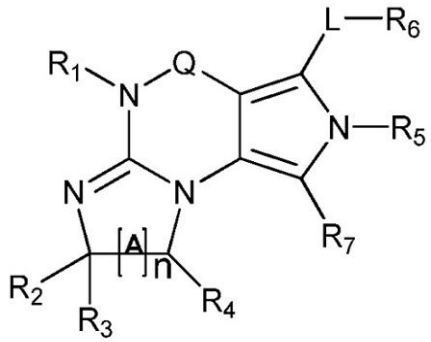
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年5月6日(2021.5.6)

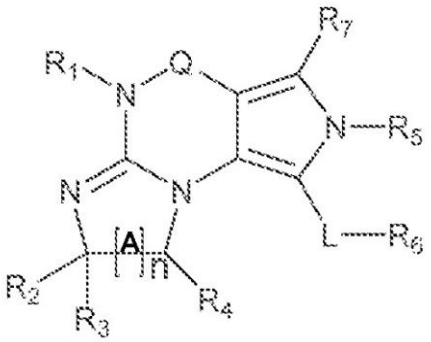
【公表番号】特表2019-531285(P2019-531285A)
【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)
【年通号数】公開・登録公報2019-044
【出願番号】特願2019-513845(P2019-513845)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/519　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4015　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4985　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/138　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/24　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/22　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　45/06
Ａ６１Ｋ　31/519
Ａ６１Ｋ　31/4015
Ａ６１Ｋ　31/4985
Ａ６１Ｋ　31/138
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　21/02
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　25/24
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　25/22
Ａ６１Ｐ　31/00
Ａ６１Ｐ　9/00

【手続補正書】
【提出日】令和3年3月24日(2021.3.24)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
炎症、および／または炎症性疾患もしくは障害（例えば、神経炎症）の治療または予防を必要とする患者における該炎症、および／または炎症性疾患もしくは障害（例えば、神経炎症）の治療または予防のための医薬であって、ＰＤＥ１阻害剤を含む、医薬。
【請求項２】
ＰＤＥ１阻害剤が、１０ｎＭ未満のIC_{50}をもってＰＤＥ１の活性を阻害し（例えば、実施例１に記載のアッセイにおいて）、例えば、ＰＤＥ１阻害剤が、ＰＤＥ１以外のＰＤＥタイプの活性を阻害せず、例えば、ＰＤＥ１以外のＰＤＥタイプについて少なくとも１０００倍大きいIC_{50}を有する、請求項１記載の医薬。
【請求項３】
ＰＤＥ１阻害剤が、
Ａ．式ＩＩ－ＡまたはＩＩ－Ｂ：
【化１】



または

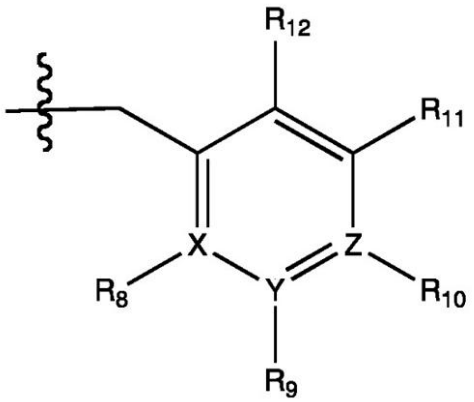


式II-A　　式II-B

［式中、
（ｉ）Ｑは、Ｃ(＝Ｏ)、Ｃ(＝Ｓ)、Ｃ(＝Ｎ(R_{20}))またはCH_2であり；
（ｉｉ）Ｌは、単結合、－Ｎ(Ｈ)－、－CH_2－、－Ｓ－、－Ｓ(Ｏ)－または－Ｓ(O_2)－であり；
（ｉｉｉ）R_1は、ＨまたはC_{1-4}アルキル（例えば、メチル）であり；
（ｉｖ）R_4は、ＨまたはC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）であり、R_2およびR_3は、独立して、
Ｈ
ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）（例えば、R_2およびR_3はともにメチルであるか、またはR_2はＨであり、R_3はメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである）、
アリール、
ヘテロアリール、
(所望によりヘテロ)アリールアルコキシ、
(所望によりヘテロ)アリールC_{1-6}アルキル
であるか；または
R_2およびR_3は一緒になって、３～６員環を形成するか；
または
R_2はＨであり、R_3およびR_4は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成するか
（好ましくは、R_3およびR_4は一緒にシス配置を有し、例えば、R_3およびR_4を担持す

る炭素はそれぞれＲ配置およびＳ配置を有する）；
または
（ｖ）R_5は、
ａ）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中：
Ｄは、C_{1-4}アルキレン（例えば、メチレン、エチレンまたはプロパ－２－イン－１－イレン）であり；
Ｅは、単結合、C_{2-4}アルキニレン（例えば、－Ｃ≡Ｃ－）、アリーレン（例えば、フェニレン）またはヘテロアリーレン（例えば、ピリジレン）であり；
Ｆは、
Ｈ、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド－２－イル、イミダゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、
ハロC_{1-4}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
－Ｃ(Ｏ)－R_{15}、
－Ｎ(R_{16})(R_{17})、または
ＮまたはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいC_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－３－イル）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）
であり；
ここで、Ｄ、ＥおよびＦは、独立して、１個以上のハロ（例えば、Ｆ、Ｃｌまたは Ｂｒ）、C_{1-4}アルキル（例えば、メチル）、ハロC_{1-4}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、C_{1-4}アルコキシ（例えば、メトキシ）、ヒドロキシ、C_{1-4}カルボキシ、またはさらなるアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてもよく、
例えば、Ｆは、ヘテロアリール、例えば、１個以上のハロ（例えば、６－フルオロピリド－２－イル、５－フルオロピリド－２－イル、６－フルオロピリド－２－イル、３－フルオロピリド－２－イル、４－フルオロピリド－２－イル、４，６－ジクロロピリド－２－イル）、ハロC_{1-4}アルキル（例えば、５－トリフルオロメチルピリド－２－イル）またはC_{1-4}アルキル（例えば、５－メチルピリド－２－イル）で置換されているピリジルであるか、またはＦは、１個以上のハロで置換されている、アリール、例えばフェニル（例えば、４－フルオロフェニル）であるか、またはＦは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル）（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル）である）；または
ｂ）例えばハロC_{1-4}アルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；
ｃ）式ＩＩ－Ａまたは式ＩＩ－Ｂのピロロ部分の窒素と結合しており、式Ａ：

【化２】

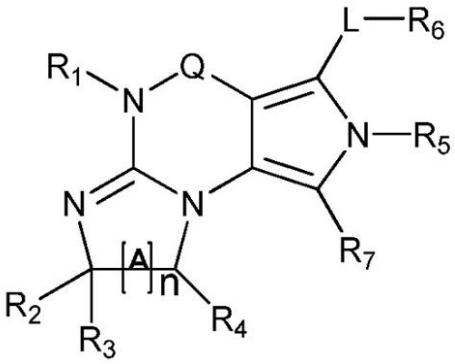


式Ａ

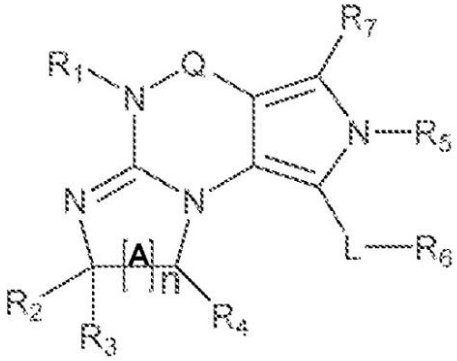
（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり、R_{10}は、
ハロゲン、
C_{1-4}アルキル、
ハロC_{1-4}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
C_{1-4}アルコキシ（例えば、メトキシ）、
C_{3-7}シクロアルキル、
ヘテロC_{3-7}シクロアルキル（例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル）、
C_{1-4}ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イルまたはピリド－４－イル）、またはチアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル））、ジアゾリル（例えば、イミダゾール－１－イル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル、
アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、
アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、
ヘテロアリールカルボニル、または
アルコキシカルボニル
であり、
ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、独立して、１個以上のC_{1-4}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロC_{1-4}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C_{1-4}カルボキシ、－ＳＨまたはさらなるアリール、ヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）またはC_{3-8}シクロアルキルで置換されていてもよく、
好ましくは、R_{10}は、上記で定義された置換基で置換されていてもよい、例えばハロまたはアルキルで置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、
ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）
で示される部分
であり；
（ｖｉ）R_6は、
Ｈ、
C_{1-4}アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソブチル）、
C_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、
ヘテロC_{3-7}シクロアルキル（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル

）、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル）、
アリールC_{1-4}アルキル（例えば、ベンジル）、
アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）、
ヘテロアリールアミノ、
N,N－ジC_{1-4}アルキルアミノ、
N,N－ジアリールアミノ、
N－アリール－N－(アリールC_{1-4}アルキル)アミノ（例えば、N－フェニル－N－(１,１'－ビフェン－４－イルメチル)アミノ）、または
－N(R_{18})(R_{19})
であり、
ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、１つ以上のC_{1-4}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロC_{1-4}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、C_{1-4}カルボキシ、またはさらなるアリール、ヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）またはC_{3-8}シクロアルキルで置換されていてもよく；
（ｖｉｉ）R_7は、H、C_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、ハロゲン（例えば、Ｃｌ）、－N(R_{18})(R_{19})、ヒドロキシまたはC_{1-6}アルコキシであり；
（ｖｉｉｉ）ｎ＝０または１であり；
（ｉｘ）ｎ＝１である場合、Ａは、－C($R_{13}R_{14}$)－であり、ここで、R_{13}およびR_{14}は、独立して、H、またはC_{1-4}アルキル、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールC_{1-4}アルコキシ、(所望によりヘテロ)アリールC_{1-4}アルキルであるか、またはR_{14}は、R_2もしくはR_4と架橋を形成することができ；
（ｘ）R_{15}は、C_{1-4}アルキル、ハロC_{1-4}アルキル、－ＯＨまたは－ＯC_{1-4}アルキル（例えば、－ＯＣH_3）であり；
（ｘｉ）R_{16}およびR_{17}は、独立して、ＨまたはC_{1-4}アルキルであり；
（ｘｉｉ）R_{18}およびR_{19}は、独立して、
Ｈ、
C_{1-4}アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソブチル）、
C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロヘキシルまたはシクロペニル）、
ヘテロC_{3-8}シクロアルキル（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル）、
アリール（例えば、フェニル）または
ヘテロアリール（例えば、ピリジル）
であり、
ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、１つ以上の、
ハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、４－フルオロフェニル）、
ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、４－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシフェニル）、
C_{1-4}アルキル（例えば、メチル）、
ハロC_{1-4}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
C_{1-4}カルボキシ、または
さらなるアリール、ヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）またはC_{3-8}シクロアルキル
で置換されていてもよく、
（ｘｉｉｉ）R_{20}は、H、C_{1-4}アルキルまたはC_{3-7}シクロアルキルである］
で示される化合物；
Ｂ．式Ｉ－Ａまたは Ｉ－Ｂ：

