 A1 & US 5614520 A 全文、特に特許請求の範囲及び「薬理試験」の項	1-7
X	JP 2009-501795 A (ユニバーシティ オブ フロリダ リサーチフ アウンデーション インコーポレイティッド) 2009.01.22, & WO 2007/018687 A1 & EP 1919472 A & US 2010/0120796 A1 要約、請求項 1, 25, 27-29, 【0011】 - 【0015】 , 【0017】 , 【0125】 実施例, 特に 【0089】 - 【0091】 及び図 9-11、並びに図面の簡単な 説明	1-7
P, X P, Y	CANTU-MEDELLIN, N. et al, Manipulation of Xanthine Oxidase-Derived Reactive Species Reduces Obesity-Induced Inflammation and Impairment of Glucose Tolerance, Free Radical Biology & Medicine, 2012.11, Vol.53, Suppl., p. S95-S96	1, 5-7 2-4
A	WO 2006/012438 A2 (UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INC.) 2006.02.02, & EP 1778261 A2 & US 2008/0096904 A1	1-7
A	WO 2011/162390 A1 (帝人ファーマ株式会社) 2011.12.29, & UY 33468 A & TW 201215389 A	1-7
A	SONI, J.P. et al, Febuxostat: the new generation novel xanthine oxidase inhibitors, Internationale Pharmaceutica Scientia, 2011, Vol.1, No.1, p. 107-115	1-7



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104066430 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201380006730. 6

代理人 庞立志 权陆军

(22) 申请日 2013. 01. 25

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/425(2006. 01)

2012-015351 2012. 01. 27 JP

A61P 3/10(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 07. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/051627 2013. 01. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/111870 JA 2013. 08. 01

(71) 申请人 帝人制药株式会社

地址 日本东京都

申请人 国立大学法人鸟取大学

(72) 发明人 久留一郎 辻本俊亮 白仓尚

平光伸也

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

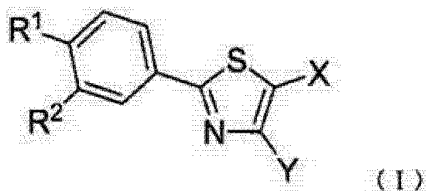
权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

糖尿病的治疗药

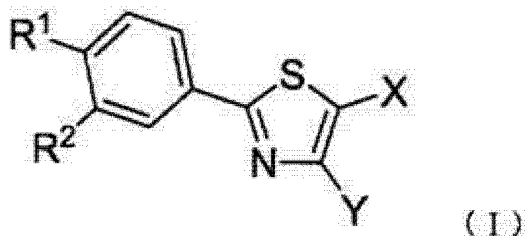
(57) 摘要

本发明的目的是提供新型的起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药。本发明是含有下式(I)所示的2-苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分的起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药。



1. 起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药,其含有下式(I)所示的 2- 苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分,

[化 1]



式中,

R^1 表示 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、吗啉代基、4- 甲基哌嗪 -1- 基或哌啶子基,

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 表示氢原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

2. 权利要求 1 所述的治疗药或预防药,其中,起因于糖代谢异常的疾病为糖尿病。

3. 权利要求 2 所述的治疗药或预防药,其中,糖尿病为 II 型糖尿病。

4. 权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的治疗药或预防药,其中,起因于糖代谢异常的疾病为胰岛素抗性。

5. 权利要求 1 ~ 4 中任一项所述的治疗药或预防药,其中,起因于糖代谢异常的疾病为糖耐量减低。

6. 权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的治疗药或预防药,其中,起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药为降血糖药。

7. 权利要求 1 ~ 6 中任一项所述的治疗药或预防药,其中,上述式(I)所示的 2- 苯基噻唑化合物是 2- (3- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸或其药学上可接受的盐。

糖尿病的治疗药

技术领域

[0001] 本发明涉及含有式(I)所示的 2- 苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分的起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药。

