(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6861726号
(P6861726)

(45)発行日　令和3年4月21日(2021.4.21)　(24)登録日　令和3年4月1日(2021.4.1)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/427 (2006.01)　A61K 31/427
A61P 3/10 (2006.01)　A61P 3/10
A61P 13/12 (2006.01)　A61P 13/12

請求項の数 1　(全 17 頁)

(21)出願番号　特願2018-553003 (P2018-553003)
(86)(22)出願日　平成29年11月27日 (2017.11.27)
(86)国際出願番号　PCT/JP2017/042429
(87)国際公開番号　WO2018/097294
(87)国際公開日　平成30年5月31日 (2018.5.31)
審査請求日　平成31年3月22日 (2019.3.22)
(31)優先権主張番号　特願2016-229972 (P2016-229972)
(32)優先日　平成28年11月28日 (2016.11.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

前置審査

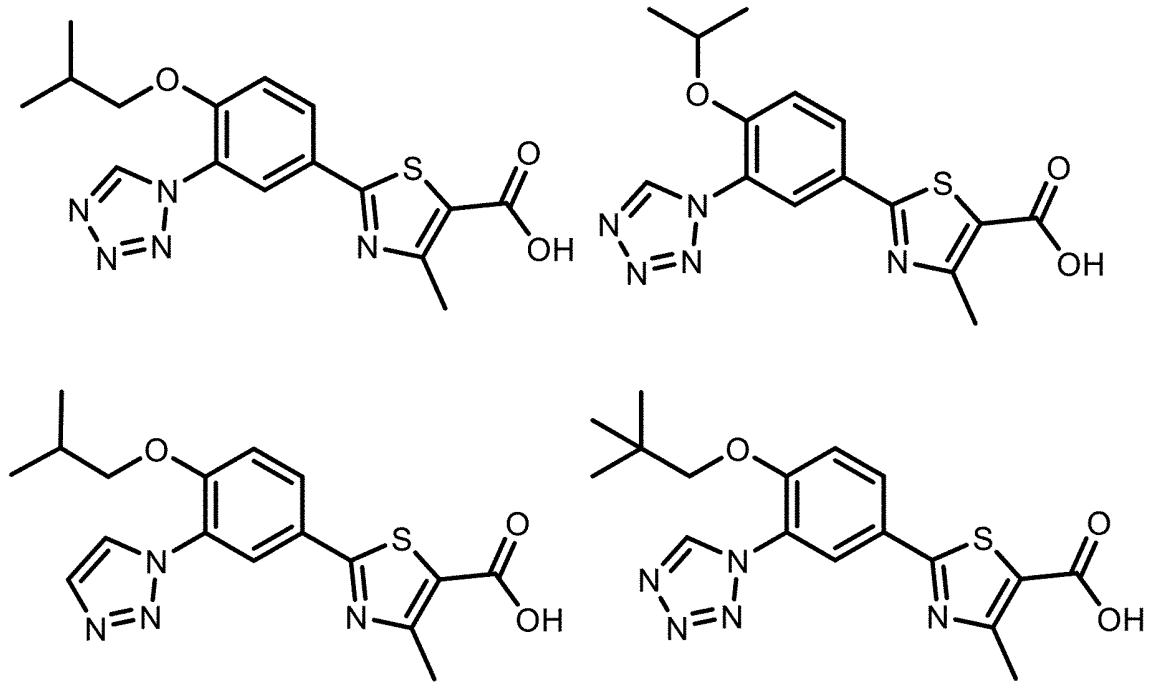
(73)特許権者　503369495
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋　真二
(74)代理人　100141977
弁理士　中島　勝
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺　陽一
(74)代理人　100123593
弁理士　関根　宣夫
(74)代理人　100134784
弁理士　中村　和美

最終頁に続く

(54)【発明の名称】糖尿病性腎症の治療薬または予防薬

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、ＩＩ型糖尿病性腎症の治療薬または予防薬。

【化１】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、糖尿病性腎症の治療薬または予防薬に関する。

【背景技術】

【０００２】

糖尿病性腎症は糖尿病三大合併症の一つであり、その患者数は全世界で経年的に増加している。日本においても近年まで増加の一途をたどっており、新規人工透析導入のもっとも主要な原因疾患となっている。透析導入患者の予後は不良であり、糖尿病性腎症の進展を抑制するあるいは腎症を改善する治療法が求められている。糖尿病性腎症の治療は血糖値管理、食事制限および血圧管理が中心であり、糖尿病性腎症に対する効能を有する治療薬としてはレニンアンジオテンシン系の抑制薬の一部の薬剤が用いられているのみである。

糖尿病性腎症の臨床的な所見としては、慢性腎臓病一般にみられる糸球体ろ過量（ＧＦＲ）の変化の他、アルブミン尿およびタンパク尿があり、日本の糖尿病性腎症の病気分類にも尿アルブミン値あるいはタンパク値、およびＧＦＲが用いられている。

キサンチンオキシダーゼは核酸代謝においてヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への変換を触媒する酵素である。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。かかるキサンチンオキシダーゼ阻害薬のうち、トピロキソスタット、アロプリノールおよびフェブキソスタットなどいくつかの化合物が、糖尿病性腎症に対して有効であるとされている（特許文献１、非特許文献１、２および３）。また、前記化合物の他に、キサンチンオキシダーゼ阻害薬として、アゾールベンゼン誘導体が知られている（特許文献２）。なお、高尿酸血症とは、血清尿酸値が７．０ｍｇ／ｄＬを超えるものと定義され、持続的に改善するためには６ｍｇ／ｄＬ、ときには５ｍｇ／ｄＬまで低下させるべきであるとされている(非特許文献４、および５)。