【化３】



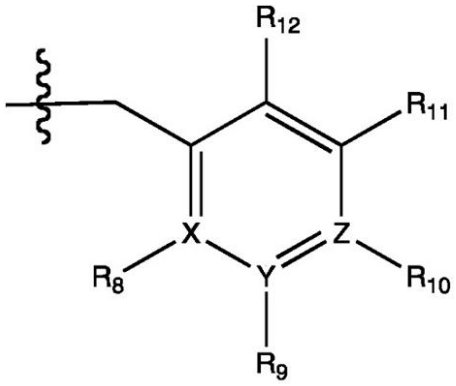
または



式I-A　　式I-B

［式中、
（ｉ）Ｑは、Ｃ(＝Ｏ)、Ｃ(＝Ｓ)、Ｃ(＝Ｎ(Ｒ$_{20}$))またはＣＨ$_2$であり；
（ｉｉ）Ｌは、単結合、－Ｎ(Ｈ)－、－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－、－Ｓ(Ｏ)－または－Ｓ(Ｏ$_2$)－であり；
（ｉｉｉ）Ｒ$_1$は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチル）であり；
（ｉｖ）Ｒ$_4$は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）であり、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して、
Ｈ、またはハロもしくはヒドロキシで置換されていてもよい、Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）（例えば、Ｒ$_2$およびＲ$_3$はともにメチルであるか、またはＲ$_2$は、Ｈであり、Ｒ$_3$は、メチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである）、
アリール、
ヘテロアリール、
(所望によりヘテロ)アリールアルコキシ、または
(所望によりヘテロ)アリールＣ$_{1-6}$アルキル
であるか；
または
Ｒ$_2$はＨであり、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成し
（好ましくは、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は一緒にシス配置を有し、例えば、Ｒ$_3$およびＲ$_4$を担持する炭素はそれぞれＲ配置およびＳ配置を有する）；
（ｖ）Ｒ$_5$は、
ａ）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
Ｄは、Ｃ$_{1-4}$アルキレン（例えば、メチレン、エチレンまたはプロパ－２－イン－１－イレン）であり；
Ｅは、単結合、Ｃ$_{2-4}$アルキニレン（例えば、－Ｃ≡Ｃ－）、アリーレン（例えば、フェニレン）またはヘテロアリーレン（例えば、ピリジレン）であり；
Ｆは、
Ｈ、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド－２－イル、イミダゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、
ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
－Ｃ(Ｏ)－Ｒ$_{15}$、
－Ｎ(Ｒ$_{16}$)(Ｒ$_{17}$)、または

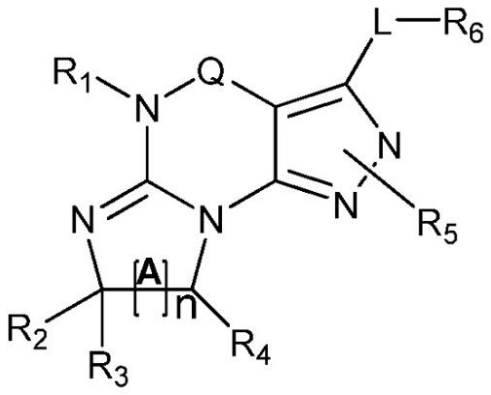
ＮまたはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－３－イル）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）
であり；
ここで、Ｄ、ＥおよびＦは、独立して、１個以上のハロ（例えば、Ｆ、Ｃｌまたは Ｂｒ）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチル）、ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）で置換されていてもよく、例えば、Ｆは、ヘテロアリール、例えば、１個以上のハロ（例えば、６－フルオロピリド－２－イル、５－フルオロピリド－２－イル、６－フルオロピリド－２－イル、３－フルオロピリド－２－イル、４－フルオロピリド－２－イル、４，６－ジクロロピリド－２－イル）、ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、５－トリフルオロメチルピリド－２－イル）またはＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、５－メチルピリド－２－イル）で置換されているピリジルであるか、またはＦは、アリール、例えば、１個以上のハロで置換されているフェニル（例えば、４－フルオロフェニル）であるか、またはＦは、Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-7}$ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル）（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル）である）；または
ｂ）例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；
ｃ）式Ｉ－Ａまたは式Ｉ－Ｂのピロロ部分の窒素と結合しており、式Ａ：
【化４】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、Ｒ$_{8}$、Ｒ$_{9}$、Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり、Ｒ$_{10}$は、
ハロゲン、
Ｃ$_{1-4}$アルキル、
Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、
Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、またはチアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル））、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、
アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、
アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、
ヘテロアリールカルボニル、または
アルコキシカルボニル
であり；
ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、Ｒ$_{8}$、Ｒ$_{9}$またはＲ$_{10}$は、それぞれ存在しない）
で示される部分
であり；

（ｖｉ）R_6は、
Ｈ、
C_{1-4}アルキル、
C_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル）、
アリールC_{1-4}アルキル（例えば、ベンジル）、
アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）、
ヘテロアリールアミノ、
Ｎ,Ｎ－ジC_{1-4}アルキルアミノ、
Ｎ,Ｎ－ジアリールアミノ、
Ｎ－アリール－Ｎ－(アリールC_{1-4}アルキル)アミノ（例えば、Ｎ－フェニル－Ｎ－(１,１'－ビフェン－４－イルメチル)アミノ）、または
－Ｎ(R_{18})(R_{19})
であり；
ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、１個以上のハロ（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ヒドロキシまたはC_{1-6}アルコキシで置換されていてもよく；
（ｖｉｉ）R_7は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、ハロゲン（例えば、Ｃｌ）、－Ｎ(R_{18})(R_{19})であり；
（ｖｉｉｉ）ｎ＝０または１であり；
（ｉｘ）ｎ＝１である場合、Ａは、－Ｃ($R_{13}R_{14}$)－であり、ここで、R_{13}およびR_{14}は、独立して、Ｈ、またはC_{1-4}アルキル、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールC_{1-4}アルコキシもしくは(所望によりヘテロ)アリールC_{1-4}アルキルであり；
（ｘ）R_{15}は、C_{1-4}アルキル、ハロC_{1-4}アルキル、－ＯＨまたは－ＯC_{1-4}アルキル（例えば、－ＯCH_3）であり；
（ｘｉ）R_{16}およびR_{17}は、独立して、ＨまたはC_{1-4}アルキルであり；
（ｘｉｉ）R_{18}およびR_{19}は、独立して、Ｈ、C_{1-4}アルキルまたはアリール（例えば、フェニル）であり、ここで、該アリールは、１個以上のハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、４－フルオロフェニル）またはヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、４－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシフェニル）で置換されていてもよく；
（ｘｉｉｉ）R_{20}は、Ｈ、C_{1-4}アルキルまたはC_{3-7}シクロアルキルである］
で示される化合物；
Ｃ．式ＩＩＩ：
【化５】

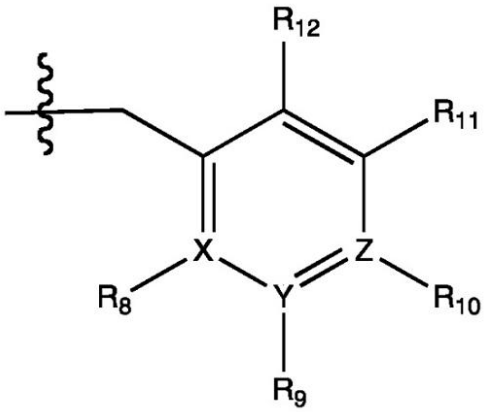


式III

［式中、

（ｉ）Ｑは、Ｃ(＝Ｓ)、Ｃ(＝Ｎ(Ｒ$_{20}$))またはＣＨ$_{2}$であり；
（ｉｉ）Ｌは、単結合、－Ｎ(Ｈ)－、－ＣＨ$_{2}$－であり；
（ｉｉｉ）Ｒ$_{1}$は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｖ）Ｒ$_{4}$は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）であり、Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$は、独立して、
Ｈ、またはハロもしくはヒドロキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）（例えば、Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$はともにメチルであるか、またはＲ$_{2}$はＨであり、Ｒ$_{3}$はメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである）、
アリール、
ヘテロアリール、
(所望によりヘテロ)アリールアルコキシ、
(所望によりヘテロ)アリールＣ$_{1-6}$アルキル
であるか、または
Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$は一緒になって３～６員環を形成するか；
または
Ｒ$_{2}$は、Ｈであり、Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成し
（好ましくは、Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$は一緒にシス配置を有し、例えば、Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$を担持する炭素はそれぞれＲ配置およびＳ配置を有する）；
（ｖ）Ｒ$_{5}$は、
ａ）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
Ｄは、Ｃ$_{1-4}$アルキレン（例えば、メチレン、エチレンまたはプロパ－２－イン－１－イレン）であり；
Ｅは、単結合、Ｃ$_{2-4}$アルキニレン（例えば、－Ｃ≡Ｃ－）、アリーレン（例えば、フェニレン）またはヘテロアリーレン（例えば、ピリジレン）であり；
Ｆは、
Ｈ、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド－２－イル、イミダゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、
ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
－Ｃ(Ｏ)－Ｒ$_{15}$、
－Ｎ(Ｒ$_{16}$)(Ｒ$_{17}$)、
－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{21}$または
ＮまたはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－３－イル）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）
であり；
ここで、Ｄ、ＥおよびＦは、独立して、１個以上の
ハロ（例えば、Ｆ、ＣｌまたはＢｒ）、
Ｃ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチル）、
ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
Ｃ$_{1-4}$アルコキシまたは
Ｃ$_{1-4}$アルキル（例えば、５－メチルピリド－２－イル）
で置換されていてもよく、
例えば、Ｆは、ヘテロアリール、例えば、１個以上のハロで置換されているピリジル（例えば、６－フルオロピリド－２－イル、５－フルオロピリド－２－イル、６－フルオロピリド－２－イル、３－フルオロピリド－２－イル、４－フルオロピリド－２－イル

、４，６－ジクロロピリド－２－イル）であるか、
　　またはＦは、アリール、例えば、１個以上のハロで置換されているフェニル（例えば、４－フルオロフェニル）であるか、
　　またはＦは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル）（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル）である）；
または
　ｂ）例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；
　ｃ）式ＩＩＩのピラゾロ部分の窒素の１つと結合しており、式Ａ：
【化６】

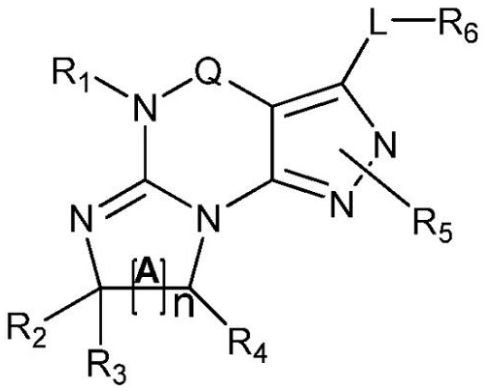


式Ａ

　　（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり、R_{10}は、
　　ハロゲン、
　　C_{1-4}アルキル、
　　C_{3-7}シクロアルキル、
　　ヘテロC_{3-7}シクロアルキル（例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル）、
　　C_{1-4}ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
　　アリール（例えば、フェニル）、
　　ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、またはチアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル））、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、
　　アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、
　　アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、
　　ヘテロアリールカルボニル、または
　　アルコキシカルボニル
であり；
　　ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、独立して、１個以上のハロ（例えば、ＦまたはＣｌ）、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、－ＳＨで置換されていてもよく；
　　好ましくは、R_{10}は、上記で定義された置換基で置換されていてもよい、例えばハロまたはアルキルで置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、
　　ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）
で示される部分
であり；
　（ｖｉ）R_6は、