背景技术

[0002] 糖代谢异常是指在糖的代谢中引起异常的状态,作为起因于糖代谢异常的代表性疾病,有糖尿病。已知糖尿病有 I 型和 II 型糖尿病, I 型糖尿病是胰岛素作用的绝对不足所致的高血糖, II 型糖尿病是胰岛素作用的绝对或相对不足所致的高血糖,即,是以随时血糖值、糖负荷 2 小时后血糖值、空腹时血糖值(FBS)、血红蛋白 A1c (HbA1c)的上升为主要特征的代谢异常,在经过长年后会引起特有的并发症。

[0003] 此外近年来,不仅并发症,而且 II 型糖尿病、以及同样起因于糖代谢异常的糖耐量减低和胰岛素抗性也已知会形成高血压、脂质代谢异常、肥胖以及心脑血管疾病、冠状动脉疾病的高风险,也成为问题。

[0004] 另一方面,黄嘌呤氧化酶抑制剂已被临床用作痛风和高尿酸血症的治疗药。

[0005] 据报道,自古以来被用作黄嘌呤氧化酶抑制剂的别嘌呤醇在动物模型中会改善高尿酸血症所致的胰岛素抗性(非专利文献 1),但还没有对 II 型糖尿病患者或其模型动物的血糖值显示改善效果,反而还报道了在呈现高尿酸血症的小鼠中,虽然具有尿酸值降低作用,但没有糖尿病的改善效果(非专利文献 2)。此外,虽然有在人体中别嘌呤醇显示出作为 II 型糖尿病指标的 HbA1c 降低作用的报道(非专利文献 3),但该报道中使用的别嘌呤醇的用量远高于临床上通常所用的用量。此外,有多个报道表明临床上通常所用的用量的别嘌呤醇在糖尿病患者中没有显示出糖尿病的改善效果(非专利文献 4、5),另外反而多是否定性的报道:由于别嘌呤醇而使糖尿病指标恶化的报道(非专利文献 6、7)、服用别嘌呤醇的患者通过终止服用而改善了糖尿病指标的报道(非专利文献 7、8)等。

[0006] 此外,据报道,作为其它黄嘌呤氧化酶抑制剂的 1- (3- 氰基 -4- 新戊基氧基苯基) 吡唑 -4- 甲酸除了尿酸降低作用以外,还改善了胰岛素抗性和糖耐量减低,但对 FBS 没有效果(专利文献 1)。

[0007] 本发明中所用的 2- (3- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸(常用名: 非布索坦(febuxostat))等 2- 苯基噻唑化合物已知由于显示强效的黄嘌呤氧化酶抑制作用而具有降低尿酸值的作用,因而作为高尿酸血症和痛风的治疗药(非专利文献 9)。此外,除了高尿酸血症和痛风以外,还明确可以作为肾病(专利文献 2)和高血压(专利文献 3)等的治疗药。然而,尚不知道可以作为 II 型糖尿病的治疗药。

[0008] 现有技术文献

专利文献

专利文献 1:日本特开 2007-210978 号公报

专利文献 2:日本特表 2010-509372 号公报

专利文献 3:日本特表 2009-503094 号公报

非专利文献

非专利文献 1: American Journal of Physiology Renal Physiology 2006 ;
290 :F625-F631

非专利文献 2: American Journal of Physiology Renal Physiology 2009 ;
297 :F481-488

非专利文献 3: Blood Pressure 2011 ;20 :182-187

非专利文献 4: Biomedicine and Pharmacotherapy 2004 ;58 :546-550

非专利文献 5: Iranian Journal of Kidney Diseases 2010 ;4 (2):128-132

非专利文献 6: Journal of The Medical Association of Thailand 1991 ;
74 :80-86

非专利文献 7: Diabetes Care 1998 ;21 (1):192-193

非专利文献 8: The British Journal of Diabetes & Vascular Disease
2004 ;4 :422

非专利文献 9: Arthritis and Rheumatism. 2008;59:1540-1548。

发明内容

[0009] 发明要解决的问题

本发明的目的是提供新型的起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药。

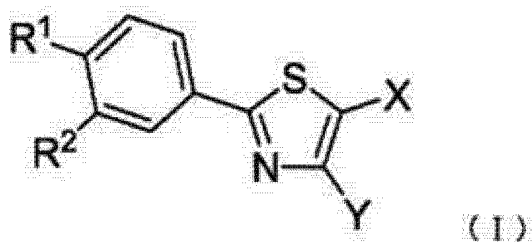
[0010] 用于解决问题的方法

本发明人对上述问题进行了深入研究, 结果发现, 式(I)所示的 2- 苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐具有治疗或预防起因于糖代谢异常的疾病的效果。