糖尿病性腎症の一因として、糖尿病で血糖値が高い状態が長期間続くことで、全身の動脈硬化が進行し始め、毛細血管が集まっている腎臓の糸球体でも細かな血管が壊れ、毛細血管により構成されている網の目構造が破れたり詰まったりして老廃物をろ過することができなくなることが知られている。キサンチンオキシダーゼ（ＸＯ）により産生される尿酸は、腎臓の尿細管障害を惹起することで腎障害を引き起こし、ＸＯ阻害剤は主に尿酸低

下作用により尿細管障害を軽減することで糖尿病性腎症を改善する可能性が報告されている（非特許文献６、および７）。一方、糖尿病性腎症に特徴的であるアルブミン尿あるいはタンパク尿は腎臓の糸球体障害によっても惹起されることが知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００３】

【特許文献１】ＷＯ２０１２／０６０３０８

【特許文献２】ＷＯ２０１４／１１９６８１

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Ｉｒａｎｉａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓｅａｓｅ ２０１０，４（２）．ｐｐ１２８－１３２

【非特許文献２】Ｎｅｐｈｒｏｎ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ２０１２，１２１．ｐｐ１０９－１２１

【非特許文献３】Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ２０１４，４０．ｐｐ５６－６３

【非特許文献４】Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｃａｒｅ ＆ Ｒｅｓｅｒａｃｈ Ｖｏｌ．６４，Ｎｏ．１０，Ｏｃｔｏｂｅｒ ２０１２，ｐｐ１４３１－１４４６

【非特許文献５】Ａｎｎ Ｒｈｅｕｍ Ｄｉｓ ２０１６;０:１－１４

【非特許文献６】Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ Ｒｅｎａｌ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ：２００９：２９７：ｐｐ.４８１－４８８

【非特許文献７】ＮｅｐｈｒｏｎＥｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ：２０１２：１２１：ｐｐ.１０９－１２１

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

本発明が解決しようとする課題は、新規な糖尿病性腎症の治療薬または予防薬を提供することである。

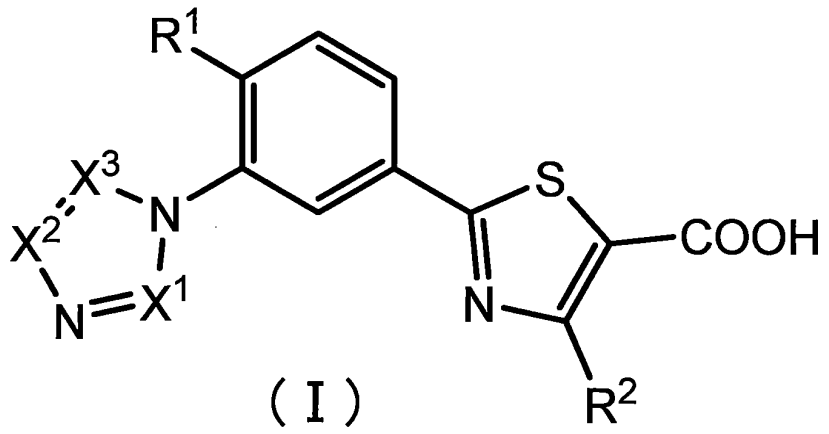
【課題を解決するための手段】

【０００６】

発明者らは鋭意研究を行った結果、下記式（Ｉ）：

【０００７】

【化１】



（Ｉ）

【０００８】

で表される化合物、すなわち、３つの置換基を有するベンゼン構造であり、１位に２－チ

アゾール環を有し、３位に１，３－含窒素アゾール環を有するアゾールベンゼン誘導体が糖尿病性腎症の治療または予防に有用であることを見出して本発明を完成した。

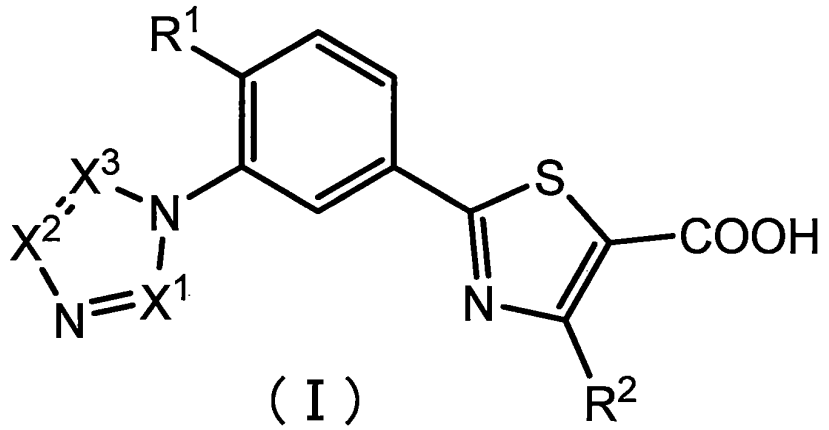
【０００９】

すなわち、本発明は、

[１] 式（Ｉ）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病性腎症の治療薬または予防薬；

【００１０】

【化２】



（Ｉ）

【００１１】

［式中、

R^1は、ＯＲ、環を形成していてもよいＮＲＲ’、またはＳＲを表し、ここで、ＲおよびＲ’は独立して、水素原子、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、または１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

