

【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29年12月7日(2017.12.7)

【公表番号】特表2016-536362(P2016-536362A)

【公表日】平成28年11月24日(2016.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-065

【出願番号】特願2016-551029(P2016-551029)

【国際特許分類】

|                |           |
|----------------|-----------|
| C 07 D 239/557 | (2006.01) |
| A 61 K 31/513  | (2006.01) |
| C 07 D 413/10  | (2006.01) |
| A 61 K 31/5377 | (2006.01) |
| C 07 D 403/10  | (2006.01) |
| C 07 D 417/10  | (2006.01) |
| A 61 K 31/5355 | (2006.01) |
| A 61 K 45/00   | (2006.01) |
| A 61 P 9/04    | (2006.01) |
| A 61 P 11/00   | (2006.01) |
| A 61 P 11/06   | (2006.01) |
| A 61 P 13/12   | (2006.01) |
| A 61 P 17/00   | (2006.01) |
| A 61 P 43/00   | (2006.01) |
| C 07 B 61/00   | (2006.01) |

【F I】

|                |         |
|----------------|---------|
| C 07 D 239/54  | C S P A |
| A 61 K 31/513  |         |
| C 07 D 413/10  |         |
| A 61 K 31/5377 |         |
| C 07 D 403/10  |         |
| C 07 D 417/10  |         |
| A 61 K 31/5355 |         |
| A 61 K 45/00   |         |
| A 61 P 9/04    |         |
| A 61 P 11/00   |         |
| A 61 P 11/06   |         |
| A 61 P 13/12   |         |
| A 61 P 17/00   |         |
| A 61 P 43/00   | 1 1 1   |
| C 07 B 61/00   | 3 0 0   |

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月30日(2017.10.30)

【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

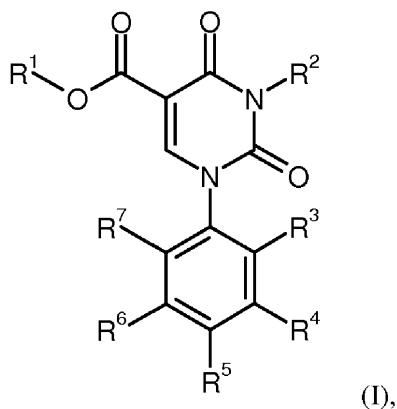
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

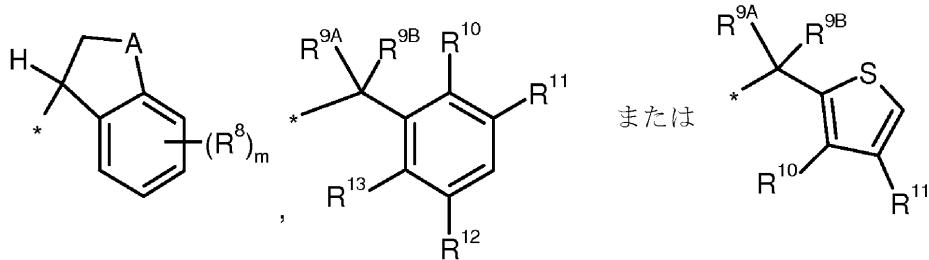
【請求項1】

式 ( I )  
【化 1】



〔式中、  
R<sup>1</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；  
R<sup>2</sup> は、式

【化 2】



で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>- # # 又は酸素を表し；

その際、# # は、フェニル環への結合点を表し；

m は、数 0、1 又は 2 を表し；

R<sup>8</sup> は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

R<sup>9A</sup> は、水素又は重水素を表し；

R<sup>9B</sup> は、水素、重水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>10</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ニトロ又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルチオを表し；

R<sup>11</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ニトロ又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルチオを表し；

R<sup>12</sup> は、水素又はハロゲンを表し；

R<sup>13</sup> は、水素又はハロゲンを表し；

R<sup>3</sup> は、水素を表し；

R<sup>4</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

R<sup>5</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルスルホニル又は -N(R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>) を表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、4 ~ 7員のヘテロシクリル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニル及びジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

