

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5580192号
(P5580192)

(45) 発行日 平成26年8月27日 (2014. 8. 27)

(24) 登録日 平成26年7月18日 (2014. 7. 18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)
A 6 1 K 31/527 (2006. 01)
A 6 1 K 31/433 (2006. 01)
A 6 1 K 31/435 (2006. 01)
A 6 1 K 31/4162 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/527
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/435
 A 6 1 K 31/4162

請求項の数 14 (全 176 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-501232 (P2010-501232)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)
 (65) 公表番号 特表2010-522768 (P2010-522768A)
 (43) 公表日 平成22年7月8日 (2010. 7. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/058530
 (87) 国際公開番号 W02008/119057
 (87) 国際公開日 平成20年10月2日 (2008. 10. 2)
 審査請求日 平成23年2月14日 (2011. 2. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/920, 496
 (32) 優先日 平成19年3月27日 (2007. 3. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 501472607
 オメロス コーポレーション
 アメリカ合衆国 ワシントン州 9811
 9, シアトル, エリオット アベニ
 ー ウェスト 201
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 バーグマン, ジョン イー.
 アメリカ合衆国 ワシントン 98040
 , マーサー アイランド, イースト
 マーサー ウェイ 4356

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 運動障害の処置のための PDE7 インヒビターの使用

(57) 【特許請求の範囲】

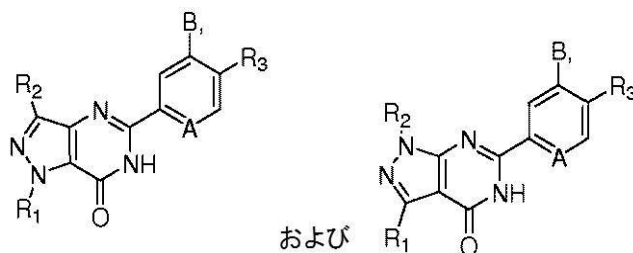
【請求項 1】

神経系運動障害を有する被験体の脳において PDE7 酵素活性を阻害する PDE7 阻害性化合物を含む組成物であって、該神経系運動障害は、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、およびシャイドレーガー症候群からなる群より選択され、該組成物は、該障害の病理に関連する運動異常の軽減に使用するためのものであり、

ここで、該 PDE7 阻害性化合物は、以下の、

(i)

【化 70】



[式中、

A は、N または CR₄ を表し、

10

20

Bは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R_1 は、任意選択的に置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキルまたはtert-ブチルを表し、

R_2 は、水素、メチル、またはエチルを表し、

R_3 は、水素、ニトロ、シアノまたはハロゲン原子、 NR_5R_6 、 $C(=X)R_7$ 、 $SO_2NR_5R_6$ 、 OR_8 、 $NR_8CONR_5R_6$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、ヘテロアリール基、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルケニル、または任意選択的に置換された飽和もしくは不飽和のヘテロシクロアルキルを表し、

R_4 は、水素、または所望により1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシを表し、

R_5 および R_6 は同じか、または異なっており、水素原子、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、または任意選択的に置換されたアシルを表すか、あるいは、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、またはホモピペラジニル（これらの基は各々、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、OH、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 CO_2H 、 NR_5R_6 、オキソ基、 NR_9COR_7 、もしくは $C(=O)R_7$ で任意選択的に置換されたものである）を形成しており、

R_7 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、 OR_8 、または NR_5R_6 を表し、

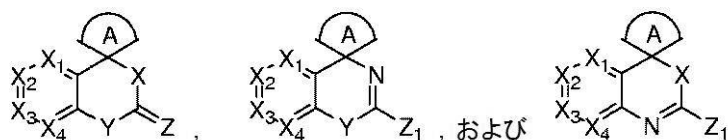
R_8 は、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基、または任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを表し、

R_9 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

Xは、O、SまたはNHを表す]；

(ii)

【化71】



[式中、

(a) X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は同じか、または異なっており、

N（ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 基のうち同時に窒素原子を表すのは2つ以下であるものとする）または

$C-R_1$

から選択され、式中、 R_1 は、

Q_1 、または

低級アルキル、低級アルケニル、もしくは低級アルキニル（これらの基は、非置換であるか、または1個もしくは数個の Q_2 基で置換されたものである）、または

X_5-R_5 基

から選択され、式中、 X_5 は、

単結合、または

低級アルキレン、低級アルケニレン、もしくは低級アルキニレン（これらの基は、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたもの、これらの基の炭素原子は、非置換であるか、または SR_6 、 OR_6 、 NR_6R_7 、 $=O$ 、 $=S$ 、もしくは $=NR_6$ から選択される1個または同一もしくは異なる数個の基で置換されたものであり、式中、 R_6 および R_7 は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択される）から選択され、

R_5 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル ($C(=O)$ で、または O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたもの)、シクロアルケニル ($C(=O)$ で、または O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたもの)、または二環式基から選択され、これらの基は、非置換であるか、または Q_3 、ヘテロアリール、もしくは Q_3 で任意選択的に置換された低級アルキルから選択される 1 個もしくは数個の基で置換されたものであり、

ここで、 Q_1 、 Q_2 および Q_3 は同じか、または異なっており、

水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 SO_3H 、 $P(=O)(OH)_2$ 、 OR_2 、 $OC(=O)R_2$ 、 $C(=O)OR_2$ 、 SR_2 、 $S(=O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $Q-R_2$ 、 $Q-NR_3R_4$ 、 $NR_2-Q-NR_3R_4$ 、または NR_3-Q-R_2 から選択され、式中、 Q は、 $C(=NR)$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または SO_2 から選択され、 R は、水素または低級アルキルから選択され、 R_2 、 R_3 および R_4 は同じか、または異なっており、

水素、 $C(=O)$ で任意選択的に分断された低級アルキル、 $(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_n$ -シクロアルキル ($C(=O)$ で、または O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたものである) から選択され、ここで、 n は、0、1、2、3 もしくは 4 から選択される整数であり、

これらの基は、非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、 CN 、 CH_3 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 $C(=O)NH SO_2CH_3$ 、 OR_6 、 $COOR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、 NR_6R_7 、 $C(=O)NR_6R_7$ 、もしくは $SO_2NR_6R_7$ から選択される 1 個もしくは数個の基で置換されたものであり、式中、 R_6 および R_7 は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、 OR 、 $COOR$ もしくは NR_8 から選択される 1 個もしくは 2 個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 R および R_8 は、水素または低級アルキルであり、

R_6 および R_7 ならびに／または R_3 および R_4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～8 員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むものであってもよく、以下の：

4～8 員の複素環 (該複素環は、 O 、 S または N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むものであってもよく、低級アルキルで置換されたものであってもよい)；または、

低級アルキル (該低級アルキルは、 OR' 、 $NR'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ もしくは $COOR'$ で任意選択的に置換されたものであり、式中、 R' および R'' は同じか、または異なっており、 H 、低級アルキル (該低級アルキルは、 OR もしくは $COOR$ で任意選択的に置換されたものであり、ここで、 R は、水素または低級アルキルである) から選択され、 R' および R'' は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～8 員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、 O 、 S または N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むものであってもよい)

で置換されたものであってもよい、あるいは、

(b) X は、 O 、 S または NR_9 であり、式中、 R_9 は、水素、 CN 、 OH 、 NH_2 、低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニルから選択され、これらの基は、非置換であるか、あるいは O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、アリール、ヘテロアリール、 OR_{10} 、または $NR_{10}R_{11}$ で置換されたものであり、式中、 R_{10} および R_{11} は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、

(c) Y は、 O 、 S または $N-R_{12}$ から選択され、式中、 R_{12} は、水素、 CN 、 O

10

20

30

40

50

H、 NH_2 、低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニルから選択され、これらの基は、非置換であるか、あるいはO、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、アリール、ヘテロアリール、 OR_{10} 、または $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ で置換されたものであり、式中、 R_{10} および R_{11} は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、

(d) Zは、 $\text{CH}-\text{NO}_2$ 、O、Sまたは NR_{13} から選択され、式中、 R_{13} は、水素、CN、OH、 NH_2 、アリール、ヘテロアリール、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 OR_{14} 、または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、非置換であるか、または OR_{14} もしくは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ から選択される同じか、もしくは異なる1個もしくは数個の基で置換されたものであり、

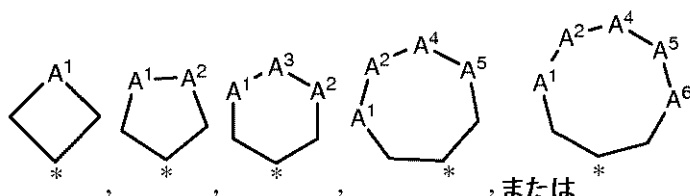
R_{14} および R_{15} は、独立して、水素もしくは低級アルキルから選択されるか、または R_{14} および R_{15} は、それらが結合している窒素原子と一緒に4～8員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、O、SまたはNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含むものであり得、低級アルキルで置換されたものであってもよく、

(e) Z_1 は、H、 CH_3 、または $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ から選択され、式中、 R_{16} および R_{17} は同じか、または異なっており、水素、CN、アリール、ヘテロアリール、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 OR_{14} 、または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、非置換であるか、または OR_{14} もしくは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ から選択される1個もしくは数個の基で置換されたものであり、

R_{14} および R_{15} は、水素または低級アルキルから選択され、 R_{14} および R_{15} ならびに/または R_{16} および R_{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒に4～8員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、O、SまたはNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含むものであり得、低級アルキルで置換されたものであってもよく、

(f) Aは、

【化72】



から選択される環であり、

式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 および A_6 は同じか、または異なっており、O、S、C、 $\text{C}(=\text{O})$ 、SO、 SO_2 または NR_{18} から選択され、式中、 R_{18} は、水素、アリール、ヘテロアリール、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、非置換であるか、あるいはアリール、ヘテロアリール、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNから選択

される1個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 CN 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 OR_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ または $C(=O)OR_{19}$ で置換されたものであり、式中、 R_{19} および R_{20} は同一か、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、

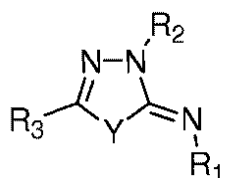
*は、環AとXおよび/またはYを含む主骨格環との間で共有される炭素原子を表し、環Aの各炭素原子は、非置換であるか、または低級アルキル(OR_{21} 、 $NR_{21}R_{22}$ 、 $COOR_{21}$ 、もしくは $CONR_{21}R_{22}$ で任意選択的に置換されたもの)、低級ハロアルキル、 CN 、 F 、 $=O$ 、 $SO_2NR_{19}R_{20}$ 、 OR_{19} 、 SR_{19} 、 $C(=O)OR_{19}$ 、 $C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、または $NR_{19}R_{20}$ から選択される同一もしくは異なる1個もしくは2個の基で置換されたものであり、式中、 R_{19} および R_{20} は同一か、または異なっており、水素または低級アルキル(該低級アルキルは、 OR_{21} 、 $NR_{21}R_{22}$ 、 $COOR_{21}$ または $CONR_{21}R_{22}$ で任意選択的に置換されたものであり、ここで、 R_{21} および R_{22} は同一か、または異なっており、水素または低級アルキルから選択される)から選択され、 R_{19} および R_{20} ならびに/または R_{21} および R_{22} は、それらが結合している窒素原子と一緒に4~8員の複素環を形成していてもよく、

隣接していない環Aの2つの原子は、2、3または4個の炭素原子の鎖で連結されたものであり得、該鎖は、 O 、 S または N から選択される1個のヘテロ原子で分断されたものであってもよいが、ただし、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 および A_6 基のうち同時にヘテロ原子を表すのは2つ以下であるものとする]

ならびに、その互変異性体形態、そのラセミ形態、その異性体、およびその薬学的に許容され得る誘導体；

(iii)

【化73】



[式中、

YはSまたはOであり、

R_1 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、または多環式基であり、これらの各々は、1個または同一もしくは異なる数個の $X_1 \sim R_4$ 基で任意選択的に置換されており、式中、 X_1 は、単結合、低級アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、シクロアルキレン、アリーレン、または二価の複素環であり、 R_4 は、以下の(1)~(3)：

(1) H 、 $=O$ 、 NO_2 、 CN 、ハロゲン、低級ハロアルキル、低級アルキル、カルボン酸バイオイソスター；

(2) $COOR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=S)R_5$ 、 SO_2R_5 、 SOR_5 、 SO_3R_5 、 SR_5 、 OR_5 ；

(3) $C(=O)NR_7R_8$ 、 $C(=S)NR_7R_8$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$ 、 $C(=N-CN)NR_7R_8$ 、 $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$ 、 $C(=NR_7)NHR_8$ 、 $C(=NR_7)R_8$ 、 $C(=NR_9)NHR_8$ 、 $C(=NR_9)R_8$ 、 $SO_2NR_7R_8$ 、または NR_7R_8 (式中、 R_7 および R_8 は同じか、または異なっており、 OH 、 R_5 、 R_6 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SO_2R_5 、 $C(=NR_9)NHR_{10}$ 、 $C(=NR_9)R_{10}$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ 、もしくは $C(=S)NR_9R_{10}$ から選択される)

であり、

R_2 は、低級アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールであり、これらの各々は、以下の (1) ～ (3) :

(1) H、カルボン酸バイオイソスター、低級ハロアルキル、ハロゲン；

(2) $COOR_5$ 、 OR_5 、 SO_2R_5 ；

(3) $SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $C(=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}R_{12}$ (式中、 R_{11} および R_{12} は同じか、または異なっており、 OH 、 R_5 、 R_6 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SO_2R_5 、 $C(=S)NR_9R_{10}$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=NR_9)NHR_{10}$ 、もしくは $C(=NR_9)R_{10}$ から選択される)

から選択される、1 個または同じかもしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものであり、

R_3 は、 $X_2-R'_3$ であり、式中、 X_2 は、単結合であるか、または $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$ アルキニレンから選択される基であり、各々の基は、以下の (1) ～ (3) :

(1) H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、アリール、複素環、 $=O$ 、 CN ；

(2) OR_5 、 $=NR_5$ ；もしくは

(3) $NR_{13}R_{14}$ (式中、 R_{13} および R_{14} は同じか、または異なっており、 R_5 、 R_6 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SO_2R_5 、 $C(=S)NR_9R_{10}$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=NR_9)NHR_{10}$ 、もしくは $C(=NR_9)R_{10}$ から選択される)

から選択される、1 個または同じかもしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものであり、

R'_3 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環、または多環式基であり、これらの各々は、1 個もしくは数個の X_3-R_{17} 基で任意選択的に置換されており、式中、 X_3 は、単結合、低級アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、シクロアルキレン、アリーレン、二価の複素環または二価の多環式基であり、 R_{17} は、以下の (1) ～ (4) :

(1) H、 $=O$ 、 NO_2 、 CN 、低級ハロアルキル、ハロゲン、カルボン酸バイオイソスター、シクロアルキル；

(2) $COOR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=S)R_5$ 、 SO_2R_5 、 SOR_5 、 SO_3R_5 、 SR_5 、 OR_5 ；

(3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=S)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$ 、 $SO_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=NR_{15})NHR_{16}$ 、 $C(=NR_{15})R_{16}$ 、 $C(=NR_9)NHR_{16}$ 、 $C(=NR_9)R_{16}$ 、もしくは $NR_{15}R_{16}$ (式中、 R_{15} および R_{16} は同じか、もしくは異なっており、 OH 、 R_5 、 R_6 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SO_2R_5 、 $C(=S)NR_9R_{10}$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=NR_9)NHR_{10}$ または $C(=NR_9)R_{10}$ から選択される)；

(4) 1 個もしくは数個の R_5 基で任意選択的に置換された複素環

(ここで、 R_5 および R_6 は同じか、または異なっており、H、低級アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 X_4 -シクロアルキル、 X_4 -シクロアルケニル、 X_4 -アリール、 X_4 -複素環または X_4 -多環式基から選択され、式中、 X_4 は、単結合、低級アルキレン、または $C_2 \sim C_6$ アルケニレンであり、これらの各々は、ハロゲン、 $=O$ 、 $COOR_{20}$ 、 CN 、 OR_{20} 、 OR_{20} で任意選択的に置換された O-低級アルキル、 $C(=O)$ -低級アルキル、低級ハロアルキル、

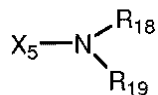
10

20

30

40

【化 7 4】



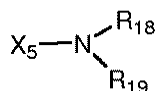
(ここで、 X_5 は、単結合または低級アルキレンであり、 R_{18} 、 R_{19} および R_{20} は、同じか、または異なっており、H または低級アルキルから選択される)、 X_6 - 複素環、 X_6 - アリール、 X_6 - シクロアルキル、 X_6 - シクロアルケニル、または X_6 - 多環式基から選択される、1 個または同じか、もしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 X_6 は、単結合または低級アルキレンであり、これらの基は、ハロゲン、 COOR_{21} 、 OR_{21} 、または $(\text{CH}_2)_n \text{NR}_{21} \text{R}_{22}$ から選択される 1 個または同一もしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものであり、ここで、 n は、0、1、または 2 であり、 R_{21} および R_{22} は同じか、または異なっており、H または低級アルキルから選択される)

10

であり、

R_9 は、H、CN、OH、低級アルキル、O - 低級アルキル、アリール、複素環、 $\text{SO}_2 \text{NH}_2$ 、または

【化 7 5】



20

(式中、 X_5 は、単結合または低級アルキレンであり、 R_{18} および R_{19} は同じか、または異なっており、H または低級アルキルから選択される)

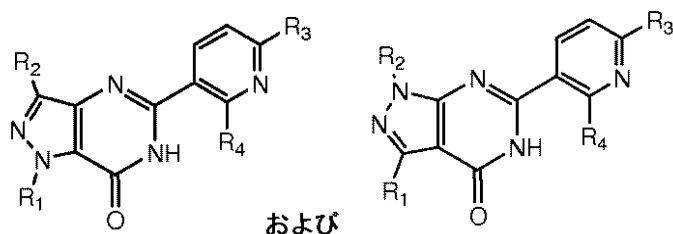
から選択され、

R_{10} は、水素、低級アルキル、シクロプロピル、または複素環から選択される] またはその薬学的に許容され得る誘導体；

(i v)

【化 7 6】

30



および

[式中、

R_1 は、置換もしくは非置換の $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル基または *tert*-ブチル基であり、

R_2 は、水素原子または $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルキル基であり、

R_3 は、 $\text{NR}_5 \text{R}_6$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{R}_7$ 、または $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2} \text{R}_8$ 基であり、

R_4 は、水素原子であるか、または非置換もしくは 1 個以上のフッ素原子で置換された $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルコシル基であり、

R_5 および R_6 は同じか、または互いに異なっており、水素原子、置換もしくは非置換の $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル基、置換もしくは非置換のアシル基、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基、および置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル環（これは、 R_5 および R_6 に結合している窒素原子とともに形成される）；

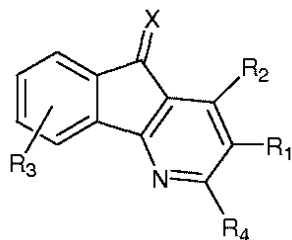
40

50

R_7 は、 OR_9 または NR_5R_6 基であり、
 R_8 は、水素原子、ハロゲン原子、 NR_5R_6 基、置換もしくは非置換の $C_{1\sim6}$ アルキル基、または置換もしくは非置換のアリール基であり、
 R_9 は、水素原子であるか、または置換もしくは非置換の $C_{1\sim6}$ アルキル基である]
 またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

(v)

【化 77】



10

[式中、

(a) R_1 は、以下の (i) ~ (vi) :

(i) COR_5 (式中、 R_5 は、H、任意選択的に置換された $C_{1\sim8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアリールアルキルから選択され、該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基上の置換基は、 $C_{1\sim8}$ アルコキシ、フェニルアセチルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、p-トシルオキシ、メシルオキシ、アミノ、シアノ、カルボアルコキシ、または $NR_{20}R_{21}$ から選択され、式中、 R_{20} および R_{21} は、独立して、水素、 $C_{1\sim8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ベンジル、またはアリールからなる群より選択される) ;

20

(ii) $COOR_6$ (式中、 R_6 は、H、任意選択的に置換された $C_{1\sim8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアリールアルキルから選択され、該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基上の置換基は、 $C_{1\sim8}$ アルコキシ、フェニルアセチルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、p-トシルオキシ、メシルオキシ、アミノ、シアノ、カルボアルコキシ、または $NR_{20}R_{21}$ から選択され、式中、 R_{20} および R_{21} は、独立して、水素、 $C_{1\sim8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、ベンジル、またはアリールからなる群より選択される) ;

30

(iii) シアノ；

(iv) R_4 とともに形成されたラクトンまたはラクタム；

(v) $CONR_7R_8$ (式中、 R_7 および R_8 は、独立して、H、 $C_{1\sim8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルキルカルボニル、カルボキシル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アルキルカルボニル、カルボキシル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、カルボキシル、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキサム酸、スルホンアミド、スルホニル、ヒドロキシ、チオール、アルコキシ、もしくはアリールアルキルで置換されたものであってもよいが、
 あるいは、 R_7 および R_8 は、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成している) ;

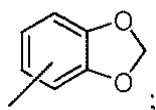
40

(vi) 任意選択的に置換されたヘテロアリール基を含むカルボン酸エステルまたはカルボン酸バイオイソスター
 からなる群より選択され、

50

(b) R_2 は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換された $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群より選択され、該ヘテロシクリルは、1, 3-ジオキソランもしくはフランであるか、または R_2 は

【化 78】



であり、

(c) R_3 は、独立して、以下の (i) ~ (iii) :

(i) 水素、ハロ、 $C_{1\sim 8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、アリールアルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 8}$ アルキルスルホニル、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_{1\sim 8}$ カルボン酸塩、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル ;

(ii) $NR_{10}R_{11}$ (式中、 R_{10} および R_{11} は、独立して、H、 $C_{1\sim 8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、アリールアルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、カルボキシアリール、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルから選択されるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成している) ;

(iii) $NR_{12}COR_{13}$ (式中、 R_{12} は、水素またはアルキルから選択され、 R_{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C_{1\sim 3}$ アルコシル、カルボキシアリール、 $R_{30}R_{31}N(CH_2)_p$ 、 $R_{30}R_{31}NCO(CH_2)_p$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルから選択されるか、または R_{12} および R_{13} はカルボニル基と一緒に、カルボニル含有ヘテロシクリル基を形成しており、式中、 R_{30} および R_{31} は、独立して、H、OH、アルキルおよびアルコキシから選択され、 p は 1 ~ 6 の整数であり、該アルキル基は、カルボキシル、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキサム酸、スルホンアミド、スルホニル、ヒドロキシ、チオール、アルコキシ、またはアリールアルキルで置換されたものであってもよい) からなる群より選択される 1 ~ 4 個の基であり、

(d) R_4 は、(i) 水素、(ii) $C_{1\sim 3}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、(iii) ベンジル、および (iv) $NR_{13}R_{14}$ (式中、 R_{13} および R_{14} は、独立して、水素および $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される) からなる群より選択され、該 $C_{1\sim 3}$ アルキルおよびベンジル基は、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 8}$ アルキルスルホニル、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_{1\sim 8}$ カルボン酸塩、アミノ、 $NR_{13}R_{14}$ 、アリール、およびヘテロアリールから選択される 1 つ以上の基で任意選択的に置換されており、ならびに

(e) X は、S および O から選択されるか、あるいは、

(f) R_1 、 R_3 および R_4 は上記のとおりであり、 R_2 は、 $NR_{15}R_{16}$ であり、式中、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、 $C_{1\sim 8}$ 直鎖または分枝鎖アルキル、アリールアルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択されるか、または R_{15} および R_{16} は、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成している]

ならびにその薬学的に許容され得る塩、エステルおよびプロドラッグ形態 ;

(vi)

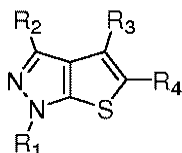
10

20

30

40

【化 7 9】



〔式中、

R_1 は、置換もしくは非置換の $C_{3 \sim 8}$ アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基であり、

10

R_2 は、水素原子であるか、または置換もしくは非置換の $C_{1 \sim 3}$ アルキル基であり、

R_3 は、水素原子、置換もしくは非置換の $C_{1 \sim 3}$ アルキル基、またはハロゲン原子であり、

R_4 は、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または $CONR_5R_6$ もしくは CO_2R_7 基であり、

式中、 R_5 および R_6 は同じか、または互いに異なっており、水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、 NR_7COR_8 、 COR_8 、 NR_9R_{10} 基；置換もしくは非置換のシクロアルキル基；置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基；置換もしくは非置換のアリール基；置換もしくは非置換のヘテロアリール基；または環が、 R_5 と R_6 を結合している窒素原子と一緒に形成されたものである置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基であり、

20

式中、 R_7 は、水素原子であるか、または置換もしくは非置換の $C_{1 \sim 3}$ アルキル基であり、

式中、 R_8 は、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基、または OH 基、 OR_7 、または NR_9R_{10} であり、

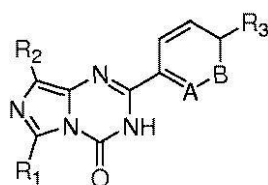
式中、 R_9 および R_{10} は同じか、または互いに異なっており、水素原子；置換もしくは非置換の $C_{1 \sim 3}$ アルキル基、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基；置換もしくは非置換のアシル； SO_2R_7 基、または環が、 R_5 と R_6 を結合している窒素原子と一緒に形成されたものである置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基である〕

30

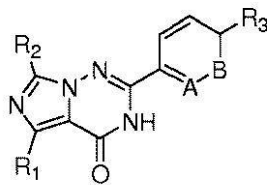
またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

(vii)

【化 8 0】



および



40

〔式中、

A は、N または CR_4 であり、

B は、N または CH であり、

R_1 は、置換もしくは非置換の $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル基または *tert*-ブチル基であり、

R_2 は、水素原子または $C_{1 \sim 6}$ アルキル基であり、

R_3 は、水素原子；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン原子；ヘテロアリール基；置換もしくは非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキル基；置換もしくは非置換の $C_{2 \sim 6}$ アルケニル基；置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和のヘテロシクロアルキル基； NR_5R_6 、 $C(O)R$

50

7 、 SO_2R_7 、 OR_8 、 NR_8COR_7 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_7$ 基であり、

R_4 は、水素原子であるか、または非置換もしくは 1 個以上のフッ素原子で置換された $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ基であり、

R_5 および R_6 は同じか、または互いに異なっており、水素原子；置換もしくは非置換の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基；置換もしくは非置換のアシル基；または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基であり、

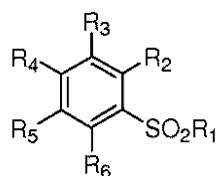
R_7 は、水素原子；置換もしくは非置換の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基；置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基； OH ； OR_8 または NR_5R_6 であり、

R_8 は、水素原子、置換もしくは非置換の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基；または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基である]

またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

(v i i i)

【化 8 1】



[式中、

R_1 は、 NR_aR_b であり、式中、 R_a および R_b は、独立して、 H もしくは $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであるか、または炭素から、または炭素と O 、 N もしくは S から選択される 1 個以上のさらなるヘテロ原子から構成される 5～7 員環を表し、

R_2 は、 H 、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル- Ar 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル- $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル- Ar 、または $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル- $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルであり、該 Ar は、置換もしくは非置換のフェニルであり、

R_3 は、 NO_2 、ハロ、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 COR_1 、または NR_aR_b であり、式中、 R_a および R_b は、独立して H または $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり、

R_4 は、 H 、 $\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、 OCHF_2 、 CH_2OR_8 、 $\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル- Ar 、または $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ であり、

R_5 は、 H 、ハロ、またはアルキルであり、

R_6 は、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、 $\text{OC}_{1\sim 4}$ アルキル、またはハロであり、

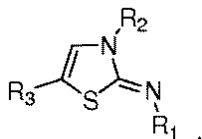
R_7 は、水素またはエステルもしくはアミド形成基であり、

R_8 は、水素または $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルである]

またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

(i x)

【化 8 2】



[式中、

R_1 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、オキソ、 NR_4R_5 、 CO_2R_4 、 CONR_4R_5 、 OR_4 、 $\text{S}(\text{O})$

$n R_4$ 、 $S(O)_n NR_4 R_5$ 、テトラゾリルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される同一または異なる 1 つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、該 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、互いに独立して、 OR_4 、 $NR_4 R_5$ および $CO_2 R_4$ から選択される同一または異なる 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 n は、0 ～ 2 (両端を含む) の整数であり、 R_4 および R_5 は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式 $X_1 - R_a$ の基であり、式中、 X_1 は、単結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン基であり、 R_a は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される基であり、

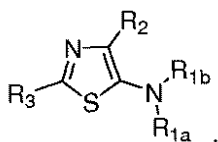
R_2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、およびシクロアルキルから選択される基であり、

R_3 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 OR_6 、 $NR_6 R_7$ 、 COR_6 、 $CO_2 R_6$ 、 $CONHOH$ 、 $CONR_6 R_7$ 、 $S(O)_m R_6$ 、 $S(O)_m NR_6 R_7$ 、 $NR_6 COR_7$ 、 $NR_6 SO_2 R_7$ 、 $N(SO_2 R_7)_2$ 、 $NR_6 CONR_7 R_8$ 、 $C(=NCN)NR_6 R_7$ 、 $NR_8 C(=NCN)NR_6 R_7$ 、およびテトラゾリル ($(C_1 \sim C_4)$ アルキルで任意選択的に置換されたもの) から選択される同一または異なる 1 つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 m は、0 ～ 2 (両端を含む) の整数であり、 R_6 および R_7 は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式 $X_2 R_b$ の基であり、式中、 X_2 は、単結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン基であり、 R_b は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール (これらの基は、互いに独立して、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ (各アルキルアミノは、同一か、または独立して互いに異なっている)、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、およびベンジルから選択される同一または異なる 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されたものである) から選択される基であり、 R_8 は、水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す]

あるいはそのラセミ形態、その異性体、その N-オキシド、またはその薬学的に許容され得る酸塩もしくは塩基塩；

(x)

【化 8 3】



[式中、

R_{1a} は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される基であり、

R_{1b} は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、オキソ、 $NR_4 R_5$ 、 $CO_2 R_4$ 、 $CONR_4 R_5$ 、 OR_4 、 $S(O)_n R_4$ 、 $S(O)_n NR_4 R_5$ 、テトラゾリル、および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される同一または異なる 1 つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、該 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、互いに独立して、 OR_4 、 $NR_4 R_5$ および $CO_2 R_4$ から選択される同一または異なる 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 n は、0 ～ 2 (両端を含む) の整数であり、 R_4 および R_5 は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式 $X_1 - R_a$ の基であり、式中、 X_1 は、単結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン基であり、 R_a は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シクロアルキル

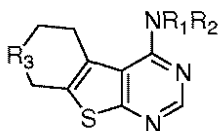
、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、
 R_2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリールおよびシクロアルキルから選択される基であり、

R_3 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 OR_6 、 NR_6R_7 、 COR_6 、 CO_2R_6 、 $CONHOH$ 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_mR_6$ 、 $S(O)_mNR_6R_7$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6SO_2R_7$ 、 $N(SO_2R_7)_2$ 、 $NR_6CONR_7R_8$ 、 $C(=N-CN)NR_6R_7$ 、 $NR_8C(=N-CN)NR_6R_7$ 、およびテトラゾリル $(C_1 \sim C_4)$ アルキルで任意選択的に置換されたものから選択される同一または異なる1つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 m は、0～2（両端を含む）の整数であり、 R_6 および R_7 は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式 X_2-R_b の基であり、式中、 X_2 は、単結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン基であり、 R_b は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（これらの基は、互いに独立して、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは、同一か、または独立して互いに異なっている）、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、およびベンジルから選択される同一または異なる1～3個の基で任意選択的に置換されたものである）から選択される基であり、 R_8 は、水素原子または $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基である
]

あるいは、そのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドまたはその薬学的に許容され得る酸塩もしくは塩基塩；

(x i)

【化84】



[式中、

R_1 および R_2 は、独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、6～12個の炭素原子のアリールからなる群より選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1個、2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよく、 R_4-R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合して

いる窒素原子と一緒に5～7員の飽和環を形成しており、該飽和環は、NH、NR₈、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、あるいはR₄—R₅またはR₁およびR₇が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、N、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよく、

前記飽和もしくは不飽和環は、OH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、およびR₉—R₁₀からなる群より選択される1～2個の置換基で置換されたものであってもよい、あるいは、

R₁およびR₂が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に8～10員の二環式飽和環を形成し、

R₃は、NH、S、S(=O)₂およびOからなる群より選択され、

R₄は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、C(=C)、S(=O)₂、およびC(=O)Oから選択され、

R₅は、水素、OH、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、1～8個の炭素原子のアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、ならびにNR₆R₇で置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよく、

R₆およびR₇は、独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択されるか、あるいはR₆およびR₇が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、N、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、あるいは、R₆およびR₇が結合しており、5～7員の飽和環を形成しており、該飽和環は、NH、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよく、

R₈は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、R₁₁—R₁₂、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN

10

20

30

40

50

、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよく、

R_9 は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択され、

R_{10} は、OH、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよく、

R_{11} は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択され、

R_{12} は、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよい]

ならびにその薬学的に許容され得る塩；

(x i i)

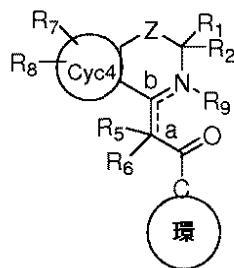
10

20

30

40

【化 8 5】



10

〔式中、

R_1 および R_2 は、各々独立して、(1) 水素原子もしくは (2) $C_{1\sim 8}$ アルキルであるか、または

R_1 および R_2 は、これらが結合している炭素原子と一緒に becoming $Cyc1$ を形成していてもよく、式中、 R_1 および R_2 は、同時に水素原子を表すことはなく、

Z は、(1) CR_3R_4 、(2) O、(3) S、または (4) 結合であり、

R_3 および R_4 は、各々独立して、(1) 水素原子、(2) $C_{1\sim 8}$ アルキル、(3) $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、または (4) ヒドロキシであるか、あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合している炭素原子と一緒に becoming $Cyc1$ または C (O) を形成していてもよく、

20

R_5 および R_6 は、各々独立して、(1) 水素原子もしくは (2) $C_{1\sim 8}$ アルキルであるか、あるいは R_5 および R_6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に becoming $Cyc1$ を形成していてもよく、

$Cyc1$ は、 R_1 と R_2 、 R_3 と R_4 、 R_5 と R_6 で表され、各々独立して、(1) $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、または (2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1~2 個のヘテロ原子を含む 3~10 員の単環式複素環であり、 $Cyc1$ は R_{10} で置換されたものであってもよく、

R_{10} は、(1) $C_{1\sim 8}$ アルキル、(2) $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、(3) ヒドロキシ、(4) $COOR_{11}$ 、(5) オキソ、(6) SO_2R_{12} 、または (7) COR_{13} であり、

30

R_{11} は、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{12} および R_{13} は、(1) $C_{1\sim 8}$ アルキル、または (2) $C_{1\sim 8}$ アルキルで置換されたものであってもよいフェニルであり、

R_7 および R_8 は、各々独立して、(1) 水素原子、(2) $C_{1\sim 8}$ アルキル、(3) $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、(4) ヒドロキシ、(5) シアノ、(6) ハロゲン原子、(7) $COOR_{14}$ 、(8) $CONR_{15}R_{16}$ 、(9) $Cyc2$ 、(10) $C_{2\sim 8}$ アルケニル、(11) $C_{2\sim 8}$ アルキニル、(12) $NR_{51}R_{52}$ 、(13) ニトロ、(14) ホルミル、(15) $C_{2\sim 8}$ アシル、(16) ヒドロキシ、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、 $Cyc2$ 、 $NR_{51}R_{52}$ 、または $NR_{53}-Cyc2$ で置換された $C_{1\sim 8}$ アルキル、(17) $NR_{54}COR_{55}$ 、(18) $NR_{56}SO_2R_{57}$ 、(19) $SO_2NR_{58}R_{59}$ 、(20) $COOR_{14}$ で置換された $C_{2\sim 8}$ アルケニル、(21) $CH=N-OH$ 、(22) $C_{1\sim 8}$ アルキレン- NR_{60} -($C_{1\sim 8}$ アルキレン)- R_{61} 、(23) $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ、(24) 1~3 個のハロゲン原子で置換された $C_{1\sim 8}$ アルキル、(25) 1~3 個のハロゲン原子で置換された $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、(26) $Cyc2$ で置換された $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、(27) $O-Cyc2$ 、(28) OSO_2R_{65} 、または (29) $CH=N-OR_{137}$ であり、

40

R_{14} は、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{15} および R_{16} は、各々独立して、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{51} と R_{52} 、 R_{58} と R_{59} は、各々独立して、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキル

50

であり、

R_{53} 、 R_{54} 、 R_{56} および R_{60} は、各々独立して、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{55} は、水素原子、 $C_{1\sim 8}$ アルキルまたは $C_{1\sim 8}$ アルコキシであり、

R_{57} は、 $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{61} は、 $NR_{62}R_{63}$ またはヒドロキシであり、

R_{62} および R_{63} は、各々独立して、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{65} は、 $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{137} は、 $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

【化 86】



(以下、環と略記する) は、カルボニルに結合している基が炭素である $Cyc2$ であり、

R_7 、 R_8 および 環によって表される $Cyc2$ は、各々独立して、(1) $C_{3\sim 15}$ 単環式、二環式または三環式の (縮合またはスピロ) 炭素環、あるいは (2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む 3~15 員の単環式、二環式または三環式の (縮合またはスピロ) ヘテロ環であり、

$Cyc2$ は、1~5 個の R_{17} または $R_{17'}$ で置換されたものであってもよく、

R_{17} は、(1) $C_{1\sim 8}$ アルキル、(2) $C_{2\sim 8}$ アルケニル、(3) $C_{2\sim 8}$ アルキニル、(4) $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、(5) $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ、(6) ヒドロキシ、(7) ハロゲン原子、(8) ニトロ、(9) オキソ、(10) カルボキシ、(11) ホルミル、(12) シアノ、(13) $NR_{18}R_{19}$ 、(14) フェニル、フェノキシまたはフェニルチオ (これらは、1~5 個の R_{20} で置換されたものであってもよい)、(15) $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{2\sim 8}$ アルケニル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシまたは $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ (これらは、1~5 個の R_{21} で置換されたものであってもよい)、(16) $OCOR_{22}$ 、(17) $CONR_{23}R_{24}$ 、(18) $SO_2NR_{25}R_{26}$ 、(19) $COOR_{27}$ 、(20) $COCOR_{28}$ 、(21) COR_{29} 、(22) $COCOR_{30}$ 、(23) $NR_{31}COR_{32}$ 、(24) SO_2R_{33} 、(25) $NR_{34}SO_2R_{35}$ 、あるいは (26) SOR_{64} であり、

R_{18} および R_{19} 、 R_{31} および R_{34} は、各々独立して、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{20} および R_{21} は、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、または $COOR_{36}$ であり、

R_{22} および R_{64} は、各々独立して、 $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} および R_{26} は、各々独立して、水素原子、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、またはフェニルであり、

R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{32} 、 R_{33} および R_{35} は、(1) $C_{1\sim 8}$ アルキル、(2) $C_{2\sim 8}$ アルケニル、(3) 1~5 個の R_{37} で置換された $C_{1\sim 8}$ アルキル、(4) ジフェニルメチル、(5) トリフェニルメチル、(6) $Cyc3$ 、(7) $Cyc3$ で置換された $C_{1\sim 8}$ アルキルまたは $C_{2\sim 8}$ アルケニル、(8) $O-Cyc3$ 、 $S-Cyc3$ または SO_2-Cyc3 で置換された $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{36} は、水素原子または $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{37} は、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルチオ、ベンジルオキシ、ハロゲン原子、ニトロまたは $COOR_{38}$ であり、

R_{38} は、水素原子、 $C_{1\sim 8}$ アルキルまたは $C_{2\sim 8}$ アルケニルであり、

$Cyc3$ は、(1) $C_{3\sim 15}$ 単環式、二環式または三環式の (縮合またはスピロ) 炭

10

20

30

40

50

素環、あるいは(2)酸素、窒素およびイオウから選択される1~4個のヘテロ原子を含む3~15員の単環式、二環式または三環式の(縮合またはスピロ)ヘテロ環であり、

Cyc 3は、1~5個のR₃₉で置換されたものであってもよく、

R₃₉は、(1)C_{1~8}アルキル、(2)C_{2~8}アルケニル、(3)C_{2~8}アルキニル、(4)C_{1~8}アルコキシ、(5)C_{1~8}アルキルチオ、(6)ヒドロキシ、(7)ハロゲン原子、(8)ニトロ、(9)オキソ、(10)シアノ、(11)ベンジル、(12)ベンジロキシ、(13)1~5個のR₄₀で置換されたC_{1~8}アルキル、C_{1~8}アルコキシまたはC_{1~8}アルキルチオ、(14)フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニルまたはベンゾイル(これらは、1~5個のR₄₁で置換されたものであってもよい)、(15)OCOR₄₂、(16)SO₂R₄₃、(17)NR₄₄COR₄₅、(18)SO₂NR₄₆R₄₇、(19)COOR₄₈、あるいは(20)NR₄₉R₅₀であり、

R₄₀は、ハロゲン原子であり、

R₄₁は、C_{1~8}アルキル、C_{1~8}アルコキシ、ハロゲン原子、またはニトロであり、

R₄₂、R₄₃およびR₄₅は、C_{1~8}アルキルであり、

R₄₄およびR₄₈は、水素原子またはC_{1~8}アルキルであり、

R₄₆とR₄₇、R₄₉とR₅₀は、各々独立して、水素原子またはC_{1~8}アルキルであり、

R₁₇は、(1)SH、(2)NR₆₆CHO、(3)Cyc 5、(4)Cyc 5で置換されたC_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニルまたはC_{2~8}アルキニル、(5)CO-(NH-アミノ酸残基-CO)n-OH、(6)NR₆₇CONR₆₈R₆₉、(7)CONR₇₀NR₇₁R₇₂、(8)CONR₇₃OR₇₄、(9)CONR₇₅CO R₇₆、(10)C(S)NR₇₇R₇₈、(11)CONR₇₉C(S)COOR₈₀、(12)NR₈₁COCOR₈₂、(13)NR₈₃COOR₈₄、(14)CONR₈₅C(S)R₈₆、(15)OCOR₈₇、(16)SOR₈₈、(17)CONR₈₉R₉₀、(18)SO₂NR₉₁R₉₂、(19)COOR₉₃、(20)COCOOR₉₄、(21)COR₉₅、(22)COCOR₉₆、(23)NR₉₇COR₉₈、(24)SO₂R₉₉、(25)NR₁₀₀SO₂R₁₀₁、あるいは(26)NR₁₀₂R₁₀₃であり、

nは、1または2の整数であり、

R₆₆、R₇₃、R₇₅、R₇₇、R₇₉、R₈₁、R₈₃、R₈₅、R₉₇、R₁₀₀およびR₁₀₂は、水素原子またはC_{1~8}アルキルであり、

R₆₇とR₆₈、R₇₀とR₇₁は、各々独立して、水素原子またはC_{1~8}アルキルであり、

R₈₉とR₉₁は、(1)水素原子、(2)C_{1~8}アルキル、(3)フェニル、あるいは(4)シアノで置換されたC_{1~8}アルキルまたはC_{1~8}アルコキシであり、

R₁₀₃は、Cyc 6であり、

R₆₉、R₇₂、R₇₄、R₇₆、R₇₈、R₈₀、R₈₂、R₈₄、R₈₆、R₈₇、R₈₈、R₉₀およびR₉₂は、(1)水素原子、(2)C_{1~8}アルキル、(3)C_{2~8}アルケニル、(4)C_{2~8}アルキニル、(5)1~5個のR₁₀₄で置換されたC_{1~8}アルキル、(6)ジフェニルメチル、(7)トリフェニルメチル、(8)Cyc 6、(9)Cyc 6で置換されたC_{1~8}アルキルまたはC_{2~8}アルケニル、あるいは(10)O-Cyc 6、S-Cyc 6またはSO₂-Cyc 6で置換されたC_{1~8}アルキルであり、

R₁₀₄は、(1)C_{1~8}アルコキシ、(2)C_{1~8}アルキルチオ、(3)ベンジロキシ、(4)ハロゲン原子、(5)ニトロ、(6)COOR₁₀₅、(7)シアノ、(8)NR₁₀₆R₁₀₇、(9)N₁₀₈COR₁₀₉、(10)ヒドロキシ、(11)SH、(12)SO₃H、(13)S(O)OH、(14)OSO₃H、(15)C_{2~8}アルケニルオキシ、(16)C_{2~8}アルキニルオキシ、(17)COR₁₁₀、(

10

20

30

40

50

18) $\text{SO}_2\text{R}_{111}$ 、あるいは(19)ヒドロキシで置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルコキシまたは $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルチオであり、

R_{105} は、水素原子、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、または $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニルであり、

R_{106} および R_{107} は、各々独立して、水素原子または $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{108} は、水素原子または $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{109} および R_{111} は、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{110} は、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、またはハロゲン原子であり、

R_{93} 、 R_{94} 、 R_{95} 、 R_{96} 、 R_{98} 、 R_{99} および R_{101} は、(1) $\text{C}_{2\sim 8}$ アルキニル、(2)1~4個の R_{29} で置換されたものであってもよい R_{128} で置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、(3) $\text{Cyc}8$ 、(4) $\text{Cyc}8$ で置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルまたは $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル、あるいは(5) $\text{O-Cyc}8$ 、 $\text{S-Cyc}8$ または $\text{SO}_2\text{-Cyc}8$ で置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、 R_{128} は、(1)シアノ、(2) $\text{NR}_{106}\text{R}_{107}$ 、(3) $\text{NR}_{108}\text{COR}_{109}$ 、(4)ヒドロキシ、(5)SH、(6) SO_3H 、(7) S(O)OH 、(8) OSO_3H 、(9) $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニルオキシ、(10) $\text{C}_{2\sim 8}$ アルキニルオキシ、(11) COR_{110} 、(12) $\text{SO}_2\text{R}_{111}$ 、あるいは(13)ヒドロキシで置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルコキシまたは $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルチオであり、

R_{129} は、 R_{104} と同じ意味を有し、

$\text{Cyc}5$ および $\text{Cyc}6$ は、1~5個の R_{112} で置換されたものであってもよく、

R_{112} は、(1) $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、(2) $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル、(3) $\text{C}_{2\sim 8}$ アルキニル、(4) $\text{C}_{1\sim 8}$ アルコキシ、(5) $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルチオ、(6)ヒドロキシ、(7)ハロゲン原子、(8)ニトロ、(9)オキソ、(10)シアノ、(11)ベンジル、(12)ベンジルオキシ、(13)1~5個の R_{113} で置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルコキシまたは $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルチオ、(14)フェニル、フェノキシ、フェニルチオまたはベンゾイル(これらは、1~5個の R_{114} で置換されたものであってもよい)、(15) COR_{115} 、(16) $\text{SO}_2\text{R}_{116}$ 、(17) $\text{NR}_{117}\text{COR}_{118}$ 、(18) $\text{SO}_2\text{NR}_{119}\text{R}_{120}$ 、(19) COOR_{121} 、(20) $\text{NR}_{122}\text{R}_{123}$ 、(21) COR_{124} 、(22) $\text{CONR}_{125}\text{R}_{126}$ 、(23)SH、(24)ヒドロキシまたは NR_{127} -ベンゾイルで置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、あるいは(25) $\text{Cyc}7$ であり、

R_{113} は、ハロゲン原子であり、

R_{114} は、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルコキシ、ハロゲン原子、またはニトロであり、

R_{115} 、 R_{116} および R_{118} は、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{117} 、 R_{121} 、 R_{124} および R_{127} は、水素原子または $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、

R_{119} と R_{120} 、 R_{122} と R_{123} 、 R_{125} と R_{126} は、各々独立して、水素原子または $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキルであり、

$\text{Cyc}7$ は、(1) $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、(2) $\text{C}_{1\sim 8}$ アルコキシ、(3)ハロゲン原子、または(4)ニトロから選択される1~5個の基で置換されたものであってもよく、

$\text{Cyc}8$ は、 R_{130} で置換されたものであってもよく、さらに、1~4個の R_{131} で置換されたものであってもよく、

R_{130} は、(1) COR_{124} 、(2) $\text{CONR}_{125}\text{R}_{126}$ 、(3)SH、(4)ヒドロキシまたは NR_{127} -ベンゾイルで置換された $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、あるいは(5) $\text{Cyc}7$ であり、

R_{131} は、 R_{112} と同じ意味を有し、

$\text{Cyc}5$ 、 $\text{Cyc}6$ 、 $\text{Cyc}7$ および $\text{Cyc}8$ は、(1) $\text{C}_{3\sim 15}$ 単環式、二環式または三環式の(縮合またはスピロ)炭素環、あるいは(2)1~4個の酸素、窒素またはイオウから選択される1~4個のヘテロ原子を含む3~15員の単環式、二環式または三環式の(縮合またはスピロ)ヘテロ環であり、

10

20

30

40

50

ここで、 R_{1-7} が Cyc 5 であるとき、Cyc 5 は、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、 $COOH$ または COO (C_{1-8} アルキル) から選択される 1～5 個で置換されたものであってもよいフェニルではなく、

ここで、Cyc 7 はフェニルではなく、

Cyc 4 は、(1) C_{5-7} 単環式炭素環、または (2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～7 員の単環式ヘテロ環であり、(以下、点線 a と略記するもの) および (以下、点線 b と略記するもの) は、(1) 結合、または (2) 二重結合であり、

R_9 は、(1) 非存在であるか、または (2) 水素原子であり、
ここで、

(1) 点線 a が結合であるとき、点線 b は二重結合であり、 R_9 は非存在であり、

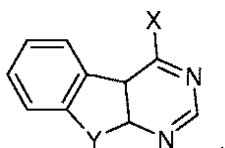
(2) 点線 a が二重結合であるとき、点線 b は結合であり、 R_9 は水素原子であり、 R_6 非存在であり、

(3) 2-(3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-(2H)-イソキノリン-1-イリデン)-1-フェニルエタン-1-オンは除外される]

またはその薬理学的に許容され得る塩；

(x i i i)

【化 87】



[式中、

(1) X は、ハロゲンおよび NR_1R_2 から選択され、

(2) Y は、 NR_3 、S および O から選択されるが、ただし、X が Cl のとき、Y は S でないものとし、

(3) R_1 および R_2 は、独立して、水素、1～8 個の炭素原子のアルキル、2～8 個の炭素原子のアルケニル、2～8 個の炭素原子のアルキニル、3～7 個の炭素原子のシクロアルキル、5～9 個の炭素原子のポリシクロアルキル、2～6 個の炭素原子と NH、S および O から選択される 1～2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、6～12 個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6 個の炭素原子のアルキル、2～6 個の炭素原子のアルケニル、2～6 個の炭素原子のアルキニル、1～6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12 個の炭素原子のアリール、または 4～11 個の炭素原子と N、S および O から選択される 1～2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11 個の炭素原子と N、S および O から選択される 1～2 個のヘテロ原子のヘテロアリール (これは、1～6 個の炭素原子のアルキル、2～6 個の炭素原子のアルケニル、2～6 個の炭素原子のアルキニル、1～6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12 個の炭素原子のアリール、または 4～11 個の炭素原子と N、S および O から選択される 1～2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい) で置換されたものであってもよく、 R_4R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に 5～7 員の単環式飽和環を形成しており、該飽和環は、任意選択的に、NH、 NR_6 、S および O からなる群より選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を含むものであるか、あるいは R_4R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に 6～10 員の縮合多環式飽和環を形成しており、該飽和環は、任意選択的に、NH、 NR_6 、S および O から

10

20

30

40

50

なる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであるか、あるいは、 R_4 R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、任意選択的に、N、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであり、ここで、前記単環式飽和環、多環式飽和環または不飽和環は、OH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、ならびに R_7 R_8 からなる群より選択される1～2個の置換基で置換されたものであってもよく、

10

(4) R_3 は、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、および4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリアル、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルで置換されたものであってもよく、

20

(5) R_4 は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、C(=O)、S(=O)₂、およびC(=O)Oから選択され、

(6) R_5 は、水素、OH、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、1～8個の炭素原子のアルコキシ、1～8個の炭素原子のチオキシ、6～12個の炭素原子のアリアルから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリアル、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリアル、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ならびに NR_9 R_{10} で置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよく、

30

40

(7) R_6 および R_7 は、独立して、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択され、

(8) R_8 は、OH、6～12個の炭素原子のアリアルから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリアルまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、および4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の

50

ヘテロアリール（これは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい）で置換されたものであってもよく、

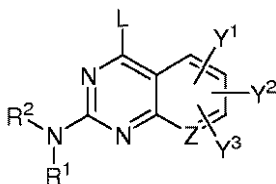
(9) R_9 および R_{10} は、独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択されるか、あるいは R_9 および R_{10} が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、N、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、あるいは、 R_9 および R_{10} が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の飽和環を形成しており、該飽和環は、NH、 NR_{11} 、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよく、

(10) R_{11} は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択される]

およびその薬学的に許容され得る塩；

(xiv)

【化88】



[式中、

R_1 は、Hまたはアルキルであり、

R_2 は、(a) ヘテロアリールまたはヘテロシクロ（これらのうちいずれかは、1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい）であるか、あるいは(b) ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環に縮合したアリールであり、ここで、該結合した環系は、1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

Lは、(a) OR_4 、 $C(O)R_4$ 、 $C(O)OR_4$ 、 SR_4 、 NR_3R_4 、 $C(O)NR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、ハロゲン、ニトロ、またはハロアルキルであるか、あるいは(b) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、またはシクロアルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1a、T2aおよび/またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

Y_1 、 Y_2 および Y_3 は、独立して、(a) 水素、ハロ、または $-OR_{4a}$ であるか、あるいは(b) アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、これらはいずれも1～3個のT1b、T2bおよび/またはT3b基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

R_3 および R_4 は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、または(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1a、T2aおよび/またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよい、あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、1～3個のT1a、T2aおよび/またはT3a基で任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクロ環を形成していてもよく、

R_{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、(アリール) アルキル、(ヘテロアリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、シクロアルキル、または(シクロアルキル) アルキルであり、これらはいずれも 1～3 個の T 1 b、T 2 b および/または T 3 b 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

R_{4b} は、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロ、または(ヘテロシクロ) アルキルであり、これらはいずれも 1～3 個の T 1 a、T 2 a および/または T 3 a 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

Z は、N または CH であり、

T 1～1 b、T 2～2 b、および T 3～3 b は、各々独立して、

(1) 水素または T 6 (ここで、T 6 は、(i) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル、(i i) それ自体が 1 つ以上の同じまたは異なる (i) の基で置換されている (i) の基、あるいは (i i i) 独立して、1 つ以上の以下の T 1～1 b、T 2～2 b、および T 3～3 b の定義の (2)～(13) の基で置換されている (i) または (i i) の基である)、

(2) -OH または -O T 6、

(3) -SH または -S T 6、

(4) -C(O)_tH、-C(O)_tT 6、または -O-C(O)T 6 (式中、t は 1 または 2 である)、

(5) -SO₃H、-S(O)_tT 6、または S(O)_tN(T 9)T 6、

(6) ハロ、

(7) シアノ、

(8) ニトロ、

(9) -T 4-N T 7 T 8、

(10) -T 4-N(T 9)-T 5-N T 7 T 8、

(11) -T 4-N(T 10)-T 5-T 6、

(12) -T 4-N(T 10)-T 5-H、および

(13) オキソ

であり、

T 4 および T 5 は、各々独立して、単結合、T 11 S(O)_tT 12-、T 11 C(O)T 12-、T 11 C(S)T 12、T 11 O T 12、T 11 S T 12、T 11 O C(O)T 12、T 11 C(O)O T 12、T 11 C(=N T 9 a)T 12、または T 11 C(O)C(O)T 12 であり、

T 7、T 8、T 9、T 9 a および T 10 は、

(1) 各々独立して、水素もしくは T 6 の定義に示した基、あるいは

(2) T 7 および T 8 は一緒になって、アルキレンまたはアルケニレンであり得、それらが結合している原子と一緒に 3～8 員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、または T 1～1 b、T 2～2 b、および T 3～3 b の記載で列挙した、1 つ以上の基で置換されたものであるか、あるいは

(3) T 7 または T 8 は T 9 と一緒に、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これらが結合している窒素原子と一緒に 3～8 員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、または T 1～1 b、T 2～2 b、および T 3～3 b の記載で列挙した 1 つ以上の基で置換されたものであるか、あるいは

(4) T 7 と T 8 または T 9 と T 10 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して N=C T 13 T 14 基を形成していてもよく、式中、T 13 および T 14 は、各々独立して、H または T 6 の定義に示した基であり、T 11 および T 12 は、各々独立して、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである]；

10

20

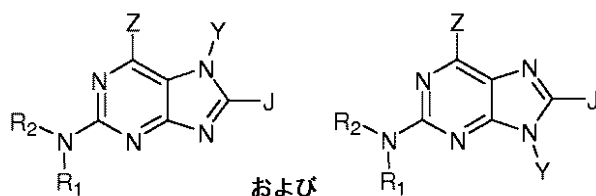
30

40

50

(xv)

【化 8 9】



〔式中、

R_1 は、H またはアルキルであり、

R_2 は、(a) ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロ（これらのうちいずれかは、1～3 個の T1、T2、T3 基で任意選択的に置換されたものであってもよい）であるか、(b) 1～3 個の T1、T2、T3 基で置換されたアリール（ただし、T1、T2、T3 の少なくとも 1 つは H 以外であるものとする）であるか、または (c) ヘテロアリールもしくはヘテロシクロ環に縮合したアリールであり、ここで、該結合した環系は、1～3 個の T1、T2、T3 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

Y は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、(アリール) アルキル、または (ヘテロアリール) アルキルであり、これらはいずれも 1～3 個の T1a、T2a、T3a 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

J は、(a) 水素、ハロ、もしくは OR_4 、または (b) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、もしくはシクロアルキルであり、これらはいずれも 1～3 個の T1b、T2b、T3b 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

Z は、(a) OR_4 、 SR_4 、 NR_3R_4 、 $NR_3SO_2R_{4a}$ ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、または (b) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、もしくはシクロアルキルであり、これらはいずれも 1～3 個の T1c、T2c、T3c 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

R_3 は、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロまたは (ヘテロシクロ) アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して 1～3 個の T1c、T2c、T3c 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

R_4 は、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロまたは (ヘテロシクロ) アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して 1～3 個の T1d、T2d、または T3d 基で任意選択的に置換されたものであってもよい、あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、1～3 個の T1c、T2c、または T3c 基で任意選択的に置換された 4～8 員のヘテロシクロ環を形成していてもよく、

R_{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、(アリール) アルキル、(ヘテロアリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、シクロアルキル、または (シクロアルキル) アルキルであり、これらはいずれも 1～3 個の T1d、T2d、または T3d 基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

T1、T1a、T1b、T1c、T1d、T2、T2a、T2b、T2c、T2d、T3、T3a、T3b、T3c および T3d（以下、T1～1d、T2～2d、および T3～3d と略記する）は、独立して以下の (1)～(13)：

10

20

30

40

50

(1) 水素または T 6 (式中、T 6 は、以下の (a) ~ (c)) :

(a) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、もしくは(ヘテロアリール) アルキル、

(b) それ自体が 1 つ以上の同じもしくは異なる (a) の基で置換されている (a) の基、または

(c) 独立して、T 1 ~ 1 d、T 2 ~ 2 d および T 3 ~ 3 d の定義の以下の (2) ~ (1 3) の基の 1 つ以上で置換された (a) もしくは (b) の基である) ;

(2) OH または O T 6 ;

(3) SH または S T 6 ;

(4) C (O) _t H、C (O) _t T 6、または O C (O) T 6 (式中、t は 1 または 2 である) ;