R^2は、水素原子または炭素数１～８のアルキル基を表す。

X^1、X^2、およびX^3は、独立して、CR^3もしくは窒素原子であるか、またはX^1がCR^3もしくは窒素原子であり、X^2とX^3が一緒になってベンゼン環を形成する。ここで、R^3は、水素原子または炭素数１～８のアルキル基を表す。］

［２］ R^1がＯＲである、[１]に記載の治療薬または予防薬；

［３］ R^1がＳＲである、[１]に記載の治療薬または予防薬；

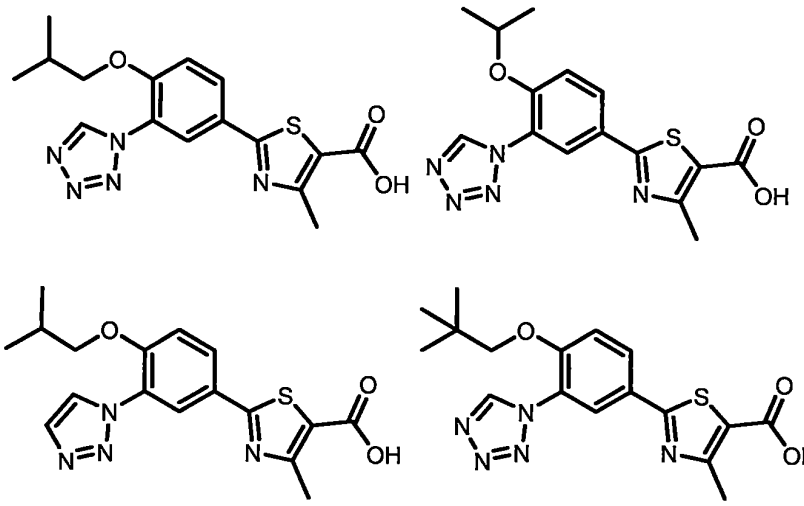
［４］ R^1が、環を形成していてもよいＮＲＲ’である、[１]に記載の治療薬または予防薬；

［５］ ＲおよびＲ’が、独立して、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、または１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である、[１]～[４]のいずれかに記載の治療薬または予防薬；

［６］ ＲおよびＲ’が、独立して、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基である、[５]に記載の治療薬または予防薬；

［７］ R^1が、ＯＲまたはＳＲであり、Ｒが、イソプロピル基、イソブチル基またはネオペンチル基である、[６]に記載の治療薬または予防薬；

［８］　Ｒ^{2}が、水素原子または炭素数１～３のアルキル基である、[１]～[７]のいずれかに記載の治療薬または予防薬；
［９］　Ｒ^{2}がメチル基である、[８]に記載の治療薬または予防薬；
［１０］　Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}が、独立して、ＣＲ^{3}または窒素原子である、[１]～[９]のいずれかに記載の治療薬または予防薬；
［１１］　Ｘ^{1}が窒素原子であり、Ｘ^{2}がＣＲ^{3}または窒素原子であり、Ｘ^{3}がＣＲ^{3}である、[１０]に記載の治療薬または予防薬；
［１２］　Ｒ^{3}が水素原子である、[１]～[１１]のいずれかに記載の治療薬または予防薬；
［１３］　式（Ｉ）で表される化合物が、以下の群から選択される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、[１]に記載の治療薬または予防薬；および
【００１２】
【化３】



【００１３】
［１４］　糖尿病性腎症が、ＩＩ型糖尿病性腎症である、[１]～[１３]のいずれか１項に記載の治療薬または予防薬；
である。
【発明の効果】
【００１４】
本発明で用いられる式（Ｉ）の化合物またはその製薬学的に許容される塩は、糖尿病性腎症の治療薬または予防薬として有用である。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
本明細書で単独または組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。なお、いずれかの変数が、任意の構成要素においてそれぞれ存在するとき、その定義はそれぞれの構成要素において独立している。また、置換基および変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす限り許される。
【００１６】
本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。
【００１７】
本発明において「アルキル基」とは、１価の飽和の直鎖、環状または分岐状脂肪族炭化水素基を意味し、「炭素数１～８のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基

、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、イソペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、ｔ－ペンチル基、イソヘキシル基、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、シクロヘプチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、およびシクロヘプチルメチル基等が挙げられる。「炭素数１～３のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

【００１８】

本発明において「アルコキシ基」とは、１価の飽和の直鎖、環状または分岐状脂肪族炭化水素オキシ基を意味する。「炭素数１～８のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｎ－ペンチロキシ基、ｎ－ヘキサオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、イソペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、ネオペンチルオシキ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトシキ基、シクロペンチルメトキシ基、およびシクロヘキシルメトキシ基等が挙げられる。

【００１９】

本発明において「アリール基」とは、炭素数が６～１０個の単環性または二環性の芳香族炭化水素基を意味する。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、およびアズレニル基等が挙げられる。

本発明において「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子より選択される１～５個のヘテロ原子を有する単環性または二環性の芳香族複素環基を意味する。ヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピラニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基等が挙げられる。

【００２０】

本発明において「置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基」とは、置換可能な位置に１または複数の置換基を有していてもよい炭素数１～８のアルキル基を表す。炭素数１～８のアルキル基の置換基としては、炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なっていてもよい。

【００２１】

本発明において「置換されていてもよいアリール基」とは、置換可能な位置に１または複数の置換基を有していてもよいアリール基を意味する。アリール基の置換基としては、炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なっていてもよい。

【００２２】

本発明において「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換可能な位置に１または複数の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール基の置換基としては、炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なっていてもよい。

