

(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
2023年1月5日(05.01.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/276828 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/024923

(22) 国際出願日: 2022年6月22日(22.06.2022)

(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 2021-107743 2021年6月29日(29.06.2021) JP

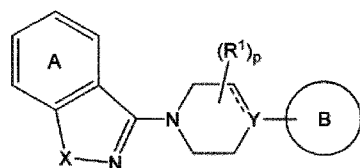
(71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP). 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 永田 龍 (NAGATA, Ryu); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 猪阪 善隆 (ISAKA, Yoshitaka); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 山本 毅士 (YAMAMOTO, Takeshi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 余西 洋明 (YONISHI, Hiroaki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 吉森 保 (YOSHIMORI, Tamotsu); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 濱 ▲ 崎 ▼ 万穂 (HAMASAKI, Maho); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 森 泰生 (MORI, Yasuo); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING AND/OR TREATING KIDNEY INJURY, AND AUTOPHAGY ACTIVATOR

(54) 発明の名称: 腎障害の予防および／または治療用医薬組成物、並びにオートファジー活性化剤



(1)

-----Y (2-1)

===== (2-2)

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing: a pharmaceutical composition for preventing and/or treating acute kidney injury; and an autophagy activator. The present invention relates to: a pharmaceutical composition for preventing and/or treating acute kidney injury, the pharmaceutical composition containing a compound represented by general formula (1) [wherein A represents a benzene ring that may be substituted; B represents an aryl group that may be substituted or a heteroaryl group that may be substituted; X represents an oxygen atom or a sulfur atom; Y represents a nitrogen atom or a carbon atom and, in formula (2-1), formula (2-2) represents a single bond or a double bond when Y represents a carbon atom, and formula (2-2) represents a single bond when Y represents a nitrogen atom; R¹'s independently represent a lower alkyl group, or two R¹'s may be bonded to each other to form a spiro ring or a crosslinked structure, or two R¹'s may be bonded to each other to form a saturated condensed heterocyclic ring in conjunction with a carbon atom and a nitrogen atom that constitute the ring containing Y; and p represents 0, 1 or 2, or (R¹)_p represents an oxo group], a salt of the compound, or a prodrug of the compound or the salt; and others.

大阪 市 中央 区 道 修 町 1 - 7 - 1 北 浜
コニシビル Osaka (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約: 本発明は、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物、並びにオートファジー活性化剤の提供を課題とする。本発明は、一般式(1)〔式中、Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。Xは、酸素原子または硫黄原子である。Yは、窒素原子または炭素原子である。式(2-1)において、式(2-2)は、Yが炭素原子のときには一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときには一重結合である。R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。pは、0、1、または2である。あるいは、(R¹)_pはオキソである。〕で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物等に関する。

明 細 書

発明の名称：

腎障害の予防および／または治療用医薬組成物、並びにオートファジー活性化剤

技術分野

[0001] 本発明は、腎障害の予防および／または治療用医薬組成物、並びにオートファジー活性化剤に関する。

背景技術

[0002] 高齢化や生活習慣病増加に伴い、慢性腎臓病（CKD）および末期腎不全（ESRD）・透析患者数は年々増加し医療的にも社会的にも問題となっている。そうした中、近年、腎臓病学の新たな領域として、腎臓とがんとの関わりを捉えたOnconeurologyが注目を集めている。日本だけでも抗がん薬として白金含有薬剤（プラチナ製剤）の処方箋数は年間100万件を超える。特にシスプラチンは、頭頸部・肺・精巣・卵巣・膀胱癌など様々な悪性腫瘍の治療に広く使用されている。しかし、シスプラチンには腎障害等の副作用があり、特に腎障害は低い用量で起こるため、主に腎毒性のために投与量が制限されていた。シスプラチンは一部は糸球体から濾過され、一部は近位尿細管から分泌されて尿中へ排泄されるので、皮質深層でのシスプラチン濃度は他臓器の数倍にも達する。腎障害は腎の近位尿細管にみられ、临床上では急性尿細管壊死の病態をきたすことがある。このように、シスプラチン使用時には高頻度に急性腎障害（AKI）を発症するが未だ十分な予防および治療法が確立されていない。そのため、シスプラチン投与に起因するAKIを繰り返すことによってCKDに移行し、腎機能が十分回復しない状況に陥れば、シスプラチン投与の減量を迫られて悪性腫瘍の治療継続が困難になり、担癌患者の生命予後が悪化する。

[0003] ところで、オートファジーは、リソソームにおける細胞質成分分解の総称である。腎疾患におけるオートファジーが研究され、虚血再灌流障害によるA

KI、シスプラチン投与によるAKI、老化または肥満によるCKDにおいてオートファジーが保護的な役割を果たすことが報告されている（非特許文献1～3）。さらに重要なことに、CKDではオートファジーの役割がより重要になるにもかかわらず、オートファジーにおけるリソソーム系後期段階が停滞すると、疾患に十分対抗できず病態が悪化することから、「オートファジー停滞」の概念が提唱されている（非特許文献4～6）。また、オートファジーの停滞を解除する食品成分が探索され、エイコサペンタエン酸（EPA）がオートファジーを回復し腎脂肪毒性を軽減することが報告されている（非特許文献7）。腎疾患に限らずパーキンソン病、糖尿病などの実に多くの疾患においてオートファジー不全の関与が報告されており、オートファジーを亢進させる薬剤の探索・開発が世界的に求められている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1: Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori JY, Matsui I, Namba T, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Soga T, Rakugi H, Isaka Y. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):902-13. doi: 10.1681/ASN.2010070705. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21493778; PMCID: PMC3083312.

非特許文献2: Takahashi A, Kimura T, Takabatake Y, Namba T, Kaimori J, Kitamura H, Matsui I, Niimura F, Matsusaka T, Fujita N, Yoshimori T, Isaka Y, Rakugi H. Autophagy guards against cisplatin-induced acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):517-25. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.11.001. PMID: 22265049.

非特許文献3: Namba T, Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Yamamoto T, Matsuda J, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Iwatani H, Matsui I, Kaimori J, Kioka H, Isaka Y, Rakugi H. Autophagic clearance of mitochondria in the kidney copes with metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol*

. 2014 Oct;25(10):2254–66. doi: 10.1681/ASN.2013090986. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700866; PMCID: PMC4178439.

非特許文献4: Yamamoto T, Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, Kitamura H, Matsusaka T, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y, Rakugi H. Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule. *Autophagy*. 2016 May 3;12(5):801–13. doi: 10.1080/15548627.2016.1159376. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26986194; PMCID: PMC4854554.

非特許文献5: Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Kimura T, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, Matsusaka T, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. High-Fat Diet-Induced Lysosomal Dysfunction and Impaired Autophagic Flux Contribute to Lipotoxicity in the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1534–1551. doi: 10.1681/ASN.2016070731. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27932476; PMCID: PMC5407727.

非特許文献6: Takabatake Y, Yamamoto T, Isaka Y. Stagnation of autophagy: A novel mechanism of renal lipotoxicity. *Autophagy*. 2017 Apr 3;13(4):775–776. doi: 10.1080/15548627.2017.1283084. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165842; PMCID: PMC5388212.

非特許文献7: Yamamoto T, Takabatake Y, Minami S, Sakai S, Fujimura R, Takahashi A, Namba-Hamano T, Matsuda J, Kimura T, Matsui I, Kaimori JY, Takeda H, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Matsusaka T, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux. *Autophagy*. 2020 Jun 28:1–14. doi: 10.1080/15548627.2020.1782034. Epub ahead of print. PMID: 32546086.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 急性腎障害、例えば白金含有薬剤投与等による腎障害の予防および／また

は治療用医薬組成物、並びにオートファジー活性化剤の提供を課題とする。

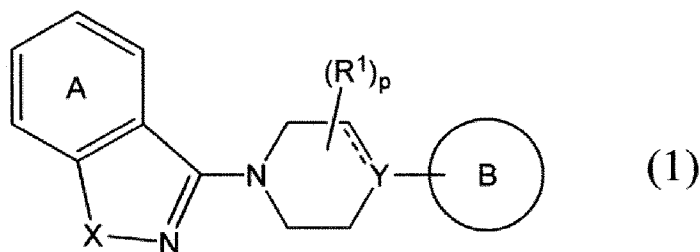
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意検討した結果、後述の、一般式（１）で表わされる化合物、一般式（２）で表される化合物、その塩、あるいはそれらのプロドラッグが、急性腎障害、例えば白金含有薬剤投与等に起因する腎障害を軽減できること、並びに細胞のオートファジーを活性化することを見出し、本発明を完成させた。代表的な本発明は以下の通りである。

[0007] 項１．

一般式（１）

[化１]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Xは、酸素原子または硫黄原子である。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化２]

====Y において、===== は、Yが炭素原子のときは二重結合または三重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、２個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは２個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合

複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、 $(R^1)_p$ はオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物。

項2.

一般式(1)において、Bが、置換されていてもよい単環のアリールあるいは置換されていてもよい単環または二環の含窒素ヘテロアリールである、項1に記載の医薬組成物。

項3.

一般式(1)において、Aが、下記A-1)～A-16)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよいベンゼン環である、項1または2に記載の医薬組成物：

A-1) ハロゲン、

A-2) 水酸基、

A-3) ニトロ、

A-4) シアノ、

A-5) カルボキシル、

A-6) 置換されていてもよいアミノ、

A-7) 置換されていてもよい環状アミノ、

A-8) 置換されていてもよい低級アルキル、

A-9) 置換されていてもよい低級アルコキシ、

A-10) 低級アルコキシカルボニル、

A-11) 低級アルキルスルホニル、

A-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、

A-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

A-14) 低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、

A-15) 置換されていてもよい環状アミノスルホニル、および

A-16) テトラゾリル。

項4.

一般式(1)において、Bが、単環のアリールあるいは単環または二環のヘテロアリールであり、単環のアリールは下記B-1)～B-16)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよく、単環または二環のヘテロアリールは下記B-1)～B-17)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、項1～3のいずれかに記載の医薬組成物：

B-1) ハロゲン、

B-2) 水酸基、

B-3) ニトロ、

B-4) シアノ、

B-5) カルボキシル

B-6) 置換されていてもよいアミノ、

B-7) 置換されていてもよい環状アミノ、

B-8) 置換されていてもよい低級アルキル、

B-9) 置換されていてもよい低級アルコキシ、

B-10) 低級アルコキシカルボニル、

B-11) 低級アルキルスルホニル、

B-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、

B-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

B-14) 低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、

B-15) 置換されていてもよい環状アミノスルホニル、

B-16) テトラゾリル、および

B-17) オキソ。

項5.

一般式（１）において、ベンゾイソオキサゾールまたはベンゾイソチアゾール骨格の４位が置換された、項１～４のいずれかに記載の医薬組成物。

項６．

一般式（１）において、

Bが、置換されたピリジルまたは置換されたフェニルであって、Yと結合しているピリジンまたはベンゼン環上の炭素原子に対して少なくともオルト位の炭素原子が置換されている、

項１～３のいずれかに記載の医薬組成物。

項７．

一般式（１）において、

Aが、ハロゲン、低級アルコキシ、およびハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、からなる群より選択される少なくとも１種の基で置換されていてもよい、ベンゼン環であり、

Bが、ピリジルまたはフェニルであり、それぞれ下記B－１）、B－５）、B－８）、B－１０）、B－１２）、およびB－１３）：

B－１）ハロゲン、

B－５）カルボキシル、

B－８）置換されていてもよい低級アルキル、

B－１０）低級アルコシカルボニル、

B－１２）低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、および

B－１３）置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

からなる群より選択される少なくとも１種の基で置換されていてもよく、

R¹は、互いに独立してC₁～C₃アルキルであるか、あるいは２個のR¹が互いに結合して、メチレン基、ジメチレン基、またはトリメチレン基であり、

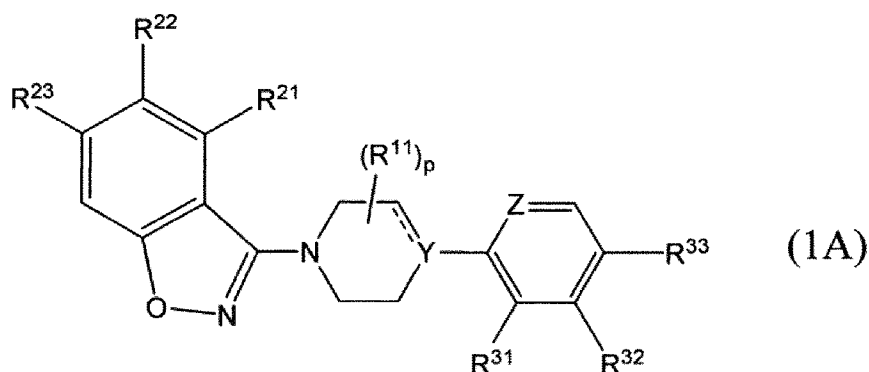
あるいは、(R¹)_pはオキソである、

項１～４のいずれかに記載の医薬組成物。

項 8.

一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1A)

[化3]



[式中、

Z は、窒素原子または C H である。

Y は、窒素原子または炭素原子である。

[化4]

====Y において、===== は、Y が炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Y が窒素原子のときは一重結合である。

R¹¹ は、互いに独立して、メチルまたはエチルであるか、あるいは 2 個の R¹¹ が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、またはトリメチレンによる架橋構造を形成していてもよい。

p は、0、1、または 2 である。

あるいは、(R¹¹)_p はオキソである。

R²¹、R²²、および R²³ は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、またはトリフルオロメチルである。

R³¹、R³²、および R³³ は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、メチル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノカルボニルである。]

で表される化合物である、

項 1 ～ 4 および 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 9.

一般式 (1 A) において、

R^{21} が、塩素原子またはトリフルオロメチルであり、

R^{22} および R^{23} が、水素原子であり、

R^{31} が、塩素原子であり、

R^{32} が、水素原子であり、

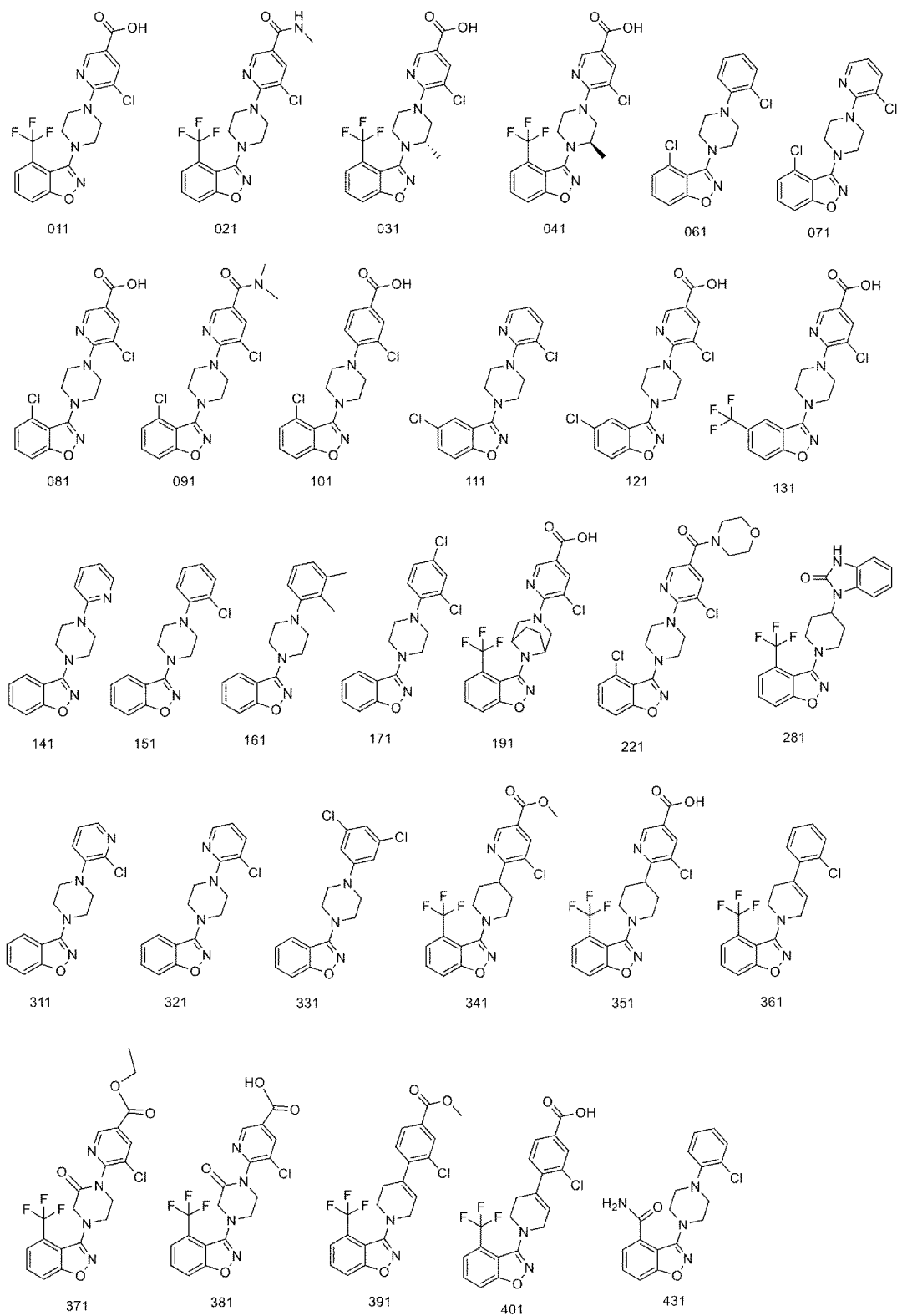
R^{33} が、水素原子、カルボキシル、または低級アルコキシカルボニルである、

項 8 に記載の組成物。

項 10.

前記一般式 (1) で表される化合物が、下記の構造で表される、化合物 011、化合物 021、化合物 031、化合物 041、化合物 061、化合物 071、化合物 081、化合物 091、化合物 101、化合物 111、化合物 121、化合物 131、化合物 141、化合物 151、化合物 161、化合物 171、化合物 191、化合物 221、化合物 281、化合物 311、化合物 321、化合物 331、化合物 341、化合物 351、化合物 361、化合物 371、化合物 381、化合物 391、化合物 401、または化合物 431 である、項 1 ～ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

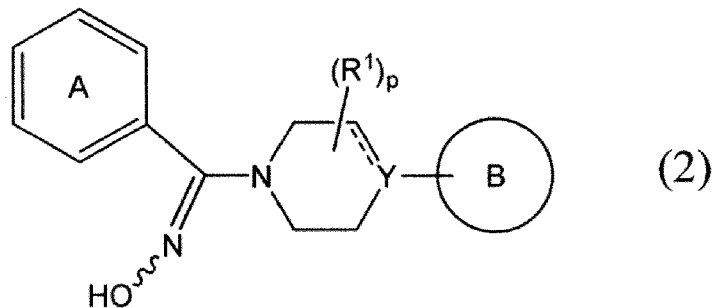
[化5]



項 1 1.

一般式 (2)

[化6]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化7]

====Yにおいて、=====は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物。

項12.

経口投与用である項1～11のいずれかに記載の医薬組成物。

項13.

前記急性腎障害が白金含有薬剤投与による腎障害である、項1～12のいずれかに記載の医薬組成物。

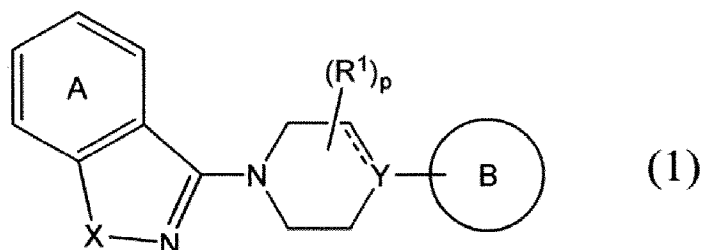
項 1 4.

前記白金含有薬剤がシスプラチンである項 1 3 に記載の医薬組成物。

項 1 5.