(5) S O 3 H、S (O) _t T 6、または S (O) _t N (T 9) T 6 ;

(6) ハロ ;

(7) シアノ ;

(8) ニトロ ;

(9) T 4 N T 7 T 8 ;

(1 0) T 4 N (T 9) - T 5 N T 7 T 8 ;

(1 1) T 4 N (T 1 0) - T 5 - T 6 ;

(1 2) T 4 N (T 1 0) - T 5 H ;

(1 3) オキソ
であり、

T 4 および T 5 は、各々独立して、単結合、T 1 1 - S (O) _t - T 1 2、T 1 1 - C (O) - T 1 2、T 1 1 - C (S) - T 1 2、T 1 1 - O - T 1 2、- T 1 1 S - T 1 2、- T 1 1 O C (O) - T 1 2、- T 1 1 - C (O) O - T 1 2、- T 1 1 C (=N T 9 a) - T 1 2、または T 1 1 - C (O) - C (O) - T 1 2 であり、

T 7、T 8、T 9、T 9 a および T 1 0 は、以下の (1) ~ (4) :

(1) 各々独立して、水素もしくは T 6 の定義に示した基か、あるいは

(2) T 7 および T 8 は一緒になって、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これらが結合している原子と一緒に 3 ~ 8 員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、または T 1 ~ 1 d、T 2 ~ 2 d、および T 3 ~ 3 d の記載で列挙した 1 つ以上の基で置換されたものであるか、あるいは

(3) T 7 または T 8 は T 9 と一緒に、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これらが結合している窒素原子と一緒に 3 ~ 8 員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、または T 1 ~ 1 d、T 2 ~ 2 d および T 3 ~ 3 d の記載で列挙した 1 つ以上の基で置換されたものであるか、あるいは

(4) T 7 と T 8 または T 9 と T 1 0 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して N = C T 1 3 T 1 4 基を形成していてもよく、式中、

T 1 3 および T 1 4 は、各々独立して、H または T 6 の定義に示した基であり、

T 1 1 および T 1 2 は、各々独立して、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであるものである] ;

(x v i)

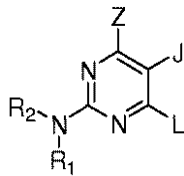
10

20

30

40

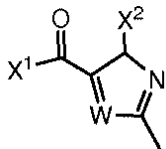
【化 9 0】



〔式中、

R_{1 a} は、水素またはアルキルであり、R_{2 a} は、

【化 9 1】

であり、WはSであり、X₁はアルコキシであり、X₂はアルキルであり、

Zは、ハロゲン、ハロアルキル、オキサゾリル、NR_{3 a}R_{4 a}、C(O)−N(H)−アルキレン−COOH、またはフェニルであり、該フェニルは、非置換であるか、またはヘテロアリール、CO₂HもしくはCO₂T₆で置換されたものであり、

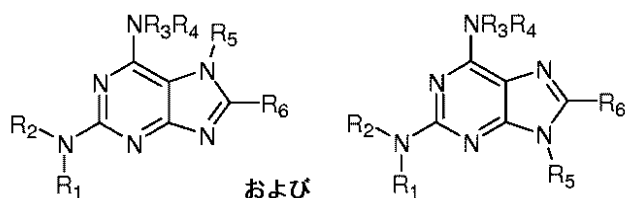
R_{3 a}は、水素またはアルキルであり、

R_{4 a}は、アルキル、アルコキシ、非置換もしくは置換の（ヘテロアリール）アルキル、非置換もしくは置換のヘテロシクロ、非置換もしくは置換の（ヘテロシクロ）アルキル、または（アリール）アルキルであり、該アリール基は、1個もしくは2個のT₁および／またはT₂基で置換されたもの、ならびに／あるいはさらにT₃基で置換されたものであるか、あるいはR_{3 a}およびR_{4 a}は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、非置換もしくは置換のヘテロシクロ環を形成し、

R_{5 a}は、非置換もしくは置換の（ヘテロアリール）アルキル、または（アリール）アルキルであり、該アリール基は、1個もしくは2個のT₁および／またはT₂基で置換されたもの、ならびに／あるいはさらにT₃基で置換されたものであるか、あるいはR_{5 a}およびR_{6 a}は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、非置換もしくは置換のヘテロシクロ環を形成したものであり、R_{6 a}は、水素またはアルキルであり、Jは、水素またはアルキルであり、T₁およびT₂は、独立して、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヘテロアリール、SO₃H、またはSO₂R_{8 a}であり、式中、R_{8 a}は、アルキル、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであるか、あるいはT₁およびT₂は、これらが結合しているアリール環と一緒に結合して、二環式の環を形成し、T₃は、H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、またはシアノであり、tは、1または2であり、T₆は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、またはヘテロアリールである〕；

(x v i i)

【化 9 2】



10

20

30

40

50

[式中、

R_1 は、Hまたはアルキルであり、

R_2 は、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または4-置換アリールであり、

R_3 は、水素またはアルキルであり、

R_4 は、アルキル、任意選択的に置換された(アリール)アルキル、任意選択的に置換された(ヘテロアリール)アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロ、または任意選択的に置換された(ヘテロシクロ)アルキルであるか、

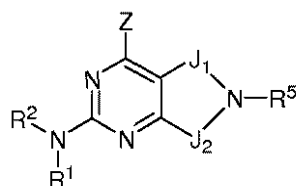
あるいは R_3 および R_4 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、任意選択的に置換されたヘテロシクロ環を形成していてもよく、

R_5 は、アルキル、任意選択的に置換された(アリール)アルキル、または任意選択的に置換された(ヘテロアリール)アルキルであり、 R_6 は、水素またはアルキルである]

;

(x v i i i)

【化93】



[式中、

R_1 は、水素またはアルキルであり、

R_2 は、(a)ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロ(これらのうちいずれかは、1~3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい)であるか、(b)1~3個のT1、T2、T3基で置換されたアリール(ただし、T1、T2、T3の少なくとも1つはH以外であるものとする)であるか、または(c)ヘテロアリールもしくはヘテロシクロ環に縮合したアリールであり、ここで、該結合した環系は、1~3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

Zは、 NR_3R_4 、 $NR_3SO_2R_{4a}$ 、 OR_4 、 SR_4 、ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R_3 および R_4 は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1~3個のT1a、T2a、またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよい、あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許容される場合、独立して1~3個のT1a、T2a、またはT3a基で任意選択的に置換されたヘテロシクロまたはヘテロアリール環を形成していてもよく、

R_{4a} は、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1~3個のT1a、T2a、またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

R_{3b} および R_{4b} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルであり、

R_5 は、以下の(1)~(3)：

(1) 水素、またはシアノ；

(2) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリールまたは(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 b、T 2 b、またはT 3 b基で任意選択的に置換されたものであってもよい)；あるいは

(3) $C(O)R_6$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)-C(O)OR$ 、または SO_2R_{6a} であり、

R_6 は、H、アルキル、アルケニル、 $NR_{3b}R_{4b}$ 、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、(アリーロキシ)アルキル、($NR_{3b}R_{4b}$)アルキル、ヘテロアリール、アリールまたは(アリール)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 b、T 2 b、またはT 3 b基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

R_{6a} は、アルキル、アルケニル、 $NR_{3b}R_{4b}$ 、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、(アリーロキシ)アルキル、($NR_{3b}R_{4b}$)アルキル、ヘテロアリール、アリールまたは(アリール)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 b、T 2 b、またはT 3 b基で任意選択的に置換されたものであってもよく、

J_1 および J_2 は、独立して、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであるが、ただし、 J_1 および J_2 は、両方ともが C_2 アルキレンより大きくないものとし、

T 1～1 b、T 2～2 b、およびT 3～3 bは、各々独立して以下の(1)～(13)：

(1) 水素またはT 6(ここで、T 6は、(i)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、(ii)それ自体が1つ以上の同じまたは異なる(i)の基で置換されている(i)の基、または(iii)独立して、T 1～1 b、T 2～2 b、およびT 3～3 bの定義の以下の(2)～(13)の基の1つ以上で置換された(i)または(ii)の基である)；

(2) OHまたはOT 6；

(3) SHまたはST 6；

(4) $C(O)_tH$ 、 $C(O)_tT 6$ 、または $OC(O)T 6$ (式中、tは1または2である)；

(5) SO_3H 、 $S(O)_tT 6$ 、または $S(O)_tN(T 9)T 6$ ；

(6) ハロ；

(7) シアノ；

(8) ニトロ；

(9) $T 4-NT 7T 8$ ；

(10) $T 4-N(T 9)-T 5-NT 7T 8$ ；

(11) $T 4-N(T 10)-T 5-T 6$ ；

(12) $T 4-N(T 10)-T 5H$ ；

(13) オキソ

であり、

T 4およびT 5は、各々独立して、(1)単結合、(2) $T 11-S(O)_t-T 12$ 、(3) $T 11-C(O)-T 12$ 、(4) $T 11-C(S)-T 12$ 、(5) $-T 11-O-T 12$ 、(6) $T 11-S-T 12$ 、(7) $T 11-O-C(O)-T 12$ 、(8) $T 11-C(O)-O-T 12$ 、(9) $T 11-C(=NT 9a)-T 12$ 、または(10) $T 11-C(O)-C(O)-T 12$ であり、

T 7、T 8、T 9、T 9 aおよびT 10は、以下の(1)～(4)：

10

20

30

40

50

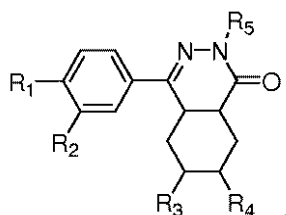
(1) 各々独立して、水素もしくはT 6 の定義に示した基であるか、あるいは
 (2) T 7 およびT 8 は一緒になって、アルキレンまたはアルケニレンであり得、
 これらが結合している原子と一緒に3～8員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、
 該環は、非置換であるか、またはT 1～1 b、T 2～2 b、およびT 3～3 bの記載で列
 挙した1つ以上の基で置換されているか、あるいは

(3) T 7 またはT 8 はT 9 と一緒に、アルキレンまたはアルケニレンであり得、
 これらが結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和もしくは不飽和環を完成させてお
 り、該環は、非置換であるか、またはT 1～1 b、T 2～2 b、およびT 3～3 bの記載
 で列挙した1つ以上の基で置換されているか、あるいは

(4) T 7 とT 8 またはT 9 とT 1 0 は、これらが結合している窒素原子と一緒に
 結合してN=C T 1 3 T 1 4 基を形成していてもよい(式中、T 1 3 およびT 1 4 は、各
 々独立して、HまたはT 6 の定義に示した基であり、ならびにT 1 1 およびT 1 2 は、各
 々独立して、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである)、
 である];

(x i x)

【化 9 4】



[式中、

R₁ は、1～2 C アルコキシ、または、完全にまたは大部分がフッ素で置換されている
 1～2 C アルコキシであり、

R₂ は、フッ素、臭素、または塩素であり、

R₃ および R₄ は、ともに水素であるか、または一緒にさらなる結合を形成し、

R₅ は、R₆、C_mH_{2m}–R₇、C_nH_{2n}–C(O)R₈、CH(R₉)₂、C_p
 H_{2p}–Y–アリール₁、R₁₂ または R₂₆ であり、
 式中、

R₆ は、1～8 C アルキル、3～10 C シクロアルキル、3～7 C シクロアルキルメチ
 ル、3～7 C アルケニル、3～7 C アルキニル、フェニル–3～4 C–アルケニル、7～
 10 C ポリシクロアルキル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジ
 ル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、イソキノリニル、キノリニル、イン
 ダニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、チアゾ
 リル、N–メチルピペリジル、テトラヒドロピラニル、6–メチル–3–トリフルオロメ
 チル–ピリジン–2–イル、1, 3, 4–トリメチル–1H–ピラゾロ [3, 4–b] ピ
 リジン–6–イル、3–チオフェン–2–イル [1, 2, 4] チアジアゾール–5–イル
 、1, 1–ジオキシド–テトラヒドロチオフェン–3–イル、1–オキソ–1, 3–ジヒ
 ドロ–イソベンゾフラン–5–イル、4–(4–イル–ブター–1–オキシ) 安息香酸、あ
 るいは非置換または R₆₁ および/または R₆₂ で置換されたフェニル基であり、式中、

R₆₁ は、ヒドロキシル、1～4 C アルキル、1～4 C アルコキシ、ニトロ、シアノ、
 ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシカルボニル–1～4 C–アルキル、1～4 C アルコ
 キシカルボニル、ヒドロキシ–1～4 C–アルキル、アミノ、モノ–もしくはジ–1～4
 C–アルキルアミノ、1～4 C アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、モノ–も
 しくはジ–1～4 C–アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ–もしくはジ–
 1～4 C–アルキルアミノスルホニル、4–メチルフェニルスルホンアミド、イミダゾ
 リル、テトラゾール–5–イル、2–(1～4 C–アルキル) テトラゾール–5–イルま

10

20

30

40

50

10

20

30

40

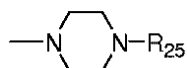
*C1CCN(R13)CC1

50

$\text{)}_s - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{19}$ 、ヘタリール (Hetaryl)₁、アリール₂ またはアリール₃ - 1 ~ 4 C-アルキルであり、 R_{14} は、1 ~ 4 C-アルキル、5-ジメチルアミノナフタリン-1-イル、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{R}_{21}$ 、フェニルあるいは R_{22} および/または R_{23} で置換されたフェニルであり、 R_{15} は、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{R}_{21}$ であり、 R_{16} は、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{R}_{21}$ であり、

R_{17} は、1 ~ 4 C-アルキル、ヒドロキシカルボニル-1 ~ 4 C-アルキル、フェニル、ピリジル、4-エチル-ピペラジン-2, 3-ジオン-1-イル、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルまたは $\text{N}(\text{R}_{20})\text{R}_{21}$ であり、 R_{18} は、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{R}_{21}$ であり、 R_{19} は、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{R}_{21}$ 、フェニル、 R_{22} および/または R_{23} ならびに/または R_{24} で置換されたフェニルであり、 R_{20} および R_{21} は、互いに独立して、水素、1 ~ 7 C-アルキル、3 ~ 7 C-シクロアルキル、3 ~ 7 C-シクロアルキルメチルまたはフェニルであるか、あるいは R_{20} および R_{21} は、これらが結合している窒素原子を含めて一緒に、4-モルホリニル環、1-ピロリジニル環、1-ピペリジニル環、1-ヘキサヒドロアゼピノ環、または式 (b)

【化 9 6】



の 1-ピペラジニル環を形成しており、

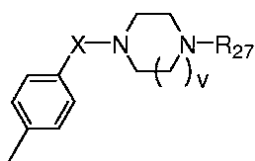
式中、 R_{25} は、ピリド-4-イル、ピリド-4-イルメチル、1 ~ 4 C-アルキル-ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニルメチル、N-メチル-ピペリジン-4-イル、4-モルホリノ-エチルまたはテトラヒドロフラン-2-イルメチルであり、 R_{22} は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、1 ~ 4 C-アルキル、トリフルオロメチル、1 ~ 4 C-アルコキシ、1 ~ 4 C-アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-もしくはジ-1 ~ 4 C-アルキルアミノ、アミノカルボニル 1 ~ 4 C-アルキルカルボニルアミノ、またはモノ-もしくはジ-1 ~ 4 C-アルキルアミノカルボニルであり、 R_{23} は、ハロゲン、アミノ、ニトロ、1 ~ 4 C-アルキルまたは 1 ~ 4 C-アルコキシであり、 R_{24} は、ハロゲンであり、

ヘタリール₁ は、ピリミジン-2-イル、チエノ-[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ-[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、チアゾリル、イミダゾリルまたはフラニルであり、アリール₂ は、ピリジル、フェニルあるいは R_{22} および/または R_{23} で置換されたフェニルであり、アリール₃ は、ピリジル、フェニル、 R_{22} および/または R_{23} で置換されたフェニル、2-オキソ-2H-クロメン-7-イルまたは 4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)フェニルであり、

r は、1 ~ 4 の整数であり、 s は、1 ~ 4 の整数であり、

R_{26} は、式 (c)

【化 9 7】



の基であり、

式中、 R_{27} は、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{28}$ 、 $(\text{CH}_2)_t - \text{C}(\text{O})\text{R}_{29}$ 、 $(\text{CH}_2)_u\text{R}_{30}$ 、アリール₄、ヘタリール₂、フェニルプロパ-1-エン-3-イルまたは 1-メチルピペリジン-4-イルであり、 R_{28} は、水素、1 ~ 4 C-アルキル、 OR_{31} 、フラニル、インドリル、フェニル、ピリジル、 R_{34} および/または R_{35} で置換されたフェニルあるいは R_{36} および/または R_{37} で置換されたピリジルであり、 R_{29} は、 $\text{N}(\text{R}_{38})$

R_{32} であり、 R_{30} は、 $N(R_{32})R_{33}$ 、テトラヒドロフラニルまたはピリジニルであり、 R_{31} は、1～4 C アルキルであり、 R_{32} は、水素、1～4 C アルキル、3～7 C シクロアルキルまたは 3～7 C シクロアルキルメチルであり、 R_{33} は、水素、1～4 C アルキル、3～7 C シクロアルキルまたは 3～7 C シクロアルキルメチルであるか、あるいは

R_{32} および R_{33} は、これらが結合している窒素原子を含めて一緒に、4-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたは 1-ヘキサヒドロアゼピニル環を形成しており、

アリール₄ は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、 R_{34} および/または R_{35} で置換されたフェニル、 R_{36} および/または R_{37} で置換されたピリジルであり、 R_{34} は、ハロゲン、ニトロ、1～4 C アルキル、トリフルオロメチルまたは 1～4 C アルコキシであり、 R_{35} は、ハロゲンまたは 1～4 C アルキルであり、 R_{36} は、ハロゲン、ニトロ、1～4 C アルキル、トリフルオロメチルまたは 1～4 C アルコキシであり、 R_{37} は、ハロゲンまたは 1～4 C アルキルであり、

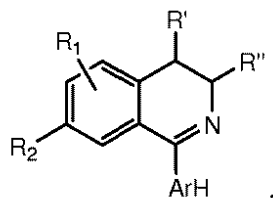
ヘタリール₂ は、インドール-4-イル、2-メチルキノリン-4-イル、5-クロロ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル、3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルまたは 3-オ-トリル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルであり、

t は、1～4 の整数であり、 u は、1～4 の整数であり、 v は、1～2 の整数であり、 X は、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ である]

ならびにこれらの化合物の塩;

(xx)

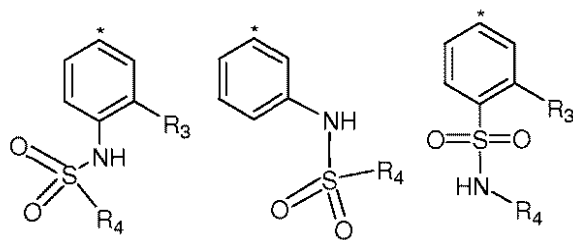
【化 9 8】



[式中、

R_1 が水素を表し、 R_2 が、フッ素、塩素、臭素、シアノ、トリフルオロメチルもしくはフェノキシを表すか、または R_1 が、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルもしくはシアノを表し、 R_3 が水素を表すかのいずれかであり、 R' および R'' はともに水素を表すか、または一緒に結合を表し、 Ar は、式 I I a、I I b、または I I c

【化 9 9】



のフェニル基を表し、

式中、 R_3 は、水素、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、カルボキシル、アミノカルボニル、1～4 C アルコキシ、トリフルオロメトキシ、1～4 C アルコキシカルボニルまたはモノもしくはジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニルを表し、

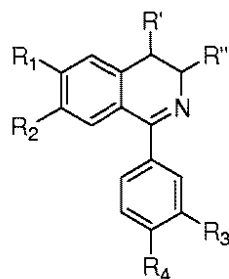
R_4 は、1～4 C アルキル、ナフタレニル、5-ジメチルアミノナフタレン-1-イル

、フェニルエテン-2-イル、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル、6-クロロイミダゾ [2, 1 b] -チアゾール-5-イルを表すか、あるいは非置換または1つ以上の同一もしくは異なる基で置換されたフェニルあるいはチオフェン基を表し、該1つ以上の同一もしくは異なる基は、ハロゲン、シアノ、1~4 Cアルキル、トリフルオロメチル、完全もしくは主にフッ素で置換された1~4 Cアルコキシ、1~4 Cアルコキシ、1~4 Cアルキルカルボニルアミノ、1~4 Cアルコキシカルボニル、フェニルスルホニルまたはイソオキサゾリルからなる群より選択される]

または、その水和物、溶媒和物、塩、塩の水和物、もしくは塩の溶媒和物；

(x x i)

【化100】



[式中、

R_1 が水素を表し、 R_2 が、フッ素、塩素、臭素、シアノ、トリフルオロメチルもしくはフェノキシを表すか、または R_1 が、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルもしくはシアノを表し、 R_2 が水素を表すかのいずれかであり、

R' および R'' はともに水素を表すか、または一緒に結合を表し、

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、カルボキシル、アミノカルボニル、1~4 Cアルコキシ、トリフルオロメトキシ、1~4 Cアルコキシカルボニルまたはモノ-もしくはジ-1~4 C-アルキルアミノカルボニルを表し、 R_4 は、 $C(O)-X-R_5$ 、 $N(H)-C(O)-R_6$ または $N(H)-C(O)-N(H)-R_7$ を表し、式中、

X は、OまたはN(H)を表し、

R_5 は、水素、1~4 Cアルキル、3~7 Cシクロアルキルメチル、6, 6-ジメチルビシクロ [3, 3, 1] ヘプタ-2-イル、3~7 Cアルキニル、1~4 Cアルキルカルボニル-1~4 C-アルキル、アミノカルボニル-1~4 C-アルキル、フラン-2-イルメチル、2-ピリジン-2-イルエタ-1-イル、2-ピリジン-3-イルメチル、N-メチルピペリジン-3-イル、1-ベンジルピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル-エタ-2-イル、モルホリン-4-イル-エタ-1-イル、2-ベンゾ [1, 3] ジオキサゾール-4-イル-エタ-1-イル、クロマン-4-イル、1-メトキシカルボニル-2-インドール-3-イル-エタ-1-イル、1, 3-ビス-メトキシカルボニルプロパ-1-イル、1-メトキシカルボニル-3-メチルスルファニル-エタ-1-イル、1-メトキシカルボニル-2-チアゾール-2-イル-エタ-1-イル、または4-メチルチアゾール-5-イル-エタ-2-イルを表すか、あるいは非置換または1つ以上の基で置換されたベンジル-、フェニル-エタ-1-イルあるいは1-メトキシカルボニル-2-フェニル-エタ-2-イル基を表し、該1つ以上の基は、ハロゲン、トリフルオロメチルおよびフェニルからなる群から選択され、

R_6 は、2, 4-ジクロロフェノキシメチル、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エタ-1-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、Ar1またはAr2-CH=CH-を表し、

式中、Ar1は、3-クロロフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フェノキシフェニル、インドール-5-イル、2-メチルピリジン-5-イル、キノリン-6

10

20

30

40

50

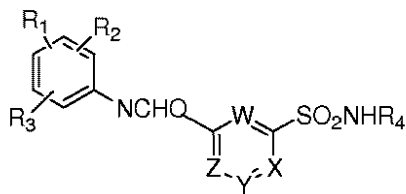
ーイルまたは2-ベンゾチアゾール-6-イルを表し、Ar²は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、インドール-3-イル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-メトキシフェニルまたはピリジン-3-イルを表し、

R₇は、1~4Cアルキル、3~7Cアルケニル、3~7Cシクロアルキル、1-エトキシカルボニル-2-フェニル-エター-1-イル、チオフェン-2-イルエター-1-イルまたは非置換もしくは1つ以上の基で置換されたフェニル基を表し、該1つ以上の基は、ハロゲン、シアノ、1~4Cアルキル、トリフルオロメチル、1~4Cアルキルチオ、1~4Cアルコキシ、完全もしくは主にフッ素で置換された1~4Cアルコキシ、1~4Cアルキルカルボニルおよびフェノキシからなる群から選択される]

またはその塩；

(x x i i)

【化101】



[式中、

W、X、YおよびZは、同じであっても異なってもよく、各々、窒素原子またはC(R⁵)基(式中、R⁵は、水素もしくはハロゲン原子またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、-NO₂もしくは-CN基である)を表すが、ただし、W、X、YおよびZの2つ以上がC(R⁵)基であるものとし、

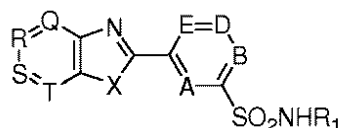
R₁、R₂およびR₃は、同じであっても異なってもよく、各々、原子または-L₁(Alk₁)_r-L₂(R₆)_s基であり、式中、L₁およびL₂は、同じであっても異なってもよく、各々、共有結合またはリンカー原子もしくはリンカー基であり、rは、ゼロまたは整数1であり、Alk₁は、脂肪族またはヘテロ脂肪族鎖であり、sは、1、2または3の整数であり、R₆は、水素もしくはハロゲン原子、または、アルキル、-OR₇(式中、R₇は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基である)、-SR₇、NR₇R₈(式中、R₈は、R₇に関して規定したとおりであり、同じであっても異なってもよい)、-NO₂、CN、CO₂R₇、SO₃H、S(O)R₇、SO₂R₇、OCO₂R₇、CONR₇R₈、OCONR₇R₈、CSNR₇R₈、OCR₇、OCOR₇、N(R₇)COR₈、N(R₇)CSR₈、S(O)NR₇R₈、SO₂NR₇R₈、N(R₇)SO₂R₈、N(R₇)CON(R₈)(R₉)(式中、R₉は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基である)、N(R₇)CSN(R₈)(R₉)、N(R₇)SO₂N(R₈)(R₉)、C(R₇)=NO(R₈)、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基から選択される基であるが、ただし、R₁、R₂またはR₃の1つ以上が水素原子以外の置換基であるものとし、

R₄は、任意選択的に置換されたフェニル、1-もしくは2-ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニル基を表す]

ならびにその塩、溶媒和物、水和物およびN-オキシド；

(x x i i i)

【化 1 0 2】



〔式中、

R_1 は、アリールまたはヘテロアリール基を表し、

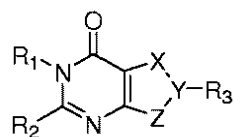
A、B、P および E は、同じであっても異なってもよく、各々、窒素原子または C (R_2) 基 (式中、 R_2 は、水素もしくはハロゲン原子またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、 $-NO_2$ もしくは $-CN$ 基である) を表すが、ただし、A、B、D および E の 2 つ以上が C (R_2) 基であるものとし、X は、酸素もしくはイオウ原子または N (R_3) 基を表し、式中、 R_3 は、水素原子またはアルキル基であり、

Q、R、S および T は、同じであっても異なってもよく、各々、窒素原子または C (R_4) 基 [式中、 R_4 は、原子もしくは $-L_1 (Alk_1)_r L_2 (R_5)_s$ 基であり、式中、 L_1 および L_2 は、同じであっても異なってもよく、各々、共有結合またはリンカー原子もしくはリンカー基であり、r は、ゼロまたは整数 1 であり、 Alk_1 は、脂肪族またはヘテロ脂肪族鎖であり、s は 1、2 または 3 の整数であり、 R_5 は、水素もしくはハロゲン原子、または、アルキル、 OR_6 (式中、 R_6 は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基である)、 SR_6 、 $NR_6 R_7$ (式中、 R_7 は、 R_6 に関して規定したとおりであり、同じであっても異なってもよい)、 NO_2 、 CN 、 $CO_2 R_6$ 、 $SO_3 H$ 、 $S(O) R_6$ 、 $SO_2 R_6$ 、 $OCO_2 R_6$ 、 $CONR_6 R_7$ 、 $OCO NR_6 R_7$ 、 $CSNR_7 R_7$ 、 OCR_6 、 $OCOR_6$ 、 $N(R_6) COR_7$ 、 $N(R_6) CSR_7$ 、 $S(O) NR_6 R_7$ 、 $SO_2 NR_6 R_7$ 、 $N(R_6) SO_2 R_7$ ； $N(R_6) CON(R_7) (R_8)$ (式中、 R_8 は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基である)、 $N(R_6) CSN(R_7) (R_8)$ 、 $N(R_6) SO_2 N(R_7) (R_8)$ 、 $C(R_6) = NO(R_7)$ シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール基である) から選択される基を表すが、ただし、Q、R、S および T の 2 つ以上が C (R_4) 基であるものとする]

ならびにその塩、溶媒和物、水和物および N-オキシド；

(xxiv)

【化 1 0 3】



〔式中、

X-Y-Z は、 $NR_4 - C = N$ または $N = C - NR_4$ を表し、

R_1 は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、

R_2 は、 OR_8 、 $NR_8 R_9$ 、 SR_{13} 、アルキルまたは CF_3 を表し、

R_3 は、ハロゲン、アルキル、 CF_3 または OR_8 を表し、

R_4 は、X または Z のいずれかに結合され得るものであり、

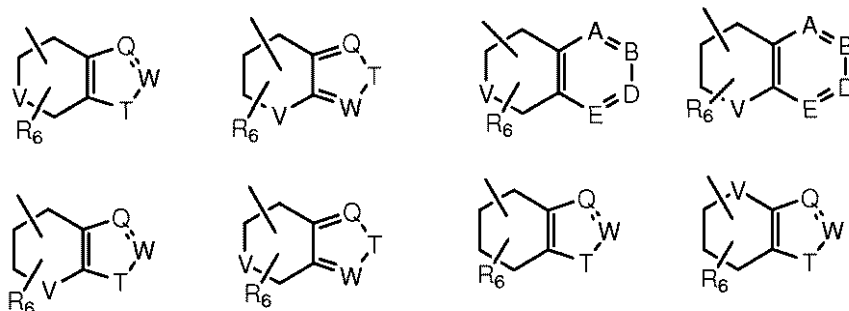
10

20

30

40

【化 104】



10

から選択される残基であり、

式中、結合は、飽和環上の任意の位置を介してのものであるが、ただし、結合は、Vに隣接した位置ではないものとし、該飽和環は、任意の位置が1つ以上のR₆で置換されていてもよく、

A、B、DおよびEは同じか、または異なっており、各々、C L_n R₅、NまたはN-Oを表し、

Vは、O、S、NR₇またはC (L¹_m R₁₄) (L²_n R₁₄)を表し、

QおよびWは同じか、または異なっており、各々、C L_n R₅またはNを表し、

Tは、O、SまたはNR₇を表し、

L¹およびL²は同じか、または異なっており、各々、C (R₁₅)₂を表し、

mおよびnは同じか、または異なっており、各々、0、1、2、3、4または5を表し、

20

R₅は同じか、または異なっており、各々、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、OR₈、NR₈ R₉、CO₂ R₁₀、CONR₁₁ R₁₂、CONHOH、SO₂ NR₁₁ R₁₂、SON₁₁ R₁₂、COR₁₃、SO₂ R₁₃、SOR₁₃、SR₁₃、CF₃、NO₂またはCNを表し、

R₆は、H、アルキル、シクロアルキル、OR₈、NR₈ R₉、CO₂ R₁₀、CONR₁₁ R₁₂、SO₂ NR₁₁ R₁₂、SON₁₁ R₁₂、COR₁₃、SO₂ R₁₃、SOR₁₃、SR₁₃、CF₃、CNまたは=Oを表し、

30

R₇は、Hまたはアルキルを表し、

R₈は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルを表し、

R₉は、R₈またはアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクロカルボニル、ヘテロシクロスルホニル、アリールアルキルカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロシクロアルコキシカルボニルまたはヘテロシクロアルキルスルホニルを表すか、あるいは、

40

NR₈ R₉は、複素環を表し、

R₁₀は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、

R₁₁およびR₁₂は同じか、または異なっており、各々、R₈であるか、またはNR₁₁ R₁₂は、複素環を表し、

R₁₃は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロ

50

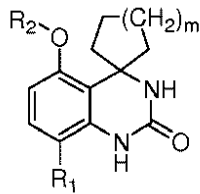
アルキルを表し、

R_{14} は同じか、または異なっており、各々、H、アルキル、シクロアルキル、 OR_8 、 NR_8R_9 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、 $CONHOH$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $SON_{11}R_{12}$ 、 COR_{13} 、 SO_2R_{13} 、 SOR_{13} 、 SR_{13} 、 CF_3 、 NO_2 および CN から選択されるが、ただし、 m と n がともに 0 を表すとき、一方の R_{14} が OR_8 、 NR_8R_9 または SR_{13} である場合、他方は、 OR_8 でも NR_8R_9 でも SR_{13} でもないものとし、

R_{15} は、H、アルキルまたは F を表す]
またはその薬学的に許容され得る塩；

(xxv)

【化105】



[式中、

m は、1、2 または 3 であり、 R_1 は、メチル、クロロ、ブロモまたはフルオロであり、 R_2 は、 $-Q^1-Q^2-Q^3-Q^4$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1～3 個の OR_4 、 $COOR_4$ 、 NR_4R_5 、 $NRC(=O)R_4$ 、 $C(=O)NR_4R_5$ または $SO_2NR_4R_5$ で置換されたものであり、

R_4 は、1～3 個の F、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 SR_7 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R_5 は、H であるか、または 1～3 個の F、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 SR_7 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、あるいは前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、以下の (1) および (2)：

(1) 1～3 個の $OC(=O)R_{4a}$ 、 SR_{4a} 、 $S(=O)R_3$ 、 $C(=NR_9)R_{4a}$ 、 $C(=NR_9)-NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NR-C(=NR_9)-NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NRCOOR_{4a}$ 、 $NR-C(=O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NR-SO_2-NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NR-C(=NR_9)-R_{4a}$ または $NR-SO_2-R_3$ で置換されたもの、および

(2) 1 個または 2 個の OR_{4a} 、 $COOR_{4a}$ 、 $C(=O)-R_{4a}$ 、 $NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NRC(=O)R_{4a}$ 、 $C(=O)NR_{4a}R_{5a}$ または $SO_2NR_{4a}R_{5a}$ で任意選択的に置換されたもの

であり；

R_9 は、H、CN、OH、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_3 は、1～3 個の F、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 OR_7 、 SR_7 、 $COOR_7$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R_{4a} および R_{5a} は同じか、または異なっており、H であるか、または 1～3 個の F、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 OR_7 、 SR_7 、 $COOR_7$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$

10

20

30

40

50

R_8 で任意選択的に置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

Q^1 は、単結合または ($C_1 \sim C_6$) アルキレンであり、 Q^2 は、1個または2個のOまたはNを含む4～6員の飽和ヘテロシクリルであり、 Q^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキレンであり、 Q^4 は、1～4個のO、S、S(=O)、 SO_2 もしくはNを含む4～8員の芳香族または非芳香族ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1～3個のOR、 $NR R'$ 、 $-CN$ または ($C_1 \sim C_6$) アルキルで任意選択的に置換されたものであり、

R は、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R_6 は、1個または2個のOR'で任意選択的に置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R_7 および R_8 は同じか、または異なっており、Hであるか、または1個または2個のOR'で任意選択的に置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R_9 は、H、CN、OH、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

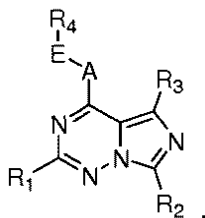
R' は、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R'' は、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるが、

ただし、(1) Q^1 に結合している Q^2 の原子は炭素原子であり、(2) Q^3 に結合している Q^4 の原子は炭素原子であるものとする]

またはそのラセミ形態、異性体、薬学的に許容され得る誘導体；

(xxvi)

【化106】



[式中、

R_1 は、($C_6 \sim C_{10}$) -アリールを表し、これは、同一となるようにまたは異なるように任意選択的に基で置換されたものであり、該基は、ハロゲン、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシからなる群より選択され、式 $SO_2NR_5R_6$ 基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 R_5 および R_6 は、互いに独立して、水素もしくは ($C_1 \sim C_6$) -アルキルを表すか、または NR_5R_6 が、窒素原子によって結合され、同一となるようにまたは異なるように任意選択的に基で置換された4～8員のヘテロシクリルを表し、該基は、オキソ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) -アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) -アシルからなる群より選択され、

R_2 は、1～10個の炭素原子を有する飽和または部分不飽和炭化水素基を表し、

R_3 は、メチルまたはエチルを表し、

Aは、O、Sまたは NR_7 を表し、式中、 R_7 は、水素、または ($C_1 \sim C_3$) -アルコキシで任意選択的に置換された ($C_1 \sim C_6$) -アルキルを表し、

Eは、結合または ($C_1 \sim C_3$) -アルカンジイルを表し、

R_4 は、($C_6 \sim C_{10}$) -アリールまたは5～10員のヘテロアリールを表し、該アリールおよびヘテロアリールは、同一となるようにまたは異なるように任意選択的に基で置換されたものであり、該基は、ハロゲン、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、 SO_3H 、アミノスルホニル、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、1, 3-ジオキサ-プロパン-1, 3-ジイル、($C_1 \sim C_6$) -アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルスルフィニルおよび ($C_1 \sim C_6$) -アルキルスルホニル、 $-NR_8R_9$

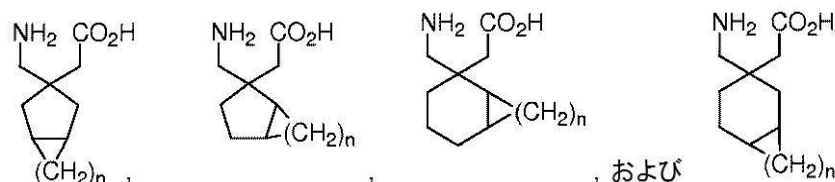
、ならびに、任意選択的にメチルで置換された 5～6 員のヘテロアリールまたはフェニルからなる群より選択され、

式中、 R_8 および R_9 は、互いに独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ -アシルを表す]

またはその塩；

(x x v i i)

【化 1 0 7】

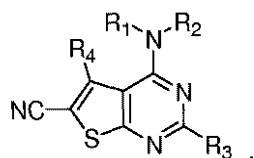


10

[式中、 n は 1～4 の整数であり、立体中心が存在する場合は、各中心は、独立して R または S であり得る] ；

(x x v i i i)

【化 1 0 8】



20

[式中、

R_1 および R_2 は、以下の (1) または (2) ；

(1) 独立して、以下の (a) ～ (c) ；

(a) 水素原子、

(b) アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される基 (該アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は各々、独立して、1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものであり、該置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、モノーおよびジールキルアミノアシル、オキソ、アミノ、ならびにモノーおよびジールキルアミノ基から選択される)、または

(c) 式 $(CH_2)_n - R_6$ の基 (式中、 n は、0～4 の整数であり、 R_6 は、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基を表す)

を表すか、あるいは、

(2) R_1 および R_2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素およびイオウから選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 3～8 員の環を形成しており、該環は、飽和または不飽和であり、1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものであり、該置換基は、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキレンジオキシ、アミノ、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジールキルアミノアシル、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル基から選択されるか

のいずれかであり、

R_3 は、式 $(CH_2)_n - G$ の基であり、式中、 n は 0～4 の整数であり、 G は、0～4 個のヘテロ原子を含む単環式もしくは二環式のアリールまたはヘテロアリール基を表し、該基は、以下の (1) ～ (3) ；

(1) ハロゲン原子、

30

40

50

(2) アルキルおよびアルキレン基（該アルキルおよびアルキレン基は各々、独立して、ハロゲン原子から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものである）、ならびに

(3) フェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アリーールオキシ、アルキルチオ、アミノ、モノーおよびジールキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、シアノ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシ基

から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものであり、

R_4 は、水素原子、アルキルまたはアリーール基を表す]

からなる群より選択される化合物である、組成物。

10

【請求項2】

前記PDE7阻害性化合物が、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関して1 μ M未満のIC₅₀を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記PDE7阻害性化合物が、

(i) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の5倍より大きいPDE1B活性の阻害に関するIC₅₀；

(ii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の5倍より大きいPDE10活性の阻害に関するIC₅₀；

(iii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE3活性の阻害に関するIC₅₀；

(iv) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE3およびPDE4活性の阻害に関するIC₅₀；

20

(v) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE4およびPDE8活性の阻害に関するIC₅₀；または

(vi) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE1、PDE2、PDE3、PDE4、PDE8、PDE10およびPDE11の活性の阻害に関するIC₅₀；

30

のうちの少なくとも1つを有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記PDE7阻害性化合物が、

(i) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、PDE1～6およびPDE8～11酵素ファミリーからの任意の他のPDE酵素の活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の10分の1より小さい選択的PDE7インヒビター；または

(ii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、PDE1～6およびPDE8～11酵素ファミリーからの任意の他のPDE酵素の活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の50分の1より小さい、高度に選択的なPDE7インヒビター；

40

のうちの少なくとも1つである、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記PDE7阻害性化合物が、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、(i) 選択された神経系運動障害の病態に関与していることがわかっているか、(ii) 該障害を処置するのに治療上有効である他の薬物（1種類もしくは複数種）が作用するか、または(iii) ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている他の分子標的において、他の分子標的における活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の2分の1より小さいPDE7阻害性化合物である、請求項1に記載の組成物。

50

【請求項6】

(i) 前記化合物が、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関する1 μ M未満のIC₅₀を有する；そして

(ii) 前記化合物が、PDE7A活性の阻害についてのIC₅₀およびPDE7B活性の阻害についてのIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE3阻害についてのIC₅₀を有する

請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記阻害性化合物が、

(i) 100nM未満のPDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀； 10

(ii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の5倍より大きいPDE1B活性の阻害に関するIC₅₀；

(iii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の5倍より大きいPDE10活性の阻害に関するIC₅₀；

(iv) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE4活性の阻害に関するIC₅₀；

(v) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE8活性の阻害に関するIC₅₀；または

(vi) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE1、PDE2、PDE3、PDE4、PDE8、PDE10およびPDE11の活性の阻害に関するIC₅₀； 20

うちの少なくとも1つを有する、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記阻害性化合物が、化学物質化合物であり、該化学物質化合物は、

(i) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、PDE1～6およびPDE8～11酵素ファミリーからの任意の他のPDE酵素の活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の10分の1より小さいか；

(ii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、PDE1～6およびPDE8～11酵素ファミリーからの任意の他のPDE酵素の活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の50分の1より小さいか； または 30

(iii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、選択された神経系運動障害の病態に関与していることがわかっているか、または該障害を処置するのに治療上有効である他の薬物（1種類もしくは複数種）が作用する他の分子標的における活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の2分の1より小さい

うちの少なくとも1つである、請求項6に記載の組成物。

【請求項9】

前記阻害性化合物が、パーキンソン病の病態に関与していることがわかっているか、またはパーキンソン病を処置するのに治療上有効である他の薬物（1種類もしくは複数種）が作用する、他の分子標的における活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の2分の1より小さいPDE7活性の阻害に関するIC₅₀を有する化学物質化合物であるか； 40

あるいは
前記阻害性化合物が、PDE7Aの阻害に関するIC₅₀とPDE7Bの阻害に関するIC₅₀の小さい方が、ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている他の分子標的（1種類もしくは複数種）における活性の阻害に関して該化合物が有するIC₅₀の2分の1より小さい化学物質化合物である、請求項6に記載の組成物。

【請求項10】

前記組成物が、レボドパ（L-ドパ）と併用して投与される、請求項1～9のいずれか 50

1 項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記阻害性化合物が 4 5 0 g 未満／モルの分子量を有し、かつ、血液脳関門を通過する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記 P D E 7 阻害性化合物は、P D E 7 A および／または P D E 7 B 活性の阻害に関して 1 0 0 n M 未満の I C ₅₀ を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

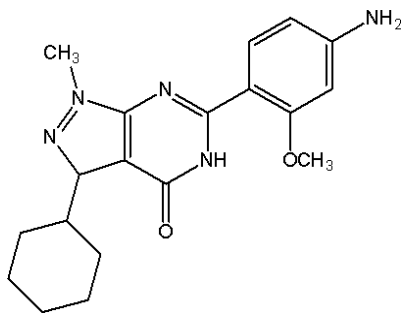
前記運動異常は、安静時振戦、硬直、運動緩徐、または姿勢感覚の機能障害の少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

前記化学物質化合物が、
化合物 (a)

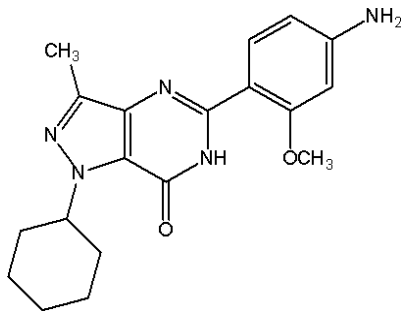
【化 1】



20

化合物 (b)

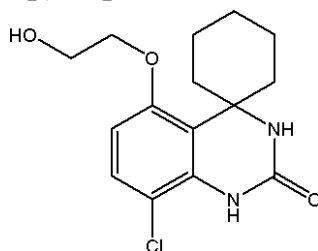
【化 2】



30

化合物 (c)

【化 3】

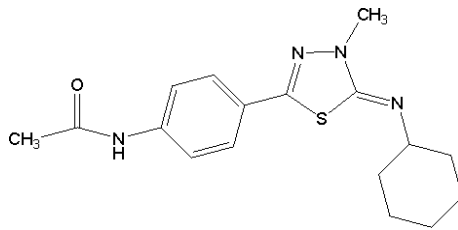


40

および

化合物 (d)

【化 4】



からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願への相互参照

本願は、米国特許法 § 119 (e) のもとに 2007 年 3 月 27 日に出願された米国仮特許出願第 60/920,496 号の利益を主張する。米国仮特許出願第 60/920,496 号の開示は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、処置を必要とする患者に、PDE7 の酵素活性を阻害するのに有効な量の PDE7 阻害剤を投与することを含む、運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

背景

パーキンソン病（「PD」）は、中脳内の小さなニューロン群（黒質と称される）が冒される進行性の障害である。PD は、線条体内の細胞との相互作用による運動制御の維持に重要なドーパミン枯渇と関連している。ほぼ 1,000 人に 1 人がこの病気にかかっており、65 歳を超える集団の約 1% が PD を患っている。PD の一般的な症状としては、安静時振戦、筋肉のこわばり（または硬直）、緩慢な運動（運動緩徐）および平衡感覚の喪失（姿勢感覚の機能障害）が挙げられる。

30

【0004】

パーキンソン病は、総合的にパーキンソニズムとして分類され得る 3 つの相違する病状のうちの 1 つである。パーキンソン病あるいは振戦麻痺は、パーキンソニズムの最も一般的な形態であり、症例のほぼ 75% が罹患しており、起源または原因は不明である。パーキンソニズムの第 2 の型は、薬物および毒素、例えば、一酸化炭素、マンガンおよび MPTP（メチルフェニルテトラヒドロピリジン）として知られる化学物質化合物によって引き起こされるものである。パーキンソニズムの第 3 の形態は、血管性パーキンソニズムと称されるものであり、ドーパミン産生脳細胞を損傷する軽い脳卒中の多発によって引き起こされ得る。

40

【0005】

1817 年に、James Parkinson がこの病状を命名し、報告して以来、多くの処置が試みられてきた。ほとんどの処置は、薬理療法（例えば、レボドパ、ドーパミン受容体アゴニスト、MAO-B インヒビター、COMT インヒビター）または脳深部刺激療法の使用などの、該疾患の症状を緩和する対症療法である。最近、神経保護療法が、研究開発の取り組み強化の対象となっている。

【0006】

レボドパ（L-ドパ）、ドーパミン前駆体、およびドパデカルボキシラーゼ阻害薬（カルビドパ）の治療剤の併用は、パーキンソン病の症状に対する最も有効な処置の 1 つとみなされている（非特許文献 1）。しかしながら、この併用に一部制限があることは、該併

50

用療法の開始の2～5年以内に明白となる。疾患が進行するにつれて、各用量による効能持続時間は短くなり（「ウェアオフ（wearing off）効果」）、一部の患者では、可動状態と非可動状態が予測不可能に変動する（「オンーオフ効果」）。「オン」期間は、通常、高血漿レボドパ濃度と関連しており、多くの場合、異常な不随意運動（すなわち、ジスキネジー）を含む。「オフ」期間は、低血漿レボドパ濃度および運動緩徐エピソードと相関している。したがって、パーキンソン病に対するさらなる有効な処置の必要性が存在する。

【0007】

パーキンソン病の顕著な病理学的特徴は、線条の方に突出する黒質緻密部（SNc）内のドーパミン作動性ニューロンの変性である。非特許文献2。線条および他の大脳基底核での比較的選択的なドーパミン枯渇により、大脳基底核－視床皮質（thalamocortical）運動ループの運動野における放電および同期化の増大および障害がもたらされると考えられている。WichmannおよびDeLong、Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress、第122章、「Neurocircuitry of Parkinson's Disease」、2002年。パーキンソン病に加え、大脳基底核の異常機能もまた、運動異常を伴う様々な神経系障害に関与している。かかる神経系障害としては、不穏下肢症候群（非特許文献3）およびハンティングトン病（非特許文献4）が挙げられる。大脳基底核内でのドーパミン作動性伝達の低下によって生じる大脳基底核における病態生理学的変化の影響の研究は、MPTPで処置した霊長類および齧歯類が、ヒトのパーキンソン病の特徴に非常によく似た挙動変化および解剖学的変化を示すという知見によって助長された。例えば、非特許文献5、非特許文献6を参照のこと。

【0008】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）は、偏在性の細胞内セカンドメッセンジャーであるアデノシン3', 5'-リン酸（cAMP）およびグアノシン3', 5'-リン酸（cGMP）を、それらの対応する不活性5'-リン酸代謝産物に加水分解する酵素ファミリーを表す。少なくとも11種類の相違するPDEアイソザイムクラス（PDE1～11）が存在すると考えられており、各々、固有の物理的および運動論的特性を有し、固有の遺伝子ファミリーを表す。相違する各PDEクラスには、相違する4種類までのサブタイプが存在し得る（非特許文献7；非特許文献8；および非特許文献9）。

【0009】

ホスホジエステラーゼは事実上すべてが、中枢神経系（「CNS」）において発現されることにより、この遺伝子ファミリーは、精神障害および神経変性障害の新たな治療標的の特に魅力的な供給源となっている。しかしながら、ニューロンはすべて、環状ヌクレオチド特異性、親和性、調節的制御および亜細胞区画化が異なる多様なホスホジエステラーゼを発現するため、特定の疾患に対する標的を該疾患の処置と関連付けることが困難となる。したがって、パーキンソン病などの特定のCNS疾患および運動異常を伴う他の神経系障害の処置とともに、ホスホジエステラーゼファミリー由来の標的を同定する必要性が存在する。

【0010】

パーキンソン病の研究や処置が進歩しているにもかかわらず、この疾患および運動異常を伴う他の神経系障害に対する新たな処置の必要性が存在する。本発明は、この必要性を満たすことを追求するものであり、関連するさらなる利点を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】The Medical Letter 35:31-34、1993年

【非特許文献2】Forno L. S.、J. Neuropathol Exp Ne

10

20

30

40

50

urol 55:259-272、1996年

【非特許文献3】Henning, W. ら、Sleep 22:970-999、1999年

【非特許文献4】Vonsattel, J. P. ら、J. Neuropathol. Exp. Neurol. 44:559-577、1985年

【非特許文献5】Bankiewicz, K. S. ら、Life Sci. 39:7-16、1986年

【非特許文献6】Burns, R. S. ら、PNAS 80:4546-4550、1983年

【非特許文献7】Crocker, I. ら、Drugs Today 35(7):519-535、1999年 10

【非特許文献8】Fawcett, L. ら、PNAS 97(7):3702-3703、2000年

【非特許文献9】Yuasa, K. ら、J. Biol. Chem. 275(40):31496-31479、2000年

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

概要

前述に従い、一態様において、本発明は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、処置を必要とする患者に、PDE7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPDE7阻害剤を投与することを含み、該PDE7酵素活性のかかる阻害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である。 20

【0013】

前述に従い、一態様において、本発明は、神経系障害の病態と関連している運動異常を処置する方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、処置を必要とする患者に、PDE7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPDE7阻害剤を投与することを含み、該PDE7酵素活性のかかる阻害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である。 30

【0014】

別の態様において、本発明は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を、その処置を必要とする哺乳動物被検体において処置するのに有用なPDE7活性を阻害する薬剤を同定するための方法を提供する。本発明のこの態様の方法は、(a)複数の薬剤の各々について、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀を測定すること；(b)該複数の薬剤から、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関して約1μM未満のIC₅₀を有する薬剤（1種類または複数種）を選択すること；(c)PDE7活性の阻害に関して約1μM未満のIC₅₀を有する薬剤（1種類または複数種）のPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を測定すること；(d)PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有する化合物を選択することにより、運動障害の処置に有用な薬剤（1種類または複数種）を同定すること；ならびに(e)同定された化合物（1種類または複数種）の活性を、神経系運動障害モデルアッセイにおいて評価すること、ここで、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関して約1μM未満のIC₅₀、ならびにPDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有し、モデルアッセイにおいて少なくとも1つの運動異常を処置するのに有効であると判定された薬剤は、哺乳動物被検体における神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するのに有用なPDE7阻害剤であることを示すこと、を含む。 40

【0015】

別の態様において、本発明は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、該処置を必要とする患者に、PDE7インヒビターである化学物質化合物の治療有効量を投与することを含み、該化学物質化合物が、(i) PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関して約1 μM未満のIC₅₀を有すること；ならびに(ii) PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE3の阻害に関するIC₅₀を有することを特徴とする。

【0016】

本発明の種々の態様の方法は、神経系障害と関連している運動異常を処置するのに有用である。本発明の種々の態様の方法はまた、神経系運動障害の処置にも有用である。本発明の種々の態様の方法は、さらに、神経系運動障害と関連している運動異常を処置するのに有用である。

【0017】

本発明の種々の態様の一部のある実施形態において、該方法は、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能な、神経系運動障害、神経系障害と関連している運動異常および／または神経系運動障害と関連している運動異常を処置するのに有用である。一部のある実施形態において、該方法は、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害(PLMD)、睡眠時周期性四肢運動(PLMS)、ツレット症候群、および不穏下肢症候群(RLS)の群から選択される神経系運動障害を処置するのに有用である。

【0018】

本発明の種々の態様の一部のある実施形態において、該方法は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常および／または神経系障害の病態を処置するのに有用である。本発明の種々の態様の一部のある実施形態において、該方法は、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能な神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するのに有用である。一部のある実施形態において、該方法は、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害(PLMD)、睡眠時周期性四肢運動(PLMS)、ツレット症候群、および不穏下肢症候群(RLS)の群から選択される神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するのに有用である。

【0019】

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法であって、それを必要とする患者に、PDE7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPDE7阻害剤を投与することを含み、該PDE7酵素活性のかかる阻害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である方法。

(項目2)

前記神経系運動障害が、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記神経系運動障害が、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害(PLMD)、睡眠時周期性四肢運動(PLMS)、ツレット症候群、および不穏下肢症候群(RLS)からなる群より選択される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記神経系運動障害がパーキンソン病である、項目3に記載の方法。

(項目5)

運動異常が、安静時振戦、硬直、運動緩徐、または姿勢反射障害のうちの少なくとも1つ

10

20

30

40

50

である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記神経系運動障害が不穏下肢症候群 (RLS) である、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記神経系運動障害が睡眠時周期性四肢運動 (PLMS) である、項目 3 に記載の方法。

(項目 8)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A および／または PDE 7 B 活性の阻害に関して約 1 μ M 未満の IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A および／または PDE 7 B 活性の阻害に関して約 100 nM 未満の IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 10)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方の 5 倍より大きい PDE 1 B 活性の阻害に関する IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方の 5 倍より大きい PDE 10 活性の阻害に関する IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい PDE 3 活性の阻害に関する IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 13)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい PDE 3 および PDE 4 活性の阻害に関する IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい PDE 4 および PDE 8 活性の阻害に関する IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 15)

PDE 7 薬剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい PDE 1、PDE 2、PDE 3、PDE 4、PDE 8、PDE 10 および PDE 11 の活性の阻害に関する IC₅₀ を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 16)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方が、PDE 1～6 および PDE 8～11 酵素ファミリーからの任意の他の PDE 酵素の活性の阻害に関して該薬剤が有する IC₅₀ の 10 分の 1 より小さい選択的 PDE 7 インヒビターである、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 17)

前記 PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方が、PDE 1～6 および PDE 8～11 酵素ファミリーからの任意の他の PDE 酵素の活性の阻害に関して該薬剤が有する IC₅₀ の 50 分の 1 より小さい高度に選択的 PDE 7 インヒビターである、項目 1 に記載の方法。

(項目 18)

PDE 7 阻害剤が、PDE 7 A 活性の阻害に関する IC₅₀ と PDE 7 B 活性の阻害に関する IC₅₀ の小さい方が、(i) 選択された神経系運動障害の病態に関与していることがわかっているか、または (ii) 該障害を処置するのに治療上有効である他の薬物 (1

50

種類もしくは複数種)が作用する他の分子標的における活性の阻害に関して該薬剤が有する IC_{50} の2分の1より小さいPDE7阻害剤である、項目2または3に記載の方法。

(項目19)

PDE7阻害剤が、PDE7A活性の阻害に関する IC_{50} とPDE7B活性の阻害に関する IC_{50} の小さい方が、(i)パーキンソン病の病態に関与していることがわかっているか、または(ii)パーキンソン病を処置するのに治療上有効である他の薬物(1種類もしくは複数種)が作用する他の分子標的における活性の阻害に関して該薬剤が有する IC_{50} の2分の1より小さいPDE7阻害剤である、項目4に記載の方法。

(項目20)

前記PDE7阻害剤が、PDE7A活性の阻害に関する IC_{50} とPDE7B活性の阻害に関する IC_{50} の小さい方が、ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている他の分子標的における活性の阻害に関して該薬剤が有する IC_{50} の2分の1より小さいPDE7阻害剤である、項目1に記載の方法。

10

(項目21)

前記PDE7阻害剤が約450g未満/モルの分子量を有する、項目1に記載の方法。

(項目22)

前記PDE7阻害剤が、ドーパミン作動剤またはドーパミン作動剤の前駆体と併用して投与される、項目1に記載の方法。

(項目23)

前記ドーパミン作動剤がレボドパ(L-ドーパ)である、項目22に記載の方法。

20

(項目24)

前記PDE7阻害剤が、ドーパミンD1受容体を活性化および/または黒質線条体系の神経末端内および/または黒質線条体系のシナプス間隙内のドーパミンの濃度を増大させる治療用薬剤または該治療用薬剤の前駆体と併用して投与される、項目1に記載の方法。

(項目25)

前記PDE7阻害剤が血液脳関門を通過できるものである、項目1に記載の方法。

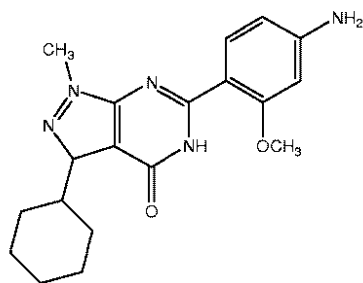
(項目26)

前記PDE7阻害剤が

【0020】

【化59】

30



【0021】

である、項目1に記載の方法。

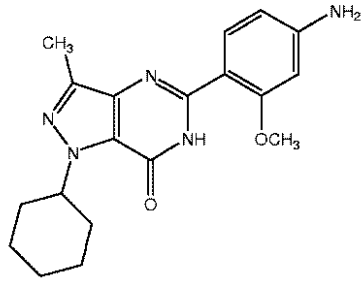
40

(項目27)

前記PDE7阻害剤が

【0022】

【化 6 0】



10

【0 0 2 3】

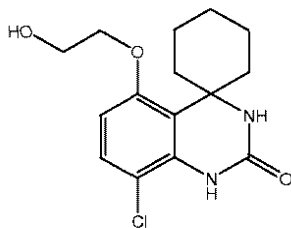
である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記 P D E 7 阻害剤が