ここで、4 ~ 7員のヘテロシクリルは、1又は2のハロゲン又はオキソ置換基で置換されていてもよく；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシは、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、アミノ、モノ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、アミノカルボニル、モノ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニル及びジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルからなる群から互いに独立して選択される置換基で置換されていてもよく；

ここで、

R<sup>1~4</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルを表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシで置換されていてもよく；

及び、

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシで置換されていてもよく；

R<sup>1~5</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；  
又は、

R<sup>5</sup>は、4 ~ 7員のヘテロシクリル又は5 ~ 6員のヘテロアリールを表し；

ここで、4 ~ 7員のヘテロシクリルは、ハロゲン、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アミノ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される1 ~ 3の置換基で置換されていてもよく；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び-N(R<sup>1~6</sup>R<sup>1~7</sup>)からなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

ここで、R<sup>1~6</sup>は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、R<sup>1~7</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

ここで、5 ~ 6員のヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び-N(R<sup>1~6</sup>R<sup>1~7</sup>)からなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

ここで、R<sup>1~6</sup>は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、R<sup>1~7</sup>は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表す】

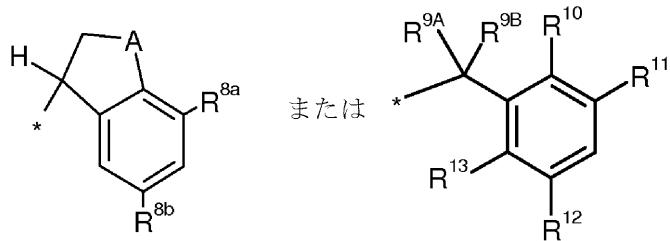
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が、水素、メチル又はエチルを表し；

R<sup>2</sup>が、式

## 【化3】



で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又は酸素を表し；

R<sup>8a</sup> は、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>8b</sup> は、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>9A</sup> は、水素を表し；

R<sup>9B</sup> は、水素、メチル又はエチルを表し；

R<sup>10</sup> は、水素、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>11</sup> は、水素、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>12</sup> は、水素を表し；

R<sup>13</sup> は、水素を表し；

R<sup>3</sup> が、水素を表し；

R<sup>4</sup> が、水素、フッ素、塩素又はメトキシを表し；

R<sup>5</sup> が、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、5員若しくは6員のヘテロシクリル又は5員のヘテロアリールを表し；

ここで、5若しくは6員のヘテロシクリルは、トリフルオロメチル、メチル、エチル、ヒドロキシ、オキソ及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

ここで、メチル及びエチルは、-N(R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)で置換されていてもよく；

ここで、R<sup>16</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルカルボニルを表し；

ここで、R<sup>17</sup>は、水素を表し；

ここで、5員ヘテロアリールは、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチル、ヒドロキシ、アミノ又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；

ここで、メチルは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

R<sup>6</sup> が、水素、フッ素、塩素又はメチルを表し；

R<sup>7</sup> が、水素、フッ素、塩素又はメチルを表す；

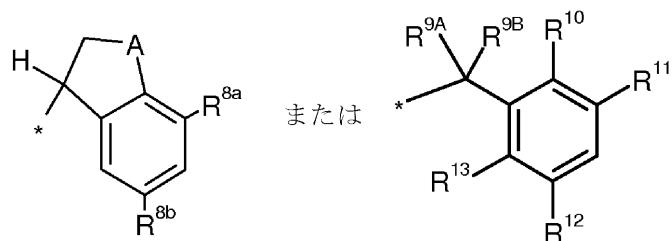
請求項1に記載の式(I)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

## 【請求項3】

R<sup>1</sup> が、水素、メチル又はエチルを表し；

R<sup>2</sup> が、式

## 【化4】



で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

R<sup>8a</sup> は、水素、塩素、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>8b</sup> は、水素を表し；