一般式 (1)

[化8]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロア
リールである。

Xは、酸素原子または硫黄原子である。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化9]

====Y において、===== は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、
Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、
スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互い
に結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合
複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

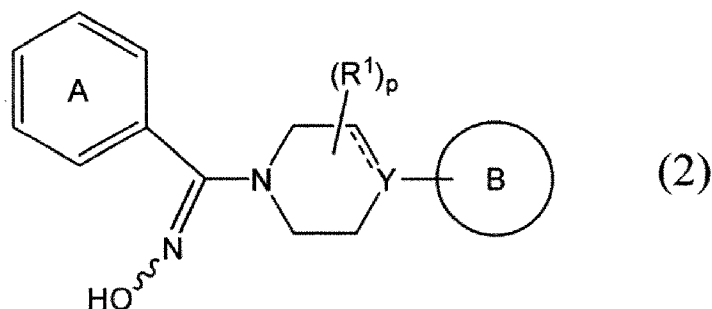
あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、オートフ
ァジー活性化剤。

項 1 6.

一般式（２）

[化10]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化11]

-----Yにおいて、-----は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、オートファジー活性化剤。

発明の効果

[0008] 一般式（１）で表わされる化合物、一般式（２）で表される化合物、その塩、あるいはそれらのプロドラッグは、急性腎障害、例えば白金含有薬剤投与等に起因する腎障害の予防および／または治療作用、並びに細胞のオート

ファジーを活性化する作用を有する。本発明の医薬組成物及びオートファジー活性化剤は経口投与でも前記作用を示す、希少なものである。

図面の簡単な説明

[0009] [図1] 図1は試験例1においてPAS染色された腎皮質の切片試料の顕微鏡写真（400倍）である。左上の写真はビヒクル投与群、左下は試験化合物投与群、右上はシスプラチン投与群、右下はシスプラチン及び試験化合物投与群の写真である。

[図2] 図2は試験例1において得られた尿細管障害のスコア（PAS Injury Score）を示すグラフである。

[図3] 図3は試験例1において得られたクレアチニン濃度および尿素窒素（BUN）濃度を示すグラフである。図3中、Creはクレアチニン濃度、BUNは尿素窒素濃度を表す。

[図4] 図4は試験例2において得られたp53が染色された腎皮質の切片試料の顕微鏡写真（200倍）である。左上の写真はビヒクル投与群、左下は試験化合物投与群、右上はシスプラチン投与群、右下はシスプラチン及び試験化合物投与群の写真である。図4中の矢印はp53陽性細胞を指し示す。

[図5] 図5は試験例2において得られたp53陽性細胞数（平均値）を示すグラフである。

[図6] 図6は試験例2において得られたp62が染色された腎皮質の切片試料の顕微鏡写真（400倍）である。左上の写真はビヒクル投与群、左下は試験化合物投与群、右上はシスプラチン投与群、右下はシスプラチン及び試験化合物投与群の写真である。図6中の丸囲いはp62陽性ドットを指し示す。

[図7] 図7は試験例2において得られたp62陽性ドット数（平均値）を示すグラフである。

[図8] 図8は試験例3において得られたGFP-LC3トランスジェニックマウスの腎皮質の切片試料の顕微鏡写真（2400倍）である。左上の写真は対照群（シスプラチンのみ投与）、左下はクロロキン投与群、右上は試験化合物投与群、右下はクロロキン及び試験化合物投与群の写真である。

[図9]図 9 は試験例 3 において得られたGFP陽性ドット数を示す。

[図10]図 1 0 は試験例 4 において電気泳動結果を示す。

[図11]図 1 1 は試験例 4 において得られたLC3-IIタンパク質量を示す。

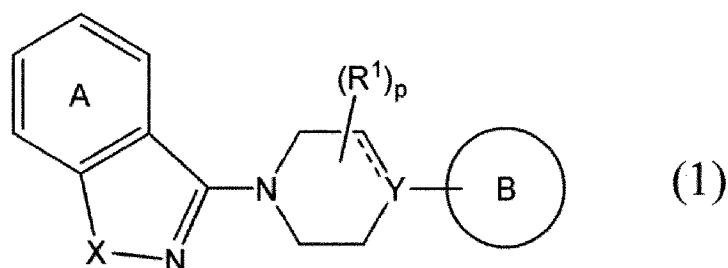
[図12]図 1 2 は試験例 4 において得られたBafilomycin A1処置時のLC3-IIタンパク質量からBafilomycin A1非処置時のLC3-IIタンパク質量を控除した差分を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の一実施形態は、下記一般式（1）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物である。

[0011] 一般式（1）

[化12]



[0012] [式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Xは、酸素原子または硫黄原子である。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化13]

-----Y において、----- は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して

、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、

(R¹)_pはオキソである。]

[0013] 本発明において、「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、例えばハロゲン；水酸基；ニトロ；シアノ；カルボキシル；置換されていてもよいアミノ；置換されていてもよい環状アミノ；置換されていてもよい低級アルキル；置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルスルホニル；低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル；置換されていてもよい環状アミノカルボニル；低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル；置換されていてもよい環状アミノスルホニル；テトラゾリル等が挙げられる。置換基は、1種単独でも2種以上でもよい。

[0014] 本発明において、「アリール」としては、例えば、単環または二環のアリールが挙げられ、具体的には、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

[0015] 本発明において、「置換されていてもよいアリール」におけるアリールは上記で定義したとおりである。置換されていてもよいアリールの置換基としては、例えばハロゲン；水酸基；ニトロ；シアノ；カルボキシル；置換されていてもよいアミノ；置換されていてもよい環状アミノ；置換されていてもよい低級アルキル；置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルスルホニル；低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル；置換されていてもよい環状アミノカルボニル；低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル；置換されていてもよい環状アミノスルホニル；テトラゾリル；オキソ等が挙げられる。置換基は1種単独でも2種以上でもよい。

[0016] 本発明において、「オキソ」は「=O」で表される基である。

[0017] 本発明において、「ヘテロアリアル」としては、例えば、単環または二環の含窒素ヘテロアリアルが挙げられ、具体的には、1個以上（例えば1～3個、1または2個、1個）の窒素原子を環上に含み、さらに他のヘテロ原子として硫黄原子または酸素原子を1個以上（例えば1～3個、1または2個、1個）含んでいてもよい、単環または二環の含窒素ヘテロアリアルが挙げられる。具体的なヘテロアリアルとしては、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、プリニル、フタラジニル、プテリジル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソオキサゾロ[4, 5-d]ピリダジル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル等が挙げられる。好ましくは、単環の含窒素ヘテロアリアルまたはベンゾイミダゾリルである。

[0018] 本発明において、「置換されていてもよいヘテロアリアル」におけるヘテロアリアルは上記で定義したとおりである。置換されていてもよいヘテロアリアルの置換基としては、例えばハロゲン；水酸基；ニトロ；シアノ；カルボキシル；置換されていてもよいアミノ；置換されていてもよい環状アミノ；置換されていてもよい低級アルキル；置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルスルホニル；低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル；置換されていてもよい環状アミノカルボニル；低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル；置換されていてもよい環状アミノスルホニル；テトラゾリル；オキソ等が挙げられる。置換基は1種単独でも2種以上でもよい。

[0019] 本発明において、「低級アルキル」としては、例えば、直鎖状、分枝状、

または環状構造を含む、C 1～C 8アルキルが挙げられ、好ましくはC 1～C 6アルキル、より好ましくはC 1～C 4アルキル、特に好ましくはC 1～C 3アルキルである。具体的には、直鎖状または分枝状の低級アルキルとしては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル等が挙げられ、環状構造を含む低級アルキルとしては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、2-プロピル、t-ブチル、シクロプロピル等が挙げられる。

[0020] 本発明において、「ハロゲン」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

[0021] 本発明において、「置換されていてもよいアミノ」は置換されていてもよい非環状アミノをいい、その置換基としては、低級アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル等）、C 1～C 8アシル（例えばアセチル、プロピオニル等）、アリール（例えば、フェニル等）、またはヘテロアリールが挙げられる。置換基は1種単独でも2種以上でもよい。好ましい置換されていてもよいアミノとしては、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ等が挙げられる。

[0022] 本発明において、「環状アミノ」は、例えば、環構成原子として窒素原子を有し、さらに酸素原子を1個以上（例えば1～3個、1または2個、1個）含んでいてもよい5～7員の環状アミノであり、例えば、ピロリジノ、ペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ等が挙げられ、好ましくは、ピロリジノ、モルホリノ等が挙げられる。

[0023] 本発明において、「置換されていてもよい環状アミノ」における環状アミ

ノは、上記で定義したとおりである。環状アミノの置換基としては、例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、水酸基、ニトロ、シアノ、カルボキシル、オキソ等が挙げられる。環状アミノは上記置換基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい。置換基の数としては、例えば0、1個、2個、3個があげられ、好ましくは0、1個、2個である。置換されていてもよい環状アミノとしては、具体的には、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、4-メチルピペリジノ、モルホリノ、2-ピロリドニル等が挙げられ、好ましくは、ピロリジノ、モルホリノ等が挙げられる。

[0024] 本発明において、「置換されていてもよい低級アルキル」における低級アルキルは上記で定義したとおりである。低級アルキルの置換基としては、例えば、水酸基；アミノ；C1～C8アルキルアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、t-ブチルアミノ等）；C1～C8アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ、t-ブチルオキシ等）；ハロゲン（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等）；ハロC1～C8アルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ等）；脂肪族複素環基（例えばモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、4-メチル-1-ピペラジノ等）；アリール（例えばフェニル、1-ナフチル等）；ヘテロアリール（例えばピリジル、チエニル、フラニル等）；カルボキシル；C1～C8アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、1-プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）；低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル（例えばカルバモイル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等）；環状アミノカルボニル（例えばピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル等）等が挙げられる。好ましい置換基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-プロピルオキシ、t-ブトキシカルボニル、水酸基、フッ素原子、塩素原子、トリクロロメチ

ル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、モルホリノカルボニル、フェニル、ピリジル等が挙げられる。置換されていてもよい低級アルキルは、上記置換基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよく、置換基の数としては、例えば0、1個、2個、3個が挙げられ、好ましくは0、1個、2個である。

[0025] 本発明において、「ハロゲンで置換された低級アルキル」はアルキルの水素が全てハロゲンで置換されたものをいう。ハロゲンで置換された低級アルキルにおけるハロゲンおよび低級アルキルは上記で定義したとおりである。アルキルを置換するハロゲンは同一であることが好ましい。ハロゲンで置換された低級アルキルとしては、トリクロロメチルまたはトリフルオロメチルが好ましく、トリフルオロメチルが好ましい。

[0026] 本発明において、「低級アルコキシ」としては、例えば、直鎖状、分枝状、または環状構造を含む、C1～C8アルコキシが挙げられ、好ましくはC1～C6アルコキシ、より好ましくはC1～C4アルコキシ、特に好ましくはC1～C3アルコキシである。具体的には、直鎖状または分枝状のアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、1-ブトキシ、2-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3-メチルペンチルオキシ等が挙げられる。環状構造を含むアルコキシとしては、シクロプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチロキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシロキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ等が挙げられる。好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、t-ブトキシ、シクロプロポキシ等が挙げられる。

[0027] 本発明において、「置換されていてもよい低級アルコキシ」における低級アルコキシは上記で定義したとおりである。低級アルコキシの置換基としては、例えば、水酸基；アミノ；C1～C8アルキルアミノ（例えばメチルア

ミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、*t*-ブチルアミノ等) ; C 1 ~ C 8 アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ、*t*-ブトキシ等) ; ハロゲン (例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等) ; ハロC 1 ~ C 8 アルコキシ (例えばトリフルオロメトキシ等) ; 脂肪族複素環基 (例えばモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、4-メチルー1-ピペラジノ等) ; アリール (例えばフェニル、1-ナフチル等) ; ヘテロアリール (例えばピリジル、チエニル、フラニル等) ; カルボキシル ; C 1 ~ C 8 アルコキシカルボニル (例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、1-プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等) ; 低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル (例えばカルバモイル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等) ; 環状アミノカルボニル (例えばピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル等) 等が挙げられる。好ましい置換基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-プロピルオキシ、*t*-ブトキシカルボニル、水酸基、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロ、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、モルホリノカルボニル、フェニル、ピリジル等が挙げられる。置換されていてもよい低級アルコキシは、上記置換基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよく、置換基の数としては、例えば0、1個、2個、3個があげられ、好ましくは0、1個、2個である。

[0028] 本発明において、「低級アルコキシカルボニル」における低級アルコキシは上記で定義したとおりである。低級アルコキシカルボニルはカルボニルに上記の低級アルコキシが結合した基である。低級アルコキシカルボニルとしては、例えば、直鎖状、分枝状、または環状構造を含むC 1 ~ C 8 アルコキシカルボニルが挙げられる。具体的には、直鎖状または分枝状のアルコキシカルボニルとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、1-プロ

ポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、1-ブトキシカルボニル、2-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等が挙げられる。環状構造を含むC1～C8アルコキシカルボニルとしては、シクロプロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、シクロブチロキシカルボニル、シクロブチルメトキシカルボニル、シクロペンチロキシカルボニル、シクロペンチルメトキシカルボニル、シクロヘキシロキシカルボニル、シクロヘキシルメトキシカルボニル、シクロヘキシルエトキシカルボニル等が挙げられる。好ましい低級アルコキシカルボニルとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、シクロプロポキシカルボニル等が挙げられる。

[0029] 本発明において、「低級アルキルスルホニル」における低級アルキルは上記で定義したとおりである。低級アルキルスルホニルはスルホニルに上記の低級アルキルが結合した基である。低級アルキルスルホニルとしては、例えば、直鎖状、分枝状、または環状構造を含むC1～C8アルキルスルホニル等が挙げられ、具体的には、直鎖状または分枝状のアルキルスルホニルとしては、メタンスルホニル、エタンスルホニル、1-プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、1-ブチルスルホニル、2-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等が挙げられる。環状構造を含むC1～C8アルキルスルホニルとしては、シクロプロピルスルホニル、シクロプロピルメチルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロブチルメチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロペンチルメチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキシルメチルスルホニル、シクロヘキシルエチルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル、2-プロパンスルホニル、シクロプロパンスルホニル等が挙げられる。

[0030] 本発明において、「低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル」において、低級アルキルおよび低級アルキルスルホニルは上記で定義したとおりである。低級アルキルまたは低級アルキ

ルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイルは、「低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル」と「低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル」を含む。

[0031] 「低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル」は、カルバモイルに上記の低級アルキルが1または2個結合してもよい基である。低級アルキルが2個結合する場合、当該低級アルキルは同一であっても異なってもよい。低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイルとしては、例えばカルバモイル、あるいは直鎖状、分枝状、または環状構造を含む、C1～C8アルキルで置換されたアミノカルボニル等が挙げられる。低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイルとしては、具体的には、カルバモイル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0032] 「低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル」は、カルバモイルに上記の低級アルキルスルホニルが1または2個結合してもよい基である。低級アルキルスルホニルが2個結合する場合、当該低級アルキルスルホニルは同一であっても異なってもよい。低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイルとしては、例えば、カルバモイル、あるいは直鎖状、分枝状、または環状構造を含む、C1～C8アルキルスルホニルで置換されたアミノカルボニル等が挙げられる。直鎖状または分枝状のC1～C8アルキルスルホニルアミノカルボニルとしては、例えば、メタンスルホニルアミノカルボニル、エタンスルホニルアミノカルボニル、1-プロピルスルホニルアミノカルボニル、2-プロピルスルホニルアミノカルボニル、1-ブチルスルホニルアミノカルボニル、2-ブチルスルホニルアミノカルボニル、イソブチルスルホニルアミノカルボニル、t-ブチルスルホニルアミノカルボニル等が挙げられる。環状構造を含むC1～C8アルキルスルホニルアミノカルボニルとしては、例えば、シクロプロピルスルホニル

アミノカルボニル、シクロプロピルメチルスルホニルアミノカルボニル、シクロブチルスルホニルアミノカルボニル、シクロブチルメチルスルホニルアミノカルボニル、シクロペンチルスルホニルアミノカルボニル、シクロペンチルメチルスルホニルアミノカルボニル、シクロヘキシルスルホニルアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルスルホニルアミノカルボニル、シクロヘキシルエチルスルホニルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましい低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイルとしては、カルバモイル、メタンスルホニルアミノカルボニル、エタンスルホニルアミノカルボニル、2-プロピルスルホニルアミノカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0033] 本発明において、「置換されていてもよい環状アミノカルボニル」における置換されていてもよい環状アミノは上記で定義したとおりである。置換されていてもよい環状アミノカルボニルはカルボニルに上記の置換されていてもよい環状アミノが結合した基である。置換されていてもよい環状アミノカルボニルとしては、具体的には、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、4-メチルピペリジノ、モルホリノカルボニル、2-ピロリドニルカルボニル等が挙げられ、好ましくは、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニル等が挙げられる。

[0034] 本発明において、「低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル」における低級アルキルは上記で定義したとおりである。低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイルは、スルファモイルに上記の低級アルキルが1または2個結合してもよい基である。低級アルキルが2個結合する場合、当該低級アルキルは同一であっても異なってもよい。低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイルとしては、例えば、スルファモイル；直鎖状、分枝状、または環状構造を含むC1～C8アルキルで置換されたアミノスルホニル等が挙げられ、具体的には、スルファモイル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、2-プロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等が挙げられる。

ニル、エチルメチルアミノスルホニル、メチルプロピルアミノスルホニル、ジシクロヘキシルアミノスルホニル等が挙げられる。

[0035] 本発明において、「置換されていてもよい環状アミノスルホニル」における置換されていてもよい環状アミノは上記で定義したとおりである。置換されていてもよい環状アミノスルホニルはスルホニルに上記の置換されていてもよい環状アミノが結合した基である。置換されていてもよい環状アミノスルホニルとしては、具体的には、ピロリジノスルホニル、ピペリジノスルホニル、ピペラジノスルホニル、4-メチルピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、4-ピペリドニルスルホニル等が挙げられ、好ましくは、ピロリジノスルホニル、モルホリノスルホニル等が挙げられる。

[0036] [化14]

本発明において $\equiv$ は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

[0037] 一般式(1)で表される化合物において、Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。Aの置換基には、例えば、下記のA-1)～A-16)からなる群より選択される少なくとも1種が含まれ、置換基が複数存在する場合は、互いに同一でも異なってもよい。

A-1) ハロゲン、

A-2) 水酸基、

A-3) ニトロ、

A-4) シアノ、

A-5) カルボキシル、

A-6) 置換されていてもよいアミノ、

A-7) 置換されていてもよい環状アミノ、

A-8) 置換されていてもよい低級アルキル、

A-9) 置換されていてもよい低級アルコキシ、

A-10) 低級アルコキシカルボニル、

A-11) 低級アルキルスルホニル、

A-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、

A-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

A-14) 低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、

A-15) 置換されていてもよい環状アミノスルホニル、

A-16) テトラゾリル。

[0038] Aにおける置換基の数は、例えば、0～5個、0～4個、0～3個、好ましくは0、1または2個、より好ましくは0または1個である。置換基が複数存在する場合は、互いに同一でも異なってもよい。

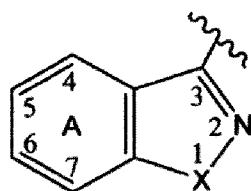
[0039] Aの置換基の他の例としては、上記のA-1およびA-3～A-16からなる群より選択される少なくとも1種、上記のA-1およびA-3～A-16からなる群からメトキシを除いた群より選択される少なくとも1種等が挙げられる。

[0040] 好ましいAの置換基は、ハロゲン；低級アルコキシ；低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル；およびハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルからなる群より選択される少なくとも1種であり、より好ましいAの置換基は、ハロゲン；低級アルコキシ；カルバモイル；およびハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルからなる群より選択される少なくとも1種であり、より一層好ましいAの置換基は、ハロゲン、メトキシ、エトキシ、カルバモイル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、およびトリフルオロエチルからなる群より選択される少なくとも1種であり、より好ましくはハロゲン、メトキシ、エトキシ、カルバモイル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、およびトリフルオロエチルからなる群より選択される少なくとも1種であり、特に好ましくは、塩素原子、フッ素原子、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される少なくとも1種である。

[0041] 一般式(1)で表される化合物において、Aの置換基は、ベンゾイソオキ

サゾールまたはベンゾイソチアゾール骨格の4位、5位、6位、および7位のいずれの炭素原子に結合していてもよいが、好ましくは4位、5位および6位の炭素原子の少なくとも1個、より好ましくは4位および／または5位の炭素原子、特に好ましくは4位の炭素原子に結合する。なお、本発明において、ベンゾイソオキサゾールまたはベンゾイソチアゾール骨格を構成する原子の位置番号は次のとおりである。