【0 0 2 4】

【化 6 1】



20

【0 0 2 5】

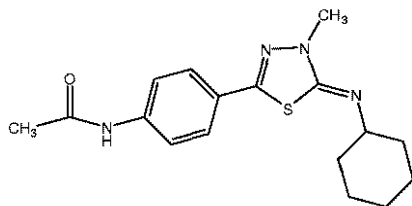
である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記 P D E 7 阻害剤が

【0 0 2 6】

【化 6 2】



30

【0 0 2 7】

である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 0)

神経系運動障害の病態と関連している運動異常を、その処置を必要とする哺乳動物被検体において処置するのに有用であり、P D E 7 活性を阻害する薬剤を同定するための方法であって、

40

(a) 複数の薬剤の各々について、P D E 7 A および／または P D E 7 B 活性の阻害に関する I C₅₀ を測定すること；

(b) 該複数の薬剤から、P D E 7 A および／または P D E 7 B 活性の阻害に関して約 1 μM 未満の I C₅₀ を有する薬剤（1 種類または複数種）を選択すること；

(c) P D E 7 活性の阻害に関して約 1 μM 未満の I C₅₀ を有する薬剤（1 種類または複数種）の P D E 4 活性の阻害に関する I C₅₀ を測定すること；

(d) P D E 7 A 活性の阻害に関する I C₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい P D E 4 活性の阻害に関する I C₅₀ を有する化合物を

50

選択することにより、運動障害の処置に有用な薬剤（１種類または複数種）を同定すること；ならびに

（e）同定された化合物（１種類または複数種）の活性を、神経系運動障害モデルアッセイにおいて評価すること、ここで、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関して約1 μ M未満のIC₅₀、ならびにPDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有し；モデルアッセイにおいて少なくとも1つの運動異常を処置するのに有効であると判定された薬剤は、哺乳動物被検体における神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するのに有用なPDE7阻害剤を示す、を含む方法。

10

（項目31）

前記神経系運動障害が、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能である、項目30に記載の方法。

（項目32）

前記神経系運動障害が、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害（PLMD）、睡眠時周期性四肢運動（PLMS）、ツレット症候群、および不穏下肢症候群（RLS）からなる群より選択される、項目30に記載の方法。

（項目33）

前記神経系運動障害がパーキンソン病である、項目32に記載の方法。

20

（項目34）

前記神経系運動障害が不穏下肢症候群（RLS）である、項目32に記載の方法。

（項目35）

前記神経系運動障害が睡眠時周期性四肢運動（PLMS）である、項目32に記載の方法。

（項目36）

工程（e）が、さらに、神経系運動障害モデルアッセイにおいてPDE7阻害剤を、ドーパミンD1受容体を活性化および／または黒質線条体系の神経末端内および／または黒質線条体系のシナプス間隙内のドーパミンの濃度を増大させる治療用薬剤または該治療用薬剤の前駆体と併用して投与すること、ならびにドーパミン受容体アゴニストと併用して投与した場合、少なくとも1つの運動異常に対して相加効果より大きな効果をもたらすPDE7阻害剤を同定することを含む、項目30に記載の方法。

30

（項目37）

さらに、PDE7Aおよび／またはPDE7B活性の阻害に関して約1 μ M未満のIC₅₀を有する薬剤（１種類または複数種）のPDE3の阻害に関するIC₅₀を測定すること、ならびにPDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE3活性の阻害に関するIC₅₀を有する化合物（１種類または複数種）を選択することにより、運動障害の処置に有用な薬剤（１種類または複数種）を同定することを含む、項目30に記載の方法。

（項目38）

40

さらに、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が約1 μ M未満である薬剤（１種類または複数種）のPDE5の阻害に関するIC₅₀を測定すること、ならびにPDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE5活性の阻害に関するIC₅₀を有する化合物（１種類または複数種）を選択することにより、運動障害の処置に有用な薬剤（１種類または複数種）を同定することを含む、項目30に記載の方法。

（項目39）

神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法であって、その処置を必要とする患者に、PDE7インヒビターである化学物質化合物の治療有効量を投与することを含み、該化学物質化合物が、

50

(i) P D E 7 A および／または P D E 7 B 活性の阻害に関して約 1 μ M 未満の I C ₅₀ を有すること；ならびに

(i i) P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい P D E 3 の阻害に関する I C ₅₀ を有すること
を特徴とする方法。

(項目 40)

前記神経系運動障害が、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能である、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

前記神経系運動障害が、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害 (P L M D)、睡眠時周期性四肢運動 (P L M S)、ツレット症候群、および不穏下肢症候群 (R L S) からなる群より選択される、項目 39 に記載の方法。

10

(項目 42)

前記神経系運動障害が、パーキンソン病である、項目 41 に記載の方法。

(項目 43)

運動異常が、安静時振戦、硬直、運動緩徐、または姿勢反射障害のうちの少なくとも 1 つである、項目 42 に記載の方法。

(項目 44)

前記神経系運動障害が不穏下肢症候群 (R L S) である、項目 41 に記載の方法。

20

(項目 45)

前記神経系運動障害が睡眠時周期性四肢運動 (P L M S) である、項目 41 に記載の方法。

(項目 46)

該化学物質化合物が、P D E 7 A および／または P D E 7 B 活性の阻害に関して約 100 n M 未満の I C ₅₀ を有する、項目 39 に記載の方法。

(項目 47)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方の 5 倍より大きい P D E 1 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ を有する、項目 39 に記載の方法。

30

(項目 48)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方の 5 倍より大きい P D E 10 活性の阻害に関する I C ₅₀ を有する、項目 39 に記載の方法。

(項目 49)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい P D E 4 活性の阻害に関する I C ₅₀ を有する、項目 39 に記載の方法。

(項目 50)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい P D E 8 活性の阻害に関する I C ₅₀ を有する、項目 39 に記載の方法。

40

(項目 51)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方の 10 倍より大きい P D E 1、P D E 2、P D E 3、P D E 4、P D E 8 および P D E 11 の活性の阻害に関する I C ₅₀ を有する、項目 39 に記載の方法。

(項目 52)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方が、P D E 1～6 および P D E 8～11 酵素ファミリーからの

50

任意の他の P D E 酵素の活性の阻害に関して該化合物が有する I C ₅₀ の 1 0 分の 1 より小さい化学物質化合物である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 5 3)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方が、P D E 1 ~ 6 および P D E 8 ~ 1 1 酵素ファミリーからの任意の他の P D E 酵素の活性の阻害に関して該化合物が有する I C ₅₀ の 5 0 分の 1 より小さい化学物質化合物である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 5 4)

該化学物質化合物が、P D E 7 A 活性の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B 活性の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方が、選択された神経系運動障害の病態に関与していることがわかっているか、または該障害を処置するのに治療上有効である他の薬物（1 種類もしくは複数種）が作用する他の分子標的（1 種類もしくは複数種）における活性の阻害に関して該薬剤が有する I C ₅₀ の 2 分の 1 より小さい化学物質化合物である、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 5 5)

該化学物質化合物が、パーキンソン病の病態に関与していることがわかっているか、またはパーキンソン病を処置するのに治療上有効である他の薬物（1 種類もしくは複数種）が作用する他の分子標的における活性の阻害に関して該薬剤が有する I C ₅₀ の 2 分の 1 より小さい P D E 7 活性の阻害に関する I C ₅₀ を有する、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

該化学物質化合物が、P D E 7 A の阻害に関する I C ₅₀ と P D E 7 B の阻害に関する I C ₅₀ の小さい方が、ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている他の分子標的（1 種類もしくは複数種）における活性の阻害に関して該薬剤が有する I C ₅₀ の 2 分の 1 より小さい化学物質化合物である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 5 7)

該化学物質化合物が、ドーパミン作動剤またはドーパミン作動剤の前駆体と併用して投与される、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 5 8)

ドーパミン作動剤がレボドパ（L - ドーパ）である、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

該化学物質化合物が、ドーパミン D 1 受容体を活性化および／または黒質線条体系の神経末端内および／または黒質線条体系のシナプス間隙内のドーパミンの濃度を増大させる治療用薬剤または該治療用薬剤の前駆体と併用して投与される、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 6 0)

該化学物質化合物が、約 4 5 0 g 未満／モルの分子量を有する、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

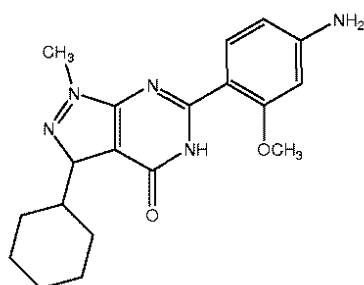
該化学物質化合物が血液脳関門を通過できる、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 6 2)

該化学物質化合物が

【0 0 2 8】

【化 6 3】



10

20

30

40

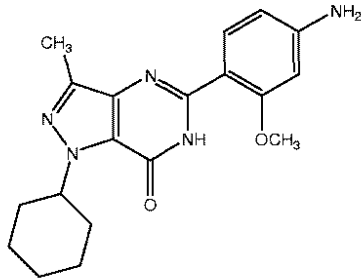
50

【0029】

である、項目39に記載の方法。(項目63)該化学物質化合物が

【0030】

【化64】



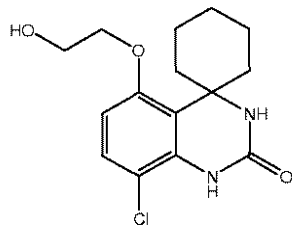
10

【0031】

である、項目39に記載の方法。(項目64)該化学物質化合物が

【0032】

【化65】



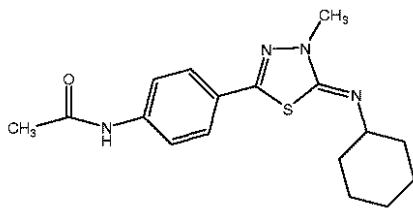
20

【0033】

である、項目39に記載の方法。(項目65)該化学物質化合物が

【0034】

【化66】



40

【0035】

である、項目39に記載の方法。(項目66)

神経系の障害の病態と関連している運動異常を処置する方法であって、その処置を必要とする患者に、PDE7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPDE7阻害剤を投与することを含み、該PDE7酵素活性のかかる阻害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である方法。

【0036】

図面の説明

50

本発明の前述の態様および付随する利点の多くは、これらが、以下の詳細な説明を添付の図面と併せて参照すると、より充分に理解されることから、より容易に認識されることになる。これらの図面の一部において、統計学的有意性を印によって表示し、「*」は0.05未満のp値をいい、「**」は0.01未満のp値をいい、「***」は0.005未満のp値をいう。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】図1は、健常哺乳動物被検体の中脳内の大脳基底核における神経伝達経路を示すフローチャートであり、興奮性経路を「+」とともに斜線矢印で示し、阻害性経路を「-」とともに白矢印で示す。

10

【図2A】図2Aは、健常被検体におけるドーパミン受容体活性化型経路が提案されているモデルを示し、cAMPをその5'-リン酸(5'AMP)に加水分解するPDE7によって、ドーパミン受容体活性化型細胞内シグナル伝達経路が下方調節または拮抗されるという新たな知見を示す。

【図2B】図2Bは、cAMPをその5'-リン酸(5'AMP)に加水分解するPDE7によって、ドーパミン受容体活性化型細胞内シグナル伝達経路の量の減少がさらに下方調節または拮抗され、健常被検体と比べて低い活性化型PKAレベルおよびニューロン活性化の低減がもたらされることを示す、パーキンソン病(PD)を有する未処置被検体における本発明者らが提案するドーパミン受容体活性化型経路のモデルを示す。

【図2C】図2Cは、PDE7酵素活性を阻害するのに有効なPDE7阻害剤の存在によりcAMPの加水分解がブロックされ、細胞内cAMPレベルが有効に増大し、細胞内シグナル伝達経路の下流エレメントのリン酸化をモジュレートするプロテインキナーゼA(「PKA」)が活性化され、本発明の方法の種々の実施形態によるニューロン活性化の増大がもたらされることを示す、PDE7阻害剤で処置されたパーキンソン病(PD)を有する被検体における、本発明者らが提案するドーパミン受容体活性化型経路のモデルを示す。

20

【図3】図3Aは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM69)のPDE7A阻害活性(IC₅₀) (カウント毎分(「CPM」))で表示)を示したグラフである。図3Bは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM69)のPDE7B阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。

30

【図4】図4Aは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM955)のPDE7A阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。図4Bは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM955)のPDE7B阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。

【図5】図5Aは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM956)のPDE7A阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。図5Bは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM956)のPDE7B阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。

【図6】図6Aは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM056)のPDE7A阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。図6Bは、本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM056)のPDE7B阻害活性(IC₅₀) (CPMで表示)を示したグラフである。

40

【図7】図7は、本発明の方法に有用な代表的なPDE7インヒビター(OM69)の血漿中と脳組織内の濃度(ng/g)を経時的に比較するグラフである。

【図8】図8は、実施例5に記載の、単独またはL-ドパと併用して投与された本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM69)を、L-ドパ単独の効果と比べて最初に評価するために、パーキンソン病のメチルフェニルテトラヒドロピリジン(「MPTP」)マウスモデルにおいて行う実験を示すフロー図である。

【図9】図9は、図8に示したプロトコルに従うMPTPマウスモデルにおけるインク足跡のストライド長の試験を示す棒グラフであり、実施例5に記載の、本発明の方法に有用

50

な代表的なPDE7阻害剤(OM69)を、単独またはリードパと併用して投与するとMPTP処理マウスのストライド長が長くなることを示し、このインヒビターの有効性と、リードパ単独および生理食塩水対照との比較を示す。

【図10】図10は、実施例5に記載の、種々の投薬量の本発明の方法に有用な代表的なPDE7阻害剤(OM69(化合物1))、種々の投薬量のリードパ、およびOM69とリードパの併用のMPTPマウスモデルのストライド長に対する効果の比較を示す、図9に示したデータのサブセットを示す棒グラフである。

【図11】図11は、実施例5に記載の、生理食塩水対照(すなわち、非MPTP処置)マウスと比べた本発明の方法に有用な代表的なPDE7インヒビター(OM69)、リードパ、およびその組合せのMPTPマウスモデルのストライド長に対する効果の比較を示す、図9に示したデータのサブセットを示す棒グラフである。

10

【図12】図12は、実施例6に記載の、代表的なPDE7インヒビター(OM69)によってMPTP処理マウスのストライド長が長くなることを確認するために、パーキンソン病のMPTPマウスモデルにおいて行う実験を示すフロー図である。

【図13A】図13Aは、実施例7に記載のように、ビヒクル対照ジメチルアセトアミド：ポリエチレングリコール：メタンスルホン酸(DMA：PEG：MSA)では、単独で投与したとき、MPTP処理マウスのストライド長が改変されなかったことを示す棒グラフである。

【図13B】図13Bは、実施例7に記載のように、ビヒクル対照酒石酸(TA)では、単独で投与したとき、MPTP処理マウスのストライド長が改変されなかったことを示す棒グラフである。

20

【図14】図14は、実施例7に記載のように、代表的なPDE7阻害剤OM955(化合物2)によってMPTPマウスのストライド長が長くなり、0.5mg/kgの投与20分間後、ベースラインストライド長に完全に回復したことを示すインク足跡のMPTPマウスモデルのストライド長の試験を示す棒グラフである。

【図15A】図15Aは、実施例7に記載のように、1mg/kgのリードパでは投与20分間後、MPTPマウスのストライド長が有意なレベルまで長くないことを示すインク足跡のMPTPマウスモデルのストライド長の試験を示す棒グラフである。

【図15B】図15Bは、実施例7に記載のように、0.1mg/kgのOM955(化合物2)では、投与20分間後、MPTPマウスのストライド長が有意なレベルまで長くないことを示すインク足跡のMPTPマウスモデルのストライド長の試験を示す棒グラフである。

30

【図15C】図15Cは、実施例7に記載のように、0.1mg/kgのOM955(化合物2)と1mg/kgのリードパの組合せを投与したMPTP処理マウスが、投与20分間後、有意なレベルまでのストライド長の完全な回復を示したこと、したがって該組合せの相乗効果を示すインク足跡のMPTPマウスモデルのストライド長の試験を示す棒グラフである。

【図16】図16は、実施例7に記載のように、代表的なPDE7阻害剤OM956(化合物3)によってMPTP処理マウスのストライド長が長くなり、0.5mg/kgの投与20分間後、ベースラインストライド長に完全に回復したことを示すインク足跡のMPTPマウスモデルのストライド長の試験を示す棒グラフである。

40

【図17】図17は、実施例7に記載のように、代表的なPDE7阻害剤OM056(化合物4)によってMPTP処理マウスのストライド長が長くなり、0.05mg/kgの投与20分後、ベースラインストライド長に完全に回復したことを示すMPTPマウスモデルのインク足跡のストライド長の試験を示す棒グラフである。

【図18】図18は、代表的なPDE7阻害剤OM69(化合物1)によってMPTP処理マウスのストライド長が用量依存的に長くなることを示し、さらに、実施例6に記載のように、OM69とリードパの併用により、MPTP処理マウスのストライド長において相加的より大きな(すなわち、相乗的な)増大がもたらされることを示すインク足跡のMPTPマウスモデルのストライド長の試験を示す棒グラフである。

50

【発明を実施するための形態】

【0038】

詳細説明

本発明は、7型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE7）の選択的インヒターによって、パーキンソン病（PD）マウスの1-メチル、4-フェニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（MPTP）モデルにおいて運動機能の著しい改善がもたらされるという本発明者らによる驚くべき知見に基づく。MPTP動物モデルの使用により、本発明者らは、MPTP病変マウスにおける選択的PDE7阻害剤の投与は、このような動物において、L-ドパでの処置に匹敵する様式であるが、同等の応答レベルを達成するのに必要とされるL-ドパの投薬量と比べて驚くべき低投薬量でストライド長を回復させるのに有効であることを示した。さらに、本発明者らは、最適用量以下のL-ドパと選択的PDE7インヒターの組合せを一緒に投与すると、MPTP病変マウスのストライド長の正常値への回復において、相加的より大きな（すなわち、相乗的な）効果がもたらされることを示した。

10

【0039】

I. 定義

本明細書において特に定義しない限り、本明細書で使用する用語はすべて、本発明の技術分野の当業者によって理解され得るものと同じ意味を有する。以下の定義は、本発明を説明するために本明細書および特許請求の範囲で使用する用語に関する明確性を提供するために示す。

20

【0040】

本明細書で用いる場合、用語「神経系運動障害」は、ドーパミンシグナル伝達の不足または欠陥を特徴とする運動障害であって、異常な不随意運動、安静時振戦、筋肉の緊張力の変化、運動開始の困難性（運動緩徐）および／または姿勢安定における障害などの運動障害の病態と関連している1つ以上の運動異常によって臨床的に顕現されるものをいう。

【0041】

本明細書で用いる場合、用語「パーキンソン病」は、4つの主徴候：（1）安静時振戦；（2）硬直、（3）運動緩徐、および（4）姿勢反射障害を特色とする臨床症候群をいう。

【0042】

本明細書で用いる場合、用語「脳炎後パーキンソニズム」は、脳炎後に起こる、およびおそらく脳炎の結果として起こるパーキンソニズムをいう。

30

【0043】

本明細書で用いる場合、用語「パーキンソニズム」は、パーキンソン病の4つの主徴候：安静時振戦、筋肉の硬直、運動緩徐および姿勢反射の不足を特色とするパーキンソン病と類似した任意の神経系障害の一群をいう。

【0044】

本明細書で用いる場合、用語「運動緩徐」または「無動症」は、自動性または自発性運動が少ないことをいう。

【0045】

本明細書で用いる場合、用語「運動過剰症」または「ジスキネジー」は、過剰または異常な不随意運動をいう。

40

【0046】

本明細書で用いる場合、用語「振戦」は、比較的規則的な振動性運動であって、例えば、対立筋群の交代性収縮の結果生じ得るもの（例えば、パーキンソン振戦）をいう。

【0047】

本明細書で用いる場合、用語「ジストニー」は、運動終了時に持続性収縮を伴う不随意運動をいう。

【0048】

本明細書で用いる場合、用語「ドーパミン応答性ジストニー」は、持続性の筋収縮によ

50

って捻転性および反復性の運動または異常な姿勢が引き起こされる神経系運動障害をいい、これは、ドーパミンレベルを増大させる薬剤またはドーパミン作動性の経路によるシグナル伝達を向上させる薬剤によって緩和され得るものをいう。かかる障害は、パーキンソン病、若年性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、皮質大脳基底核の変性、一部の型の多系統萎縮症、またはDYT3 X連鎖劣性ジストニーパーキンソニズムと関連していることがあり得る。

【0049】

本明細書で用いる場合、用語「睡眠時周期性四肢運動」(PLMS)は、患者の脚が睡眠中、無意識に運動または痙攣する病状をいう。このような運動は睡眠障害をもたらし、この症候群が周期性四肢運動障害(PLMD)と称される。

10

【0050】

本明細書で用いる場合、用語「不穏下肢症候群」(RLS)は、特に夜間、通常、横になったとき(睡眠間)に起こり、脚の衝動的運動が促される脚の疼痛、灼熱感、蟻走感、またはもそもそ感を特徴とし、多くの場合、就寝または熟睡の困難性および睡眠中の脚の不随意の痙攣を伴う不明確な病態生理学の神経系障害をいう。

【0051】

本明細書で用いる場合、用語「シャイドレーガー症候群」は、起立性低血圧、自律神経機能障害、膀胱機能障害、およびパーキンソン様運動障害を特徴とする変質性の神経系障害をいう。

【0052】

20

本明細書で用いる場合、用語「ドーパミン作動剤」は、中枢神経系においてドーパミンによって媒介される効果を向上または模倣する機能を果たす薬剤をいい、ドーパミン(臨床的に有効な送達方法が開発された場合)、ドーパミン前駆体、例えば、L-ドーパ、ドーパミン補因子、ドーパミンを代謝する酵素のインヒビター、他のドーパミン受容体アゴニストおよび代謝によってドーパミン受容体アゴニストに変換される前駆体化合物、ならびにドーパミン再取込みインヒビターが挙げられる。

【0053】

本明細書で用いる場合、用語「ドーパミン受容体アゴニスト」は、ドーパミン受容体タンパク質ファミリーの1種類以上のサブタイプの活性化をもたらす任意の分子をいう。

【0054】

30

本明細書で用いる場合、用語「パーキンソン病の病態に関与していることがわかっている分子標的(1つまたは複数)」は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B)、ドーパミントランスポーター(DAT)、チロシンヒドロキシラーゼ、ドーパミン受容体、アデノシンA_{2A}受容体、およびガバペンチン受容体を包含する。

【0055】

本明細書で用いる場合、用語「ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている分子標的(1つまたは複数)」は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B)、ドーパミントランスポーター(DAT)、チロシンヒドロキシラーゼ、ドパデカルボキシラーゼ、ドーパミン受容体、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、γアミノ酪酸(GABA)受容体、アデニルシクラーゼ、プロテインキナーゼA(PKA)、ドーパミンおよび分子量32,000の環状AMP調節性リンタンパク質(DARPP32)、およびプロテインホスファターゼ-1を包含する。

40

【0056】

本明細書で用いる場合、用語「処置」は、疾患または障害の症状を低減、緩和、隠蔽または予防するための対症療法、ならびに処置対象の病状または症状の重症度の進行を予防、低減、停止または後退させるための治療を包含する。したがって、用語「処置」は、確立された病状もしくは症状の治療的医療処置および/または適切な場合は予防的投与の両方を含む。

50

【0057】

本明細書で用いる場合、用語「神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置すること」は、神経系運動障害と関連している1つ以上の運動異常を後退、軽減、改善または抑止することをいう。

【0058】

本明細書で用いる場合、用語「神経系運動障害を処置すること」は、(1) 神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置すること；および／または(2) 神経系運動障害を処置することを包含する。

【0059】

本明細書で用いる場合、用語「神経系障害を処置すること」は、(1) 神経系障害の病態と関連している運動異常を処置すること；および／または(2) 神経系障害を処置することを包含する。

10

【0060】

本明細書で用いる場合、用語「処置すること」はまた、その処置を必要とする被検体の病状に応じて、神経系運動障害を予防すること、または神経系運動障害の病態と関連している運動異常を予防すること、または神経系障害を予防すること、または神経系障害の病態と関連している運動異常（例えば、該運動異常もしくはそれと関連する任意の症状の発生）を予防すること、ならびに該運動異常の重症度を低減させること、または運動異常の再発を予防することを包含する。

【0061】

20

本明細書で用いる場合、用語「PDE7」は、これら2つの遺伝子(PDE7Aおよび／またはPDE7B)のいずれかまたは両方の転写物にコードされたあらゆる翻訳産物を一般的にいうために用いる。

【0062】

本明細書で用いる場合、用語「PDE7阻害剤」は、PDE7A、PDE7B、またはPDE7AとPDE7Bのホスホジエステラーゼ活性を直接または間接的に阻害またはブロックする化学物質化合物、ペプチドまたは核酸分子などの薬剤をいう。場合によっては、該薬剤は、PDE7タンパク質と直接結合または相互作用するものであり得る。PDE7に結合する薬剤は、任意の適当な手段によって、例えば、cAMPまたは基質リガンドとPDE7との結合を阻害することなどによってPDE7活性化を阻害またはブロックする機能を果たし得る。別の場合では、PDE7阻害剤は、PDE7タンパク質の発現を減少させることなどによってPDE7活性を間接的に阻害するものであり得る。

30

【0063】

本明細書で用いる場合、用語「哺乳動物被検体」は、あらゆる哺乳動物、例えばこれらに限定されないが、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウサギ、ブタおよび齧歯類を包含する。

【0064】

I I. 神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するためのPDE7阻害剤の使用

ドーパミン作動性系は、運動活性と運動一般の調節に大きく関与している。例えば、Tran, A. H. ら、PNAS 102: 2117-2122、2005年；Tran, A. H. ら、PNAS 99: 8986-8991、2002年を参照のこと。例えば、ドーパミン作動性の機能障害は、パーキンソン病、パーキンソニズム、不穏下肢症候群（「RLS」）、周期性四肢運動障害（PLMD）、睡眠時周期性四肢運動（「PLMS」）、および他の運動障害に重要な役割を果たしていることを示す証拠がある。パーキンソン病では、線条内でドーパミンが欠乏しており、これは、黒質と青斑核内における色素沈着ニューロンの減少、それに伴うドーパミンおよびノルエピネフリン神経伝達物質の減少に起因する。脳炎後パーキンソニズムでは、中脳が影響を受け、黒質ニューロンの減少を伴う。WynngaardenおよびSmith、Cecil Textbook of Medicine、第17版「Neurological and Behaviora

40

50

l Disease: 第5節: The Extrapyramidal Disorders: Parkinsonism」、1985年。

【0065】

線条および他の大脳基底核での比較的選択的なドーパミン枯渇により、大脳基底核－視床皮質運動ループの運動野において放電および同期化の増大および障害がもたらされると考えられている。WichmannおよびDeLong、Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress、第122章、「Neurocircuitry of Parkinson's Disease」、2002年。

【0066】

大脳基底核は、錐体路運動系内への主要な入力部の機能を果たす。大脳基底核は、5つの対になった核、例えば、尾状核、被殻、淡蒼球、視床下核および黒質を含む。視床下核は、間脳内に存在する。黒質は中脳内に存在する。尾状核、被殻および淡蒼球は、大脳半球内に存在し、集合的に線条体と称される。尾状核と被殻は集合的に線条体とみなされており、大脳基底核内への神経入力部の主要部位の機能を果たす。線条体は、大脳皮質のあらゆる部分からの、および視床の正中中心核からの求心性神経を受容する。線条体の主要出力部は、淡蒼球および黒質の網状帯部分に対するものである。黒質の背側部は、線条体に遠心性神経を送り出し（ドーパミン作動性の黒質線条体系の経路）、黒質の腹側部は、線条体からの神経線維を受容する。

【0067】

図1は、健常哺乳動物被検体の中脳内の大脳基底核における神経伝達経路を示し、興奮性経路を「+」とともに斜線矢印で示し、阻害性経路を「-」とともに白矢印で示す。図1に示すように、神経経路は、大脳基底核の出力経路の一群の機能的に関連している皮質下の核（これらには、淡蒼球外節（「GPe」）、淡蒼球内節（「Gpi」）、黒質緻密部（「SNc」）、および黒質網様部（「SNr」）が含まれる）を、線条体に接続している。また、図1は、視床下核（「STN」）をGPe、GpiおよびSNrに接続する経路を示す。図1に示すように、健常被検体では、SNc内のドーパミン産生細胞からのドーパミン（「DA」）は、ドーパミンD1受容体（「D1」）に興奮性シグナルを送り、これが活性化されると、阻害性シグナルがSNrに、および阻害性シグナルがGpiに送られる。さらに、図1に示すように、SNc内のドーパミン産生細胞からのDAはまた、阻害性シグナルをドーパミンD2受容体（「D2」）を送り、これによりD2受容体がGPeに阻害性シグナルを送ることが阻害される。

【0068】

パーキンソン病（「PD」）の顕著な病理学的特徴は、線条へと延びる黒質緻密部（SNc）内のドーパミン作動性ニューロンの変性である。Forno, L. S., J. Neuropathol Exp Neurol 55: 259-272、1996年。パーキンソン病の初期段階では、線条体の感覚運動領域内でドーパミン枯渇が非常に大きくなることが測定されており、初期の運動機能障害の顕現と整合する。Kish, S. J., N. Engl. J. Med. 378: 876-880、1988年。

PDおよびパーキンソニズム疾患では、SNc内のドーパミン産生細胞が減少し、線条体のドーパミン作動性シグナルの伝達の欠陥がもたらされる。DAは、通常、健常被検体におけるD1受容体を経由したSNrへの線条体の阻害性出力を活性化するため（図1に図示）、PDでは、この経路が減衰される。逆に、DAでは、健常被検体におけるD2受容体を経由したGPeへの線条体の阻害性出力が阻害されるため（図1に図示）、PDではこの経路が増幅される。したがって、PDにおける線条体へのドーパミン作動性シグナルの伝達の欠陥は、視床から皮質への興奮性経路の正味の阻害をもたらす正味の影響を有する。

【0069】

環状アデノシン一リン酸（cAMP）は、広範な細胞外刺激に対する細胞の生物学的応答を媒介するセカンドメッセンジャーである。適切なアゴニストが特定の細胞表面受容体

に結合するとアデニルシクラーゼが活性化され、アデノシン三リン酸（ATP）をcAMPに変換させる。細胞内のcAMPのアゴニスト誘導型作用は、主に、cAMP依存性プロテインキナーゼの作用によって媒介されると理論付けされる。cAMPの細胞内作用は、該ヌクレオチドを細胞外に輸送すること、または環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）による酵素的切断により3'-ホスホジエステル結合が加水分解されて、不活性代謝産物である5'-アデノシン一リン酸（5'-AMP）が形成されることのいずれかによって終結する。したがって、PDEの細胞内酵素ファミリーは、細胞内のcAMPレベルを調節する。

【0070】

図2Aは、健常被検体におけるドーパミン受容体活性化型経路の提案されているモデルを示す。図2Aに示すように、健常被検体では、黒質緻密部（SNc）内のドーパミン作動性ニューロン内で生成されるドーパミン（DA）（3本矢印で表示）がドーパミンD1受容体に結合して活性化させると、アデニルシクラーゼの活性化およびcAMPレベルの増大がもたらされる。cAMPは、細胞内シグナル伝達経路の下流エレメントのリン酸化をモジュレートするプロテインキナーゼA（「PKA」）を活性化させ、これによりニューロン活性化がもたらされる。図2Aに示すように、cAMPをその5'-リン酸（5'-AMP）に加水分解するPDE7によって、ドーパミン受容体活性化型細胞内シグナル伝達経路が下方調節または拮抗されると理論付けされる。

10

【0071】

図2Bは、パーキンソン病（PD）を有する未処置被検体におけるドーパミン受容体活性化型経路の提案されているモデルを示す。図2Bに示すように、PD被検体では、図1に関して記載のように、SNc内のドーパミン産生細胞が減少しているため、ドーパミン受容体（D1）との結合に利用可能なドーパミン（DA）の量が減少しており（健常被検体における3本矢印に対して1本矢印で表示）、線条へのドーパミン作動性シグナルの伝達の欠陥がもたらされる。PD被検体では、ドーパミンD1受容体に結合するDAのレベルが低く、該受容体の活性化の程度が低いことから、最小のアデニルシクラーゼ活性化およびcAMPレベルの増大の減衰がもたらされる。その結果、プロテインキナーゼA（「PKA」）活性化の程度が低くなり、それにより、細胞内シグナル伝達経路の下流エレメントのリン酸化の減少、およびニューロン活性化の程度の低下がもたらされる。図2Bに示すように、cAMPをその5'-リン酸（5'-AMP）に加水分解するPDE7によって、ドーパミン受容体活性化型細胞内シグナル伝達経路の量の減少がさらに下方調節または拮抗され、健常被検体と比べて低い活性化型PKAレベルおよびニューロン活性化の低減がもたらされると理論付けされる。

20

30

【0072】

図2Cは、PDE7阻害剤で処置されたパーキンソン病（PD）を有する被検体におけるドーパミン受容体活性化型経路の提案されているモデルを示す。図2Cに示すように、PD被検体では、図1に関して記載のように、SNc内のドーパミン産生細胞が減少しているため、ドーパミン受容体（D1）との結合に利用可能なドーパミン（DA）の量が減少しており（健常被検体における3本矢印に対して1本矢印で表示）、線条へのドーパミン作動性シグナルの伝達の欠陥がもたらされる。PD被検体では、ドーパミンD1受容体に結合するDAのレベルが低く、該受容体の活性化の程度が低いことから、最小のアデニルシクラーゼ活性化およびcAMPレベルの増大の減衰がもたらされる。しかしながら、さらに図2Cに示すように、PDE7酵素活性を阻害するのに有効なPDE7阻害剤の存在によりcAMPの加水分解がブロックされ、それにより細胞内cAMPレベルの程度が増大し、細胞内シグナル伝達経路の下流エレメントのリン酸化をモジュレートするプロテインキナーゼA（「PKA」）の活性化の程度が通常より大きくなり、ニューロン活性化の増大がもたらされる。

40

【0073】

図2A～2Cに示したドーパミンシグナル伝達モデルの裏づけにおいて、本発明者らは、PDE7の酵素活性を阻害するPDE7阻害剤の投与によって、パーキンソン病などの

50

運動障害の病態と関連している運動異常の改善がもたらされることを見出した。本明細書に示すデータは、PDE7インヒビターが四肢運動の回復に有効であること、（これは、MPTP処理マウスにおいて足跡ストライド長によって調べた）、およびMPTPマウスモデルにおいてPDE7インヒビターをLドーパと併用すると相乗効果が観察されることを示す。本発明者らによる驚くべき知見に基づき、PDE7は、脳内の、特に、移動運動と関連していることがわかっている領域内のシナプス後ドーパミンシグナル伝達において、ある役割を有すると考えられる。

【0074】

パーキンソン病に加え、大脳基底核の異常機能はまた、運動異常を伴う様々な神経系障害にも関与している。かかる神経系障害としては、不穏下肢症候群（Henning, W. 10
ら、Sleep 22:970-999、1999年）が挙げられる。したがって、本明細書に記載の試験に基づき、PDE7阻害剤は、かかる神経系運動障害に対して治療効果を有すると考えられる。

【0075】

したがって、理論に拘束されることを望まないが、PDE7阻害剤は、PDE7活性を阻害し、それにより大脳基底核内のcAMPの分解を抑制することにより、大脳基底核の異常機能（ドーパミン受容体シグナル伝達の欠乏）を特徴とする神経系障害、例えば、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、薬物誘導性パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害（PLMD）、睡眠時周期性四肢運動（PLMS）、および不穏下肢症候群（RLS）を処置するのに有用であり 20
得ると考えられる。したがって、PDE7阻害剤は、現在Lドーパ、他のドーパミンアゴニストもしくは前駆体または他のドーパミン作動剤で処置されている、運動異常を特徴とするこれらおよび他の神経系運動障害および神経系障害を処置するのに有用であり得ると考えられる。

【0076】

本発明の一部のある態様において、PDE7インヒビターは、神経系障害の病態（かかる障害が、ドーパミンシグナル伝達の欠陥または欠乏と関連しているもの、関連していないもののいずれであれ）と関連している運動異常を処置するために使用され、該PDE7 30
酵素活性のかかる障害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である。

【0077】

一部のある実施形態において、本発明は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法であって、その処置を必要とする患者に、PDE7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPDE7阻害剤を投与することを含み、該PDE7酵素活性のかかる障害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である方法を提供する。一部のある実施形態において、本発明は、PDE7の酵素活性を阻害するPDE7阻害剤を投与することを含む、運動障害（例えばこれに限定されないが、ドーパミン受容体細胞内シグナル伝達経路障害）の症状を改善する方法を提供する。一部のある実施形態において、神経系運動障害は、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能なものである。 40

【0078】

パーキンソン病

パーキンソニズムは、4つの主徴候：（1）安静時振戦；（2）硬直、（3）運動緩徐、および（4）姿勢反射障害からなる臨床症候群である。運動緩徐は、パーキンソニズムの症状と徴候の大部分を占める。パーキンソニズムは、以下の病因群：第1のパーキンソン病と称される障害、第2の後天的パーキンソニズム（薬物または毒素への曝露、脳卒中または脳炎の既往による）、および「パーキンソニズムープラス」症候群（パーキンソン病患者における眼球運動障害、起立性低血圧、小脳性運動失調または痴呆）に分類され得る。

【0079】

結果として線条内のドーパミン減少を伴う黒質の病変は、パーキンソニズムの運動緩徐症候群をもたらす。パーキンソン病では、黒質と青斑核内での色素沈着ニューロンの減少に続いて、ドーパミンとノルエピネフリン神経伝達物質の減少がみられる。

【0080】

PDの動物モデルは、全身性投与されたMPTP（1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン）により、ヒト、サルおよび齧歯類の黒質内の特定のニューロン細胞死亡が引き起こされるという偶然の知見に大きく依存している（Jakowec, M. W. ら、Comp. Med. 54（5）：497-513、2004年）。細胞死のパターンは、剖検時にPD患者で見られるものを連想させるものである。一般に使用されているパーキンソン病の動物モデルとしては、サルMPTPモデル、ラット6-OHDAモデル、およびマウスMPTPモデルが挙げられる。本明細書の実施例5～7に記載のように、MPTP病変PDマウスモデルは、MPTPによって誘発されるストライド長、グリッドステップ長、およびグリッド踏み外しの変化を低減または減弱させるために本発明の方法に有用なPDE7阻害剤の有効性を評価するために使用され得る（Tillerson, J. L. ら、Exp. Neurol. 178（1）：80-90、2002年）。

【0081】

実施例5～7に示すように、PDE7阻害剤は、MPTP処理マウスにおいて四肢運動を回復させるのに有効である。パーキンソン病の処置に対する現行のアプローチは、一般的にはドーパミン受容体アゴニストでの処置を伴うものであるが、本発明の方法は、cAMPレベルを増大させ、それによりPKA活性の増大をもたらすために、ドーパミンシグナル伝達が減弱した被検体におけるPDE7ホスホジエステラーゼ活性の阻害に関する。PDE7のインヒビターは、現行のPD薬と比べて利点を有し得るか、またはかかる薬物の必要レベルを低減し得ると理論付けされる。例えば、最も一般的なPD薬であるL-ドーパの長期使用は、重症なジスキネジーを引き起こす（Bezard, E. ら、Nat. Rev. Neurosci. 2（8）：577-88、2001年）。L-ドーパに代替されるPD薬はいずれも、この重篤な副作用が回避されるものであるのがよい。

【0082】

さらに、実施例5～7に示すように、PDE7阻害剤（1種類または複数種）とL-ドーパ、ドーパミン受容体アゴニストとの併用によって相乗効果がもたらされ、MPTP処理マウスの四肢運動において、さらに大きな改善がもたらされる。L-ドーパと併用して使用され、L-ドーパ用量の低減を可能にする薬物（PDE7阻害剤など）により、ジスキネジーの発症が遅延され得る。さらに、L-ドーパ療法に起因するドーパミンレベルの増大によって黒質緻密部ニューロンに対する酸化的損傷が増大し得るため、L-ドーパ用量の低減を可能にする薬剤（PDE7インヒビターなど）によって、該疾患の進行が遅延され得る。したがって、本発明のPDE7インヒビター（1種類または複数種）は、L-ドーパ、他のドーパミン受容体アゴニスト（1種類もしくは複数種）、ドーパミン受容体アゴニスト前駆体（1種類もしくは複数種）または他のドーパミン作動剤（1種類もしくは複数種）と併用して投与され得、併用投薬形態で、並行して（すなわち、同時に）、または逐次（例えば、ローテーションで）投与され得る。

【0083】

不穏下肢症候群（RLS）

不穏下肢症候群（RLS）は、これもドーパミン系が関与している一般的な神経系の病状である、RLSは感覚運動障害であり、主な必須診断基準は、（1）通常四肢に不快感を伴う脚の衝動的運動、（2）安静時または非活動時での症状の悪化、（3）運動による症状の改善；および（4）夕方または夜間での症状の出現または悪化である。Allen, R. P. ら、Sleep Med 4：101-119、2003年。補助的基準（これは、一般的だがRLS診断に必須ではない）としては、睡眠時周期性四肢運動（PLMS）の存在が挙げられ、これは睡眠時の下肢の不随意運動であり、多くの場合、連続的に少なくとも4回起こり、運動間隔は5～90秒である（Baierら、J. Neuro

10

20

30

40

50

logical Sciences 198:71-77、2002年)。RLSの他の補助的診断基準は、低用量のドーパミン作動性処置剤に対する応答性である。Allen, R. P. ら (前掲)。RLSとPLMSは、パーキンソン病および他の形態のパーキンソニズムの影響を受けた患者において高度に現れる。Poewe, W. ら、Neurology 63:S12-S16、2004年。

【0084】

RLSの発病機構は、ドーパミン作動性系の神経系機能障害を特徴とすることが確定された。ドーパミン作動性系は、機能画像化研究により (Turjanski, N. ら、Neurology 52:932-37、1999年)、ならびにヒトRLSおよびPLMSに対するドーパミン-アゴニスト処置剤の強い有効性により (Montplaisier, J. ら、Neurology 52:938-43、1999年; Trenkwalder, C. ら、Neurology 62:1391-97、2004年; および Walters, A. S. ら、Mov. Disord. 79:1414-23、2004年)、RLSに密接に結び付けられてきた。例えば、パーキンソン病を処置するために使用される以下の薬物: (1) DAアゴニスト: SinemetTM (L-ドパ、カルビドパ)、StalevoTM (L-ドパ、カルビドパ、エンタカポン)、PermaxTM (ペルゴリド)、ParlodelTM (プロモクリプチン); (2) D2、D3、D4アゴニスト: MirapexTM (プラミベキソール)、RequipTM (ロピニロール); (3) mAChアンタゴニスト: CogentinTM (ベンズトロピン)、ArtaneTM (トリヘキシフェニジル); (4) MAOIインヒビター: EldeprylTM (セレジリン)、および (5) COMTインヒビター: TasmarTM (トロカポン) に関する臨床試験でも、RLSに対する有効性が示された。例えば、Hentz J. G. ら、Mov Disord. 15(2):324-7 (2000年); Walters A. S. ら、Ann Neurol 24(3):455-8 (1988年); Trenkwalder C. ら、Neurology 62(8):1391-7 (2004年); Polo O. ら、Clin Neuropsychopharmacol 31(1):61 (2007年); Kohnen R. Sleep 22(8):1073-81 (1999年); および Shapiro C. Mov Disord. 17(2):398-401 (2002年) を参照のこと。

【0085】

本明細書に記載のMPTPマウスモデルは、パーキンソン病のモデルとして広く知られているが、これはまた、ドーパミン不足を特徴とする障害またはドーパミン受容体アゴニストに応答する障害 (例えば、不穏下肢症候群) も示す。したがって、MPTP処理動物で観察される応答は、実施例5~7に示すように (上記)、不穏下肢症候群、ならびにドーパミン不足を特徴とする他の運動障害、例えば、ドーパミン反応性ジストニア、シャイードレーガー症候群、睡眠時周期性四肢運動 (PLMS)、およびツレット症候群に対して転用可能であるとみなすことは妥当であり得る。

【0086】

周期性四肢運動障害 (PLMD) / 睡眠時周期性四肢運動 (PLMS)

周期性四肢運動障害 (PLMD) は、睡眠時周期性四肢運動 (PLMS) に副次的な睡眠障害を特徴とする症候群である。一般的にはRLSと関連しているが (Manconi M. ら、Sleep Med. 8(5):491-7 (2007年); Haba-Rubio J. ら、Neurophysiol Clin. 33(4):180-4 (2003年))、PLMDはまた、脊髄損傷 (De Mello M. T. ら、Spinal Cord. 42(4):218-21 (2004年))、ナルコレプシー (Hornyak M. ら、Sleep Med Rev. 10(3):169-77 (2006年))、他の睡眠障害 (Hornyak、2006年 (前掲))、Saletu M. ら、Hum Psychopharmacol. 16(2):177-187 (2001年))、または尿毒症 (Walker S. L. ら、Sleep 19(3):214-8 (1996年)) の状況においても観察され得る。

【0087】

PLMDは、特定不可能な原発性病態の非存在下で起こることがあり得る（Vetru gno R. ら、Neurol Sci. 28 Suppl 1：S9-S14（2007年）、Horyak、2006年。前掲）。このような状況のすべてにおいて、原因はドーパミンシグナル伝達の機能障害であることが、ロードパ（Wolkove N. ら、CMAJ. 176（10）：1449-54（2007年）、De Mello M. T. ら、2004年、前掲）またはドーパミン作動性アゴニスト（Manconi M. ら、Sleep Med. 8（5）：491-7（2007年）；Haba-Rubio J. ら、Neurophysiol Clin. 33（4）：180-4（2003年）、Saletu M. ら、Hum Psychopharmacol. 16（2）：177-187（2001年））による臨床的改善が観察されたことによって示されている。したがって、PLMDおよびPLMSは、ドーパミンシグナル伝達の機能障害を特徴とし、ロードパによる処置可能であるため、PDE7阻害剤の使用は、処置を必要とする被検体に、単独で、あるいはロードパまたは他のドーパミン受容体アゴニスト（1種類もしくは複数種）と併用（並行して、または逐次のいずれかで）のいずれかで投与すると、PLMDおよび／またはPLMSの処置に有用であり得ると考えられる。Baier P. C. ら、J Neurol Sci. 15；198（1-2）：71-7（2002年）に記載の高齢ラット動物モデルは、PLMSの処置に関するPDE7阻害剤の有効性を評価するために使用され得る。

10

【0088】

多系統萎縮症（例えば、シャイドレーガー症候群）

20

多系統萎縮症は、シャイドレーガー症候群、オリブ橋小脳萎縮、および線条体黒質の変性などの一群の進行性の神経変性の障害である。特徴的な症状としては、パーキンソン様運動異常、起立性低血圧、膀胱機能障害、および小脳機能障害が挙げられる（Vanacore N.、J Neural Transm. 112（12）：1605-12（2005年）。パーキンソン病との病理学的類似性が、これらの疾患の剖検被検物にαシヌクレインの沈着物があるという所見によって示唆されている（Yoshida M.、Neuropathology 27（5）：484-93（2007年）；Wenning G. K. ら、Acta Neuropathol. 109（2）：129-40（2005年）；Moore D. J. ら、Annu Rev Neurosci. 28：57-87（2005年）。パーキンソニズム症状の緩和に対する治療にはロードパが一般的に使用されており、応答率は33%～60%と推定される（Gilman S. ら、J Neural Transm. 112（12）：1687-94（2005年）；Colosimo C. ら、J Neural Transm. 112（12）：1695-704（2005年）。したがって、一部の多系統萎縮障害（例えば、シャイドレーガー症候群）はロードパで処置可能であるため、PDE7阻害剤の使用は、処置を必要とする被検体に、単独で、あるいはロードパまたは他のドーパミン受容体アゴニスト（1種類もしくは複数種）と併用（並行して、または逐次のいずれかで）のいずれかで投与すると、ドーパミン作動剤での処置に治療応答性である型の多系統萎縮障害（シャイドレーガー症候群など）の処置に有用であり得ると考えられる。MPTPモデルは、多系統萎縮症（例えば、シャイドレーガー症候群）の予測モデルであることが知られている。Stefanova N. ら、Trends Neurosci. 28（9）：501-6（2005年）。また、Stefanova N. ら、Trends Neurosci. 28（9）：501-6（2005年）に記載の多系統萎縮症の動物モデルは、多系統萎縮障害（シャイドレーガー症候群など）の処置に関するPDE7阻害剤の有効性を評価するためにも使用され得る。

30

40

【0089】

したがって、本明細書に記載の試験に基づき、PDE7阻害剤の使用は、処置を必要とする被検体に、単独で、あるいはドーパミン受容体アゴニスト（1種類または複数種）と併用（並行して、または逐次のいずれかで）のいずれかで投与すると、ドーパミン作動剤

50

(1種類または複数種)での処置に治療応答性である多系統萎縮障害(例えば、シャイ-ドレーガー症候群)の処置に有用であり得ると考えられる。

【0090】

ツレット症候群

ツレット症候群は神経発達障害であり、その顕著な症状は、常同的な運動および発声または「チック」である(Muller N. Dialogues Clin Neurosci. 9(2):161-71(2007年); Leckman JFら、J Child Neurol. 21(8):642-9(2006年))。この疾患における大脳基底核内のドーパミン作動性系の関与を示す解剖学および神経画像の証拠が存在する(Muller N. Dialogues Clin Neurosci. 9(2):161-71(2007年))。D2ドーパミン受容体をブロックする抗精神病薬は、ツレット症候群の支障性チックの処置に使用される薬物類型の一例であるが、ドーパミン受容体アゴニストペルゴリドを用いた二重盲検交差臨床試験では、この薬物がチックを有意に改善することが示された(Gilbert DLら、Neurology. 28;54(6):1310-5(2000年))。

【0091】

したがって、ツレット症候群は、ドーパミンシグナル伝達の機能障害を特徴とし、ドーパミンアゴニストであるペルゴリドで処置可能であるため、PDE7阻害剤の使用は、処置を必要とする被検体に、単独で、あるいはドーパミン受容体アゴニスト(1種類もしくは複数種)または他のドーパミン作動剤(1種類もしくは複数種)と併用(並行して、または逐次のいずれかで)のいずれかで投与すると、ツレット症候群の処置に有用であり得ると考えられる。

【0092】

ハンティングトン病

ハンティングトン病は、進行性で遺伝的に決定される致死性の神経系疾患であり、痙攣性運動(舞踏病)(これは重症度を増大させる)を特徴とし、認知機能障害を伴い、最終的に完全な不動および日常生活の活動における機能の低下に至る疾患である。線条内の中型有棘ニューロンの選択的減少は、顕著な病理学的特徴であり、舞踏病性運動の主な原因と考えられている(Standaert DG and Young AB in Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 第10版 McGraw-Hill New York 2001年;第22章、pp 562-564)。ハンティングトン病の進行速度を遅滞させる有用な薬物はなく、症状の改善に一貫して有用な薬物もほとんどない。最近の概説に、ハロペリドールなどの抗精神病剤は、舞踏病性運動に「場合によっては有用」と記載された。同概説には、L-ドパおよびドーパミンアゴニストプラミベキソールが、硬直の処置に「場合によっては有用」と記載された(Bonelli RMら、Curr Pharm Des. 12(21):2701-20、(2006年))。L-ドパまたはプラミベキソールが、パーキンソンズム症状が顕著なハンティングトン病の特定の異型(ウェストファル型)に有用であり得ることを示す報告がいくつかある(Bonelli RMら、Clin Neuropsychopharmacol. 25(1):58-60(2002年); Reuter I、J Neurol Neurosurg Psychiatry. 68(2):238-41(2000年))。しかしながら、対照比較臨床試験は行なわれなかった。したがって、PDE7阻害性化合物が、L-ドパ、他のドーパミンアゴニストもしくは前駆体、または他のドーパミン作動剤に応答性であるハンティングトン病患者に有用であり得る可能性がある。

【0093】

ドーパミン応答性ジストニー:

ドーパミン応答性ジストニー(DRD)は、早期に発症し、進行性で広く遺伝的に決定される神経系疾患であり、広汎性硬直および他のパーキンソン様症状を特徴とする疾患である。Segawa Mら、Adv Neurol. 14:215-33(1976年)

）。線条内ではドーパミン枯渇が観察されるが、神経末端は無傷である。DRDの主な原因は、テトラヒドロピオプテリンの合成における律速酵素であり、その後チロシンヒドロキシラーゼの必須補因子となる酵素GTPシクロヒドロラーゼの遺伝性欠乏（瀬川病）である。Ichinose Hら、J Biol Chem. 380(12):1355-64(1999年)。この欠乏により、線条体黒質末端内のドーパおよびドーパミンの枯渇がもたらされる。L-ドーパ/カルビドーパの組合せ（例えば、Sinemet）での処置は非常に好成績であり、この疾患の標準的医療法である。Jeon B、J Korean Med Sci. 12(4):269-79(1997年)。この疾患がL-ドーパに応答性であり、中型有棘ニューロンのドーパミンシグナル伝達経路が無傷であるため、本発明のPDE7阻害性化合物も、DRDの有効な処置剤であることが示され得ると考えられる。

10

【0094】

III. PDE7阻害剤

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ7型(PDE7)は、その一次アミノ酸配列と相違する酵素活性に基づいて、固有のファミリーと同定されている。PDE7(PDE7AおよびPDE7B)と同定されるPDE遺伝子は、cAMP特異的PDEをコードしている。PDE7の生化学的および薬理学的特性は、cGMPによっても他のPDEの選択的インヒビターによっても影響を受けない高親和性cAMP特異的PDE($K_m=0.2\mu M$)を示す。PDE7酵素はcAMPを選択的に分解し、相違するcAMP特異的PDEファミリーであるPDE4の選択的インヒビターであるロリプラムによって阻害されない酵素として特徴付けられている。PDE7ファミリーでは、2つのサブタイプ、PDE7A(Michael, T. ら、J Biol. Chem. 268(17):12925-12932、1993年; Han, P. ら、J Biol. Chem. 272(26):16152-16157、1997年)と、PDE7B(米国特許第6,146,876号; Gardner, C. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 272(1):186-192、2000年; およびSasaki, T. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 271(3):575-583、2000年)が同定されている。この2つの遺伝子の産物は、それらのC末端触媒ドメインにおいて70%の同一性を示す(Hetman J. M. ら、PNAS 97(1):472-476(2000年))。

20

30

【0095】

PDE7Aは、3つのスプライスバリエント(PDE7A1、PDE7A2およびPDE7A3)を有し、これらのバリエントは、N末端とC末端の両方でのオールタナティブスプライシングによって生成する(Bloom, T.J.、およびJ. A. Beavo、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:14188-14192、1996年)。転写物バリエント1であるPDE7Aのヌクレオチド配列は、公のデータベースにおいて受託番号NM_002603で利用可能である。ヒトPDE7A1タンパク質(配列番号:2、配列番号:1にコードされている)は、456個のアミノ酸を有し、還元SDS-PAGE上で、みかけ分子量53~55kDaの位置に泳動する。

【0096】

転写物バリエント2であるPDE7Aのヌクレオチド配列は、公のデータベースにおいて受託番号NM_002604で利用可能である。ヒトPDE7A2タンパク質(配列番号:4、配列番号:3にコードされている)は、424個のアミノ酸を有する。

40

【0097】

PDE7Aタンパク質は、カルボキシ末端に、他のcAMP加水分解性PDEの相似領域と有意な類似性(約23%相同性)を示す約270個のアミノ酸の領域を有する。この領域は、触媒ドメインとしての機能を果たす。このタンパク質のアミノ末端領域は、他のPDEのものとは異なり、おそらく、この酵素ファミリーに固有の相違する調節特性を媒介する。

【0098】

50

ヒトPDE7Bのヌクレオチド配列は、公のデータベースにおいて受託番号NM_018945で利用可能であり、配列番号：6（配列番号：7にコードされている）として示す。PDE7Bには、3つのスプライスバリエーションPDE7B1、PDE7B2およびPDE7B3が報告されている。PDE7Bは、WO01/62904、米国特許第6,146,876号にて公開されている。

【0099】

PDE7B2とPDE7B3はともに、固有のN末端配列を有する。ヒトPDE7B遺伝子産物は、還元SDS-PAGE上で、みかけ分子量53～55kDaを有する（Sasaki, T., Kotera, J., Omori, K., Biochemical J. 361:211-220, 2002年）。PDE7Aの場合と同様、PDE7Bは、すべてのPDEに共有する約270個のアミノ酸の有意に保存された領域をカルボキシ末端に有し、該領域は触媒ドメインとしての機能を果たす。PDE7Aタンパク質と同様、PDE7Bタンパク質のアミノ末端領域は、他と異なるものであり、おそらく、個々のPDEファミリーに固有の相違する調節特性の説明となる。PDE7Bタンパク質は、触媒ドメインにおいて、他のcAMP依存性PDEと相同性を示す（23%）。PDE7Bポリペプチドは、WO2004/044196によると、PDE7Aと61%相同である。

【0100】

また、PDE7は、哺乳動物被検体において、他のPDEファミリーと比べて固有に局在する。PDE7A発現は、解析されたほとんどの組織、例えば、脳、心臓、腎臓、骨格筋、脾臓および子宮で検出されている（Bloomら、PNAS 93:14188, 1996年）。脳内では、PDE7Aは、ニューロン細胞集団と非ニューロン細胞集団の両方に広く分布している（Miroら、Synapse 40:201, 2001年）。PDE7Aが脳内（例えば、大脳基底核および黒質）で広く発現されていることは、運動制御ならびに他の脳機能におけるPDE7Aの役割の理論的根拠を示す。

【0101】

PDE7A発現は、脳組織内で広く分布しているが、PDE7Bの脳内発現は、運動制御に関連する領域（線条など）に、より限定され、高度に富化されている（Reyes-Irisarriら、Neuroscience 132:1173, 2005年）。しかしながら、脳組織内にPDE7が存在しているにもかかわらず、本出願書類でデータを開示する前において、PDE7を、パーキンソン病などの任意の特定のCNS疾患と関連付けるデータはなかった。むしろ、PDE7インヒビターの使用は、低分子干渉RNA（siRNA）によるPDE7阻害によってT細胞増殖が調節され得るということを示す研究に基づき、免疫学的適用に着目されてきた。Rotella, D. P., Drug Discovery 2007, 22-23参照。

【0102】

図2A～2Cに示したドーパミンシグナル伝達モデルと整合して、PDE7AとPDE7Bの発現パターンはドーパミン作動性系のものと重複し、これは、PDE7が運動機能の調節に関与しているという理論を裏付ける。したがって、理論に拘束されることを望まないが、PDE7の阻害によるPDの処置がドーパミンシグナル伝達を追加刺激する機能を果たし、これは、ドーパミン受容体アゴニストに匹敵するPDを処置するための代替機序となり得ると考えられる。また、PDE7インヒビターは、1種類以上のドーパミン受容体アゴニストまたは他のドーパミン作動剤とともに（すなわち、併用して、同時に、または逐次）投与するための治療用薬剤として有用であり得ると考えられる。

【0103】

本発明の方法の実施において、PDE7のホスホジエステラーゼ活性を阻害する代表的なPDE7阻害剤としては、PDE7に結合してPDE7の酵素活性を阻害する分子（PDE7に結合して酵素活性を低下させる小分子インヒビターまたはブロックペプチド）、ならびにPDE7の発現を転写レベルおよび／または翻訳レベルで減少させる分子（PDE7アンチセンス核酸分子、PDE7特異的RNAi分子およびPDE7リボザイムなど）が挙げられ、それにより、PDE7がcAMPを切断するのを妨げる。PDE7阻害剤

は、主療法剤として単独で、または他の治療剤（ドーパミン受容体アゴニストなど）と併用して、上記のような治療上の有益性を強化するための補助的療法剤として使用され得る。