【００２３】

前記式（Ｉ）中、R^1は、ＯＲ、環を形成していてもよいＮＲＲ’、またはＳＲを表す

。ここで、Ｒ及びＲ’は独立して、水素原子、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、または１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。R^1は、好ましくは、ＯＲである。R^1がＯＲまたはＳＲのとき、Ｒは、好ましくは、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、または１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である。より好ましくは、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基である。特に好ましくは、イソプロピル基、イソブチル基、ネオペンチル基である。R^1が環を形成していてもよいＮＲＲ’において、「ＮＲＲ’が環を形成する」とは、ＲおよびＲ’が、それらが結合する窒素原子と一緒になって含窒素飽和環を形成することをいう。R^1が環を形成していてもよいＮＲＲ’のとき、ＲおよびＲ’は、独立して、水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基であることが好ましく、ＲおよびＲ’が、独立して、メチル基、エチル基、イソプロピル基であるか、またはＲおよびＲ’が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、モルホリン－１－イル基を形成する場合がより好ましい。

【００２４】

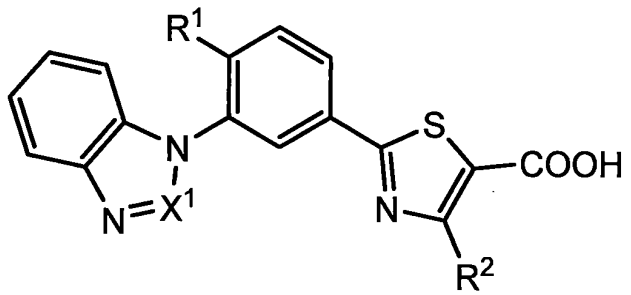
前記式（Ｉ）中、R^2は、水素原子または炭素数１～８のアルキル基を表す。「炭素数１～８のアルキル基」の具体例は、前記の定義の通りである。好ましくは、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。より好ましくは、水素原子およびメチル基である。特に好ましくは、メチル基である。

【００２５】

前記式（Ｉ）中、X^1、X^2、およびX^3は、独立して、CR^3もしくは窒素原子であるか、またはX^1がCR^3もしくは窒素原子であり、X^2とX^3が一緒になってベンゼン環を形成する。R^3は、水素原子または炭素数１～８のアルキル基を表す。X^1がCR^3もしくは窒素原子であり、X^2とX^3が一緒になってベンゼン環を形成する場合、以下の構造式で表すことができる。

【００２６】

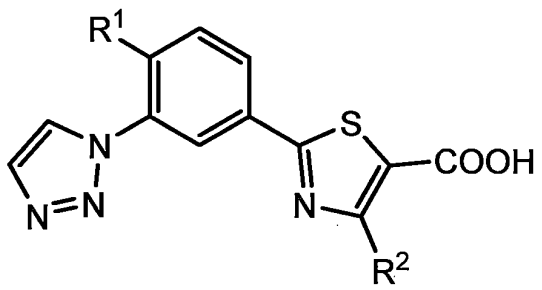
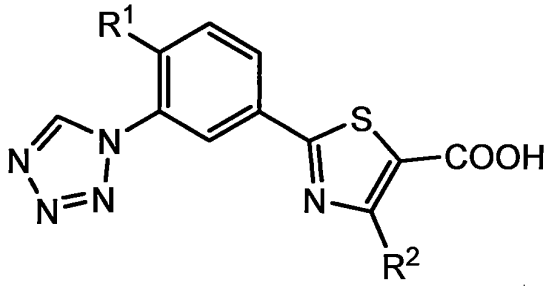
【化４】



【００２７】

X^1、X^2、およびX^3は、独立して、CR^3もしくは窒素原子であることが好ましい。より好ましくは、X^1は窒素原子であり、X^2はCR^3もしくは窒素原子であり、X^3はCR^3である組み合わせである。いずれの組み合わせにおいても、R^3は水素原子であることが好ましい。X^1は窒素原子であり、X^2はＣＨもしくは窒素原子であり、X^3はＣＨである場合、以下の構造式で表すことができる。

【００２８】
【化５】

【００２９】
前記式（Ｉ）において、Ｒ^{1}がＯＲ、環を形成していてもよいＮＲＲ’、またはＳＲ、いずれの場合でも、好ましいＲ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の組み合わせは、それぞれについて上述した好ましい基同士を組み合わせたものであり、ここでＲ^{3}は、水素原子または炭素数１～８のアルキル基である。かかる好ましいＲ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の組み合わせにおいて、Ｒ^{3}が水素原子であることがより好ましい。
【００３０】
より好ましいＲ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の組み合わせは、より好ましいとした基を組み合わせたものであり、ここでＲ^{3}は、水素原子または炭素数１～８のアルキル基である。かかるより好ましいＲ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の組み合わせにおいて、Ｒ^{3}が水素原子であることがより好ましい。
【００３１】
さらに好ましいＲ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の組み合わせは、Ｒがイソプロピル基、イソブチル基またはネオペンチル基であり、Ｒ^{2}がメチル基であり、Ｘ^{1}は窒素原子であり、Ｘ^{2}はＣＲ^{3}もしくは窒素原子であり、Ｘ^{3}はＣＲ^{3}である組み合わせであり、ここで、Ｒ^{3}は水素原子である。
【００３２】
上述のＲ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の好ましい組み合わせ、より好ましい組み合わせ、およびさらに好ましい組み合わせのいずれについても、Ｒ^{1}がＯＲであることが好ましい。
【００３３】
本発明による式（Ｉ）における、Ｒ^{1}、Ｒ、Ｒ’、Ｒ^{2}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}の好ましい組み合わせの具体的なものとして、下記の組み合わせ１）～９）を挙げることができる。
１）Ｒ^{1}がＯＲであり；Ｒが、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、または１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であり；Ｒ^{2}が水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり；Ｘ^{1}が窒素原子であり；Ｘ^{2}がＣＲ^{3}または窒素原子であり；Ｘ^{3}がＣＲ^{3}であり：Ｒ^{3}が水素原子である；
２）Ｒ^{1}がＯＲであり；Ｒが１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基であり；Ｒ^{2}が水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり；Ｘ^{1}が窒素原子であり；Ｘ^{2}がＣＲ^{3}または窒素原子であり；Ｘ^{3}がＣＲ^{3}であり：Ｒ^{3}が水素原子である；
３）Ｒ^{1}がＯＲであり；Ｒがイソプロピル基、イソブチル基、ネオペンチル基であり；Ｒ^{2}が水素原子およびメチル基であり；Ｘ^{1}が窒素原子であり；Ｘ^{2}がＣＲ^{3}または窒素原子であり；Ｘ^{3}がＣＲ^{3}であり：Ｒ^{3}が水素原子である；