[化15]



[0042] [式中、AおよびXは前記と同じ。]。

[0043] 一般式(1)で表される化合物において、特に好ましいAは、ベンゾイソオキサゾールまたはベンゾイソチアゾール骨格の4位の炭素原子に、ハロゲン、低級アルコキシ、またはハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルが結合し、5、6、および7位の炭素原子が置換されていないベンゼン環である。

[0044] 一般式(1)で表される化合物において、Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールは上記の定義のとおりである。アリールとしては、例えばフェニルまたはナフチルが挙げられ、フェニルが好ましい。ヘテロアリールとしては、環構成原子として他のヘテロ原子を含まない単環の含窒素ヘテロアリール、またはベンゾイミダゾリルが好ましい。環構成原子として他のヘテロ原子を含まない単環の含窒素ヘテロアリールとしては、環構成ヘテロ原子として1個の窒素原子を含む5員または6員のヘテロアリールが好ましく、例えば、ピロリル、ピリジルが挙げられ、ピリジルが好ましく、2-ピリジルがより一層好ましい。ベンゾイミダゾリルとしては、ベンゾイミダゾール-3-イルが好ましい。

[0045] Bが単環のアリールの場合、Bは、下記のB-1)～B-16)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい。Bが単環または二環のヘテロアリールである場合、Bは下記のB-1)～B-17)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい。

B-1) ハロゲン、

B-2) 水酸基、

B-3) ニトロ、

B-4) シアノ、

B-5) カルボキシル

B-6) 置換されていてもよいアミノ、

B-7) 置換されていてもよい環状アミノ、

B-8) 置換されていてもよい低級アルキル、

B-9) 置換されていてもよい低級アルコキシ、

B-10) 低級アルコキシカルボニル、

B-11) 低級アルキルスルホニル、

B-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、

B-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

B-14) 低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、

B-15) 置換されていてもよい環状アミノスルホニル、

B-16) テトラゾリル、

B-17) オキソ。

[0046] Bにおける置換基の数は、例えば、0もしくは少なくとも1個、0～5個、0～4個、好ましくは0～3個、より好ましくは0、1または2個である。置換基が複数存在する場合は、互いに同一でも異なってもよい。

[0047] Bの置換基として好ましくは、ハロゲン；カルボキシル、置換されていてもよい低級アルキル；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル；および置換され

ていてもよい環状アミノカルボニルからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられ、具体的には、ハロゲン、カルボキシル、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メタンスルホニルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、およびモルホリノカルボニルからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられる。

[0048] Bの置換基としてより好ましくは、ハロゲン；カルボキシル；低級アルキル；ハロゲンで置換された低級アルキル；低級アルコキシカルボニル；および低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられ、具体的には、ハロゲン、カルボキシル、メチル、エチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、およびジメチルアミノカルボニルからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられる。

[0049] Bの置換基として特に好ましくは、塩素原子、フッ素原子、メチル、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、およびジメチルアミノカルボニルからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられる。

[0050] 一般式(1)で表される化合物において、Yが窒素原子の場合、Bは置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいピリジルが好ましく、Yが炭素原子の場合、Bは置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジル、または2-オキソベンゾイミダゾール-3-イルが好ましく、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいピリジルがより好ましい。

[0051] 一般式(1)で表される化合物において、Bが置換されたピリジルまたは置換されたフェニルである場合、Yと結合しているピリジンまたはベンゼン

環上の炭素原子に対してオルト位の炭素原子の1または2個、好ましくは1個が置換されていることが好ましい。当該オルト位の炭素原子に結合する置換基は上記されたBの置換基であればよいが、好ましくはハロゲンであり、より好ましくは塩素原子またはフッ素原子であり、より一層好ましくは塩素原子である。

[0052] また、一般式(1)で表される化合物において、Bが置換されたピリジルまたは置換されたフェニルである場合、Yと結合しているピリジンまたはベンゼン環上の炭素原子に対してパラ位の炭素原子が置換されていないかまたはカルボキシルで置換されていることが好ましい。

[0053] また、一般式(1)で表される化合物において、Bが置換されたピリジルまたは置換されたフェニルである場合、Yと結合しているピリジンまたはベンゼン環上の炭素原子に対してメタ位の炭素原子の全てが置換されていないことが好ましい。

[0054] 一般式(1)で表される化合物において、Bが置換されたピリジルまたは置換されたフェニルである場合、Yと結合しているピリジンまたはベンゼン環上の炭素原子に対してオルト位の炭素原子の1または2個、好ましくは1個が塩素原子またはフッ素原子で置換され、メタ位の炭素原子が置換されておらず、パラ位の炭素原子が置換されていないか、あるいはカルボキシル、メトキシカルボニル、またはエトキシカルボニルで置換されていることがより好ましい。

Yが窒素原子であり、かつBが置換された2-ピリジルである場合は、Yと結合しているピリジン環上の炭素原子に対してオルト位の炭素原子が塩素原子またはフッ素原子で置換され、メタ位の炭素原子の全てが置換されておらず、パラ位の炭素原子が置換されていないかまたはカルボキシルで置換されていることが特に好ましい。

Yが窒素原子であり、かつBが置換されたフェニルである場合は、Yと結合しているベンゼン環上の炭素原子に対してオルト位の2個の炭素原子のうちの1個が塩素原子またはフッ素原子で置換され、該フェニルを構成する他

の全ての炭素原子が置換されていないことが特に好ましい。

Yが炭素原子であり、かつBが置換された2-ピリジルである場合は、Yと結合しているピリジン環上の炭素原子に対してオルト位の炭素原子が塩素原子またはフッ素原子で置換され、メタ位の炭素原子の全てが置換されておらず、パラ位の炭素原子が置換されていないかあるいはカルボキシル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されていることが特に好ましい。

Yが炭素原子であり、かつBが置換されたフェニルである場合は、Yと結合しているベンゼン環上の炭素原子に対してオルト位の2個の炭素原子のうちの1個が塩素原子またはフッ素原子で置換され、もう一方のオルト位の炭素原子が置換されておらず、メタ位の炭素原子の全てが置換されておらず、パラ位の炭素原子が置換されていないかあるいはカルボキシル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されていることが特に好ましい。

[0055] 一般式(1)で表される化合物において、Xは、酸素原子または硫黄原子であり、好ましくは酸素原子である。

[0056] 一般式(1)で表される化合物において、Yは、窒素原子または炭素原子であり、好ましくは窒素原子である。

[0057] 一般式(1)で表される化合物において、Yは、窒素原子または炭素原子であり、好ましくは窒素原子である。

[0058] [化16]

----- は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

[0059] 一般式(1)で表される化合物において、R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

[0060] R¹が低級アルキルの場合、好ましいR¹としては、例えば直鎖状または分枝状のC₁～C₃アルキルが挙げられ、より好ましくはメチル、エチル、よ

り一層好ましくはメチルである。

[0061] 2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成している場合において、スピロ環を形成するとは、一般式(1)中のYを含む環を構成する炭素原子のうちの1つに2個のR¹が結合し、当該R¹同士が互いに結合して当該炭素原子とともに環を形成する場合をいう。

[0062] 2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成している場合において、架橋構造を形成するとは、一般式(1)中のYを含む環を構成する炭素原子のうちの2つに各々1個のR¹が結合し、当該R¹同士が互いに結合する場合をいう。

[0063] 2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成している場合としては、例えば、2個のR¹が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、またはテトラメチレンとなることで架橋構造を形成する場合、あるいはジメチレンまたはトリメチレンとなることでスピロ環を形成する場合が挙げられ、好ましくは2個のR¹が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、またはトリメチレンとなることで架橋構造を形成する場合である。特に好ましくは下記構造式で示されるジメチレンにより形成される架橋構造である。

[化17]



[式中、Yおよび ===== は前記と同じ。]

[0064] 2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成するとは、一般式(1)中のYを含む環を構成する炭素原子のうちの隣接する2つに各々1個のR¹が結合し、当該R¹同士が互いに結合してYを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成する場合をいう。ここでいう飽和縮合複素環は、Yを含む複素環(ピラジン環またはペリジン環)とR¹を含む飽和炭素環との縮合

2環を意味する。

[0065] 飽和縮合複素環としては、例えばピラジン環またはピペリジン環とシクロペンタン環又はシクロヘキサン環との縮合環が挙げられる。飽和縮合複素環の具体例としては、オクタヒドロシクロペンタピリジン、オクタヒドロシクロペンタピラジン、デカヒドロキノリン、デカヒドロキノキサリンなどが挙げられる。

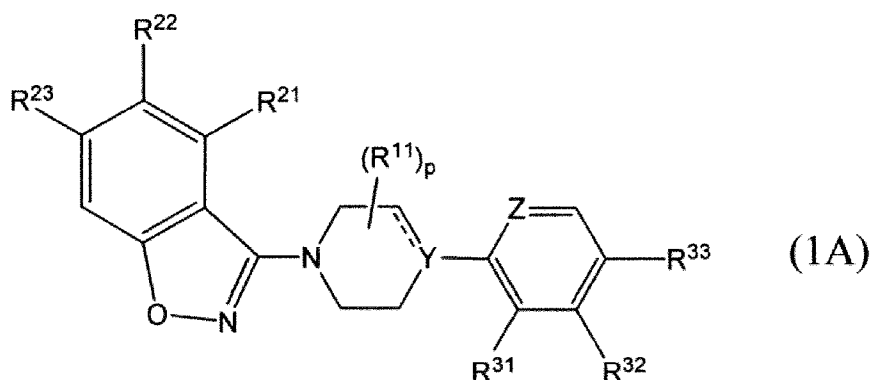
[0066] 好ましい R^1 は、C 1～C 3アルキルまたはジメチレンにより形成された架橋構造であり、より好ましい R^1 は、メチル、エチルまたは上記構造式で示されるジメチレンにより形成される架橋構造である。

[0067] 一般式(1)で表される化合物において、 p は、0、1、または2である。

[0068] 一般式(1)で表される化合物において、 $(R^1)_p$ はオキソであってよい。

[0069] 一般式(1)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグのうち、下記一般式(1A)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグが好ましい。下記一般式(1A)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物も本発明に包含される。

[化18]



[0070] [式中、
Zは、窒素原子またはCHである。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化19]

-----Yにおいて、-----は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R^{11} は、互いに独立して、メチルまたはエチルであるか、あるいは2個の R^{11} が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、またはトリメチレンによる架橋構造を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、 $(R^{11})_p$ はオキソである。

R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、またはトリフルオロメチルである。

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、メチル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノカルボニルである。]

[0071] 一般式(1A)で表される化合物において、Zは、窒素原子またはCHである。Zは、Yが窒素原子の場合、窒素原子が好ましい。

[0072] 一般式(1A)で表される化合物において、Yは、窒素原子または炭素原子である。

[0073] 一般式(1A)で表される化合物において、 R^{11} は、互いに独立して、メチルまたはエチルであるか、あるいは2個の R^{11} が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、またはトリメチレンによる架橋構造を形成していてもよい。

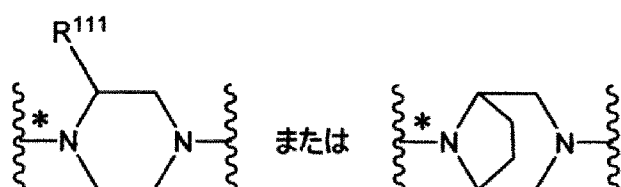
[0074] R^{11} として好ましくは、メチルまたはエチル、あるいはジメチレンまたはトリメチレンからなる架橋構造であり、より好ましくはメチル、またはジエチレンからなる架橋構造である。

[0075] 2個の R^{11} が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、またはトリメチレンによる架橋構造を形成している場合は、一般式(1A)中のYを含む環を

構成する炭素原子のうちの2つに各々1個の R^{11} が結合し、当該 R^{11} 同士が互いに結合してメチレン、ジメチレン、またはトリメチレンをなし、ピペラジン環に架橋構造が形成される場合をいう。

[0076] 一般式(1A)中のYを含む環が R^{11} で置換された場合に好ましいのは(R^{11})_pがオキソであるか、あるいは下記構造式中で示されるものである。

[化20]



[0077] [式中、*は、イソベンゾオキサゾールの3位の炭素原子に結合する側を表し、 R^{111} は、C1～C3アルキルを表す。]。

R^{111} として好ましいのはメチルまたはエチル、より好ましいのはメチルである。

[0078] 一般式(1A)において(R^{11})_pはオキソであってもよい。

[0079] 一般式(1A)で表される化合物において、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、またはトリフルオロメチルであり、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} の少なくとも1つがハロゲン、カルバモイル、またはトリフルオロメチルであることが好ましい。 R^{21} として好ましくは、塩素原子、フッ素原子、カルバモイル、またはトリフルオロメチルであり、より好ましくは塩素原子またはトリフルオロメチルである。 R^{22} として好ましくは、水素原子、塩素原子またはトリフルオロメチルであり、より好ましくは水素原子である。 R^{23} として好ましくは、水素原子、塩素原子、またはトリフルオロメチルであり、より好ましくは水素原子である。 R^{21} がハロゲン（好ましくは塩素原子またはフッ素原子）またはトリフルオロメチルであり、かつ R^{22} および R^{23} がともに水素原子であることが特に好ましい。

[0080] 一般式(1A)で表される化合物において、 R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、

互いに独立して、水素原子、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、メチル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノカルボニルである。 R^{31} として好ましくは、水素原子、ハロゲン、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、またはメチルであり、より好ましくは、ハロゲン、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、またはメチルであり、特に好ましくは、塩素原子である。 R^{32} として好ましくは、水素原子、ハロゲンまたはメチルであり、より好ましくは水素原子である。 R^{33} として好ましくは、水素原子、ハロゲン、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノカルボニルであり、より好ましくは水素原子、カルボキシル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルであり、特に好ましくは水素原子またはカルボキシルである。

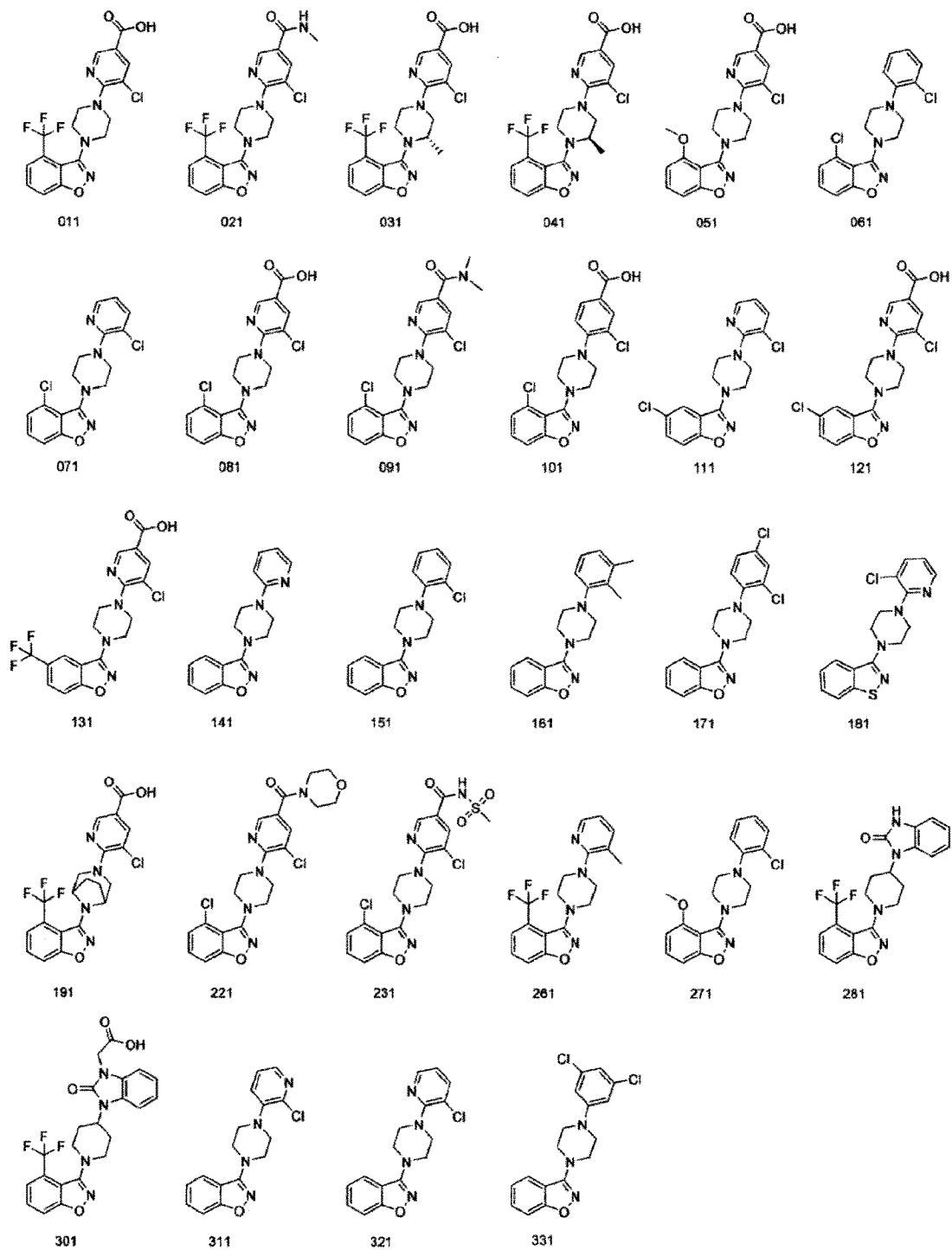
[0081] R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} の好ましい例は、 R^{31} がハロゲン（好ましくは塩素原子またはフッ素原子）であり、かつ R^{32} が水素原子であり、かつ R^{33} が水素原子またはカルボキシルである。 R^{21} がハロゲン（好ましくは塩素原子）の場合には、 R^{31} がハロゲン（好ましくは塩素原子またはフッ素原子）であり、かつ R^{32} が水素原子であり、かつ R^{33} が水素原子であることが好ましい。 R^{21} がトリハロメチル（好ましくはトリフルオロメチル）の場合には、 R^{31} がハロゲン（好ましくは塩素原子またはフッ素原子）であり、かつ R^{32} が水素原子であり、かつ R^{33} が水素原子、カルボキシル、メトキシカルボニル、またはエトキシカルボニルであることが好ましい。 R^{21} がカルバモイルの場合には、 R^{31} がハロゲン（好ましくは塩素原子またはフッ素原子、より好ましくは塩素原子）であり、かつ R^{32} が水素原子であり、かつ R^{33} が水素原子であることが好ましい。また、 R^{21} が塩素原子またはトリフルオロメチルであり、 R^{22} および R^{23} が水素原子であり、 R^{31} が塩素原子であり、 R^{32} が水素原子であり、 R^{33} が水素原子またはカルボキシルであることが好ましい。

[0082] 一般式（1）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグの具体

的な例には、例えば、化合物 0 1 1、化合物 0 2 1、化合物 0 3 1、化合物 0 4 1、化合物 0 5 1、化合物 0 6 1、化合物 0 7 1、化合物 0 8 1、化合物 0 9 1、化合物 1 0 1、化合物 1 1 1、化合物 1 2 1、化合物 1 3 1、化合物 1 4 1、化合物 1 5 1、化合物 1 6 1、化合物 1 7 1、化合物 1 8 1、化合物 1 9 1、化合物 2 0 1、化合物 2 1 1、化合物 2 2 1、化合物 2 3 1、化合物 2 4 1、化合物 2 5 1、化合物 2 6 1、化合物 2 7 1、化合物 2 8 1、化合物 2 9 1、化合物 3 0 1、化合物 3 1 1、化合物 3 2 1、化合物 3 3 1、化合物 3 4 1、化合物 3 5 1、化合物 3 6 1、化合物 3 7 1、化合物 3 8 1、化合物 3 9 1、化合物 4 0 1、化合物 4 1 1、化合物 4 2 1、または化合物 4 3 1 が含まれ、好ましくは、下記の化合物、その塩、またはそのプロドラッグが含まれる。