【0104】

PDE7の阻害は、本発明の方法によるPDE7阻害剤の投与の結果として生じる以下の変化：cAMP内の3'-ホスホジエステル結合のPDE7依存性酵素的切断による5'-アデノシンーリン酸（5'-AMP）の形成（例えば、実施例1に記載のようにして測定される）の阻害、PDE7の遺伝子またはタンパク質の発現レベルの低下（例えば、遺伝子発現解析（例えば、RT-PCR解析）またはタンパク質解析（例えば、ウエスタンブロット）によって測定される）の少なくとも1つを特徴とする。

10

【0105】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A、PDE7B、またはPDE7AとPDE7Bの両方の発現を阻害する分子または組成物、例えば、標的PDE7の遺伝子（1つまたは複数）に対応する細胞内mRNAおよび／またはゲノムDNAと、その転写および／または翻訳が阻害されるように特異的にハイブリダイズするアンチセンスまたは低分子の阻害性ヌクレオチド（例えば、siRNA）、あるいは標的PDE7のmRNAを特異的に切断するリボザイムなどである。

【0106】

PDE7阻害剤の効力

一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7阻害剤は、 $IC_{50} \leq 1 \mu M$ 、好ましくは約0.1 μM 以下の IC_{50} で、PDE7（PDE7A、PDE7B、またはPDE7AとPDE7B）の酵素活性を阻害するのに充分効力のある化合物である。一実施形態において、PDE7阻害剤は、約0.1～約500 nMの IC_{50} でPDE7（PDE7A、PDE7B、またはPDE7AとPDE7B）の酵素活性を阻害するのに充分効力のあるものである。一実施形態において、PDE7阻害剤は、約1～約100 nMの IC_{50} でPDE7（PDE7A、PDE7B、またはPDE7AとPDE7B）の酵素活性を阻害するのに効力のあるものである。

20

【0107】

PDE7（PDE7AまたはPDE7B）阻害剤に関する IC_{50} を求めるための代表的な方法は、本明細書の実施例1に示しており、Bardelleら、Anal Biochem 15:275(2):148-55(1999年)に開示されたScintillation Proximity Assay (SPA) など、当該技術分野でよく知られている。

30

【0108】

PDE7AまたはPDE7B選択的阻害剤

一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターはPDE7A阻害剤である。一実施形態において、PDE7A阻害剤は、約0.1～約500 nMの IC_{50} でPDE7Aの酵素活性を阻害するのに効力のあるものである。一実施形態において、PDE7Aインヒビターは、約1～約100 nMの IC_{50} を有する。PDE7Aインヒビターの IC_{50} を求めるのに好適なアッセイは、バキュロウイルス系で発現させた組換えヒトPDE7A2酵素を使用するものである。このアッセイ法は、Bardelleら（前掲）によって報告されたSPAアッセイの変形型である。PDE7A阻害を測定するための例示的なアッセイを実施例1に示す。

40

【0109】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7Aに対してアイソザイム選択的活性を示す。PDE7A選択的阻害剤は、PDE7A活性をPDE7B活性よりも、少なくとも2倍大きく低下させ、より好ましくは少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍大きく低下させる。一部のある実施形態において、PDE7A阻害剤は、任意の他のPDE（PDE1～6、7B、および8～11）の酵素活性よりもPDE7A活性の阻害に関して、少なくとも10倍（例えば、少なく

50

とも20倍、または少なくとも50倍、または少なくとも100倍) 選択的な阻害剤である。

【0110】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターはPDE7Bインヒビターである。PDE7Bの発現が限定的であること、および運動制御に関連する脳領域(例えば、線条)における発現が高レベルであることから、副作用が少なくなる可能性があるため、PDE7Bインヒビターは、パーキンソン病などの神経系運動障害の処置に有用であり得る。

【0111】

一実施形態において、PDE7Bインヒビターは、約0.1~約500nMのIC₅₀を有する。一実施形態において、PDE7B阻害剤は、約0.1~約500nMのIC₅₀でPDE7Bの酵素活性を阻害するのに充分効力のあるものである。一実施形態において、PDE7Bインヒビターは、約1~約100nMのIC₅₀を有する。PDE7BインヒビターのIC₅₀の測定方法は、Bardelleら(前掲)に開示されたアッセイなど、当該技術分野でよく知られている。PDE7AB阻害を測定するための例示的なアッセイを実施例1に示す。

【0112】

一部のある実施形態において、PDE7インヒビターは、PDE7Bに対してアイソザイム選択的活性を示すものである。PDE7B選択的阻害剤は、PDE7B活性をPDE7A活性よりも、少なくとも2倍大きく低下させ、より好ましくは少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍大きく低下させる。一部のある実施形態において、PDE7B阻害剤は、任意の他のPDE(PDE1~6、7A、および8~11)の酵素活性よりもPDE7B活性の阻害に関して、少なくとも10倍(例えば、少なくとも20倍、または少なくとも50倍、または少なくとも100倍)選択的な阻害剤である。

【0113】

他のPDEと比較したPDE7選択性

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の5倍より大きい(例えば、少なくとも10倍、少なくとも20倍、または少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE1B活性の阻害に関するIC₅₀を有する。別の言い方をすると、PDE7インヒビターは、PDE7AまたはPDE7B(PDE7AまたはPDE7BのうちPDE7インヒビターが最も効果を有する方のアイソザイム)の活性の阻害において、PDE1Bの活性の阻害よりも(5倍、10倍、20倍、50倍または100倍)大きな効力がある。本明細書の解釈上では、一例として、この性質は、さらにより単純に、PDE7インヒビターはPDE7の活性の阻害においてPDE1Bの活性の阻害よりも(5倍、10倍、20倍、50倍または100倍)大きな効力があると表現され得る。

【0114】

PDE7とPDE1Bの両方の二重阻害によって、運動障害の処置においてさらなる有益性が付与され得る。これは、マウスにおけるPDE1B遺伝子の欠失によってドーパミンの代謝が刺激され、動物がドーパミン作動性アゴニストの効果に感作されたという報告に基づく(Siuciakら、Neuropharmacology 53(1):113-23(2007年))。

【0115】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の5倍より大きい(例えば、少なくとも10倍、または少なくとも20倍、または少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE10活性の阻害に関するIC₅₀を有する。PDE7とPDE10の二重阻害によって、運動障害の処置においてさらなる有益性が付与され得る。これは、PDE10の選択的インヒビターによって、線条においてcAMPレベルの増大が引き起こ

されるという報告に基づく (Siuciak J. A. ら、Neuropharmacology 51 (2) : 386-96 (2006年))。

【0116】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きい(例えば、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE3活性の阻害に関するIC₅₀を有する。これは、心不全患者への選択的PDE3インヒビターの投与によって死亡率の増加が示されたためである(Packer M. ら、N Engl J Med. 325 (21) : 1468-75 (1991年))。

【0117】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きい(例えば、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有する。これは、マウスにおけるPDE4遺伝子の1つの欠失によって心筋症がもたらされることが示されたためである(Lehnart S. E. ら、Cell 123 (1) : 25-35 (2005年))。

【0118】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きい(例えば、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE3活性とPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有する。

【0119】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きい(例えば、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE8活性の阻害に関するIC₅₀を有する。

【0120】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きい(例えば、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍の)PDE4活性とPDE8活性の阻害に関するIC₅₀を有する。この実施形態によれば、cAMPを特異的／優先的に加水分解するPDEファミリーがPDE4、PDE7およびPDE8を含むことがわかる。

【0121】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方の10倍より大きいPDE1、PDE2、PDE3、PDE4およびPDE8、PDE10およびPDE11の活性の阻害に関するIC₅₀を有する。この実施形態によれば、cAMPを特異的／優先的に加水分解するPDEファミリーがPDE4、PDE7およびPDE8を含むこと、ならびにPDE1、PDE2、PDE3、PDE10およびPDE11ファミリーがcAMPとcGMPの両方に対して相当な活性を示すことがわかる。

【0122】

一部のある実施形態において、PDE阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関するIC₅₀とPDE7B活性の阻害に関するIC₅₀の小さい方が、PDE1～6およびPDE8～11酵素ファミリーからの任意の他のPDE酵素の阻害に関して該薬剤が有するIC₅₀の10分の1より小さい(例えば、20分の1、50分の1、または100分の1である)選択的PDE7インヒビターである。

【0123】

選択的PDE7インヒビターは、例えば、薬剤がPDE7(PDE7A、PDE7BまたはPDE7AとPDE7B)酵素活性を阻害する能力を、該薬剤がその他のPDEファ

10

20

30

40

50

ミリーのPDE酵素を阻害する能力と比較することにより同定され得る。例えば、薬剤は、PDE7活性を阻害する能力と、PDE1、PDE2、PDE3、PDE4、PDE5、PDE6、PDE8、PDE9、PDE10およびPDE11を阻害する能力についてアッセイされ得る。薬剤がPDE7酵素活性を阻害する能力を、該薬剤がその他のPDEファミリーのPDE酵素を阻害する能力を比較するための例示的な方法を本明細書の実施例2に示す。PDE7の IC_{50} 阻害（すなわち、PDE7AまたはPDE7Bの感度の高い方）に対する各PDE（1～6および8～11）アイソザイムの IC_{50} 阻害の比は、標準的なインビトロ、インビボまたはエキソビボアッセイ（本明細書に記載のものなど）によって測定され得る。

【0124】

神経系運動障害に関与していることがわかっている他の非PDE分子標的と比べたPDE7選択性

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7に対して選択的であり、神経系運動障害の病態に関与していることがわかっているか、関与していると考えられる非PDE分子標的に対して実質的に不活性である。一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関する IC_{50} とPDE7B活性の阻害に関する IC_{50} の小さい方が、(i)パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害(PLMD)、睡眠時周期性四肢運動(PLMS)、および不穏下肢症候群(RLS)からなる群より選択される神経系運動障害の病態に関与していることがわかっている、あるいは(ii)該障害を処置するのに治療上有効である他の薬物（1種類もしくは複数種）が作用する他の分子標的における活性の阻害に関して該薬剤が有する IC_{50} における活性の2分の1より小さい（5分の1、10分の1より小さいなど、例えば、20分の1より小さい、50分の1より小さい、または100分の1より小さい）PDE7阻害剤である。

【0125】

他の実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7に対して選択的であり、パーキンソン病の病態に関与していることがわかっている非PDE分子標的に対して実質的に不活性である。一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関する IC_{50} とPDE7B活性の阻害に関する IC_{50} の小さい方が、(i)パーキンソン病の病態に関与していることがわかっている（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B)、ドーパミントランスポーター(DAT)、チロシンヒドロキシラーゼ、ドーパミン受容体、アデノシン A_{2A} 受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体、 γ アミノ酪酸(GABA)受容体およびガバペンチン受容体など）、または(ii)パーキンソン病を処置するのに治療上有効である他の薬物（1種類もしくは複数種）が作用する

他の分子標的における活性の阻害に関して該薬剤が有する IC_{50} の2分の1より小さい（5分の1、10分の1より小さい、20分の1より小さい、50分の1より小さい、または100分の1より小さい）PDE7阻害剤である。薬剤がPDE7酵素活性を阻害する能力を、該薬剤がパーキンソン病の病態に関与していることがわかっている他の分子標的を阻害する能力と比較するための例示的な方法を、本明細書の実施例4に示す。

【0126】

他の実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7に対して選択的であり、ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている非PDE分子標的に対して実質的に不活性である。一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7A活性の阻害に関する IC_{50} とPDE7B活性の阻害に関する IC_{50} の小さい方が、ドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている他の分子標的（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B)、ドーパミントランスポーター(DAT)、チロシンヒドロキシラーゼ、ドパデカルボキシラーゼ、ドーパミン受容体、アデニリルシクラーゼ、プロテインキナーゼA(PKA)、ドー

パミンおよび分子量 32,000 の環状 AMP 調節性 リンタンパク質 (DARPP32)、ならびにプロテインホスファターゼ 1 など) における活性の阻害に関して該薬剤が有する IC_{50} の 2 分の 1 より小さい (5 分の 1、10 分の 1 より小さいなど、例えば、20 分の 1 より小さい、50 分の 1 より小さい、または 100 分の 1 より小さい) PDE7 阻害剤である。薬剤が PDE7 酵素活性を阻害する能力を、該薬剤がドーパミンシグナル伝達経路と関連していることがわかっている他の分子標的を阻害する能力と比較するための例示的な方法を、本明細書の実施例 4 に示す。

【0127】

PDE7 阻害剤の型

PDE7 阻害剤は、任意の型の薬剤、例えば、限定されないが、化学物質化合物、タンパク質もしくはポリペプチド、ペプチド模倣物、核酸分子、またはリボザイムであり得る。一部のある実施形態において、PDE7 阻害剤は、小さい分子量 (すなわち、約 450 g 未満/モル) を有する小分子インヒビター (天然物質と合成物質を包含する)、例えば、ペプチド、ペプチド模倣物および非ペプチドインヒビター (化学物質化合物など) などである。

【0128】

化学物質化合物：

本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターには、慣用的な経路 (例えば、経口、筋肉内、皮下、経皮、口腔経由、静脈内など) によって血流中に投与され、最終的に、血管系を経由して血液脳関門を通過して脳内に輸送されて PDE7 を阻害する薬剤が包含される。したがって、このような投与方法のためには、PDE7 インヒビターは、血液脳関門を通過できるものである。血液脳関門を通過できる以下に記載の PDE インヒビター (例えば、約 450 g 未満/モルの分子量を有し、十分に親油性であるもの) は、血流中で最終的に該インヒビターが脳に輸送される経路によって投与すると、本発明の方法に有用である。

【0129】

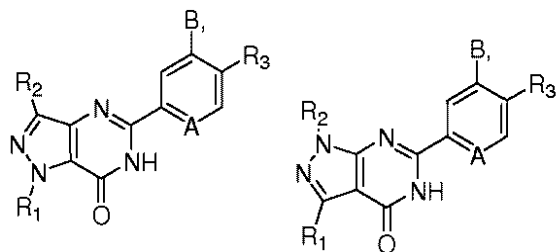
以下は、本発明の方法に有用な例示的な PDE7 インヒビターの説明である。

【0130】

一実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、EP1454897、WO2003/053975、および US20050148604 (各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる) に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、式：

【0131】

【化 1】



【0132】

を有する。

【0133】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0134】

A は、N または CR_4 を表す、

B は、水素原子またはハロゲン原子を表す、

R_1 は、任意選択的に置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキルまたは tert-ブチルを表す

10

20

30

40

50

す、

R_2 は、水素、メチル、またはエチルを表す、

R_3 は、水素、ニトロ、シアノまたはハロゲン原子、 NR_5R_6 、 $C(=X)R_7$ 、 $SO_2NR_5R_6$ 、 OR_8 、 $NR_8CONR_5R_6$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、ヘテロアリアル基、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルケニル、または任意選択的に置換された飽和もしくは不飽和のヘテロシクロアルキルを表す、

R_4 は、水素、または所望により 1 個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシを表す、

R_5 および R_6 は同じか、または異なっており、水素原子、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、または任意選択的に置換されたアシルを表すか、あるいは、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、またはホモピペラジニル（これらの基は各々、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、OH、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 CO_2H 、 NR_5R_6 、オキソ基、 NR_9COR_7 、もしくは $C(=O)R_7$ で任意選択的に置換されたものである）を形成しており、

R_7 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、 OR_8 、または NR_5R_6 を表す、

R_8 は、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基、または任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを表す、

R_9 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す、

X は、O、S または NH を表す。

【0135】

上記の化合物に関して、「任意選択的に置換された」は、任意選択的に置換された直鎖状、分枝鎖状もしくは環状のアルキル基（メチル、エチル、プロピルまたはシクロヘキシルなど）；ヒドロキシル基；シアノ基；アルコキシ基（メトキシまたはエトキシなど）；任意選択的に置換されたアミノ基（アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノなど）；任意選択的に置換されたアシル基（アセチルまたはプロピオニルなど）；カルボキシル基；任意選択的に置換されたアリアル基（フェニルまたはナフチルなど）；任意選択的に置換されたヘテロアリアル基（ピリジニル、チアゾリル、イミダゾリル、またはピラジニルなど）；任意選択的に置換された飽和もしくは不飽和のヘテロシクロアルキル基（ピペラジニルまたはモルホニルなど）；任意選択的に置換されたカルバモイル基；任意選択的に置換されたアミド基；ハロゲン原子（塩素、フッ素または臭素など）；ニトロ基；任意選択的に置換されたスルホン基；任意選択的に置換されたスルホニルアミド基；オキソ基；ウレア基；および任意選択的に置換された直鎖状、分枝鎖状もしくは環状のアルケニル基（エテニル、プロペニルまたはシクロヘキセニルなど）をいう。

【0136】

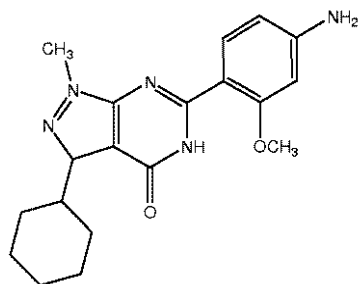
R^3 としてのヘテロアリアル基の例としては、2～8 個の炭素原子を有し、酸素原子、窒素原子またはイオウ原子からなる 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員の単環式ヘテロアリアル基、および互いに縮合された同一または異なる 2 つ以上のかかる単環式化合物を含む多環式ヘテロアリアル基が挙げられ、該単環式および多環式のヘテロアリアル基の例は、ピロール、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、およびテトラゾリルである。

【0137】

一実施形態において、本発明に有用な PDE7 インヒビターは、式：

【0138】

【化 2】



化合物1.

10

【0139】

を有する。

【0140】

選択されたPDEの阻害における化合物1の活性を実施例1および2に示す。MPTPパーキンソンモデルにおける化合物1の有効性を実施例5および6に示す。

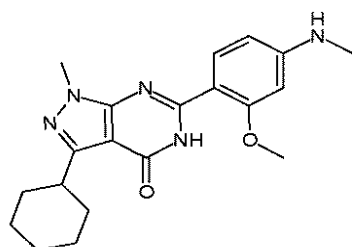
【0141】

他の一部のある実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

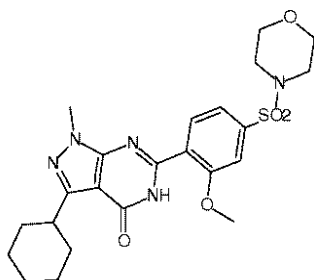
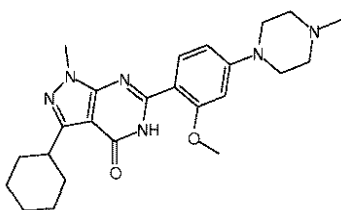
【0142】

【化 3】

20



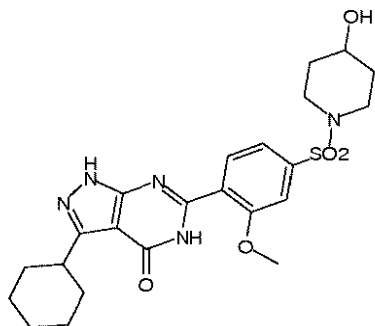
30



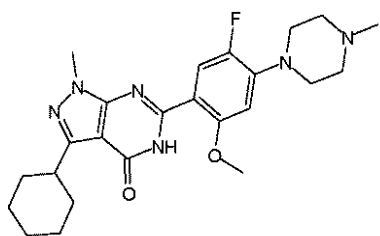
40

【0143】

【化 4】



10



【 0 1 4 4 】

20

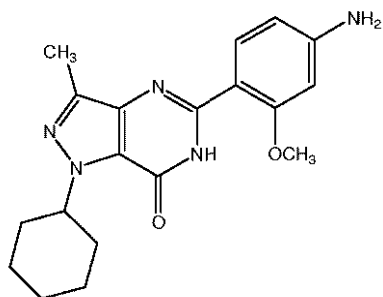
を有する。

【 0 1 4 5 】

別の実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、式：

【 0 1 4 6 】

【化 5】



30

化合物 2.

【 0 1 4 7 】

を有する。

【 0 1 4 8 】

選択された P D E の阻害における化合物 2 の活性を実施例 1 および 2 に示す。M P T P パーキンソンモデルにおける化合物 2 の有効性を実施例 7 に示す。

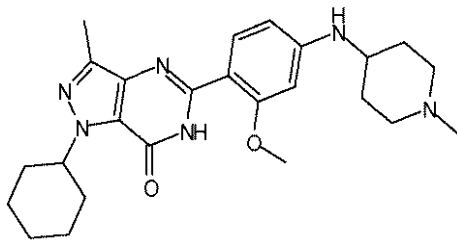
【 0 1 4 9 】

40

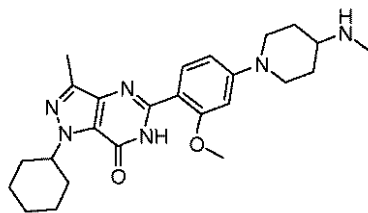
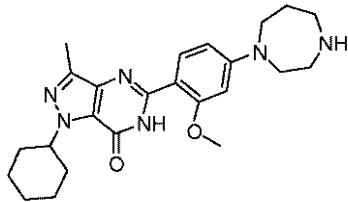
他の実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、式：

【 0 1 5 0 】

【化 6】



10



20

【0151】

を有する。

【0152】

上記の化合物の調製は、EP1454897、WO2003/053975、およびUS20050148604に記載されている。

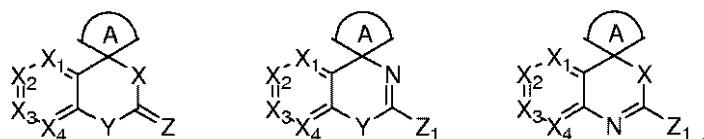
【0153】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、US2002/0198198、WO2002/076953、WO2002/074754、WO2006/092691、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4623-4626、およびBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4627-4631(各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる)に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

30

【0154】

【化 7】



40

【0155】

を有する。

【0156】

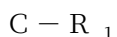
上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0157】

(a) X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は同じか、または異なっており、

50

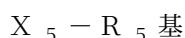
N (ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 基のうち同時に窒素原子を表すのは2つ以下であるものとする) または



から選択され、式中、 R_1 は、

Q_1 、または

低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニル (これらの基は、非置換であるか、または1個もしくは数個の Q_2 基で置換されたものである) ;



から選択され、式中、 X_5 は、以下のものから選択される:

単結合、

低級アルキレン、低級アルケニレン、または低級アルキニレン (O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたもの、これらの基の炭素原子は、非置換であるか、または SR_6 、 OR_6 、 NR_6 、 R_7 、 $=O$ 、 $=S$ 、もしくは $=NR_6$ から選択される1個または同一もしくは異なる数個の基で置換されたものであり、式中、 R_6 および R_7 は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、

R_5 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル ($C(=O)$ あるいは O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたもの)、シクロアルケニル ($C(=O)$ あるいは O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたもの)、または二環式基から選択され、これらの基は、非置換であるか、または Q_3 、ヘテロアリール、もしくは Q_3 で任意選択的に置換された低級アルキルから選択される1個もしくは数個の基で置換されたものであり、

ここで、 Q_1 、 Q_2 および Q_3 は同じか、または異なっており、

水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 SO_3H 、 $P(=O)(OH)_2$ 、 OR_2 、 $OC(=O)R_2$ 、 $C(=O)OR_2$ 、 SR_2 、 $S(=O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $Q-R_2$ 、 $Q-NR_3R_4$ 、 $NR_2-Q-NR_3R_4$ 、または NR_3-Q-R_2 から選択され、式中、 Q は、 $C(=NR)$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または SO_2 から選択され、 R は、水素または低級アルキルから選択され、 R_2 、 R_3 および R_4 は同じか、または異なっており、

水素、 $C(=O)$ で任意選択的に分断された低級アルキル、 $(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_n$ -シクロアルキル ($C(=O)$ で、または O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたものであり、式中、 n は、0、1、2、3もしくは4から選択される整数である) から選択され、

これらの基は、非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、 CN 、 CH_3 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 $C(=O)NH SO_2CH_3$ 、 OR_6 、 $COOR_6$ 、 $C(=O)R_6$ 、 NR_6R_7 、 $C(=O)NR_6R_7$ 、もしくは $SO_2NR_6R_7$ から選択される1個もしくは数個の基で置換されたものであり、式中、 R_6 および R_7 は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、 OR 、 $COOR$ もしくは NR_8 から選択される1個もしくは2個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 R および R_8 は、水素または低級アルキルであり、

R_6 および R_7 および/または R_3 および R_4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に4~8員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくは N から選択される1個または2個のヘテロ原子を含むものであってもよく、以下のもので置換されたものであってもよい:

4~8員の複素環、該複素環は、 O 、 S または N から選択される1個または2個のヘテロ原子を含むものであってもよく、低級アルキルで置換されたものであってもよい、または、

低級アルキル、該低級アルキルは、 OR' 、 $NR'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ も

10

20

30

40

50

しくは COOR' で任意選択的に置換されたものであり、式中、 R' および R'' は同じか、または異なっており、 H 、低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、 OR もしくは COOR で任意選択的に置換されたものであり、式中、 R は、水素または低級アルキルであり、 R' および R'' は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～8 員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、 O 、 S または N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むものであってもよい；あるいは、

(b) X は、 O 、 S または NR_9 であり、式中、 R_9 は、水素、 CN 、 OH 、 NH_2 、低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニルから選択され、これらの基は、非置換であるか、あるいは O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 アリール、ヘテロアリール、 OR_{10} 、または $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ で置換されたものであり、式中、 R_{10} および R_{11} は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択される；

10

(c) Y は、 O 、 S または $\text{N}-\text{R}_{12}$ から選択され、式中、 R_{12} は、水素、 CN 、 OH 、 NH_2 、低級アルキル、低級アルケニル、または低級アルキニルから選択され、これらの基は、非置換であるか、あるいは O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 アリール、ヘテロアリール、 OR_{10} 、または $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ で置換されたものであり、式中、 R_{10} および R_{11} は同じか、または異なっており、水素または低級アルキルから選択される；

20

(d) Z は、 $\text{CH}-\text{NO}_2$ 、 O 、 S または NR_{13} から選択され、式中、 R_{13} は、水素、 CN 、 OH 、 NH_2 、アリール、ヘテロアリール、または、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 OR_{14} 、または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、非置換であるか、または OR_{14} もしくは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ から選択される同じか、もしくは異なる 1 個もしくは数個の基で置換されたものであり、

30

R_{14} および R_{15} は、独立して、水素もしくは低級アルキルから選択されるか、または R_{14} および R_{15} は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～8 員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、 O 、 S または N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むものであり得、低級アルキルで置換されたものであってもよい；

(e) Z_1 は、 H 、 CH_3 、または $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ から選択され、式中、 R_{16} および R_{17} は同じか、または異なっており、水素、 CN 、アリール、ヘテロアリール、または、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 SO_2 もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 OR_{14} 、または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、非置換であるか、または OR_{14} もしくは $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ から選択される 1 個もしくは数個の基で置換されたものであり、

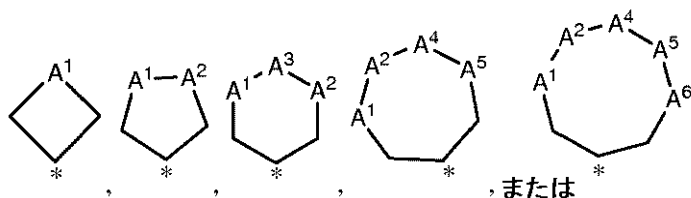
40

R_{14} および R_{15} は、水素または低級アルキルから選択され、 R_{14} および R_{15} および/または R_{16} および R_{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～8 員の複素環を形成していてもよく、該複素環は、 O 、 S または N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むものであり得、低級アルキルで置換されたものであってもよい；

(f) A は、

【0158】

【化 8】



【0159】

から選択される環であり、

式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 および A_6 は同じか、または異なっており、O、S、C、C(=O)、SO、SO₂ または NR₁₈ から選択され、式中、R₁₈ は、水素、アリール、ヘテロアリール、または、O、S、S(=O)、SO₂ もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、SO₂ もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、非置換であるか、あるいはアリール、ヘテロアリール、または、O、S、S(=O)、SO₂ もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキル、または、O、S、S(=O)、SO₂ もしくは N から選択される 1 個もしくは数個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルケニル、または、CN、NR₁₉R₂₀、C(=O)NR₁₉R₂₀、OR₁₉、C(=O)R₁₉ または C(=O)OR₁₉ で置換されたものであり、式中、R₁₉ および R₂₀ は同一か、または異なっており、水素または低級アルキルから選択される；

* は、環 A と X および / または Y を含む主骨格環に共有される炭素原子を表す；

環 A の各炭素原子は、非置換であるか、または低級アルキル (OR₂₁、NR₂₁R₂₂、COOR₂₁、もしくは CONR₂₁R₂₂ で任意選択的に置換されたもの)、低級ハロアルキル、CN、F、=O、SO₂NR₁₉R₂₀、OR₁₉、SR₁₉、C(=O)OR₁₉、C(=O)NR₁₉R₂₀、または NR₁₉R₂₀ から選択される同一もしくは異なる 1 個もしくは 2 個の基で置換されたものであり、式中、R₁₉ および R₂₀ は同一か、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、該低級アルキルは、OR₂₁、NR₂₁R₂₂、COOR₂₁ または CONR₂₁R₂₂ で任意選択的に置換されたものであり、式中、R₂₁ および R₂₂ は同一か、または異なっており、水素または低級アルキルから選択され、R₁₉ および R₂₀ および / または R₂₁ および R₂₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4～8 員の複素環を形成していてもよい；

隣接していない環 A の 2 つの原子は、2、3 または 4 個の炭素原子の鎖で連結されたものであり得、該鎖は、O、S または N から選択される 1 個のヘテロ原子で分断されたものであってもよい；ただし、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 および A_6 基のうち同時にヘテロ原子を表すのは 2 つ以下であるものとする；ならびに

その互変異性体形態、そのラセミ形態、その異性体、およびその薬学的に許容され得る誘導体である。

【0160】

上記の化合物に関して、ハロゲンとしては、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが挙げられる。好ましいハロゲンは F および Cl である。低級アルキルとしては、1～6 個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖の炭素鎖が挙げられる。かかるアルキル基の例としては、メチル、エチル、イソプロピル、および tert-ブチルが挙げられる。低級アルケニルとしては、2～6 個の炭素原子と少なくとも 1 つの二重結合を有する直鎖および分枝鎖の炭化水素基が挙げられる。かかるアルケニル基の例は、エチニル、3-ブチン-1-イル、2-エチニルブチル、および 3-ヘキセン-1-イルである。低級アルキニルとしては、2～6 個の炭素原子と少なくとも 1 つの三重結合を有する直鎖および分枝鎖の炭化水素基が挙げられる。かかるアルキニル基の例は、エチニル、3-ブチン-1-イル、プロピニル、2-ブチン-1-イル、および 3-ペンチン-1-イルである。低級ハロ

アルキルとしては、1個または数個のハロゲンで置換された上記規定の低級アルキルが挙げられる。ハロアルキルの一例はトリフルオロメチルである。アリールは、6～10個の炭素原子を含む芳香族炭素環という理解されたい。アリール基の一例はフェニルである。ヘテロアリールとしては、5～10個の環内原子を有し、そのうち1～4個が独立してO、SおよびNからなる群より選択される芳香族環が挙げられる。代表的なヘテロアリール基は、5または6員の芳香族環内に1、2、3または4個のヘテロ原子を有するものである。かかる基の例は、テトラゾール、ピリジル、およびチエニルである。代表的なシクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含むものである。かかる基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルである。用語「分断された」は、主鎖において、炭素原子がヘテロ原子または本明細書において規定した基で置き換えられていることを意味する。例えば、「C(=O)またはO、S、S(=O)、SO₂もしくはN」から選択される1個のヘテロ原子で任意選択的に分断されたシクロアルキルまたはシクロアルケニル」において、用語「分断された」は、C(=O)またはヘテロ原子が環の炭素原子の代わりに存在するものであり得ることを意味する。かかる基の例は、モルホリンまたはピペラジンである。シクロアルケニルとしては、少なくとも1つの二重結合を含む3～10員のシクロアルキルが挙げられる。複素環としては、上記規定のヘテロアリール、およびO、S、S(=O)、SO₂もしくはNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子で分断された上記規定のシクロアルキルまたはシクロアルケニルが挙げられる。二環式置換基は、アリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルから選択される同じまたは異なる2つの環が、互いに縮合されて前記二環式置換基を形成したものをいう。二環式置換基の一例はインドリルである。

10

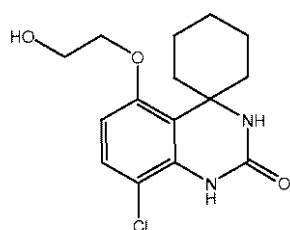
20

【0161】

一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0162】

【化9】



化合物 3.

30

【0163】

を有する。

【0164】

選択されたPDEの阻害における化合物3の活性を実施例1および2に示す。MPTPパーキンソンモデルにおける化合物3の有効性を実施例7に示す。

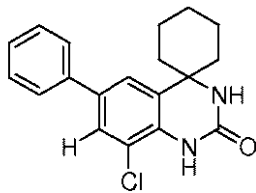
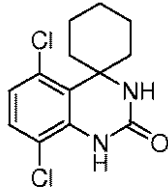
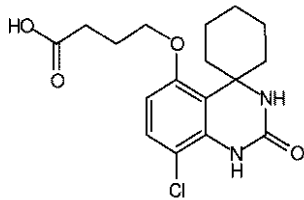
【0165】

他の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

40

【0166】

【化 10】



10

20

【0167】

を有する。

【0168】

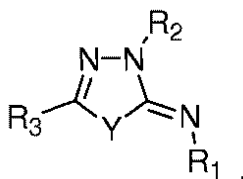
上記の化合物の調製は、US2002/0198198、WO2002/076953、WO2002/074754、WO2006/092691、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4623-4626、およびBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4627-4631に記載されている。

【0169】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、EP1193261、WO2002/28847、US20030045557、米国特許第7,122,565号、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4607-4613、およびBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4615-4621(各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる)に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0170】

【化 11】



30

40

【0171】

を有する。

【0172】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

50

【0173】

YはSまたはOである；

R₁は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、または多環式基である；各々は、1個または同一もしくは異なる数個のX₁－R₄基で任意選択的に置換されており、式中、X₁は、単結合、低級アルキレン、C₂～C₆アルケニレン、シクロアルキレン、アリーレン、または二価の複素環であり、R₄は、以下の(1)～(3)である：

(1) H、=O、NO₂、CN、ハロゲン、低級ハロアルキル、低級アルキル、カルボン酸バイオイソスター；

(2) COOR₅、C(=O)R₅、C(=S)R₅、SO₂R₅、SOR₅、SO₃R₅、SR₅、OR₅； 10

(3) C(=O)NR₇R₈、C(=S)NR₇R₈、C(=CH－NO₂)NR₇R₈、C(=N－CN)NR₇R₈、C(=N－SO₂NH₂)NR₇R₈、C(=NR₇)NHR₈、C(=NR₇)R₈、C(=NR₉)NHR₈、C(=NR₉)R₈、SO₂NR₇R₈、またはNR₇R₈、式中、R₇およびR₈は同じか、または異なっており、OH、R₅、R₆、C(=O)NR₅R₆、C(=O)R₅、SO₂R₅、C(=NR₉)NHR₁₀、C(=NR₉)R₁₀、C(=CH－NO₂)NR₉R₁₀、C(=N－SO₂NH₂)NR₉R₁₀、C(=N－CN)NR₉R₁₀、もしくはC(=S)NR₉R₁₀から選択される；

R₂は、低級アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールである；各々は、以下の(1)～(3)から選択される1個または同じか、もしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものである； 20

(1) H、カルボン酸バイオイソスター、低級ハロアルキル、ハロゲン、

(2) COOR₅、OR₅、SO₂R₅、

(3) SO₂NR₁₁R₁₂、C(=O)NR₁₁R₁₂、NR₁₁R₁₂、式中、R₁₁およびR₁₂は同じか、または異なっており、OH、R₅、R₆、C(=O)NR₅R₆、C(=O)R₅、SO₂R₅、C(=S)NR₉R₁₀、C(=CH－NO₂)NR₉R₁₀、C(=N－CN)NR₉R₁₀、C(=N－SO₂NH₂)NR₉R₁₀、C(=NR₉)NHR₁₀、もしくはC(=NR₉)R₁₀から選択される； 30

R₃は、X₂－R'₃であり、式中、X₂は、単結合であるか、またはC₁～C₄アルキレン、C₂～C₆アルケニレン、C₂～C₆アルキニレンから選択される基であり、各々の基は、以下の(1)～(3)から選択される1個または同じか、もしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものである；

(1) H、C₁～C₃アルキル、C₃～C₄シクロアルキル、アリール、複素環、=O、CN、

(2) OR₅、=NR₅；もしくは

(3) NR₁₃R₁₄、式中、R₁₃およびR₁₄は同じか、または異なっており、R₅、R₆、C(=O)NR₅R₆、C(=O)R₅、SO₂R₅、C(=S)NR₉R₁₀、C(=CH－NO₂)NR₉R₁₀、C(=NR₉)NHR₁₀、もしくはC(=NR₉)R₁₀から選択される； 40

R'₃は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環、または多環式基である；各々は、1個もしくは数個のX₃－R₁₇基で任意選択的に置換されており、式中、X₃は、単結合、低級アルキレン、C₂～C₆アルケニレン、C₂～C₆アルキニレン、シクロアルキレン、アリーレン、二価の複素環または二価の多環式基であり、R₁₇は、以下の(1)～(4)である：

(1) H、=O、NO₂、CN、低級ハロアルキル、ハロゲン、カルボン酸バイオイソスター、シクロアルキル、

(2) COOR₅、C(=O)R₅、C(=S)R₅、SO₂R₅、SOR₅、SO₃R₅、SR₅、OR₅； 50

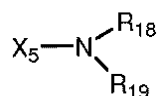
(3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=S)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$ 、 $SO_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=NR_{15})NHR_{16}$ 、 $C(=NR_{15})R_{16}$ 、 $C(=NR_9)NHR_{16}$ 、 $C(=NR_9)R_{16}$ 、もしくは $NR_{15}R_{16}$ 、式中、 R_{15} および R_{16} は同じか、もしくは異なっており、 OH 、 R_5 、 R_6 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SO_2R_5 、 $C(=S)NR_9R_{10}$ 、 $C(=CH-N\overline{O}_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ 、 $C(=N-S\overline{O}_2NH_2)NR_9R_{10}$ 、 $C(=NR_9)NHR_{10}$ または $C(=NR_9)R_{10}$ から選択される、

(4) 1個もしくは数個の R_5 基で任意選択的に置換された複素環；

式中、 R_5 および R_6 は同じか、または異なっており、 H 、低級アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 X_4 -シクロアルキル、 X_4 -シクロアルケニル、 X_4 -アリール、 X_4 -複素環または X_4 -多環式基から選択され、式中、 X_4 は、単結合、低級アルキレン、または $C_2 \sim C_6$ アルケニレンである；各々は、ハロゲン、 $=O$ 、 $COOR_{20}$ 、 CN 、 OR_{20} 、 OR_{20} で任意選択的に置換された O -低級アルキル、 $C(=O)$ -低級アルキル、低級ハロアルキル、

【0174】

【化12】



【0175】

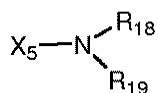
(式中、 X_5 は、単結合または低級アルキレンであり、 R_{18} 、 R_{19} および R_{20} は、同じか、または異なっており、 H または低級アルキルから選択される)；

X_6 -複素環、 X_6 -アリール、 X_6 -シクロアルキル、 X_6 -シクロアルケニル、または X_6 -多環式基から選択される1個または同じか、もしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 X_6 は、単結合または低級アルキレンであり、これらの基は、ハロゲン、 $COOR_{21}$ 、 OR_{21} 、または $(CH_2)_nNR_{21}R_{22}$ から選択される1個または同一もしくは異なる数個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、 n は、0、1、または2であり、 R_{21} および R_{22} は同じか、または異なっており、 H または低級アルキルから選択される；

R_9 は、 H 、 CN 、 OH 、低級アルキル、 O -低級アルキル、アリール、複素環、 SO_2NH_2 、または

【0176】

【化13】



【0177】

(式中、 X_5 は、単結合または低級アルキレンであり、 R_{18} および R_{19} は同じか、または異なっており、 H または低級アルキルから選択される)から選択される；

R_{10} は、水素、低級アルキル、シクロプロピル、または複素環から選択される；

またはその薬学的に許容され得る誘導体である。

【0178】

上記の化合物に関して、アリールは、環状構造内には炭素原子のみが含まれ、その数は5～10個である不飽和炭素環をいい、フェニル、ナフチル、またはテトラヒドロナフチルが挙げられる。複素環は、環状構造内に1～7個の炭素原子を含有し、また、環状構造内に窒素、酸素またはイオウなどの少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは、窒素、イオウおよび酸素原子から選択される同一または異なる1～4個のヘテロ原子を含む不飽和

10

20

30

40

50

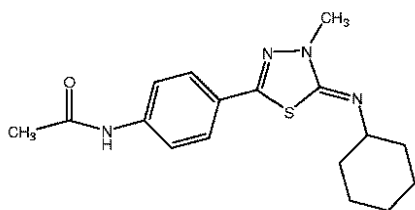
または飽和の単環をいう。好適な複素環としては、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、2-および3-フラニル、2-および3-チエニル、2-ピリジル、2-および3-ピラニル、ヒドロキシピリジル、ピラゾリル、イソキサゾリル、テトラゾール、イミダゾール、トリアゾールなどが挙げられる。多環式基は、アリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル基から選択される同一または異なる少なくとも2つの環を含み、互いに縮合されて、前記多環式基（2-および3-ベンゾチエニル、2-および3-ベンゾフラニル、2-インドリル、2-および3-キノリニル、アクリジニル、キナゾリニル、インドリルベンゾ〔1, 3〕ジオキサリル、および9-チオキサントニルなど）を形成したものである。二環式基は、アリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルから選択される同じまたは異なる2つの環が、互いに縮合されて前記二環式基を形成したものをいう。ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素をいう。低級アルキルは、1～6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖のアルキルをいう。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル、n-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。アルケニルは、1個または数個の二重結合、好ましくは1個または2個の二重結合を含む直鎖または分枝鎖の不飽和炭素原子鎖をいう。アルキニルは、1個または数個の三重結合、好ましくは1個または2個の三重結合を含む直鎖または分枝鎖の不飽和炭素原子鎖をいう。低級ハロアルキルは、1個または数個のハロゲンで置換された低級アルキルをいう。好ましい低級アルキニルハロアルキル基としては、ペルハロアルキル基（ CF_3 など）が挙げられる。シクロアルキルは、3～10個の炭素原子を含む飽和単環式炭素環をいい、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。シクロアルケニルは、3～10個の炭素原子を含む不飽和単環式炭素環をいう。好適なシクロアルケニルの例は、3-シクロヘキセン、および3-シクロヘプテンである。カルボン酸バイオイソスターは、古典的な意味を有するものである、一般的なカルボン酸バイオイソスターは、テトラゾール-5-イル、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ 、イソキサゾール-3-イル、ヒドロキシチアジアゾリル、スルホンアミド、スルホニルカルボキサミド、ホスホン酸、ホスホンアミド、ホスフィン酸、スルホン酸、アシルスルホンアミド、メルカプトアゾール、アシルシアナミドである。

【0179】

一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0180】

【化14】



化合物 4.

【0181】

を有する。

【0182】

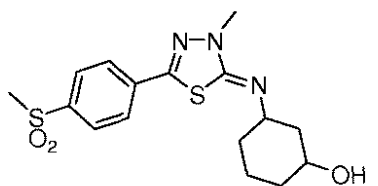
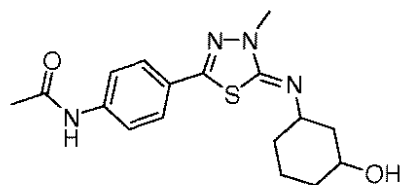
いくつかのPDEの阻害における化合物4の活性を実施例1および2に示す。MPTPパーキンソンモデルにおける化合物4の有効性を実施例7に示す。

【0183】

他の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0184】

【化 1 5】



10

【0185】

を有する。

【0186】

上記の化合物の調製は、EP1193261、WO02/28847、US20030045557、米国特許第7,122,565号、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4607-4613、およびBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004)4615-4621に記載されている。

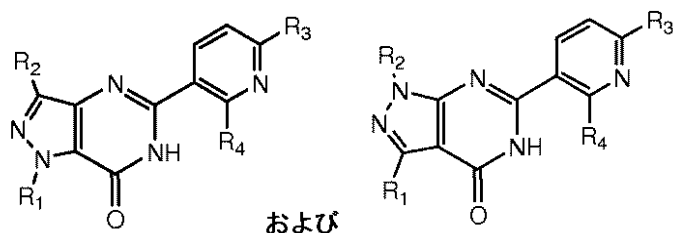
20

【0187】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO2004/111054、US20060128728、およびUS20070270419（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0188】

【化 1 6】



30

【0189】

を有する。

【0190】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

40

【0191】

R₁ は、置換もしくは非置換のC₃～₈シクロアルキル基またはtert-ブチル基である；

R₂ は、水素原子またはC₁～₃アルキル基である；

R₃ は、NR₅R₆、C(=O)R₇、またはS(O)₀～₂R₈基である；

R₄ は、水素原子であるか、または非置換もしくは1個以上のフッ素原子で置換されたC₁～₃アルコキシル基である；

R₅ および R₆ は同じか、または互いに異なっており、水素原子、置換もしくは非置換のC₁～₆アルキル基、置換もしくは非置換のアシル基、置換もしくは非置換のヘテロシ

50

クロアルキル基、および置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル環 (R_5 および R_6 に結合している窒素原子とともに形成) ;

R_7 は、 OR_9 または NR_5R_6 基である ;

R_8 は、水素原子、ハロゲン原子、 NR_5R_6 基、置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル基、または置換もしくは非置換のアリール基である ;

R_9 は、水素原子であるか、または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル基である ;

またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

【0192】

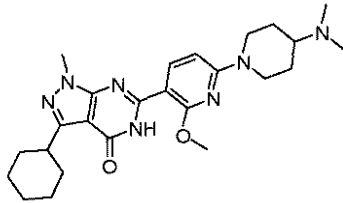
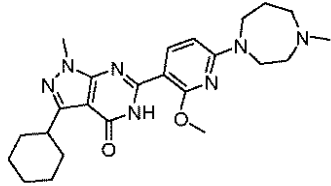
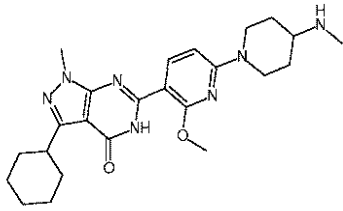
上記の化合物に関して、用語「 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」には、1～3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基が含まれる。用語「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基」には、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルなどが含まれる。用語「ヘテロシクロアルキル基」は、同じまたは異なる1～4個のヘテロ原子(酸素、窒素またはイオウ原子)を含む3～7員の複素環式基であり、例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニルおよびアゼチジニルが挙げられ得る。用語「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基」は、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。用語「アシル基」は、1～8個の炭素原子を有するアシル基を意味する。用語「アリール基」は、6～12個の炭素原子を有するフェニル、ナフチル、ビフェニル基であり、用語「ヘテロアリール基」は、2～8個の炭素原子と、同じまたは異なる1～4個のヘテロ原子(酸素、窒素、イオウ原子)とを含む5～7員の単環式またはその多環式基である。例としては、ピロール、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラゾリルピリダジニルおよびピリミジニルが挙げられる。「置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基」の好適な置換基の例としては、ヒドロキシ基およびハロゲン原子が挙げられ、「置換または非置換のアシル基」の好適な置換基の例としては、ハロゲン原子およびニトロ基が挙げられる。さらに、「置換または非置換のアリール基」の好適な置換基の例としては、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン原子、アミノ基、アシル基、アミド基、ヒドロキシ基、アシルアミノ基、カルボキシ基およびスルホニル基が挙げられる。「置換または非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基」の好適な置換基の例は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ基およびオキシ基であり、「置換または非置換のヘテロシクロアルキル基」の好適な置換基の例としては、カルボキシ基、アシル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ヒドロキシ基、オキシ基、エチレンジオキシ基、メチル基、エチル基およびヒドロキシエチル基が挙げられ得る。

【0193】

他の実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、式：

【0194】

【化 1 7】

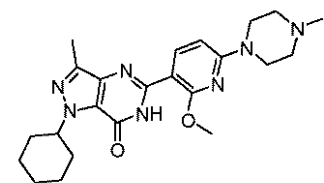
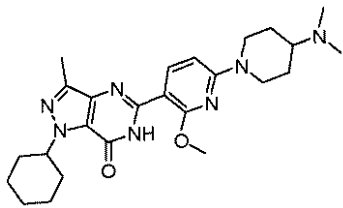
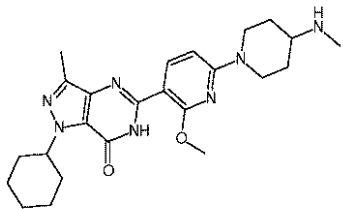


10

20

【 0 1 9 5】

【化 1 8】



30

40

【 0 1 9 6】

を有する。

【 0 1 9 7】

上記の化合物の調製は、WO 2004/111054、US 20060128728、およびUS 20070270419に記載されている。

【 0 1 9 8】

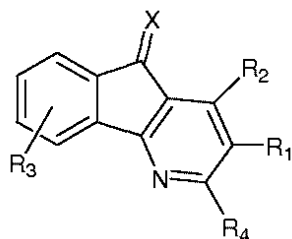
別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,903,109号、US 20040082578、WO 2003/088963、およ

50

びUS20060154949（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0199】

【化19】



10

【0200】

を有する。

【0201】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0202】

(a) R_1 は、以下の(i)～(vi)からなる群より選択される：

(i) $CO R_5$ 、式中、 R_5 は、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアリールアルキルから選択され；該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基上の置換基は、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、フェニルアセチルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、p-トシルオキシ、メシルオキシ、アミノ、シアノ、カルボアルコキシ、または $NR_{20}R_{21}$ から選択され、式中、 R_{20} および R_{21} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ベンジル、またはアリールからなる群より選択される；

20

(ii) $COOR_6$ 、式中、 R_6 は、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアリールアルキルから選択され；該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基上の置換基は、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、フェニルアセチルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、p-トシルオキシ、メシルオキシ、アミノ、シアノ、カルボアルコキシ、または $NR_{20}R_{21}$ から選択され、式中、 R_{20} および R_{21} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ベンジル、またはアリールからなる群より選択される；

30

(iii) シアノ；

(iv) R_4 とともに形成されたラクトンまたはラクタム；

(v) $CONR_7R_8$ 、式中、 R_7 および R_8 は、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルキルカルボニル、カルボキシル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され；該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アルキルカルボニル、カルボキシル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル基は、カルボキシル、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキサム酸、スルホンアミド、スルホニル、ヒドロキシ、チオール、アルコキシ、もしくはアリールアルキルで置換されたものであってもよい；

40

あるいは、 R_7 および R_8 は、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成している；

(vi) 任意選択的に置換されたヘテロアリール基を含むカルボン酸エステルまたはカルボン酸バイオイソスター；

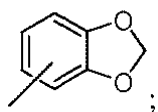
(b) R_2 は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアリール、

50

任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルからなる群より選択され、該ヘテロシクリルは、1, 3-ジオキソランもしくはフランであるか、または R_2 は

【0203】

【化20】



【0204】

である；

(c) R_3 は、独立して、以下の (i) ~ (iii) からなる群より選択される 1 ~ 4 個の基である；

(i) 水素、ハロ、 $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、アリールアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 8$ カルボン酸塩、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル；

(ii) $NR_{10}R_{11}$ 、式中、 R_{10} および R_{11} は、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、アリールアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、カルボキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルから選択されるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成している；

(iii) $NR_{12}COR_{13}$ 、式中、 R_{12} は、水素またはアルキルから選択され、 R_{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシル、カルボキシアルキル、 $R_{30}R_{31}N(CH_2)_p$ 、 $R_{30}R_{31}NCO(CH_2)_p$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルから選択されるか、または R_{12} および R_{13} はカルボニル基と一緒にあって、カルボニル含有ヘテロシクリル基を形成しており、式中、 R_{30} および R_{31} は、独立して、H、OH、アルキルおよびアルコキシから選択され、 p は 1 ~ 6 の整数であり、該アルキル基は、カルボキシル、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキサム酸、スルホンアミド、スルホニル、ヒドロキシ、チオール、アルコキシ、またはアリールアルキルで置換されたものであってもよい；

(d) R_4 は、(i) 水素、(ii) $C_1 \sim 3$ 直鎖または分枝鎖アルキル、(iii) ベンジル、および (iv) $NR_{13}R_{14}$ (式中、 R_{13} および R_{14} は、独立して、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される) からなる群より選択され；該 $C_1 \sim 3$ アルキルおよびベンジル基は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 8$ カルボン酸塩、アミノ、 $NR_{13}R_{14}$ 、アリール、およびヘテロアリールから選択される 1 つ以上の基で任意選択的に置換されている；ならびに

(e) X は、S および O から選択される；

ならびにその薬学的に許容され得る塩、エステルおよびプロドラッグ形態である。

【0205】

択一的な一実施形態において、 R_1 、 R_3 および R_4 は上記のとおりであり、 R_2 は、 $NR_{15}R_{16}$ であり、式中、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 8$ 直鎖または分枝鎖アルキル、アリールアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択されるか、または R_{15} および R_{16} は、それらが結合している窒素と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成している。

【0206】

10

20

30

40

50

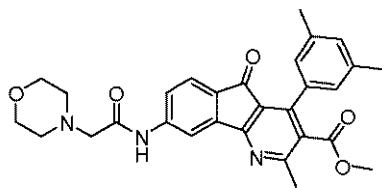
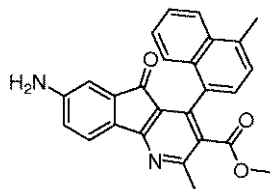
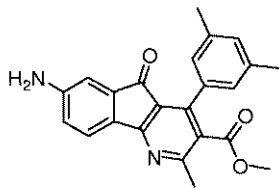
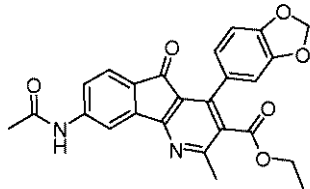
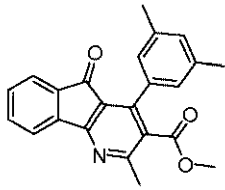
上記の化合物に関して、「アルキル」は、直鎖、環状および分枝鎖のアルキルをいう。アルキル基は、1つ以上の基で任意選択的に置換されたものであってもよく、該1つ以上の基は、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_8$ アルキル)アミノ、(モノー、ジー、トリー、およびペルー)ハロアルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-CO-O-、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-CO-NH-、カルボキサミド、ヒドロキサム酸、スルホンアミド、スルホニル、チオール、アリール、アリール($C_1 \sim C_8$)アルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールなどである。用語「バイオイソスター」は、「広く類似した生物学的性質をもたらす化学的および物理的性質を有する基または分子」と定義されている(Bur 10
ger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M. E. Wolff編、第5版、第1巻、1995年、第785頁)。用語「アシル」は、本明細書で用いる場合、単独使用または置換基群の一部としての使用いずれの場合も、有機酸からヒドロキシ基を除去することによって誘導される2~6個の炭素原子を有する有機基(分枝鎖または直鎖)を意味する。「アリール」または「Ar」は、単独使用または置換基群の一部としての使用いずれの場合も、炭素環式芳香族基であり、限定されないが、フェニル、1-または2-ナフチルなどが挙げられる。該炭素環式芳香族基は、該基上の水素原子の1~5個の独立した置換によって、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_8$ アルキル)アミノ、(モノー、ジー、トリー、およびペルー)ハロアルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-CO-O-、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-CO-NH-、またはカルボキサミドで置換されたものであってもよい。アリール基の実例としては、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、ベンジル、ベンゾイルオキシフェニル、カルボエトキシフェニル、アセチルフェニル、エトキシフェニル、フェノキシフェニル、ヒドロキシフェニル、カルボキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシエチルフェニル、アセトアミドフェニル、トリル、キシリル、ジメチルカルバミルフェニルなどが挙げられる。用語「ヘテロアリール」は、5~10 30
個の環内原子を有する環状の完全不飽和基であって、その環内原子の1つがS、OおよびNから選択され；0~2個の環内原子が独立してS、OおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子であり；残りの環内原子が炭素であるものをいう。該基は分子の残部に、いずれの環内原子を介して接続されていてもよい。用語「複素環」、「複素環式」および「複素環」は、任意選択的に置換された完全または部分飽和の環式基、例えば、4~7員の単環式、7~11員の二環式、または10~15員の三環式の環系であって、少なくとも1つの炭素原子を含む環内に少なくとも1個のヘテロ原子を有するものをいう。ヘテロ原子を含む複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有するものであり得、また、該窒素およびイオウヘテロ原子は、任意選択的に酸化されたものであってもよい。該窒素原子は、任意選択的に第4級化されたものであってもよい。該複素環式基は、いずれのヘテロ原子または炭素原子で結合されていてもよい。 40

【0207】

他の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0208】

【化 2 1】



10

20

30

【0209】

を有する。

【0210】

上記の化合物の調製は、米国特許第6,903,109号、US20040082578、WO2003/088963、およびUS20060154949に記載されている。

【0211】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,958,328号、WO2002/085894、およびUS20030212089（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。これらのPDE7インヒビターは、R₁がカルボン酸エステルまたはカルボン酸バイオイソスターでないこと以外は、上記のもの（例えば、米国特許第6,903,109号）と同じ式を有する。このような化合物の調製は、米国特許第6,958,328号、US20030212089、およびWO2002/085894に記載されている。

40

【0212】

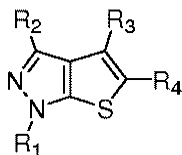
別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO2006/004040およびEP1775298（各々、引用によりその全体が明示的に本明細

50

書に組み込まれる)に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0213】

【化22】



【0214】

を有する。

【0215】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0216】

R₁は、置換または非置換のC₃～₈アルキル基、置換または非置換のシクロアルキル基、または置換または非置換のヘテロシクロアルキル基（例えば、シクロヘキシル、シクロヘプチル、もしくはテトラヒドロピラニル）である；

R₂は、水素原子であるか、または置換もしくは非置換のC₁～₃アルキル基（例えば、メチル）である；

R₃は、水素原子、置換もしくは非置換のC₁～₃アルキル基、またはハロゲン原子である；ならびに

R₄は、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、またはCONR₅R₆もしくはCO₂R₇基であり、

式中、R₅およびR₆は同じか、または互いに異なっており、水素原子；ハロゲン原子で置換されたものであってもよく、置換もしくは非置換のC₁～₆アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、NR₇COR₈、COR₈、NR₉R₁₀基；置換もしくは非置換のシクロアルキル基；置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基；置換もしくは非置換のアリール基；置換もしくは非置換のヘテロアリール基；または環が、R₅とR₆を結合している窒素原子と一緒に形成されたものである置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基である；

式中、R₇は、水素原子であるか、または置換もしくは非置換のC₁～₃アルキル基である；

式中、R₈は、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基、またはOH基、OR₇、またはNR₉R₁₀である；

式中、R₉およびR₁₀は同じか、または互いに異なっており、水素原子；置換もしくは非置換のC₁～₃アルキル基、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基；置換もしくは非置換のアシル；SO₂R₇基、または環が、R₅とR₆を結合している窒素原子と一緒に形成されたものである置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基である；

またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

【0217】

上記の化合物に関して、用語「シクロアルキル基」は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。用語「ヘテロシクロアルキル基」は、同じまたは異なる1～4個のヘテロ原子（酸素、窒素またはイオウ原子）を含む3～7員の単環式または多環式の複素環式基であり得る。用語「アリール基」は、1つのベンゼン環、または結合性もしくは縮合したベンゼン環からなる芳香族炭化水素基（例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニルなど）；およびシクロアルキルまたは複素環と縮合したベンゼン環からなる二環式または三環式の基（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2,3-ジヒドロインデン、インドリン、クマロンなど）であり得る。用語「ヘテロアリール基」は、5～7員の単環式ヘテロアリール基または多環式ヘテロアリール基であって、2～8個の炭

