

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年9月13日 (2018.9.13)

【公表番号】特表2017-524704(P2017-524704A)

【公表日】平成29年8月31日 (2017.8.31)

【年通号数】公開・登録公報2017-033

【出願番号】特願2017-504421(P2017-504421)

【国際特許分類】

C 07 C 323/63 (2006.01)

A 61 P 19/06 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 13/04 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 39/02 (2006.01)

A 61 P 5/18 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

C 07 D 213/70 (2006.01)

A 61 K 31/4418 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 K 31/426 (2006.01)

A 61 K 31/277 (2006.01)

C 07 D 213/74 (2006.01)

C 07 D 213/68 (2006.01)

C 07 D 401/04 (2006.01)

A 61 K 31/4725 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

C 07 D 405/10 (2006.01)

A 61 K 31/4427 (2006.01)

C 07 D 213/85 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

C 07 D 213/57 (2006.01)

C 07 C 317/48 (2006.01)

【F I】

C 07 C 323/63 C S P

A 61 P 19/06

A 61 P 19/02

A 61 P 13/04

A 61 P 13/12

A 61 P 9/12

A 61 P 9/00

A 61 P 39/02

A 61 P 5/18

A 61 P 17/06

A 61 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 K 45/00  
 C 0 7 D 213/70  
 A 6 1 K 31/4418  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/426  
 A 6 1 K 31/277  
 C 0 7 D 213/74  
 C 0 7 D 213/68  
 C 0 7 D 401/04  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 405/10  
 A 6 1 K 31/4427  
 C 0 7 D 213/85  
 A 6 1 K 31/444  
 C 0 7 D 213/57  
 C 0 7 C 317/48

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年7月31日(2018.7.31)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

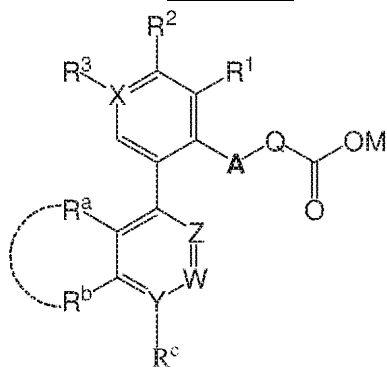
【補正方法】変更

【補正の内容】

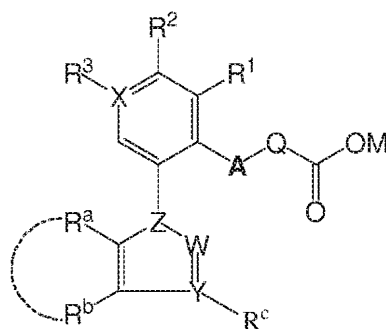
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 I 又は化学式 II のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物：



[化学式 I]



[化学式 II]

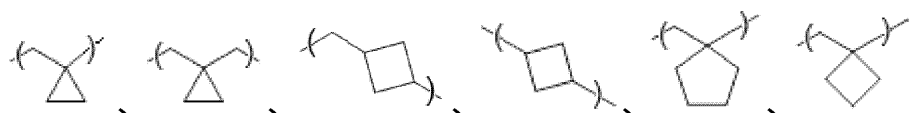
式中、

X は、C 又は N であり、

Y、W 及び Z は、それぞれ独立に、C 又は N であり、

A は、S、又は O であり、

Q は、置換もしくは非置換の エチレン、プロピレン、



又はフェニレンであり、ここで置換基は、メチル、エチル、プロピル、 $-CD_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン又はフッ素であり、

Mは、H、Na、K、Ca又はC 1～4アルキルであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

$R^a$ 及び $R^b$ は、それぞれ独立に、水素、C 1～6アルキルであるか、又は互いに連結して置換もしくは非置換のC 6～10芳香環構造を形成し、ここで置換C 6～10芳香環構造における置換基は、ハロゲン、C 1～3アルキル又はC 1～3アルコキシであり、

$R^c$ は、 $-CN$ 、カルボキシル、ヒドロキシで置換されたもしくは非置換のC 1～6アルキル、ヒドロキシで置換されたもしくは非置換のC 3～6シクロアルキル、又はヒドロキシで置換されたもしくは非置換の、O、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～6員のヘテロシクロアルキルである。