４）R^1がＳＲであり；Ｒが、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基、または１もしくは複数の炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であり；R^2が水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり；X^1が窒素原子であり；X^2がCR^3または窒素原子であり；X^3がCR^3であり：R^3が水素原子である；
５）R^1がＳＲであり；Ｒが１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基であり；R^2が水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり；X^1が窒素原子であり；X^2がCR^3または窒素原子であり；X^3がCR^3であり：R^3が水素原子である；
６）R^1がＳＲであり；Ｒがイソプロピル基、イソブチル基、ネオペンチル基であり；R^2が水素原子およびメチル基であり；X^1が窒素原子であり；X^2がCR^3または窒素原子であり；X^3がCR^3であり：R^3が水素原子である；
７）R^1が環を形成していてもよいＮＲＲ’であり；ＲおよびＲ’は、独立して、１もしくは複数の炭素数１～８のアルコキシ基もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数１～８のアルキル基であり；R^2が水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり；X^1が窒素原子であり；X^2がCR^3または窒素原子であり；X^3がCR^3であり：R^3が水素原子である；
８）R^1が環を形成していてもよいＮＲＲ’であり；ＲおよびＲ’が、独立して、メチル基、エチル基もしくはイソプロピル基であるか、またはＲおよびＲ’が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、モルホリン－１－イル基を形成し；R^2が水素原子または炭素数１～３のアルキル基であり；X^1が窒素原子であり；X^2がCR^3または窒素原子であり；X^3がCR^3であり：R^3が水素原子である；
９）R^1が環を形成していてもよいＮＲＲ’であり；ＲおよびＲ’が、独立して、メチル基、エチル基もしくはイソプロピル基であるか、またはＲおよびＲ’が、それらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、モルホリン－１－イル基を形成し；R^2が水素原子およびメチル基であり；X^1が窒素原子であり；X^2がCR^3または窒素原子であり；X^3がCR^3であり：R^3が水素原子である。

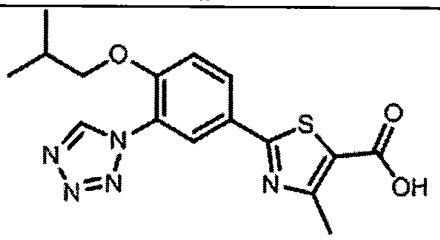
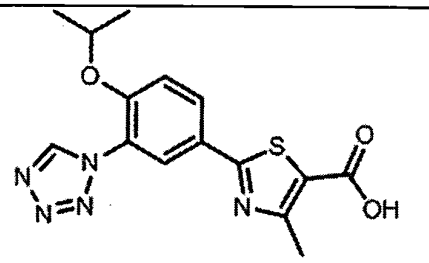
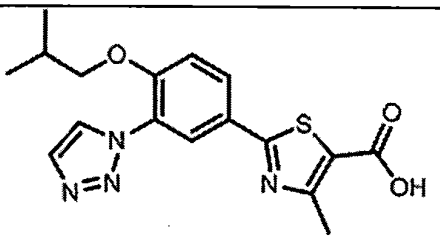
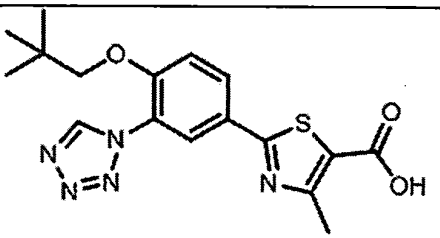
【００３４】

本発明の化合物は優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示す化合物である。また、本発明の化合物は、優れた尿酸低下作用を有する。さらに、本発明の化合物は、長時間にわたる持続的な尿酸低下作用を有する。

式（Ｉ）の具体的な化合物としては、ＷＯ２０１４／１１９６８１に記載の化合物が挙げられる。好ましい化合物としては、以下の表に記載の化合物が挙げられる。

【００３５】

【化６】

化合物	化合物名	構造
１	４－メチル－２－［４－（２－メチルプロポキシ）－３－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラアゾール－１－イル）フェニル］－１，３－チアゾール－５－カルボン酸	
２	４－メチル－２－［４－（プロパン－２－イルオキシ）－３－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－１－イル）フェニル］－１，３－チアゾール－５－カルボン酸	
３	４－メチル－２－［４－（２－メチルプロポキシ）－３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル］－１，３－チアゾール－５－カルボン酸	
４	２－［４－（２，２－ジメチルプロポキシ）－３－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－１－イル）フェニル］－４－メチル－１，３－チアゾール－５－カルボン酸	