10

20

30

40

50

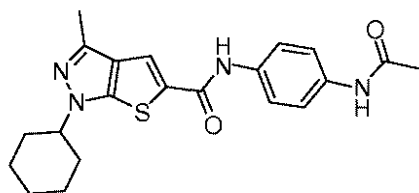
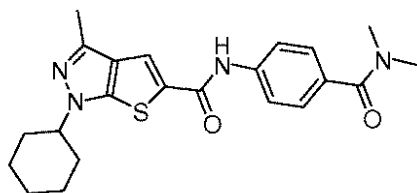
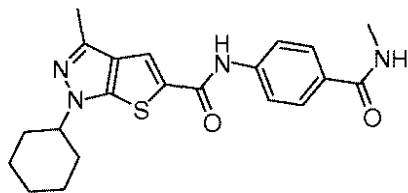
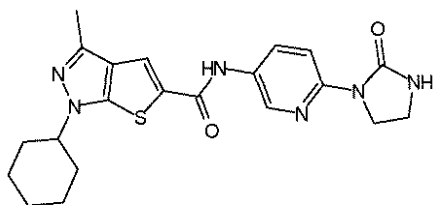
素原子とともに1～4個のヘテロ原子（酸素、窒素、イオウ原子）を有するものであり得、該多環式ヘテロアリール基は、同じまたは互いに異なる単環式ヘテロアリールもしくはベンゼン環による縮合環系を有するか、または該多環式基は、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環と縮合したヘテロアリール基からなるものである。本発明の好適な置換基の例としては、直鎖、分枝鎖または環状の $C_1 \sim C_8$ アルキル基（これは、1つ以上のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびヒドロキシル基で置換されたものであってもよい）；ヒドロキシル基；シアノ基；置換もしくは非置換のアルコキシ基（メトキシ、エトキシ基など）；アミノ基（これは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはアシル基（アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノなど）で置換されたものであってもよい）；カルボン酸基；置換もしくは非置換のエステル基；リン酸基；スルホン酸基；置換もしくは非置換のアリール基；置換もしくは非置換のヘテロアリール基；飽和もしくは不飽和のヘテロシクロアルキル基（置換されたものであってもよい）；置換もしくは非置換のカルバモイル基；置換もしくは非置換のアミド基；置換もしくは非置換のチオアミド基；ハロゲン原子；ニトロ基；置換もしくは非置換のスルホン基；置換もしくは非置換のスルホニルアミド基；オキソ基；置換もしくは非置換のウレア基；直鎖、分枝鎖または環状のアルケニル基（エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなど）などが挙げられ得る。

【0218】

他の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0219】

【化23】



【0220】

を有する。

【0221】

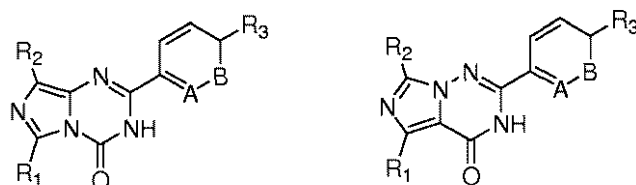
上記の化合物の調製は、EP1775298およびWO2006/004040に記載されている。

【0222】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO2004/111053およびUS20060128707（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0223】

【化24】



【0224】

を有する。

【0225】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0226】

Aは、NまたはCR₄である；

Bは、NまたはCHである；

R₁は、置換もしくは非置換のC₃～₈シクロアルキル基またはtert-ブチル基である；

R₂は、水素原子またはC₁～₆アルキル基である；

R₃は、水素原子；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン原子；ヘテロアリール基；置換もしくは非置換のC₁～₆アルキル基；置換もしくは非置換のC₂～₆アルケニル基；置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和のヘテロシクロアルキル基；NR₅R₆、C(O)R₇、SO₂R₇、OR₈、NR₈COR₇、NR₈SO₂R₇基である；

R₄は、水素原子であるか、または非置換もしくは1個以上のフッ素原子で置換されたC₁～₃アルコキシ基である；

R₅およびR₆は同じか、または互いに異なっており、水素原子；置換もしくは非置換のC₁～₆アルキル基；置換もしくは非置換のアシル基；または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基である；

R₇は、水素原子；置換もしくは非置換のC₁～₆アルキル基；置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基；OH；OR₈またはNR₅R₆である；

R₈は、水素原子、置換もしくは非置換のC₁～₆アルキル基；または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル基である；

またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

【0227】

上記の化合物に関して、用語「C₁～C₆アルキル基」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基をいい、用語「C₂～C₆アルケニル基」は、2～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルケニル基をいう。用語「シクロアルキル基」は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基をいい、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルなどである。用語「ヘテロシクロアルキル基」は、同じまたは異なる1～4個のヘテロ原子（酸素、窒素またはイオウ原子）を含む3～7員の複素環式基であり、例としては、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル

、モルホリニル、アゼチジニル、およびホモピペラジニルが挙げられ得る。用語「ヘテロアリール基」は、2～8個の炭素原子と、同じまたは異なる1～4個のヘテロ原子（酸素、窒素またはイオウ原子）とを含む5～7員の単環式またはその多環式の基である。例としては、ピロール、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、およびピリミジニルが挙げられる。「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。「置換または非置換のC₁～C₆アルキル基」、「置換または非置換のC₃～C₈シクロアルキル基」、「置換または非置換のアルケニル基」、「置換または非置換のヘテロシクロアルキル基」および「置換または非置換のアシル基」の好適な置換基の例としては、直鎖もしくは分枝鎖の、または置換もしくは非置換のアルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、置換または非置換のシクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルなど）；ヒドロキシ基；シアノ基；アルコキシ基（メトキシおよびエトキシなど）；置換または非置換のアミノ基（アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、およびジメチルアミノなど）；置換または非置換のアシル基（アセチル、およびプロピオニルなど）；置換または非置換のアリール基；置換または非置換のヘテロアリール基；置換または非置換の飽和または不飽和のヘテロシクロアルキル基；置換または非置換のカルバモイル基；置換または非置換のアミド基；ハロゲン原子；ニトロ基；置換または非置換のスルホン基；オキソ基；ウレア基；置換または非置換の直鎖または分枝鎖または環状のアルケニル基（エテニル、プロペニル、およびシクロヘキセニルなど）が挙げられる。

10

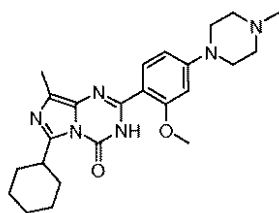
20

【0228】

他の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0229】

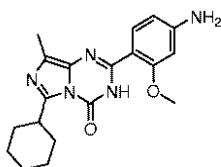
【化25】



30

【0230】

【化26】



40

【0231】

を有する。

【0232】

上記の化合物の調製は、US20060128707およびWO2004/111053に記載されている。

【0233】

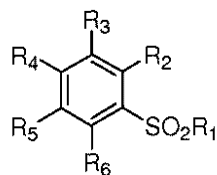
別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,617,357号、US20020156064、およびMolecular Pharmacology、66:1679-1689、2004年（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選

50

扱われるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0234】

【化27】



10

【0235】

を有する。

【0236】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0237】

R_1 は、 NR_aR_b であり、式中、 R_a および R_b は、独立して、Hもしくは $C_{1\sim6}$ アルキルであるか、または炭素または炭素とO、NもしくはSから選択される1個以上のさらなるヘテロ原子とで構成される5～7員環を表す；

R_2 は、H、 $C_{1\sim8}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルキル-Ar、 $C_{1\sim3}$ アルキル- $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim8}$ アルケニル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル-Ar、または $C_{2\sim4}$ アルケニル- $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、該Arは、置換もしくは非置換のフェニルである；

20

R_3 は、 NO_2 、ハロ、CN、 $C(O)OR_7$ 、 COR_1 、または NR_aR_b であり、式中、 R_a および R_b は、独立してHまたは $C_{1\sim6}$ アルキルである；

R_4 は、H、 $OC_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)OR_7$ 、 $C_{1\sim8}$ アルキル、 $OCHF_2$ 、 CH_2OR_8 、 $OC_{1\sim3}$ アルキル-Ar、または $CH_2NHCH(O)CH_3$ である；

R_5 は、H、ハロ、またはアルキルである；

R_6 は、 $C_{1\sim8}$ アルキル、 $OC_{1\sim4}$ アルキル、またはハロである；

R_7 は、水素またはエステルもしくはアミド形成基である；

30

R_8 は、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルである；

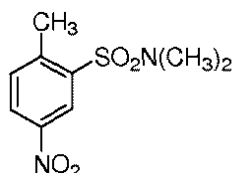
またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

【0238】

一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0239】

【化28】



40

【0240】

を有する。

【0241】

上記の化合物の調製は、米国特許第6,617,357号、US20020156064、およびMolecular Pharmacology、66:1679-1689、2004年に記載されている。

【0242】

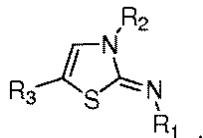
別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6

50

、852、720号、EP1348433、およびWO2003/082277（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0243】

【化29】



10

【0244】

を有する。

【0245】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0246】

R₁は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、オキソ、NR₄R₅、CO₂R₄、CONR₄R₅、OR₄、S(O)_nR₄、S(O)_nNR₄R₅、テトラゾリルおよび(C₁~C₆)アルキルから選択される同一または異なる1つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、該(C₁~C₆)アルキルは、互いに独立して、OR₄、NR₄R₅およびCO₂R₄から選択される同一または異なる1~3個の基で任意選択的に置換されたものであり；式中、nは、0~2（両端を含む）の整数であり、R₄およびR₅は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式X₁-R_aの基であり、式中、X₁は、単結合または(C₁~C₆)アルキレン基であり、R_aは、(C₁~C₆)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される基である、

20

R₂は、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリール、およびシクロアルキルから選択される基である、

R₃は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、(C₁~C₆)アルキル、OR₆、NR₆R₇、COR₆、CO₂R₆、CONHOH、CONR₆R₇、S(O)_mR₆、S(O)_mNR₆R₇、NR₆COR₇、NR₆SO₂R₇、N(SO₂R₇)₂、NR₆CONR₇R₈、C(=NCN)NR₆R₇、NR₈C(=NCN)NR₆R₇、およびテトラゾリル((C₁~C₄)アルキルで任意選択的に置換されたもの)から選択される同一または異なる1つ以上の基任意選択的に置換されたものであり、式中、mは、0~2（両端を含む）の整数であり、R₆およびR₇は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式X₂R_bの基であり、式中、X₂は、単結合または(C₁~C₆)アルキレン基であり、R_bは、(C₁~C₆)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（これらの基は、互いに独立して、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキル、アミノ、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ（各アルキルアミノは、同一か、または独立して互いに異なっている）、カルボキシ、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、およびベンジルから選択される同一または異なる1~3個の基で任意選択的に置換されたものである）から選択される基であり、R₈は、水素原子または(C₁~C₆)アルキル基を表す；

30

40

そのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシド、またはその薬学的に許容され得る酸塩もしくは塩基塩である。

【0247】

上記の化合物の調製は、米国特許第6、852、720号、EP1348433、およ

50

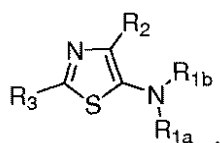
びWO2003/082277に記載されている。

【0248】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,753,340号、US20030191167、EP1348701、およびWO2003/082839（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0249】

【化30】



10

【0250】

を有する。

【0251】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0252】

R_{1a}は、水素、(C₁~C₆)アルキルおよびアリール(C₁~C₆)アルキルから選択される基である、

20

R_{1b}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、オキソ、NR₄R₅、CO₂R₄、CONR₄R₅、OR₄、S(O)_nR₄、S(O)_nNR₄R₅、テトラゾリル、および(C₁~C₆)アルキルから選択される同一または異なる1つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、該(C₁~C₆)アルキルは、互いに独立して、OR₄、NR₄R₅およびCO₂R₄から選択される同一または異なる1~3個の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、nは、0~2（両端を含む）の整数であり、R₄およびR₅は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式X₁-R_aの基であり、式中、X₁は、単結合または(C₁~C₆)アルキレン基であり、R_aは、(C₁~C₆)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基である、

30

R₂は、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリールおよびシクロアルキルから選択される基である、

R₃は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基であり、これらの基は、互いに独立して、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、(C₁~C₆)アルキル、OR₆、NR₆R₇、COR₆、CO₂R₆、CONHOH、CONR₆R₇、S(O)_mR₆、S(O)_mNR₆R₇、NR₆COR₇、NR₆SO₂R₇、N(SO₂R₇)₂、NR₆CONR₇R₈、C(=N-CN)NR₆R₇、NR₈C(=N-CN)NR₆R₇、およびテトラゾリル(C₁~C₄)アルキルで任意選択的に置換されたものから選択される同一または異なる1つ以上の基で任意選択的に置換されたものであり、式中、mは、0~2（両端を含む）の整数であり、R₆およびR₇は同一か、または異なっており、互いに独立して、水素原子または式X₂-R_bの基であり、式中、X₂は、単結合または(C₁~C₆)アルキレン基であり、R_bは、(C₁~C₆)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（これらの基は、互いに独立して、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルキル、アミノ、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ（各アルキルアミノは、同一か、または独立して互いに異なっている）、カルボキシ、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、およびベンジルから選択される同一または異なる1~3個の基で任意選択的に置換されたものであ

40

50

る)から選択される基であり、 R_8 は、水素原子または($C_1 \sim C_6$)アルキル基である、あるいは

そのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシド またはその薬学的に許容され得る酸塩もしくは塩基塩である。

【0253】

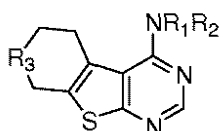
このような化合物の調製は、米国特許第6,753,340号、US20030191167、EP1348701、およびWO2003/082839に記載されている。

【0254】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,849,638号、US20030119829、およびWO2002/088138 (各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる)に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0255】

【化31】



【0256】

を有する。

【0257】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0258】

R_1 および R_2 は、独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、6～12個の炭素原子のアリールからなる群より選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1個、2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、 $R_4 - R_5$ または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の飽和環を形成しており、該飽和環は、NH、 NR_8 、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、あるいは $R_4 - R_5$ または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、N、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、

前記飽和もしくは不飽和環は、OH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完

10

20

30

40

50

全飽和複素環、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、および $R_9 - R_{10}$ からなる群より選択される1～2個の置換基で置換されたものであってもよい；あるいは

R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に8～10員の二環式飽和環を形成している；

R_3 は、NH、S、 $S(=O)_2$ およびOからなる群より選択される；

R_4 は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、 $C(=C)$ 、 $S(=O)_2$ 、および $C(=O)O$ から選択される；

R_5 は、水素、OH、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、1～8個の炭素原子のアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、ならびに R_6 、 R_7 で置換されたものであってもよい、

R_6 および R_7 は、独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択されるか、あるいは R_6 および R_7 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、N、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、あるいは、 R_6 および R_7 が結合しており、5～7員の飽和環を形成しており、該飽和環は、NH、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい；

R_8 は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、 $R_{11} - R_{12}$ 、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい；

R₉は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択される、

R₁₀は、OH、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい；

10

R₁₁は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択される；ならびに

R₁₂は、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子の完全飽和複素環、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい；

20

30

ならびにその薬学的に許容され得る塩である。

【0259】

このような化合物の調製は、米国特許第6,849,638号、US20030119829、およびWO2002/088138に記載されている。

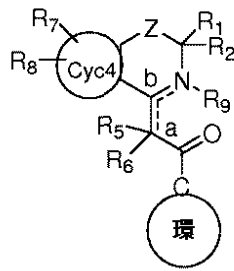
【0260】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、US2005222138およびWO2003/064389（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

40

【0261】

【化 3 2】



【0 2 6 2】

を有する。

【0 2 6 3】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0 2 6 4】

R₁ および R₂ は、各々独立して、(1) 水素原子もしくは (2) C₁ ~ 8 アルキルであるか、または

R₁ および R₂ は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって C y c 1 を形成していてもよく、式中、R₁ および R₂ は、同時に水素原子であることはない；

Z は、(1) C R₃ R₄、(2) O、(3) S、または (4) 結合である；

R₃ および R₄ は、各々独立して、(1) 水素原子、(2) C₁ ~ 8 アルキル、(3) C₁ ~ 8 アルコキシ、または (4) ヒドロキシであるか、あるいは

R₃ および R₄ は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって C y c 1 または C (O) を形成していてもよい；

R₅ および R₆ は、各々独立して、(1) 水素原子もしくは (2) C₁ ~ 8 アルキルであるか、あるいは R₅ および R₆ は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって C y c 1 を形成していてもよい；

C y c 1 は、R₁ と R₂、R₃ と R₄、R₅ と R₆ で表され、各々独立して、(1) C₃ ~ 10 シクロアルキル、または (2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 10 員の単環式複素環であり、C y c 1 は R₁₀ で置換されたものであってもよい；

R₁₀ は、(1) C₁ ~ 8 アルキル、(2) C₁ ~ 8 アルコキシ、(3) ヒドロキシ、(4) C O O R₁₁、(5) オキソ、(6) S O₂ R₁₂、または (7) C O R₁₃ である；

R₁₁ は、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；

R₁₂ および R₁₃ は、(1) C₁ ~ 8 アルキル、または (2) C₁ ~ 8 アルキルで置換されたものであってもよいフェニルである；

R₇ および R₈ は、各々独立して、(1) 水素原子、(2) C₁ ~ 8 アルキル、(3) C₁ ~ 8 アルコキシ、(4) ヒドロキシ、(5) シアノ、(6) ハロゲン原子、(7) C O O R₁₄、(8) C O N R₁₅ R₁₆、(9) C y c 2、(10) C₂ ~ 8 アルケニル、(11) C₂ ~ 8 アルキニル、(12) N R₅₁ R₅₂、(13) ニトロ、(14) ホルミル、(15) C₂ ~ 8 アシル、(16) ヒドロキシ、C₁ ~ 8 アルコキシ、C y c 2、N R₅₁ R₅₂、または N R₅₃ - C y c 2 で置換された C₁ ~ 8 アルキル、(17) N R₅₄ C O R₅₅、(18) N R₅₆ S O₂ R₅₇、(19) S O₂ N R₅₈ R₅₉、(20) C O O R₁₄ で置換された C₂ ~ 8 アルケニル、(21) C H = N - O H、(22) C₁ ~ 8 アルキレン - N R₆₀ - (C₁ ~ 8 アルキレン) - R₆₁、(23) C₁ ~ 8 アルキルチオ、(24) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C₁ ~ 8 アルキル、(25) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された C₁ ~ 8 アルコキシ、(26) C y c 2 で置換された C₁ ~ 8 アルコキシ、(27) O - C y c 2、(28) O S O₂ R₆₅、または (29) C H = N - O R₁₃₇ である；

10

20

30

40

50

R₁₄ は、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；
 R₁₅ および R₁₆ は、各々独立して、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；
 R₅₁ と R₅₂、R₅₈ と R₅₉ は、各々独立して、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；

R₅₃、R₅₄、R₅₆ および R₆₀ は、各々独立して、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；

R₅₅ は、水素原子、C₁ ~ 8 アルキルまたは C₁ ~ 8 アルコキシである；

R₅₇ は、C₁ ~ 8 アルキルである；

R₆₁ は、NR₆₂R₆₃ またはヒドロキシである；

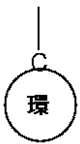
R₆₂ および R₆₃ は、各々独立して、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；

R₆₅ は、C₁ ~ 8 アルキルである；

R₁₃₇ は、C₁ ~ 8 アルキルである；

【0265】

【化33】



【0266】

(以下、本明細書において環と略記する) は、カルボニルに結合している基が炭素である Cyc2 である；

R₇、R₈ および環によって表される Cyc2 は、各々独立して、(1) C₃ ~ 15 単環式、二環式 または三環式の (縮合またはスピロ) 炭素環、あるいは (2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 15 員の 単環式、二環式 または三環式の (縮合またはスピロ) ヘテロ環である；

Cyc2 は、1 ~ 5 個の R₁₇ または R₁₇ で置換されたものであってもよい；

R₁₇ は、(1) C₁ ~ 8 アルキル、(2) C₂ ~ 8 アルケニル、(3) C₂ ~ 8 アルキニル、(4) C₁ ~ 8 アルコキシ、(5) C₁ ~ 8 アルキルチオ、(6) ヒドロキシ、(7) ハロゲン原子、(8) ニトロ、(9) オキソ、(10) カルボキシ、(11) ホルミル、(12) シアノ、(13) NR₁₈R₁₉、(14) フェニル、フェノキシまたはフェニルチオ、これらは、1 ~ 5 個の R₂₀ で置換されたものであってもよい、(15) C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₁ ~ 8 アルコキシまたは C₁ ~ 8 アルキルチオ、これらは、1 ~ 5 個の R₂₁ で置換されたものであってもよい、(16) OCOR₂₂、(17) CONR₂₃R₂₄、(18) SO₂NR₂₅R₂₆ (19) COOR₂₇、(20) COCOR₂₈、(21) COR₂₉、(22) COCOR₃₀、(23) NR₃₁COR₃₂、(24) SO₂R₃₃、(25) NR₃₄SO₂R₃₅、あるいは (26) SOR₆₄ である；

R₁₈ および R₁₉、R₃₁ および R₃₄ は、各々独立して、水素原子または C₁ ~ 8 アルキルである；

R₂₀ および R₂₁ は、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 8 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、または COOR₃₆ である；

R₂₂ および R₆₄ は、各々独立して、C₁ ~ 8 アルキルである；

R₂₃、R₂₄、R₂₅ および R₂₆ は、各々独立して、水素原子、C₁ ~ 8 アルキル、またはフェニルである；

R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₂、R₃₃ および R₃₅ は、(1) C₁ ~ 8 アルキル、(2) C₂ ~ 8 アルケニル、(3) 1 ~ 5 個の R₃₇ で置換された C₁ ~ 8 アルキル、(4) ジフェニルメチル、(5) トリフェニルメチル、(6) Cyc3、(7) Cyc3 で置換された C₁ ~ 8 アルキルまたは C₂ ~ 8 アルケニル、(8) O-Cyc3、S-Cyc3 または SO₂-Cyc3 で置換された C₁ ~ 8 アルキルである；

R_{36} は、水素原子または $C_{1 \sim 8}$ アルキルである；

R_{37} は、 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルチオ、ベンジルオキシ、ハロゲン原子、ニトロまたは $COOR_{38}$ である；

R_{38} は、水素原子、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルまたは $C_{2 \sim 8}$ アルケニルである；

Cyc3 は、(1) $C_{3 \sim 15}$ 単環式、二環式または三環式の（縮合またはスピロ）炭素環、あるいは(2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 3～15 員の単環式、二環式または三環式の（縮合またはスピロ）ヘテロ環である；

Cyc3 は、1～5 個の R_{39} で置換されたものであってもよい；

R_{39} は、(1) $C_{1 \sim 8}$ アルキル、(2) $C_{2 \sim 8}$ アルケニル、(3) $C_{2 \sim 8}$ アルキニル、(4) $C_{1 \sim 8}$ アルコキシ、(5) $C_{1 \sim 8}$ アルキルチオ、(6) ヒドロキシ、
(7) ハロゲン原子、(8) ニトロ、(9) オキソ、(10) シアノ、(11) ベンジル、
(12) ベンジルオキシ、(13) 1～5 個の R_{40} で置換された $C_{1 \sim 8}$ アルキル、
 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシまたは $C_{1 \sim 8}$ アルキルチオ、(14) フェニル、フェノキシ、フェ
ニルチオ、フェニルスルホニルまたはベンゾイル、これらは、1～5 個の R_{41} で置換さ
れたものであってもよい、(15) $OCOR_{42}$ 、(16) SO_2R_{43} 、(17) $NR_{44}COR_{45}$ 、
(18) $SO_2NR_{46}R_{47}$ 、(19) $COOR_{48}$ 、あるいは(20) $NR_{49}R_{50}$ である；

R_{40} は、ハロゲン原子である；

R_{41} は、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシ、ハロゲン原子、またはニトロであ
る；

R_{42} 、 R_{43} および R_{45} は、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルである；

R_{44} および R_{48} は、水素原子または $C_{1 \sim 8}$ アルキルである；

R_{46} と R_{47} 、 R_{49} と R_{50} は、各々独立して、水素原子または $C_{1 \sim 8}$ アルキル
である；

R_{17} は、(1) SH、(2) $NR_{66}CHO$ 、(3) Cyc5、(4) Cyc5 で
置換された $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{2 \sim 8}$ アルケニルまたは $C_{2 \sim 8}$ アルキニル、(5) C
O—(NH—アミノ酸残基—CO) n —OH、(6) $NR_{67}CONR_{68}R_{69}$ 、(7)
 $CONR_{70}NR_{71}R_{72}$ 、(8) $CONR_{73}OR_{74}$ 、(9) $CONR_{75}CO$
 R_{76} 、(10) $C(S)NR_{77}R_{78}$ 、(11) $CONR_{79}C(S)COOR_{80}$
(12) $NR_{81}COCOOR_{82}$ 、(13) $NR_{83}COOR_{84}$ 、(14) CON
 $R_{85}C(S)R_{86}$ 、(15) $OCOR_{87}$ 、(16) SOR_{88} 、(17) CONR
 $R_{89}R_{90}$ 、(18) $SO_2NR_{91}R_{92}$ 、(19) $COOR_{93}$ 、(20) COCO
 OR_{94} 、(21) COR_{95} 、(22) $COCOR_{96}$ 、(23) $NR_{97}COR_{98}$
(24) SO_2R_{99} 、(25) $NR_{100}SO_2R_{101}$ 、あるいは(26) $NR_{102}R_{103}$ である；

n は、1 または 2 の整数である；

R_{66} 、 R_{73} 、 R_{75} 、 R_{77} 、 R_{79} 、 R_{81} 、 R_{83} 、 R_{85} 、 R_{97} 、 R_{100}
および R_{102} は、水素原子または $C_{1 \sim 8}$ アルキルである；

R_{67} と R_{68} 、 R_{70} と R_{71} は、各々独立して、水素原子または $C_{1 \sim 8}$ アルキル
である；

R_{89} と R_{91} は、(1) 水素原子、(2) $C_{1 \sim 8}$ アルキル、(3) フェニル、ある
いは(4) シアノで置換された $C_{1 \sim 8}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 8}$ アルコキシである；

R_{103} は、Cyc6 である；

R_{69} 、 R_{72} 、 R_{74} 、 R_{76} 、 R_{78} 、 R_{80} 、 R_{82} 、 R_{84} 、 R_{86} 、 R_{87}
、 R_{88} 、 R_{90} および R_{92} は、(1) 水素原子、(2) $C_{1 \sim 8}$ アルキル、(3) C
 $_{2 \sim 8}$ アルケニル、(4) $C_{2 \sim 8}$ アルキニル、(5) 1～5 個の R_{104} で置換された
 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、(6) ジフェニルメチル、(7) トリフェニルメチル、(8) Cyc
6、(9) Cyc6 で置換された $C_{1 \sim 8}$ アルキルまたは $C_{2 \sim 8}$ アルケニル、ある
いは(10) O—Cyc6、S—Cyc6 または SO_2 —Cyc6 で置換された $C_{1 \sim 8}$ ア
ルキルである；

R₁₀₄は、(1) C₁～₈ アルコキシ、(2) C₁～₈ アルキルチオ、(3) ベンジルオキシ、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ、(6) COOR₁₀₅、(7) シアノ、(8) NR₁₀₆R₁₀₇、(9) N₁₀₈COR₁₀₉、(10) ヒドロキシ、(H) SH、(12) SO₃H、(13) S(O)OH、(14) OSO₃H、(15) C₂～₈ アルケニルオキシ、(16) C₂～₈ アルキニルオキシ、(17) COR₁₁₀、(18) SO₂R₁₁₁、あるいは(19) ヒドロキシで置換されたC₁～₈ アルコキシまたはC₁～₈ アルキルチオである；

R₁₀₅は、水素原子、C₁～₈ アルキル、またはC₂～₈ アルケニルである；

R₁₀₆およびR₁₀₇は、各々独立して、水素原子またはC₁～₈ アルキルである；

R₁₀₈は、水素原子またはC₁～₈ アルキルである；

R₁₀₉およびR₁₁₁は、C₁～₈ アルキルである；

R₁₁₀は、C₁～₈ アルキル、またはハロゲン原子である；

R₉₃、R₉₄、R₉₅、R₉₆、R₉₈、R₉₉およびR₁₀₁は、(1) C₂～₈ アルキニル、(2) 1～4個のR₂₉で置換されたものであってもよいR₁₂₈で置換されたC₁～₈ アルキル、(3) Cyc₈、(4) Cyc₈で置換されたC₁～₈ アルキルまたはC₂～₈ アルケニル、あるいは(5) O-Cyc₈、S-Cyc₈またはSO₂-Cyc₈で置換されたC₁～₈ アルキルである；R₁₂₈は、(1) シアノ、(2) NR₁₀₆R₁₀₇、(3) NR₁₀₈COR₁₀₉、(4) ヒドロキシ、(5) SH、(6) SO₃H、(7) S(O)OH、(8) OSO₃H、(9) C₂～₈ アルケニルオキシ、(10) C₂～₈ アルキニルオキシ、(11) COR₁₁₀、(12) SO₂R₁₁₁、あるいは(13) ヒドロキシで置換されたC₁～₈ アルコキシまたはC₁～₈ アルキルチオである；

R₁₂₉は、R₁₀₄と同じ意味を有する；

Cyc₅およびCyc₆は、1～5個のR₁₁₂で置換されたものであってもよい；

R₁₁₂は、(1) C₁～₈ アルキル、(2) C₂～₈ アルケニル、(3) C₂～₈ アルキニル、(4) C₁～₈ アルコキシ、(5) C₁～₈ アルキルチオ、(6) ヒドロキシ、(7) ハロゲン原子、(8) ニトロ、(9) オキソ、(10) シアノ、(11) ベンジル、(12) ベンジルオキシ、(13) 1～5個のR₁₁₃で置換されたC₁～₈ アルキル、C₁～₈ アルコキシまたはC₁～₈ アルキルチオ、(14) フェニル、フェノキシ、フェニルチオまたはベンゾイル、これらは、1～5個のR₁₁₄で置換されたものであってもよい、(15) COR₁₁₅、(16) SO₂R₁₁₆、(17) NR₁₁₇COR₁₁₈、(18) SO₂NR₁₁₉R₁₂₀、(19) COOR₁₂₁、(20) NR₁₂₂R₁₂₃、(21) COR₁₂₄、(22) CONR₁₂₅R₁₂₆、(23) SH、(24) ヒドロキシまたはNR₁₂₇-ベンゾイルで置換されたC₁～₈ アルキル、あるいは(25) Cyc₇である；

R₁₁₃は、ハロゲン原子である；

R₁₁₄は、C₁～₈ アルキル、C₁～₈ アルコキシ、ハロゲン原子、またはニトロである；

R₁₁₅、R₁₁₆およびR₁₁₈は、C₁～₈ アルキルである；

R₁₁₇、R₁₂₁、R₁₂₄およびR₁₂₇は、水素原子またはC₁～₈ アルキルである；

R₁₁₉とR₁₂₀、R₁₂₂とR₁₂₃、R₁₂₅とR₁₂₆は、各々独立して、水素原子またはC₁～₈ アルキルである；

Cyc₇は、(1) C₁～₈ アルキル、(2) C₁～₈ アルコキシ、(3) ハロゲン原子、または(4) ニトロから選択される1～5個の基で置換されたものであってもよい；

Cyc₈は、R₁₃₀で置換されたものであってもよく、さらに、1～4個のR₁₃₁で置換されたものであってもよい；

R₁₃₀は、(1) COR₁₂₄、(2) CONR₁₂₅R₁₂₆、(3) SH、(4) ヒドロキシまたはNR₁₂₇-ベンゾイルで置換されたC₁～₈ アルキル、あるいは(5) Cyc₇である；

R_{131} は、 R_{112} と同じ意味を有する；

Cyc 5、Cyc 6、Cyc 7 および Cyc 8 は、(1) $C_{3 \sim 15}$ 単環式、二環式または三環式の（縮合またはスピロ）炭素環、あるいは (2) 1～4 個の酸素、窒素またはイオウから選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 3～15 員の単環式、二環式または三環式の（縮合またはスピロ）ヘテロ環である；

ここで、 R_{17} が Cyc 5 のとき、Cyc 5 は、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、 $COOH$ または COO ($C_{1 \sim 8}$ アルキル) から選択される 1～5 個で置換されたものであってもよいフェニルではない；

ここで、Cyc 7 はフェニルではない；

Cyc 4 は、(1) $C_{5 \sim 7}$ 単環式炭素環、または (2) 酸素、窒素およびイオウから選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～7 員の単環式ヘテロ環である；（本明細書において以下、点線 a と略記するもの）および（本明細書において以下、点線 b と略記するもの）は、(1) 結合、または (2) 二重結合である；

R_9 は、(1) 非存在であるか、または (2) 水素原子である；
ここで、

(1) 点線 a が結合のとき、点線 b は二重結合であり、 R_9 は非存在である、

(2) 点線 a が二重結合のとき、点線 b は結合であり、 R_9 は水素原子であり、 R_6 非存在である、ならびに

(3) 2- (3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ- (2H) -イソキノリン-1-イリデン) -1-フェニルエタン-1-オンは除外される、またはその薬理学的に許容され得る塩。

【0267】

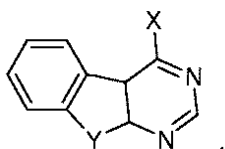
このような化合物の調製は、US 2005 222 138 および WO 2003 / 064389 に記載されている。

【0268】

別の実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、WO 2003 / 057149（引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、式：

【0269】

【化34】



【0270】

を有する。

【0271】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0272】

(1) X は、ハロゲンおよび NR_1R_2 から選択される、

(2) Y は、 NR_3 、S および O から選択される、ただし、X が Cl のとき、Y は S でないものとする、

(3) R_1 および R_2 は、独立して、水素、1～8 個の炭素原子のアルキル、2～8 個の炭素原子のアルケニル、2～8 個の炭素原子のアルキニル、3～7 個の炭素原子のシクロアルキル、5～9 個の炭素原子のポリシクロアルキル、2～6 個の炭素原子と NH、S および O から選択される 1～2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、6～12 個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6 個の炭素原子のアルキル、2～6 個の炭素原子のアルケニル、2～6 個の炭素原子のアルキニル、1～6 個の炭素原子のアルコ

10

20

30

40

50

キシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、 R_4 R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の単環式飽和環を形成しており、該飽和環は、任意選択的に、NH、 NR_6 、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものである、あるいは R_4 R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に6～10員の縮合多環式飽和環を形成しており、該飽和環は、任意選択的に、NH、 NR_6 、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものである、あるいは、 R_4 R_5 または R_1 および R_2 が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、任意選択的に、N、SおよびOからなる群より選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものである、ここで、前記単環式飽和環、多環式飽和環または不飽和環は、OH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、ならびに R_7 R_8 からなる群より選択される1～2個の置換基で置換されたものであってもよい、

(4) R_3 は、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、および4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい、

(5) R_4 は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、および $C(=O)O$ から選択される、

(6) R_5 は、水素、OH、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、2～8個の炭素原子のアルキニル、1～8個の炭素原子のアルコキシ、1～8個の炭素原子のチオキシ、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の

10

20

30

40

50

炭素原子アルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール、または4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ならびにNR₉R₁₀で置換されたものであってもよい、

(7) R₆ および R₇ は、独立して、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択される、

(8) R₈ は、OH、6～12個の炭素原子のアリールから選択され、これらは、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、および4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよく、該置換基は、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、6～12個の炭素原子のアリールまたは4～11個の炭素原子とN、SおよびOから選択される1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されたものであってもよい；

(9) R₉ および R₁₀ は、独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択される、あるいはR₉ および R₁₀ が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の不飽和環を形成しており、該不飽和環は、N、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい、あるいは、R₉ および R₁₀ が結合しており、これらが結合している窒素原子と一緒に5～7員の飽和環を形成しており、該飽和環は、NH、NR₁₁、SおよびOから選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含むものであってもよい；

(10) R₁ は、1～8個の炭素原子のアルキル、2～8個の炭素原子のアルケニル、および2～8個の炭素原子のアルキニルから選択される、およびその薬学的に許容され得る塩である。

【0273】

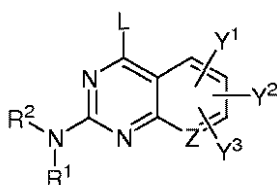
このような化合物の調製は、WO2003/057149に記載されている。

【0274】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、US20030092721、米国特許第7,022,849号、WO2002/102315、およびUS2006116516（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0275】

【化35】



【0276】

10

20

30

40

50

を有する。

【0277】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0278】

R_1 は、Hまたはアルキルである；

R_2 は、(a) ヘテロアリールまたはヘテロシクロであり、これらはいずれも1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい；あるいは(b) ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環に縮合したアリールであり、ここで、該結合した環系は、1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Lは、(a) OR_4 、 $C(O)R_4$ 、 $C(O)OR_4$ 、 SR_4 、 NR_3R_4 、 $C(O)NR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、ハロゲン、ニトロ、またはハロアルキルである；あるいは(b) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、またはシクロアルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1a、T2aおよび／またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Y_1 、 Y_2 および Y_3 は、独立して、(a) 水素、ハロ、または $-OR_{4a}$ である；あるいは(b) アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、これらはいずれも1～3個のT1b、T2bおよび／またはT3b基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

R_3 および R_4 は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、または(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1a、T2aおよび／またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよい；あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、1～3個のT1a、T2aおよび／またはT3a基で任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクロ環を形成していてもよい；

R_{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、シクロアルキル、または(シクロアルキル)アルキルであり、これらはいずれも1～3個の基T1b、T2bおよび／またはT3bで任意選択的に置換されたものであってもよい；

R_{4b} は、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、または(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1a、T2aおよび／またはT3a基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Zは、NまたはCHである；

T1～1b、T2～2b、およびT3～3bは、各々独立して、

(1) 水素またはT6、ここで、T6は、(i) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル；(ii) それ自体が1つ以上の同じまたは異なる(i)の基で置換されている(i)の基；あるいは(iii) 独立して、1つ以上の以下のT1～1b、T2～2b、およびT3～3bの定義の(2)～(13)の基で置換されている(i)または(ii)の基である；

(2) $-OH$ または $-OT6$ ；

(3) $-SH$ または $-ST6$ ；

(4) $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tT6$ 、または $-O-C(O)T6$ 、式中、tは1または2である；

(5) $-SO_3H$ 、 $-S(O)_tT6$ 、または $S(O)_tN(T9)T6$ ；

(6) ハロ；

10

20

30

40

50

- (7) シアノ；
 (8) ニトロ；
 (9) $-T4-N T7 T8$ ；
 (10) $-T4-N(T9)-T5-N T7 T8$ ；
 (11) $-T4-N(T10)-T5-T6$ ；
 (12) $-T4-N(T10)-T5-H$ ；および
 (13) オキソ

である；

$T4$ および $T5$ は、各々独立して、単結合、 $T11S(O)_t$ 、 $T12-$ 、 $T11C(O)$ 、 $T12-$ 、 $T11C(S)T12$ 、 $T11OT12$ 、 $T11ST12$ 、 $T11OC(O)$ 、 $T12$ 、 $T11C(O)OT12$ 、 $T11C(=NT9a)T12$ 、または $T11C(O)C(O)T12$ である；

$T7$ 、 $T8$ 、 $T9$ 、 $T9a$ および $T10$ は、

(1) 各々独立して、水素もしくは $T6$ の定義に示した基、あるいは

(2) $T7$ および $T8$ は一緒になって、アルキレンまたはアルケニレンであり得、それらが結合している原子と一緒に3～8員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、または $T1\sim 1b$ 、 $T2\sim 2b$ 、および $T3\sim 3b$ の記載で列挙した

1つ以上の基で置換されたものである、あるいは

(3) $T7$ または $T8$ は $T9$ と一緒に、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これらが結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、または $T1\sim 1b$ 、 $T2\sim 2b$ 、および $T3\sim 3b$ の記載で列挙した1つ以上の基で置換されたものである、あるいは

(4) $T7$ と $T8$ または $T9$ と $T10$ は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して $N=C T13 T14$ 基を形成していてもよく、式中、 $T13$ および $T14$ は、各々独立して、 H または $T6$ の定義に示した基である；ならびに $T11$ および $T12$ は、各々独立して、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである、である。

【0279】

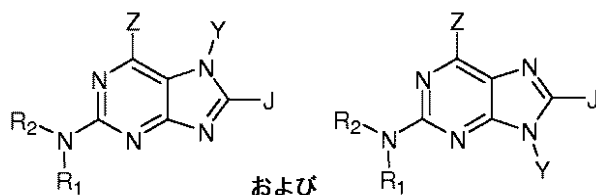
このような化合物の調製は、US20030092721、米国特許第7,022,849号、WO2002/102315、およびUS2006116516に記載されている。

【0280】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,838,559号、U.S.20030100571、およびWO2002/102314（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0281】

【化36】



【0282】

を有する。

【0283】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0284】

R_1 は、Hまたはアルキルである；

R_2 は、(a) ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロ、これらはいずれも1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい；(b) 1～3個のT1、T2、T3基で置換されたアリール、ただし、T1、T2、T3の少なくとも1つはH以外であるものとする；または(c) ヘテロアリールもしくはヘテロシクロ環に縮合したアリールであり、ここで、該結合した環系は、1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Yは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1a、T2a、T3a基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Jは、(a) 水素、ハロ、もしくは OR_4 、または(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、もしくはシクロアルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1b、T2b、T3b基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Zは、(a) OR_4 、 SR_4 、 NR_3R_4 、 $NR_3SO_2R_{4a}$ ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル；または(b) アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、もしくはシクロアルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1c、T2c、T3c基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

R_3 は、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT1c、T2c、T3c基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

R_4 は、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT1d、T2d、またはT3d基で任意選択的に置換されたものであってもよい；あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、1～3個のT1c、T2c、またはT3c基で任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクロ環を形成していてもよい；

R_{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、シクロアルキル、または(シクロアルキル)アルキルであり、これらはいずれも1～3個のT1d、T2d、またはT3d基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

T1、T1a、T1b、T1c、T1d、T2、T2a、T2b、T2c、T2d、T3、T3a、T3b、T3cおよびT3d（以下、本明細書においてT1～1d、T2～2d、およびT3～3dと略記する）は、独立して以下の(1)～(13)である、

(1) 水素またはT6、式中、T6は、以下の(a)～(c)である、

(a) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、もしくは(ヘテロアリール)アルキル；

(b) それ自体が1つ以上の同じもしくは異なる(a)の基で置換されている(a)の基；または

(c) 独立して、T1～1d、T2～2dおよびT3～3dの定義の以下の(2)～(13)の基の1つ以上（好ましくは1～3個）で置換された(a)もしくは(b)の基

10

20

30

40

50

、

- (2) OHまたはOT 6、
 — (3) SHまたはST 6、
 (4) C(O)_tH、C(O)_tT 6、またはOC(O)T 6、式中、tは1または2である；
 (5) SO₃H、S(O)_tT 6、またはS(O)_tN(T 9)T 6、
 (6) ハロ、
 (7) シアノ、
 (8) ニトロ、
 (9) T 4NT 7T 8、
 (10) T 4N(T 9)－T 5NT 7T 8、
 (11) T 4N(T 10)－T 5－T 6、
 (12) T 4N(T 10)－T 5H、
 (13) オキシ、

10

T 4およびT 5は、各々独立して、単結合、T 11－S(O)_t－T 12、T 11－C(O)－T 12、T 11－C(S)－T 12、T 11－O－T 12、－T 11S－T 12、－T 11OC(O)－T 12、－T 11－C(O)O－T 12、－T 11C(=NT 9a)－T 12、またはT 11－C(O)－C(O)－T 12である；

20

T 7、T 8、T 9、T 9aおよびT 10は、以下の(1)～(4)である、

(1) 各々独立して、水素もしくはT 6の定義に示した基、あるいは
 (2) T 7およびT 8は一緒になって、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これらが結合している原子と一緒に3～8員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、またはT 1～1_d、T 2～2_d、およびT 3～3_dの記載で列挙した1つ以上の基で置換されたものである、あるいは

(3) T 7またはT 8はT 9と一緒に、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これらが結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環は、非置換であるか、またはT 1～1_d、T 2～2_dおよびT 3～3_dの記載で列挙した1つ以上の基で置換されたものである、あるいは

30

(4) T 7とT 8またはT 9とT 10は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合してN=C T 13 T 14基を形成していてもよく、式中、

T 13およびT 14は、各々独立して、HまたはT 6の定義に示した基である；ならびに

T 11およびT 12は、各々独立して、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである。

【0285】

このような化合物の調製は、米国特許第6, 838, 559号、U. S. 20030100571、およびWO 2002/102314に記載されている。

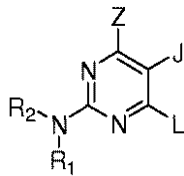
【0286】

40

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第7, 087, 614号、U. S. 20030162802、およびWO 2002/192313（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0287】

【化 3 7】



【0 2 8 8】

を有する。

【0 2 8 9】

10

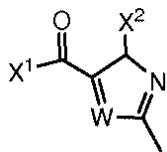
上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0 2 9 0】

R_{1 a} は、水素またはアルキルである；R_{2 a} は、

【0 2 9 1】

【化 3 8】



20

【0 2 9 2】

であり、WはSであり；X₁はアルコキシであり；X₂はアルキルである；

Zは、ハロゲン、ハロアルキル、オキサゾリル、NR_{3 a}R_{4 a}、C(O)−N(H)−アルキレン−COOH、またはフェニルであり、該フェニルは、非置換であるか、またはヘテロアリール、CO₂HもしくはCO₂T₆で置換されたものである；

R_{3 a}は、水素またはアルキルである；

R_{4 a}は、アルキル、アルコキシ、非置換もしくは置換の（ヘテロアリール）アルキル、非置換もしくは置換のヘテロシクロ、非置換もしくは置換の（ヘテロシクロ）アルキル、または（アリール）アルキルであり、該アリール基は、1個もしくは2個のT₁および／またはT₂基で置換されたもの、ならびに／あるいはさらにT₃基で置換されたものである；あるいはR_{3 a}およびR_{4 a}は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、非置換もしくは置換のヘテロシクロ環を形成している；

30

R_{5 a}は、非置換もしくは置換の（ヘテロアリール）アルキル、または（アリール）アルキルであり、該アリール基は、1個もしくは2個のT₁および／またはT₂基で置換されたもの、ならびに／あるいはさらにT₃基で置換されたものである；あるいはR_{5 a}およびR_{6 a}は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、非置換もしくは置換のヘテロシクロ環を形成したものである；R_{6 a}は、水素またはアルキルである；Jは、水素またはアルキルである；T₁およびT₂は、独立して、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ヘテロアリール、SO₃H、またはSO₂R_{8 a}であり、式中、R_{8 a}は、アルキル、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである；あるいはT₁およびT₂は、これらが結合しているアリール環と一緒に結合して、二環式の環を形成している；T₃は、H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、またはシアノである；tは、1または2である；ならびにT₆は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、またはヘテロアリールである。

40

【0 2 9 3】

このような化合物の調製は、米国特許第7,087,614号、U.S. 20030162802、およびWO2002/192313に記載されている。

【0 2 9 4】

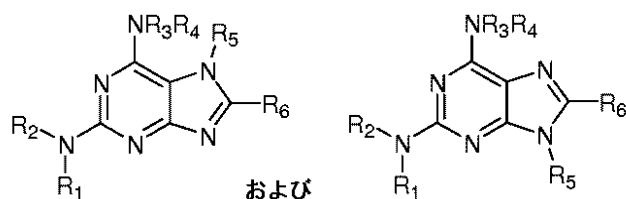
別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、US20030104974、WO2002/088080、およびWO2002/088079（各

50

々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、式：

【0295】

【化39】



10

【0296】

を有する。

【0297】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0298】

R₁ は、H または アルキル である； R₂ は、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または 4-置換アリールである； R₃ は、水素 または アルキル である； R₄ は、アルキル、任意選択的に置換された（アリール）アルキル、任意選択的に置換された（ヘテロアリール）アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロ、または任意選択的に置換された（ヘテロシクロ）アルキルである；あるいは R₃ および R₄ は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、任意選択的に置換されたヘテロシクロ環を形成していてもよい； R₅ は、アルキル、任意選択的に置換された（アリール）アルキル、または任意選択的に置換された（ヘテロアリール）アルキルである；ならびに R₆ は、水素 または アルキル である。

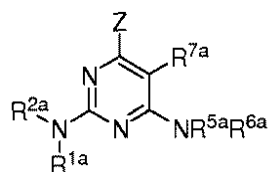
20

【0299】

関連実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、式：

【0300】

【化40】



30

【0301】

を有する。

【0302】

式中、R_{1a} は、H または アルキル である； R_{2a} は、任意選択的に置換されたヘテロアリールである； Z は、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、または N R_{3a} R_{4a} である； R_{3a} は、水素 または アルキル である； R_{4a} は、アルキル、任意選択的に置換された（ヘテロアリール）アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロ、任意選択的に置換された（ヘテロシクロ）アルキル、または（アリール）アルキルであり、該アリール基は、1個もしくは2個の T1 および T2 基で置換され、さらに T3 基で任意選択的に置換されたものである；あるいは R_{3a} および R_{4a} は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、任意選択的に置換されたヘテロシクロ環を形成していてもよい； R_{5a} は（アリール）アルキルであり、該アリール基は、1個もしくは2個の T1 および T2 基で置換され、さらに T3 基で任意選択的に置換されたものである；

40

R_{6a} は、水素 または アルキル である； R_{7a} は、水素 または アルキル である； T1 およ

50

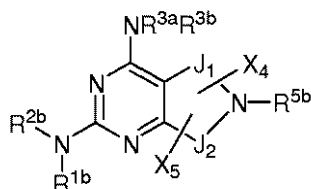
びT 2は、独立して、アルコキシ、アルコシカルボニル、ヘテロアリールまたはS O₂ R_{g a}であり、式中、R_{g a}は、アルキル、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである；あるいはT 1およびT 2は、これらが結合している原子と一緒に結合して、環（例えば、ベンゾジオキソール）を形成していてもよい；T 3は、H、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはシアノである。

【0303】

別の関連実施形態において、本発明の方法に有用なP D E 7インヒビターは、式：

【0304】

【化41】



【0305】

を有する。

【0306】

式中、R_{1 b}は、Hまたはアルキルである；R_{2 b}は、任意選択的に置換されたヘテロアリールである；R_{3 b}は、Hまたはアルキルである；R_{4 b}は、任意選択的に置換された（アリール）アルキルである；R_{5 b}は、H、アルキル、またはC（O）（CH₂）_v OY R_{6 b}であり、式中、Yは、結合またはC（O）であり、R_{6 b}は、水素またはアルキルであり、vは、0～2の整数である；J₁およびJ₂は、独立して、任意選択的に置換されたC₁～₁₃アルキレンである、ただし、J₁およびJ₂は、両方ともがC₂アルキレンより大きくないものとする；X₄およびX₅は、J₁およびJ₂の一方または両方の任意の利用可能な炭素原子に結合される任意選択の置換基であり、独立して、水素、O R₇、NR₈ R₉、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから選択される；R₇は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、C（O）アルキル、C（O）置換アルキル、C（O）シクロアルキル、C（O）置換シクロアルキル、C（O）アリール、C（O）置換アリール、C（O）O—アルキル、C（O）O—置換アルキル、C（O）ヘテロシクロアルキル、C（O）ヘテロアリール、アリール、置換アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールである；ならびにR₈およびR₉は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、C（O）アルキル、C（O）置換アルキル、C（O）シクロアルキル、C（O）置換シクロアルキル、C（O）アリール、C（O）置換アリール、C（O）Oアルキル、C（O）O置換アルキル、C（O）ヘテロシクロアルキル、C（O）ヘテロアリール、S（O）₂アルキル、S（O）₂置換されたアルキル、S（O）₂シクロアルキル、S（O）₂置換シクロアルキル、S（O）₂アリール、S（O）₂置換アリール、S（O）₂ヘテロシクロアルキル、S（O）₂ヘテロアリール、アリール、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択される、あるいはR₈およびR₉は、これらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環を完成させている。

【0307】

さらなる関連実施形態において、本発明の方法に有用なP D E 7インヒビターは、式：

【0308】

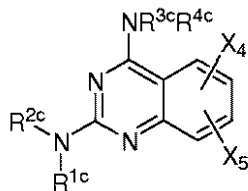
10

20

30

40

【化 4 2】



【0309】

を有する。

【0310】

式中、 R_{1c} は、Hまたはアルキルである； R_{2c} は、任意選択的に置換されたヘテロアリールである； R_{3c} は、Hまたはアルキルである； R_{4c} は、任意選択的に置換された（アリール）アルキルである；ならびに X_4 および X_5 は、 J_1 および J_2 の一方または両方の任意の利用可能な炭素原子に結合される任意選択の置換基であり、独立して、水素、 OR_7 、 NR_8R_9 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから選択される。

【0311】

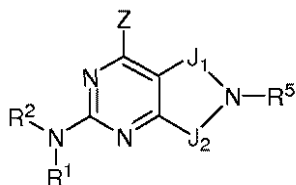
このような化合物の調製は、US20030104974、WO2002/088080、およびWO2002/088079に記載されている。

【0312】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、US20030092908およびWO2002/087513（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0313】

【化 4 3】



【0314】

を有する。

【0315】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0316】

R_1 は、水素またはアルキルである；

R_2 は、（a）ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロ、これらはいずれも1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい；（b）1～3個のT1、T2、T3基で置換されたアリール、ただし、T1、T2、T3の少なくとも1つはH以外であるものとする；または（c）ヘテロアリールもしくはヘテロシクロ環に縮合したアリールであり、ここで、該結合した環系は、1～3個のT1、T2、T3基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

Zは、 NR_3R_4 、 $NR_3SO_2R_{4a}$ 、 OR_4 、 SR_4 、ハロアルキル、またはハロゲンである；

R_3 および R_4 は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロアリール、（ヘテロアリール）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロまたは（ヘテロシクロ）アルキルであり、これらはいずれ

10

20

30

40

50

も、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 a、T 2 a、またはT 3 a基で任意選択的に置換されたものであってもよい；あるいは

R₃およびR₄は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 a、T 2 a、またはT 3 a基で任意選択的に置換されたヘテロシクロまたはヘテロアリアル環を形成していてもよい；

R_{4a}は、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリアル、(ヘテロアリアル)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 a、T 2 a、またはT 3 a基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

10

R_{3b}およびR_{4b}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリアル、(ヘテロアリアル)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロまたは(ヘテロシクロ)アルキルである；

R₅は、以下の(1)～(3)であり、

(1) 水素、またはシアノ；

(2) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリアルまたは(ヘテロアリアル)アルキルであって、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 b、T 2 b、またはT 3 b基で任意選択的に置換されたものであってもよい；あるいは

20

(3) C(O)R₆、C(O)OR₆、C(O)–C(O)OR、またはSO₂R_{6a}；

R₆は、H、アルキル、アルケニル、NR_{3b}R_{4b}、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、(アリールオキシ)アルキル、(NR_{3b}R_{4b})アルキル、ヘテロアリアル、アリールまたは(アリール)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 b、T 2 b、またはT 3 b基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

R_{6a}は、アルキル、アルケニル、NR_{3b}R_{4b}、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、(アリールオキシ)アルキル、(NR_{3b}R_{4b})アルキル、ヘテロアリアル、アリールまたは(アリール)アルキルであり、これらはいずれも、原子価が許容される場合、独立して1～3個のT 1 b、T 2 b、またはT 3 b基で任意選択的に置換されたものであってもよい；

30

J₁およびJ₂は、独立して、任意選択的に置換されたC₁～₃アルキレンである、ただし、J₁およびJ₂は、両方ともがC₂アルキレンより大きくないものとする；ならびに

T 1～1 b、T 2～2 b、およびT 3～3 bは、各々独立して以下の(1)～(13)である、

(1) 水素またはT 6、ここで、T 6は、(i)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリアル、または(ヘテロアリアル)アルキル；(ii)それ自体が1つ以上の同じまたは異なる(i)の基で置換されている(i)の基；または(iii)独立して、T 1～1 b、T 2～2 b、およびT 3～3 bの定義の以下の(2)～(13)の基の1つ以上(好ましくは1～3個)で置換された(i)または(ii)の基である、

40

(2) OHまたはOT 6、

(3) SHまたはST 6、

(4) C(O)_tH、C(O)_tT 6、またはOC(O)T 6、式中、tは1または2である、

(5) SO₃H、S(O)_tT 6、またはS(O)_tN(T 9)T 6、

50

- (6) ハロ、
 (7) シアノ、
 (8) ニトロ、
 (9) T 4-N T 7 T 8、
 (10) T 4-N (T 9)-T 5-N T 7 T 8、
 (11) T 4-N (T 10)-T 5-T 6、
 (12) T 4-N (T 10)-T 5 H、
 (13) オキソ、

T 4 および T 5 は、各々独立して、(1) 単結合、(2) T 1 1-S (O)_t-T 1 2、
 (3) T 1 1-C (O)-T 1 2、(4) T 1 1-C (S)-T 1 2、(5) -T 1 1
 -O-T 1 2、(6) T 1 1-S-T 1 2、(7) T 1 1-O-C (O)-T 1 2、(8)
 T 1 1-C (O)-O-T 1 2、(9) T 1 1-C (=N T 9 a)-T 1 2、または (10) T 1 1-C (O)-C (O)-T 1 2 である、

10

T 7、T 8、T 9、T 9 a および T 10 は、以下の (1) ~ (4) である、

(1) 各々独立して、水素もしくは T 6 の定義に示した基である、あるいは

(2) T 7 および T 8 は一緒になって、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これ
 らが結合している原子と一緒に 3 ~ 8 員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、該環
 は、非置換であるか、または T 1 ~ 1 b、T 2 ~ 2 b、および T 3 ~ 3 b の記載で列挙し
 た 1 つ以上の基で置換されたものである、あるいは

(3) T 7 または T 8 は T 9 と一緒に、アルキレンまたはアルケニレンであり得、これ
 らが結合している窒素原子と一緒に 3 ~ 8 員の飽和もしくは不飽和環を完成させており、
 該環は、非置換であるか、または T 1 ~ 1 b、T 2 ~ 2 b、および T 3 ~ 3 b の記載で列
 挙した 1 つ以上の基で置換されたものである、あるいは

20

(4) T 7 と T 8 または T 9 と T 10 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合
 して N=C T 1 3 T 1 4 基を形成していてもよく、式中、T 1 3 および T 1 4 は、各々独
 立して、H または T 6 の定義に示した基である；ならびに T 1 1 および T 1 2 は、各々独
 立して、単結合、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである。

【0317】

このような化合物の調製は、US 20030092908 および WO 2002/087
 513 に記載されている。

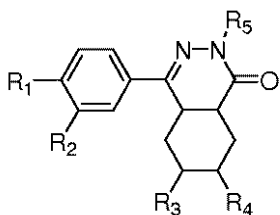
30

【0318】

別の実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、US 2004
 0127707 および WO 2002/085906 (各々、引用によりその全体が明示的
 に本明細書に組み込まれる) に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるも
 のである。一実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、式：

【0319】

【化 4 4】



40

【0320】

を有する。

【0321】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0322】

R₁ は、1 ~ 2 C アルコキシまたは 1 ~ 2 C アルコキシであり、完全にまたは大部分が

50

フッ素で置換されている、

R_2 は、フッ素、臭素、または塩素である、

R_3 および R_4 は、ともに水素であるか、または一緒にさらなる結合を形成している、

R_5 は、 R_6 、 $C_m H_{2m} - R_7$ 、 $C_n H_{2n} - C(O) R_8$ 、 $CH(R_9)_2$ 、 $C_p H_{2p} - Y - \text{アリール}$ 、 R_{12} または R_{26} であり、
式中、