#### 【請求項2】

$R^a$ 及び $R^b$ が、それぞれ独立に、水素、C 1～3アルキルであるか、又は互いに連結して置換もしくは非置換のベンゼン環構造を形成し、ここで置換ベンゼン環構造における置換基は、ハロゲン、C 1～3アルキル又はC 1～3アルコキシであり、

$R^c$ が、 $-CN$ 、カルボキシル、ヒドロキシで置換されたもしくは非置換のC 1～3アルキル、ヒドロキシで置換されたもしくは非置換のC 3～5シクロアルキル、又はヒドロキシで置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む3～5員のヘテロシクロアルキルである、

請求項1に記載のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物。

#### 【請求項3】

Qが、



であり、

Mが、Hであり、

$R^a$ 及び $R^b$ が、それぞれ独立に、水素であるか、又は互いに連結してベンゼン環を形成し、

$R^c$ が、 $-CN$ 、カルボキシル、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシで置換されたシクロプロピル、ヒドロキシ基で置換されたシクロブチル、オキシラニル、オキセタニル、ヒドロキシで置換されたオキシラニル、又はヒドロキシで置換されたオキセタニルである、

請求項1に記載のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物。

#### 【請求項4】

Aが、Sであり、

Mが、Hであり、

$R^a$ 及び $R^b$ が、それぞれ独立に、水素であるか、又は互いに連結してベンゼン環を形成し、

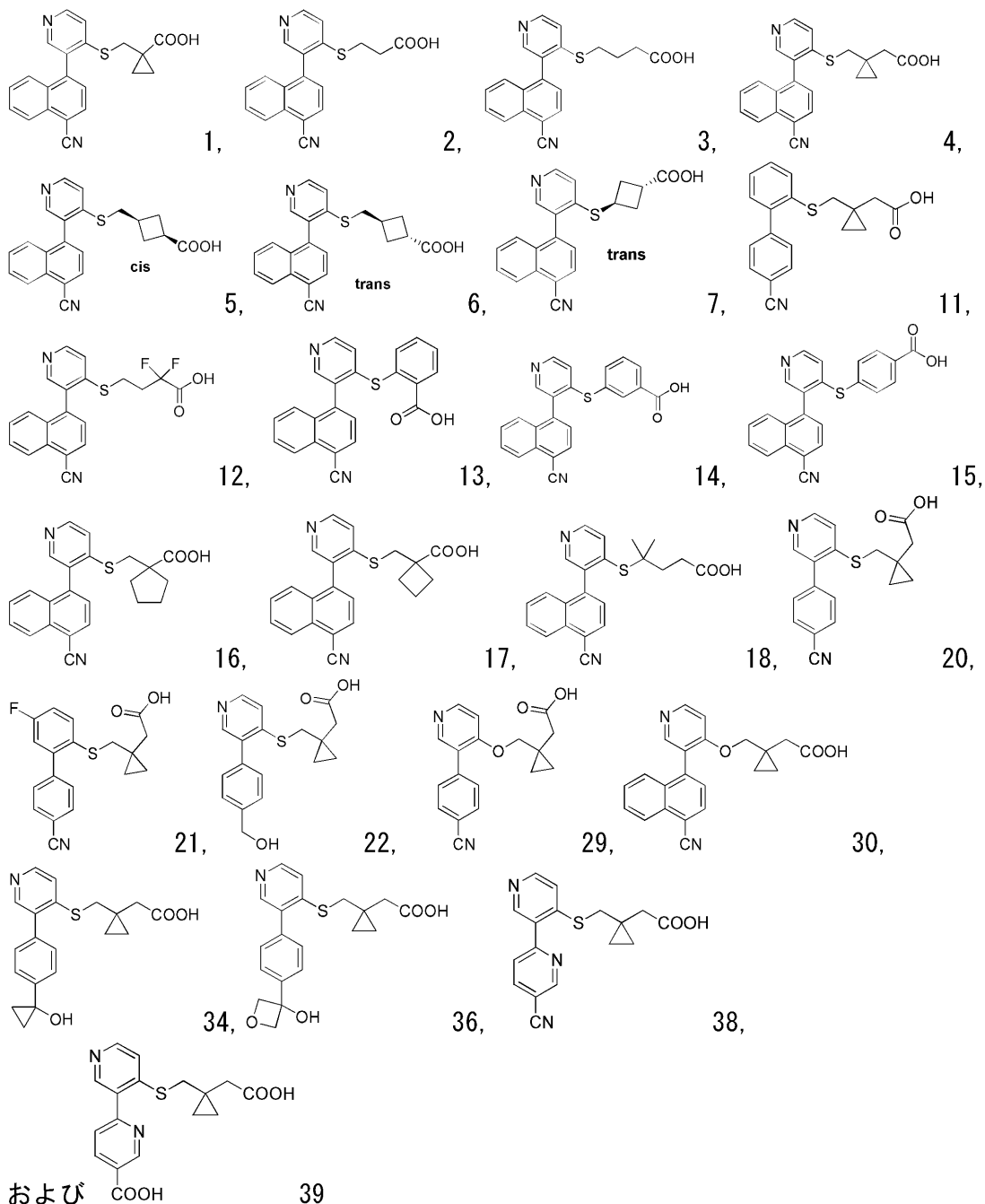
$R^c$ が、 $-CN$ 、カルボキシル、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒド

ロキシエチル、ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシで置換されたシクロプロピル、ヒドロキシで置換されたシクロブチル、オキシラニル、オキセタニル、ヒドロキシで置換されたオキシラニル基、又はヒドロキシで置換されたオキセタニルである、

請求項 1 に記載のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物。

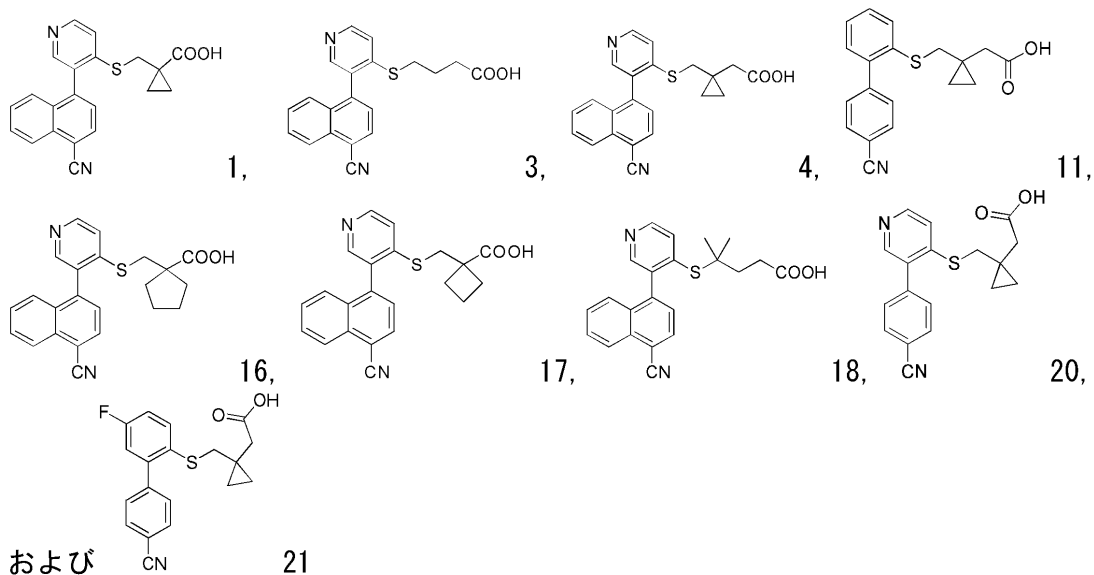
【請求項 5】

前記カルボン酸化合物が、



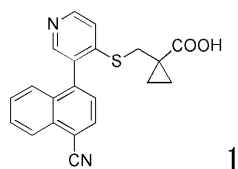
からなる群より選択される、請求項 1 に記載のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】