H、
C_{1-4}アルキル、
C_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル、例えば、ピリド－４－イル）、
アリールC_{1-4}アルキル（例えば、ベンジル）、
アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）、
ヘテロアリールアミノ、
N,N－ジC_{1-4}アルキルアミノ、
N,N－ジアリールアミノ、
N－アリール－N－(アリールC_{1-4}アルキル)アミノ（例えば、N－フェニル－N－(1,1'－ビフェン－４－イルメチル)アミノ）、または
－N(R_{18})(R_{19})
であり；
ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、１個以上のハロ（例えば、F、Cl）、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-8}シクロアルキルで置換されていてもよく、
例えば、R_6は、４－ヒドロキシフェニルまたは４－フルオロフェニルであり；
（ｖｉｉ）ｎ＝０または１であり；
（ｖｉｉｉ）ｎ＝１である場合、Ａは、－C($R_{13}R_{14}$)－であり、ここで、R_{13}およびR_{14}は、独立して、H、またはC_{1-4}アルキル、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールC_{1-4}アルコキシ、(所望によりヘテロ)アリールC_{1-4}アルキルであるか、またはR_{13}またはR_{14}は、R_2もしくはR_4と架橋を形成することができ；
（ｉｘ）R_{15}は、C_{1-4}アルキル、ハロC_{1-4}アルキル、－ＯＨまたは－ＯC_{1-4}アルキル（例えば、－ＯＣＨ$_3$）であり；
（ｘ）R_{16}およびR_{17}は、独立して、ＨまたはC_{1-4}アルキルであり；
（ｘｉ）R_{18}およびR_{19}は、独立して、
H、
C_{1-4}アルキル、
C_{3-8}シクロアルキル、
ヘテロC_{3-8}シクロアルキル、
アリール（例えば、フェニル）、または
ヘテロアリール
であり、
ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、１個以上の
ハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、４－フルオロフェニル）、
ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、４－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシフェニル）、
C_{1-6}アルキル、
ハロC_{1-6}アルキル、
C_{1-6}アルコキシ、
アリール、
ヘテロアリール、または
C_{3-8}シクロアルキル
で置換されていてもよく；
（ｘｉｉ）R_{20}は、H、C_{1-4}アルキル（例えば、メチル）またはC_{3-7}シクロアルキルであり；
（ｘｉｉｉ）R_{21}は、C_{1-6}アルキルである］
で示される化合物；
Ｄ．式ＩＶ：

【化７】



式IV

［式中、
Ｑは、Ｃ(＝Ｓ)、Ｃ(＝Ｎ(Ｒ$_{20}$))またはＣＨ$_{2}$であり；
Ｌは、単結合、－Ｎ(Ｈ)－、－ＣＨ$_{2}$－であり；
Ｒ$_{1}$は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
Ｒ$_{4}$は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）であり、Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$は、独立して、Ｈ、またはハロもしくはヒドロキシで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）（例えば、Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$はともにメチルであるか、またはＲ$_{2}$はＨであり、Ｒ$_{3}$はメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである）、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールアルコキシ、または(所望によりヘテロ)アリールＣ$_{1-6}$アルキルであるか；またはＲ$_{2}$は、Ｈであり、Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成し（好ましくは、Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$は一緒にシス配置を有し、例えば、Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$を担持する炭素はそれぞれＲ配置およびＳ配置を有する）；
Ｒ$_{5}$は、
ａ）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
Ｄは、Ｃ$_{1-4}$アルキレン（例えば、メチレン、エチレンまたはプロパ－２－イン－１－イレン）であり；
Ｅは、単結合、Ｃ$_{2-4}$アルキニレン（例えば、－Ｃ≡Ｃ－）、アリーレン（例えば、フェニレン）またはヘテロアリーレン（例えば、ピリジレン）であり；
Ｆは、Ｈ、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド－２－イル、イミダゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、－Ｃ(Ｏ)－Ｒ$_{15}$、－Ｎ(Ｒ$_{16}$)(Ｒ$_{17}$)、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{21}$、またはＮもしくはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－３－イル）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）
であり；
ここで、Ｄ、ＥおよびＦは、独立して、１個以上の
ハロ（例えば、Ｆ、ＣｌまたはＢｒ）、
Ｃ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチル）、
ハロＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）
で置換されていてもよく、
例えば、Ｆは、ヘテロアリール、例えば、１個以上のハロ（例えば、６－フルオロピリド－２－イル、５－フルオロピリド－２－イル、６－フルオロピリド－２－イル、３－フルオロピリド－２－イル、４－フルオロピリド－２－イル、４，６－ジクロロピリド

－２－イル）、ハロC_{1-4}アルキル（例えば、５－トリフルオロメチルピリド－２－イル）またはC_{1-4}アルキル（例えば、５－メチルピリド－２－イル）で置換されているピリジルであるか、

またはＦは、アリール、例えば、１個以上のハロで置換されているフェニル（例えば、４－フルオロフェニル）であるか

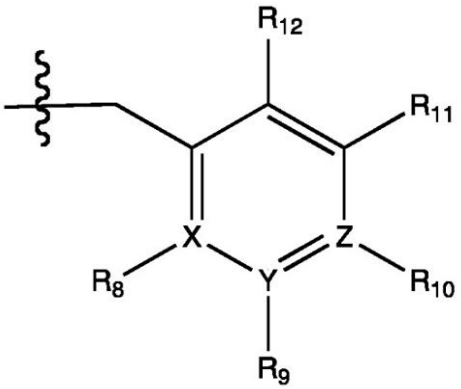
またはＦは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい、C_{3-7}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル）（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル）であるか；

または

ｂ）例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；

ｃ）式ＩＶのピラゾロ部分の窒素の１個と結合しており、式Ａ：

【化８】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり、R_{10}は、

ハロゲン、

C_{1-4}アルキル、

C_{3-7}シクロアルキル、

C_{1-4}ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、

アリール（例えば、フェニル）、

ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、または

チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル））、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、

アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、

アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、

ヘテロアリールカルボニル、または

アルコキシカルボニル

であり；

ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）

で示される部分

であり；

R_6は、

Ｈ、

C_{1-4}アルキル、

C_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、

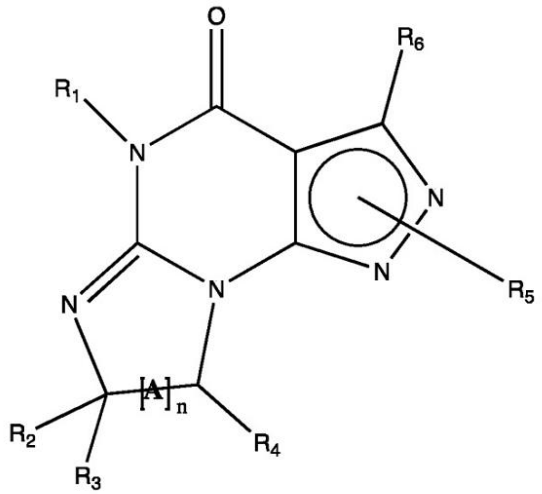
アリール（例えば、フェニル）、

ヘテロアリール（例えば、ピリジル、例えば、ピリド－４－イル）、

アリールC_{1-4}アルキル（例えば、ベンジル）、

アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）、

ヘテロアリールアミノ、
Ｎ,Ｎ－ジ$Ｃ_{1-4}$アルキルアミノ、
Ｎ,Ｎ－ジアリールアミノ、
Ｎ－アリール－Ｎ－(アリール$Ｃ_{1-4}$アルキル)アミノ（例えば、Ｎ－フェニル－Ｎ－(１,１'－ビフェン－４－イルメチル)アミノ）、または
－Ｎ($Ｒ_{18}$)($Ｒ_{19}$)
であり；
ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、１個以上のハロ（例えば、Ｆ、Ｃｌ）、ヒドロキシまたは$Ｃ_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよく、例えば、$Ｒ_{6}$は、４－ヒドロキシフェニルまたは４－フルオロフェニルであり、
ｎ＝０または１であり；
ｎ＝１である場合、Ａは、－Ｃ($Ｒ_{13}Ｒ_{14}$)－であり、ここで、$Ｒ_{13}$および$Ｒ_{14}$は、独立して、Ｈ、または$Ｃ_{1-4}$アルキル、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリール$Ｃ_{1-4}$アルコキシまたは(所望によりヘテロ)アリール$Ｃ_{1-4}$アルキルであり；
$Ｒ_{15}$は、$Ｃ_{1-4}$アルキル、ハロ$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨまたは－Ｏ$Ｃ_{1-4}$アルキル（例えば、－ＯＣ$Ｈ_{3}$）であり、
$Ｒ_{16}$および$Ｒ_{17}$は、独立して、Ｈまたは$Ｃ_{1-4}$アルキルであり；
$Ｒ_{18}$および$Ｒ_{19}$は、独立して、Ｈ、$Ｃ_{1-4}$アルキルまたはアリール（例えば、フェニル）であり、ここで、該アリールは、１個以上のハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、４－フルオロフェニル）またはヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、４－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシフェニル）で置換されていてもよく、
$Ｒ_{20}$は、Ｈ、$Ｃ_{1-4}$アルキル（例えば、メチル）または$Ｃ_{3-7}$シクロアルキルであり、
$Ｒ_{21}$は、$Ｃ_{1-6}$アルキルである］
で示される化合物；
Ｅ．式Ｖ：
【化９】



式Ｖ

［式中、
（ｉ）$Ｒ_{1}$は、Ｈまたは$Ｃ_{1-4}$アルキル（例えば、メチル）であり；
（ｉｉ）$Ｒ_{4}$は、Ｈまたは$Ｃ_{1-4}$アルキルであり、$Ｒ_{2}$および$Ｒ_{3}$は、独立して、Ｈまたは$Ｃ_{1-4}$アルキル（例えば、$Ｒ_{2}$および$Ｒ_{3}$はともにメチルであるか、または$Ｒ_{2}$は、Ｈであり、$Ｒ_{3}$はイソプロピルである）、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールアルコキシ、または(所望によりヘテロ)アリールアルキルであるか；
または
$Ｒ_{2}$はＨであり、$Ｒ_{3}$および$Ｒ_{4}$は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成し

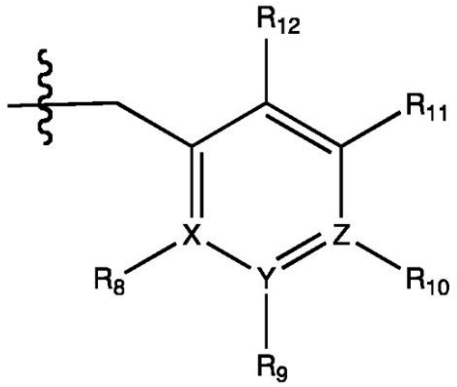
（好ましくは、R_3およびR_4は一緒にシス配置を有し、例えば、R_3およびR_4を担持する炭素はそれぞれR配置およびS配置を有する）；

（ｉｉｉ）R_5は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか、

または

R_5は、式Ｖのピラゾロ部分の窒素の１つと結合しており、式Ａ：

【化１０】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり、R_{10}は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、またはチアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル））、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、ヘテロアリールカルボニルまたはアルコキシカルボニルであり；ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）

で示される部分であり；

（ｉｖ）R_6は、Ｈ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）、ヘテロアリールアミノ、Ｎ,Ｎ－ジアルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジアリールアミノまたはＮ－アリール－Ｎ－(アリールアルキル)アミノ（例えば、Ｎ－フェニル－Ｎ－(１，１'－ビフェン－４－イルメチル)アミノ）であり；