R_6 は、1～8 C アルキル、3～10 C シクロアルキル、3～7 C シクロアルキルメチル、3～7 C アルケニル、3～7 C アルキニル、フェニル-3～4 C-アルケニル、7～10 C ポリシクロアルキル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、イソキノリニル、キノリニル、インダニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、N-メチルピペリジル、テトラヒドロピラニル、6-メチル-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、1, 3, 4-トリメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル、3-チオフエン-2-イル[1, 2, 4]チアジアゾル-5-イル、1, 1-ジオキシド-テトラヒドロチオフエン-3-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル、4-(4-イル-ブタ-1-オキシ)安息香酸、あるいは非置換または R_{61} および/または R_{62} で置換されたフェニル基、式中

R_{61} は、ヒドロキシル、1～4 C アルキル、1～4 C アルコキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシカルボニル-1～4 C-アルキル、1～4 C アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-1～4 C-アルキル、アミノ、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノ、1～4 C アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、イミダゾリル；テトラゾール-5-イル、2-(1～4 C-アルキル)テトラゾール-5-イルまたは2-ベンジルテトラゾール-5-イルである、および

R_{62} は、1～4 C アルキル、1～4 C アルコキシ、ニトロ、またはハロゲンである、

R_7 は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ニトロキシ($O-NO_2$)、カルボキシル、カルボキシフェニルオキシ、フェノキシ、1～4 C アルコキシ、3～7 C シクロアルコキシ、3～7 C シクロアルキルメトキシ、1～4 C アルキルカルボニル、1～4 C アルキルカルボニルオキシ、1～4 C アルキルカルボニルアミノ、1～4 C アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノ、あるいは非置換または R_{71} および/または R_{72} で置換されたピペリジル、ピペラジニル、ピロリジニルまたはモルホリニル基であり、式中、

R_{71} は、ヒドロキシル、1～4 C アルキル、ヒドロキシ-1～4 C-アルキルまたは1～4 C アルコキシカルボニルである、および

R_{72} は、1～4 C アルキル、カルボキシル、アミノカルボニルまたは1～4 C アルコキシカルボニルである、

R_8 は、非置換または R_{81} および/または R_{82} で置換されたフェニル、ナフチル、フェナントレニルまたはアントラセニル基であり、式中、

R_{81} は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、1～4 C アルキル、1～4 C アルコキシ、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニル、1～4 C アルキルカルボニルオキシ、1～4 C アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-またはジ-1～4 C-アルキルアミノ、1～4 C アルキルカルボニルアミノ、または1～4 C アルコキシであり、完全にまたは大部分がフッ素で置換されている、および

R_{82} は、ヒドロキシル、ハロゲン、1～4 C アルキル、1～4 C アルコキシまたは1～4 C アルコキシであり、完全にまたは大部分がフッ素で置換されている、

R_9 は、 $C_q H_{2q} - \text{フェニル}$ である、

Y は、結合またはO(酸素)である、

アリール₁ は、非置換のフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、

10

20

30

40

50

ピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、イソキノリル、キノリル、クマリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、N-ベンゾスクシンイミジル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、2-(1~4C-アルキル)-チアゾル-4-イル基、あるいはR₁₀および/またはR₁₁で置換されたフェニル基であり、式中、

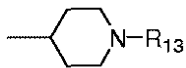
R₁₀は、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、1~4Cアルキル、トリフルオロメチル、1~4Cアルコキシ、カルボキシル、ヒドロキシカルボニル-1~4C-アルキル、1~4Cアルキルカルボニルオキシ、1~4Cアルコキシカルボニル、アミノ、モノ-またはジ-1~4C-アルキルアミノ、1~4Cアルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、モノ-またはジ-1~4C-アルキルアミノ-カルボニル、イミダゾリルまたはテトラゾリルであり、R₁₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、1~4Cアルキルまたは1~4Cアルコキシであり、

mは、1~8の整数である、nは、1~4の整数であり、pは、1~6の整数であり、qは、0~2の整数である、

R₁₂は、式(a)

【0323】

【化45】



【0324】

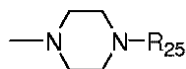
の基であり、

式中、R₁₃は、S(O)₂-R₁₄、S(O)₂-(CH₂)_r-R₁₅、(CH₂)_s-S(O)₂-R₁₆、C(O)-R₁₇、C(O)-(CH₂)_r-R₁₈、(CH₂)_s-C(O)-R₁₉、ヘタリール(Hetaryl)、アリール₂またはアリール₃-1~4C-アルキルであり、R₁₄は、1~4Cアルキル、5-ジメチルアミノナフタリン-1-イル、N(R₂₀)-R₂₁、フェニルあるいはR₂₂および/またはR₂₃で置換されたフェニルであり、R₁₅は、N(R₂₀)-R₂₁であり、R₁₆は、N(R₂₀)-R₂₁である、

R₁₇は、1~4Cアルキル、ヒドロキシカルボニル-1~4C-アルキル、フェニル、ピリジル、4-エチル-ピペラジン-2,3-ジオン-1-イル、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルまたはN(R₂₀)-R₂₁であり、R₁₈は、N(R₂₀)-R₂₁であり、R₁₉は、N(R₂₀)-R₂₁、フェニル、R₂₂および/またはR₂₃および/またはR₂₄で置換されたフェニルであり、R₂₀およびR₂₁は、互いに独立して、水素、1~7Cアルキル、3~7Cシクロアルキル、3~7Cシクロアルキルメチルまたはフェニルである、あるいはR₂₀およびR₂₁は、これらが結合している窒素原子を含めて一緒に、4-モルホリニル環、1-ピロリジニル環、1-ピペリジニル環、1-ヘキサヒドロアゼピノ環または式(b)

【0325】

【化46】



【0326】

の1-ピペラジニル環を形成しており、

式中、R₂₅は、ピリド-4-イル、ピリド-4-イルメチル、1~4Cアルキル-ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニルメチル、N-メチル-ピペリジン-4-イル、4-モルホリノ-エチルまたはテトラヒドロフラン-2-イルメチルであり、R₂₂は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、1~4Cアルキル、トリフルオロメチル、1~4Cアルコキシ、1~4Cアルコキシカルボニル、アミノ、モノ-またはジ-1~4C

10

20

30

40

50

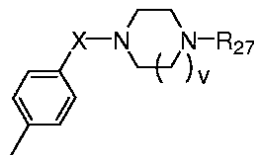
ーアルキルアミノ、アミノカルボニル 1～4 C アルキルカルボニルアミノまたはモノーまたはジー 1～4 Cーアルキルアミノカルボニルであり、 R_{23} は、ハロゲン、アミノ、ニトロ、1～4 C アルキルまたは 1～4 C アルコキシであり、 R_{24} は、ハロゲンであり、ヘタリール₁ は、ピリミジン-2-イル、チエノ- [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ- [3, 4-d] ピリミジン-4-イル、チアゾリル、イミダゾリルまたはフラニルであり、アリール₂ は、ピリジル、フェニルあるいは R_{22} および／または R_{23} で置換されたフェニルであり、アリール₃ は、ピリジル、フェニル、 R_{22} および／または R_{23} で置換されたフェニル、2-オキソ-2H-クロメン-7-イルまたは 4-(1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル) フェニルである、

r は、1～4 の整数であり、 s は、1～4 の整数である、

R_{26} は、式 (c)

【0327】

【化47】



【0328】

の基であり、

式中、 R_{27} は、 $C(O)R_{28}$ 、 $(CH_2)_t-C(O)R_{29}$ 、 $(CH_2)_uR_{30}$ 、アリール₄、ヘタリール₂、フェニルプロパ-1-エン-3-イルまたは 1-メチルピペリジン-4-イルであり、 R_{28} は、水素、1～4 C アルキル、 OR_{31} 、フラニル、インドリル、フェニル、ピリジル、 R_{34} および／または R_{35} で置換されたフェニルあるいは R_{36} および／または R_{37} で置換されたピリジルであり、 R_{29} は、 $N(R_{32})R_{33}$ であり、 R_{30} は、 $N(R_{32})R_{33}$ 、テトラヒドロフラニルまたはピリニルであり、 R_{31} は、1～4 C アルキルであり、 R_{32} は、水素、1～4 C アルキル、3～7 C シクロアルキルまたは 3-7 C-シクロアルキルメチルであり、 R_{33} は、水素、1～4 C アルキル、3～7 C シクロアルキルまたは 3-7 C-シクロアルキルメチルである、あるいは

R_{32} および R_{33} は、これらが結合している窒素原子を含めて一緒に、4-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたは 1-ヘキサヒドロアゼピニル環を形成している、

アリール₄ は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、 R_{34} および／または R_{35} で置換されたフェニル、 R_{36} および／または R_{37} で置換されたピリジルであり、 R_{34} は、ハロゲン、ニトロ、1～4 C アルキル、トリフルオロメチルまたは 1～4 C アルコキシであり、 R_{35} は、ハロゲンまたは 1～4 C アルキルであり、 R_{36} は、ハロゲン、ニトロ、1～4 C アルキル、トリフルオロメチルまたは 1～4 C アルコキシであり、 R_{37} は、ハロゲンまたは 1～4 C アルキルである、

ヘタリール₂ は、インドル-4-イル、2-メチルキノリン-4-イル、5-クロロ-6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-5-イルまたは 3-オ-トリル-1, 2, 4-チアジアゾル-5-イルである、

t は、1～4 の整数であり、 u は、1～4 の整数であり、 v は、1～2 の整数であり、 X は、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ である、ならびにこのような化合物の塩。

【0329】

このような化合物の調製は、US 20040127707 および WO 2002/085906 に記載されている。

【0330】

別の実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、米国特許第 6

10

20

30

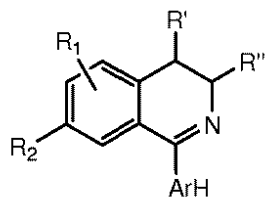
40

50

， 8 1 8 ， 6 5 1 号、U S 2 0 0 4 0 0 4 4 2 1 2、およびW O 2 0 0 2 / 0 4 0 4 5 0
（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的
に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有
用な P D E 7 インヒビターは、式：

【 0 3 3 1 】

【 化 4 8 】



10

【 0 3 3 2 】

を有する。

【 0 3 3 3 】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

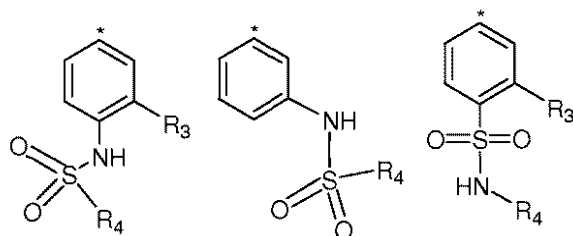
【 0 3 3 4 】

R₁ が水素を表し、R₂ が、フッ素、塩素、臭素、シアノ、トリフルオロメチルもしくは
フェノキシを表すか、または R₁ が、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル
もしくはシアノを表し、R₂ が水素を表すかのいずれかであり、R' および R'' はともに
水素を表すか、または一緒に結合を表し、Ar は、式 I I a、I I b、または I I c

20

【 0 3 3 5 】

【 化 4 9 】



30

【 0 3 3 6 】

のフェニル基を表す、

式中、R₃ は、水素、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、カルボキシル、アミノカルボニ
ル、1～4 C アルコキシ、トリフルオロメトキシ、1～4 C アルコキシカルボニルまたは
モノーもしくはジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニル

R₄ は、1～4 C アルキル、ナフタレニル、5-ジメチルアミノナフタレン-1-イル
、フェニルエテン-2-イル、3, 5-ジメチルイソキサゾル-4-イル、5-クロロ-
3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル、6-クロロイミダゾ [2, 1b] -チ
アゾル-5-イルを表すか、あるいは非置換または1つ以上の同一もしくは異なる基で置
換されたフェニルあるいはチオフェン基を表し、該置換基は、ハロゲン、シ
アノ、1～4 C アルキル、トリフルオロメチル、完全もしくは主にフッ素で置換された 1
～4 C アルコキシ、1～4 C アルコキシ、1～4 C アルキルカルボニルアミノ、1～4 C
アルコキシカルボニル、フェニルスルホニルまたはイソキサゾリルの群から選択される、
または

40

その水和物、溶媒和物、塩、塩の水和物、もしくは塩の溶媒和物。

【 0 3 3 7 】

このような化合物の調製は、米国特許第 6, 8 1 8, 6 5 1 号、U S 2 0 0 4 0 0 4 4
2 1 2、およびW O 2 0 0 2 / 0 4 0 4 5 0 に記載されている。

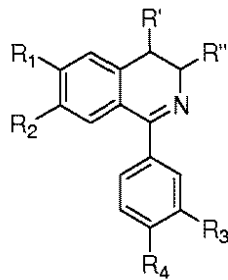
【 0 3 3 8 】

50

別の実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、W O 2 0 0 2 / 0 4 0 4 4 9（引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、式：

【0339】

【化50】



10

【0340】

を有する。

【0341】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0342】

R₁ が水素を表し、R₂ が、フッ素、塩素、臭素、シアノ、トリフルオロメチルもしくはフェノキシを表すか、または R₁ が、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルもしくはシアノを表し、R₂ が水素を表すかのいずれかである、

R' および R'' はともに水素を表すか、または一緒に結合を表す、

R₃ は、水素、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、カルボキシル、アミノカルボニル、1～4 C アルコキシ、トリフルオロメトキシ、1～4 C アルコキシカルボニルまたはモノもしくはジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニルを表し、R₄ は、C(O)-X-R₅、N(H)-C(O)-R₆ または N(H)-C(O)-N(H)-R₂ を表す、式中、

X は、O または N(H) を表す、

R₅ は、水素、1～4 C アルキル、3～7 C シクロアルキルメチル、6, 6-ジメチルビシクロ[3, 3, 1]ヘプタ-2-イル、3～7 C アルキニル、1～4 C アルキルカルボニル-1～4 C-アルキル、アミノカルボニル-1～4 C-アルキル、フラン-2-イルメチル、2-ピリジン-2-イルエタ-1-イル、2-ピリジン-3-イルメチル、N-メチルピペリジン-3-イル、1-ベンジルピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル-エト-2-イル、モルホリン-4-イル-エタ-1-イル、2-ベンゾ[1, 3]ジオキソル-4-イル-エタ-1-イル、クロマン-4-イル、1-メトキシカルボニル-2-インドル-3-イル-エタ-1-イル、1, 3-ビス-メトキシカルボニルプロパ-1-イル、1-メトキシカルボニル-3-メチルスルファニル-エタ-1-イル、1-メトキシカルボニル-2-チアゾル-2-イル-エタ-1-イル、または 4-メチルチアゾル-5-イル-エタ-2-イルを表すか、あるいは非置換または 1 つ以上の基で置換されたベンジル-、フェニル-エタ-1-イルあるいは 1-メトキシカルボニル-2-フェニル-エタ-2-イル基を表し、該置換基は、ハロゲン、トリフルオロメチルおよびフェニルの群から選択される、

R₆ は、2, 4-ジクロロフェノキシメチル、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エタ-1-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、Ar1 または Ar2-CH=CH-を表す、

式中、Ar1 は、3-クロロフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フェノキシフェニル、インドル-5-イル、2-メチルピリジン-5-イル、キノリン-6-イルまたは 2-ベンゾチアゾル-6-イルを表し、Ar2 は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、インドル-3-イル、3-トリフルオロメチルフェニ

20

30

40

50

ル、3-メトキシフェニルまたはピリジン-3-イルを表す、

R₇は、1～4 Cアルキル、3～7 Cアルケニル、3～7 Cシクロアルキル、1-エトキシカルボニル-2-フェニル-エタ-1-イル、チオフェン-2-イルエタ-1-イルまたは非置換もしくは1つ以上の基で置換されたフェニル基を表し、該置換基は、ハロゲン、シアノ、1～4 Cアルキル、トリフルオロメチル、1～4 Cアルキルチオ、1～4 Cアルコキシ、完全もしくは主にフッ素で置換された1～4 Cアルコキシ、1～4 Cアルキルカルボニルおよびフェノキシの群から選択され、

またはその塩である。

【0343】

このような化合物の調製は、WO 2002/040449に記載されている。

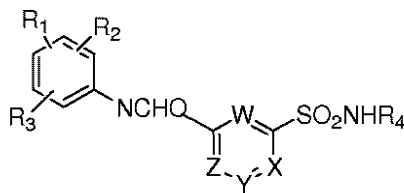
10

【0344】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO 2001/098274（引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0345】

【化51】



20

【0346】

を有する。

【0347】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0348】

W、X、YおよびZは、同じであっても異なってもよく、各々、窒素原子またはC(R⁵)基〔式中、R⁵は、水素もしくはハロゲン原子またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、-NO₂もしくは-CN基である〕を表す、ただし、W、X、YおよびZの2つ以上がC(R₅)基であるものとする；

30

R₁、R₂およびR₃は、同じであっても異なってもよく、各々、原子または-L₁(Alk₁)_r-L₂(R₆)_s基であり、式中、L₁およびL₂は、同じであっても異なってもよく、各々、共有結合またはリンカー原子もしくはリンカー基であり、rは、ゼロまたは整数1であり、Alk₁は、脂肪族またはヘテロ脂肪族鎖であり、sは、1、2または3の整数であり、R₆は、水素もしくはハロゲン原子、または、アルキル、-OR₇〔式中、R₇は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基〕、-SR₇、NR₇R₈〔式中、R₈は、R₇に関して規定したとおりであり、同じであっても異なってもよい〕、-NO₂、CN、CO₂R₇、SO₃H、S(O)R₇、SO₂R₇、OCO₂R₇、CONR₇R₈、OCONR₇R₈、CSNR₇R₈、OCR₇、OCOR₇、N(R₇)COR₈、N(R₇)CSR₈、S(O)NR₇R₈、SO₂NR₇R₈、N(R₇)SO₂R₈、N(R₇)CON(R₈)(R₉)〔式中、R₉は、水素原子もしくは任意

40

選択的に置換されたアルキル基である〕、N(R₇)CSN(R₈)(R₉)、N(R₇)SO₂N(R₈)(R₉)、C(R₇)=NO(R₈)、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基〕から選択される基である；ただし、R₁、R₂またはR₃の1つ以上が水素原子以外の置換基であるものとする；

R₄は、任意選択的に置換されたフェニル、1-もしくは2-ナフチル、ピリジル、ピ

50

リミジニル、ピリダジニル、またはピラジニル基を表す；ならびに
その塩、溶媒和物、水和物およびN-オキシドである。

【0349】

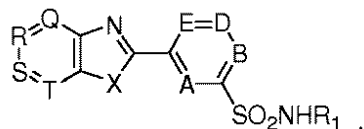
このような化合物の調製は、WO2001/098274に記載されている。

【0350】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO2001/074786（引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0351】

【化52】



【0352】

を有する。

【0353】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0354】

R₁ は、アリールまたはヘテロアリール基を表す；

A、B、PおよびEは、同じであっても異なってもよく、各々、窒素原子またはC（R₂）基〔式中、R₂は、水素もしくはハロゲン原子またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、-NO₂もしくは-CN基である〕を表す、ただし、A、B、DおよびEの2つ以上がC（R₂）基であるものとする；Xは、酸素もしくはイオウ原子またはN（R₃）基を表し、式中、R₃は、水素原子またはアルキル基である；

Q、R、SおよびTは、同じであっても異なってもよく、各々、窒素原子またはC（R₄）基〔式中、R₄は、原子もしくは-L₁（Alk₁）rL₂（R₅）基であり、式中、L₁およびL₂は、同じであっても異なってもよく、各々、共有結合またはリンカー原子もしくはリンカー基であり、rは、ゼロまたは整数1であり、Alky1は、脂肪族またはヘテロ脂肪族鎖であり、sは1、2または3の整数であり、R₅は、水素もしくはハロゲン原子、または、アルキル、OR₆〔式中、R₆は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基である〕、SR₆、NR₆R₇〔式中、R₇は、R₆に関して規定したとおりであり、同じであっても異なってもよい〕、NO₂、CN、CO₂R₆、SO₃H、S（O）R₆、SO₂R₆、OCO₂R₆、CONR₆R₇、OCOR₆R₇、CSNR₇R₇、OCR₆、OCOR₆、N（R₆）COR₇、N（R₆）CSR₇、S（O）NR₆R₇、SO₂NR₆R₇、N（R₆）SO₂R₇；N（R₆）CON（R₇）（R₈）〔式中、R₈は、水素原子もしくは任意選択的に置換されたアルキル基である〕、N（R₆）CSN（R₇）（R₈）、N（R₆）SO₂N（R₇）（R₈）、C（R₆）=NO（R₇）シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール基である〕から選択される基を表す、ただし、Q、R、SおよびTの2つ以上がC（R₄）基であるものとする
；ならびにその塩、溶媒和物、水和物およびN-オキシドである。

【0355】

このような化合物の調製は、WO2001/074786に記載されている。

【0356】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO2000/068230（引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的また

10

20

30

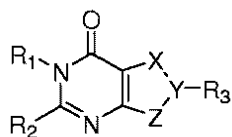
40

50

は具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用な P D E 7 インヒビターは、式：

【0357】

【化53】



【0358】

を有する。

【0359】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0360】

X-Y-Zは、NR₄-C=NまたはN=C-NR₄を表す；

R₁は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す；

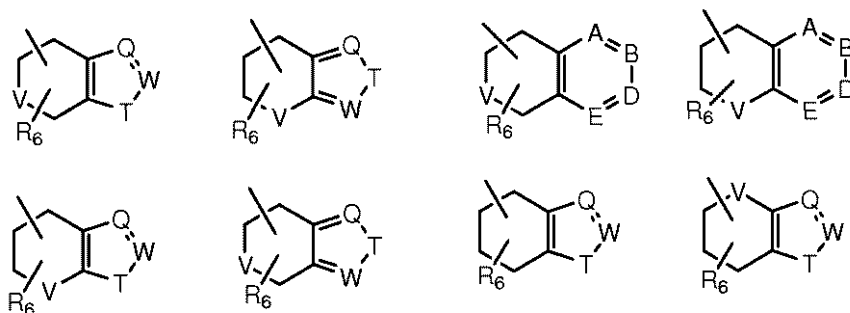
R₂は、OR₈、NR₈R₉、SR₁₃、アルキルまたはCF₃を表す；

R₃は、ハロゲン、アルキル、CF₃またはOR₈を表す；

R₄は、XまたはZのいずれかに結合され得るものであり、

【0361】

【化54】



【0362】

から選択される残基である、

式中、

結合は、飽和環上の任意の位置によるものである、ただし、結合は、Vに隣接した位置ではないものとし、該飽和環は、任意の位置が1つ以上のR₆で置換されていてもよい；

A、B、DおよびEは同じか、または異なっており、各々、Cl_nR₅、NまたはN-Oを表す；

Vは、O、S、NR₇またはC(L¹_mR₁₄)(L²_nR₁₄)を表す；

QおよびWは同じか、または異なっており、各々、Cl_nR₅またはNを表す；

Tは、O、SまたはNR₇を表す；

L¹およびL²は同じか、または異なっており、各々、C(R₁₅)₂を表す；

mおよびnは同じか、または異なっており、各々、0、1、2、3、4または5を表す；

R₅は同じか、または異なっており、各々、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、OR₈、NR₈R₉、CO₂R₁₀、CONR₁₁R₁₂、CONHOH、SO₂NR₁₁R₁₂、SON₁₁R₁₂、COR₁₃、SO₂R₁₃、SOR₁₃、SR₁₃、CF₃、NO₂またはCNを表す；

R₆は、H、アルキル、シクロアルキル、OR₈、NR₈R₉、CO₂R₁₀、CONR₁₁R₁₂、SO₂NR₁₁R₁₂、SON₁₁R₁₂、COR₁₃、SO₂R₁₃、SOR₁₃、SR₁₃、CF₃、CNまたは=Oを表す；

10

20

30

40

50

R₇ は、H または アルキル を表す；

R₈ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルを表す；

R₉ は、R₈ または アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルアルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクロカルボニル、ヘテロシクロスルホニル、アリールアルキルカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロシクロアルコキシカルボニルまたはヘテロシクロアルキルスルホニルを表す；あるいは

NR₈R₉ は、モルホリンなどの複素環を表す；

R₁₀ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表す；

R₁₁ および R₁₂ は同じか、または異なっており、各々、R₈ であるか、または NR₁₁R₁₂ は、モルホリンなどの複素環を表す；

R₁₃ は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルを表す；

R₁₄ は同じか、または異なっており、各々、H、アルキル、シクロアルキル、OR₈、NR₈R₉、CO₂R₁₀、CONR₁₁R₁₂、CONHOH、SO₂NR₁₁R₁₂、SON₁₁R₁₂、COR₁₃、SO₂R₁₃、SOR₁₃、SR₁₃、CF₃、NO₂ および CN から選択される、ただし、m と n がともに 0 を表すとき、一方の R₁₄ が OR₈、NR₈R₉ または SR₁₃ である場合、他方は、OR₈、NR₈R₉ または SR₁₃ でないものとする；ならびに

R₁₅ は、H、アルキルまたは F を表す；または
その薬学的に許容され得る塩である。

【0363】

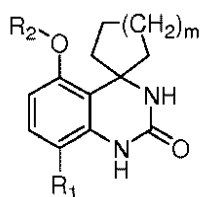
このような化合物の調製は、WO2000/068230（引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0364】

別の実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、US20040106631、EP1400244、および WO2004/026818（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用な PDE7 インヒビターは、式：

【0365】

【化55】



【0366】

を有する。

【0367】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

10

20

30

40

50

【0368】

mは、1、2または3である； R_1 は、メチル、クロロ、ブロモまたはフルオロである； R_2 は、 $-Q^1-Q^2-Q^3-Q^4$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1～3個の OR_4 、 $COOR_4$ 、 NR_4R_5 、 $NRC(=O)R_4$ 、 $C(=O)NR_4R_5$ または $SO_2NR_4R_5$ で置換されたものである；

R_4 は、1～3個のF、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 SR_7 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

R_5 は、Hであるか、または1～3個のF、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 SR_7 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；あるいは前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、以下の(1)および(2)である、

(1) 1～3個の $OC(=O)R_{4a}$ 、 SR_{4a} 、 $S(=O)R_3$ 、 $C(=NR_9)R_{4a}$ 、 $C(=NR_9)-NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NR-C(=NR_9)-NR_{4a}R_{5a}$ 、 $COOR_{4a}$ 、 $NR-C(=O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NR-SO_2-NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NR-C(=NR_9)-R_{4a}$ または $NR-SO_2-R_3$ で置換されたもの；および

(2) 1個または2個の OR_{4a} 、 $COOR_{4a}$ 、 $C(=O)-R_{4a}$ 、 $NR_{4a}R_{5a}$ 、 $NRC(=O)R_{4a}$ 、 $C(=O)NR_{4a}R_{5a}$ または $SO_2NR_{4a}R_{5a}$ で任意選択的に置換されたもの；

R_9 は、H、CN、OH、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；ならびに R_3 は、1～3個のF、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 OR_7 、 SR_7 、 $COOR_7$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

R_{4a} および R_{5a} は同じか、または異なっており、Hであるか、または1～3個のF、CN、 $S(=O)R_6$ 、 SO_3H 、 SO_2R_6 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 OR_7 、 SR_7 、 $COOR_7$ 、 $C(=O)R_7$ 、 $O-C(=O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR'C(=O)R_7$ 、 $NR'SO_2R_6$ 、 $C(=O)NR_7R_8$ または $SO_2NR_7R_8$ で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

Q^1 は、単結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキレンである； Q^2 は、1個または2個のOまたはNを含む4～6員の飽和ヘテロシクリルである； Q^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキレンである； Q^4 は、1～4個のO、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 もしくはNを含む4～8員の芳香族または非芳香族ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1～3個のOR、 NR 、 NR' 、 $-CN$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルで任意選択的に置換されたものである；

R は、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

R_6 は、1個または2個の OR' で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

R_7 および R_8 は同じか、または異なっており、Hであるか、または1個または2個の OR' で任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

R_9 は、H、CN、OH、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

R' は、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；および R'' は、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである；

ただし、(1) Q^1 に結合している Q^2 の原子は炭素原子である；および(2) Q^3 に結合している Q^4 の原子は炭素原子であるものとする；

またはそのラセミ形態、異性体、薬学的に許容され得る誘導体である。

10

20

30

40

50

【0369】

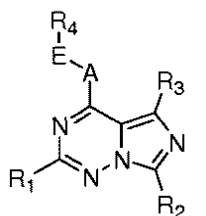
このような化合物の調製は、US 20040106631、EP 1400244、およびWO 2004/026818に記載されている。

【0370】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、米国特許第6,936,609号およびUS 20040249148（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0371】

【化56】



【0372】

を有する。

【0373】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0374】

R₁は、(C₆~C₁₀)-アリールを表し、これは、同一または異なるように任意選択的に基で置換されたものであり、該基は、ハロゲン、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、(C₁~C₆)-アルキルまたは(C₁~C₆)-アルコキシからなる群より選択される、ならびに式SO₂NR₅R₆基で任意選択的に置換されたものであり、式中、R₅およびR₆は、互いに独立して、水素もしくは(C₁~C₆)-アルキルを表すか、またはNR₅R₆が、窒素原子によって結合され、同一または異なるように任意選択的に基で置換された4~8員のヘテロシクリルを表し、該基は、オキソ、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキルおよび(C₁~C₆)-アシルからなる群より選択される、

R₂は、1~10個の炭素原子を有する飽和または部分不飽和炭化水素基を表す、

R₃は、メチルまたはエチルを表す、

Aは、O、SまたはNR₇を表し、式中、R₇は、水素、または(C₁~C₃)-アルコキシで任意選択的に置換された(C₁~C₆)-アルキルを表す、

Eは、結合または(C₁~C₃)-アルカンジイルを表す、

R₄は、(C₆~C₁₀)-アリールまたは5~10員のヘテロアリールを表し、該アリールおよびヘテロアリールは、同一または異なるように任意選択的に基で置換されたものであり、該基は、ハロゲン、ホルミル、カルボキシル、カルバモイル、-SO₃H、アミノスルホニル、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、1,3-ジオキサプロパン-1,3-ジイル、(C₁~C₆)-アルキルチオ、(C₁~C₆)-アルキルスルフィニルおよび(C₁~C₆)-アルキルスルホニル、-NR₈R₉および、任意選択的にメチルで置換された5~6員のヘテロアリールまたはフェニルからなる群より選択され、

式中、R₈およびR₉は、互いに独立して、水素、(C₁~C₆)-アルキルまたは(C₁~C₆)-アシルを表す、またはその塩。

【0375】

このような化合物の調製は、米国特許第6,936,609号およびUS 200402

10

20

30

40

50

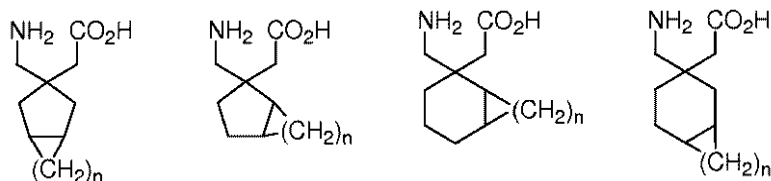
49148に記載されている。

【0376】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、WO2006/092692（引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0377】

【化57】



10

【0378】

を有する。

【0379】

式中、nは1～4の整数であり、立体中心が存在する場合は、各中心は、独立してRまたはSであり得る。

20

【0380】

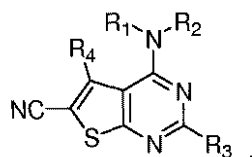
このような化合物の調製は、WO2006/092692に記載されている。

【0381】

別の実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、US2006229306およびWO2004/065391（各々、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる）に一般的または具体的に開示された化合物から選択されるものである。一実施形態において、本発明の方法に有用なPDE7インヒビターは、式：

【0382】

【化58】



30

【0383】

を有する。

【0384】

上記の化合物に関する置換基を、以下のように規定する。

【0385】

R₁およびR₂は、以下の（1）または（2）のいずれかである、

40

（1）独立して、以下の（a）～（c）を表す、

（a）水素原子；

（b）アルキル、アルケニルおよびアルキニル基から選択される基、該アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は各々、独立して、1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものであり該置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、モノーおよびジールキルアミノアシル、オキソ、アミノ、ならびにモノーおよびジールキルアミノ基から選択される；または

（c）式(CH₂)_n-R₆の基、式中、nは、0～4の整数であり、R₆は、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基を表す；

50

(2) R_1 および R_2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素およびイオウから選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 3～8 員の環を形成しており、該環は、飽和または不飽和であり、1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものであり、該置換基は、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキレンジオキシ、アミノ、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジールキルアミノアシル、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル基から選択される；

R_3 は、式 $(CH_2)_n - G$ の基であり、式中、 n は 0～4 の整数であり、 G は、0～4 個のヘテロ原子を含む単環式もしくは二環式のアリールまたはヘテロアリール基を表し、該基は、以下の (1)～(3) から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものである、

(1) ハロゲン原子；

(2) アルキルおよびアルキレン基、該アルキルおよびアルキレン基は各々、独立して、ハロゲン原子から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されたものである；
ならびに

(3) フェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アミノ、モノーおよびジールキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、シアノ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシ基；

R_4 は、水素原子、アルキルまたはアリール基を表す。

【0386】

このような化合物の調製は、US 2006 229306 および WO 2004/065391 に記載されている。

【0387】

本発明の方法に有用な他の化合物としては、イミダゾピリジン誘導体 (WO 2001/34601)、ジヒドロプリン誘導体 (WO 2000/68203)、ピロール誘導体 (WO 2001/32618)、ベンゾチオピラノイミダゾロン誘導体 (DE 19950647)、複素環式化合物 (WO 2002/87519)、グアニン誘導体 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 1081, 2001 年)、およびベンゾチエノチアジアジン誘導体 (Eur. J. Med. Chem. 36: 333, 2001) が挙げられる。上記の各公開特許出願および雑誌論文の開示内容は、引用によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる。

ポリペプチドまたはペプチドインヒビター

一部のある実施形態において、PDE7 阻害剤は、単離された PDE7 ポリペプチドまたはペプチドインヒビターを含み、PDE7 活性を阻害する単離された天然ペプチドインヒビターと合成ペプチドインヒビターを包含する。本明細書で用いる場合、用語「単離された PDE7 ポリペプチドまたはペプチドインヒビター」は、PDE7 に結合すること、PDE7 と基質への結合に関して競合すること、および／または PDE7 と直接相互作用することで cAMP の PDE7 依存性切断を阻害することにより cAMP の PDE7 依存性切断を阻害するポリペプチドまたはペプチドであって、実質的に純粋であり、天然状態では一緒に見られることがあり得る他の物質を、その意図される用途に実用的かつ適切な程度まで本質的に含まないものをいう。

【0388】

ペプチドインヒビターは、タンパク質-タンパク質相互作用および触媒部位に干渉するため、インビボで好成績で使用されている。例えば、LFA-1 に構造的に関連する接着分子に対するペプチドインヒビターが、最近、凝固障害における臨床使用に承認された (Ohman, E. M. ら、European Heart J. 16: 50-55, 1995 年)。インテグリン依存性接着を抑制または干渉する短鎖の直鎖状ペプチド (アミノ酸 30 個未満) が報告されている (Murray, O. ら、J. Biochem. 120: 445-51, 1996 年)。25～200 アミノ酸残基長の範囲の長鎖

10

20

30

40

50

ペプチドもまた、インテグリン依存性接着をブロックするのに好成績で使用されている（Zhang, L. ら、J. Biol. Chem. 271(47):29953-57、1996年）。一般に、長鎖ペプチドインヒビターは短鎖ペプチドよりも高い親和性および／または低いオフ率を有し、したがって、より効力のあるインヒビターであり得る。

また、環状ペプチドインヒビターは、ヒト炎症性疾患の処置のためのインヒボでのインテグリンの有効なインヒビターであることが示されている（Jackson, D. Y. ら、J. Med. Chem. 40:3359-68、1997年）。環状ペプチドの作製方法の一例は、ペプチドの末端アミノ酸がシステインであり、それにより、末端アミノ酸間のジスルフィド結合によって該ペプチドが環状形態で存在することが可能なペプチドの合成を伴うものであり、該ペプチドは、造血系の新生物の処置で、親和性とインヒボ半減期を改善することが示されている（例えば、Larsonに対する米国特許第6,649,592号）。

【0389】

合成PDE7ペプチドインヒビター

本発明の方法に有用なPDE7阻害性ペプチドは、PDE7酵素活性に重要な標的領域（PDE7の触媒ドメインなど）を模倣するアミノ酸配列によって例示される。PDE7AとPDE7Bは、触媒ドメインにおいて70%の同一性を有する（Hetman, J. M. ら、PNAS 97(1):472-476、2000年）。PDE7A1の触媒ドメインは、配列番号：2のアミノ酸残基185～456である。PDE7A2の触媒ドメインは、配列番号：4のアミノ酸残基211～424である。PDEBの触媒ドメインは、配列番号：6のアミノ酸残基172～420である。本発明の方法の実施に有用な阻害性ペプチドは、サイズが約5アミノ酸～約250アミノ酸の範囲である。また、分子モデル設計および合理的分子設計を用いて、PDE7触媒領域の分子構造を模倣し、PDE7の酵素活性を阻害するペプチドが作製およびスクリーニングされ得る。モデル設計に使用される分子構造としては、抗PDE7モノクローナル抗体のCDR領域が挙げられる。特定の標的に結合するペプチドの同定方法は、当該技術分野でよく知られている。例えば、分子インプリンティングは、巨大分子構造（特定の分子に結合するペプチドなど）のデノボ構築に使用され得る。例えば、Shea, KJ.、「Molecular Imprinting of Synthetic Network Polymers: The De Novo Synthesis of Macromolecular Binding and Catalytic Sites」、TRIP2(5):[ページ番号なし]、1994年を参照のこと。

【0390】

実例として、PDE7結合ペプチド模倣物の調製方法の一例は以下のとおりである。PDE7阻害を示す抗PDE7抗体の結合領域の官能性モノマー（鋳型）を重合する。次いで鋳型を除去した後、該鋳型によって生じた空隙内で第2のタイプのモノマーの重合を行ない、該鋳型と類似した1つ以上の所望の特性を示す新たな分子を得る。この様式でのペプチドの調製に加え、PDE7阻害剤である他のPDE7結合分子、例えば、多糖類、ヌクレオシド、薬物、核タンパク質、リポタンパク質、糖質、糖タンパク質、ステロイド類、脂質、および他の生物学的活性物質などもまた調製され得る。この方法は、典型的には、官能性モノマーのフリーラジカル重合による調製によって非生分解性の主鎖を有する化合物が得られるため、天然の対応物よりも安定な広く様々な生物学的模倣物を設計するのに有用である。

【0391】

PDE7阻害性ペプチドは、当該技術分野でよく知られた手法、例えば、固相合成手法（最初に、MerrifieldによってJ. Amer. Chem. Soc. 85:2149-2154、1963年において報告された）などを用いて調製され得る。自動合成は、例えば、Applied Biosystems 431A Peptide Synthesizer（Foster City, Calif）を、製造業者に

よって提供された使用説明書に従って用いて達成され得る。他の手法は、例えば、Bodanszky, M. ら、Peptide Synthesis、第2版、John Wiley & Sons、1976年、ならびに当業者に公知の他の参考研究資料を見るとよい。該ペプチドはまた、当業者に公知の標準的な遺伝子操作手法を用いて調製され得る。

【0392】

候補PDE7阻害性ペプチドは、PDE7阻害剤としての機能を果たす能力について、いくつかのアッセイの1つ、例えば、実施例1に記載のPDE7ホスホジエステラーゼアッセイなどにおいて試験され得る。

【0393】

PDE7インヒビターの発現

本発明の方法の一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7依存性cAMP切断の阻害能を有するPDE7発現インヒビターである（PDE7A、PDE7B、または両方）。本発明のこの実施形態の実施において、代表的なPDE7発現インヒビターとしては、PDE7アンチセンス核酸分子（アンチセンスmRNA、アンチセンスDNA、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドなど）、PDE7リボザイム、およびPDE7RNAi分子が挙げられる。

【0394】

アンチセンスRNAおよびDNA分子は、PDE7 mRNAにハイブリダイズし、PDE7タンパク質の翻訳を妨げることによりPDE7 mRNAの翻訳を直接ブロックする作用を行なう。アンチセンス核酸分子は、多くの異なる様式で構築され得るが、該分子はPDE7の発現の干渉能を有するものとする。例えば、アンチセンス核酸分子は、PDE7A1 cDNA（配列番号：1）、PDE7A2 cDNA（配列番号：3）またはPDE7B cDNA（配列番号：5）のコード領域（またはその一部分）を、その通常の転写の向きと逆にし、その相補鎖の転写を可能にすることによって構築され得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドの設計および投与のための方法は、当該技術分野でよく知られており、例えば、Mautinoら、Hum Gene Ther 13:1027-37、2002年；およびPachoriら、Hypertension 39:969-75、2002年（これらは各々、引用により本明細書に組み込まれる）に報告されている。

【0395】

アンチセンス核酸分子は、通常、標的遺伝子（1つまたは複数）の少なくとも一部分に実質的に同一である。しかしながら、該核酸は、発現を阻害するために完全に同一である必要はない。一般的には、使用されるアンチセンス核酸分子が短いほど、代償するために、より高い同一性が使用され得る。最小の同一性パーセントは、典型的には約65%より大きい。より高い同一性パーセントで、より有効な内在配列の発現抑制が発揮されることもあり得る。約80%を超える相当大きな同一性パーセントが典型的には好ましく、約95%から完全同一性が、典型的には最も好ましい。

【0396】

アンチセンス核酸分子は、標的遺伝子と同じイントロンまたはエキソンパターンを有する必要はなく、標的遺伝子の非コードセグメントは、標的遺伝子発現のアンチセンス抑制の達成において、コードセグメントと等しく有効であり得る。少なくとも約8ヌクレオチド程度のDNA配列がアンチセンス核酸分子として使用され得るが、より長い配列も好ましい。本発明において、有用なPDE7阻害剤の代表例は、配列番号：1に示した核酸配列からなるPDE7A1 cDNAの一部分の相補鎖と少なくとも90パーセント同一であるアンチセンスPDE7核酸分子である。有用なPDE7阻害剤の別の代表例は、配列番号：3に示した核酸配列からなるPDE7A2 cDNAの一部分の相補鎖と少なくとも90パーセント同一であるアンチセンスPDE7核酸分子である。有用なPDE7阻害剤の別の代表例は、配列番号：5に示した核酸配列からなるPDE7B cDNAの一部分の相補鎖と少なくとも90パーセント同一であるアンチセンスPDE7核酸分子である

10

20

30

40

50

。

【0397】

PDE7 mRNAに結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドの標的化は、PDE7タンパク質合成のレベルを低下させるために使用され得る別の機構である。例えば、ポリガラクトツロナーゼとムスカリン2型アセチルコリン受容体の合成は、そのそれぞれのmRNA配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによって阻害される（Chengに対する米国特許第5,739,119号、およびShewmakerに対する米国特許第5,759,829号）。さらに、アンチセンス阻害の例は、核タンパク質サイクリン、多剤耐性遺伝子（MDG1）、ICAM-1、E-セレクトリン、STK-1、線条体GABA_A受容体およびヒトEGF（例えば、Baracchiniに対する米国特許第5,801,154号；Bakerに対する米国特許第5,789,573号；Considineに対する米国特許第5,718,709号；およびReubensteinに対する米国特許第5,610,288号参照）で示されている。

【0398】

当業者が、どのオリゴヌクレオチドが本発明において有用であるかを判定することが可能な系が報告されており、これは、転写物内の配列の到達可能性のインジケータとしてRNアーゼH切断を用いた、標的mRNA内の適当な部位に対するプローブ結合を伴うものである。Scherer, M. ら、Nucleic Acids Res. 26:5079-5085、1998年；Lloydら、Nucleic Acids Res. 29:3665-3673、2001年。RNアーゼHに影響を受けやすい部位を作出するため、PDE7転写物の特定領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドの混合物を、PDE7発現細胞抽出物に添加し、ハイブリダイズさせる。この方法は、ダイマー、ヘアピンまたは宿主細胞内の標的mRNAへの特異的結合が低減もしくは禁止され得る他の2次構造を形成する相対能力に基づいてアンチセンス組成物の最適配列選択を予測できるコンピュータ補助配列選択を組み合わせてもよい。このような2次構造解析および標的部位選択の考慮は、OLIGOプライマー解析ソフトウェア（Rychlik, I., 1997年）およびBLASTN 2.0.5アルゴリズムソフトウェア（Altschul, S. F. ら、Nucleic Acids Res. 25:3389-3402、1997年）を用いて行なわれ得る。標的配列に対するアンチセンス化合物は、好ましくは、約8～約50ヌクレオチド長を含むものである。約9～約35程度のヌクレオチドを含むアンチセンスオリゴヌクレオチドが特に好ましい。本発明者らは、あらゆるオリゴヌクレオチド組成物を想定し、9～35ヌクレオチドの範囲（すなわち、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、または35程度の塩基長のもの）が、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドに基づく方法の実施に非常に好ましい。PDE7mRNAの非常に好ましい標的領域は、AUG翻訳開始コドンまたはその付近のもの、および該mRNAの5'領域、例えば、PDE7遺伝子ヌクレオチド配列（配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5）の0～+10の間の領域に実質的に相補的な配列である。

【0399】

用語「オリゴヌクレオチド」は、本明細書で用いる場合、リボ核酸（RNA）もしくはデオキシリボ核酸（DNA）またはその模倣物のオリゴマーまたはポリマーをいう。また、この用語は、天然に存在するヌクレオチド、糖類および共有結合性ヌクレオシド（主鎖）間結合ならびに天然に存在しない修飾を有するオリゴヌクレオチドで構成されるオリゴ核酸塩基を包含する。このような修飾により、天然に存在するオリゴヌクレオチドでは得られない特定の所望の性質、例えば、有毒性の低減、ヌクレアーゼ分解に対する安定性の増大、および細胞内取込みの向上などを導入することが可能となる。実例の実施形態において、本発明のアンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの寿命を延ばすためのホスホジエステル主鎖（backbone）の修飾（リン酸置換基がホスホロチオ

エートで置き換えられている)によって、天然の(native) DNAと異なる。同様に、オリゴヌクレオチドの一端または両端を、1つ以上のアクリジン誘導体(これは、核酸鎖内の隣接した塩基対間にインターカレートする)で置換してもよい。

【0400】

アンチセンスの別の択一例は「RNA干渉」(RNAi)の使用である。二本鎖RNA(dsRNA)により、インビボで哺乳動物において遺伝子サイレンシングが誘発される。RNAiと共抑制(co-suppression)の自然な機能は、活性となると宿主細胞内で異常なRNAまたはdsRNAを生成させる可動性遺伝子エレメント(レトロトランスポゾンおよびウイルスなど)による侵入に対するゲノムの保護であるようである(例えば、Jensen, J.ら

10

、Nat. Genet. 21:209-12、1999年参照)。二本鎖RNA分子は、各々が約19~25の長さ(例えば、19~23ヌクレオチド)を有し、二本鎖RNA分子を形成することができる2つのRNA鎖を合成することにより作製され得る。例えば、本発明の方法に有用なdsRNA分子は、配列番号:1、配列番号:3、配列番号:5の少なくとも1つの一部分に対応するRNAと、その相補鎖を含むものであり得る。好ましくは少なくとも一方のRNA鎖は、3'に1~5ヌクレオチドの突出端を有する。合成RNA鎖を、二本鎖分子が形成される条件下で合わせる。該RNA配列は、配列番号:1、配列番号:3または配列番号:5の少なくとも8ヌクレオチドの部分を含み、25ヌクレオチド以下の全長を有するものであり得る。所与の標的に対するsiRNA配列の設計は、当業者の通常の技能の範囲内である。siRNA配列を設計し、少なくとも70%の発現ノックダウンが保障される市販供給品が利用可能である(Qiagen, Valencia, CA)。例示的なPDE7 shRNAおよびsiRNAは、Sigma-Aldrich Company(製品番号SHDNA__NM__002603; SASI__Hs01__00183420~SASI__Hs01__00010490)から市販で入手可能である。

20

【0401】

dsRNAは、医薬組成物として投与され得、これは既知の方法によって行なわれ得、このとき、核酸は所望の標的細胞内に導入される。一般的に使用される遺伝子導入法としては、リン酸カルシウム、DEAE-デキストラン、エレクトロポレーション、マイクロインジェクションおよびウイルスによる方法が挙げられる。かかる方法は、Ausubelら、Current Protocols in Molecular Biology、John Wiley & Sons, Inc.、1993年に教示されている。治療用核酸分子は、血液脳関門を通過するように修飾されることがあり得る。例えば、アミロイド前駆体タンパク質(APP)のAβ中央領域に対するホスホロチオレートアンチセンスオリゴヌクレオチドをi.c.v.投与すると、アルツハイマーマウスモデルにおいて学習と記憶の欠損が後退され得ることが示されている。Banks W. A.ら、Journal of Pharm. and Exp. Therapeutic、297(3):1113-1121、2001年。

30

【0402】

リボザイム:

40

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、標的PDE7(例えば、PDE7A、PDE7Bまたは両方)のmRNAを特異的に切断するリボザイムである。PDE7を標的化するリボザイムは、PDE7の量および/または生物学的活性を低下させるためのPDE7阻害剤として利用され得る。リボザイムは、該リボザイムの配列に完全または一部相同な配列を有する核酸分子を切断することができる触媒性RNA分子である。標的RNAと特異的に対合し、特定の位置でホスホジエステル主鎖を切断し、それにより該標的RNAを機能的に不活化するRNAリボザイムをコードするリボザイム導入遺伝子を設計することが可能である。この切断の実施において、リボザイムは、自身が変化することなく、したがって再利用と他の分子の切断が可能である。リボザイム配列をアンチセンスRNA内に含めることによってそれらにRNA切断活性が付与され、それにより、アンチ

50

センス構築物の活性が増大する。

【0403】

本発明の実施に有用なリボザイムは、典型的には、少なくとも約9ヌクレオチドのハイブリダイズ領域（これは、ヌクレオチド配列において標的PDE7 mRNAの少なくとも一部分に相補的である）と、触媒領域（これは、標的PDE7 mRNAを切断するように適合させている）とを含む（概要は、欧州特許番号0321201；WO88/04300；Haseloff, J. ら、Nature 334:585-591、1988年；Fedor, M. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1668-1672、1990年；Cech, T. R. ら、Ann. Rev. Biochem. 55:599-629、1986年参照のこと）。

10

【0404】

リボザイムは、リボザイム配列が組み込まれたRNAオリゴヌクレオチドの形態で細胞に直接標的化されるか、または所望のリボザイムRNAをコードする発現ベクターとして細胞内に導入されるかのいずれかであり得る。リボザイムは、アンチセンスポリヌクレオチドについて記載したのとほぼ同じ様式で使用および適用され得る。

【0405】

本発明の方法に有用なアンチセンスRNAおよびDNA、リボザイムおよびRNA分子は、当該技術分野で知られた任意のDNAおよびRNA分子合成方法によって調製され得る。このようなものとしては、当該技術分野でよく知られたオリゴデオキシリボヌクレオチドおよびオリゴリボヌクレオチドの化学合成手法、例えば、固相ホスホラミダイト化学合成などが挙げられる。あるいはまた、RNA分子は、アンチセンスRNA分子をコードするDNA配列のインビトロおよびインビボ転写によって作製され得る。かかるDNA配列は、適当なRNAポリメラーゼプロモーター（T7またはSP6ポリメラーゼプロモーターなど）が組み込まれた広く様々なベクター内に組み込まれ得る。あるいはまた、使用されるプロモーターに応じてアンチセンスRNAを構成的または誘導的に合成するアンチセンスcDNA構築物が、細胞株に安定的に導入され得る。

20

【0406】

よく知られた種々のDNA分子修飾が、安定性および半減期を増大させる手段として導入され得る。有用な修飾としては、限定されないが、分子の5'および/または3'末端へのリボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドのフランキング配列の付加、あるいはオリゴデオキシリボヌクレオチド主鎖におけるホスホジエステラーゼ結合ではなくホスホロチオエートまたは2'-O-メチルの使用が挙げられる。

30

【0407】

IV. 神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するのに有用なPDE7インヒビターのスクリーニング方法

別の態様において、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を、その処置を必要とする哺乳動物被検体において処置するのに有用なPDE7活性を阻害する薬剤を同定するための方法を提供する。本発明のこの態様の方法は、（a）複数の薬剤の各々の複数についてPDE7活性の阻害に関するIC₅₀を測定すること；（b）該複数の薬剤から、PDE7活性の阻害に関して約1 μM未満のIC₅₀を有する薬剤を選択すること；（c）PDE7活性の阻害に関して約1 μM未満のIC₅₀を有する薬剤のPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を測定すること；（d）PDE7の阻害に関するIC₅₀の10倍より大きいPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有する化合物を選択することにより、運動障害の処置に有用な薬剤を同定すること；ならびに（e）同定された化合物の活性を、神経系運動障害モデルアッセイにおいて評価すること（ここで、PDE7阻害阻害に関して約1 μM未満のIC₅₀、およびPDE7の阻害に関するIC₅₀の10倍より大きいPDE4活性の阻害に関するIC₅₀を有し、モデルアッセイにおいて少なくとも1つの運動異常を処置するのに有効であると判定された薬剤は、哺乳動物被検体における神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置するのに有用なPDE7阻害剤であることを示す）を含む。

40

50

【0408】

本発明のこの態様の方法の実施において使用され得る代表的な薬剤としては、PDE7に結合してPDE7の酵素活性を阻害する分子（例えば、PDE7に結合して酵素活性を低下させる小分子インヒビターまたはブロックペプチド）、ならびにPDE7の発現を転写レベルおよび／または翻訳レベルで減少させる分子（例えば、PDE7アンチセンス核酸分子、PDE7特異的RNAi分子およびPDE7リボザイムなど）が挙げられ、それにより、PDE7がcAMPを切断するのを妨げる。

【0409】

V. 一般的な組成物の説明および定義

一態様において、本発明は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置する方法であって、その処置を必要とする患者に、PDE7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPDE7阻害剤を投与することを含み、該PDE7酵素活性のかかる阻害が、該運動異常の処置におけるPDE7インヒビターの主要な治療作用様式である方法を提供する。該方法の一部のある実施形態において、神経系運動障害は、ドーパミン受容体アゴニストまたはドーパミン受容体アゴニストの前駆体で処置可能なものである。該方法の一部のある実施形態において、神経系運動障害は、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害（PLMD）、睡眠時周期性四肢運動（PLMS）、および不穏下肢症候群（RLS）からなる群より選択される。

【0410】

他の実施形態において、神経系運動障害は、ツレット症候群、ハンティングトン病（すなわち、ハンティングトン舞蹈病）、および薬物誘導性パーキンソニズムからなる群より選択される。

【0411】

本発明の方法に有用な各PDE7阻害性化学物質化合物については、可能なあらゆる立体異性体および幾何異性体が包含される。該化合物は、ラセミ化合物だけでなく、光学活性異性体も包含する。PDE7阻害剤が1種類のエナンチオマーとして所望される場合、これは、最終生成物の分割または異性体的に純粋な出発材料もしくはキラル補助試薬の使用（例えば、Ma, Z. ら、Tetrahedron: Asymmetry 8(6): 883-888、1997年参照）のいずれかによる立体特異的合成のいずれかによって得られ得る。最終生成物、中間体または出発材料の分割は、当該技術分野で知られた任意の適当な方法によってなされ得る。さらに、化合物の互変異性体が考えられ得る状況では、本発明は、その化合物のあらゆる互変異性体形態を包含するものとする。

【0412】

酸性部分を含むPDE7阻害剤は、適当なカチオンとともに薬学的に許容され得る塩を形成し得る。好適な薬学的に許容され得るカチオンとしては、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）カチオンが挙げられる。塩基性中心を含むPDE7阻害剤の薬学的に許容され得る塩は、薬学的に許容され得る酸とともに形成される酸付加塩である。例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンフルボネート、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。前述のことに鑑み、本明細書に示す本発明の方法に有用な化合物に対する言及はいずれも、PDE7阻害剤、ならびにその薬学的に許容され得る塩および溶媒和物を包含するものとする。

【0413】

本発明の化合物は、そのままの化学物質で治療的に投与してもよいが、PDE7阻害剤を医薬組成物または製剤として投与することが好ましい。したがって、本発明は、さらに、PDE7阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩を、1種類以上の薬学的に許容され得る担体、ならびに任意選択的で他の治療用および／または予防用成分を共に含む医薬組

成物または製剤を提供する。好適な担体は、製剤のその他の成分と適合性があり、そのレシピエントに対して有害でないものである。また、本発明の化合物は、該化合物の徐放または取込みもしくは活性の向上をもたらす送達系、例えば、注射用のリポソーム系またはヒドロゲル系、マイクロ粒子、ナノ粒子、または経口もしくは非経口送達用のミセル系、または経口送達用の段階的カプセル系などに担持させてもよい。

【0414】

特に、本発明の方法に有用な選択的PD E7阻害剤は、単独で、または1種類以上のさらなる治療用薬剤、例えば、ドーパミン受容体アゴニスト、ドーパミン受容体アゴニストの前駆体、別のドーパミン作動剤、もしくは前述のもの組合せと併用して有用である。ドーパミン受容体アゴニストおよび前駆体の例としては、例えば、レボドパ（「L-ドパ」とも称される）、カルビドパ、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、カベルゴリン、アポモルヒネおよびリスリドが挙げられる。選択的PD E7阻害剤との併用に有用な他の薬剤としては、抗コリン薬（ビペリデンHCl、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジンおよびトリヘキシフェニジルなど）；モノアミンオキシダーゼBインヒビター（Eld e p r y lTM、At a p r y lTMおよびCar b e xTMなど）ならびにNMDAアンタゴニストアマンタジン（S y m m e t r e lTM）が挙げられる。

10

【0415】

一実施形態において、選択的PD E7阻害剤は、ドーパミンD1受容体を活性化および／または黒質線条体系の神経末端および／または黒質線条体系のシナプス間隙内のドーパミンの濃度を増大させる1種類以上のさらなる治療用薬剤または治療用薬剤の前駆体と併用して有用である。かかる薬剤としては、L-ドパ、非選択的ドーパミン受容体アゴニスト（アポモルヒネ、プロモクリプチン、およびペルゴリドなど）；ならびにD1選択的薬剤（ABT-431、A86929、およびSKF38393など）が挙げられる。

20

【0416】

一実施形態において、本発明は、パーキンソン病の病態と関連している運動異常を処置する方法であって、その処置を必要とする患者に、PD E7の酵素活性を阻害するのに有効な量のPD E7阻害剤を投与することを含み、該PD E7のかかる阻害が、該運動異常の処置におけるPD E7インヒビターの主要な治療作用様式である方法を提供する。本明細書の実施例5～7に示すように、選択的PD E7インヒビターは、パーキンソン病の病態と関連している運動異常の処置において有用である。パーキンソン病との関連において、処置としては、安静時振戦、硬直、運動緩徐、または姿勢反射障害からなる群より選択される少なくとも1つの運動異常の症状を低減、緩和、隠蔽または予防するための対症療法が挙げられる。

30

【0417】

本発明における使用に適した化合物および医薬組成物は、意図される目的を達成するのに有効な量で活性成分が投与されるものを包含する。より詳しくは、「治療活性量」は、処置対象の被検体において症状の発現を予防するのに有効な量、または処置対象の既存の症状を緩和する有効な量を意味する。有効量の決定は、特に、本明細書に示した詳細な開示内容を考慮すると充分当業者の能力の範囲内である。さらに、処置における使用に必要とされる本発明の化合物の量は、処置対象の病状の性質ならびに患者の年齢と体調によって異なり、最終的に担当医師によって決定されることは認識される。しかしながら、一般的に、成人ヒトの処置に用いられる用量は、典型的には0.001mg/kg～約100mg/kg/日の範囲である。