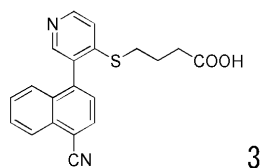
からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

【請求項 7】



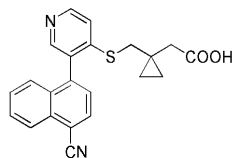
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】



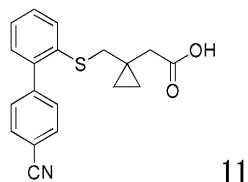
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】



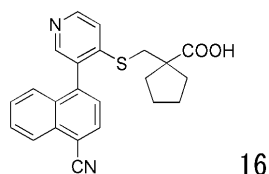
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

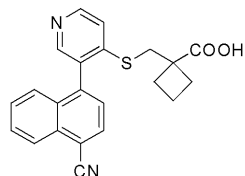
【請求項 11】



16

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

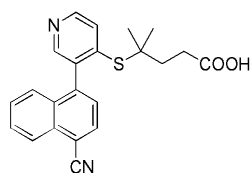
【請求項 1 2】



17

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

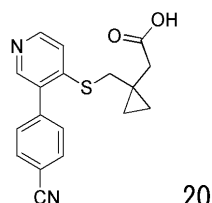
【請求項 1 3】



18

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

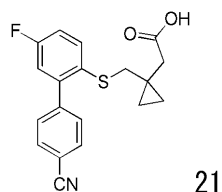
【請求項 1 4】



20

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】



21

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

M が Na である、請求項 1 または 2 に記載のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のカルボン酸化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する、医薬組成物。

【請求項 1 8】

尿酸の排泄の促進に用いるための、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

個体における組織又は器官の異常な尿酸レベルによって引き起こされる、疾患又は障害

の治療又は予防に用いるための、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記疾患又は障害が、痛風、痛風性関節炎、再発性痛風発作、高尿酸血症、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、腎臓病、腎臓結石、腎機能障害、高血圧、心血管疾患、冠動脈疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬、又はサルコイドーシスである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記疾患又は障害が、高尿酸血症である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記疾患又は障害が、痛風である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

ヒトまたは動物の血中尿酸レベルの低減に用いるための、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

痛風の治療に有効な第 2 の薬剤と組み合わせて用いられる、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

第 2 の薬剤が、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、キサンチン脱水素酵素阻害剤、キサンチン酸化還元酵素阻害剤、又はそれらの組み合わせである、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記第 2 の薬剤が、アロプリノール、フェブキソスタット、又はそれらの組み合わせである、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

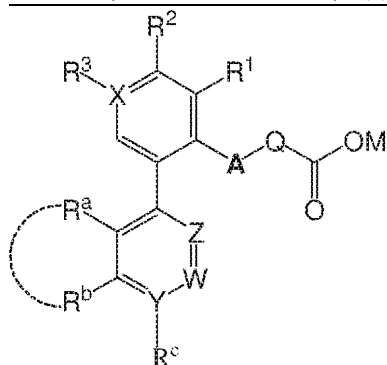
【補正の内容】

【0065】

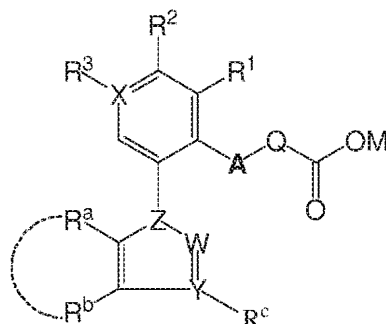
本発明における「有効量」という用語とは、所望の効果を達成するのに必要の投与量又は時間帯における有効の量を意味する。この有効量は、疾患の種類又は治療を受けるときの病状、投与される特定標的器官の構造、患者個体の大きさ、或いは疾患又は病状の重さなどの要因により異なる変化が起こる可能性がある。当業者が、過度な実験をする必要がなく、経験により特定化合物の有効量を決定できる。

[本発明1001]

下記化学式 I 又は化学式 II で表されるカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物：



[化学式 I]



[化学式 II]