（ｖ）ｎ＝０または１であり；

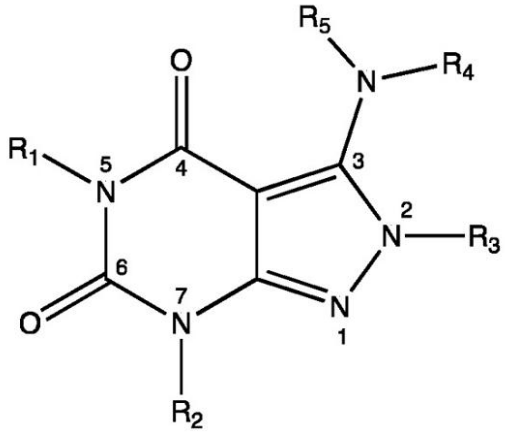
（ｖｉ）ｎ＝１である場合、Ａは－Ｃ($R_{13}R_{14}$)－であり、

ここで、R_{13}およびR_{14}は、独立して、ＨまたはC_{1-4}アルキル、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(所望によりヘテロ)アリールアルキルである］

で示される化合物；

Ｆ．式ＶＩ：

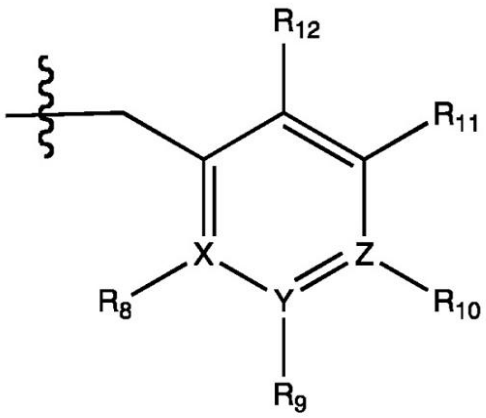
【化１１】



式ＶＩ

［式中、
（ｉ）R_1は、Ｈまたはアルキルであり；
（ｉｉ）R_2は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアルコキシアリールアルキルであり；
（ｉｉｉ）R_3は、ヘテロアリールメチル、または式Ａ：

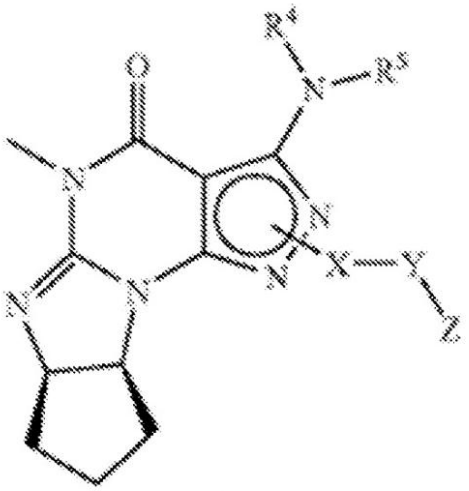
【化１２】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲンであり；R_{10}は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルである）
であり；
（ｉｖ）R_4は、アリールまたはヘテロアリールであり；
（ｖ）R_5は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ｐ－ベンジルアリールである；
ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない；
ここで、「アルク」または「アルキル」とは、C_{1-6}アルキルをいい、「シクロアルキル」とは、C_{3-6}シクロアルキルをいう］
で示される化合物；
Ｇ．式ＶＩＩ：

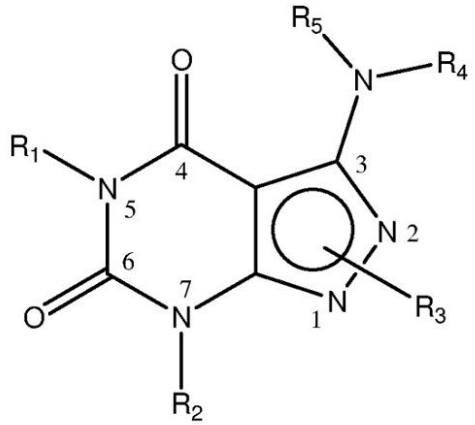
【化１３】



式VII

［式中、
（ｉ）Ｘは、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン、エチレンまたはプロパ－２－イン－１－イレン）であり；
（ｉｉ）Ｙは、単結合、アルキニレン（例えば、－Ｃ≡Ｃ－）、アリーレン（例えば、フェニレン）またはヘテロアリーレン（例えば、ピリジレン）であり；
（ｉｉｉ）Ｚは、Ｈ、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、例えば、ピリド－２－イル）、ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、－Ｃ(Ｏ)－R^1、－Ｎ(R^2)(R^3)、またはＮもしくはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいC_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）であり；
（ｉｖ）R^1は、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、－ＯＨまたは－ＯC_{1-6}アルキル（例えば、－ＯCH_3）であり；
（ｖ）R^2およびR^3は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
（ｖｉ）R^4およびR^5は、独立して、Ｈ、１個以上のハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、４－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシフェニル）またはC_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいC_{1-6}アルキルまたはアリール（例えば、フェニル）であり；
（ｖｉｉ）Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、１個以上のハロ（例えば、Ｆ、ＣｌまたはＢｒ）、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）で置換されていてもよく、例えば、Ｚは、ヘテロアリール、例えば、１個以上のハロ（例えば、６－フルオロピリド－２－イル、５－フルオロピリド－２－イル、６－フルオロピリド－２－イル、３－フルオロピリド－２－イル、４－フルオロピリド－２－イル、４，６－ジクロロピリド－２－イル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、５－トリフルオロメチルピリド－２－イル）またはC_{1-6}アルキル（例えば、５－メチルピリド－２－イル）で置換されているピリジルであるか、またはＺは、アリール、例えば、１個以上のハロで置換されているフェニル（例えば、４－フルオロフェニル）である］
で示される化合物；
Ｈ．式ＶＩＩＩ：

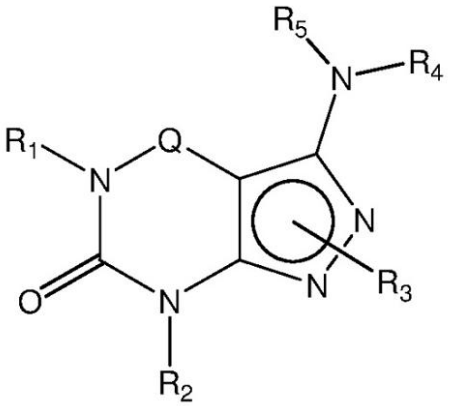
【化１４】



式VIII

［式中、
（ｉ）R_1は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
（ｉｉ）R_2は、
Ｈ、
C_{1-6}アルキル、
１個以上のアミノで置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、
C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{3-8}ヘテロシクロアルキル、
C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル、
C_{1-6}ハロアルキル、
C_{0-6}アルキルアミノC_{0-6}アルキル、
ヒドロキシC_{1-6}アルキル、
アリールC_{0-6}アルキル、
ヘテロアリールアルキル，
C_{1-6}アルコキシアリールC_{1-6}アルキル、または
－Ｇ－Ｊ（式中、
Ｇは、単結合またはアルキレンであり；
Ｊは、アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである）
であり；
（ｉｉｉ）R_3は、
ａ）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
１．Ｄは、単結合、C_{1-6}アルキレンまたはアリールC_{1-6}アルキレンであり；
２．Ｅは、C_{1-6}アルキレン、アリーレン、C_{1-6}アルキルアリーレン、アミノC_{1-6}アルキレンまたはアミノであり；
３．Ｆは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいヘテロC_{3-8}シクロアルキルである）
であり；
（ｉｖ）R_4は、１個以上のハロ、ヒドロキシもしくはC_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいアリール；ヘテロアリール；またはヘテロC_{3-6}シクロアルキルであり；
（ｖ）R_5は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールまたはｐ－ベンジルアリールであり；
ここで、「アルク」、「アルキル」、「ハロアルキル」または「アルコキシ」とは、C_{1-6}アルキルに言及しており、「シクロアルキル」とはC_{3-8}シクロアルキルをいう］
で示される化合物；
Ｉ．式ＩＸ：

【化１５】



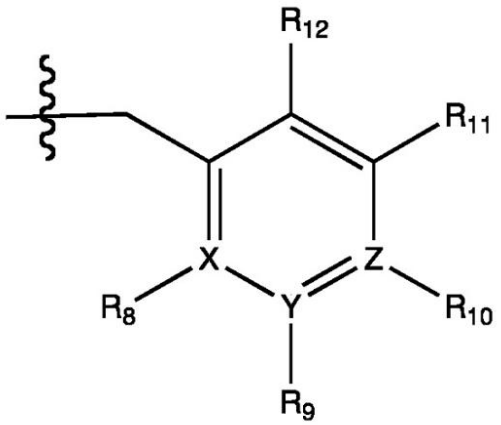
式IX

［式中、
（ｉ）Ｑは、－Ｃ(＝Ｓ)－、－Ｃ(＝Ｎ(Ｒ$_{6}$))－または－Ｃ(Ｒ$_{14}$)(Ｒ$_{15}$)－であり；
（ｉｉ）Ｒ$_{1}$は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）Ｒ$_{2}$は、
Ｈ、
Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、２－メチルブチルまたは２，２－ジメチルプロピル）（ここで、該アルキル基は、１個以上のハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシで置換されていてもよい（例えば、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、例えば、１－ヒドロキシプロパ－２－イルまたは３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル））、
ハロＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、トリフルオロメチルまたは２，２，２－トリフルオロエチル）、
Ｎ(Ｒ$_{14}$)(Ｒ$_{15}$)－Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、２－(ジメチルアミノ)エチルまたは２－アミノプロピル）、
アリールＣ$_{0-6}$アルキル（例えば、フェニルまたはベンジル）（ここで、該アリールは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよい）、例えば、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアリールＣ$_{0-6}$アルキル（例えば、４－メトキシベンジル）、
ヘテロアリールＣ$_{0-6}$アルキル（例えば、ピリジニルメチル）（ここで、該ヘテロアリールは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよい）（例えば、Ｃ$_{1-6}$アルコキシヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル）；
－Ｇ－Ｊ（ここで、Ｇは単結合またはＣ$_{1-6}$アルキレン（例えば、メチレン）であり、Ｊは、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはヘテロＣ$_{3-8}$シクロアルキル（例えば、オキセタン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－２－イル）である（ここで、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、１個以上のＣ$_{1-6}$アルキルまたはアミノで置換されていてもよい（例えば、
－Ｃ$_{0-4}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（例えば、－Ｃ$_{0-4}$アルキル－シクロペンチル、－Ｃ$_{0-4}$アルキル－シクロヘキシルまたは－Ｃ$_{0-4}$アルキル－シクロプロピル）（ここで、該シクロアルキルは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルキルまたはアミノで置換されていてもよい（例えば、２－アミノシクロペンチルまたは２－アミノシクロヘキシル））、
－Ｃ$_{0-4}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$ヘテロシクロアルキル（例えば、－Ｃ$_{0-4}$アルキル－ピロリジニル、例えば、－Ｃ$_{0-4}$アルキルピロリジン－３－イル）（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）で置換されていてもよい（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イルまたは１－メチル－ピロリジン－２－イル－メチルまたは１－メチル－ピロリジン－３－イル－メチル））））
であり；
（ｉｖ）Ｒ$_{3}$は、
１）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、