R<sup>9A</sup> は、水素を表し；

R<sup>9B</sup> は、水素、メチル又はエチルを表し；

R<sup>10</sup> は、水素、塩素、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>11</sup> は、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

；

R<sup>12</sup> は、水素を表し；

R<sup>13</sup> は、水素を表し；

R<sup>3</sup> が、水素を表し；

R<sup>4</sup> が、水素、フッ素、塩素又はメトキシを表し；

R<sup>5</sup> が、5員若しくは6員のヘテロシクリル又は5員のヘテロアリールを表し；

ここで、5若しくは6員のヘテロシクリルは、1又は2のメチル、エチル又はオキソ置換基で置換されていてもよく；

ここで、5員ヘテロアリールは、メチル又はアミノで置換されていてもよく；

ここで、メチルは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

R<sup>6</sup> が、水素、フッ素、塩素又はメチルを表し；

R<sup>7</sup> が、水素、フッ素又はメチルを表す；

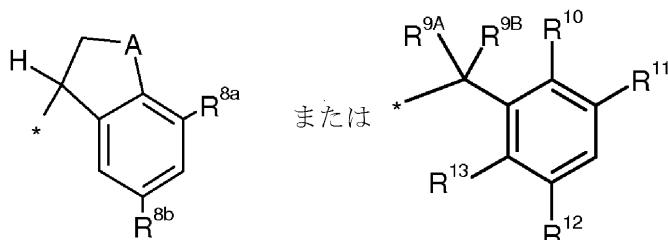
請求項1又は2に記載の式(I)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

#### 【請求項4】

R<sup>1</sup> が、水素、メチル又はエチルを表し；

R<sup>2</sup> が、式

#### 【化5】



で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

R<sup>8a</sup> は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>8b</sup> は、水素を表し；

R<sup>9A</sup> は、水素を表し；

R<sup>9B</sup> は、水素を表し；

R<sup>10</sup> は、塩素、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>11</sup> は、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

；

R<sup>12</sup> は、水素を表し；

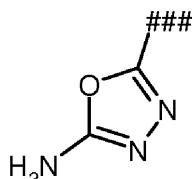
R<sup>13</sup> は、水素を表し；

R<sup>3</sup> が、水素を表し；

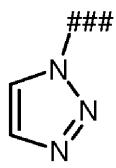
R<sup>4</sup> が、水素、フッ素又は塩素を表し；

R<sup>5</sup> が、式

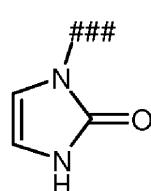
【化6】



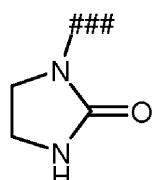
(a-1)



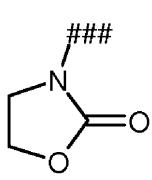
(b-1)



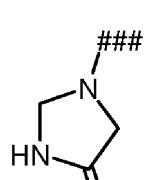
(c-1)



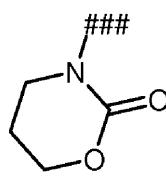
(d-1)



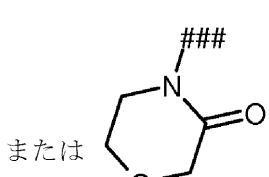
(e-1)



(f-1)



(g-1)



(h-1)

で表される基を表し；

ここで、# # # は、フェニル環への結合点を表し；

R<sup>6</sup> が、水素、フッ素、塩素又はメチルを表し；

R<sup>7</sup> が、水素、フッ素又はメチルを表す；

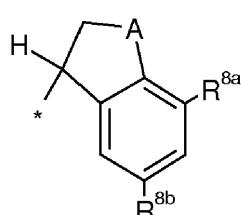
請求項1、2又は3に記載の式(I)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