【００３６】

本発明の式（Ｉ）の化合物は、ＷＯ２０１４／１１９６８１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。前記式（Ｉ）で表される化合物のうち、好ましい化合物およびその製薬学的に許容される塩としては、製薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、かかる塩としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸などの無機酸との塩；マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸などの有機酸との塩；グリシン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸などのアミノ酸との塩；ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アルミニウム、亜鉛、鉄などの金属との塩；テトラメチルアンモニウム、コリンなどのような有機オニウムとの塩；アンモニア、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピリジン、エタノールアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタノールアミン、４－ヒドロキシピペリジン、ｔ－オクチルアミン、ジベンジルアミン、モルホリン、グルコサミン、フェニルグリシルアルキルエステル、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、グアニジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、ジエタノールアミン、Ｎ－ベンジルフェニルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

【００３７】

さらに、式（Ｉ）で表される化合物およびその塩には、各種の水和物や溶媒和物が包含される。溶媒和物の溶媒としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、ブタノール、ｔ－ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、１，２－ジエトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）等を挙げることができる。

本発明の化合物には、式（Ｉ）で表される化合物およびその塩の立体異性体、ラセミ体、および可能なすべての光学活性体も含まれる。

【００３８】

本発明において、式（Ｉ）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として臨床で応用可能な糖尿病性腎症（「糖尿病性腎臓病」ともいう）の治療または予防のための医薬として使用することができる。また、本発明には、式（Ｉ）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を投与することによる、糖尿病性腎症の治療方法または予防方法も含まれる。具体的な糖尿病性腎症としてはI型およびＩＩ型糖尿病に起因する糖尿病性腎症であり、好ましくは、ＩＩ型糖尿病に起因する糖尿病性腎症（「ＩＩ型糖尿病性腎症」、「２型糖尿病における糖尿病性腎症」、または「２型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」ともいう）である。また、式（Ｉ）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、糸球体障害によって惹起される糖尿病性腎症に有用であることから、糖尿病性腎症の１つである糖尿病性糸球体硬化症にも有用であると考えられる。

【００３９】

本発明において、「予防」とは、未だ罹患または発症をしていない個体において、罹患または発症を未然に防ぐことであり、「治療」とは既に罹患または発症した個体において、疾患や症状を治癒、抑制または改善させることをいう。

【００４０】

前記式（Ｉ）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、製薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに、医薬組成物とすることができる。この医薬組成物は種々の剤形に成形して、経口的または非経口的に投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、または直腸内への投与が挙げられる。

【００４１】

本発明の式（Ｉ）で表される化合物またはその塩の１種または２種以上を有効成分として含有する製剤は、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、固体または液体いずれでも良く、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。

【００４２】

本発明の式（Ｉ）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、通常成人１日あたり、０．０１～１０００ｍｇの範囲で、１回または数回に分けて、投与することができる。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

【実施例】

【００４３】

本発明を以下、具体的な実施例に基づいて説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

［実施例１］

４－メチル－２－［４－（２－メチルプロポキシ）－３－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラアゾール－１－イル）フェニル］－１，３－チアゾール－５－カルボン酸（化合物１）の糖尿病性腎症に対する改善作用を確認する目的で、Ｚｕｃｋｅｒ　Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｆａｔｔｙ（ＺＤＦ）ラット（日本チャールスリバー株式会社）を用いて、尿中アルブミン排泄量、および血中尿酸値、腎臓ＸＯ活性に対する効果を検討した。ＺＤＦラットはＩＩ型糖尿病を発症し、糖尿病性腎症のモデルとして用いられている。

８週齢の雄性ＺＤＦラットに化合物１（１および３ｍｇ/ｋｇ）を１日１回、１３週間経口投与した（１および３ｍｇ/ｋｇ群）。対象群として、血糖値が正常なＺＤＦ－Ｌｅａｎラット（日本チャールスリバー株式会社）に溶媒である０．５％メチルセルロースを１日１回、１３週間経口投与した群（Ｃｏｎｔｒｏｌ群）及びＺＤＦラットに溶媒を１日１回、１３週間経口投与した群（Ｖｅｈｉｃｌｅ群）を設定した。投与開始から２週間に１回、投与１２週まで２４時間の蓄尿を行い、尿中アルブミン濃度および尿量を、レビス尿中アルブミン　ラット（株式会社シバヤギ）を用い、自動分析装置Ｈｉｔａｃｈｉ７１８０により測定した。測定した結果から尿中への１日アルブミン排泄量を算出した。投与開始後、各時点の尿中アルブミン排泄量および投与開始１２週間後までの尿中アルブミン排泄量の累積量（$AUC_{0-12wks}$）を算出し、薬剤の効果を検討した。また、投与開始から１３週間投与を継続し、最終投与の２４時間後）に採取した腎臓のＸＯ活性および血漿中の尿酸濃度を測定した。