Dは、単結合、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン）またはアリールC_{1-6}アルキレン（例えば、ベンジレンまたは－$CH_2C_6H_4$－）であり；
Eは、
単結合、
C_{1-4}アルキレン（例えば、メチレン、エチニレン、プロパ－２－イン－１－イレン）、
C_{0-4}アルキルアリーレン（例えば、フェニレンまたは－C_6H_4－、－ベンジレン－または－$CH_2C_6H_4$－）（ここで該アリーレン基は、ハロ（例えば、ＣｌまたはＦ）で置換されていてもよい）、
ヘテロアリーレン（例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン）、
アミノC_{1-6}アルキレン（例えば、－$CH_2N(H)$－）、
アミノ（例えば、－N(H)－）；
NまたはOから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキレン（例えば、ピペリジニレン）
であり、
Fは、
H、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、
C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピルまたはイソブチル）、
ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
N、SまたはOからなる群から選択される１個以上の原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）であって、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル（例えば、１－メチルピロリジン－２－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピペリジン－２－イル、１－メチルピペリジン－２－イル、１－エチルピペリジン－２－イル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル（例えば、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）またはイミダゾリル（例えば、イミダゾール－１－イル、４－メチルイミダゾリル、１－メチルイミダゾール－２－イル））、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール））、（ここで、該ヘテロアリールは、１個以上のC_{1-6}アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）またはハロC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい）；
C_{1-6}アルコキシ、
－OハロC_{1-6}アルキル（例えば、－O－CF_3）、
C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルまたは－$S(O)_2CH_3$）、
－C(O)－R_{13}（ここで、R_{13}は、－$N(R_{14})(R_{15})$、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、－OC_{1-6}アルキル（例えば、－OCH_3）、ハロC_{1-6}アルキル（トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールである）；
－$N(R_{14})(R_{15})$
である）；
または
２）例えばハロC_{1-6}アルキルで置換されている、置換ヘテロアリールC_{1-6}アルキル；
または

３）式ＩＸのピラゾロ部分の窒素の１つと結合しており、式Ａ：

【化１６】



式Ａ

（式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、

R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり；

R_{10}は、

ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、

C_{1-6}アルキル、

C_{3-8}シクロアルキル、

ヘテロC_{3-8}シクロアルキル（例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル）、

ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、

アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）または例えば、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル））

（ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＳＨ、またはさらなるアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてもよい）、

C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、

アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、

ヘテロアリールカルボニル、

C_{1-6}アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、

アミノカルボニル、

－$N(R_{14})(R_{15})$

であり；

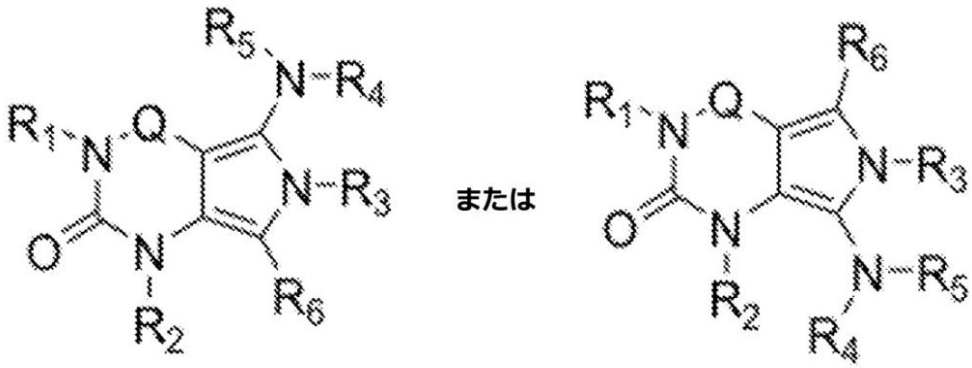
好ましくは、R_{10}は、上記で定義された置換基で置換されていてもよい、例えばハロまたはアルキルで置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルである；

ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）

で示される部分

であり；

（ｖ）R_4およびR_5は、独立して、
Ｈ、
C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｎ－プロピル）、
C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、
C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－３－イルまたはピロリジン－１－イル）、ピペリジニル（例えば、ピペリジン－１－イル）、モルホリニル）、
－C_{0-6}アルキルアリール（例えば、フェニルまたはベンジル）または
－C_{0-6}アルキルヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル、ピリド－２－イルまたはピラゾール－３－イル）
（ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、１個以上のハロ（例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、４－ヒドロキシフェニル）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ビフェニル－４－イルメチル）で置換されていてもよい）
であり；
（ｖｉ）R_6は、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）またはC_{3-8}シクロアルキルであり；
（ｖｉｉ）R_{14}およびR_{15}は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルである］
で示される化合物；
Ｊ．式Ｘ－ＡまたはＸ－Ｂ：
【化１７】

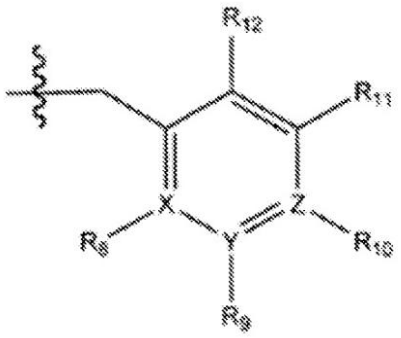


式X-A　　式X-B

［式中、
（ｉ）Ｑは、－Ｃ(＝Ｓ)－、－Ｃ(＝Ｏ)－、－Ｃ(＝Ｎ(R_7))－または－Ｃ(R_{14})(R_{15})－であり；
（ｉｉ）R_1は、ＨまたはC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）R_2は、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、２－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル）（ここで、該アルキル基は、ハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシ（例えば、１－ヒドロキシプロパン－２－イル、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）で置換されていてもよい）（例えば、R_2は、トリフルオロメチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルである）、Ｎ(R_{14})(R_{15})－C_{1-6}アルキル（例えば、２－(ジメチルアミノ)エチルまたは２－アミノプロピル）、アリールC_{1-6}アルキル（例えば、フェニルまたはベンジル）、ヘテロアリールC_{1-6}アルキル（例えば、ピリジニルメチル）、C_{1-6}アルコキシアリール－C_{1-6}アルキル（例えば、４－メトキシベンジル）であり得る）；－Ｇ－Ｊ（式中、
Ｇは、単結合またはアルキレン（例えば、メチレン）であり；Ｊは、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、（１－メチルピロリジン－２－イル））、アミノ（例えば、－NH_2）で置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル（例えば、オキセ

タン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－２－イル）であり、例えば、－Ｇ－Ｊは、１個以上のC_{1-6}アルキル、アミノ（例えば、－NH_2）で置換されていてもよい－C_{0-4}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロプロピルメチル）、例えば２－アミノシクロペンチルまたは２－アミノシクロヘキシルであり得、ここで、該シクロアルキルは、ＮおよびＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよい（例えば、ピロリジニル、例えばピロリジン－３－イルまたはピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－３－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル－メチルまたは１－メチル－ピロリジン－３－イル－メチル））
であり；
（ｉｖ）R_3は、
１）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
Ｄは、単結合、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン）、またはアリールアルキレン（例えば、ｐ－ベンジレンまたは－$CH_2C_6H_4$－）であり；
Ｅは、単結合、
C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン）、C_{2-6}アルキニレン（例えば、エチニレン、プロパ－２－イン－１－イレン）、－C_{0-4}アルキルアリーレン（例えば、フェニレンまたは－C_6H_4－、－ベンジレン－または－$CH_2C_6H_4$－）（ここで、該アリーレン基は、ハロ（例えば、ＣｌまたはＦ）で置換されていてもよい）、ヘテロアリーレン（例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン）、アミノC_{1-6}アルキレン（例えば、－$CH_2N(H)$－）、アミノ（例えば、－$N(H)$－）；
ＮまたはＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキレン（例えば、ピペリジニレン）
であり、
Ｆは、
Ｈ、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピルまたはイソブチル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
ＮまたはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）（該シクロアルキルは、C_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）で置換されていてもよい（例えば、１－メチルピロリジン－２－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピペリジン－２－イル、１－メチルピペリジン－２－イル、１－エチルピペリジン－２－イル））、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル（例えば、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）またはイミダゾリル（例えば、イミダゾール－１－イル、４－メチルイミダゾリル、１－メチルイミダゾール－２－イル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）（ここで、該ヘテロアリールは、ハロ（例えば、フルオロ）またはハロC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい（例えば、６－フルオロピリド－２－イル））；アミノ（例えば、－NH_2）、C_{1-6}アルコキシ、－Ｏ－ハロC_{1-6}アルキル（例えば、－Ｏ－CF_3）、C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルまたは－$S(O)_2CH_3$）、
－$C(O)$－R_{13}、
－$N(R_{14})(R_{15})$
である）；または

２）例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；または
３）式Ｘ－ＡまたはＸ－Ｂのピロロ部分の窒素に結合しており、式Ａ：
【化１８】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり；R_{10}は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、
C_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ）、C_{3-8}シクロアルキル、ヘテロC_{3-8}シクロアルキル（例えば、ピロリジニル）ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）または例えば、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル（例えば、イミダゾリルまたはピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）、C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、ヘテロアリールカルボニル、
アルコキシカルボニル，（例えば、メトキシカルボニル）、アミノカルボニルであり；ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＳＨ、またはさらなるアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてもよく、好ましくは、R_{10}は、フェニルまたはピリジル、例えば、上記で定義された置換基で置換されていてもよい２－ピリジルであり；
ただし、ＸＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）
で示される部分
であり；
（ｖ）R_4およびR_5は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）、C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジン－３－イル）、アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル、ピリド－２－イルまたはピラゾール－３－イル）であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ（例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、４－ヒドロキシフェニル）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ビフェニル－４－イルメチル）で置換されていてもよく；
（ｖｉ）R_6は、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、アリールオキシ、－Ｎ(R_{16})(R_{17})、オキソ（例えば、＝Ｏ）、またはC_{3-8}シクロアルキルであり；
（ｖｉｉ）R_7は、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）またはC_{3-8}シクロアルキル

であり、ここで、該シクロアルキルは、１個以上のオキソで置換されていてもよく（例えば、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）；

（ｖｉｉｉ）R_{13}は、－Ｎ(R_{14})(R_{15})、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、－OC_{1-6}アルキル（例えば、－OCH_3）、ハロC_{1-6}アルキル（トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールであり；

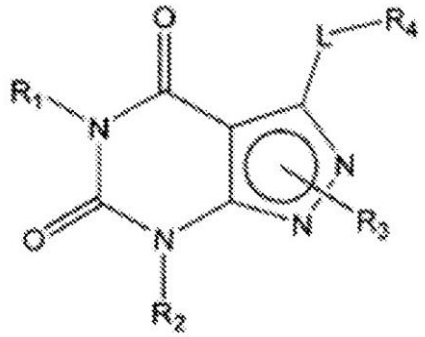
（ｉｘ）R_{14}およびR_{15}は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；

（ｘ）R_{16}およびR_{17}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ（例えば、フルオロ）、C_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ）で置換されていてもよい］

で示される化合物；

Ｋ．式ＸＩ：

【化１９】



式XI

［式中、

（ｉ）Ｌは、Ｓ、ＳＯまたはSO_2であり；

（ｉｉ）R_2は、ＨまたはC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

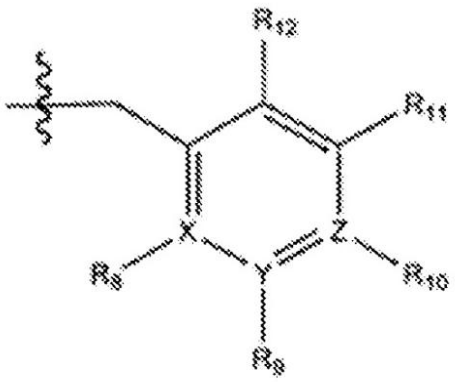
（ｉｉｉ）R_2は、

Ｈ、

C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、２－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル）（ここで、該アルキル基は、ハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシ（例えば、１－ヒドロキシプロパン－２－イル、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）で置換されていてもよい）、１個以上のアミノ（例えば、－NH_2）で置換されていてもよい－C_{0-4}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル）（例えば、２－アミノシクロペンチルまたは２－アミノシクロヘキシル）（ここで、該シクロアルキルは、ＮおよびＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよく、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい（例えば、１－メチル－ピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－３－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル－メチルまたは１－メチル－ピロリジン－３－イル－メチル））、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）で置換されていてもよいC_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル、例えば、ピロリジン－３－イル）（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル）、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル（例えば、シクロプロピルメチル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル）、－Ｎ(R_{14})(R_{15})－C_{1-6}アルキル（例えば、２－(ジメチルアミノ)エチル、２－アミノプロピル）、ヒドロキシC_{1-6}アルキル（例えば、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル、１－ヒドロキシプロパ－２－イル）、アリールC_{0-6}アルキル（例えば、ベンジル）、ヘテロアリールC_{1-6}アルキル（例えば、ピリジニルメチル）、C_{1-6}アルコキシアリールC_{1-6}アルキル（例えば、４－メトキシベンジル）；－Ｇ－Ｊ（ここで、Ｇは単結合またはアルキレン（例えば、メチレン）であり；