式中、X は、C 又は N であり、

Y、W及びZは、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aは、S、N、SO<sub>2</sub>、O又は非存在であり、

Qは、置換もしくは非置換のC1~6直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換のC3~6シクロアルキレン基、又は置換もしくは非置換のC6~12アリーレン基であり、ここで置換基は、-CD<sub>3</sub>、C1~6アルキル基、C3~6シクロアルキル基、C3~6シクロアルキレン基又はハロゲンであり、

Mは、H、Na、K、Ca又はC1~4アルキル基であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、水素又はC1~6アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換のC6~10芳香環構造を形成してもよく、ここで前記置換のC6~10芳香環構造における置換基は、ハロゲン、C1~3アルキル基又はC1~3アルコキシ基であり、

R<sup>c</sup>は、-CN、カルボキシル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC1~6アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC3~6シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子を1~3個含む3~6員環のヘテロシクロアルキル基である。

#### [本発明1002]

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、S、N、SO<sub>2</sub>、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC1~3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、置換もしくは非置換のC3~5シクロアルキレン基、又はフェニル基であり、ここで置換基は、-CD<sub>3</sub>、C1~3アルキル基、C3~5シクロアルキル基、C3~5シクロアルキレン基、又はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群から選択されるハロゲンであり、

Mが、H、Na、K、Ca又はC1~4アルキル基であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が、それぞれ独立に、水素又はC1~3アルキル基であり、あるいは互いに連結して置換又は非置換のベンゼン環構造を形成してもよく、ここで前記置換のベンゼン環構造における置換基は、ハロゲン、C1~3アルキル基又はC1~3アルコキシ基であり、

R<sup>c</sup>が、-CN、カルボキシル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC1~3アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換のC3~5シクロアルキル基、又はヒドロキシ基で置換されたもしくは非置換の、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子を1~3個含む3~5員環のヘテロシクロアルキル基である

ことを特徴とする、本発明1001のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

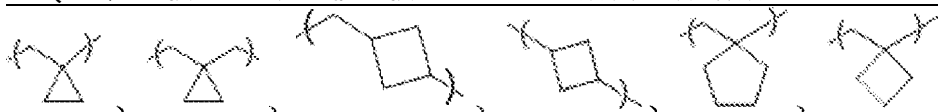
#### [本発明1003]

Xが、C又はNであり、

Y、W及びZが、それぞれ独立に、C又はNであり、

Aが、S、N、SO<sub>2</sub>、O又は非存在であり、

Qが、置換もしくは非置換のC1~3直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、



又はフェニル基であり、ここで置換基は、メチル基、エチル基、プロピル基、-CD<sub>3</sub>、C3~5シクロアルキル基、C3~5シクロアルキレン基又はフッ素であり、

Mが、Hであり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン又は非存在であり、

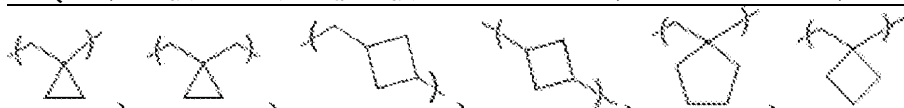
R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が、それぞれ独立に、水素であり、あるいは互いに連結してベンゼン環を形成してもよく、