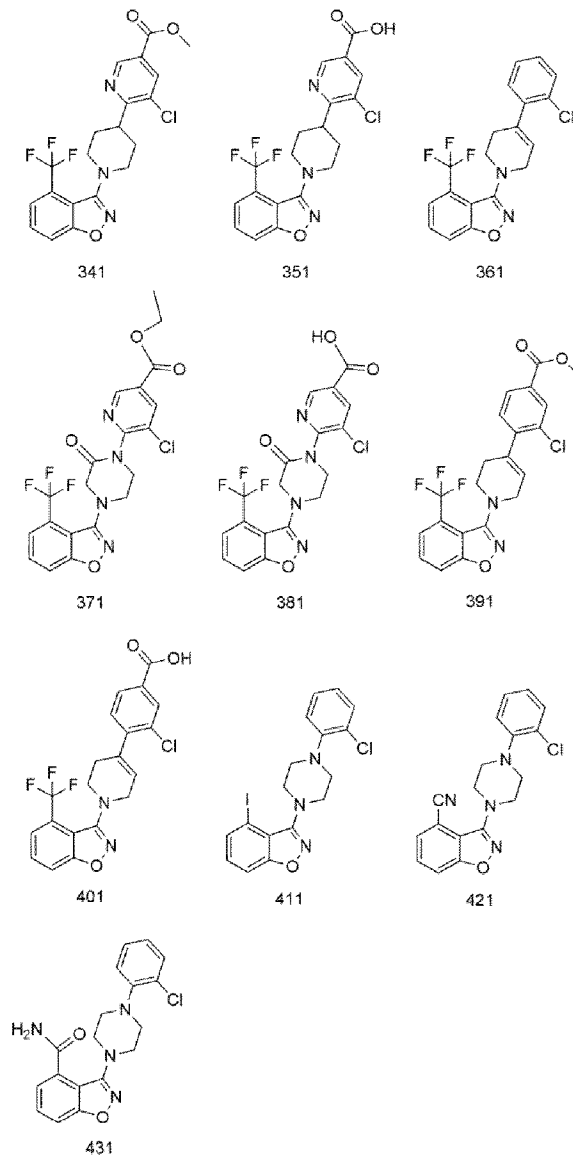
[0083]

[化21]



[0084]

[化22]

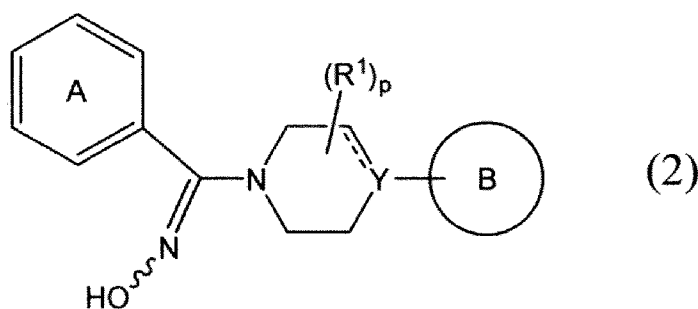


[0085] 一般式(1)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグとしてより好ましくは、化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物221、化合物281、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、または化合物431、その塩、あるいはそのプロドラッグで

あり、さらに好ましくは、化合物 011、化合物 021、化合物 031、化合物 041、化合物 061、化合物 071、化合物 081、化合物 091、化合物 101、化合物 111、化合物 121、化合物 131、化合物 141、化合物 151、化合物 161、化合物 171、化合物 191、化合物 321、化合物 351、化合物 361、化合物 371、化合物 381、化合物 401、または化合物 431、その塩、あるいはそのプロドラッグであり、さらに一層好ましくは、化合物 011、化合物 031、化合物 041、化合物 061、化合物 071、または化合物 191、化合物 361、化合物 371、化合物 381、化合物 401、または化合物 431、その塩、あるいはそのプロドラッグであり、特に好ましくは、化合物 011、化合物 031、化合物 041、化合物 061、化合物 071、または化合物 191、化合物 361、化合物 371、化合物 381、または化合物 401、その塩、あるいはそのプロドラッグである。

[0086] 本発明の一実施形態は、下記一般式（2）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物を含む。該化合物は一般式（1）で表される化合物と構造が類似するため、該化合物、その塩、またはそのプロドラッグは、急性腎障害の予防および／または治療効果を有しうる。また、該化合物、その塩、またはそのプロドラッグは、オートファジーを活性化しうる。また、該化合物またはその塩は、一般式（1）で表される化合物の中間体化合物にもなりうる。

[0087] [化23]



[0088]

[化24]

[式中、A、B、Y、 R^1 、p、および ----- は前記と同じ。]

[0089] [化25]

一般式(2)で表される化合物におけるA、B、Y、 R^1 、p、および ----- は上記のとおりである。

[0090] 一般式(2)において、オキシム構造を構成する炭素原子と結合したA環(ベンゼン環)の炭素原子に対しオルト位の炭素原子が置換基を有することが好ましい。当該置換基は、特に断りのない限り、一般式(1)におけるA環(ベンゼン環)における置換基と同じである。したがって、当該置換基は、例えば、上記A-1)~A-16)からなる群より選択される少なくとも1種の基であってよい。

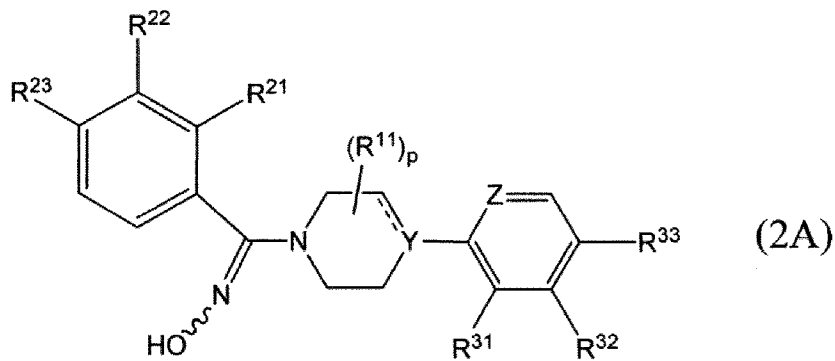
また、一般式(2)において窒素原子と水酸基との間の結合が波線、即ち以下で表される線、で表されることにより、一般式(2)で表される化合物が、その部分構造である「 $>C=N-OH$ 」に起因して存在する幾何異性体のE体、Z体、およびそれらの混合物のいずれでもよいことを示す。このことは、波線で表された、一般式(2)以外の化合物についても同様である。

[化26]



[0091] 一般式(2)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグのうち、下記一般式(2A)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグが好ましい。

[化27]



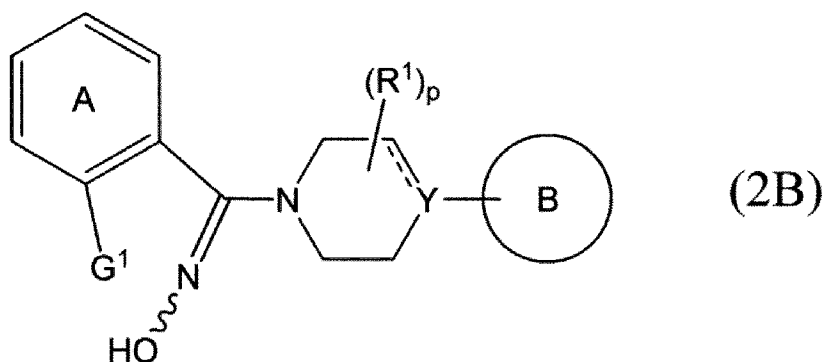
[式中、Z、Y、 R^{11} 、 p 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、および ----- は前記と同じ。]

[0092] [化28]

一般式(2A)で表される化合物におけるZ、Y、 R^{11} 、 p 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および ----- は上記のとおりである。

[0093] 一般式(2)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグのうち、下記一般式(2B)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグが好ましい。また、下記一般式(2B)で表される化合物またはその塩は、一般式(1)で表される化合物の製造における中間体化合物として好ましい。

[化29]



[0094] [化30]

[式中、A、B、Y、 R^1 、 p 、および ----- は前記と同じ。

G^1 は、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニル

、あるいは低級アルキルまたはニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルである。】。

[0095] [化31]

一般式(2B)で表される化合物におけるA、B、Y、 R^1 、p、および-----

は上記のとおりである。また、一般式(2B)で表される化合物またはその塩としては、その部分構造である「 $>C=N-OH$ 」に起因して存在する幾何異性体のE体とZ体とが存在するが、一般式(2B)で表される化合物またはその塩を一般式(1)で表される化合物の製造における中間体化合物とする場合には該E体が好ましい。

[0096] G^1 で示されるハロゲンとしては、例えば、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

[0097] G^1 で示されるハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルにおける低級アルキルスルホニルは上記で定義したとおりである。また、低級アルキルスルホニルはスルホニルに低級アルキルが結合した基であり、低級アルキルはハロゲンで置換されていてもよい。ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルとしては、例えば、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキル（好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、より好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキル）スルホニルが挙げられ、具体的には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等を挙げることができる。

[0098] G^1 で示される低級アルキルで置換されていてもよいベンゼンスルホニルとしては、例えば、1～3個（好ましくは1または2個、より好ましくは1個）の直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキル（好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、より好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキル）で置換されていてもよいベンゼンスルホニルが挙げられ、具体的には、p-トルエンスルホニル等を挙げることができる。

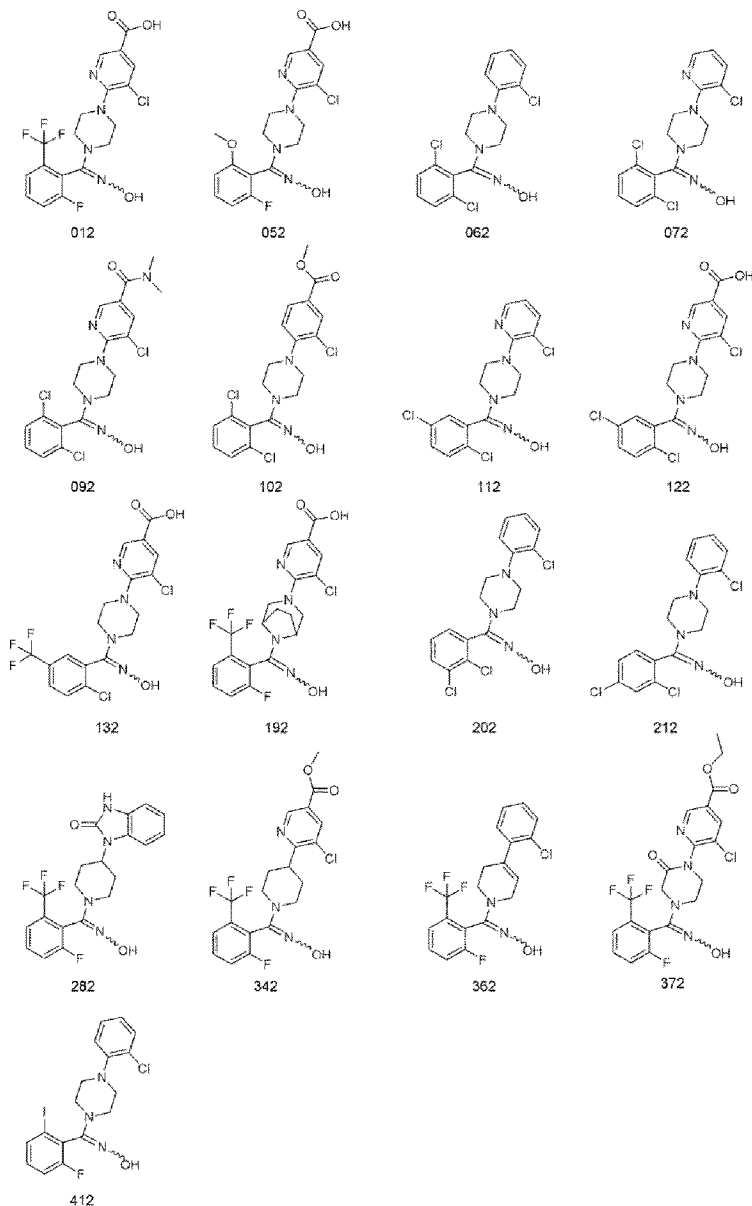
[0099] G^1 で示されるニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルとしては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のニトロで置換されていてもよいベ

ンゼンスルホニルが挙げられ、具体的には、*o*-ニトロベンゼンスルホニル、*p*-ニトロベンゼンスルホニル等を挙げることができる。

[0100] 好ましいG¹は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、または*p*-ニトロベンゼンスルホニルである。より好ましいG¹は、塩素原子または臭素原子である。

[0101] 一般式(2)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグには、例えば下記の化合物、その塩、またはそのプロドラッグが含まれる。

[化32]



[0102] 一般式(2)で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグとして好ましくは、化合物062、化合物202、化合物362、または化合物372、その塩、あるいはそのプロドラッグであり、より好ましくは化合物202の(E)異性体、化合物362の(E)異性体、化合物362の(Z)異性体、または化合物372の(Z)異性体、その塩、またはそのプロドラッグである。

[0103] 上記化合物は、例えば以下に詳述する製造法1～3、これに準ずる方法、公知の方法等を適宜変更、組み合わせること等によって製造することができる。原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。なお、以下に示す方法は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で製造することもできる。また、市販品でない、1,2-ベンゾイソチアゾールまたはその誘導体あるいは1,2-ベンゾイソオキサゾールまたはその誘導体を原料化合物として用いる場合は以下の刊行物に記載の方法を参考にして製造し、調達することができる。

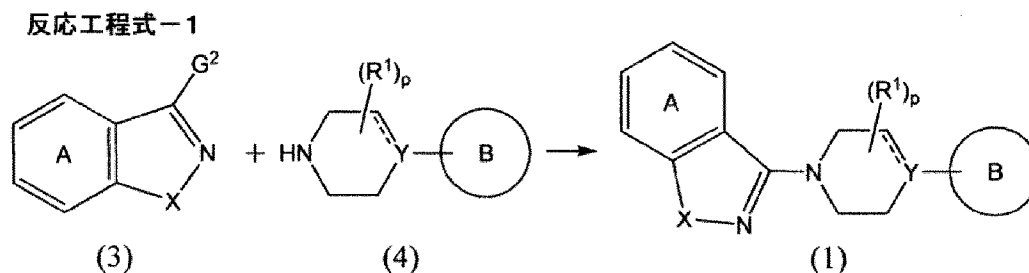
Advances in heterocyclic chemistry, Heterocyclic Chemistry in the 21st Century: A Tribute to Alan Katritzky, Elsevier, Cambridge (2017)。R. A. Shastri, Review on Synthesis of 3-Substituted 1,2-Benzisoxazole Derivatives, Chem. Sci. Trans., 2016: 5; 8-20。

[0104] 製造における各反応において、必要に応じて、官能基を保護することができる。保護基並びにその保護および脱保護の技術は、公知の方法、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)に記載の方法を適宜適用できる。

[0105] [製造法1]

一実施形態において、一般式(1)で表される化合物は、下記の反応工程式-1で示される合成スキームで製造することができる。すなわち、一般式(1)で表される化合物は、一般式(3)で表される化合物と一般式(4)で表される化合物から製造することができる。

[0106] [化33]



[0107] [化34]

[式中、A、B、Y、R¹、p、および ===== は前記と同じ。]

G²は、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、あるいは低級アルキルまたはニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルである。]

[0108] [化35]

反応工程式－１において、A、B、Y、R¹、p、および ===== は上記のとおりである。

[0109] G²で示されるハロゲンとしては、例えば、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

[0110] G²で示されるハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルにおける低級アルキルは上記で定義したとおりである。また、低級アルキルスルホニルはスルホニルに低級アルキルが結合した基であり、低級アルキルはハロゲンで置換されていてもよい。ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルとしては、例えば、１～３個のハロゲンで置換されていてもよい直鎖状または分枝状のC１～C６アルキル（好ましくはC１～C４アルキル、より好ましくはC１～C３アルキル）スルホニルが挙げられ、具体的には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等を挙げることができる。

[0111] G²で示される低級アルキルで置換されていてもよいベンゼンスルホニルとしては、例えば、１～３個の直鎖状または分枝状のC１～C６アルキル（好ましくはC１～C４アルキル、より好ましくはC１～C３アルキル）で置換

されていてもよいベンゼンスルホニルが挙げられ、具体的には、*p*-トルエンスルホニル等を挙げることができる。

[0112] G^2 で示されるニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルとしては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルが挙げられ、具体的には、*o*-ニトロベンゼンスルホニル、*p*-ニトロベンゼンスルホニル等を挙げることができる。

[0113] 好ましい G^2 は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、または*p*-ニトロベンゼンスルホニルである。

[0114] 一般式（3）で表される化合物と一般式（4）で表される化合物との反応は、例えば不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下で行うことができる。必要に応じ、さらに活性化剤を反応系内に添加してもよい。一般式（3）で表される化合物および一般式（4）で表される化合物は公知の化合物であり、公知の方法で製造できる。

[0115] 不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシメタン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0116] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドリド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の金属水酸化物、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

[0117] 塩基の使用量は、一般式（4）で表される化合物1モルに対して、通常1

モル以上、好ましくは1～5モル、より好ましくは1～2モルである。

[0118] 一般式(3)で表される化合物の使用量は、一般式(4)で表される化合物1モルに対して、通常、0.2モル以上、好ましくは0.2～2モル、より好ましくは0.2～1.5モルである。

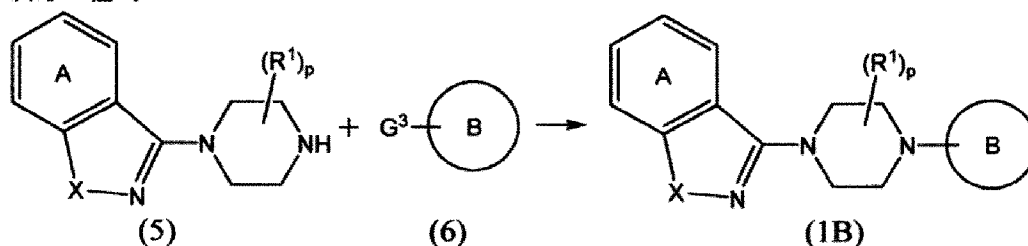
[0119] 反応温度は、通常 -50°C ～ 180°C 、好ましくは -30°C ～ 180°C 、より好ましくは -10°C ～ 180°C である。反応を促進するためにマイクロウェーブを用いてもよく、その場合の反応温度としては、例えば 80°C ～ 180°C 、好ましくは 100°C ～ 180°C である。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間である。

[0120] [製造法2]

一実施形態において、一般式(1B)で表される化合物は、下記の反応工程式-2で示される合成スキームで製造することができる。すなわち、一般式(1B)で表される化合物は、一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物から製造することができる。

[0121] [化36]

反応工程式-2



[0122] [式中、A、B、X、R¹、およびpは前記に同じ。G³は、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、あるいは低級アルキルまたはニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルである。]

[0123] 反応工程式-2において、A、B、X、R¹、およびpは上記のとおりである。

[0124] G³で示されるハロゲンとしては、例えば、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

[0125] G³で示されるハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルに

おける低級アルキルは上記で定義したとおりである。また、低級アルキルスルホニルはスルホニルに低級アルキルが結合した基であり、低級アルキルはハロゲンで置換されていてもよい。ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルとしては、例えば、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい直鎖状または分枝状のC1～C6アルキル（好ましくはC1～C4アルキル、より好ましくはC1～C3アルキル）スルホニルが挙げられ、具体的には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等を挙げることができる。

[0126] G³で示される低級アルキルで置換されていてもよいベンゼンスルホニルとしては、例えば、1～3個の直鎖状または分枝状のC1～C6アルキル（好ましくはC1～C4アルキル、より好ましくはC1～C3アルキル）で置換されていてもよいベンゼンスルホニルが挙げられ、具体的には、p-トルエンスルホニル等を挙げるすることができる。

[0127] G³で示されるニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルとしては、例えば、1～3個（好ましくは1個）のニトロで置換されていてもよいベンゼンスルホニルが挙げられ、具体的には、o-ニトロベンゼンスルホニル、p-ニトロベンゼンスルホニル等を挙げるすることができる。

[0128] 好ましいG³は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、またはp-ニトロベンゼンスルホニルである。

[0129] 一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物とをカップリングすることで一般式(1B)で表される化合物を得ることができる。一般式(5)で表される化合物および一般式(6)で表される化合物は公知の化合物であり、公知の方法で製造できる。

[0130] この反応は、例えば不活性溶媒中、塩基の存在下で行うことができる。

[0131] 不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシメタン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジ

クロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0132] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドリド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の金属水酸化物、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