腎臓のＸＯ活性は、ｐｔｅｒｉｎがキサンチンオキシドレダクターゼにより酸化された蛍光物質であるｉｓｏｘａｎｔｈｏｐｔｅｒｉｎが生成される反応を用いて測定した。腎臓を組織濃度が５ｍｇ／ｍＬとなるように、１ｍＭＥＤＴＡおよびプロテアーゼ阻害剤を含んだｐＨ７．４のリン酸カリウム溶液でホモジナイズし、４℃、１２０００ｒｐｍで１５分遠心した。組織ホモジネートの上清を５０μＭ　ｐｔｅｒｉｎを含んだ溶液と混合し３７℃で反応させた。コントロールとしてオキシダーゼ型キサンチンオキシドレダクターゼ（バターミルク由来、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ社製）と５０μＭ　ｐｔｅｒｉｎを含んだ溶液を同様の方法で反応させた。生成されたｉｓｏｘａｎｔｈｏｐｔｅｒｉｎの蛍光強度を測定し、コントロールの酵素活性およびタンパク濃度で補正しＸＯ活性として算出した。

血漿中尿酸値はＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を用いて測定した。

血糖値が正常なＣｏｎｔｒｏｌ群と比較して、ＩＩ型糖尿病を発症するＺＤＦラットに溶媒を投与したＶｅｈｉｃｌｅ群では経時的に尿中アルブミン排泄量が増加した。これに対し、化合物１を投与した群では、１ｍｇ/ｋｇおよび３ｍｇ/ｋｇのいずれの用量でもＶｅｈｉｃｌｅ群に比較して尿中アルブミン排泄量が有意に減少した（表１および表２）。

また、糖尿病を発症したＺＤＦラットに溶媒を投与したＶｅｈｉｃｌｅ群では正常動物であるＣｏｎｔｒｏｌ群と比較して腎臓中ＸＯ活性が有意に高かった。腎臓中ＸＯは糖尿病性腎症の病態に関与すると考えられる活性酸素種および尿酸を生成することから、ＺＤＦラットの糖尿病性腎症の発症および進展に腎臓ＸＯ活性の亢進が関与していることが考えられる。これに対し、化合物１を投与した群では１ｍｇ/ｋｇおよび３ｍｇ/ｋｇの用量により、投与開始から１３週間時点（最終投与２４時間後）においてもＶｅｈｉｃｌｅ群に比較して腎臓中ＸＯ活性が有意に阻害されていた（表３）。

一方、糖尿病を発症したＺＤＦラットに溶媒を投与したＶｅｈｉｃｌｅ群では正常動物であるＣｏｎｔｒｏｌ群と比較して血漿中尿酸濃度は有意に低かった。これに対し、化合物１を投与した群では１ｍｇ/ｋｇおよび３ｍｇ/ｋｇのいずれの用量でもＶｅｈｉｃｌｅ群に比較して血漿尿酸濃度が有意に低下していた（表４）。

【００４４】

【表１】

投与開始前および投与開始後各時点での各群の尿中アルブミン排泄量

投与期間（週）	尿中アルブミン排泄量（μg/Day）			
	群名			
	Control**	Vehicle	化合物1 1 mg/kg#	化合物1 3 mg/kg#
0(投与前)	0.45±0.09	3.47±0.70	3.37±0.83	3.91±1.06
2	0.43±0.20	9.53±2.39	4.78±0.87	7.64±1.66
4	0.26±0.04	17.77±3.98	8.90±1.63	14.43±2.90
6	0.63±0.36	35.15±3.32	21.96±3.79	21.97±1.75
8	0.62±0.40	51.26±6.52	38.74±5.64	23.38±3.09
10	0.38±0.14	77.71±9.26	41.33±5.47	37.37±4.11
12	0.32±0.07	102.99±12.84	60.00±8.58	65.88±8.33

（値は平均値±標準誤差）

**p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（反復測定分散分析）
#p<0.05：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（経時型多重比較検定）

【００４５】
【表２】

投与開始前から投与開始１２週時点までの
各群の尿中アルブミン排泄量の累積量ＡＵＣ$_{0\text{-}12wks}$

群名	Control	Vehicle	化合物1 1 mg/kg	化合物1 3 mg/kg
尿中アルブミン 累積排泄量 ($AUC_{0\text{-}12wks}$)	5.4±1.9**	489.3±57.8	294.8±38.1#	279.4±27.1#

（値は平均値±標準誤差）

**p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（ステューデントのｔ－検定）
#p<0.05：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定）

【００４６】
【表３】

投与開始１３週間時点での投与２４時間後の各群の腎臓中ＸＯ活性

群名	Control	Vehicle	化合物1 1 mg/kg	化合物1 3 mg/kg
腎臓中ＸＯ活性 (μU/mg protein)	2913±261**	6498±424	2238±417##	1187±334##

（値は平均値±標準誤差）

**p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（ステューデントのｔ－検定）
##p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定）

【００４７】
【表４】

投与開始１３週間時点での投与２４時間後の各群の血漿中尿酸濃度

群名	Control	Vehicle	化合物1 1 mg/kg	化合物1 3 mg/kg
血漿中尿酸濃度 (mg/dL)	0.46±0.06**	0.31±0.04	0.16±0.01##	0.18±0.01##

（値は平均値±標準誤差）

**p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（ステューデントのｔ－検定）
##p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定）