[0011] 即, 本发明如下所述。

[0012] (1) 起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药, 其含有下式(I)所示的 2- 苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分,

[化 1]



式中,

R¹ 表示 C₁ ~ C₈ 烷氧基、吗啉代基、4- 甲基哌嗪 -1- 基或哌啶子基,

R² 表示硝基或氰基,

X 表示羧基或 C₂ ~ C₇ 烷氧基羰基,

Y 表示氢原子或 C₁ ~ C₆ 烷基。

[0013] (2) (1) 所述的治疗药或预防药, 其中, 起因于糖代谢异常的疾病为糖尿病。

[0014] (3) (2) 所述的治疗药或预防药, 其中, 糖尿病为 II 型糖尿病。

[0015] (4) (1) ~ (3) 中任一项所述的治疗药或预防药, 其中, 起因于糖代谢异常的疾病为胰岛素抗性。

[0016] (5) (1) ~ (4) 中任一项所述的治疗药或预防药, 其中, 起因于糖代谢异常的疾病为糖耐量减低。

[0017] (6) (1) ~ (5) 中任一项所述的治疗药或预防药, 其中, 起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药为降血糖药。

[0018] (7) (1) ~ (6) 中任一项所述的治疗药或预防药, 其中, 上述式(I)所示的 2- 苯基噻唑化合物是 2- (3- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸或其药学上可接受的盐。

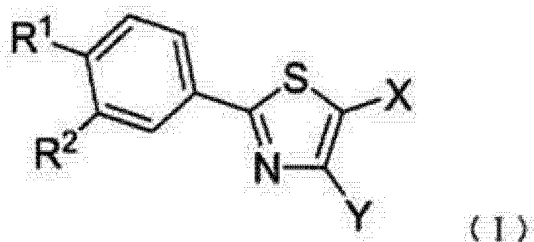
[0019] 发明效果

根据本发明, 通过使用式(I) 所示的 2- 苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐, 可以治疗或预防起因于糖代谢异常的疾病。

具体实施方式

[0020] 作为本发明中的下式(I)

[化 2]



(式中,

R^1 表示 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、吗啉代基、4- 甲基哌嗪 -1- 基或哌啶子基,

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 表示氢原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基)

所示的 2- 苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐, 可举出例如 :2- (3- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸。此外, 式(I) 所示的化合物可通过 W092/09279 记载的方法等公知方法来制造。

[0021] 上述式(I)中, R^1 中的“ $C_1 \sim C_8$ 烷氧基”意指包含例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、叔戊基、异己基、2- 甲基戊基、1- 乙基丁基等 $C_1 \sim C_8$ 的直链或分支状的烷基与氧基的基团, 作为其优选具体例, 可举出 :甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、正丁基氧基、异丙基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基、叔丁基氧基、异戊基氧基、新戊基氧基等。更优选可举出异丁基氧基。作为 R^1 , 优选的基团为 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基, 更优选的基团为异丁基氧基。

[0022] 作为 R^2 , 优选的基团为氰基。

[0023] 上述式(I)中, X中的“ $C_2 \sim C_7$ 烷氧基羰基”意指包含前述 R^1 中的 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基中的 $C_1 \sim C_6$ 的烷氧基与羰基的基团, 作为其优选具体例, 可举出甲氧基羰基、乙氧基羰基等。作为 X, 优选的基团为羧基。

[0024] 上述式(I)中, Y中的“ $C_1 \sim C_6$ 烷基”意指例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、叔戊基、异己基、2-甲基戊基、1-乙基丁基等 $C_1 \sim C_6$ 的直链或分支状的烷基, 作为其优选具体例, 可举出甲基、乙基、丙基和异丙基等。更优选可举出甲基。作为 Y, 优选的基团为 $C_1 \sim C_6$ 烷基, 更优选的基团为甲基。