[0133] 一般式（6）で表される化合物の使用量は、一般式（5）で表される化合物1モルに対して、通常、0.5モル以上、さらに1モル以上、好ましくは0.9～2モル、より好ましくは0.9～1.5モルである。

[0134] 塩基の使用量は、一般式（5）で表される化合物1モルに対して、通常1モル以上、好ましくは1～5モル、より好ましくは1～2モルである。

[0135] 反応温度は、通常30℃～溶媒の沸点より10℃高い温度であり、好ましくは80℃～溶媒の沸点より10℃高い温度が挙げられる。反応を促進するためにマイクロウェーブを用いてもよく、その場合の反応温度としては、例えば80℃～180℃、好ましくは100℃～180℃である。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間である。

[0136] さらに、一般式（5）で表される化合物と一般式（6）で表される化合物との反応は、Buchward反応を利用して行うこともでき、例えば、パラジウム触媒、ホスフィン配位子、塩基の存在下、溶媒中で一般式（5）で表される化合物と一般式（6）で表される化合物を反応させる。

[0137] パラジウム触媒としては、例えばPd(OAc)₂、PdCl₂、アリルパラジウム(II)クロリド（ダイマー）、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)ジクロリド等の2価パラジウム触媒、Pd₂(dba)₃（トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)）、ビス(ジベ

ンジリデンアセトン)パラジウム(0)、パラジウム炭素 (Pd/C) 等の 0 価パラジウム触媒等が挙げられる。

[0138] ホスフィン配位子としては、例えばBINAP ((2, 2'-ビス(ジフェニルホスファニル)-1, 1'-ビスナフタレン)、Xphos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル) 等の 2 座ホスフィン配位子が挙げられる。

[0139] 塩基としては、t-BuONa (tert-ブトキシナトリウム) 等の強塩基が挙げられる。

[0140] この反応において、一般式 (6) で表される化合物の使用量は、一般式 (5) で表される化合物 1 モルに対して、通常、0.5 モル以上、さらに 1 モル以上、好ましくは 0.9 ~ 2 モル、より好ましくは 1 ~ 1.5 モルである。

[0141] パラジウム触媒の使用量は、一般式 (5) で表される化合物 1 モルに対して、通常、0.005 ~ 1 モル、好ましくは 0.01 ~ 0.2 モルである。

[0142] ホスフィン配位子の使用量は、パラジウム触媒 1 モルに対して、通常 0.5 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 2 モルである。

[0143] 塩基の使用量は、一般式 (5) で表される化合物 1 モルに対して、通常、0.5 モル以上、さらに 1 モル以上、好ましくは 1 ~ 2 モルである。

[0144] 反応温度は、通常 40 °C ~ 150 °C、好ましくは 80 °C ~ 110 °C、反応時間は、通常 1 ~ 24 時間、好ましくは 3 ~ 12 時間である。

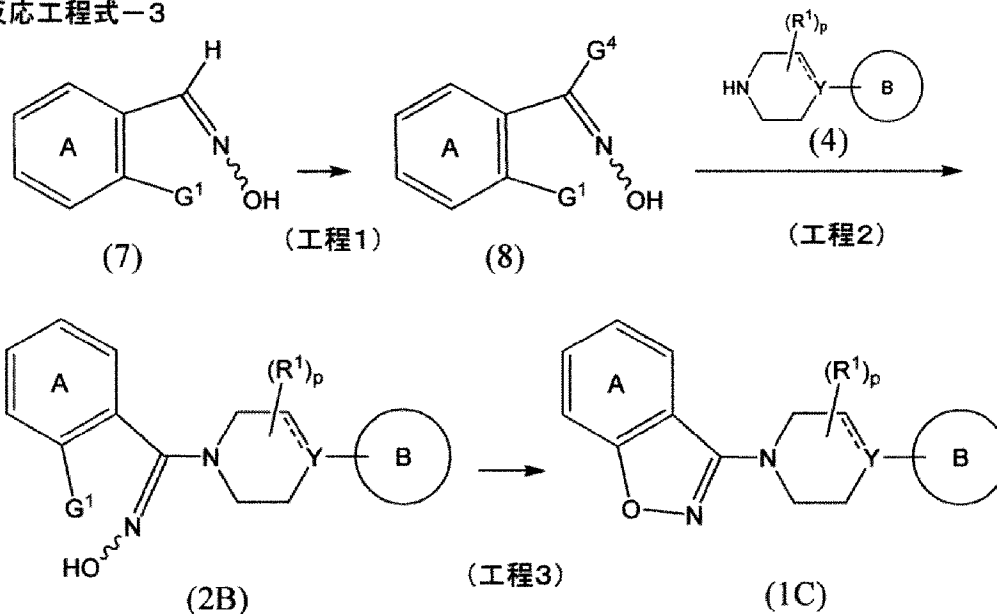
[0145] [製造法 3]

一実施形態において、一般式 (1) または (2) で表される化合物は、下記の反応工程式-3 で示される合成スキームで製造することができる。すなわち、一般式 (1C) で表される化合物は、一般式 (7) で表される化合物を一般式 (8) で表される化合物へ変換し、一般式 (4) で表される化合物と反応させて一般式 (2B) で表されるオキシム化合物を製造し、これを閉環することで製造することができる。なお、当業者であれば、反応工程式-3 で示される反応において一般式 (7) または (8) で表される化合物に代

えて、適切な対応する、置換されていてもよいベンゼン環 A を有する化合物を使用することにより、一般式 (2) で表される化合物を製造できることを理解できる。また、一般式 (7) で表される化合物は公知の化合物であり、公知の方法で製造できる。

[0146] [化37]

反応工程式-3



[0147] [化38]

[式中、A、B、Y、R¹、p、G¹、および ----- は前記と同じ。
G⁴は、ハロゲンである。]

[0148] [化39]

反応工程式-3において、A、B、Y、R¹、p、G¹、および ----- は上記のとおりである。

[0149] G⁴で示されるハロゲンとしては、例えば、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0150] 工程1、すなわち一般式 (7) で表される化合物を一般式 (8) で表される化合物へ変換する工程は、例えば不活性溶媒中、一般式 (7) で表される化合物にハロゲン化剤を反応させることにより可能である。

[0151] この反応における不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジメトキシメタン等のエーテル系溶媒、ト

ルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0152] ハロゲン化剤としては、例えば、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドなどの一般的なハロゲン化剤が挙げられる。

[0153] ハロゲン化剤の使用量は、一般式（7）で表される化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モルである。

[0154] 反応温度は、通常-30～150℃、好ましくは-10～100℃、より好ましくは-10～40℃である。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間、より好ましくは30分～18時間である。

[0155] 工程2、すなわち一般式（8）で表される化合物と一般式（4）で表される化合物を反応させて一般式（2B）で表される化合物を合成する工程は、例えば不活性溶媒中、塩基の存在下で行うことができる。

[0156] この反応における、不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシメタン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0157] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドريد、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の金属水酸化物、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等

の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

[0158] 一般式(8)で表される化合物の使用量は、一般式(4)で表される化合物1モルに対して、通常、0.5モル以上、0.8モル以上、好ましくは0.9～2モル、より好ましくは0.9～1.5モルである。

[0159] 塩基の使用量は、一般式(4)で表される化合物1モルに対して、通常1モル以上、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モルである。

[0160] 反応温度は、通常-20℃～溶媒の沸点より10℃高い温度、好ましくは0℃～40℃である。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間、より好ましくは30分～18時間である。

[0161] 工程3、すなわち一般式(2B)で表される化合物を閉環させて一般式(1)で表される化合物へと変換する工程は、例えば不活性溶媒中、塩基の存在下で行うことができる。

[0162] 一般式(2B)で表される化合物には幾何異性体である(E)体と(Z)体とが存在するが、閉環反応に際しての加熱が少なくすむことから、(E)体が好ましい。

[0163] この反応における、不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシメタン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0164] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドリド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の金属水酸化物、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等

の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

[0165] 塩基の使用量は、一般式 (2 B) で表される化合物 1 モルに対して、通常 1 モル以上、好ましくは 1 ～ 5 倍モル、より好ましくは 1 ～ 2 倍モルである。

[0166] 反応温度は、通常 50℃～溶媒の沸点より 10℃高い温度、好ましくは 80℃～溶媒の沸点より 10℃高い温度である。反応を促進するためにマイクロウェーブを用いてもよく、その場合の反応温度としては、例えば 80℃～180℃、好ましくは 100℃～180℃である。反応時間は、通常 10分～8時間、好ましくは 10分～2時間である。

[0167] 本発明による一般式 (1) または (2) で表される化合物、その中間体化合物およびその出発原料化合物は、上記の合成方法により製造することができ、また、本明細書の実施例に記載された合成方法に基づき本出願時に既知または公知の技術（例えば、B. R. Kiran et al., SYNTHESIS, EVALUATION OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF SUBSTITUTED 1,2-BENZOXAZOLONE AND 3-CHLORO-1,2-BENZOXAZOLE DERIVATIVES, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2015; 6: 2918-2925.）を参酌して製造することもできる。

[0168] 上記反応式のそれぞれに示された出発原料化合物および中間体化合物は、反応に供する前に、必要に応じて、公知の方法を用いて官能基を適当な保護基で保護し、反応終了後、公知の方法で当該保護基を脱保護することができる。

[0169] 上記の反応式に従って得られる目的化合物のそれぞれを単離および精製することができる。例えば、反応混合物を冷却した後に、粗反応生成物を分離するために濾過、濃縮、抽出等の単離手順を行い、その後粗反応生成物を、カラムクロマトグラフィー、再結晶化等の一般的な精製手順に供することにより、反応混合物から単離および精製することができる。

- [0170] 上記反応式のそれぞれに示された出発原料化合物および一般式（１）または（２）で表される化合物には、溶媒が付加した溶媒和物（例えば、水和物、エタノール和物等）の形態である化合物が含まれる。
- [0171] 一般式（１）または（２）で表される化合物、上記各反応式において得られる中間体化合物、および出発原料化合物に、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は幾何異性体、立体異性体、光学異性体などの異性体が存在する場合には、全ての異性体が包含される。例えば、光学異性体は、公知の各種の分割法（例えば、結晶化による光学分割、クロマトグラフィーによる直接光学分割する方法等）を利用して分離することができる。
- [0172] 一般式（１）または（２）で表される化合物の塩には薬学的に許容されるものがすべて含まれる。薬学的に許容される塩は、特に制限されず、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；亜鉛塩等の無機金属塩；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリヒドロキシメチルアミノメタン、アミノ酸等の有機塩基塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、炭酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。これらの塩は常法に従って製造することができる。
- [0173] 各種の異性体は公知の分離法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法（例えば、結晶化による光学分割、クロマトグラフィーによる直接光学分割する方法等）により、立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることに

より製造することもできる。

[0174] 上記反応式のそれぞれに表される出発原料化合物、中間体化合物、および目的化合物を適切な塩形態で 사용할 ことができる。

[0175] 本発明において一般式 (1) または (2) で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグでは、1 つまたは複数の原子を 1 つまたは複数の同位体原子で置換することができる。同位体原子の例としては重水素 (2H)、三重水素 (3H)、 13C 、 14N 、 18O 等が挙げられる。

[0176] 本発明の医薬組成物は、一般式 (1) または (2) で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを通常の医薬組成物の形態に製剤したものであってよく、当該化合物、その塩、またはそのプロドラッグと薬学的に許容可能な担体とを用いて調製されてよい。当該担体としては、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が挙げられる。

[0177] 本発明においてプロドラッグは、生体内における反応 (例えば酵素反応、胃酸による反応) によって一般式 (1) または (2) で表される化合物に変換される化合物をいう。例えば、一般式 (1) または (2) で表される化合物がカルボキシルを有する場合、該カルボキシルがエステルに変換された化合物である。該エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、1-プロピルエステル、2-プロピルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、アセチルオキシメチルエステル、シクロヘキシルアセチルオキシメチルエステル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチルエステル、エチルオキシカルボニルオキシ-1-エチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチルエステルなどが挙げられる。

[0178] 本発明の医薬組成物としては、治療目的に応じて種々の形態の中から選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤 (液剤、懸濁剤等)、軟膏剤、吸入剤、点耳剤等が挙げられる。これらの中でも経口投与用の製剤、局所 (好ましくは耳内) 投与用の製剤および注射剤が好ましく、経口投与用の製剤がより好ま

しい。

- [0179] 錠剤の成形に使用する担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック等の結合剤、アルギン酸ナトリウム、乾燥デンプン、寒天末、ラミナラン末、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が挙げられる。
- [0180] さらに、錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、例えば、糖衣剤、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。
- [0181] 丸剤の成形に使用する担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、寒天等の崩壊剤等が挙げられる。
- [0182] 坐剤の成形に使用する担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等が挙げられる。
- [0183] 注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤および懸濁剤の調製の際に使用する希釈剤としては、公知のものを広く使用することができ、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリオキシ化イソステアリ

ルアルコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、注射剤の場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グリセリン、ブドウ糖等を医薬製剤中に含有させることができ、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含有させることができ、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることができる。

[0184] 軟膏剤は、ペースト、クリーム、またはゲルなどの形態があり、これらの形態に調製するに際しては、希釈剤として、例えば、白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト等を使用できる。

[0185] 吸入剤は、有効成分をエアゾールとして吸入させることにより、気管支または肺に適用することを目的とした製剤であり、粉末吸入剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤等が含まれる。粉末吸入剤は、粉末状固体粒子のエアゾールとして吸入する製剤をいい、通常、有効成分を微細な粒子とし、必要に応じて乳糖等の添加剤と混和して均質とすることにより製造することができる。吸入液剤は、ネブライザ等により適用する液状の吸入剤をいい、通常、有効成分に溶剤および適切な等張化剤、pH調節剤等を加え、混和することにより製造できる。吸入エアゾール剤は、容器に充填した噴射剤と共に、一定量の有効成分を噴霧する定量噴霧式吸入剤である。吸入エアゾール剤は、通常、有効成分に溶剤および適切な分散剤、安定化剤等を加えて、溶液または懸濁液とし、液状の噴射剤と共に耐圧性の容器に充填し、定量バルブを装着することにより製造することができる。

[0186] 本発明の医薬組成物は、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を含有してもよい。

[0187] 本発明の医薬組成物中に含有される一般式（１）または（２）で表される化合物）、その塩、またはそのプロドラッグの量は、特に限定されず広い範囲内から適宜選択することができるが、医薬組成物中に、通常、０．５～９０重量％、１～８５重量％、好ましくは１～８０重量％である。

[0188] 本発明の医薬組成物の投与方法は特に制限されず、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の状態、その他の条件に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また、注射剤の場合には、単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内に投与したり、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下、腹腔内等に投与することができる。坐剤の場合には、直腸内に投与される。吸入剤の場合には経鼻投与される。点耳剤の場合は経耳投与される。好ましい投与方法は、経口投与、注射投与（皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、および髄腔内投与を含む）、経耳投与であり、より好ましくは経口投与である。

[0189] 本発明の医薬組成物の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件を考慮して選択すればよく、有効成分である一般式（１）または（２）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグが、通常、１日あたり体重１ｋｇに対して０．０１～１００ｍｇ、好ましくは０．１～５０ｍｇとなる量で、１日あたり１回～数回に分けて、あるいは２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間または４週間に１回の間隔で投与される。投与量は、種々の条件で変動するので、上記範囲より少ない投与量で十分な場合もあるし、また上記範囲を超えた投与量が必要な場合もある。

[0190] また、本発明の医薬組成物は、他の薬剤と組み合わせた併用剤とすることもできる。他の薬剤としては、急性腎障害、例えば白金含有薬剤投与等による腎障害を軽減する作用を有する薬剤を挙げることができる。

[0191] 本発明は、急性腎障害の予防および／または治療を必要とする患者に一般式（１）または（２）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含む、急性腎障害の予防および／または治療方法を包含しうる。

[0192] 一般式（１）または（２）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグは、急性腎障害を予防および／または治療する作用（換言すると、急性腎障害を軽減する作用）を有する。一般式（１）または（２）で表される

化合物、その塩、またはそのプロドラッグは、オートファジー活性化作用も有する。このため、急性腎障害を予防および／または治療する作用は、オートファジー活性化作用により得られる、急性腎障害を予防および／または治療する作用であってもよい。急性腎障害は、腎前性、腎性、腎後性のいずれであってもよい。急性腎障害としては、腎移植における腎臓虚血再灌流障害、大量出血等による循環血液量減少に伴う腎前性の急性腎障害、薬剤（例えば抗がん剤（例えば白金含有製剤等）、抗炎症剤等）投与による薬剤性の腎性の急性腎障害、尿路閉塞のような腎後性の急性腎障害、等が挙げられるが、特に白金含有薬剤投与による急性腎障害が好適である。白金含有薬剤は、シスプラチンに代表される白金錯体系の化学療法剤であってよい。白金含有薬剤には、例えばシスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチンが含まれ、シスプラチン、ネダプラチンが好ましく、特にシスプラチンが好ましい。

[0193] 本発明の一実施形態は、一般式（１）または（２）で表される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグを含有するオートファジー活性化剤を包含する。一般式（１）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグは、オートファジー活性化作用を有してよく、一般式（２）で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグは、一般式（１）で表される化合物と構造が類似するため、オートファジー活性化作用を有してよい。したがって、一般式（１）または（２）で表される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグは、オートファジー活性化剤として有用である。

[0194] 一般式（１）または（２）で表される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグは、オートファジー活性増強により改善される疾患の予防および／または治療用医薬組成物としても有用である。オートファジー活性増強により改善される疾患としては、例えば、老化関連腎疾患（例：腎老化、加齢に伴う腎機能低下等）、糖尿病性腎臓病、肥満関連腎臓病（例：肥満関連尿細管症等）、パーキンソン病、ハンチントン病、乾癬等が挙げられる。

[0195] また、一般式（１）または（２）で表される化合物は、肝臓で代謝を受け

にくい。さらに、PBS溶解性が高く、したがって製剤化に有利であり、加えて、膜透過性が高く、したがってバイオアベイラビリティの点で有利である。これらのことから、一般式（１）または（２）で表される化合物は、薬物動態の面で優れている。このため、従来のオートファジー活性化剤と比較して、或いは、従来の白金含有薬剤投与による腎障害の予防および／または治療剤と比較して、少量で長期間、オートファジー活性、或いは、白金含有薬剤投与による腎障害の予防および／または治療活性を発揮しうる。

[0196] 本発明は、オートファジー活性化処理を必要とする患者に一般式（１）または（２）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含むオートファジー活性化方法を包含しうる。

[0197] 本発明は、オートファジー活性増強により改善される疾患の予防または治療を必要とする患者に一般式（１）または（２）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグの有効量を投与することを含むオートファジー活性増強により改善される疾患の予防または治療方法を包含しうる。

[0198] 本発明は、オートファジー活性増強により改善される疾患の予防または治療剤の製造のための一般式（１）または（２）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグの使用を包含しうる。

実施例

[0199] 以下、参考例および実施例を参照して本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

[0200] [製造例]

国際公開第2021/079962号の実施例1～43に記載された方法にしたがって、下記の：

化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物051、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物1

51、化合物161、化合物171、化合物181、化合物191、化合物201、化合物211、化合物221、化合物231、化合物241、化合物251、化合物261、化合物271、化合物281、化合物291、化合物301、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物411、化合物421、及び化合物431の一般式(1)で表される化合物、並びに

化合物012、化合物052、化合物062、化合物072、化合物082、化合物092、化合物102、化合物112、化合物132、化合物192、化合物202、化合物212、化合物282、化合物342、化合物362、化合物372、化合物412、の一般式(2)で表される化合物を製造した。

[0201] 5-クロロ-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジーン-1-イル)ニコチン酸(化合物011)

(E)-5-クロロ-6-(4-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)ピペラジーン-1-イル)ニコチン酸(化合物012(E))とそのZ異性体(化合物012(Z))

5-クロロ-N-メチル-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジーン-1-イル)ニコチンアミド(化合物021)

(S)-5-クロロ-6-(3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジーン-1-イル)ニコチン酸(化合物031)

(R)-5-クロロ-6-(3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジーン-1-イル)ニコチン酸(化合物041)

5-クロロ-6-(4-(4-(メトキシ)ベンゾ[d]イソオキサゾール

－3－イル) ピペラジン－1－イル) ニコチン酸 (化合物051)

5－クロロ－6－(4－((2－フルオロ－6－メトキシフェニル (ヒドロキシイミノ) メチル) ピペラジン－1－イル) ニコチン酸 (化合物052)