Ｊは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル（例えば、オキセタン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－２－

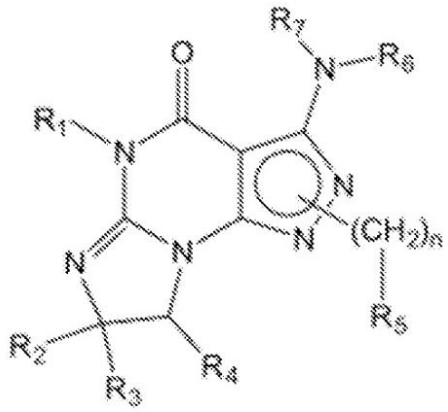
イル）（例えば、１－メチルピロリジン－２－イル））である）
であり；
（ｉｖ）R_3は、式ＸＩのピラゾロ部分の窒素の１つと結合しており、式Ａ：
【化２０】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり；R_{10}は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ヘテロC_{3-8}シクロアルキル（例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）または例えば、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）、アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、
アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、アミノカルボニルであり；好ましくは、フェニル、ピリジル、例えば、２－ピリジル、ピペリジニル、またはピロリジニルであり；ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１個以上のハロ（例えば、ＦまたはＣｌ）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、および／または－ＳＨで置換されていてもよく、ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）
で示される部分であり；
（ｖ）R_4は、
Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）、
C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジン－３－イル）、アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル、ピリド－２－イルまたはピラゾール－３－イル）であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ（例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、
４－ヒドロキシフェニル）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ビフェニル－４－イルメチル）で置換されていてもよく；
（ｖｉ）R_{14}およびR_{15}は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルである］
で示される化合物；
Ｌ．遊離形態または塩形態の式ＸＩＩ：

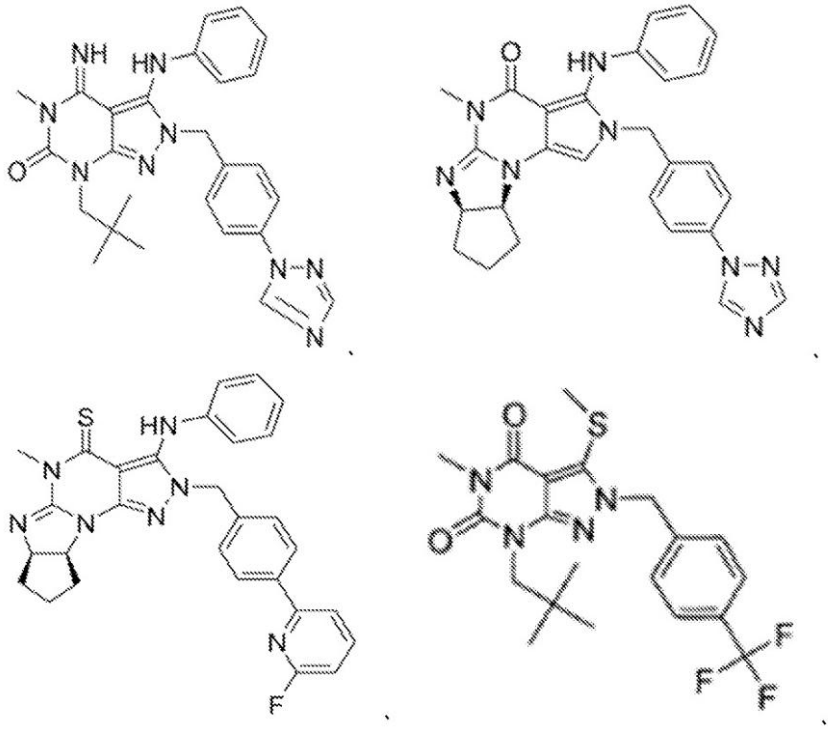
【化２１】



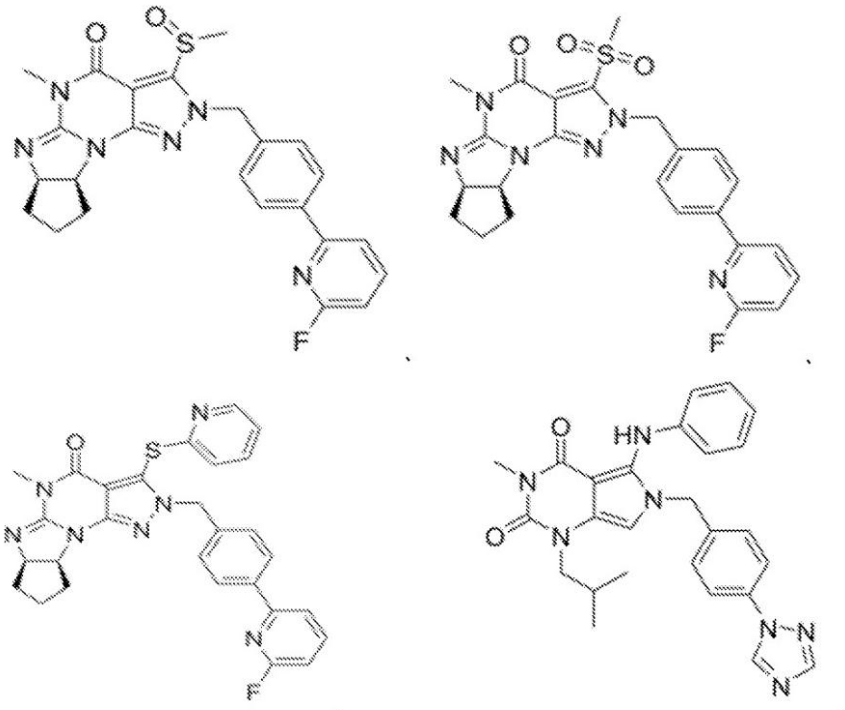
式XII

［式中、
（ｉ）R_1は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉ）R_2およびR_3は、独立して、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）R_4は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｖ）R_5は、独立して、－Ｃ(＝Ｏ)－Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、－Ｃ(＝Ｏ)－ＣＨ$_3$）およびＣ$_{1-6}$－ヒドロキシアルキル（例えば、１－ヒドロキシエチル）から選択される１個以上の基で置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）であり；
（ｖ）R_6およびR_7は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）およびハロゲン（例えば、ＦまたはＣｌ）から選択される１個以上の基で置換されていてもよい、ＨまたはアリールＣ（例えば、フェニル）であり、例えば、非置換フェニル、または１個以上のハロゲン（例えば、Ｆ）で置換されているフェニル、または１個以上のＣ$_{1-6}$アルキルおよび１個以上のハロゲンで置換されているフェニル、または１個のＣ$_{1-6}$アルキルおよび１個のハロゲンで置換されているフェニル、例えば、４－フルオロフェニルまたは３,４－ジフルオロフェニルまたは４－フルオロ－３－メチルフェニルであり；
（ｖｉ）ｎは、１、２、３または４である］
で示される化合物
である、請求項１または２記載の医薬。
【請求項４】
例えば、
ａ．神経変性状態、例えばアルツハイマー病（ＡＤ）、パーキンソン病（ＰＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、および脱髄性状態、例えば多発性硬化症（ＭＳ）、およびプリオン病；
ｂ．脳卒中、心停止、低酸素症、脳出血または外傷性脳損傷；
ｃ．うつ病、統合失調症、心的外傷後ストレス障害、不安、注意欠陥障害および双極性疾患を包含する、異常な神経伝達物質産生および／または反応によって特徴付けられる状態；例えば、上記のいずれかが神経炎症に関連している場合；
ｄ．慢性ＣＮＳ感染症、例えば、ライム病、または免疫抑制状態の結果生じるＣＮＳ感染症、例えば、ＨＩＶ認知症；
ｅ．化学療法の結果生じる神経炎症
から選択される、神経炎症、ならびに／または神経炎症および／もしくはミクログリア機能に関連する疾患もしくは障害の治療または予防のための、請求項１～３いずれか１項記載の医薬。
【請求項５】
患者が、
ｆ．１種類以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、ＩＬ１β、ＴＮＦα、Ｃｃｌ２、

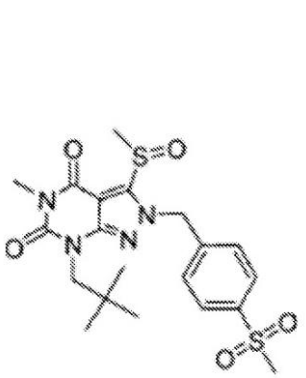
ＩＬ－６、およびそれらの組み合わせから選択される）のレベル上昇；
ｇ．１種類以上の抗炎症性サイトカイン（例えば、ＩＬ－１０）のレベル減少；
ｈ．ミクログリアＭ２表現型と比べたミクログリアＭ１表現型のレベル上昇
を有する、請求項１～４いずれか１項記載の医薬。
【請求項６】
ＰＤＥ１阻害剤が下記：
【化２２】