[0025] 式(I)所示的化合物中, 优选 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸。

[0026] 本发明中的起因于糖代谢异常的疾病定义为由于用以将血糖值保持正常的机体功能破坏的状态而引起的疾病, 包括糖尿病、胰岛素抗性、糖耐量减低。

[0027] 本发明中的糖尿病被定义为以胰岛素作用的不足所致的慢性高血糖为主要特征、且伴随各种特征性代谢异常的疾病组。

[0028] 本发明中的 II 型糖尿病被定义为空腹时血糖值为 126mg/dL 以上、75g 糖负荷试验中 2 小时值为 200mg/dL 以上、随时血糖值为 200mg/dL 以上、HbA1c 为 6.5% 以上(为 NGSP 值。为 JDS 值时则是 6.1% 以上)中的任一状态。

[0029] 本发明中的糖耐量减低被定义为空腹时血糖值为 110mg/dL 以上且小于 126mg/dL、75g 糖负荷试验中 2 小时值为 140mg/dL 以上且小于 200mg/dL 中的任一状态。

[0030] 本发明中的胰岛素抗性被定义为组织对胰岛素的应答降低, 胰岛素的作用难以体现的状态。

[0031] 上述式(I)所示的化合物可根据需要转换为药学上可接受的盐。作为所述盐, 可举出例如: 与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等无机酸的盐; 与甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐; 与赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、谷氨酸、天冬氨酸等氨基酸的盐; 与钠、钾、锂等碱金属的盐; 与钙、镁等碱土类金属的盐; 与铝、锌、铁等金属的盐; 与甲基胺、乙基胺、叔辛基胺、二乙基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙二胺、哌啶、哌嗪、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己基胺、二环己基胺、N-甲基葡糖胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N, N'-二苄基乙二胺等有机碱的盐; 铵盐等。

[0032] 本发明的有效成分即使是固体制剂、半固体制剂和液状制剂等任意剂型, 口服剂和非口服剂(注射剂、透皮剂、滴眼剂、栓剂、经鼻剂、和吸入剂等)的任一适用制剂也可以使用。

[0033] 含有本发明的 2-苯基噻唑化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分的起因于糖代谢异常的疾病的治疗药或预防药可以使用通常制剂化中所用的载体或赋形剂、其它添加剂来制备。作为制剂用的载体或赋形剂, 固体或液体均可, 可举出例如: 乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、芝麻油、可可脂、乙二醇等或其它常用的那些。给药可以是利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液剂等的口服给药, 或者是利用静注、肌注等的注射剂、栓剂、透皮等非口服给药的任一形态。

[0034] 本发明的有效成分的给药量是对起因于糖代谢异常的疾病、糖尿病、胰岛素抗性、

糖耐量减低的治疗或预防有效的量,或者是对降血糖有效的量,并且可以根据患者的症状、年龄、体重、并用疗法的种类、治疗的频率、期望效果的种类、或给药方法等来确定。给药可以连日给药或间歇地给药,给药次数通常为1~3次/天,通常成人每1人,每1次为0.5~1000mg左右(优选10~120mg)、每1天为0.5~3000mg(优选10~360mg、更优选10~120mg)。此外,给药次数可以是1~3次/周,此时,通常成人每1人,每1次为0.5~1000mg左右。优选以满足上述条件的方式来制备制剂。

实施例

[0035] [实施例1]对高脂肪膳食负荷小鼠的胰岛素抗性、糖耐量减低、随时血糖值的影响的研究

为了研究非布索坦(2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸)对胰岛素抗性、糖耐量减低、随时血糖值的影响,对负荷了高脂肪膳食的病态小鼠给予非布索坦,并与对照组(介质组)比较。此外,为了研究与血中尿酸值的关系,进行了血中尿酸值的测定。