【請求項5】

R<sup>1</sup> が、水素、メチル又はエチルを表し；

R<sup>2</sup> が、式

【化7】

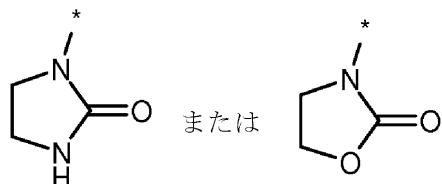


で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、 - C H <sub>2</sub> - 又は - C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - を表し；  
 R <sup>8</sup> <sup>a</sup> は、 塩素又はトリフルオロメチルを表し；  
 R <sup>8</sup> <sup>b</sup> は、 水素を表し；  
 R <sup>3</sup> が、 水素を表し；  
 R <sup>4</sup> が、 水素を表し；  
 R <sup>5</sup> が、 式  
 【化 8】



(d-1)

(e-1)

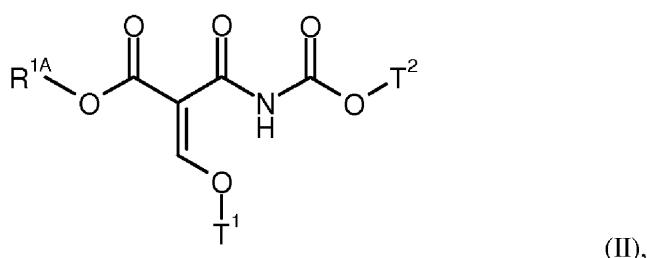
で表される基を表し；  
 R <sup>6</sup> が、 水素を表し；  
 R <sup>7</sup> が、 水素を表す；  
 請求項 1、 2、 3 又は 4 に記載の式 (I) で表される化合物並びにその塩、 溶媒和物及び塩の溶媒和物。

## 【請求項 6】

式 (I) で表される化合物を調製する方法であって、

[A] 式 (II)

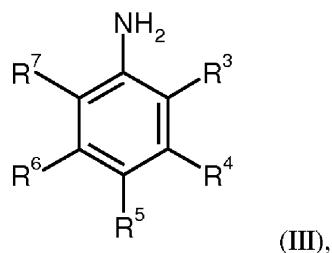
## 【化 9】



[式中、  
 R <sup>1A</sup> は、 (C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub>) - アルキルを表し；  
 T <sup>1</sup> は、 (C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub>) - アルキルを表し；  
 T <sup>2</sup> は、 (C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub>) - アルキルを表す]

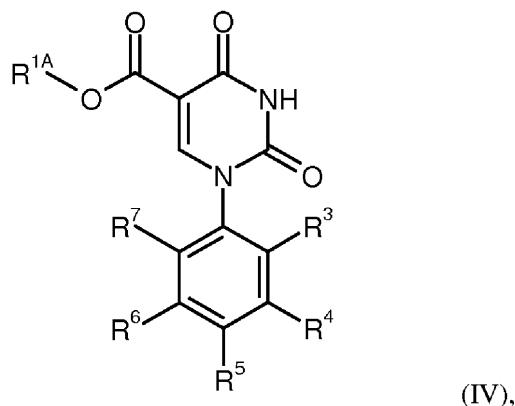
で表される化合物を、 不活性溶媒の中で、 場合により適切な塩基の存在下、 式 (III)

## 【化 10】



[式中、 R <sup>3</sup>、 R <sup>4</sup>、 R <sup>5</sup>、 R <sup>6</sup> 及び R <sup>7</sup> は、 上記で与えられている意味を有する]  
 で表される化合物と反応させて、 式 (IV)

【化11】



[式中、R<sup>1A</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それぞれ上記で与えられている意味を有する]

で表される化合物を生成させ、次いで、これを、不活性溶媒の中で、適切な塩基の存在下、式(V)