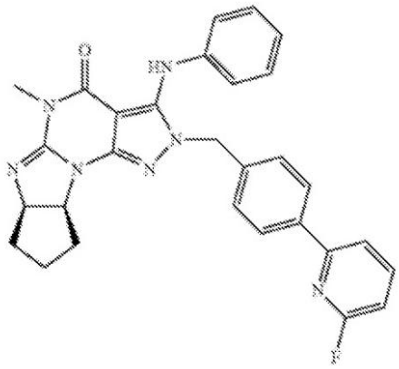


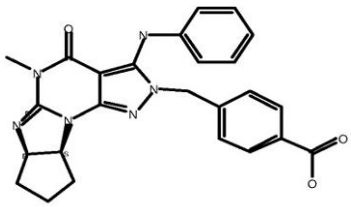
【化２３】

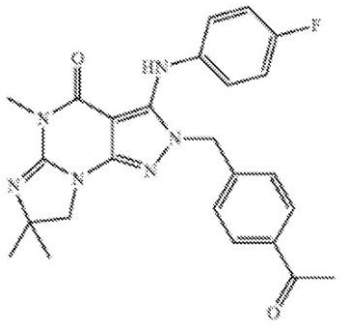


【化２４】







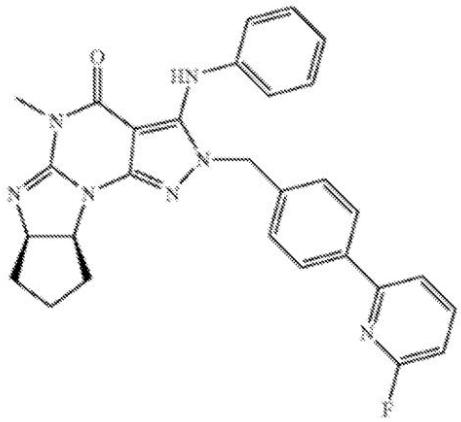


のいずれかから選択される、請求項１～５いずれか１項記載の医薬。

【請求項７】

ＰＤＥ１阻害剤が、下記のもの：

【化２５】

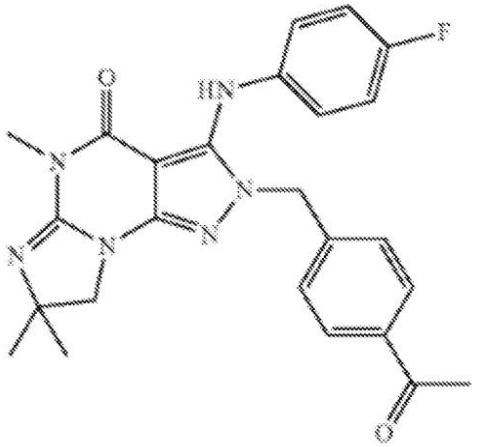


である、請求項６記載の医薬。

【請求項８】

ＰＤＥ１阻害剤が、下記のもの：

【化２６】



である、請求項６記載の医薬。

【請求項９】

ＰＤＥ１阻害剤が、ＰＤＥ４阻害剤（例えば、ロリプラム）と組み合わせて投与される、請求項１～８いずれか１項記載の医薬。

【請求項１０】

ＰＤＥ１阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、三環系抗うつ薬（ＴＣＡ）および非定型抗精神病薬から選択される１種類以上の抗うつ薬；例えば、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、非定型抗精神病薬、例えばルマテペロン（Lumateperone）、または遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、ＳＳＲＩ、例えばフルオキセチン（Fluoxetine）と組み合わせて投与される、請求項１～９いずれか１項記載の医薬。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０００１

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０００１】

関連出願の相互参照

本願は、２０１６年９月１２日に出願された米国仮出願第６２／３９３,３８６号、および２０１６年１０月２５日に出願された米国仮出願第６２／４１２,７３９号、および２０１７年３月５日に出願された米国仮出願第６２／４６７,２１８号の利益および優先権を主張する（それぞれの内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。

発明の分野

当該分野は、炎症、および／または炎症、例えば神経炎症に関連する疾患もしくは障害の治療または予防のためのホスホジエステラーゼ１（ＰＤＥ１）の阻害剤の投与に関する。

【手続補正３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００３７

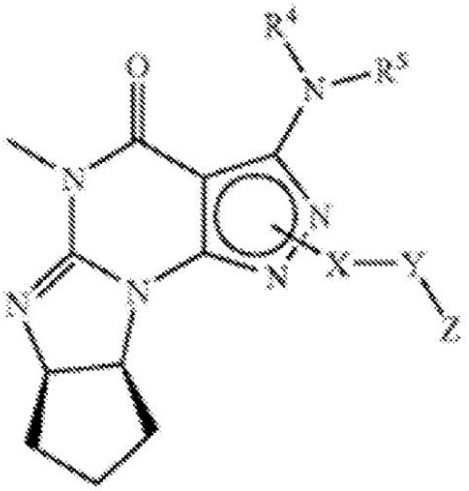
【補正方法】変更

【補正の内容】

【００３７】

一の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の治療方法および予防方法に使用するためのＰＤＥ１阻害剤が、遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の式ＶＩＩ：

【化１３】



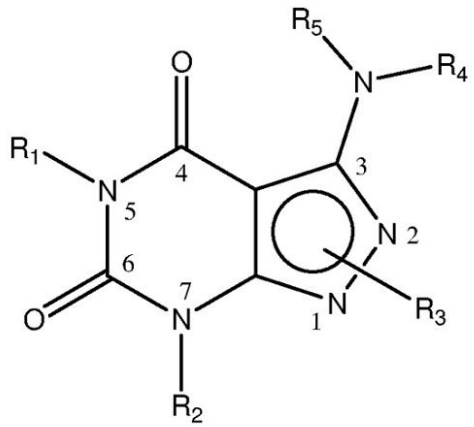
式VII

［（ｉ）Ｘは、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン、エチレンまたはプロパ－２－イン－１－イレン）であり；
（ｉｉ）Ｙは、単結合、アルキニレン（例えば、－Ｃ≡Ｃ－）、アリーレン（例えば、フェニレン）またはヘテロアリーレン（例えば、ピリジレン）であり；
（ｉｉｉ）Ｚは、Ｈ、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、例えば、ピリド－２－イル）、ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、－Ｃ(Ｏ)－R_1、－Ｎ(R_2)(R_3)、またはＮもしくはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいC_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）であり；
（ｉｖ）R_1は、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、－ＯＨまたは－ＯC_{1-6}アルキル（例えば、－ＯＣH_3）であり；
（ｖ）R_2およびR_3は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
（ｖｉ）R_4およびR_5は、独立して、Ｈ、１個以上のハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、４－ヒドロキシフェニルまたは２－ヒドロキシフェニル）またはC_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいC_{1-6}アルキルまたはアリール（例えば、フェニル）であり；
（ｖｉｉ）Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、１個以上のハロ（例えば、Ｆ、ＣｌまたはＢｒ）、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）で置換されていてもよく、例えば、Ｚは、ヘテロアリール、例えば、１個以上のハロ（例えば、６－フルオロピリド－２－イル、５－フルオロピリド－２－イル、６－フルオロピリド－２－イル、３－フルオロピリド－２－イル、４－フルオロピリド－２－イル、４，６－ジクロロピリド－２－イル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、５－トリフルオロメチルピリド－２－イル）またはC_{1-6}アルキル（例えば、５－メチルピリド－２－イル）で置換されているピリジルであるか、またはＺは、アリール、例えば、１個以上のハロで置換されているフェニル（例えば、４－フルオロフェニル）である］
で示される化合物であることを提供する。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３８】
一の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の治療方法および予防方法に使用す

るためのＰＤＥ１阻害剤が、遊離形態または塩形態の式ＶＩＩＩ：

【化１４】



式VIII

［式中、

（ｉ）R_1は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；

（ｉｉ）R_2は、

Ｈ、

C_{1-6}アルキル、

１個以上のアミノで置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、

C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{3-8}ヘテロシクロアルキル、

C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル、

C_{1-6}ハロアルキル、

C_{0-6}アルキルアミノC_{0-6}アルキル、

ヒドロキシC_{1-6}アルキル、

アリールC_{0-6}アルキル、

ヘテロアリールアルキル，

C_{1-6}アルコキシアリールC_{1-6}アルキル、または

－Ｇ－Ｊ（式中、

Ｇは、単結合またはアルキレンであり；

Ｊは、アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである）

であり；

（ｉｉｉ）R_3は、

ａ）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、

１．Ｄは、単結合、C_{1-6}アルキレンまたはアリールC_{1-6}アルキレンであり；

２．Ｅは、C_{1-6}アルキレン、アリーレン、C_{1-6}アルキルアリーレン、アミノC_{1-6}アルキレンまたはアミノであり；

３．Ｆは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいヘテロC_{3-8}シクロアルキルである）

であり；

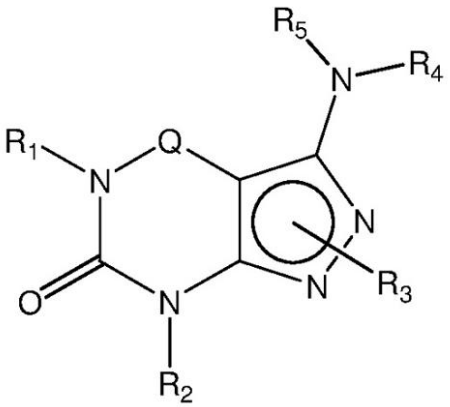
（ｉｖ）R_4は、１個以上のハロ、ヒドロキシもしくはC_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいアリール；ヘテロアリール；またはヘテロC_{3-6}シクロアルキルであり；

（ｖ）R_5は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールまたはｐ－ベンジルアリールであり；

ここで、「アルク」、「アルキル」、「ハロアルキル」または「アルコキシ」とは、C_{1-6}アルキルに言及しており、「シクロアルキル」とはC_{3-8}シクロアルキルをいう］

で示される化合物であることを提供する。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３９】
一の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の治療方法および予防方法に使用するためのＰＤＥ１阻害剤が、遊離形態または塩形態の式ＩＸ：
【化１５】



式IX

［式中、
（ｉ）Ｑは、－Ｃ(＝Ｓ)－、－Ｃ(＝Ｎ(R_6))－または－Ｃ(R_{14})(R_{15})－であり；
（ｉｉ）R_1は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）R_2は、
Ｈ、
Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、２－メチルブチルまたは２，２－ジメチルプロピル）（ここで、該アルキル基は、１個以上のハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシで置換されていてもよい（例えば、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、例えば、１－ヒドロキシプロパ－２－イルまたは３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル））、
ハロＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、トリフルオロメチルまたは２，２，２－トリフルオロエチル）、
Ｎ(R_{14})(R_{15})－Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、２－(ジメチルアミノ)エチルまたは２－アミノプロピル）、
アリールＣ$_{0-6}$アルキル（例えば、フェニルまたはベンジル）（ここで、該アリールは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよい）、例えば、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアリールＣ$_{0-6}$アルキル（例えば、４－メトキシベンジル）、
ヘテロアリールＣ$_{0-6}$アルキル（例えば、ピリジニルメチル）（ここで、該ヘテロアリールは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルコキシで置換されていてもよい）（例えば、Ｃ$_{1-6}$アルコキシヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル）；
－Ｇ－Ｊ（ここで、Ｇは単結合またはＣ$_{1-6}$アルキレン（例えば、メチレン）であり、Ｊは、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはヘテロＣ$_{3-8}$シクロアルキル（例えば、オキセタン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－２－イル）である（ここで、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、１個以上のＣ$_{1-6}$アルキルまたはアミノで置換されていてもよい（例えば、
－Ｃ$_{0-4}$アルキル－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（例えば、－Ｃ$_{0-4}$アルキル－シクロペンチル、－Ｃ$_{0-4}$アルキル－シクロヘキシルまたは－Ｃ$_{0-4}$アルキル－シクロプロピル）（ここで、該シクロアルキルは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルキルまたはアミノで置換されていてもよい（例えば、２－アミノシクロペンチルまたは２－アミノシクロヘキシル））、

－C_{0-4}アルキル－C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、－C_{0-4}アルキル－ピロリジニル、例えば、－C_{0-4}アルキルピロリジン－３－イル）（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）で置換されていてもよい（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル－メチルまたは１－メチル－ピロリジン－３－イル－メチル））））
であり；
（ｉｖ）R_3は、
１）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
Ｄは、単結合、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン）またはアリールC_{1-6}アルキレン（例えば、ベンジレンまたは－$CH_2C_6H_4$－）であり；
Ｅは、
単結合、
C_{1-4}アルキレン（例えば、メチレン、エチニレン、プロパ－２－イン－１－イレン）、
C_{0-4}アルキルアリーレン（例えば、フェニレンまたは－C_6H_4－、－ベンジレン－または－$CH_2C_6H_4$－）（ここで該アリーレン基は、ハロ（例えば、ＣｌまたはＦ）で置換されていてもよい）、
ヘテロアリーレン（例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン）、
アミノC_{1-6}アルキレン（例えば、－$CH_2N(H)$－）、
アミノ（例えば、－N(H)－）；
ＮまたはＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキレン（例えば、ピペリジニレン）
であり、
Ｆは、
Ｈ、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、
C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピルまたはイソブチル）、
ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
Ｎ、ＳまたはＯからなる群から選択される１個以上の原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）であって、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル（例えば、１－メチルピロリジン－２－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピペリジン－２－イル、１－メチルピペリジン－２－イル、１－エチルピペリジン－２－イル）、
ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル（例えば、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）またはイミダゾリル（例えば、イミダゾール－１－イル、４－メチルイミダゾリル、１－メチルイミダゾール－２－イル））、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール））、（ここで、該ヘテロアリールは、１個以上のC_{1-6}アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）またはハロC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい）；
C_{1-6}アルコキシ、
－Ｏ－ハロC_{1-6}アルキル（例えば、－Ｏ－CF_3）、
C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルまたは－$S(O)_2CH_3$）
、
－C(O)－R_{13}（ここで、R_{13}は、－N(R_{14})(R_{15})、C_{1-6}アルキル（例えば