[0036] <方法>

使8周的雄性C57BL/6J小鼠负荷来源于脂肪的卡路里在总卡路里中所占的比率(Fat Kcal%)为60%的高脂肪膳食。藉此造成胰岛素抗性、糖耐量减低和糖尿病的发病。对于非布索坦给药组,在高脂肪膳食负荷开始的同时,以给药量为3mg/kg/Day的方式用溶解有非布索坦的自来水来饲养,由此进行饮水给药,介质组用自来水饲养。此外,作为正常动物组,使用以通常膳食和自来水进行了相同期间饲养的小鼠。

[0037] 在高脂肪膳食负荷和非布索坦给药开始起10周后的时刻,进行用于评价随时血糖值和胰岛素抗性的胰岛素负荷试验。即,对小鼠腹腔内给予胰岛素1.5U/kg,并在胰岛素给药0、30、60、90、120分钟后测定血糖值。此外,在高脂肪膳食负荷和非布索坦给药开始起12周后的时刻,为了评价糖负荷2小时后血糖值,对禁食4小时的小鼠腹腔内给予葡萄糖0.5g/kg,在葡萄糖给药120分钟后测定血糖值。此外,在给药最终日进行采血,进行血中尿酸值的测定。

[0038] <结果>

(i)随时血糖值

表1示出随时血糖值的测定结果。与正常动物组相比,介质组中观察到随时血糖值的上升。与之相对,非布索坦组中观察到随时血糖值的降低,因而暗示非布索坦具有糖尿病的改善效果。

[0039] [表1]

组	正常动物	病态动物	
		介质	非布索坦
随时血糖值 (mg/dL)	155±9	270±9	244±7*

值为平均值±标准误差(各组n=9~10)

*:P<0.05 VS 介质

(使用独立样本 Student T 检验)。

[0040] (ii) 胰岛素负荷试验

表 2 示出胰岛素负荷后的血糖值的变化。与正常动物组相比,介质组中观察到胰岛素给药所致的血糖值降低的减弱、和胰岛素给药后的血糖值 AUC (0-2 小时) 的增加,确认到胰岛素抗性的发病。与之相对,在非布索坦组中,与介质组相比,观察到胰岛素给药所致的血糖值降低的增强和血糖值 AUC (0-2 小时) 的减少,因而暗示非布索坦具有胰岛素抗性的改善效果。

[0041] [表 2]

表2

组		正常动物	病态动物	
			介质	非布索坦
相对于胰岛素给药前的 血糖值的比例 (%)	30分钟	55 ± 4	75 ± 6	66 ± 4
	60分钟	37 ± 4	73 ± 6	62 ± 3
	90分钟	45 ± 4	82 ± 8	71 ± 4
	120分钟	51 ± 3	100 ± 8	91 ± 5
血糖值AUC (0~2小时) (mg · hr / dL)		156 ± 7	449 ± 19	371 ± 17 *

值为平均值 ± 标准误差 (各组 n=9 ~ 10)

* :P < 0.05 VS 介质

(使用独立样本 Student T 检验)。

[0042] (iii) 糖负荷 2 小时后的血糖值

表 3 示出糖负荷 2 小时后的血糖值的测定结果。与正常动物组相比,介质组中糖负荷 2 小时后的血糖值上升,但非布索坦组中,与介质组相比,糖负荷 2 小时后的血糖值上升受到抑制。所以,暗示非布索坦具有糖耐量减低和糖尿病的改善效果。

[0043] [表 3]

表3

组	正常动物	病态动物	
		介质	非布索坦
糖负荷2小时后的血糖值 (mg / dL)	185 ± 12	468 ± 18	396 ± 18 *

值为平均值 ± 标准误差 (各组 n=9 ~ 10)

* :P < 0.05 VS 介质

(使用独立样本 Student T 检验)。

[0044] (iv) 血中尿酸值

表 4 示出血中尿酸值的测定结果。正常动物组与介质组之间在血中尿酸值方面没有差异。与之相对,非布索坦组中确认到血中尿酸值的降低。

[0045] [表 4]