【化12】



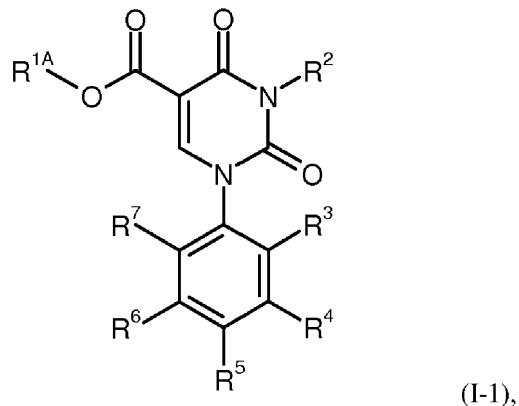
[式中、

R<sup>2</sup>は、上記で与えられている意味を有し；及び、

X<sup>1</sup>は、ヒドロキシ又は適切な脱離基（特に、塩素、臭素又はヨウ素）を表す]

で表される化合物と反応させて、式(I-1)

【化13】



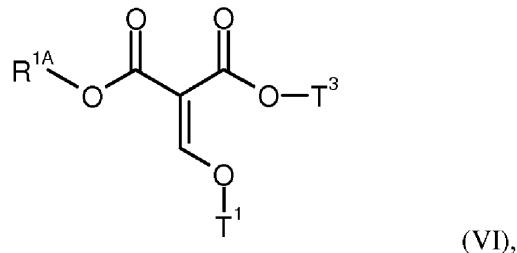
[式中、R<sup>1A</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それぞれ上記で与えられている意味を有する]

で表される化合物を生成させ；

又は、

[B] 式(VI)

## 【化14】

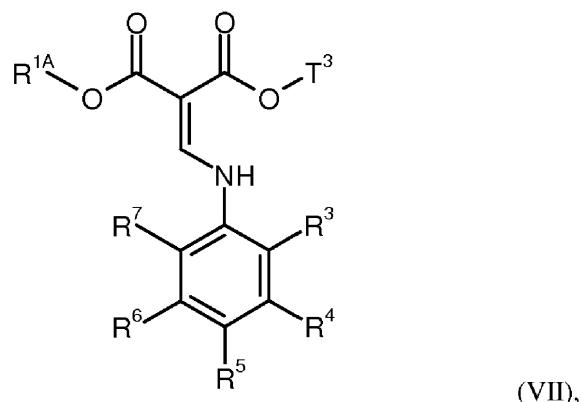


〔式中、

R<sup>1A</sup> 及び T<sup>1</sup> は、それぞれ上記意味を有し；及び、T<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表す〕

で表される化合物を、不活性溶媒の中で又は溶媒無しで、式(III)で表される化合物を用いて、式(VII)

## 【化15】

〔式中、R<sup>1A</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び T<sup>3</sup> は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物に変換し、次いで、これを、不活性溶媒の中で、クロロスルホニルイソシアネートと反応させて、式(IV)で表される化合物を生成させ、次いで、これを、調製方法[A]と同様にして、式(I-1)で表される化合物に変換し；又は、

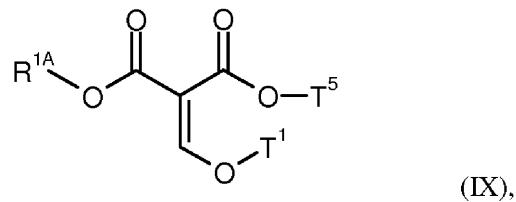
[C] 式(VIII)

## 【化16】

〔式中、R<sup>2</sup> は、上記で定義されているとおりである〕

で表される化合物を、不活性溶媒の中で、式(IX)

## 【化17】

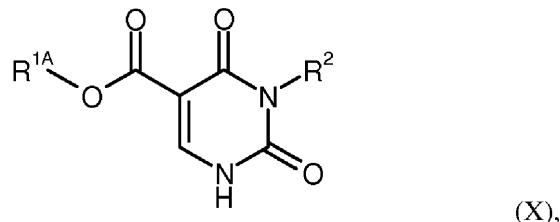


〔式中、

$R^{1A}$  及び  $T^1$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有し；及び、  
 $T^5$  は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表す]