40

【0418】

「治療有効用量」は、神経系運動障害の病態と関連している運動異常を処置または改善するための所望の効果の達成をもたらす化合物の量をいう。かかる化合物の毒性および治療有効性は、標準的な製薬手順によって細胞培養物または実験動物において測定され得、例えば、LD50（集団の50%に対して致死性の用量）およびED50（集団の50%において治療上有効な用量）が測定される。

50

【0419】

一実施形態において、治療有効用量は、ニューロン細胞においてPDE7酵素活性を阻害するのに十分なPDE7阻害剤の量である。本発明の方法の別の実施形態において、治療有効用量は、線条体ニューロンにおいてPDE7酵素活性を阻害するのに十分なPDE7阻害剤の量である。細胞膜を通過して細胞内でPDE7酵素活性を阻害するのに十分なPDE7阻害剤の有効用量の測定は、PDE7阻害の細胞アッセイ、例えば、Smith S. J. ら、Molecular Pharmacology 66(6):1679-1689(2004)(引用により本明細書に組み込まれる)などに記載のものをを用いて測定され得る。線条においてPDE7酵素活性を阻害するのに十分なPDE7阻害剤の有効用量の測定は、線条内のcAMPレベルに対するPDE阻害剤の効果を測定するためのアッセイ、例えば、Siuciak J. A. ら、Neuropharmacology 51:386-396(2006)(引用により本明細書に組み込まれる)に記載のものなどを用いて測定され得る。

10

【0420】

毒性効果と治療効果の用量比は治療指数であり、これは、LD50とED50の比で表示される。高い治療指数を示す化合物が好ましい。かかる解析から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投薬量範囲を設定するために使用され得る。かかる化合物の投薬量は、好ましくはED50範囲を含む循環濃度範囲内であるが、使用される投薬形態および使用される投与経路に依存する。

【0421】

20

PDE7阻害剤の毒性と治療有効性は、実験動物モデル(実施例5～7に記載のマウスMPTPモデルなど)を用いた標準的な製薬手順によって測定され得る。かかる動物モデルを使用し、NOAEL(有害効果レベルが観察されない)とMED(最小有効用量)が、標準的な方法を用いて測定され得る。NOAEL効果とMED効果の用量比は治癒比であり、これは、NOAEL/MED比で表示される。治癒比または治療指数を示すPDE7阻害剤が最も好ましい。細胞培養物アッセイおよび動物試験から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投薬量範囲を設定するために使用され得る。PDE7阻害剤の投薬量は、好ましくは、毒性がほとんどまたは全くないMEDを含む循環濃度範囲内である。該投薬量は、使用される投薬形態および使用される投与経路に応じてこの範囲内で異なり得る。

30

【0422】

任意の化合物製剤について、治療有効用量は動物モデルを用いて概算され得る。例えば、用量は、MEDを含む循環血漿濃度または脳組織範囲が達成されるように動物モデルにおいて設定され得る。また、血漿中または脳内のPDE7阻害剤の定量的レベルは、例えば、本明細書の実施例4に記載のように測定され得る。

【0423】

正確な製剤、投与経路および投薬量は、患者の状態に鑑みて個々の医師によって選択され得る。投薬量および投薬間隔は、治療効果を維持するのに十分な活性部分の血漿レベルがもたらされるように個々に調整され得る。

【0424】

40

所望の用量は、単回用量で、または適切な間隔で投与される複数回用量(例えば、1日2回、3回、4回またはそれ以上の下位用量)で簡便に投与され得る。実際には、医師が個々の患者に最も適当な実際の投与レジメンを決定し、投薬量は、具体的な患者の年齢、体重および応答によって異なる。上記の投薬量は、平均的な症例の例示であり、個々により高い、またはより低い投薬量でメリットがある場合もあり得、それらは本発明の範囲に含まれる。

【0425】

本発明の製剤は、適応疾患の処置のための標準的な様式で、例えば、経口、非経口、経粘膜(例えば、舌下または口腔内投与によって)、経表面、経皮、経直腸、吸入(例えば、経鼻または深部肺吸入)などで投与され得る。非経口投与としては、限定されないが、

50

静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、髄腔内、および関節内が挙げられる。また、非経口投与は、高圧手法（POWDERJECTTMシステム）を用いて行なうこともできる。

【0426】

別の態様において、本発明は、神経系運動障害、例えば、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、ドーパミン反応性ジストニア、シャイドレーガー症候群、周期性四肢運動障害（PLMD）、睡眠時周期性四肢運動（PLMS）、ツレット症候群、または不穏下肢症候群（RLS）などを処置するためのPDE7阻害剤を含む医薬組成物を提供する。

【0427】

口腔内または経口投与では、医薬組成物は、慣用的な様式で製剤化される錠剤またはロゼンジ剤の形態であり得る。例えば、経口投与用の錠剤およびカプセル剤には、慣用的な賦形剤、例えば、結合剤（例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン糊、もしくはポリビニルピロリドン）、充填剤（例えば、ラクトース、糖、微晶質、セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、もしくはソルビトール）、滑沢剤（例えば、マグネシウム、ステアリン酸塩、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール、もしくはシリカ）、崩壊剤（例えば、イモデンプンもしくはデンプングリコール酸ナトリウム）、または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などが含有され得る。錠剤を、当該技術分野でよく知られた方法に従ってコーティングしてもよい。

【0428】

あるいはまた、本発明の化合物は、経口用液状調製物、例えば、水性または油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤などに組み込まれ得る。さらに、このような化合物を含有する製剤は、使用前に水または他の適当なビヒクルで構築される乾燥生成物として提示され得る。かかる液状調製物には、慣用的な添加剤、例えば、懸濁化剤（ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース／シュガーシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、および水添食用脂肪など）；乳化剤（レシチン、ソルビタンモノオレエート、またはアカシアなど）；非水性ビヒクル（食用油が挙げられ得る、例えば、アーモンド油、分別ココナッツ油、油性エステル、プロピレングリ

【0429】

また、かかる調製物は、例えば、慣用的な坐剤用基剤（ココアバターまたは他のグリセリドなど）を含有する坐剤として製剤化され得る。吸入用組成物は、典型的には、液剤、懸濁剤または乳剤の形態で提供され得、これらは、乾燥粉末剤として、または慣用的な噴霧推進剤（ジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンなど）を用いてエアゾル剤の形態で投与され得る。典型的には、経表面用および経皮用製剤は慣用的な水性または非水性ビヒクルを含むものであり、例えば、点眼剤、クリーム剤、軟膏、ローション剤、ペースト剤など、または湿布薬、貼付剤、またはメムブレン型形態である。

【0430】

さらに、本発明の組成物は、注射または連続注入による非経口投与用に製剤化され得る。注射用製剤は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤の形態であり得、製剤化剤（懸濁化剤、安定剤および／または分散剤）を含有したものであり得る。あるいはまた、活性成分は、使用前に適当なビヒクル（例えば、滅菌無水素水）で構築される粉末形態であり得る。

【0431】

本発明による組成物はまた、デポー調製物としても製剤化され得る。かかる長期作用性製剤は、埋入によって（例えば、皮下もしくは筋肉内）、または筋肉内注射によって投与され得る。したがって、本発明の化合物は、適当なポリマー材料もしくは疎水性材料（例

えば、許容され得る油中エマルジョン)、イオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体(例えば、難溶性塩)として製剤化され得る。

【0432】

したがって、本発明は、さらなる態様において、PDE7インヒビターを、その薬学的に許容され得る希釈剤または担体とともに含む医薬組成物を提供する。本発明は、さらに、PDE7インヒビターを、その薬学的に許容され得る希釈剤または担体とともに混合することを含む、PDE7インヒビターを含む医薬組成物の調製方法を提供する。

【0433】

血液脳関門：

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、血液脳関門を通過するか、または迂回するかのいずれかとなるように投与される。好ましくは、該処置方法において投与される阻害剤、化合物または組成物は、該運動障害の処置が可能となるような十分な量および十分な速度で、血液脳関門を通過し得るものである。薬剤が血液脳関門を通過するのを可能にするための方法は当該技術分野で知られており、薬剤サイズの最小化、通過を助長する疎水性因子の提供、および血液脳関門を通過する相当な透過性を有する担体分子とのコンジュゲーションが挙げられる。

【0434】

一部のある実施形態において、PDE7阻害剤の有効量は、脳組織内で所与のPDE7阻害剤の活性に関してIC₅₀以上の濃度が達成される量である。一部のある実施形態において、PDE7阻害剤は、PDE7AまたはPDE7Bの阻害に関するIC₅₀濃度の大きい方の約1、1.5、2、2.5、5、10、20倍またはそれ以上のピーク濃度が得られる様式および投薬量で投与される。

【0435】

場合によっては、PDE7阻害剤または該薬剤の組合せが、ポンプデバイスに連結させたカテーテルを埋入する外科的処置によって投与される。ポンプデバイスは埋入してもよく、体外に設置してもよい。PDE7阻害剤の投与は、間欠的なパルス状または連続注入であり得る。脳の個別の領域への注射用デバイスは、当該技術分野で知られている。特定の実施形態において、PDE7阻害剤またはPDE7阻害剤を含む組成物は、脳室、黒質、線条、青斑核、マイネルト基底核、脚橋被蓋核、大脳皮質および／または脊髄に、注射によって局所投与される。

【実施例】

【0436】

実施例

実施例1

この実施例では、PDE7インヒビターの効力を測定するためのアッセイを記載し、本発明の方法に有用ないくつかの代表的なPDE7阻害剤のPDE7阻害の効力を示す。

【0437】

方法：

表1に列挙した化合物を阻害活性について、バキュロウイルス系で発現させた組換えヒトPDE7Aおよび7B酵素を用いて行なうPDE7ホスホジエステラーゼアッセイにおいて試験した。組換えヒトPDE7A酵素は、BPS Bioscience(カタログ番号60070)から購入したものであり、Genbank受託番号NM_002603(アミノ酸121末端)で、N末端GSTタグ、MW=66kDaを有し、バキュロウイルス感染Sf9細胞発現系で発現させたものであり、302pmol/分/μgの比活性を有する組換えヒトPDE7B酵素は、BPS Bioscience(カタログ番号60071)から購入したものであり、Genbank受託番号NM_018945(アミノ酸107末端)で、N末端GSTタグ、MW=66kDaを有し、バキュロウイルス感染Sf9細胞発現系で発現させたものであり、53pmol/分/μgの比活性を有する。

【0438】

【表 1】

表 1: PDE7 阻害性化合物

ID番号	化合物参照番号	MW
OM69	1	353.42
OM056	2	353.42
OM955	3	310.78
OM956	4	330.45

10

【0439】

PDE7 活性のアッセイ:

使用したアッセイ法は、基質として [^3H] - c G M P (SPA マニュアル、A m e r s h a m B i o s c i e n c e s) を用いたシンチレーション近接アッセイ (SPA) (G E H e a l t h c a r e から入手、製品コード T R K Q 7 1 0 0) とした。精製ヒト PDE7 A および PDE7 B (B P S B i o s c i e n c e から入手、S a n D i e g o, C A) を希釈し、25 mM T r i s - C l (pH 8. 0)、100 mM N a C l、0. 05 % T w e e n 20、50 % グリセロールおよび 3 mM D T T を含有する溶液中に保存した。PDE7 アッセイは、以下の反応混合物 (終濃度): 50 mM T r i s - C l (pH 8. 0)、8. 3 mM M g C l ₂、1. 7 mM E G T A、0. 5 mg / m l B S A、5 % D M S O (2. 5 % D M S O 中の O M 0 5 6 を除く) および 2 n g の PDE7 A または 0. 2 n g の PDE7 B 組換えタンパク質 (最終容量 0. 1 m L) 中で行なった。

20

【0440】

PDE7 A または PDE7 B に対する I C ₅₀ 値の測定のため、アッセイは 2 連で、単一のプレートにおいて、8 つのインヒビター濃度で実行し、既知 PDE7 インヒビター (B R L 5 0 4 8 1) を陽性対照とした。インヒビター濃度は、OM056 の場合 (この場合の範囲は 0. 24 nM ~ 4, 000 nM とした) を除き、0. 61 nM ~ 10, 000 nM の範囲とした。酵素の添加によって反応を開始させ、30 °C で 20 分間インキュベートし、次いで、50 μ l の Z n ²⁺ 含有 SPA ビーズの添加によって終了させた。

30

【0441】

混合物を振とうさせ、3 時間静置し、次いで、基質からの [^3H] - 5 ' A M P 生成物を、シンチレーション計数によって W a l l a c (登録商標) プレート計数器にて定量した。正味 c p m 値の結果を、E x c e l S o l v e r (登録商標) を用いて 4 つのパラメータロジスティックモデルにフィットさせた。

【0442】

結果:

PDE7 ホスホジエステラーゼ酵素阻害アッセイの結果を以下の表 2 にまとめ、図 3 A ~ 6 B に示す。

40

【0443】

【表 2】

表2: PDE7AとPDE7Bの阻害に関する代表的な
PDE7阻害性化合物のIC₅₀値

化合物ID	化合物番号	PDE7A IC ₅₀	PDE7B IC ₅₀	7A/7B 比
OM69	1	1.30 nM	4.8 nM*	3.69
OM056	2	5.67 nM	9.27 nM	1.63
OM955	3	51.8 nM	106 nM	2.05
OM956	4	140 nM	144 nM	1.03

10

【0444】

*OM69は、本発明者らが、PDE7AとPDE7Bの活性の阻害に関して事前にアッセイした。OM69によるPDE7B阻害IC₅₀値に関して、異なるアッセイ方法論を用いたこの初期アッセイでは、IC₅₀値が96.9 nMと測定されたことに注目されたい。この初期アッセイでは、バックグラウンドシグナル（カウント毎分）が最大シグナルと比べて高く、ヒル係数が低かった（初期アッセイ結果の信頼性に疑問をもたらし所見）。

【0445】

20

表2に上記のアッセイ結果は、OM69によるPDE7B阻害に関する4.8 nMというIC₅₀値が、より正確な値であると考えられることを示す。それは、図3Bに示されるように、4-パラメータロジスティック用量応答モデルへのフィットのr²値が、単純競合インヒビターについて予測されたとおり0.9988であるためである。初期アッセイ試験におけるOM69によるPDE7A阻害のIC₅₀値は3.5 nMであり、表2に示されたPDE7A阻害の値1.30 nMと整合しなかった。

【0446】

図3A、4A、5Aおよび6Aは、それぞれ、代表的なPDE7阻害剤OM69、OM955、OM956およびOM056の濃度に対するPDE7A阻害活性（IC₅₀）（カウント毎分（「CPM」）で表示）を、0.61 nM～10,000 nM（OM69、OM955およびOM956の場合）の濃度範囲、または0.24 nM～4,000 nM（OM056の場合）の濃度範囲にわたって示したグラフである。

30

【0447】

図3B、4B、5Bおよび6Bは、それぞれ、代表的なPDE7阻害剤OM69、OM955、OM956およびOM056の濃度に対するPDE7B阻害活性（IC₅₀）（カウント毎分（「CPM」）で表示）を、0.61 nM～10,000 nM（OM69、OM955およびOM956の場合）の濃度範囲、または0.24 nM～4,000 nM（OM056の場合）の濃度範囲にわたって示したグラフである。

【0448】

これらの結果は、OM69とOM056がPDE7AとPDE7Bの両方を高効力で阻害するが、OM955とOM956は、これらの両酵素を中等度の効力で阻害することを示す。OM69、OM056、OM955およびOM956化合物は、PDE7AとPDE7B間の選択性をほとんどまたは全く示さない。

40

【0449】

実施例2

この実施例では、PDE7インヒビターの選択性を測定するための一組のアッセイを記載し、OM69（化合物1）、OM056（化合物2）、OM955（化合物3）、およびOM956（化合物4）が各々、試験した他のすべてのホスホジエステラーゼ酵素と比べて、PDE7を選択的に阻害することを示す。これらのアッセイには、PDE6を例外として、各PDEファミリーの代表例を含めた。

50

【0450】

方法：

ホスホジエステラーゼ活性を、シンチレーション近接アッセイ（SPA、GE Healthcare：製品コードTRKQ7100）によって、PDE 3A、4A、8Aに対する基質として $[^3\text{H}]$ -cAMPを、またはPDE 1B、2A、5A、9A、10Aおよび11Aに対する基質として $[^3\text{H}]$ -cGMPを用いて測定した。精製ヒトPDE 1B、PDE 2A、PDE 3A、PDE 4A、PDE 5A、PDE 8A、PDE 9AおよびPDE 11Aは、BPS Bioscience, San Diego, CAから入手した。また、精製マウスPDE 10AもBPS Biosciencesから入手した。マウスPDE 10Aは、ヒトPDE 10と区別不可能な運動論的阻害性挙動を示すことに注目されたい。したがって、マウスPDE 10Aを用いて得られた結果は、ヒトPDE 10を代表すると考えられる。

10

【0451】

これらの精製PDE酵素を各々、希釈し、25mM Tris-Cl (pH 8.0)、100mM NaCl、0.05% Tween 20、50%グリセロールおよび3mM DTTを含有する溶液中に保存した。PDEアッセイは、以下のアッセイカクテル（終濃度）：50mM Tris-Cl (pH 8.0)、8.3mM MgCl_2 、1.7mM EGTA、0.5mg/ml BSA、2.5% DMSOおよび0.2ng~6ngのPDEタンパク質（酵素活性に応じて）（最終容量0.1mL）中で行なった。

【0452】

アッセイは2連で、PDE 7インヒビターOM69（化合物1）、OM056（化合物2）、OM955（化合物3）およびOM956（化合物4）の4つの濃度（10 μM 、1.25 μM 、0.156 μM および0.019 μM ）で行なった。酵素の添加によって反応を開始させ、30℃で20分間インキュベートし、次いで、50 μl の Zn^{2+} 含有SPAビーズの添加によって終了させた。

20

【0453】

混合物を振とうさせ、3時間静置した。次いで、基質からの $[^3\text{H}]$ -AMPまたは $[^3\text{H}]$ -GMP生成物を、Wallac（登録商標）プレート計数器にてシンチレーションを計数することによって定量した。正味cpm値の結果を、Excel Solver（登録商標）を用いて4つのパラメータロジスティックモデルにフィットさせた。選択性の計算のため、各酵素について得られた IC_{50} 値を、実施例1のPDE 7Aについて得られた IC_{50} 値で除算した。

30

【0454】

結果：

表3は、試験した一群のPDEに対してアッセイした該4種類のPDE 7阻害性化合物についての選択性アッセイの結果を示す。表3の値は、その他のPDEに対するPDE 7Aの選択性倍数を単位として示しており、表示したPDEに対する IC_{50} 値を、実施例1のPDE 7Aに対する IC_{50} 値で除算することによって求めた。したがって、例えば、PDE 1Bに関するOM955の342倍という値は、OM955が、PDE 7Aと比べてPDE 1Bのインヒビターとして、342倍効力が低いことを意味する。括弧で示した数値は、実施例1の種々の化合物のPDE 7Aに対する IC_{50} 値である。表3において「より大きい」と示した選択性倍数の値は、最高濃度の化合物で、酵素標的がわずかだけ（すなわち、50%未満）阻害され、より高濃度は、化合物がアッセイ混合物中に不溶性となったため使用できなかった状況を反映する。その結果、選択性の最小概算値しか得られなかった。

40

【0455】

【表 3】

表3: 代表的なPDE7阻害性化合物のPDE7A選択性

標的	OM69 (化合物1) 選択性倍数	OM056 (化合物2) 選択性倍数	OM955 (化合物3) 選択性倍数	OM956 (化合物4) 選択性倍数
PDE1B	29,608	>1750	342	>71
PDE2A	11,100	5670	209	546
PDE3A	8170	>1750	>192	>71
PDE4A	6500	942	113	>71
PDE5A	4630	3300	355	>71
PDE7A	1 (1.30 nM)	1 (5.67 nM)	1 (51.8 nM)	1 (140 nM)
PDE7B	3.7	1.6	2.0	1.0
PDE8A	>7700	>1750	>192	>71
PDE9A	>7700	>1750	>192	>71
PDE10A	1050	428	379	106
PDE11A	7070	2600	>192	>71

10

【0456】

結果の考察：

表3で上記に示したように、代表的なPDE7阻害剤OM69、OM056、OM955およびOM956はすべて、PDE1B、PDE2A、PDE3A、PDE4A、PDE5A、PDE8A、PDE9A、PDE10AおよびPDE11Aと比べてPDE7AとPDE7Bに対して選択的である。

20

【0457】

表3に示されるように、OM69（化合物1）は、PDE7A（ $IC_{50} = 1.3 \text{ nM}$ ）とPDE7B（ $IC_{50} = 4.8 \text{ nM}$ ）の両方に効力のあるインヒビターであり、PDE7A酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて1000倍より大きい選択性、およびPDE7B酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて250倍の選択性を示す。

【0458】

さらに表3に示されるように、OM056（化合物2）は、PDE7A（ $IC_{50} = 5.7 \text{ nM}$ ）とPDE7B（ $IC_{50} = 9.27$ ）の両方に効力のあるインヒビターであり、PDE7A酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて400倍より大きい選択性、およびPDE7B酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて200倍より大きい選択性を示す。

30

【0459】

さらに表3に示されるように、OM955（化合物3）は、PDE7A（ $IC_{50} = 51.8 \text{ nM}$ ）とPDE7B（ $IC_{50} = 106 \text{ nM}$ ）の両方に中等度に効力のあるインヒビターであり、PDE7A酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて100倍より大きい選択性、およびPDE7B酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて50倍より大きい選択性を示す。

40

【0460】

また、表3に示されるように、OM956（化合物4）は、PDE7A（ $IC_{50} = 140 \text{ nM}$ ）とPDE7B（ $IC_{50} = 144 \text{ nM}$ ）の両方に中等度に効力のあるインヒビターであり、PDE7A酵素およびPDE7B酵素の阻害に関して、その他のPDEと比べて71倍より大きい選択性を示す。

【0461】

これらの結果は、実施例4～7に記載した結果と合わせると、PDE7活性の阻害が、MPTPマウスモデルにおいてこれらの化合物の投与後に観察される運動異常の改善に必要かつ充分であることを示す。さらに、非選択的PDEインヒビターではなくPDE7選択的インヒビターの使用は、望ましくない効果を引き起こすことがわかっているPDE（

50

PDE 3およびPDE 4など)を有意には阻害しないため、毒性が低いという利点をもたらす。

【0462】

実施例3

この実施例では、PDE 7インヒビターの代謝安定性、およびPDE 7インヒビターがマウス脳内にインビボで分配される能力を評価するための方法を記載する。

【0463】

動物試験プロトコル

マウス系統：成体雄C57BL/6J；ブリーディング引退獣、年齢7～9ヶ月齢（Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA）、個々に収容。

【0464】

化合物投与：各PDE 7インヒビター（OM69（化合物1）、OM056（化合物2）、OM955（化合物3）、およびOM956（化合物4））を、DMSO、0.03Mリン酸およびTween 80（5：95：0.2）からなるビヒクルに溶解し、腹腔内経路によって10mg/kgの用量で注射した。

【0465】

血液および脳試料の採取：組織採取の直前、マウスをアバーティンで麻酔した。全脳または血漿の試料を、注射後15分、30分、60分、120分および240分の時点ごとに3匹の動物から採取した。血液試料は、後眼窩採血によって採取した。血漿を調製し、遠心分離によって赤血球を除去した。混入血液を除去するため、マウスを生理食塩水で灌流した。

脳を取り出し、後続の解析のために液体窒素中で急速凍結させた。血漿および脳試料は-80℃またはドライアイス上で保存し、化合物の濃度を、LC/MS/MS解析によって以下のようにして測定した。

【0466】

全脳組織を、Mini-Beadbeater-8™（BioSpec Products, Bartlesville, OK）を用いてホモジナイズした。血漿またはホモジナイズ脳試料をアセトニトリルで沈殿させ、96ウェル形式において、Captiva（登録商標）0.20ミクロン濾過プレート（Varian Corp, Lake Forest, CA）を用いて濾過した。濾液を窒素下、50℃でエバポレートして乾固させ、次いで、LC-MS解析のために再構成した。

【0467】

血漿および脳試料中の阻害性化合物の定量的測定値を、Thermo Ultratリプル四重極質量分析計（Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA）を使用し、データ取得のための多重反応モニタリングモードでエレクトロスプレーイオン化を用いて得た。

試料抽出物を、2.1×30mm充填Xterra C18-MS高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラム（Waters Corp, Milford, MA）上にインジェクトした。HPLCカラムから化合物を溶出させる移動相を、Thermo Surveyor MS Plus HPLC 4元ポンピングシステム（Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA）およびHTC PALオートインジェクター（LEAP Technologies, Chapel Hill, NC）を用いて負荷した。

【0468】

結果：

OM69（化合物1）、OM056（化合物2）、OM955（化合物3）およびOM956（化合物4）の組織濃度に関するデータを、3匹のマウスから各時点で取得し、平均した。図7は、化合物OM69（化合物1）の血漿濃度、脳濃度、および脳/血漿比を、240分間の時間推移でグラフにて示す。図7に示されるように、曝露の最初の15分

以内では、OM69が血漿中（51 ng/g）および脳組織内（25 ng/g）に検出された。ピークレベルはIP注射の30分後に見られ（血漿59 ng/gおよび脳44 ng/g）、その後、血漿レベルおよび脳レベルはともに急速に低下した。すべての時点で、脳レベルと血漿レベルの両方がLC/MS/MSアッセイの定量下限（2 ng/g）より高くなったとき、血漿に対する脳の比は45～75%であった。

【0469】

化合物OM69で記載のアプローチを使用し、試験した各化合物について、脳内総曝露（曲線下面積：AUC）を血漿中総曝露で除算した比を計算した。結果を以下の表4に示す。「1」より大きい比の値は、化合物が脳内に濃縮されていることを示す。「>1」で示す値は、化合物レベルが、最初の測定値を得た時点までに脳内で既に高かったことを示す。その結果、比1は、このような場合の最小概算値を表す。

10

【0470】

【表4】

表4:PDE7阻害性化合物の脳/血漿比

化合物	脳内総曝露/血漿中総曝露の比
OM69 (化合物1)	0.78
OM056 (化合物2)	1.8
OM955 (化合物3)	>1
OM956 (化合物4)	>1

20

【0471】

結果の考察：

図7に示されたデータは、OM69（化合物1）が脳内濃度44 ng/gに達し、これは、用量1 mg/kgの注射30分後で124 nMに換算されることを示唆する。取込みが線形性で脳内分布が均一であると仮定すると、マウスへの0.1 mg/kgの投与によって最大濃度12.4 nMがもたらされると予測され得、これは、実施例1で報告した1.3 nMおよび4.8 nMのIC₅₀値に基づく、脳内でPDE7阻害を達成するのに充分である。MPTPモデル（実施例5～7に記載）で試験したその他の3種類の化合物についても同様の計算をすると、有効性が観察された用量および時点において、最大脳濃度に関して以下の結果：OM955：0.5 mg/kgで241 nM；OM956：0.5 mg/kgで328 nM；および、OM056：0.5 mg/kgで71 nMが得られた。各場合において、これらのレベルは、PDE7AまたはPDE7Bを阻害する化合物のIC₅₀値の大きい方の少なくとも2倍過剰であることに注目されたい。

30

【0472】

実施例4

40

この実施例は、代表的なPDE7インヒビターOM69（化合物1）が、既知パーキンソン病標的と有意に相互作用しないことを示す。

【0473】

方法：

代表的なPDE7インヒビターOM69（化合物1）を、いずれかの試験対象標的との相互作用の証拠が存在するかどうかを調べるために、一群の既知パーキンソン病標的に対して試験した。

【0474】

アッセイ：

1. カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）酵素アッセイ

50

カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) を、下記の変形を伴って、Zurcher, G. ら、J. Neurochem 38: 191-195、1982年に記載のようにしてアッセイした。COMTの供給源は、ブタ肝臓から単離した。基質は、3 mMのカテコール+S-アデノシル-L-[メチル-³H]メチオニンとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(100 mMリン酸カリウム、10 mM MgCl₂、3 mM DTT (12 U/mlのADA含有)、pH 7.4)中10 μMで試験した。反応液を37℃で15分間プレインキュベートし、COMT酵素を添加し、反応液を37℃で60分間インキュベートした。 [³H]-グアヤコールを計数し、定量した。従来IC₅₀値0.31 μMを有する陽性対照参照化合物3, 5-ジニトロカテコールをこのアッセイで使用した。

10

【0475】

2. モノアミノオキシダーゼMAO-B酵素アッセイ

モノアミノオキシダーゼMAO-Bを、下記の変形を伴って、Urban, P. ら、FEBS Lett 286 (1-2): 142-146、1991年に記載のようにしてアッセイした。ヒト組換えMAO-Bは、昆虫Hi5細胞から単離した。基質は50 μMキヌラミンとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、実験1では、インキュベーションバッファー(100 mMリン酸カリウム、pH 7.4)中10 μMで試験した。実験2では、化合物OM69を10 μMと1 μMで試験した。反応液を37℃で15分間プレインキュベートし、MAO-B酵素を添加し、反応液を37℃で60分間インキュベートした。4-ヒドロキシキノリンの分光蛍光分析的定量を行なった。従来IC₅₀値5.3 nMを有する陽性対照参照化合物R(-)-デプレニルをこのアッセイで使用した。

20

【0476】

3. チロシンヒドロキシラーゼ酵素アッセイ

チロシンヒドロキシラーゼを、下記の変形を伴って、Roskoski, R., Jr. ら、J. Biochem 218: 363-370 (1993)に記載のようにしてアッセイした。チロシンヒドロキシラーゼはWistarラット脳から単離した。基質は100 μMのL-[3, 5-³H]チロシン+L-チロシンとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(125 mM MES、pH 6.0、0.5 mg/mlカタラーゼ、12.5 mM DTT、0.5 mM (6R)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン)中10 μMで試験した。反応液を37℃で15分間プレインキュベートした。チロシンヒドロキシラーゼ酵素を添加し、反応液を37℃で20分間インキュベートした。 [³H]-H₂Oを定量した。従来IC₅₀値20 μMを有する陽性対照参照化合物α-メチル-L-P-チロシンをこのアッセイで使用した。

30

【0477】

4. ドーパミンD₁放射性リガンド結合アッセイ

ドーパミンD₁放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Dearry, A. ら、Nature 347: 72-76、1990に記載のようにして行なった。ヒト組換えドーパミンD₁受容体をCHO細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンド1.4 nMの [³H]SCH-23390とした。非特異的リガンドは10 μMの(+)-ブタクラモールとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(50 mM Tris-HCl、pH 7.4、1.4 mMアスコルビン酸、0.001% BSA、150 mM NaCl)中10 μMで試験した。反応液を37℃で2時間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値1.4 nMを有する陽性対照参照化合物R(+)-SCH-23390をこのアッセイで使用した。

40

【0478】

5. ドーパミンD_{2L}放射性リガンド結合アッセイ

ドーパミンD_{2L}放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Grandy

50

、D. K. ら、PNAS 86:9762-9766、1989年に記載のように行なった。ヒト組換えドーパミンD_{2L}受容体をCHO細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンドは、0.16 nMの[³H]ースピペロンとした。非特異的リガンドは10 μMのハロペリドールとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(50 mM Tris-HCl、pH 7.4、1.4 mM アスコルビン酸、0.001% BSA、150 mM NaCl)中10 μMで試験した。反応液を25℃で2時間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値0.26 nMを有する陽性対照参照化合物スピペロンをこのアッセイで使用した。

【0479】

6. ドーパミンD₃放射性リガンド結合アッセイ

ドーパミンD₃放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Sokoloff, P. ら、Nature 347:146-151、1990に記載のように行なった。ヒト組換えドーパミンD₃受容体をCHO細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンドは、0.7 nMの[³H]ースピペロンとした。非特異的リガンドは25 μM S(-)スルピリドとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(50 mM Tris-HCl、pH 7.4、1.4 mM アスコルビン酸、0.001% BSA、150 mM NaCl)中10 μMで試験した。反応液を37℃で2時間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値0.36 nMを有する陽性対照参照化合物スピペロンをこのアッセイで使用した。

【0480】

7. ドーパミンD_{4.2}放射性リガンド結合アッセイ

ドーパミンD_{4.2}放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Vantol, H. H. M. ら、Nature 350:610-614、1991に記載のように行なった。ヒト組換えドーパミンD_{4.2}受容体をCHO-K1細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンドは、0.5 nMの[³H]ースピペロンとした。非特異的リガンドは10 μMのハロペリドールとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(50 mM Tris-HCl、pH 7.4、1.4 mM アスコルビン酸、0.001% BSA、150 mM NaCl)中10 μMで試験した。反応液を25℃で2時間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値0.5 nMを有する陽性対照参照化合物スピペロンをこのアッセイで使用した。

【0481】

8. ドーパミンD₅放射性リガンド結合アッセイ

ドーパミンD₅放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Sunahara, R. K. ら、Nature 350:614-619、1991年に記載のように行なった。ヒト組換えドーパミンD₅受容体をCHO細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンドは、2 nMの[³H]ーSCH-23390とした。非特異的リガンドは10 μMのフルペンチキソールとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー(50 mM Tris-HCl、pH 7.4、1.4 mM アスコルビン酸、0.001% BSA、150 mM NaCl)中10 μMで試験した。反応液を37℃で2時間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値1.5 nMを有する陽性対照参照化合物R(+)-SCH23390をこのアッセイで使用した。

【0482】

9. ガバペンチン放射性リガンド結合アッセイ

ガバペンチン放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Gee, N. S. ら、J. Biol. Chem. 277(10):5768-5776、1996年に記載のように行なった。ガバペンチンは、Wistarラット脳皮質から採取した。アッセイに用いたリガンドは、0.02 μMの[³H]ガバペンチンとした。非特異的リガンドは100 μMのガバペンチンとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化

化合物OM69を、インキュベーションバッファー（10mM HEPES、pH7.4）中10μMで試験した。反応液を25℃で30分間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値0.04μMを有する陽性対照参照化合物ガバペンチンをこのアッセイで使用した。

【0483】

10. ドーパミントランスポーター（DAT）放射性リガンド結合アッセイ

ドーパミントランスポーター（DAT）放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Giros, B. ら、Trends Pharmacol Sci 14:43-49、1993年に記載のようにして行なった。ヒト組換えDATをCHO-K1細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンドは、0.15nMの[¹²⁵I]-RTI-55とした。非特異的リガンドは10μMのノミフェンシンとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー（50mM Tris-HCl、pH7.4、100mM NaCl、1μMロイペプチン、10μM PMSF）中10μMで試験した。反応液を4℃で3時間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値1.7nMを有する陽性対照参照化合物GBR-12909をこのアッセイで使用した。

10

【0484】

11. アデノシンA_{2A}受容体放射性リガンド結合アッセイ

アデノシンA_{2A}受容体放射性リガンド結合アッセイを、下記の変形を伴って、Varani, K. ら、Br. J. Pharmacol. 117:1693-1701、1996年に記載のようにして行なった。ヒト組換えA_{2A}受容体をHEK-293細胞内で発現させた。アッセイに用いたリガンドは、0.05μMの[³H]CGS-21680とした。非特異的リガンドは50μMのNECAとした。ビヒクル対照は1% DMSOとした。化合物OM69を、インキュベーションバッファー（50mM Tris-HCl、pH7.4、10mM MgCl₂、1mM EDTA、2 U/mL アデノシンデアミナーゼ）中10μMで試験した。反応液を25℃で90分間インキュベートした。放射性リガンド結合を定量した。従来IC₅₀値0.13μMを有する陽性対照参照化合物CGS-21680をこのアッセイで使用した。

20

【0485】

結果：

30

上記のアッセイの結果を以下の表5にまとめる。アッセイに使用したOM69の量は、「OM69」と表示した欄に括弧で示す。結果を、標的に対するリガンド結合または標的の酵素活性の阻害パーセントで示す。陽性対照をアッセイ性能の確認物質として、表示したとおりに各アッセイに含めた。

【0486】

【表 5】

表5: 代表的なPDE7阻害剤OM69(化合物1)による
既知パーキンソン病標的の阻害レベル

標的	OM69 (化合物1)	陽性対照	
		予測 IC ₅₀	実測 IC ₅₀
カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)	19.0% (10.0 μM)	0.31 μM	0.606 μM
モノアミンオキシダーゼB MAO-B (実験番号1)	49.0% (10.0 μM)	5.3 nM	6.69 nM
モノアミンオキシダーゼB MAO-B (実験番号2)	67.0% (10.0 μM)	5.3 nM	9.96 nM
モノアミンオキシダーゼB MAO-B (実験番号2)	27.0% (1.0 μM)	5.3 nM	9.96 nM
チロシンヒドロキシラーゼ	4.0% (10.0 μM)	20 μM	20.2 μM
ドーパミンD ₁	-5.0% (10.0 μM)	1.4 nM	1.83 nM
ドーパミンD _{2L}	4.0% (10.0 μM)	0.26 nM	0.277 nM
ドーパミンD ₃	-13.0% (10.0 μM)	0.36 nM	0.774 nM
ドーパミンD _{4.2}	-16.0% (10.0 μM)	0.5 nM	0.441 nM
ドーパミンD ₅	4.0% (10.0 μM)	1.5 nM	2.31 nM
ガバペンチン	15.0% (10.0 μM)	0.04 μM	0.0796 μM
ドーパミントランスポーター (DAT)	18.0% (10.0 μM)	1.7 nM	0.975 nM
アデノシンA _{2A} 受容体	41.0% (10.0 μM)	0.13 μM	0.0924 μM

【0487】

結果の考察：

表5に示した結果は、PDE7Bに関するIC₅₀の2000倍より大きい濃度であっても、代表的なPDE7インヒビターOM69は、COMT、チロシンヒドロキシラーゼ、ドーパミントランスポーター、ガバペンチン受容体、またはいずれのドーパミン受容体サブタイプも実質的に阻害しないことを示す。

【0488】

アデノシンA_{2A}受容体の結果に関して、表5の結果は、OM69が10 μMの濃度で、A_{2A}受容体に対する結合を41%阻害したことを示すが、少なくとも以下の理由でA_{2A}はOM69の標的でないと考えられる。実施例3に示されるように、OM69は、1 mg/kgの投与後、マウス脳内で30~60 ng/gのレベルに達する。薬物動態が線形性であると仮定すると、実施例5および6に示すようにMPTPマウスモデルにおいて高度に有効な0.1 mg/kgの用量で、脳内で3~6 ng/gのレベルがもたらされ得、これは、3~6 ng/mlあるいは8.5~17 nMと同等である。この濃度で、OM69の控えめなIC₅₀値10 μMを使用すると、A_{2A}受容体が占める割合はわずか約

0.17%となり得る。したがって、A_{2A}はOM69の標的ではないという結論になる。

【0489】

MAO-Bアッセイに関して、1 μMの濃度で27%の阻害パーセンテージは、ほぼ2.7 μMのIC₅₀値を示し得る。したがって、OM69が脳内に17 nM（前の段落に記載）の濃度で存在する場合、MAO-Bは0.7%未満阻害され得る。したがって、MAO-BはOM69の標的ではないという結論になる。

【0490】

実施例5

MPTPパーキンソン病モデルにおける代表的なPDE7阻害性化合物の薬理学的評価
この実施例では、代表的なPDE7阻害剤OM69（化合物1）を、初期試験においてパーキンソン病のMPTPマウスモデルで評価した。

10

【0491】

動物試験プロトコル

マウス系統：成体雄C57BL/6J；ブリーディング引退獣、年齢7～9ヶ月齢（Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA）、個々に収容。

【0492】

ハンドリング：挙動試験に従順にするため、注射前に動物を毎日2週間ハンドリングした。マウスはすべて、標準的な12時間明／暗サイクルで維持し、実験飼料と水を随意に摂取させた。

20

【0493】

MPTP投与：マウスに、メチルフェニルテトラヒドロピリジン（「MPTP」）を15 mg/kg（遊離塩基）の用量で2回皮下注射し、両注射の間隔を10～12時間とした。対照マウス（偽病変群）には、MPTPの代わりに生理食塩水を投与した。

【0494】

PDE7阻害性化合物の投与：MPTPまたは生理食塩水の投与の7日後、OM69をマウスに投与した。各用量で、OM69化合物の100倍ストック液を100% DMSO中で調製し、続いてリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中で100倍希釈した。次いで、この1倍溶液100 μLを腹腔内（IP）注射によって投与した。

30

【0495】

OM69が12時間以内にマウスから流失することが薬物動態試験から事前に測定されていたため、各病変動物群から得られ得る情報が最大限になるように、種々の試験化合物の連日投与を使用した。

【0496】

ストライド長：MPTPまたは生理食塩水を注射する前、動物を、止まらずに白紙を横断してホームケージ内へと歩行するように予備訓練した。ストライド長の評価のため、動物の前足に黒インクを付け、通常の歩行中の前足ステップ（直線のみ）を測定した。タスクが終了したら、動物をすぐにホームケージ内に戻し入れた。ストライド長は、身体の同じ側の各ステップ間の距離の測定（第1ステップの中指から第2ステップの踵までの測定）によって求めた。少なくとも4つの明白なステップの平均を算出した。

40

【0497】

実験プロトコル

ブリーディング引退雄マウス（12～15匹／群、合計約48～60匹の動物）を生理食塩水、または2×15 mg/kgのMPTP（12匹を生理食塩水；36匹をMPTP）のいずれかで処理し、パーキンソニズム状態（ドーパミンの神経化学的減損それに伴う挙動欠陥）を誘導した。プロトコルを概略的に示すフローチャートを図8に示す。

【0498】

図8に示すように、第1日目、ベースラインストライド長を測定し、次いで、マウスをMPTP（n=9）または対照として生理食塩水（n=10）のいずれかで処理した。第

50

8日目、ストライド長を再度測定し、生理食塩水処理動物のストライド長からストライド長の対照値を得た。この測定後、L-ドパ（5 mg / k g）またはOM 6 9（0. 1 mg / k g）での最初の処置を、第8日目に、図8に示すようにして行なった。次いで投与の20分後、各動物のストライド長を測定した。L-ドパ（5 mg / k g）でもOM 6 9（0. 1 mg / k g）でも、生理食塩水処置マウスのストライド長は変化しなかった。図8に示した処置剤の投与は連日行ない、ストライド長は各投与の20分後に測定した。上記のように、OM 6 9が12時間以内にマウスから流失することが薬物動態試験から事前に測定されていたため、投与の20分後に行なったストライド長試験は、処置日に投与された化合物のみの効果の測定と考えた。

【0499】

10

図8に示すように、第8日目に、第1群の動物をL-ドパ（5 mg / k g）で処置し、第2群の動物をOM 6 9（0. 1 mg / k g）で処置した。第9日目、第1群の動物をL-ドパ（1 mg / k g）で処置し、第2群の動物をOM 6 9（0. 01 mg / k g）で処置した。第10日目、処置群を交換して、第1群の動物をOM 6 9（0. 01 mg / k g）で処置し、第2群の動物をL-ドパ（1 mg / k g）で処置した。

【0500】

さらに、図8に示すように、併用試験のため、第1群と第2群のマウスをすべて合わせた。第11日目、MPTP投与後、第1群と第2群の動物すべて（n=9）を、L-ドパ（1 mg / k g）とOM 6 9（0. 01 mg / k g）の組合せで処置し、投与の20分後にストライド長試験を行なった。第12日目、MPTP投与後、第1群と第2群の動物すべて（n=9）をL-ドパ（1 mg / k g）とOM 6 9（0. 03 mg / k g）の組合せで処置し、投与の20分後にストライド長試験を行なった。第11日目と第12日目に行なったこれらの併用試験では、9匹の動物のうち2匹の平均ストライド長データは、これらの2匹の動物が、通常速度で歩行するのではなく走行したか、または継続的に歩行するのではなく、歩き出そうとしてじっとしたままのいずれかであったため、スコアリング可能ではなかった。したがって、これらの2匹の動物を除外し、残りの7匹の動物（n=7）のみを併用試験についてスコアリングした。

20

【0501】

ストライド長の増大

この実施例で使用したMPTPモデルは、一般に認められているPDマウスモデルであり、当業者によってヒトのPDの予測モデルとみなされている（Tillerson, J. L. ら、Exp. Neurol. 178（1）：80-90、2002年；Tillerson, J. L. ら、J. Neurosci Methods 123（2）：189-200、2003年）。

30

【0502】

これらの用量でのOM 6 9とL-ドパの効果を評価および比較するため、対応する投与でのマウスのデータをプールした。したがって、L-ドパ（1 mg / k g）で処置した動物の平均ストライド長を、全9匹の動物で得られた測定値を用いて求めた。同様に、OM 6 9（0. 01 mg / k g）で処置した動物の平均ストライド長を、全9匹の動物で得られた測定値を用いて求めた。この実施例に記載したMPTP試験の結果を図9～11に示す。

40

【0503】

図9～11は、インク足跡のストライド長の試験の結果を示す棒グラフである。これらは、代表的なPDE7インヒビターOM 6 9（化合物1）によってMPTP病変マウスのストライド長が長くなり、また、L-ドパと比べて有意に低い用量でストライド長が長くなることを示す。

【0504】

図9～11に示されるように、MPTPでのマウスの処理により、生理食塩水対照との比較において、ストライド長が短くなる（マウスのインク足跡で測定）。図9（#1対#4）および図11（#1対#2）参照。

50

【0505】

図9と10に示されるように、L-ドパでのMPTP処理マウスの処置により、ストライド長が用量依存的に長くなる。図9（#4対#5と#6）および図10（#1対#2と#6）参照。

【0506】

代表的なPDE7インヒビターOM69（化合物1）が、0.1mg/kgでIP投与すると、50倍高い用量のL-ドパ（5mg/kg）と同じ、MPTP処理マウスのストライド長が長くなるという効果を有することが測定されたことは予想外であった。図9に示すように、上記の濃度では、L-ドパ（#5）とOM69（#7）はともに、ストライド長を、MPTP処理（#1）なしで見られるストライド長まで充分回復させる。このよ

10

【0507】

図9～11に示されるように、低用量のL-ドパ（1mg/kg）（図9、#6；図10、#2参照）またはOM69（0.01mg/kg）（図9、#8；図10、#3参照）では、MPTP処理マウスのストライド長に対して観察された効果は少しだけであった。しかしながら、このような低用量のOM69とL-ドパを併用して投与すると、そのストライド長の増大は、いずれかの薬物単独で見られる増大の和よりも大きい効果となる傾向がみられた。図9、#9および図10、#4参照。このような結果は、代表的なPDE

20

【0508】

実施例6

MPTPパーキンソン病モデルにおける代表的なPDE7阻害性化合物の薬理学的評価：確認試験

この実施例では、代表的なPDE7インヒビターOM69（化合物1）を、パーキンソン病のMPTPマウスモデルにおいて評価した。この試験は、実施例5の所見を確認する

30

【0509】

動物試験プロトコル

マウス系統：成体雄C57BL/6J；ブリーディング引退獣、年齢7～9ヶ月齢（Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA）、個々に収容。

【0510】

ハンドリング：挙動試験に従順にするため、注射前に動物を毎日2週間ハンドリングした。マウスはすべて、標準的な12時間明／暗サイクルで維持し、実験飼料と水を随意に摂取させた。

40

【0511】

MPTP投与：MPTPマウスに、メチルフェニルテトラヒドロピリジン（「MPTP」）を15mg/kg（遊離塩基）の用量で2回皮下注射し、両注射の間隔を10～12時間とした。対照マウス（偽病変群）には、MPTPの代わりに生理食塩水を投与した。

【0512】

OM69（化合物1）投与：MPTP／生理食塩水の投与の7日後、OM69をマウスに投与した。各用量で、OM69の100倍ストック液を100%DMSO中で調製し、続いてリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中で100倍希釈した。次いで、この1倍溶液100μLを腹腔内（IP）投与した。

【0513】

50

ストライド長：MPTPまたは生理食塩水を注射する前、動物を、止まらずに白紙を横断してホームケージ内へと歩行するように予備訓練した。ストライド長の評価のため、動物の前足に黒インクを付け、通常の歩行中の前足ステップ（直線のみ）を測定した。タスクが終了したら、動物をすぐにホームケージ内に戻し入れた。ストライド長は、身体と同じ側の各ステップ間の距離の測定（第1ステップの中指から第2ステップの踵までの測定）によって求めた。少なくとも4つの明白なステップの平均を算出した。

【0514】

統計学的解析

データは、Prism 4.0ソフトウェアを用いて解析した。一元配置 ANOVA および事後的 Student-Newman-Keuls 検定（適宜）によって各群を解析した。p<0.05に達したものを有意とみなした。ストライド長グラフにおいて統計学的に有意な処置群を、表6において文字によって表示する。同じ文字を有する群は統計学的に有意ではない；同じ文字でない群は互いに有意に異なる。

10

【0515】

実験プロトコル：

ブリーディング引退雄マウス（合計28匹の動物）2×15mg/kgのMPTP（12匹を生理食塩水；36匹をMPTP）で処理し、パーキンソニズム状態（ドーパミンの神経化学的減損と、それに対応する挙動欠陥）を誘導した。プロトコルを概略的に示すフローチャートを図12に示す。第1日目、ベースラインストライド長を測定し、次いで、マウスをすべてMPTPまたは生理食塩水で処理した。第8日目、ストライド長を再度測定し、次いで、MPTP処理動物を14匹の2つの群に無作為に分けた。実施例5に記載のように、図12に示した連続処置による投与を連日行ない、各場合において、投与の20分後にストライド長を測定した。フローチャートの四角の中の「n」の値は、該当する日に有用なデータが得られた動物の数を示す（ステップタスクができない動物が数匹いる場合があった）。

20

【0516】

第9日目、第1群の動物をOM69（0.01mg/kg）で処置し、第2群をロードパ（1mg/kg）で処置した。第10日目、第1群の動物をOM69（0.03mg/kg）で処置し、第2群をロードパ（5mg/kg）で処置した。第11日目、第1群の動物をOM69（0.05mg/kg）で処置し、第2群をOM69（0.1mg/kg）で処置した。第12日目、第1群をOM69（0.07mg/kg）で処置した。

30

【0517】

次に、併用試験のため、2つの群を合わせた。第14日目、動物をすべて、ロードパ（1mg/kg）とOM69（0.01mg/kg）の両方で処置した。第15日目、動物をすべて、高用量のOM69（0.03mg/kg）と併用したロードパ（1mg/kg）で処置した。

【0518】

結果：

これらの試験の結果を以下の表6にまとめる。表中では、2つの異なる投薬量のロードパ、5つの異なる投薬量のOM69（化合物1）、およびロードパとOM69の組合せで処置したMPTP処理マウスのストライド長を、未処置対照マウスおよび薬物を受けていないMPTP処理マウスと比較している。図18に、このデータのサブセットを示す。

40

【0519】

【表 6】

表6:MPTP病変マウスのストライド長

処置	ストライド長 (cm) 平均±SEM	順調にタスクを 行った動物の数	文字表示
処置なし	7.21 ± 0.06	28	A
MPTP	5.68 ± 0.09	25	B
1 mg/kg L-ドパ	5.78 ± 0.09	13	B
5 mg/kg L-ドパ	7.29 ± 0.07	14	A
0.01 mg/kg OM69	5.77 ± 0.17	11	B
0.03 mg/kg OM69	5.93 ± 0.14	14	B
0.05 mg/kg OM69	6.38 ± 0.14	13	C
0.07 mg/kg OM69	6.65 ± 0.18	13	C
0.1 mg/kg OM69	7.23 ± 0.07	14	A
1 mg/kg L-ドパ + 0.03 mg/kg OM69	6.81 ± 0.07	26	C
1 mg/kg L-ドパ + 0.05 mg/kg OM69	7.26 ± 0.04	25	A

【0520】

結果の考察：

OM69とL-ドパとの比較：

表6を参照すると、この実験では、MPTPによってストライド長の有意な減少が引き起こされた（文字「B」対「A」）。1 mg/kgのL-ドパでの処置では、ストライド長の有意な増大はもたらされなかったが、5 mg/kgのL-ドパでの処置により、ストライド長は対照（非病変）値に戻った（「A」対「A」）。また、低用量のOM69（0.01 mg/kgまたは0.03 mg/kg）での処置でもストライド長は長くならなかったが、中間用量での処置では、統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）ストライド長の増大がもたらされた（「C」対「B」）。また、高用量（0.1 mg/kg）のOM69での処置でも統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）ストライド長の増大がもたらされ、さらに、ストライド長は対照（非病変）値に戻った（「A」対「A」）。これらの結果は、PDE7阻害性化合物OM69が、MPTP処理マウスのストライド長の回復においてL-ドパと同様に有効であること、さらに、L-ドパよりもほぼ50倍大きな効力のあることを示す。

【0521】

併用して投与したOM69とL-ドパ：

また、L-ドパとのOM69の2種類の組合せの投与もこの実験において試験した。第1の組合せ（1 mg/kgのL-ドパ+0.03 mg/kgのOM69）では、1.13 cmという統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）ストライド長の増大がもたらされ、これは、該用量の薬剤単独での有意でない増大の和（0.35 cm）よりも大きかった。また、第2の組合せ（1 mg/kgのL-ドパ+0.05 mg/kgのOM69）でも統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）ストライド長の増大がもたらされ、さらに、ストライド長は対照（非病変）値に戻った（「A」対「A」）。この増大の大きさ（1.58 cm）は、0.05 mg/kgのOM69での増大+1 mg/kgのL-ドパの有意でない増大の和（0.8 cm）よりも統計学的に有意に大きかった（ $p < 0.0001$ ）（図18のチャートの右側の理論的相加バーで表示）。これらの結果は、PDE7阻害性化合物OM69とL-ドパが相加的より大きな様式で相互作用してMPTP処理マウスのストライド長を補正することを強く示唆する。

【0522】

実施例7

MPTPパーキンソン病モデルにおける一群の代表的なPDE7阻害性化合物の薬理的評価

この実施例では、使用されるインヒビターの具体的な化学構造とは無関係に、PDE7の阻害によってMPTPマウスモデルにおいてパーキンソニズム症状が改善され、したがって、PDE7の阻害で充分ストライド長の改善が観察されるという仮説を試験するため、一群の代表的なPDE7阻害剤をパーキンソン病のMPTPマウスモデルにおいて評価した。

【0523】

動物試験プロトコル.