R<sup>c</sup>が、-CN、カルボキシル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチ



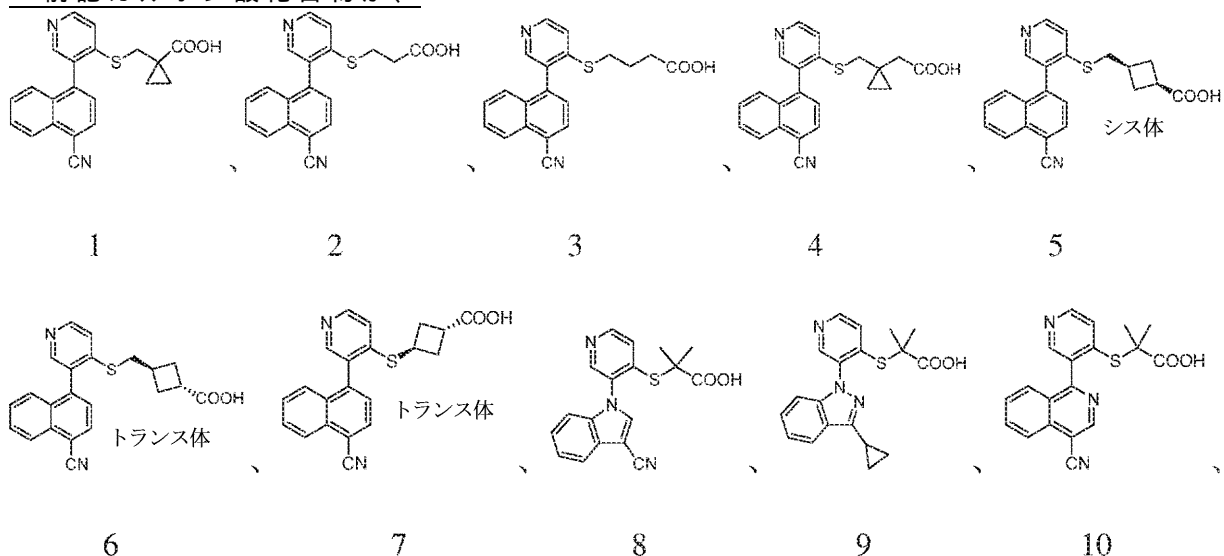
ことを特徴とする、本発明1001のカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

Q が、置換もしくは非置換のエチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、

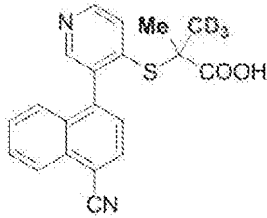


R<sup>c</sup> が、 -CN、カルボキシル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロブチル基、オキシラニル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいオキシラニル基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいオキセタニル基であ

前記カルボン酸化合物が、







及び

41

からなる群から選択される化合物であることを特徴とする、本発明1001～1004のいずれかのカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

[本発明1006]

前記カルボン酸化合物の薬学的に許容される塩が、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、又はアルカリ土類金属塩であることを特徴とする、本発明1001～1005のいずれかのカルボン酸化合物、並びにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物。

[本発明1007]

本発明1001～1006のいずれかのカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物からなる群から選択される1種又は多種、及び任意でその薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

[本発明1008]

本発明1001～1006のいずれかのカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又は本発明1007の医薬組成物の、尿酸排泄促進薬の製造における使用。

[本発明1009]

本発明1001～1006のいずれかのカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又は本発明1007の医薬組成物の、個体の組織又は器官における尿酸レベルの異常による疾患を治療又は予防するための医薬の製造における使用。

[本発明1010]

前記個体の組織又は器官における尿酸レベルの異常による疾患が、痛風、痛風性関節炎、再発性痛風発作、高尿酸血症、関節の炎症、関節炎、尿路結石症、腎臓病、腎臓結石、腎機能障害、高血圧、心血管疾患、冠動脈疾患、レッシュ・ナイハン症候群、ケリー・シーグミラー症候群、鉛中毒、副甲状腺機能亢進症、乾癬、又はサルコイドーシスである、本発明1009の使用。

[本発明1011]

前記疾患が、ヒト及び動物の高尿酸血症である、本発明1009の使用。

[本発明1012]

前記疾患が、ヒト及び動物の痛風である、本発明1009の使用。

[本発明1013]

本発明1001～1006のいずれかのカルボン酸化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、及び溶媒和物、又は本発明1007の医薬組成物の、ヒト及び動物の血中尿酸レベルを低減するための医薬の製造における使用。

[本発明1014]

さらに、痛風の治療に効果的な第2薬剤を使用する、本発明1010～1013のいずれかの使用。

[本発明1015]

前記第2薬剤が、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、キサンチン脱水素酵素阻害剤、キサンチン酸化還元酵素阻害剤、又はそれらの組み合わせである、本発明1014の使用。

[本発明1016]

前記第2薬剤が、アロプリノール、フェブキソスタット、又はそれらの組み合わせである、本発明1015の使用。