4－クロロ－3－(4－(2－クロロフェニル) ピペラジン－1－イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物061)

(E)－(4－(2－クロロフェニル)ピペラジン－1－イル) (2, 6－ジクロロフェニル)メタノン オキシム (化合物062 (E)) そのZ異性体 (化合物062 (Z))

4－クロロ－3－(4－(3－クロロピリジン－2－イル) ピペラジン－1－イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物071)

(E)－(4－(3－クロロピリジン－2－イル)ピペラジン－1－イル) (2, 6－ジクロロフェニル)メタノン オキシム (化合物072 (E)) とそのZ異性体 (化合物072 (Z))

5－クロロ－6－(4－(4－クロロベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル) ピペラジン－1－イル) ニコチン酸 (化合物081)

5－クロロ－6－(4－((2, 6－ジクロロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル)ピペラジン－1－イル) ニコチン酸 (化合物082)

5－クロロ－6－(4－(4－クロロベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル) ピペラジン－1－イル) N, N－ジメチルニコチンアミド (化合物091)

(E)－5－クロロ－6－(4－((2, 6－ジクロロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル)ピペラジン－1－イル)－N, N－ジメチルニコチンアミド (化合物092 (E)) とそのZ異性体 (化合物092 (Z))

3－クロロ－4－(4－(4－クロロベンゾ[d]イソオキサゾール－3－イル) ピペラジン－1－イル) 安息香酸 (化合物101)

3－クロロ－4－(4－((2, 6－ジクロロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル)ピペラジン－1－イル) 安息香酸メチルエステル (化合物102)

5-クロロ-3-(4-(3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール (化合物 1 1 1)

(E)-4-(3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル(2, 5-ジクロロフェニル)メタノン オキシム (化合物 1 1 2 (E)) とその Z 異性体 (化合物 1 1 2 (Z))

5-クロロ-6-(4-(5-クロロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (化合物 1 2 1)

5-クロロ-6-(4-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (化合物 1 3 1)

5-クロロ-6-(4-((2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (化合物 1 3 2)

3-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール (化合物 1 4 1)

3-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール (化合物 1 5 1)

3-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール (化合物 1 6 1)

3-(4-(2, 4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール (化合物 1 7 1)

3-(4-(3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソチアゾール (化合物 1 8 1)

5-クロロ-6-(8-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-イル)ニコチン酸 (化合物 1 9 1)

5-クロロ-6-(8-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2,

1]オクタン-3-イル)ニコチン酸(化合物192)

7-クロロ-3-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール(化合物201)

(E)-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(2,3-ジクロロフェニル)メタノン オキシム(化合物202(E))とそのZ異性体(化合物202(Z))

6-クロロ-3-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール(化合物211)

(E)-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(2,4-ジクロロフェニル)メタノン オキシム(化合物212(E))とそのZ異性体(化合物212(Z))

5-クロロ-6-(4-(4-クロロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン(化合物221)

5-クロロ-6-(4-(4-クロロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(メチルスルフォニル)ニコチンアミド(化合物231)

5-クロロ-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 メチル(化合物241)

(5-クロロ-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(化合物251)

3-(4-(3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール(化合物261)

4-メトキシ-3-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール(化合物271)

1-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-

3-イル) ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (化合物281)

1-(1-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル (ヒドロキシイミノ) メチル) ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (化合物282)

2-(2-オキソ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) 酢酸tert-ブチルエステル (化合物291)

2-(2-オキソ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) 酢酸 (化合物301)

3-(4-(2-クロロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物311)

3-(4-(3-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物321)

3-(4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物331)

5-クロロ-6-(1-(4-(トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-4-イル) ニコチン酸メチル (化合物341)

5-クロロ-6-(1-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) ピペリジン-4-イル) ニコチン酸メチル (化合物342)

5-クロロ-6-(1-(4-(トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) ピペリジン-4-イル) ニコチン酸 (化合物351)

3-(4-(2-クロロフェニル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2

H) -イル) -4- (トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物361)

E- (4- (2-クロロフェニル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) (2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル)メタノンオキシム (化合物362 (E)) とそのZ異性体 (化合物362 (Z))

5-クロロ-6- (2-オキソ-4- (4- (トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル) ニコチン酸エチル (化合物371)

(Z) -5-クロロ-6- (4- ((2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) -2-オキソピペラジン-1-イル) ニコチン酸エチル (化合物372 (Z))

5-クロロ-6- (2-オキソ-4- (4- (トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル) ニコチン酸 (化合物381)

3-クロロ-4- (1- (4- (トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) 安息香酸メチル (化合物391)

3-クロロ-4- (1- (4- (トリフルオロメチル) ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) 安息香酸メチル (化合物401)

3- (4- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) -4-ヨードベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物411)

(E) - (4- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (2-フルオロ-6-ヨードフェニル)メタノンオキシム (化合物412 (E)) とそのZ異性体 (化合物412 (Z))

3- (4- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) -4-シアノベンゾ[d]イソオキサゾール (化合物421)

3- (4- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾ[d]

イソオキサゾール-4-カルボキシアミド（化合物431）

[0202] 以下の試験例において、組織学的染色の定量的分析はすべて、2人の腎臓内科専門医が盲検下で各組織について少なくとも10枚の高倍率視野を評価した。

〔試験例1〕 シスプラチン投与で惹起される腎障害に対する化合物011の作用

（試験方法）

野生型の雄マウスを被験動物として使用した。マウスには水と標準的なマウス用餌を自由に摂食させた。

シスプラチン（Sigma-Aldrich）を1 mg/mLの濃度で生理食塩水に溶解しシスプラチン溶解液を調製した。

8週齢マウスに、シスプラチン投与量が15mg/kg body weightとなる量のシスプラチン溶解液を、腹腔内に投与した。対照群には同量の生理食塩水を腹腔内に投与した。

化合物011（試験化合物）をPBSで懸濁してサンプル液を調製した。

試験化合物の投与量が10mg/kg body weightとなる量のサンプル液を、シスプラチン投与前日より連日3日間、経口投与した。対照群には同量のPBSを経口投与した。

シスプラチン投与3日後にマウスを麻酔下で解剖し、血液および腎臓を採取した。

これに加えて、シスプラチンを投与しないこと以外は同様にして、マウスを処置して、血液および腎臓を採取した。したがって、マウスは4群に分けられる。

[0203] （組織学的解析）

PBS（pH7.4）でマウスを経心的に灌流した。摘出した腎臓をスライスし、4 %PFA（パラホルムアルデヒド）で後固定し、パラフィンに包埋するか、OCTコンパウンドで凍結し、腎皮質の切片試料とした。

4群の切片試料をPAS（Periodic acid-Schiff）染色し、光学顕微鏡（400

倍)で観察した(図1)。

シスプラチンの投与によって、尿細管細胞の壊死、尿細管上皮の扁平化、拡張および円柱形成が観察され、尿細管が顕著に障害されていることが認められた(図1の右上の写真(シスプラチン投与群))。シスプラチンに起因する尿細管障害を試験化合物投与が明確に減少させた(図1の右下の写真(シスプラチン及び試験化合物投与群))。試験化合物投与は、ビヒクル投与(図1の左上の写真(ビヒクル投与群))と比較して明らかな変化は見られなかった(図1の左下の写真(試験化合物投与群))。

[0204] PAS染色した切片試料を使用して尿細管障害を定量的に評価した。より詳細には、4群の切片試料について、少なくとも10枚の高倍率視野(200倍)で観察し、障害を受けた尿細管の割合に基づいて、尿細管障害のスコア(PAS Injury Score; 平均値)を10段階で評価した。尿細管障害は、細胞壊死、尿細管拡張、および円柱形成と定義した。

結果を、図2に示した。図2の棒グラフ中、Normal salineはシスプラチンを含まない生理食塩水(ビヒクル)を投与した群、Cisplatinはシスプラチンを溶解した生理食塩水を投与した群を示す。このことは、他の図に示された棒グラフでも同様である。

シスプラチンの投与によって尿細管障害が顕著に増加するものの、試験化合物の投与によって、尿細管障害が明確に減少した。

[0205] (生化学的解析)

マウスから採取した血液から血漿を取得し、クレアチニン濃度および尿素窒素濃度を測定した(各群につきn=2~4)。クレアチニン濃度の測定にはBio Assay Systems Creatinine Assay Kit (DICT-500)を使用し、尿素窒素濃度の測定にはBUN-test-Wakoを使用した。結果を図3に示した。図3中、Normal salineはシスプラチンを含まない生理食塩水を投与した群、Cisplatinはシスプラチンを溶解した生理食塩水を投与した群を示す。また、図3中、Creはクレアチニン濃度、BUNは血清尿素窒素濃度を示す。

試験化合物の投与は、通常ではクレアチニン濃度および血清尿素窒素濃度

をほとんど変動させない。一方、シスプラチンの投与はクレアチニン濃度および血清尿素窒素濃度を顕著に上昇させる。しかし、試験化合物の投与は、これらの上昇を明確に抑制した。このことから、試験化合物によって、シスプラチンに起因する腎機能の低下を軽減できることが確認された。

[0206] 〔試験例 2〕 (1)シスプラチン投与で惹起されるDNA損傷、および(2)シスプラチン投与後にオートファジーにより分解される器質量に対する化合物011の作用

(組織学的解析)

試験例 1 と同様にして、マウスの腎臓を採取した。腎臓に、0.01mmol/L クエン酸緩衝液 (pH6.0) 中で120℃×10分間のオートクレーブによる抗原不活化と、PBS中1.5%ウシ血清アルブミンで60分間ブロッキングを行った後、パラフィン包埋切片により、4 群の腎皮質の切片試料を調製した。

切片を、p53またはp62の一次抗体と4℃で一晩インキュベートした。

各群 (n=2~4) につき、200倍 (p53) 又は400倍 (p62) の視野でp53陽性細胞数又はp62陽性ドット数をカウントし平均値を算出した。

p53を使用した顕微鏡写真 (200倍) を図 4、p53陽性細胞数 (平均値) を図 5、p62を使用した顕微鏡写真 (400倍) を図 6、p62陽性ドット数 (平均値) を図 7 に示した。図 4 中、p53陽性細胞を矢印で指し示した。図 6 中、p62陽性ドットを丸枠で囲んだ。

p53はがん抑制遺伝子として知られ、細胞ストレスの程度に応じて細胞周期停止、アポトーシス、DNA修復等に働き、p53の出現は核DNAの深刻なダメージと評価される。また、p62はオートファジーによって選択的に分解される基質であり、p62の出現はオートファジーが十分に基質を分解できていない状態、すなわちオートファジー不全状態と評価される。試験化合物の投与は、シスプラチン投与により出現するp53とp62を明確に減少させた。これらのことから、試験化合物の投与は、DNAの損傷を抑制すること、オートファジー障害を抑制することが確認された。

[0207] 〔試験例 3〕 オートファジーフラックスに対する化合物011の作用

被験動物は、オートファジーモニターマウス（GFP-LC3トランスジェニックマウス）の8週齢雄マウスとした。マウスには水と標準的なマウス用餌を自由に摂食させた。

マウスに、シスプラチン投与量が15mg/kg body weightとなる量のシスプラチン溶解液を、腹腔内に投与した。

試験化合物（化合物O 1 1）をPBSで懸濁してサンプル液を調製した。

試験化合物の投与量が10mg/kg body weightとなる量のサンプル液を、シスプラチン投与前日より連日3日間、経口投与した。

シスプラチン投与2日後にマウスを麻酔下で解剖し、腎臓を採取した。

なお、マウスに麻酔を施す6時間前に、リソソーム阻害剤として、クロロキン溶解液を、50 μ g/g body weightの量で、腹腔内に投与した。別途、クロロキン溶解液を投与しない群も用意した。クロロキン溶解液は、クロロキン（Sigma-Aldrich）を5 mg/mLの濃度で蒸留水に溶解して調製した。

（組織学的解析）

GFP-LC3ドット（GFP陽性ドット）を定量することによりオートファジーフラックスを評価した。

腎臓の切片を、近位尿細管細胞のマーカーであるLRP2/MEGALINで免疫染色し（赤）、DAPIで対比染色した（青）。

各群（n=5）における近位尿細管あたりのGFP-LC3ドット（緑色）数を、10枚の高倍率視野（600倍）で定量し、平均値で評価した。

切片の顕微鏡写真（2400倍）を図8、GFP-LC3ドット数を図9に示した。顕微鏡写真における緑色は、細胞内で分解されていないオートファゴソームを反映する。

[0208] LC3はオートファゴソーム膜に結合するタンパク質である。尿細管におけるLC3ドット＝オートファゴソーム（LC3が結合したオートファゴソーム膜）の出現は定常状態では少量である。様々なストレスによってオートファジーが誘導されるとLC3ドットは増加する。一般的に、GFP-LC3トランスジェニックマウスにおいて、GFP-LC3ドットの増加はオートファゴソームの増加を意味

し、オートファジーが活性化されていることを示すと認識されてきた。しかしながら、疾患病態における、正確なオートファジー活性評価法は、未だに複雑であり解釈には注意を要する。例えば、オートファゴソーム数やLC3の増加は無条件にオートファジー活性化を示すわけではなく、基質分解の場である「リソソーム」の機能障害などのような、オートファジーの後半ステップにおけるブロック（ボトルネック）を示している可能性がある。

[0209] 本発明者らは、上記を解決すべく、これまでに、リソソーム阻害薬であるクロロキンを投与して投与の有無間でGFP-LC3ドット数を比較することにより、オートファジー活性を評価する方法を確立した（非特許文献5-7）。具体的には、オートファジー活性が高い状態に対しクロロキンを投与するとGFP-LC3ドットが有意に増加する。それに対して、オートファジー活性が低い、あるいは停滞している状態に対しクロロキンを投与しても投与前と比較してGFP-LC3ドットは増加しない。

GFP-LC3トランスジェニックマウスにシスプラチンを投与すると、GFP-LC3ドット（オートファゴゾームの増加）が多数観察された（図8左上）が、シスプラチン投与2日目にクロロキンを投与してもGFP-LC3ドットの増加は観測されなかった（図8左下）。このことは、シスプラチン投与によってオートファジーが誘導されたものの、すでにオートファジーフラックスが停滞していたことを示す。一方、試験化合物投与群（図8右上）では、シスプラチン投与2日後にGFP-LC3ドットが減少した。このことは、オートファジーフラックスの停滞が解除されていたことを示唆する。実際、試験化合物及びクロロキン投与群（図8右下）ではGFP-LC3ドットが有意に増加したことから、オートファジーフラックスの停滞が解除され、オートファジーが亢進していたことを示す。

以上のことから、試験化合物の投与によって、シスプラチンによるオートファジーフラックスの停滞が解消されること、オートファジーが亢進されることが確認された。

[0210] [試験例4] 肺腫瘍細胞のオートファジー活性に対する化合物011の作用

(ウエスタンブロッティング)

DMEM培地の入った6wellプレートにヒト肺腫瘍細胞であるA549細胞 (1.0×10^5 cells/well) を播種し、1日培養し、細胞をPBSで洗浄した。

Bafilomycin A1(終濃度250 nM ; Bafとも表記する。)を含有するDMEM培地 (Baf(+)) と含有しないDMEM培地 (Baf(-)) とを調製した。さらに、Baf含有DMEM培地にDMSOまたは化合物011 (試験化合物) を入れた培地と、Baf非含有DMEM培地にDMSOを入れたまたは化合物011 (試験化合物) を入れた培地も調製し、合計で6種類の培地を用意した。DMSOの終濃度は0.1%、試験化合物の終濃度は10 μ Mである。別途、Baf含有Earle's Balanced Salt Solution(EBSS ; starvation)とBafを含有しないEBSSも用意した。洗浄後の細胞の入った各wellに、6種類の培地及び2種類のEBSSのいずれかを3mL入れて6時間培養した。細胞をPBSで3回洗浄後、4℃でRIPA bufferを加え、氷上にて30分静置後、wellから細胞を速やかにかつ丁寧に回収した。回収後、遠心(15000 rpm, 4℃, 30分間)し、上清を回収し、タンパク質溶液とした。

タンパク質溶液にSample bufferを加えて変性し、15%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動を行った後、ニトロセルロース膜に転写した。Blocking bufferにてブロッキングを行った。一次抗体としてanti-LC3(1000倍希釈)およびanti- β -actin(10000倍希釈)を、二次抗体としてanti-rabbit (2000倍希釈) およびanti-mouse(2000倍希釈)を使用し、発光試薬 (ELC Western Blotting Detection Reagents(Amersham Bioscience)) で検出した。解析には、Image J を用いた。

[0211] 電気泳動の結果を図10に示した。図10中、nutrientはDMSOおよび試験化合物を含有しないDMEM培地群、DMSOはDMSO含有DMEM培地群、starvationはEBSS群、011は試験化合物群を示す。

各群のLC3-IIタンパク質量 (発光強度) を図11に示した。また、各群について、Baf処置時のタンパク質量からBaf非処置時のタンパク質量を控除した、差分 (Δ) を図12に示した。

LC3-IIタンパク質はオートファジーのマーカーであり、オートファジーが

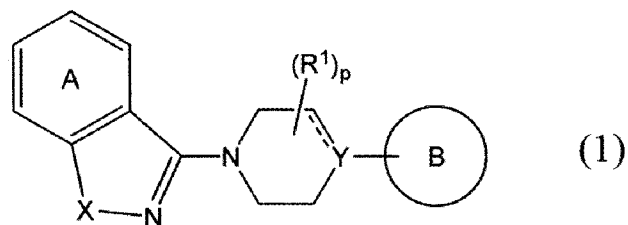
誘導されると増加する。増加したLC3-IIは、その一部がオートファジーの過程で分解される。Bafはこの分解を阻害する。このため、Baf非処置時のLC3-I量に対し、Baf処置時のLC3-II量が増加した割合に基づいて、オートファジー亢進状態を評価できる。図12に示されたように、試験化合物は、Baf処置によってLC3-IIが大きく増加しており、その程度は飢餓（starvation）に匹敵し、オートファジー誘導効果を有することが確認された。

[0212] 腎虚血再灌流障害、片側尿路結紮（尿路閉塞）などによる急性腎障害においても、オートファジーが保護的であるにもかかわらず、オートファジーフラックスの停滞が生じることが観察あるいは報告されている。そして、試験化合物は、本願試験例においてオートファジー亢進作用を有することが確認された。これらのことから、試験化合物は急性腎障害に有効であることが期待できる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

[化1]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Xは、酸素原子または硫黄原子である。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化2]

-----Yにおいて、-----は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物。

[請求項2] 一般式 (1) において、Bが、置換されていてもよい単環のアリールあるいは置換されていてもよい単環または二環の含窒素ヘテロアリールである、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項3] 一般式 (1) において、Aが、下記A-1)～A-16) からなる

群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよいベンゼン環である、請求項1または2に記載の医薬組成物：

A-1) ハロゲン、

A-2) 水酸基、

A-3) ニトロ、

A-4) シアノ、

A-5) カルボキシル、

A-6) 置換されていてもよいアミノ、

A-7) 置換されていてもよい環状アミノ、

A-8) 置換されていてもよい低級アルキル、

A-9) 置換されていてもよい低級アルコキシ、

A-10) 低級アルコキシカルボニル、

A-11) 低級アルキルスルホニル、

A-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、

A-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

A-14) 低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、

A-15) 置換されていてもよい環状アミノスルホニル、および

A-16) テトラゾリル。

[請求項4]

一般式(1)において、Bが、単環のアリールあるいは単環または二環のヘテロアリールであり、単環のアリールは下記B-1)～B-16)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよく、単環または二環のヘテロアリールは下記B-1)～B-17)からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物：

B-1) ハロゲン、

B-2) 水酸基、

B-3) ニトロ、

- B-4) シアノ、
- B-5) カルボキシル
- B-6) 置換されていてもよいアミノ、
- B-7) 置換されていてもよい環状アミノ、
- B-8) 置換されていてもよい低級アルキル、
- B-9) 置換されていてもよい低級アルコキシ、
- B-10) 低級アルコキシカルボニル、
- B-11) 低級アルキルスルホニル、
- B-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、
- B-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、
- B-14) 低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、
- B-15) 置換されていてもよい環状アミノスルホニル、
- B-16) テトラゾリル、および
- B-17) オキソ。