【００４８】
［実施例２］
ＩＩ型糖尿病を発症し、糖尿病性腎症のモデル動物として知られるＺＤＦラットを用い、化合物１の尿中アルブミン排泄量に対する作用のほか、糸球体障害および尿細管障害に対する作用を検討した。糸球体障害のマーカーとしてＰｏｄｏｃａｌｙｘｙｎ、尿細管障害マーカーとしてＫｉｄｎｅｙ　Ｉｎｊｕｒｙ　Ｍａｒｋｅｒ－１（ＫＩＭ－１）を、それぞれＰｏｄｏｃａｌｙｘｉｎ　ｒＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ（ＥＸＯＣＥＬＬ社）およびＲａｔ　ＴＩＭ－１／ＫＩＭ－１／ＨＡＶＣＲ　Ｑａｕｎｔｉｋｉｎｅ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社）を用いた。
８週齢の雄性ＺＤＦラットに化合物１（０．１、０．３および1ｍｇ/ｋｇ）を１日１回、１２週間経口投与した。対照群として、ＺＤＦラットに溶媒（０．５％メチルセルロース）を１日１回、１２週間経口投与した群（Ｖｅｈｉｃｌｅ群）を設定した。投与１２週時点で２４時間の蓄尿を行い、尿中アルブミン濃度、尿中Ｐｏｄｏｃａｌｙｘｙｎ濃度、尿中ＫＩＭ－１濃度および尿量を測定した。また、投与開始から１３週間時点（最終投与２４時間後）に採取した腎臓のＸＯ活性を測定した。測定した結果から尿中への１日アルブミン、Ｐｏｄｏｃａｌｙｘｙｎ、ＫＩＭ－１排泄量を算出し、各群の値を比較することで薬剤の効果を検討した。　検討の結果、化合物１を投与した群では、０．３ｍｇ/ｋｇおよび１ｍｇ/ｋｇの用量でＶｅｈｉｃｌｅ群に比較して尿中アルブミン排泄量が減少した（表５）。また、化合物１を投与した群では、すでにＸＯ阻害剤で改善作用が報告されている尿細管障害のマーカーであるＫＩＭ－１だけではなく糸球体障害のマーカーであるＰｏｄｏｃａｌｙｘｙｎも低下しており、化合物１は尿細管障害および糸球体障害両方を改善することが示された（表６および表７）。腎臓中ＸＯは糖尿病性腎症の病態に関与すると考えられる活性酸素種および尿酸を生成するため、化合物１の糖尿病性腎症の治療効果を確認する目的で腎臓中ＸＯ活性を測定した。その結果、化合物１を投与した群では０．３ｍｇ/ｋｇおよび１ｍｇ/ｋｇの用量により、投与開始から１３週間時点（最終投与２４時間後）においてもＶｅｈｉｃｌｅ群に比較して腎臓中ＸＯ活性が有意に阻害され（表８）、糖尿病性腎症の治療効果が示唆された。
【００４９】

【表５】

投与開始１２週間後時点での各群の尿中アルブミン排泄量

群名	Vehicle	化合物1 0.1mg/kg	化合物1 0.3mg/kg	化合物1 1mg/kg
尿中アルブミン 排泄量(μg/Day)	120.14±15.16	96.50±9.61	70.18±60.94*	67.63±14.70*

（値は平均値±標準誤差）

*p<0.05：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定）

【００５０】

【表６】

投与開始１２週間後時点での各群の尿中Ｐｏｄｏｃａｌｙｘｙｎ排泄量

群名	Vehicle	化合物1 0.1mg/kg	化合物1 0.3mg/kg	化合物1 1mg/kg
尿中Podocalyxyn 排泄量(μg/Day)	37.2±4.5	32.5±3.3	22.3±2.9*	20.6±4.4*

（値は平均値±標準誤差）

*p<0.05：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定）

【００５１】

【表７】

投与開始１２週間後時点での各群の尿中ＫＩＭ－１排泄量

群名	Vehicle	化合物1 0.1mg/kg	化合物1 0.3mg/kg	化合物1 1mg/kg
尿中KIM-1 排泄量(ng/Day)	46.4±9.5	64.3±22.1	22.3±2.9	18.1±2.0

（値は平均値±標準誤差）

【００５２】

【表８】

投与開始１３週間時点での投与２４時間後の各群の腎臓中ＸＯ活性

群名	Vehicle	化合物1 0.1mg/kg	化合物1 0.3mg/kg	化合物1 1mg/kg
腎臓中ＸＯ活性 (μU/mg protein)	21134±997	22574±2214	8752±1812**	6331±839**

（値は平均値±標準誤差）

** p<0.01：有意差あり（対Ｖｅｈｉｃｌｅ群）（Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定）

【産業上の利用可能性】

【００５３】

式（Ｉ）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、糖尿病性腎症の治

療薬または予防薬として使用することができる。

フロントページの続き

(72)発明者　白倉　尚
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内
(72)発明者　辻本　俊亮
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内
(72)発明者　壷阪　義記
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内

審査官　大西　隆史

(56)参考文献　国際公開第２０１４／１１９６８１（WO，Ａ１）
KOSUGI, Tomoki et al., Effect of lowering uric acid on renal disease in type 2 diabetic db/db mice, Am. J. Physiol. Renal Physiol., ２００９年　5月２０日, Vol. 297, Issue 2, p. F481-F488, ISSN: 1931-857X
LIU, Peng et al., Allopurinol treatment improves renal function in patients with type2 diabetes and asymptomatic hyper, Clinical Endocrinology, ２０１４年１２月２９日, Vol. 83, Issue 4, p. 475-482, ISSN: 1365-2265
KOMERS, Radko et al., Effects of xanthine oxidase inhibition with febuxostat on the development of nephropathy in experime, British Journal of Pharmacology, ２０１６年　7月２７日, Vol. 173, Issue 17, p. 2573-2588, ISSN: 1476-5381

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｐ　１／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）