マウス系統：成体雄C57BL/6J；ブリーディング引退獣、年齢7～9ヶ月齢（Charles River Laboratories, Wilmington, MA）、個々に収容。35匹のマウスの3つの群を、1週間あけて連続して試験した。

【0524】

ハンドリング：挙動試験に従順にするため、注射前に動物を毎日2週間ハンドリングした。マウスはすべて、標準的な12時間明／暗サイクルで維持し、実験飼料と水を随意に摂取させた。

【0525】

MPTP投与：マウスに、メチルフェニルテトラヒドロピリジン（「MPTP」）を15mg/kg（遊離塩基）の用量で2回皮下注射し、両注射の間隔を10～12時間とした。対照マウス（偽病変群）には、MPTPの代わりに生理食塩水を投与した。

【0526】

ストライド長：MPTPまたは生理食塩水を注射する前、動物を、止まらずに白紙を横断してホームケージ内へと歩行するように予備訓練した。ストライド長の評価のため、動物の前足に黒インクを付け、通常の歩行中の前足ステップ（直線のみ）を測定した。タスクが終了したら、動物をすぐにホームケージ内に戻し入れた。ストライド長は、身体と同じ側の各ステップ間の距離の測定（第1ステップの中指から第2ステップの踵までの測定）によって求めた。少なくとも4つの明白なステップの平均を算出した。この実験のスケジュールは以下のとおりとした。

【0527】

第0週—ストライドタスクの訓練：（少なくとも4回のセッション）

第1日—ベースラインストライドの取得

第2a日—第2ベースラインストライドの取得

第2b日—MPTP注射

第7日—ストライド欠陥の取得およびスクリーニング

第8a日—第2欠陥ストライドの取得

第8b日—化合物試行の開始

第9日進行．一異なる用量の化合物を連日投与した

化合物投与：これらの化合物は水溶性に広くばらつきがあるため、いくつかの異なる製剤が必要であった。ロードパは、100μlのリン酸緩衝生理食塩水中にて投与した。ロードパで処置した動物では、末梢血中でのロードパの分解を最小限にするため、ロードパでの処置の15分前に、ドパデカルボキシラーゼ阻害薬ベンセラジド（12.5mg/kg溶液を100μL）を投与した。OM955（化合物3）とOM056（化合物2）は、200μlのジメチルアセトアミド：ポリエチレングリコール400：0.03Mメタンスルホン酸（DMA：PEG：MSA—10%：40%：50%）中のものを投与した。OM956（化合物4）は、200μlの0.03M酒石酸（TA）中のものを投与した。図13Aおよび13Bは、これらのビヒクルはいずれも、それ自体を投与したときMPTP処理マウスのストライド長を変化させないことを示す。したがって、観察された処置効果は、PDE7阻害性化合物それ自体の単独によるものである。試験した各化合物については、MPTPモデルにおいて最も有効な用量を特定するために予備実験を行なった。場合によっては、最適用量より高い用量では、ストライド長の有意な増大がもたらされ

10

20

30

40

50

ないことが観察された。この「オーバーシュート」現象は、MPTP処理マウスにおいてロードパでも観察された（この場合、低容量では活動性低下が改善されるが、高用量ではジスキネジーまたは運動制御不能が誘発される）（Lundblad M. ら、Exp Neurol. 194（1）：66-75（2005）；Pearce R. K. ら、Mov Disord. 10（6）：731-40（1995）；Fredriksson, A. ら、Pharmacol-Toxicol. 67（4）：295-301（1990））。

【0528】

実験プロトコル：ブリーディング引退雄マウスを生理食塩水、または $2 \times 15 \text{ mg/kg}$ のMPTPのいずれかで処理し、パーキンソニズム状態（ドーパミンの神経化学的減損それに伴う挙動欠陥）を誘導した。第1日目、ベースラインストライド長を測定し、次いで、マウスをMPTPまたは対照として生理食塩水のいずれかで処理した。第8日目、ストライド長を再度測定し、生理食塩水処理動物のストライド長からストライド長の対照値を得た。次いで、動物を無作為に処置群に分けた。化合物OM955（化合物3）は、 0.1 mg/kg で、 0.5 mg/kg で、ならびに、 1 mg/kg のロードパと併用して 0.1 mg/kg で試験した。化合物OM956（化合物4）は、 0.1 mg/kg および 0.5 mg/kg で試験した。化合物OM056（化合物2）は、 0.05 mg/kg 、 0.1 mg/kg 、 0.5 mg/kg 、および 1 mg/kg で試験した。

【0529】

結果：

この試験の結果を図14～17に示す。図14は、 0.5 mg/kg の用量のOM955により、MPTP処理マウスのストライド長の統計学的に有意な改善がもたらされることを示す（MPTP群と比べて $p < 0.005$ ）。注射の20分後および1時間後ではともに、ストライド長は、非病変動物のストライド長に完全に回復する。図15A～Cは、OM955とロードパの併用により、ストライド長の回復に対して相加的より大きな効果が奏されることを示す。図15Aおよび15Bは、それぞれ、低用量のロードパ（ 1 mg/kg ）またはOM955（ 0.1 mg/kg ）は、単独で投与したとき、ストライド長が長くならないことを示す。しかしながら、図15Cは、これらの低用量を一緒に投与すると、ストライド長が非病変動物のストライド長に完全に回復することを示す（MPTP群と比べて $p < 0.005$ ）。

【0530】

図16は、OM956もまた 0.5 mg/kg の用量で、MPTP処理動物のストライド長の統計学的に有意な増大（MPTP群と比べて $p < 0.01$ ）をもたらすことを示す。図17は、低用量 0.05 mg/kg のOM056もまた、MPTP処理動物のストライド長の統計学的に有意な増大（MPTP群と比べて $p < 0.05$ ）をもたらすことを示す。

【0531】

この実施例の結果は、3種類の異なるPDE7阻害性化合物が、互いに構造的に無関連でありOM69と構造的に無関連であるが、すべて、OM69で観察されたものと同じMPTP処理動物のストライド長の完全な回復をもたらすことを示す（実施例5および6に記載のとおり）。これらの化合物の唯一知られた共通の性質がPDE7を阻害する能力であるため、およびこれらの化合物のうちの1つ（OM69）で、他の既知パーキンソン病標的との相互作用について試験され、該標的と有意に相互作用することがわかったため、PDE7阻害活性は、これらの化合物で報告されたストライド長の改善に必要であるとともに充分であると結論づけられる。

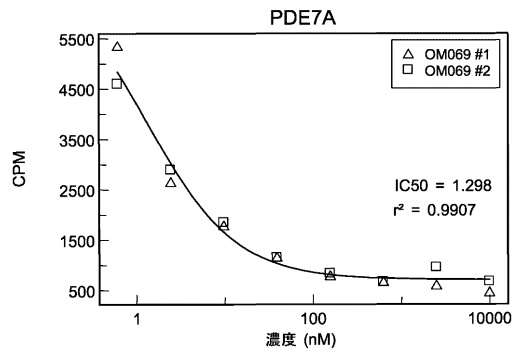
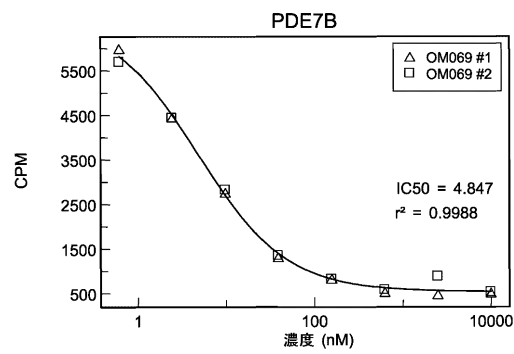
【0532】

実例の実施形態を例示および記載したが、これらにおいて、本発明の精神および範囲を逸脱することなく種々の変更がなされ得ることは認識される。

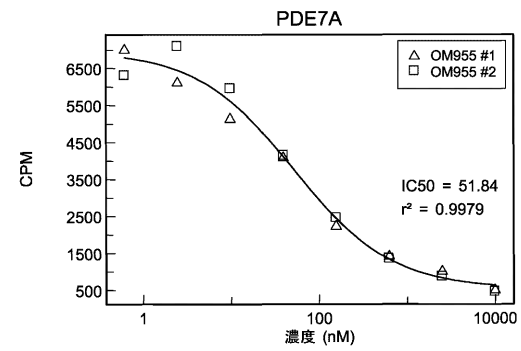
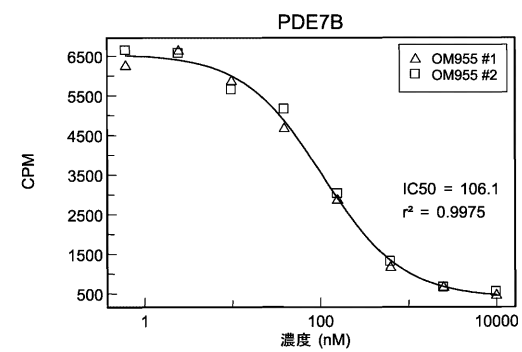
【0533】

排他的所有権または特権を請求する本発明の実施形態を以下のとおりに規定する。

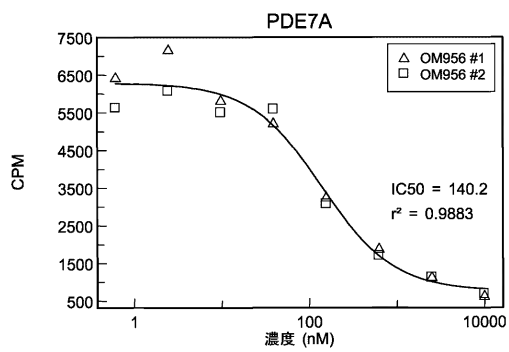
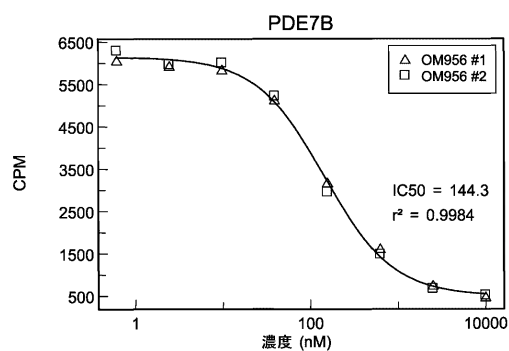
【図 3】

*Fig.3A.**Fig.3B.*

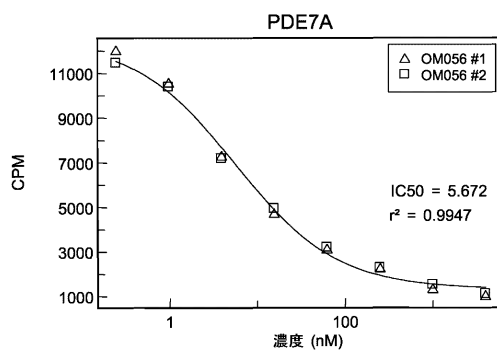
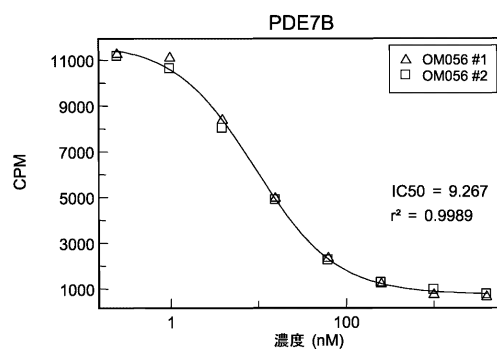
【図 4】

*Fig.4A.**Fig.4B.*

【図 5】

*Fig.5A.**Fig.5B.*

【図 6】

*Fig.6A.**Fig.6B.*

【図 7】

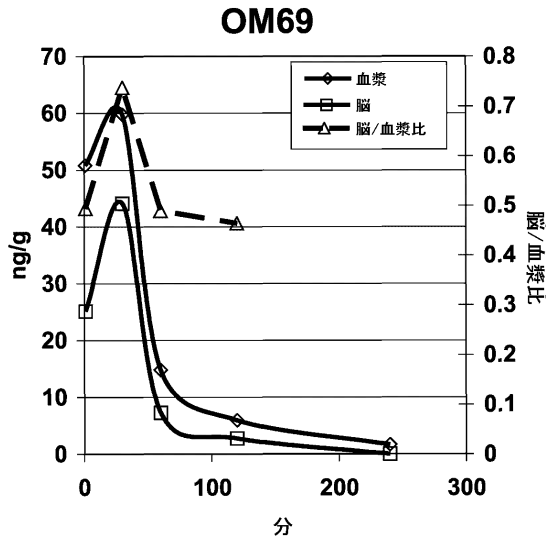


Fig.7.

【図 8】

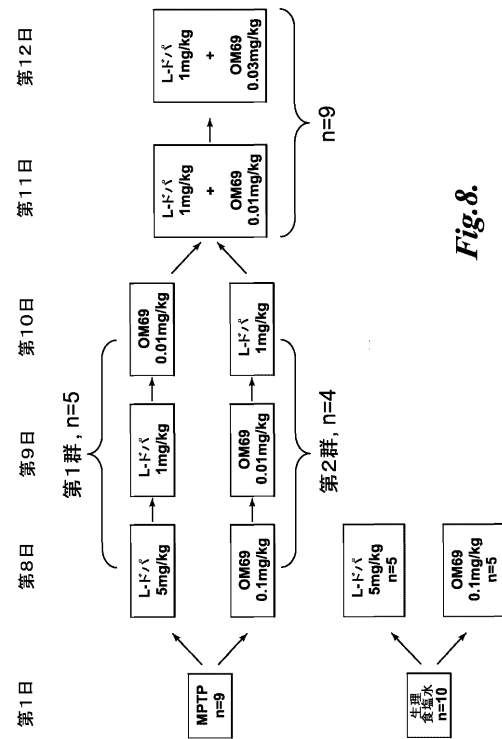


Fig.8.

【図 9】

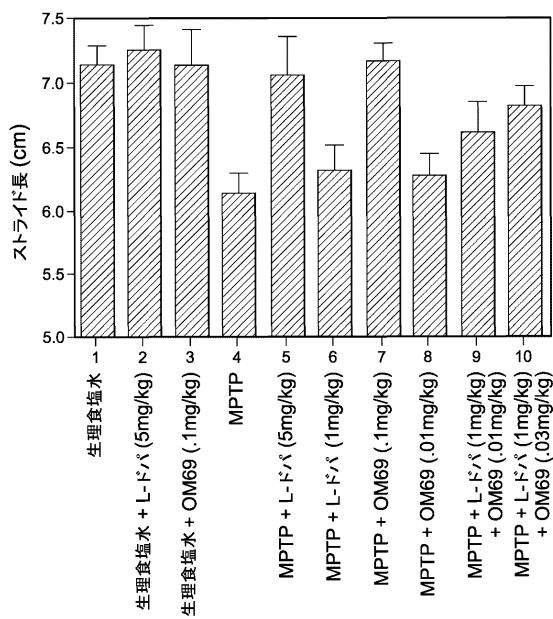


Fig.9.

【図 10】

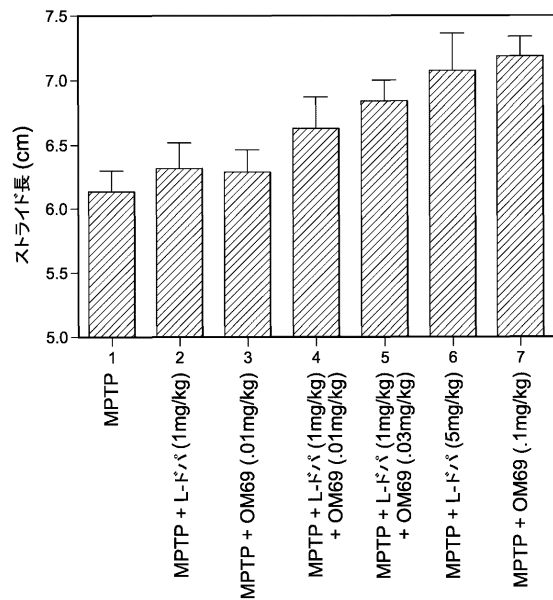


Fig.10.

【図 11】

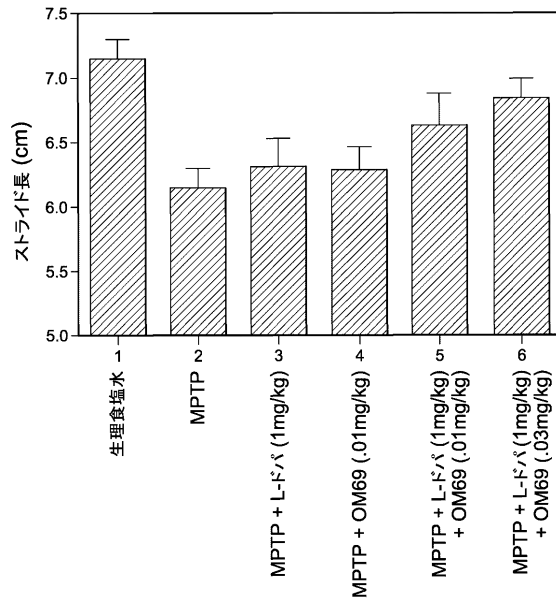


Fig.11.

【図 12】

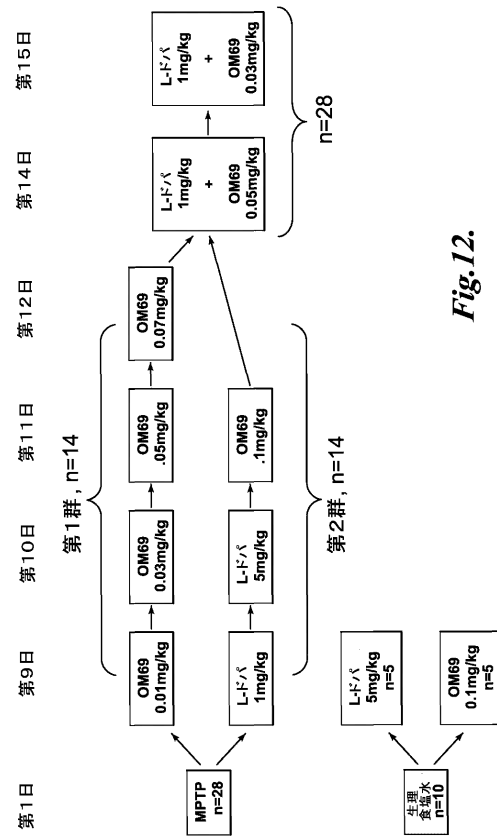
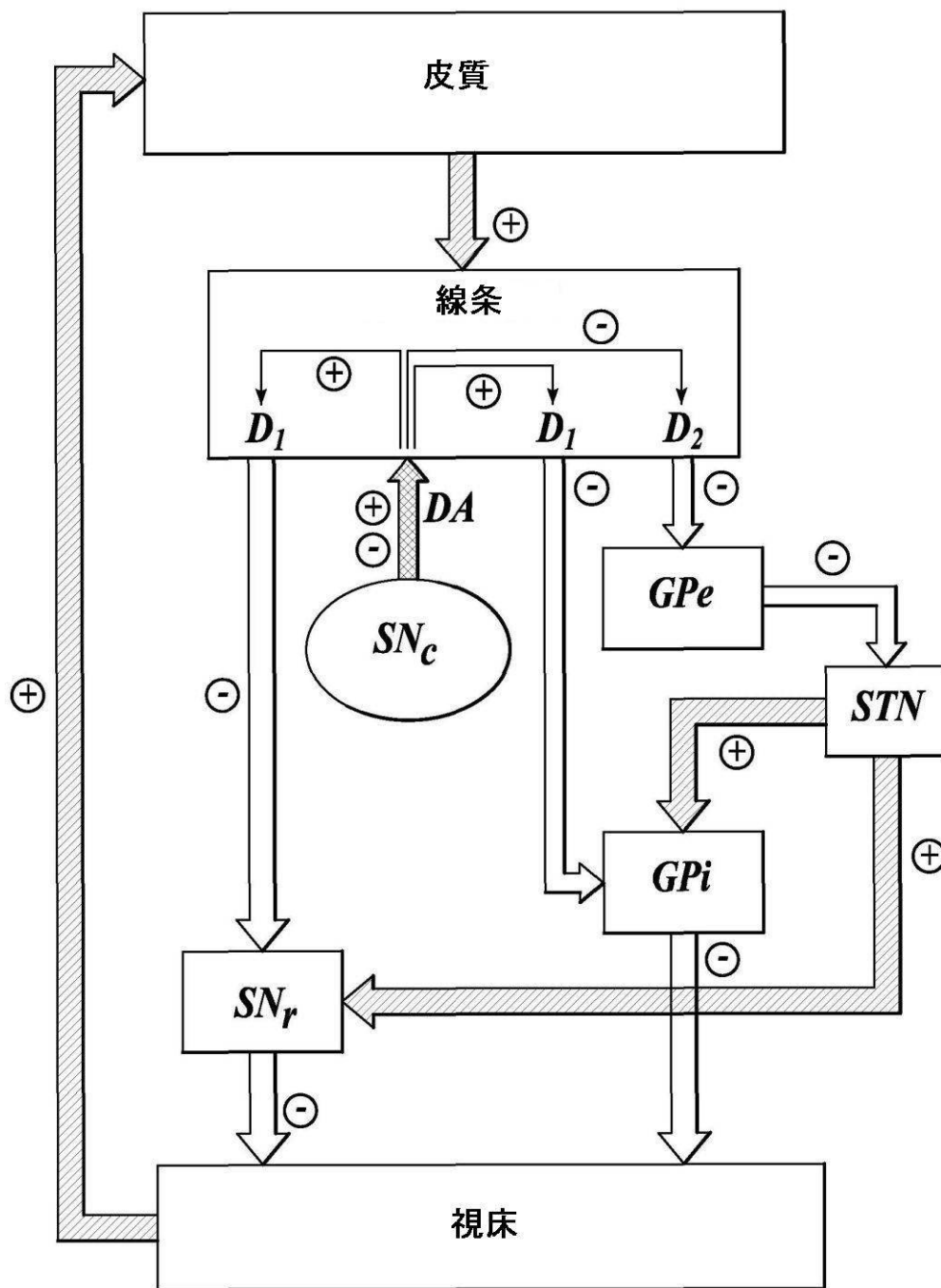
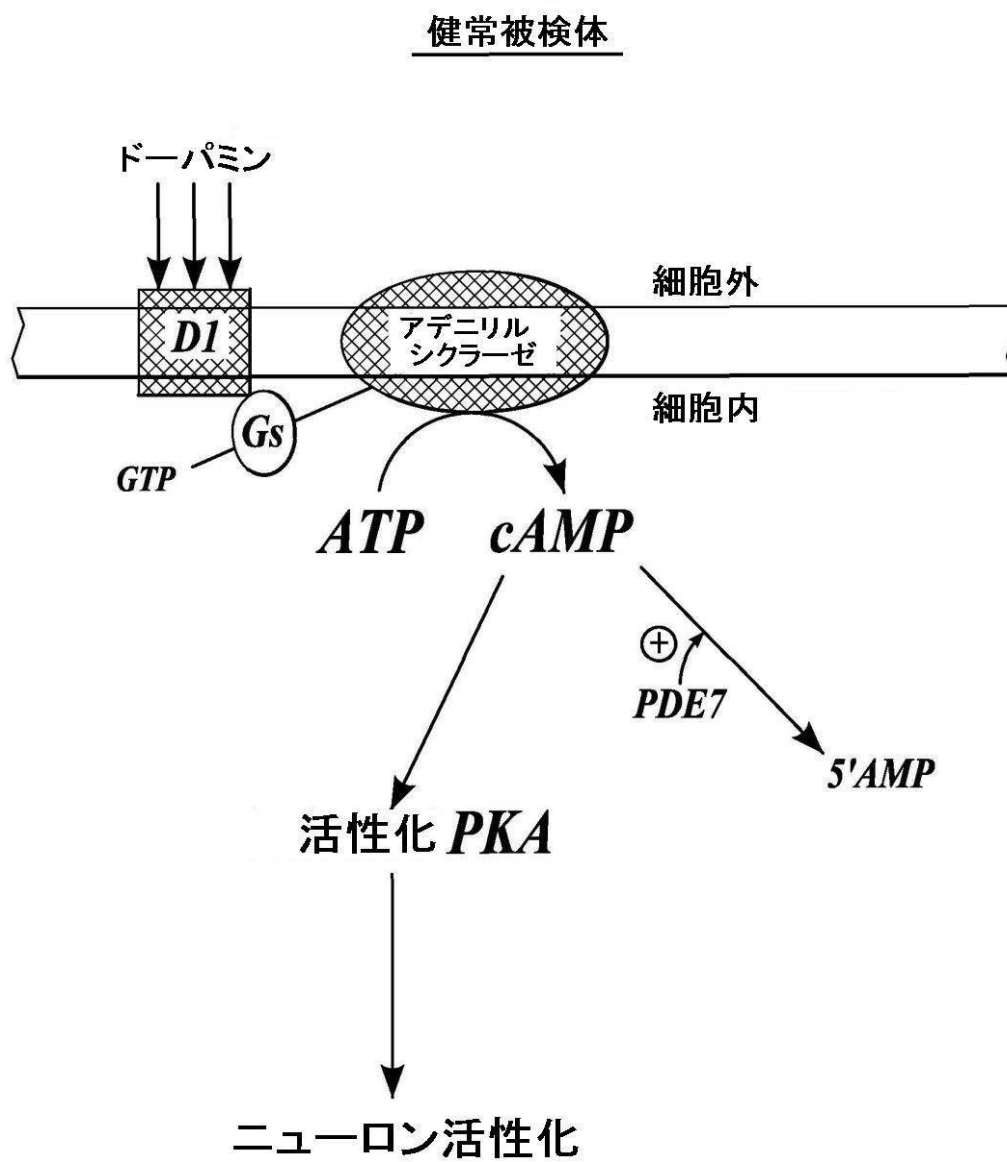


Fig.12.

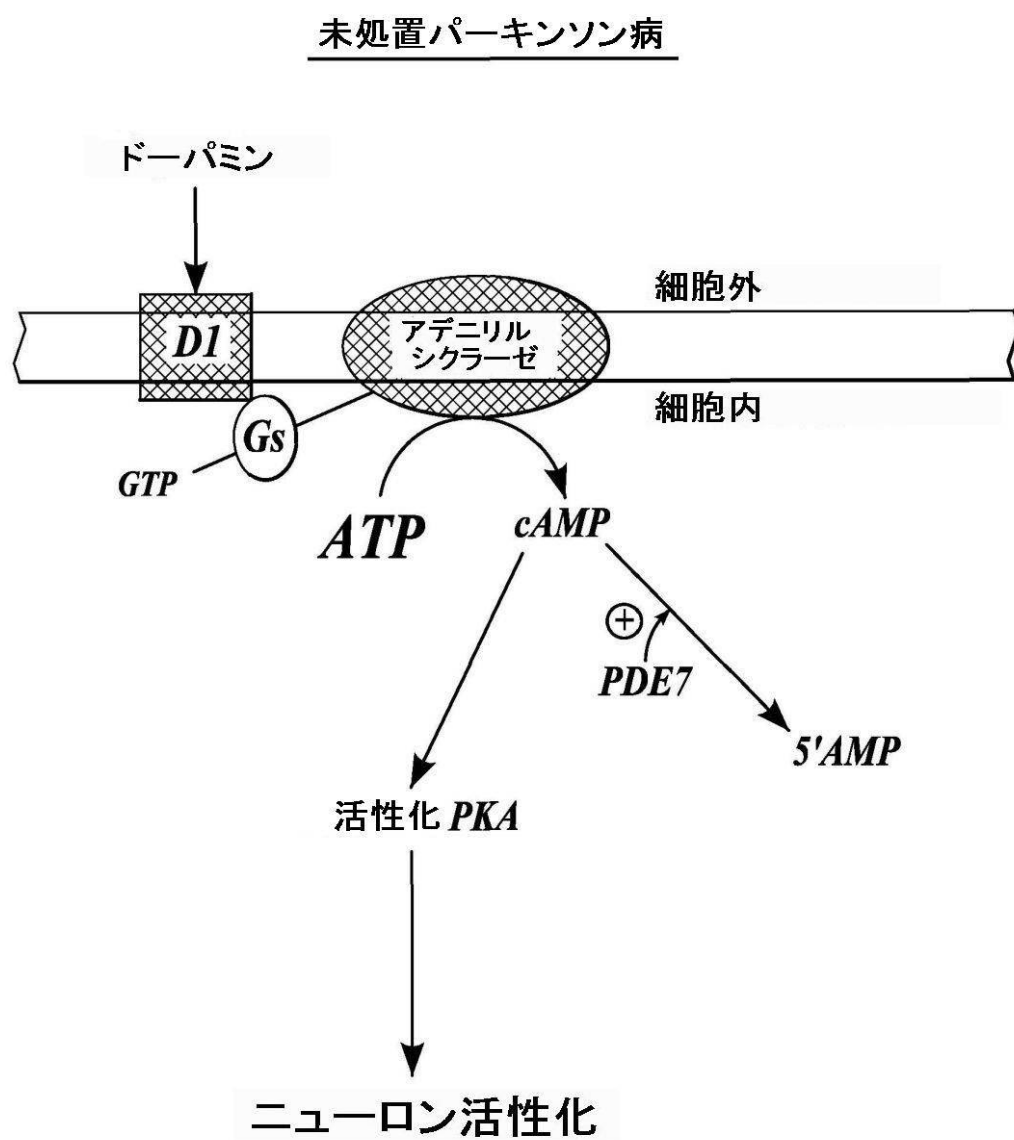
【図 1】

*Fig.1.*

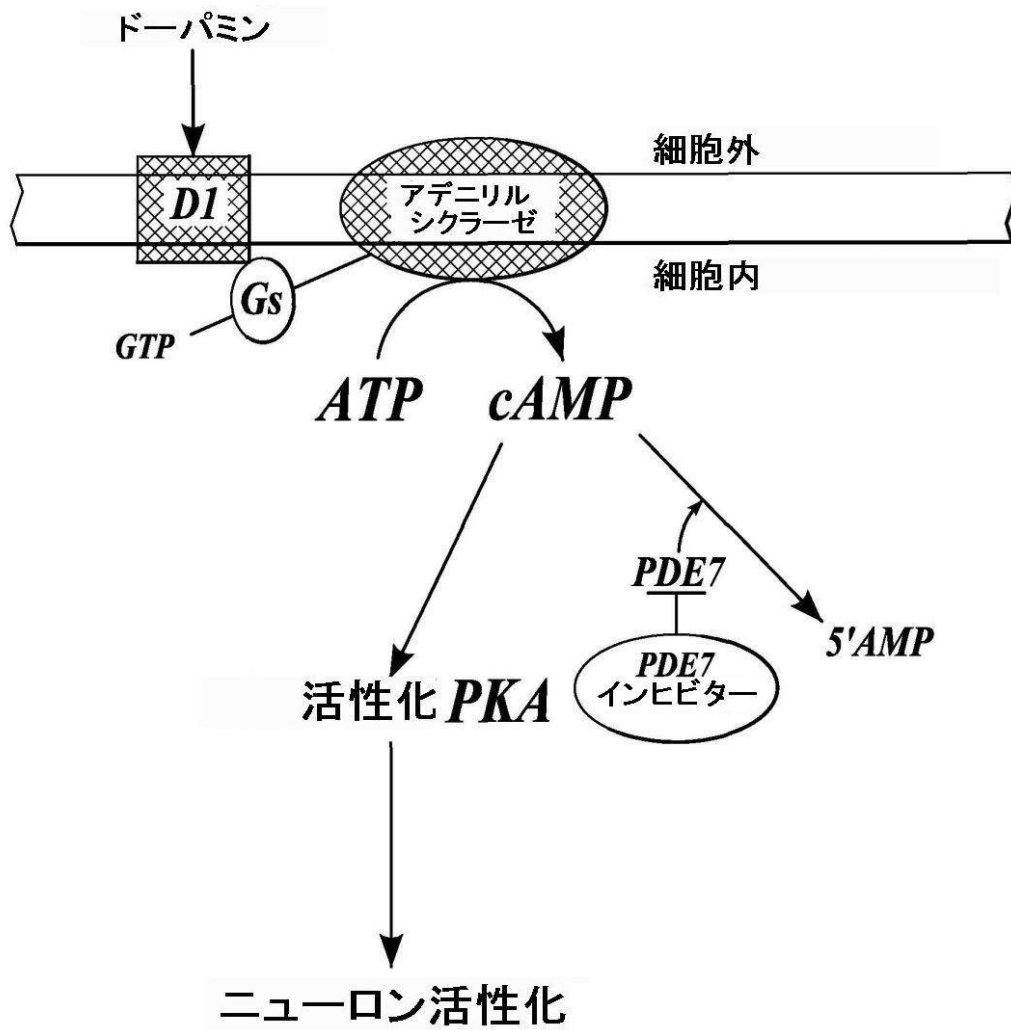
【図 2 A】

**Fig.2A.**

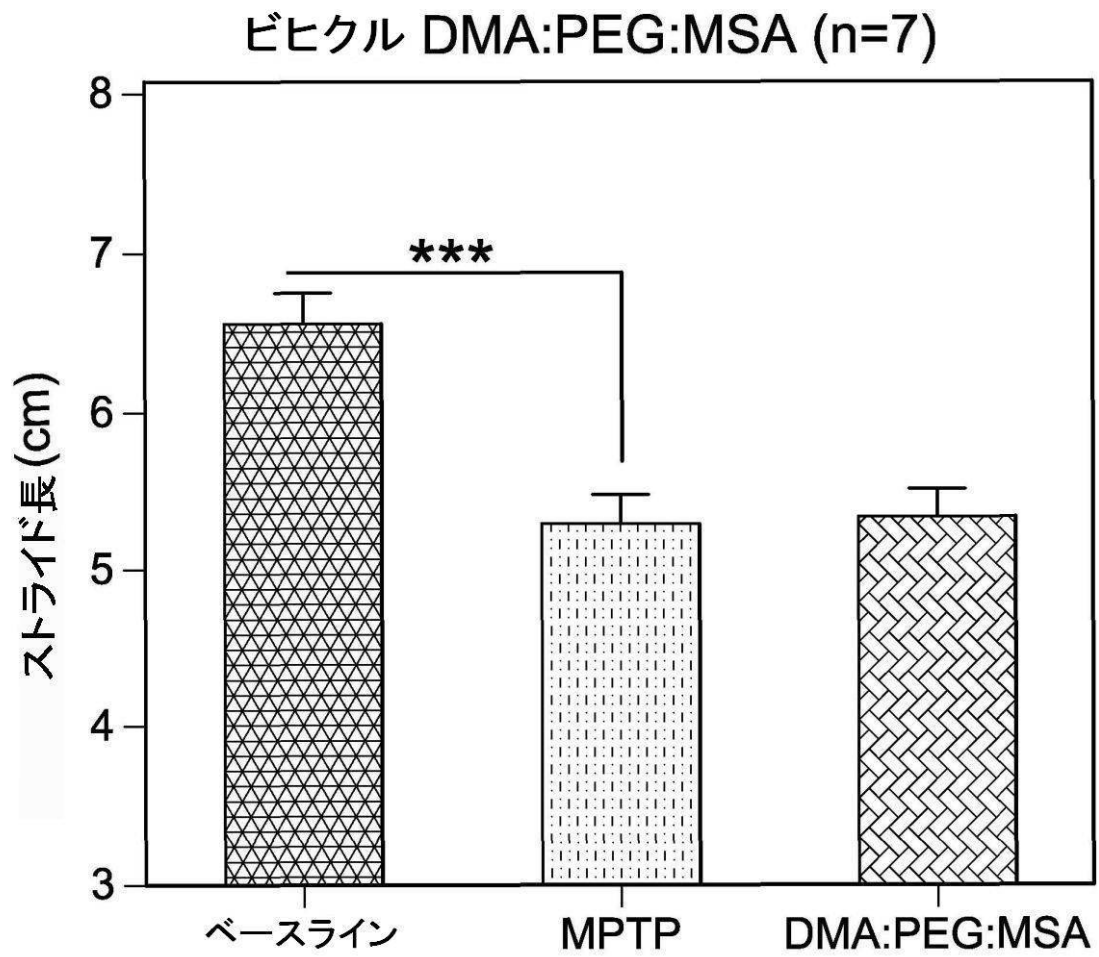
【図 2 B】

**Fig.2B.**

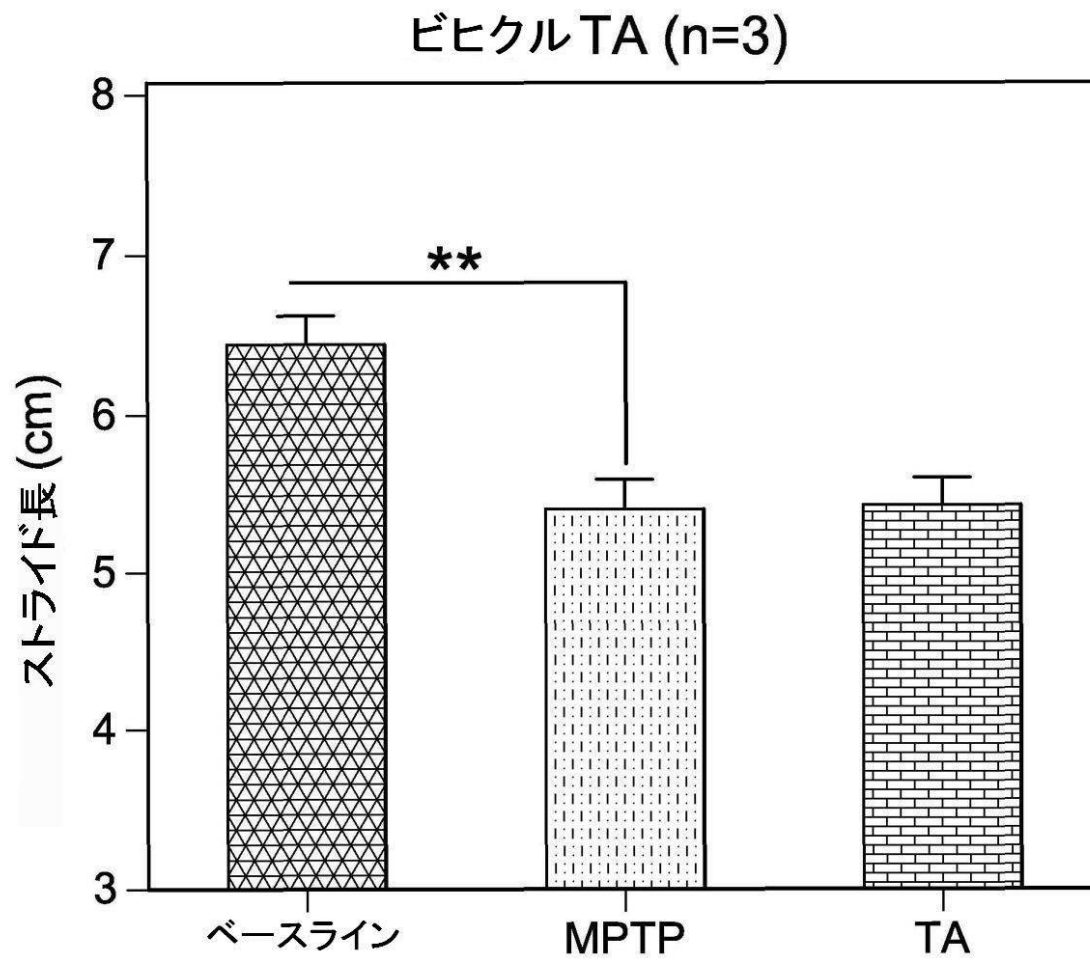
【図 2 C】

PDE7インヒビターで処置されたパーキンソン病*Fig.2C.*

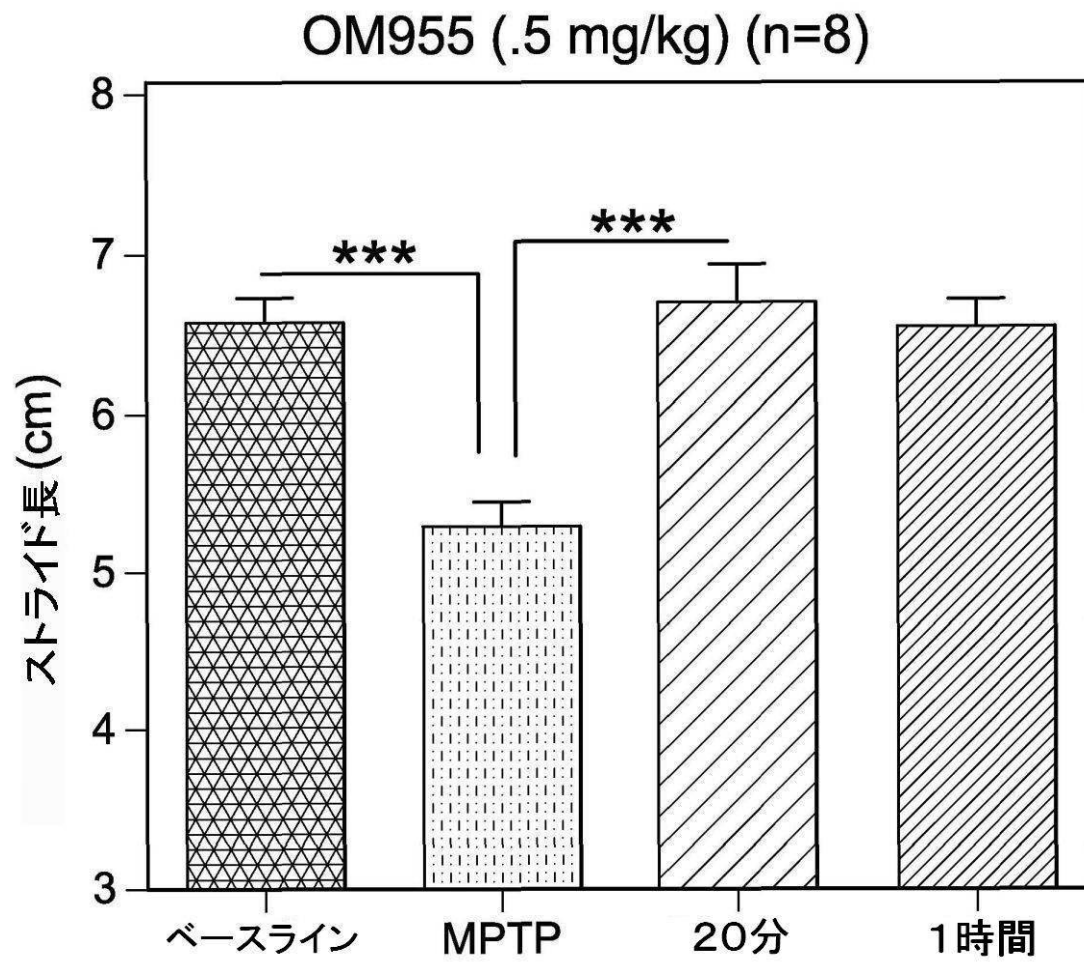
【図 13 A】

*Fig.13A.*

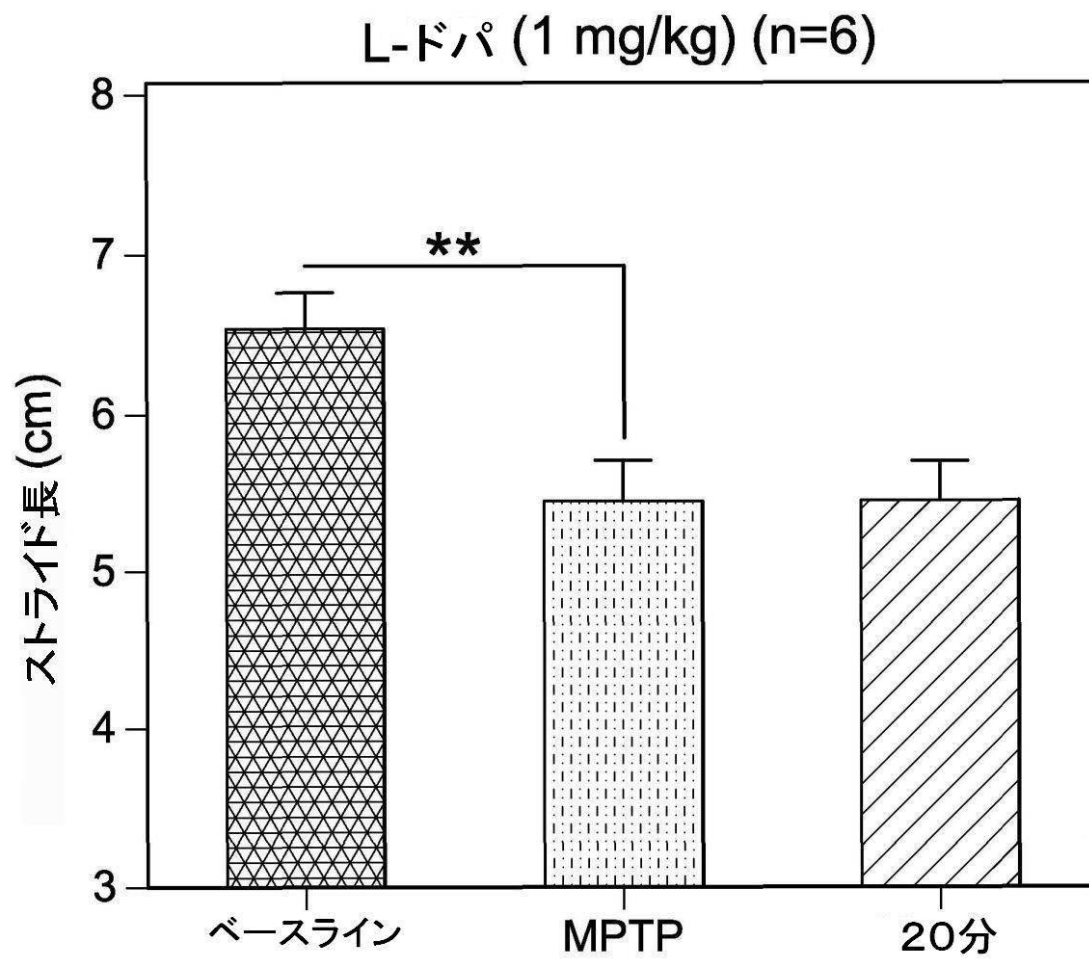
【図 1 3 B】

*Fig.13B.*

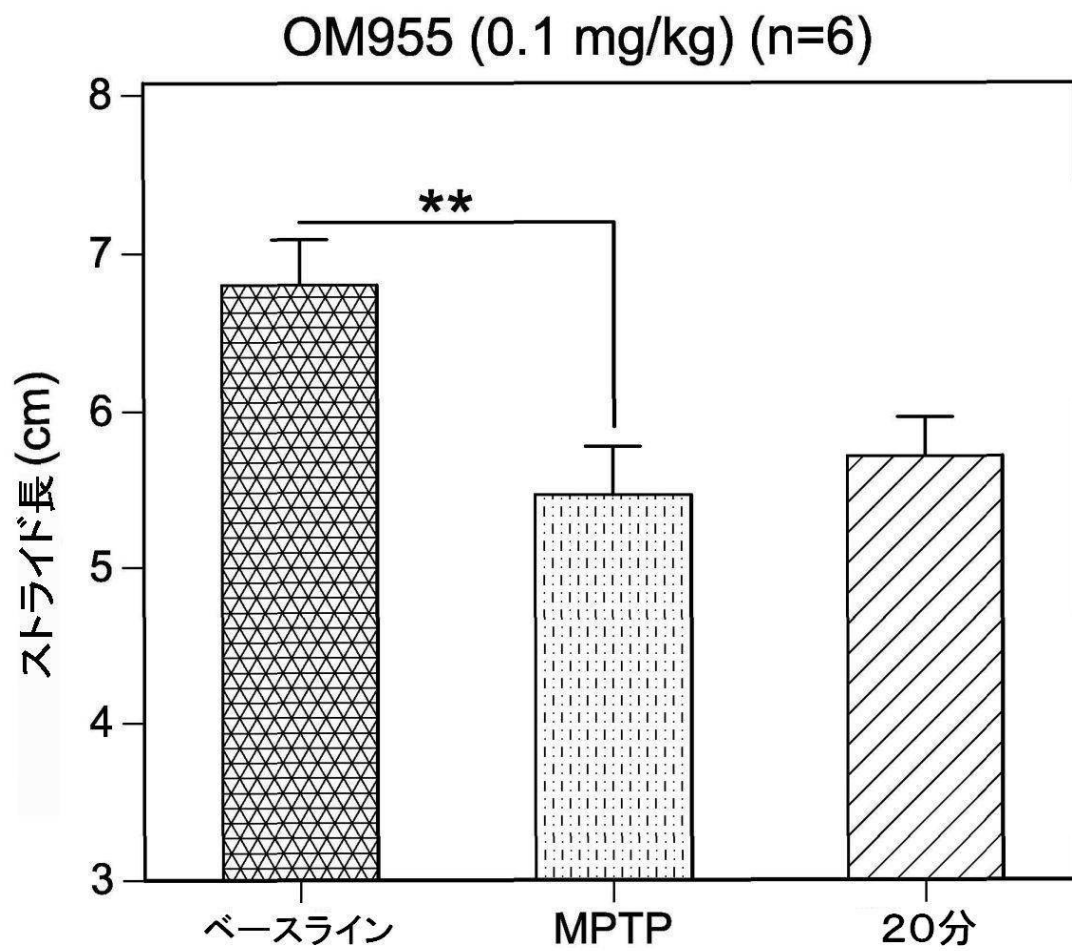
【図 14】

*Fig.14.*

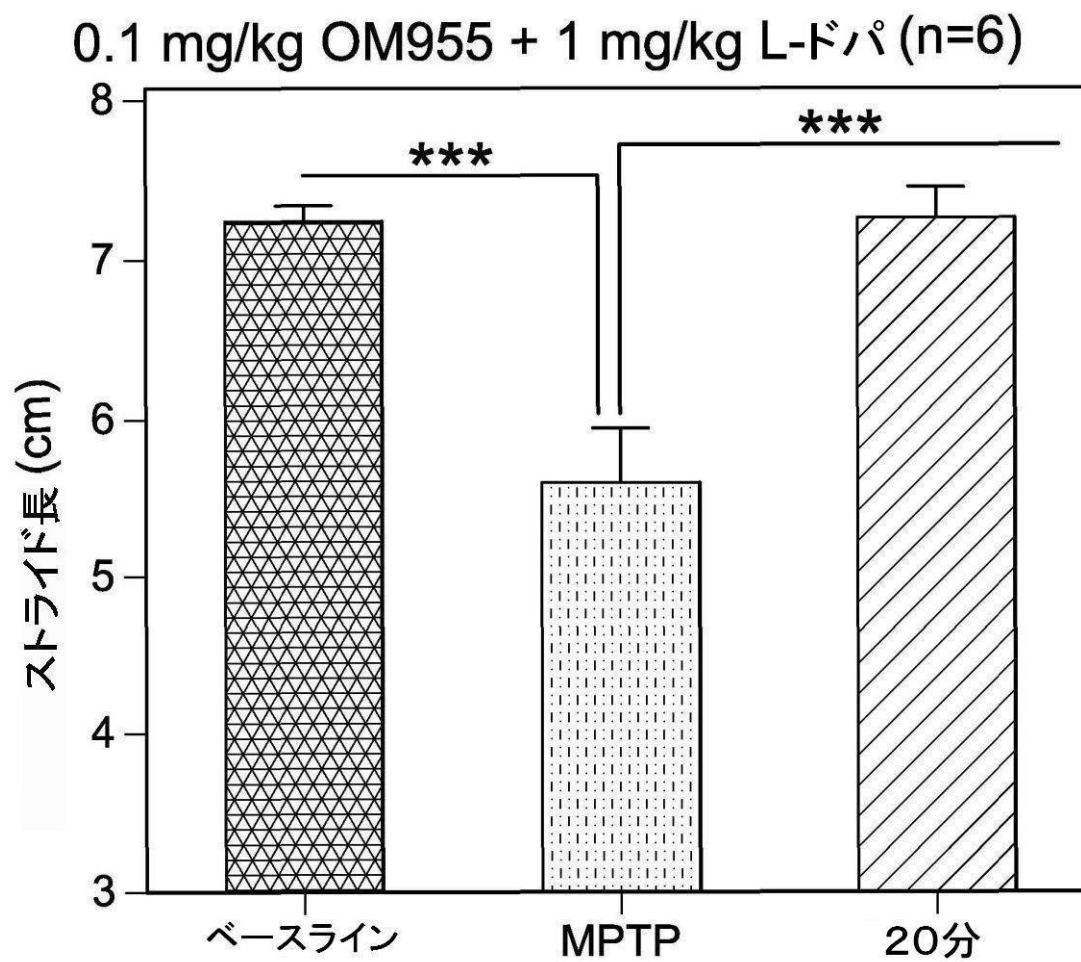
【図 15 A】

*Fig.15A.*

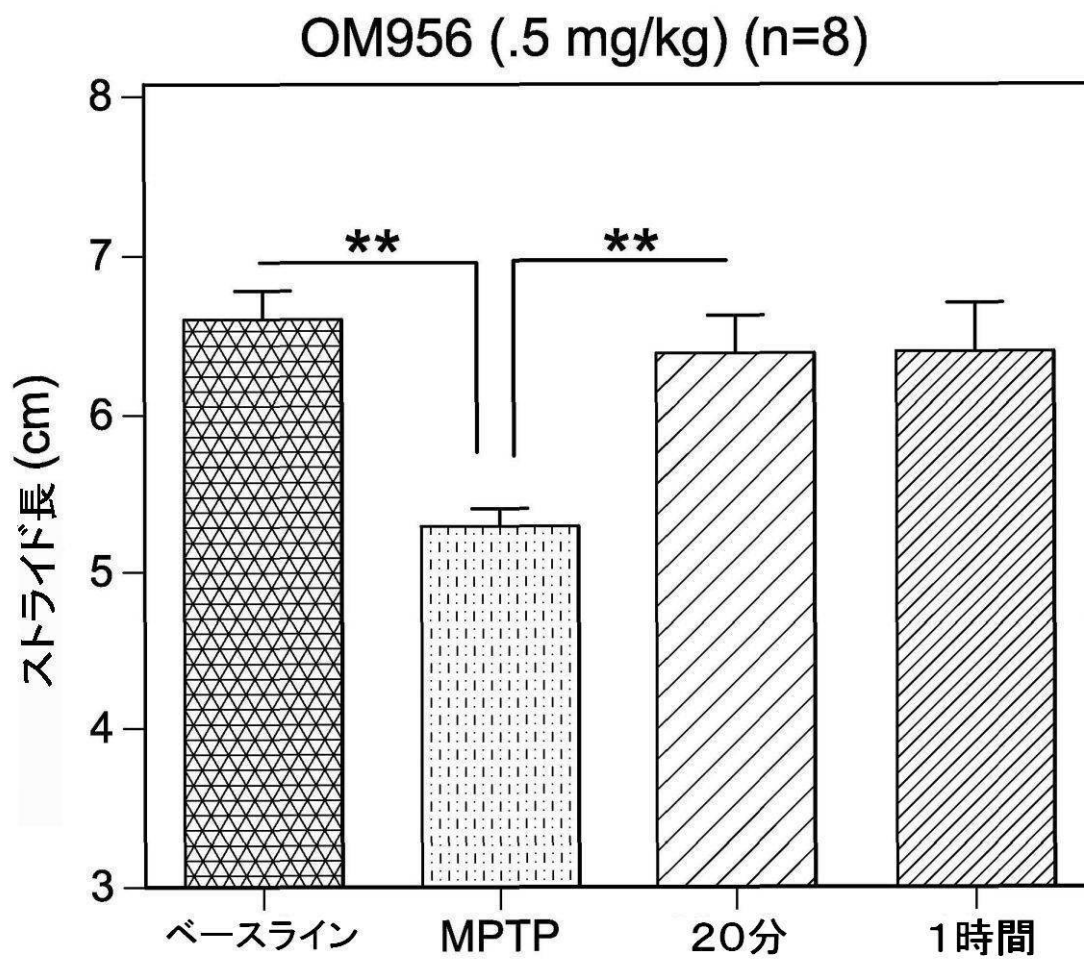
【図 15 B】

*Fig.15B.*

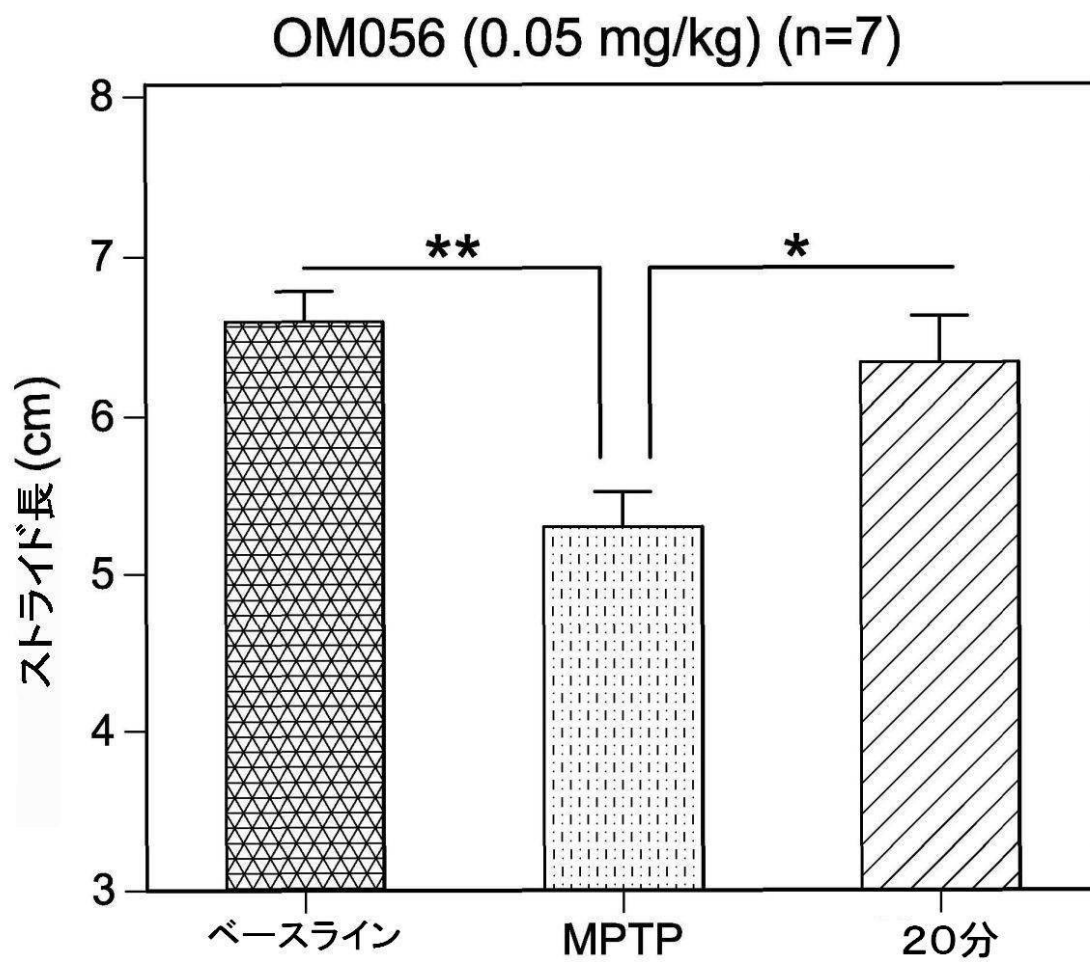
【図 15 C】

*Fig.15C.*

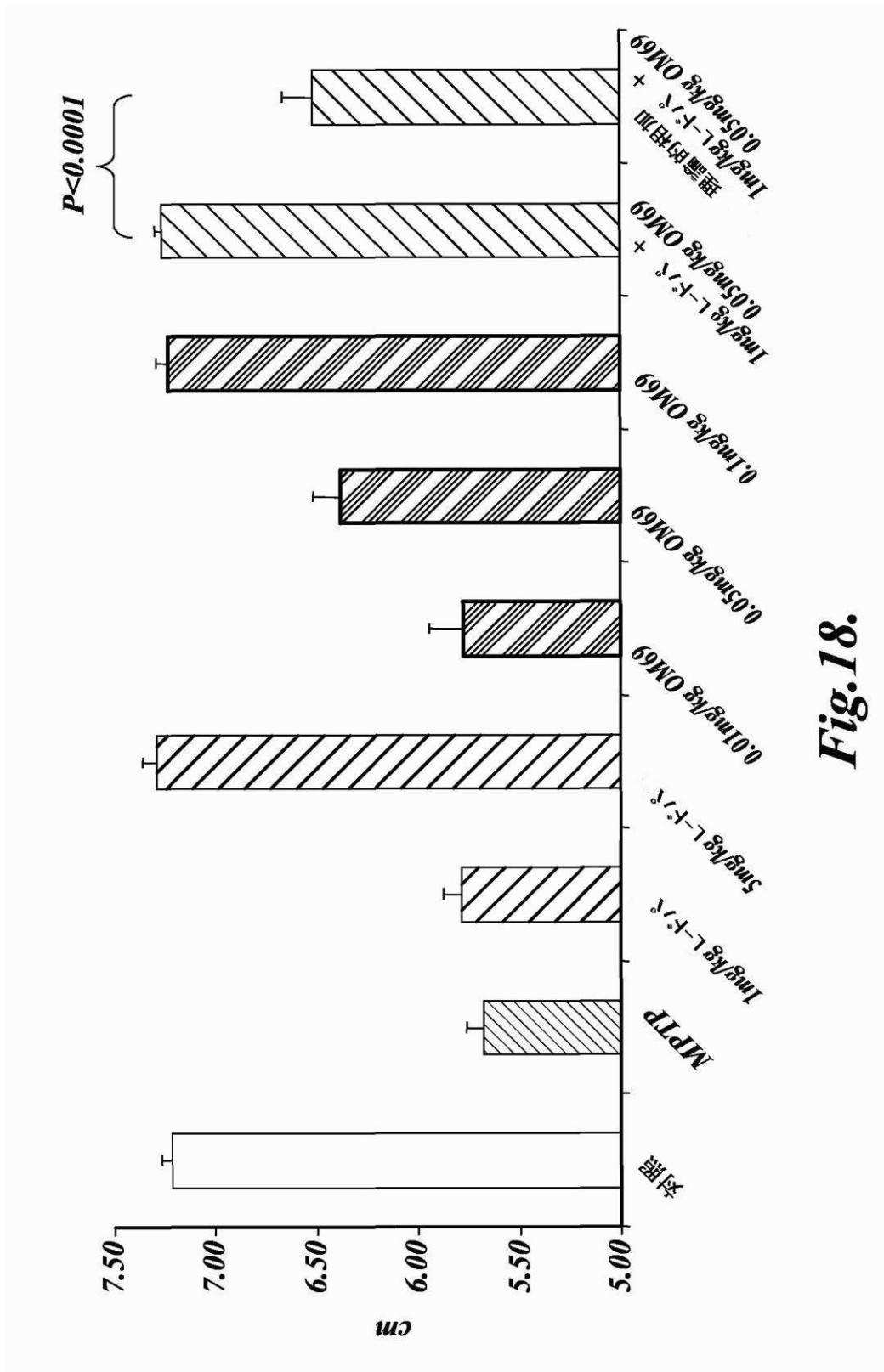
【図16】

*Fig.16.*

【図 17】

*Fig.17.*

【図 18】



【配列表】

0005580192000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/10	
A 6 1 K 31/4168	(2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 3
C 0 7 D 239/70	(2006.01)	C 0 7 D 239/70	
C 0 7 D 285/12	(2006.01)	C 0 7 D 285/12	E
C 0 7 D 285/135	(2006.01)		

- (72)発明者 カットサル, ニール エス.
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 2 9 0, スノーホーミッシュ, 1 6 5 ティーエイチ アベ
ニュー エスイー 3 8 1 7
- (72)発明者 デモプーロス, グレゴリー エー.
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 4 0, マーサー アイランド, フォレスト アベニュー
エスタブリュー 4 8 4 5
- (72)発明者 フローリオ, ビンセント エー.
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 0 5, シアトル, ノースイースト 5 3 アールディー
ストリート 1 3 9
- (72)発明者 ゲイタナリス, ジョージ
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 0 2, シアトル, ベルビュー アベニュー イースト
7 4 0, アpartment 7 0 4
- (72)発明者 グレイ, パトリック
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 2 2, シアトル, 4 0 ティーエイチ アベニュー 1 6
0 0
- (72)発明者 ホフマン, ジョン
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 2 5 7, ラコナー, ピー. オー. ボックス 1 0 0 0
- (72)発明者 オンラスト, レネ
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 4 0, マーサー アイランド, サウスイースト 2 9 テ
ィーエイチ ストリート 7 2 2 2
- (72)発明者 ツェン, ホンクイ
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 3 3, ノース ショアライン, デイトン アベニュー
1 5 0 1 5

審査官 上條 のぶよ

- (56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 2 9 1 2 3 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 5 3 9 7 5 (WO, A 1)
特表 2 0 0 4 - 5 1 0 7 6 9 (JP, A)
米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 2 2 1 3 8 (US, A 1)
国際公開第 0 3 / 0 6 4 3 8 9 (WO, A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 2 0 8 0 1 (JP, A)

NATURE REVIEWS, DRUG DISCOVERY, 2006年, Vol.5, No.8, p.660-670
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, Vol.14, p.4627-4631
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, Vol.14, p.4607-4613
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, Vol.14, p.4615-4621

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A61K 45/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)