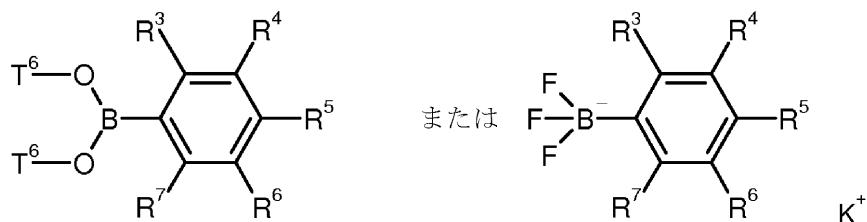
で表される化合物と反応させ、そして、適切な塩基の存在下で環化して、式(X)

## 【化18】

〔式中、 $R^{1A}$  及び  $R^2$  は、それぞれ上記意味を有する〕

で表される化合物を生成させ、次いで、これを、不活性溶媒の中で、適切な触媒及び適切な塩基の存在下、式(XI)

## 【化19】



(XI),

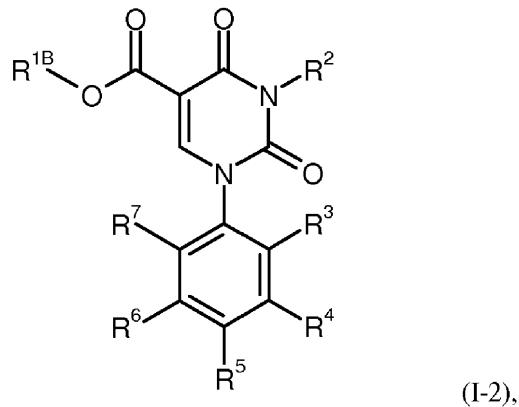
〔式中、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は、上記で与えられている意味を有し；及び、  
 $T^6$  は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し、又は、2つのラジカル  $T^6$  は一緒に  
 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$  - 橋を形成する〕

で表される化合物と反応させて、式(I-1)で表される化合物を生成させ；  
又は、

[D] 式(I-1)で表される化合物を、不活性溶媒の中で、適切な酸又は塩基の存在下で、加水分解して、式(I-2)

## 【化 2 0】



〔式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それぞれ上記意味を有し；及び、  
R<sup>1B</sup>は、水素を表す〕

で表される化合物を生成させ；

任意の保護基を除去し、及び／又は、式(I-1)及び式(I-2)で表される化合物を、適切な場合には、適切な(i)溶媒及び／又は(ii)塩基若しくは酸を用いて、その溶媒和物、塩及び／又は塩の溶媒和物に変換する；  
ことを特徴とする、前記調製方法。

## 【請求項7】

疾患を治療及び／又は予防するための、請求項1～5のいずれかで定義されている化合物。

## 【請求項8】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防する方法において使用するための、請求項1～5のいずれかで定義されている化合物。

## 【請求項9】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防するための医薬を調製するための、請求項1～5のいずれかで定義されている化合物の使用。

## 【請求項10】

1種類以上の不活性で無毒性の製薬上適切な賦形剤と組み合わせて請求項1～5のいずれかで定義されている化合物を含んでいる、医薬。

## 【請求項11】

カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンAII拮抗薬、ACE阻害薬、バソペプチダーゼ阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、-受容体遮断薬、-受容体遮断薬、ミネラロコルチコイド受容体拮抗薬、rhοキナーゼ阻害薬、利尿薬、キナーゼ阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤及び活性化剤並びにホスホジエステラーゼ阻害薬からなる群から選択される1種類以上のさらなる活性成分と組み合わせて請求項1～5のいずれかで定義されている化合物を含んでいる、医薬。

## 【請求項12】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防するための、請求項10又は11に記載の医薬。