[請求項5] 一般式(1)において、ベンゾイソオキサゾールまたはベンゾイソチアゾール骨格の4位が置換された、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項6] 一般式(1)において、
Bが、置換されたピリジルまたは置換されたフェニルであって、Yと結合しているピリジンまたはベンゼン環上の炭素原子に対して少なくともオルト位の炭素原子が置換されている、
請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項7] 一般式(1)において、
Aが、ハロゲン、低級アルコキシ、およびハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、ベンゼン環であり、
Bが、ピリジルまたはフェニルであり、それぞれ下記B-1)、B-

5)、B-8)、B-10)、B-12)、およびB-13) :

B-1) ハロゲン、

B-5) カルボキシル、

B-8) 置換されていてもよい低級アルキル、

B-10) 低級アルコキシカルボニル、

B-12) 低級アルキルまたは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル、および

B-13) 置換されていてもよい環状アミノカルボニル、

からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよく、

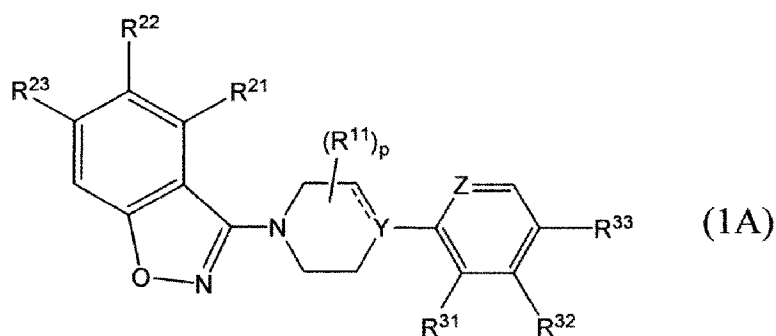
R¹は、互いに独立してC1~C3アルキルであるか、あるいは2個のR¹が互いに結合して、メチレン基、ジメチレン基、またはトリメチレン基であり、

あるいは、(R¹)_pはオキソである、

請求項1~4のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項8] 一般式(1)で表される化合物が、一般式(1A)

[化3]



[式中、

Zは、窒素原子またはCHである。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化4]

====Yにおいて、=====は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R^{11} は、互いに独立して、メチルまたはエチルであるか、あるいは2個の R^{11} が互いに結合して、メチレン、ジメチレン、またはトリメチレンによる架橋構造を形成していてもよい。

p は、0、1、または2である。

あるいは、 $(R^{11})_p$ はオキソである。

R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、またはトリフルオロメチルである。

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、メチル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、またはジメチルアミノカルボニルである。]

で表される化合物である、

請求項1～4および7のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項9]

一般式(1A)において、

R^{21} が、塩素原子またはトリフルオロメチルであり、

R^{22} および R^{23} が、水素原子であり、

R^{31} が、塩素原子であり、

R^{32} が、水素原子であり、

R^{33} が、水素原子、カルボキシル、または低級アルコキシカルボニルである、

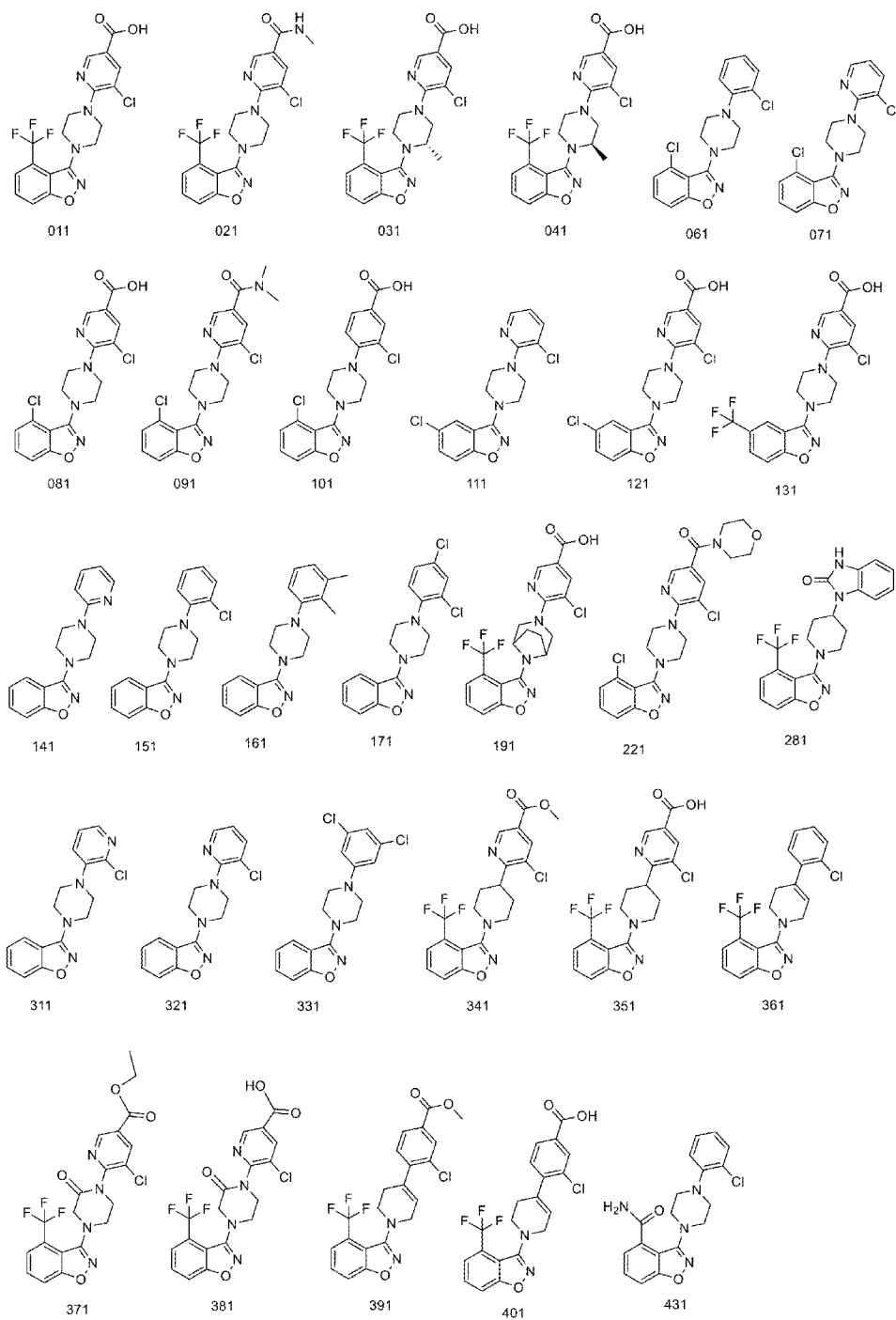
請求項8に記載の組成物。

[請求項10]

前記一般式(1)で表される化合物が、下記の構造で表される、化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物221、化合物281、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物38

1、化合物391、化合物401、または化合物431である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

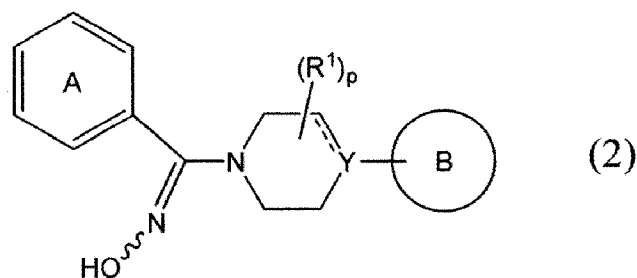
[化5]



[請求項11]

一般式（2）

[化6]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化7]

-----Y において、----- は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、急性腎障害の予防および／または治療用医薬組成物。

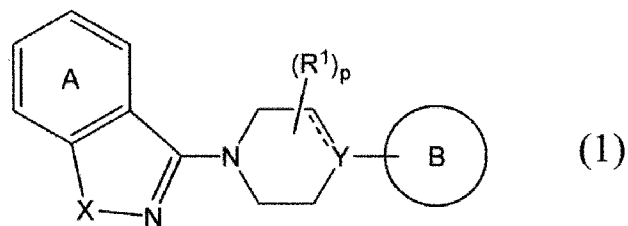
[請求項12] 経口投与用である請求項1～11のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項13] 前記急性腎障害が白金含有薬剤投与による腎障害である、請求項1～12のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項14] 前記白金含有薬剤がシスプラチンである請求項13に記載の医薬組成物。

[請求項15] 一般式(1)

[化8]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Xは、酸素原子または硫黄原子である。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化9]

-----Yにおいて、-----は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

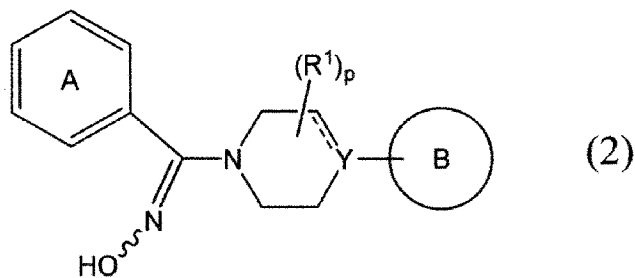
あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、オートファジー活性化剤。

[請求項16]

一般式(2)

[化10]



[式中、

Aは、置換されていてもよいベンゼン環である。

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

Yは、窒素原子または炭素原子である。

[化11]

====Y において、===== は、Yが炭素原子のときは一重結合または二重結合であり、Yが窒素原子のときは一重結合である。

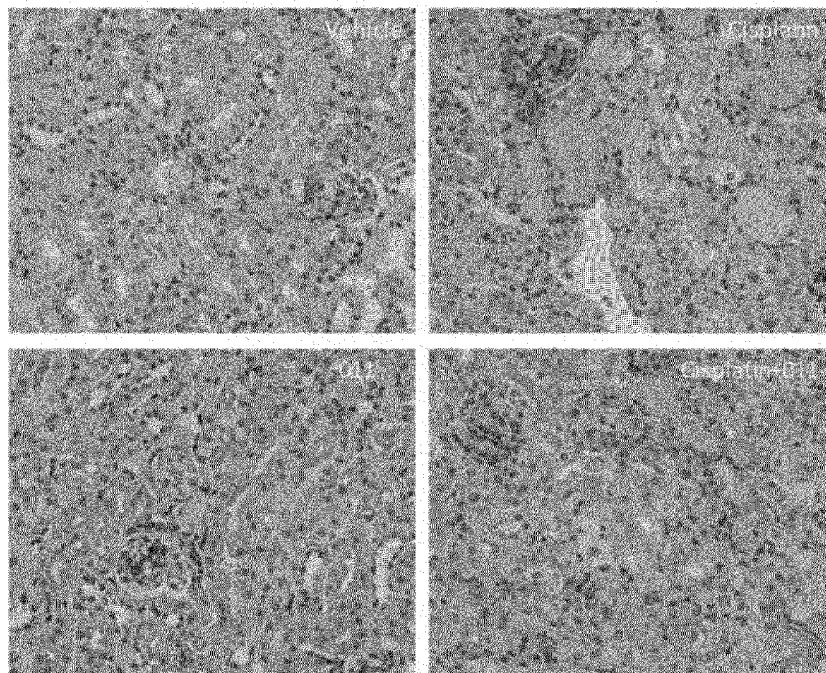
R¹は、互いに独立して低級アルキルであるか、2個のR¹が互いに結合して、スピロ環または架橋構造を形成していてもよい、あるいは2個のR¹が互いに結合して、Yを含む環を構成する炭素原子および窒素原子と共に飽和縮合複素環を形成していてもよい。

pは、0、1、または2である。

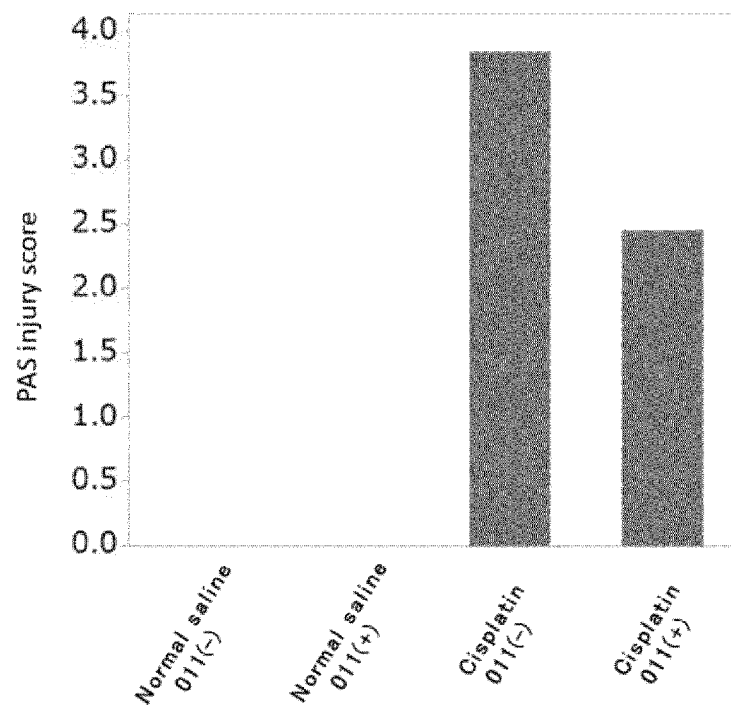
あるいは、(R¹)_pはオキソである。]

で表される化合物、その塩、またはそのプロドラッグを含有する、オートファジー活性化剤。

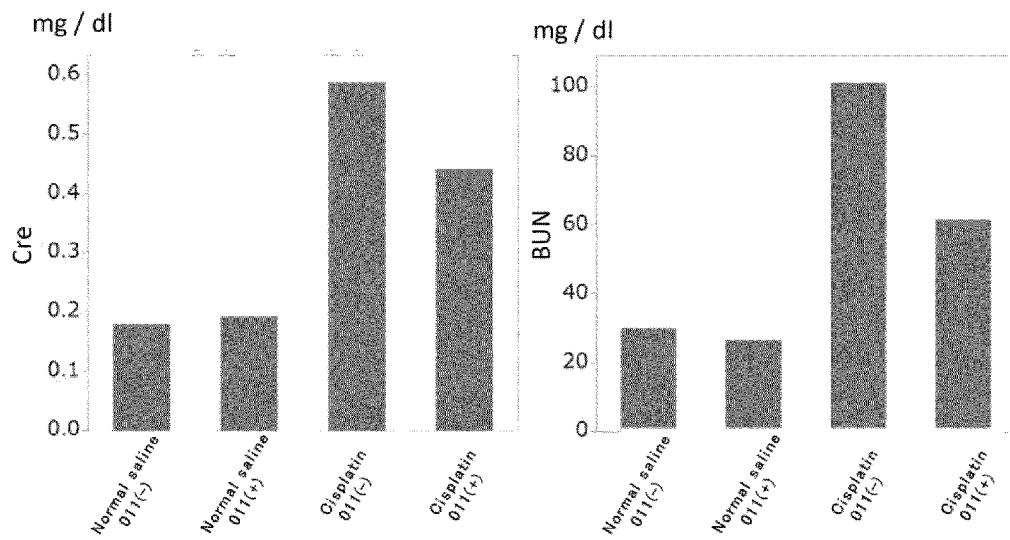
[図1]



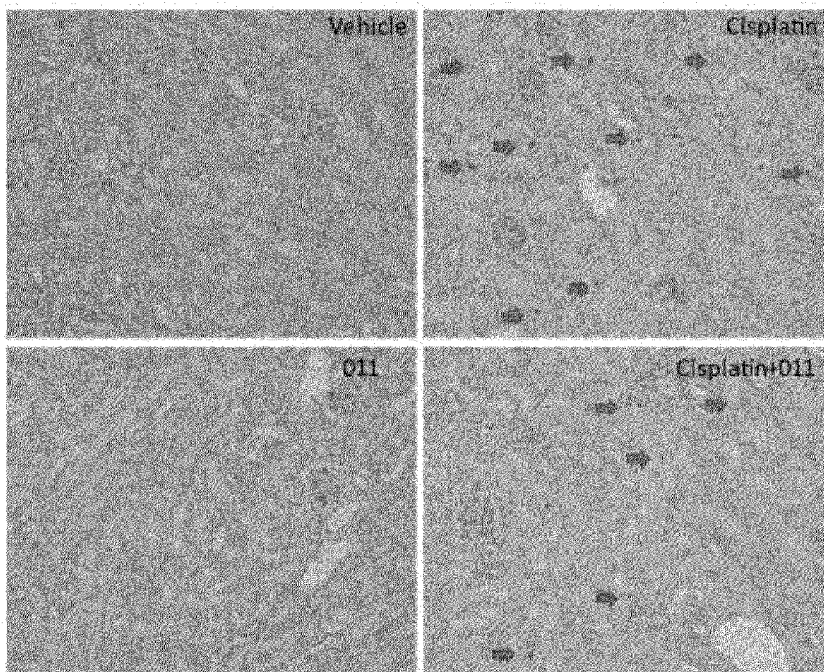
[図2]



[図3]

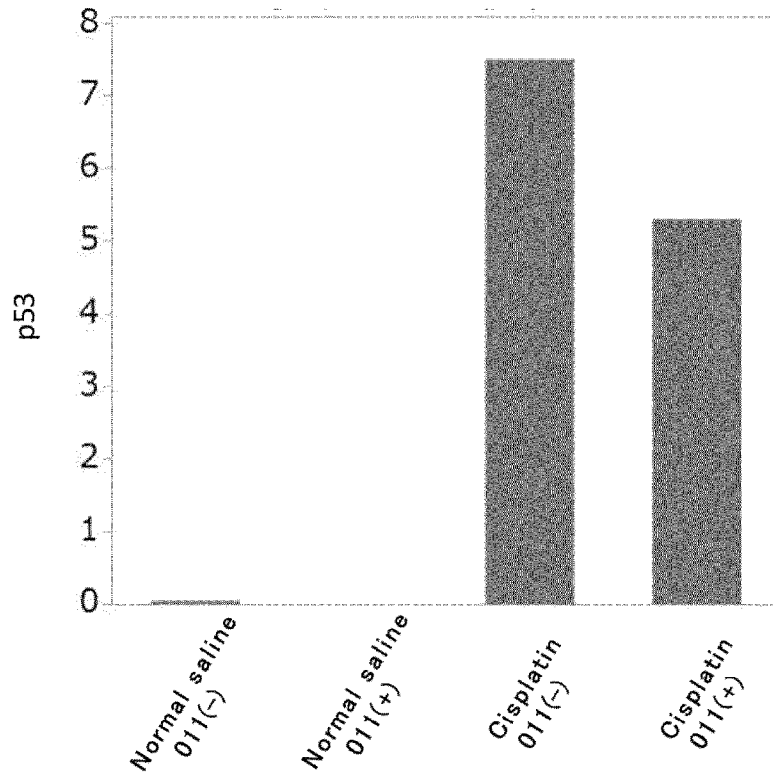


[図4]

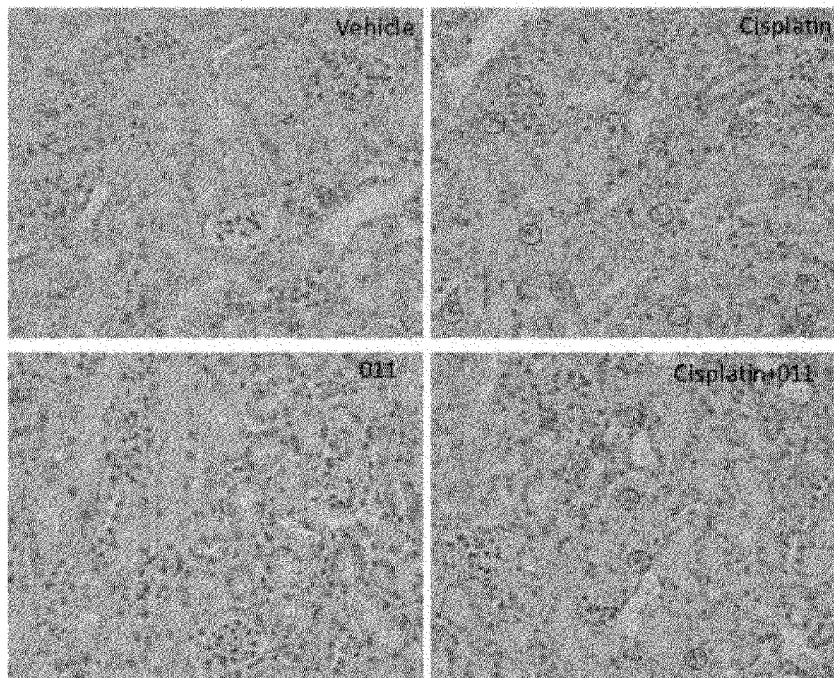


[図5]