表4

组	正常动物	病态动物	
		介质	非布索坦
血中尿酸值 (mg/dL)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.7 ± 0.1

值为平均值 ± 标准误差 (各组 n=9 ~ 10)。

[0046] 如上所述,暗示非布索坦不仅对显示高尿酸血症的个体、而且对显示正常血中尿酸值的个体也具有胰岛素抗性、糖耐量减低、糖尿病的改善作用。

[0047] [实施例 2] 对高脂肪膳食负荷小鼠的糖耐量减低的影响的研究

为了研究非布索坦对糖耐量减低的影响,对负荷了高脂肪膳食的病态小鼠给予非布索坦,并与对照组(介质组)进行比较。

[0048] <方法>

使 8 周的雄性 C57BL/6J 小鼠负荷来源于脂肪的卡路里在总卡路里中所占的比率(Fat Kcal%) 为 60% 的高脂肪膳食。藉此造成胰岛素抗性、糖耐量减低和糖尿病的发病。对于非布索坦组,在高脂肪膳食负荷开始的同时,以给药量为 3mg/kg/Day 的方式用溶解有非布索坦的自来水来饲养,由此进行饮水给药,对照组用自来水来饲养。

[0049] 在高脂肪膳食负荷和非布索坦给药开始起 12 周后的时刻,为了评价糖耐量减低而进行糖负荷试验。即,对禁食 4 小时的小鼠腹腔内给予葡萄糖 0.5g/kg,在糖负荷给药 0、15、30、60、90、120 分钟后测定血糖值。

[0050] <结果>

表 5 示出试验中的血糖值。与介质组相比,非布索坦组中糖负荷后的血糖值的上升减弱,因此暗示非布索坦具有糖耐量减低的改善效果。

[0051] [表 5]

表5

组		病态动物	
		介质	非布索坦
血糖值 (mg/dL)	0分钟	219 ± 11	214 ± 17
	15分钟	407 ± 38	368 ± 29
	30分钟	429 ± 29	378 ± 26
	60分钟	417 ± 50	349 ± 35
	90分钟	381 ± 41	323 ± 43
	120分钟	372 ± 20	279 ± 31 *

值为平均值 ± 标准误差 (各组 n=5 ~ 6)

* :P < 0.05 VS 介质

(使用独立样本 Student T 检验)。

[0052] [实施例 3] 非布索坦制剂对高尿酸血症患者的给药

研究非布索坦制剂在血中尿酸值显示 7.0 mg/dL 以上的高尿酸血症患者中的效果。将年龄 20 岁以上、血中尿酸值显示 7.0mg/dL 以上、且未使用降尿酸药的无治疗的糖尿病患者作为对象。其中,推定肾小球滤过率小于 30 的患者;对非布索坦制剂有过敏症既往史的患者;肝功能(天冬氨酸氨基转移酶、和丙氨酸氨基转移酶)显示为给药实施机构基准值的 2

倍以上的患者；并发有慢性肝病、恶性肿瘤、活动性感染症或炎症性疾病的患者等主治医生判断为不适合的患者排除于给药对象外。

[0053] 对该患者，1天1次给予4周非布索坦制剂10mg，然后增加至20mg，1天1次给予4周，进而增加至40mg，1天1次给予4周。在非布索坦制剂给药前和给药12周后测定HbA1c、FBS和血中尿酸值。应予说明，使用了别嘌呤醇的患者则中止别嘌呤醇的给药，并如上所述地给予非布索坦制剂。

[0054] 表6中示出给药前和给药12周后的HbA1c、FBS和血中尿酸值。与给药前相比，非布索坦制剂使HbA1c、FBS和血中尿酸值降低。

[0055] 以上结果表明，非布索坦制剂在高尿酸血症的临床用量的范围内改善了糖尿病。

[0056] [表6]

表6

	给药前		给药12周	
	N	平均值±标准偏差	N	平均值±标准偏差
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**

*: $P < 0.05$ 、**: $P < 0.0001$ 、使用配对样本 Student T 检验。

[0057] 产业实用性

本发明可用于起因于糖代谢异常的疾病的治疗或预防。