個 / 視野

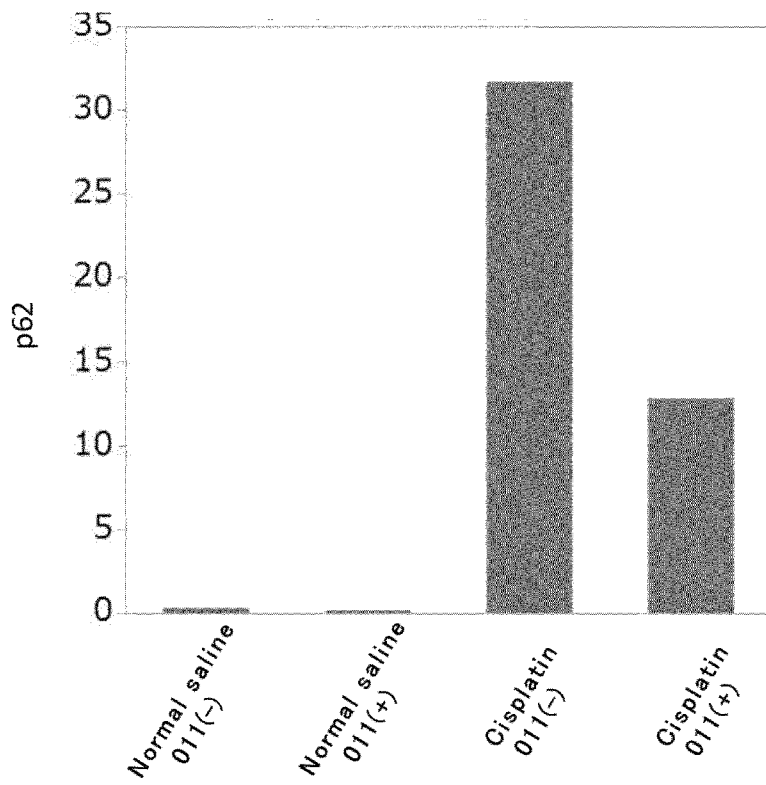


[図6]

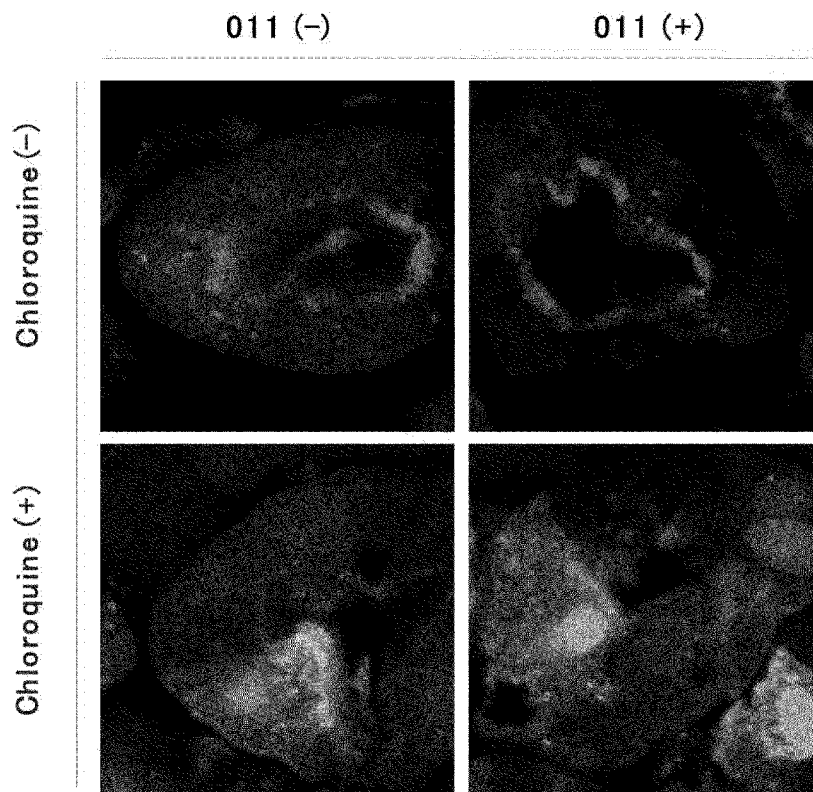


[図7]

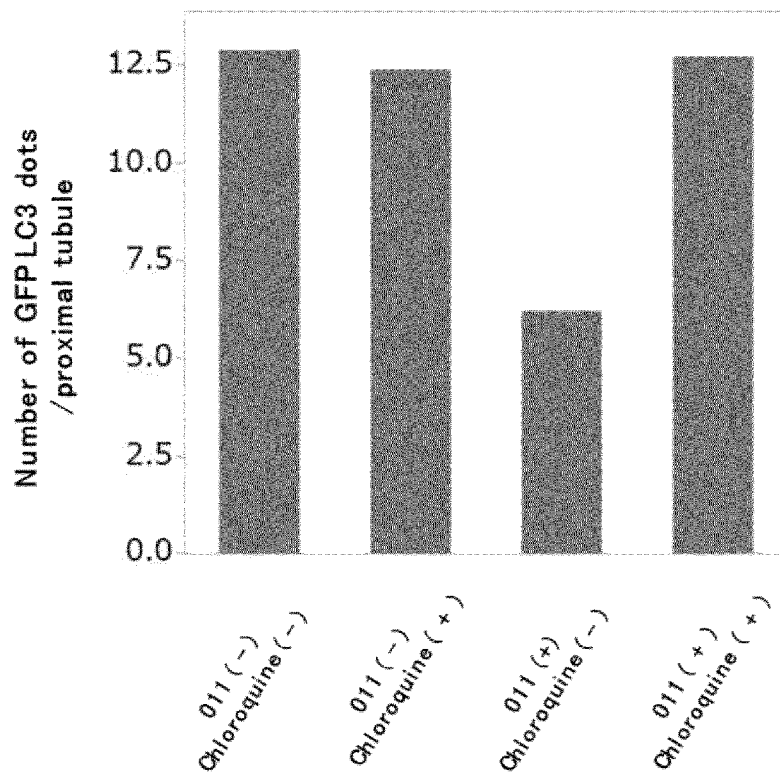
個 / 視野



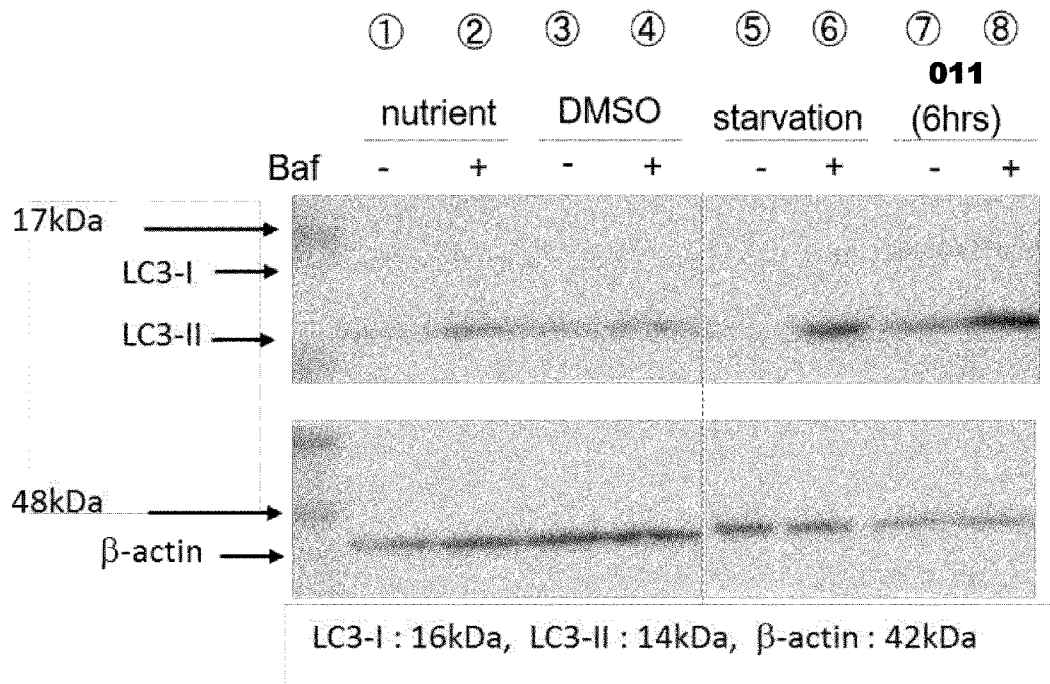
[図8]



[図9]

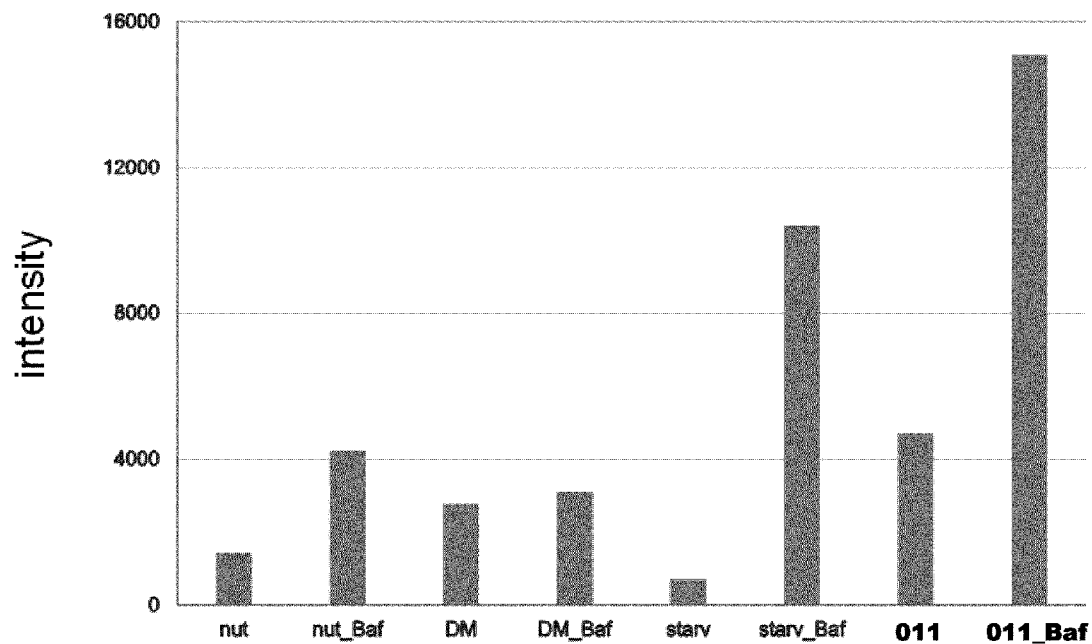


[図10]

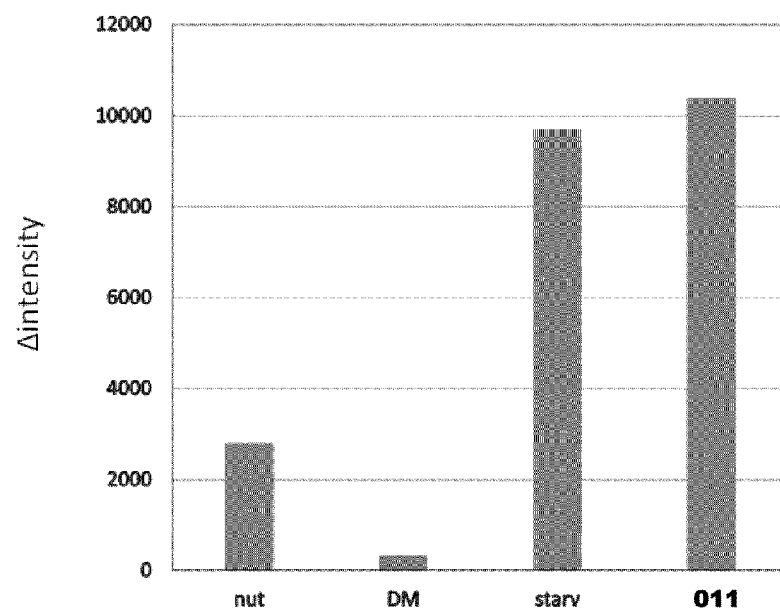


- ① nutrient
- ② nutrient + 250 nM BafA1
- ③ DMSO
- ④ DMSO + 250 nM BafA1
- ⑤ starvation
- ⑥ starvation + 250 nM BafA1
- ⑦ 10 μM 011
- ⑧ 10 μM 011 + 250 nM BafA1

[図11]



[図12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/024923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/496 (2006.01)i; A61K 31/435 (2006.01)i; A61K 31/454 (2006.01)i; A61K 31/495 (2006.01)i; A61K 31/5377 (2006.01)i; A61K 31/55 (2006.01)i; A61P 13/12 (2006.01)i; A61P 43/00 (2006.01)i FI: A61K31/496; A61K31/435; A61K31/454; A61K31/495; A61K31/5377; A61K31/55; A61P13/12; A61P43/00 105; A61P43/00 111 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) A61K31/496; A61K31/435; A61K31/454; A61K31/495; A61K31/5377; A61K31/55; A61P13/12; A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/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.
Y	WO 2019/208812 A1 (OSAKA UNIV. et al.) 31 October 2019 (2019-10-31) claims, paragraphs [0110], [0111], [0132], [0219], examples	1-16
Y	WO 2021/079962 A1 (OSAKA UNIV. et al.) 29 April 2021 (2021-04-29) claims, paragraphs [0104], [0105], [0122], [0207], examples	1-16
Y	HOU, X. et al. Transient receptor potential channel 6 knockdown prevents apoptosis of renal tubular epithelial cells upon oxidative stress via autophagy activation. Cell Death and Disease. 2018, vol. 9, 1015, pages 1-15 particularly, abstract, results, figs	1-16
Y	YANG, Y. et al. MicroRNA26a inhibits cisplatin-induced renal tubular epithelial cells apoptosis through suppressing the expression of transient receptor potential channel 6 mediated dynamin-related protein 1. Cell Biochemistry & Function. 2020, vol. 38, pages 384-391 particularly, abstract, results, figs	1-16
Y	JP 2021-500332 A (AMGEN INC.) 07 January 2021 (2021-01-07) claims, paragraphs [0001]-[0004]	1-16
☒ 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 25 August 2022		Date of mailing of the international search report 06 September 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/024923**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/210597 A1 (AMGEN INC.) 15 October 2020 (2020-10-15) claims, pages 1-3	1-16
Y	JP 2010-508296 A (METHYGENE INC. et al.) 18 March 2010 (2010-03-18) example 106, paragraphs [0536], [0579], pages 402	1-4, 12-15
Y	ZHOU, X. et al. The Role and Mechanism of Histone Deacetylases in Acute Kidney Injury. Frontiers in Pharmacology. 16 June 2021, vol. 12, Article 695237, pages 1-10 particularly, abstract, pages 3, 4, fig. 1	1-4, 12-15
Y	LIU, J. et al. Histone deacetylase inhibitors protect against cisplatin-induced acute kidney injury by activating autophagy in proximal tubular cells. Cell Death and Disease. 2018, vol. 9, 322, pages 1-15 particularly, abstract, results, figs	1-4, 12-15
P, Y	HOU, X. et al. The Role of TRPC6 in Renal Ischemia/Reperfusion and Cellular Hypoxia/Reoxygenation Injuries. Frontiers in Molecular Biosciences. 08 July 2021, vol. 8, Article 698975, pages 1-14 particularly, abstract, results, figs	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/024923

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2019/208812	A1	31 October 2019	US 2021/0238171 A1 claims, paragraphs [0125], [0140], [0221], examples EP 3789383 A1 CN 112204017 A	
WO	2021/079962	A1	29 April 2021	JP 2021-70688 A	
JP	2021-500332	A	07 January 2021	US 2020/0308145 A1 claims, paragraphs [0001]- [0004] WO 2019/079578 A1 EP 3697410 A1 KR 10-2020-0074965 A CN 111417394 A	
WO	2020/210597	A1	15 October 2020	EP 3952866 A1 KR 10-2021-0136106 A	
JP	2010-508296	A	18 March 2010	US 2008/0207590 A1 example 106, paragraphs [0723], [0754], page 246 WO 2008/055068 A2 EP 2049483 A2 CN 101573333 A KR 10-2009-0093970 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/496; A61K31/435; A61K31/454; A61K31/495; A61K31/5377; A61K31/55; A61P13/12; A61P43/00 105; A61P43/00 111										
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）） A61K31/496; A61K31/435; A61K31/454; A61K31/495; A61K31/5377; A61K31/55; A61P13/12; 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2022年									
日本国実用新案登録公報	1996-2022年									
日本国登録実用新案公報	1994-2022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） 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								
Y	WO 2019/208812 A1 (国立大学法人大阪大学 他) 31.10.2019 (2019-10-31) 請求の範囲、[0110]、[0111]、[0132]、[0219]、実施 例	1-16								
Y	WO 2021/079962 A1 (国立大学法人大阪大学 他) 29.04.2021 (2021-04-29) 請求の範囲、[0104]、[0105]、[0122]、[0207]、実施 例	1-16								
Y	HOU, X. et al., Transient receptor potential channel 6 knockdown prevents apoptosis of renal tubular epithelial cells upon oxidative stress via autophagy activation, Cell Death and Disease, 2018, Vol.9, 1015 (page 1-15) 特に、Abstract、Results、Figs	1-16								
Y	YANG, Y. et al., MicroRNA26a inhibits cisplatin-induced renal tubular epithelial cells apoptosis through suppressing the expression of transient receptor potential channel 6 mediated dynamin-related protein 1, Cell Biochemistry & Function, 2020, Vol.38, pp.384-391 特に、Abstract、RESULTS、FIGURES	1-16								
☒ 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抵 触するものではなく、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 25.08.2022		国際調査報告の発送日 06.09.2022								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 薄井 慎矢 4C 7882 電話番号 03-3581-1101 内線 3452								

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
Y	JP 2021-500332 A (アムジェン インコーポレイテッド) 07.01.2021 (2021 - 01 - 07) 特許請求の範囲、[0001] - [0004]	1-16
Y	WO 2020/210597 A1 (AMGEN INC.) 15.10.2020 (2020 - 10 - 15) claims、第1頁-第3頁	1-16
Y	JP 2010-508296 A (メシルジーン インコーポレイテッド 他) 18.03.2010 (2010 - 03 - 18) 実施例106、[0536]、[0579]、第402頁	1-4, 12-15
Y	ZHOU, X. et al., The Role and Mechanism of Histone Deacetylases in Acute Kidney Injury, Frontiers in Pharmacology, 2021.06.16, Vol.12, Article 695237 (Page 1-10) 特に、Abstract、第3頁、第4頁、FIGURE 1	1-4, 12-15
Y	LIU, J. et al., Histone deacetylase inhibitors protect against cisplatin-induced acute kidney injury by activating autophagy in proximal tubular cells, Cell Death and Disease, 2018, Vol.9, 322 (Page 1-15) 特に、Abstract、Results、Figs	1-4, 12-15
P, Y	HOU, X. et al., The Role of TRPC6 in Renal Ischemia/Reperfusion and Cellular Hypoxia/Reoxygenation Injuries, Frontiers in Molecular Biosciences, 2021.07.08, Vol.8, Article 698975 (Page 1-14) 特に、Abstract、RESULTS、FIGURES	1-16

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/024923

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2019/208812	A1	31.10.2019	US	2021/0238171	A1	
					claims, [0125], [0140],		
					[0221], EXAMPLES		
				EP	3789383	A1	
				CN	112204017	A	
WO	2021/079962	A1	29.04.2021	JP	2021-70688	A	
JP	2021-500332	A	07.01.2021	US	2020/0308145	A1	
					claims, [0001]-[0004]		
				WO	2019/079578	A1	
				EP	3697410	A1	
				KR	10-2020-0074965	A	
				CN	111417394	A	
WO	2020/210597	A1	15.10.2020	EP	3952866	A1	
				KR	10-2021-0136106	A	
JP	2010-508296	A	18.03.2010	US	2008/0207590	A1	
					Example 106, [0723],		
					[0754], p.246		
				WO	2008/055068	A2	
				EP	2049483	A2	
				CN	101573333	A	
				KR	10-2009-0093970	A	