、メチル）、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、－ＯＣＨ$_3$）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル（トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールである）；

－Ｎ（Ｒ$_{14}$）（Ｒ$_{15}$）

である）；

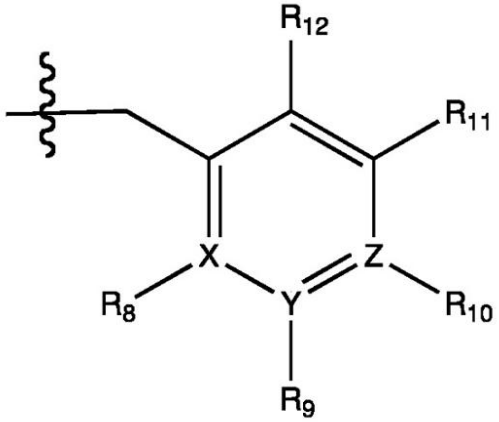
または

２）例えばハロＣ$_{1-6}$アルキルで置換されている、置換ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル；

または

３）式ＩＸのピラゾロ部分の窒素の１つと結合しており、式Ａ：

【化１６】



式Ａ

（式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、

Ｒ$_8$、Ｒ$_9$、Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり；

Ｒ$_{10}$は、

ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、

Ｃ$_{1-6}$アルキル、

Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、

ヘテロＣ$_{3-8}$シクロアルキル（例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル）、

ハロＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、

アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）または例えば、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル））

（ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１個以上のＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＳＨ、またはさらなるアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてもよい）、

Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、

アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、

ヘテロアリールカルボニル、

Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、

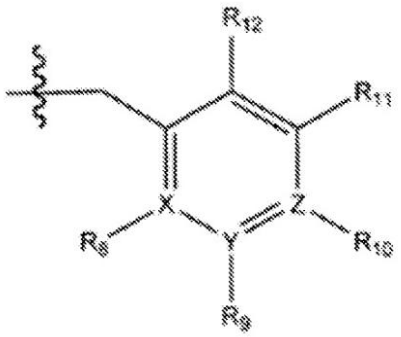
アミノカルボニル、

－Ｎ（Ｒ$_{14}$）（Ｒ$_{15}$）

であり；
好ましくは、R_{10}は、上記で定義された置換基で置換されていてもよい、例えばハロまたはアルキルで置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルである；
ただし、X、YまたはZが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）
で示される部分
であり；
（ｖ）R_4およびR_5は、独立して、
H、
C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｎ－プロピル）、
C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、
C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－３－イルまたはピロリジン－１－イル）、ピペリジニル（例えば、ピペリジン－１－イル）、モルホリニル）、
－C_{0-6}アルキルアリール（例えば、フェニルまたはベンジル）または
－C_{0-6}アルキルヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル、ピリド－２－イルまたはピラゾール－３－イル）
（ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、１個以上のハロ（例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、４－ヒドロキシフェニル）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ビフェニル－４－イルメチル）で置換されていてもよい）
であり；
（ｖｉ）R_6は、H、C_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）またはC_{3-8}シクロアルキルであり；
（ｖｉｉ）R_{14}およびR_{15}は、独立して、HまたはC_{1-6}アルキルである］
で示される化合物であることを提供する。
【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４１】
［式中、
（ｉ）Qは、－C(＝S)－、－C(＝O)－、－C(＝N(R_7))－または－C(R_{14})(R_{15})－であり；
（ｉｉ）R_1は、HまたはC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）R_2は、H、C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、２－メチルブチル、２,２－ジメチルプロピル）（ここで、該アルキル基は、ハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシ（例えば、１－ヒドロキシプロパン－２－イル、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）で置換されていてもよい）（例えば、R_2は、トリフルオロメチルまたは２,２,２－トリフルオロエチルである）、N(R_{14})(R_{15})－C_{1-6}アルキル（例えば、２－(ジメチルアミノ)エチルまたは２－アミノプロピル）、アリールC_{1-6}アルキル（例えば、フェニルまたはベンジル）、ヘテロアリールC_{1-6}アルキル（例えば、ピリジニルメチル）、C_{1-6}アルコキシアリール－C_{1-6}アルキル（例えば、４－メトキシベンジル）であり得る）；－G－J（式中、
Gは、単結合またはアルキレン（例えば、メチレン）であり；Jは、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、（１－メチルピロリジン－２－イル））、アミノ（例えば、－NH_2）で置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル（例えば、オキセタン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－２－イル）であり、例えば、－G

－Ｊは、１個以上のC_{1-6}アルキル、アミノ（例えば、－NH_2）で置換されていてもよい－C_{0-4}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロプロピルメチル）、例えば２－アミノシクロペンチルまたは２－アミノシクロヘキシルであり得、ここで、該シクロアルキルは、ＮおよびＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよい（例えば、ピロリジニル、例えばピロリジン－３－イルまたはピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－３－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル－メチルまたは１－メチル－ピロリジン－３－イル－メチル））
であり；
（ｉｖ）R_3は、
１）－Ｄ－Ｅ－Ｆ（式中、
Ｄは、単結合、C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン）、またはアリールアルキレン（例えば、ｐ－ベンジレンまたは－$CH_2C_6H_4$－）であり；
Ｅは、単結合、
C_{1-6}アルキレン（例えば、メチレン）、C_{2-6}アルキニレン（例えば、エチニレン、プロパ－２－イン－１－イレン）、－C_{0-4}アルキルアリーレン（例えば、フェニレンまたは－C_6H_4－、－ベンジレン－または－$CH_2C_6H_4$－）（ここで、該アリーレン基は、ハロ（例えば、ＣｌまたはＦ）で置換されていてもよい）、ヘテロアリーレン（例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン）、アミノC_{1-6}アルキレン（例えば、－$CH_2N(H)$－）、アミノ（例えば、－$N(H)$－）；
ＮまたはＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキレン（例えば、ピペリジニレン）
であり、
Ｆは、
Ｈ、
ハロ（例えば、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）、C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピルまたはイソブチル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、
アリール（例えば、フェニル）、
ＮまたはＯからなる群から選択される少なくとも１個の原子を含有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、またはモルホリニル）（該シクロアルキルは、C_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはイソプロピル）で置換されていてもよい（例えば、１－メチルピロリジン－２－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピペリジン－２－イル、１－メチルピペリジン－２－イル、１－エチルピペリジン－２－イル））、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル（例えば、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）またはイミダゾリル（例えば、イミダゾール－１－イル、４－メチルイミダゾリル、１－メチルイミダゾール－２－イル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）（ここで、該ヘテロアリールは、ハロ（例えば、フルオロ）またはハロC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい（例えば、６－フルオロピリド－２－イル））；アミノ（例えば、－NH_2）、C_{1-6}アルコキシ、－Ｏ－ハロC_{1-6}アルキル（例えば、－Ｏ－CF_3）、C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルまたは－$S(O)_2CH_3$）、
－$C(O)$－R_{13}、
－$N(R_{14})(R_{15})$
である）；または
２）例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；または

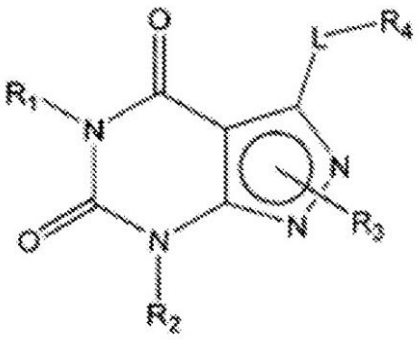
３）式Ｘ－ＡまたはＸ－Ｂのピロロ部分の窒素に結合しており、式Ａ：
【化１８】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり；R_{10}は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、
C_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ）、C_{3-8}シクロアルキル、ヘテロC_{3-8}シクロアルキル（例えば、ピロリジニル）ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）または例えば、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル（例えば、イミダゾリルまたはピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）、C_{1-6}アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、ヘテロアリールカルボニル、
アルコキシカルボニル，（例えば、メトキシカルボニル）、アミノカルボニルであり；ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１個以上のC_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＳＨ、またはさらなるアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてもよく、好ましくは、R_{10}は、フェニルまたはピリジル、例えば、上記で定義された置換基で置換されていてもよい２－ピリジルであり；
ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）
で示される部分
であり；
（ｖ）R_4およびR_5は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）、C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジン－３－イル）、アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル、ピリド－２－イルまたはピラゾール－３－イル）であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ（例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、４－ヒドロキシフェニル）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ビフェニル－４－イルメチル）で置換されていてもよく；
（ｖｉ）R_6は、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、アリールオキシ、－Ｎ(R_{16})(R_{17})、オキソ（例えば、＝Ｏ）、またはC_{3-8}シクロアルキルであり；
（ｖｉｉ）R_7は、Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）またはC_{3-8}シクロアルキルであり、ここで、該シクロアルキルは、１個以上のオキソで置換されていてもよく（例え

ば、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）；
（ｖｉｉｉ）R_{13}は、－Ｎ(R_{14})(R_{15})、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、－ＯC_{1-6}アルキル（例えば、－ＯCH_3）、ハロC_{1-6}アルキル（トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールであり；
（ｉｘ）R_{14}およびR_{15}は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
（ｘ）R_{16}およびR_{17}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ（例えば、フルオロ）、C_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ）で置換されていてもよい］
から選択される式Ｘであることを提供する。
【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４２】
一の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の治療方法および予防方法に使用するためのＰＤＥ１阻害剤が、遊離形態または塩形態の式ＸＩ：
【化１９】



式XI

［式中、
（ｉ）Ｌは、Ｓ、ＳＯまたはSO_2であり；
（ｉｉ）R_2は、ＨまたはC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）R_2は、
Ｈ、
C_{1-6}アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、２－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル）（ここで、該アルキル基は、ハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシ（例えば、１－ヒドロキシプロパン－２－イル、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）で置換されていてもよい）、１個以上のアミノ（例えば、－NH_2）で置換されていてもよい－C_{0-4}アルキル－C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル）（例えば、２－アミノシクロペンチルまたは２－アミノシクロヘキシル）（ここで、該シクロアルキルは、ＮおよびＯから選択される１個以上のヘテロ原子を含有していてもよく、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい（例えば、１－メチル－ピロリジン－２－イル、１－メチル－ピロリジン－３－イル、１－メチル－ピロリジン－２－イル－メチルまたは１－メチル－ピロリジン－３－イル－メチル））、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）で置換されていてもよいC_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル、例えば、ピロリジン－３－イル）（例えば、１－メチルピロリジン－３－イル）、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル（例えば、シクロプロピルメチル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル）、－Ｎ(R_{14})(R_{15})－C_{1-6}アルキル（例えば、２－(ジメチルアミノ)エチル、２－アミノプロピル）、ヒドロキシC_{1-6}アルキル（例えば、３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル、１－ヒ

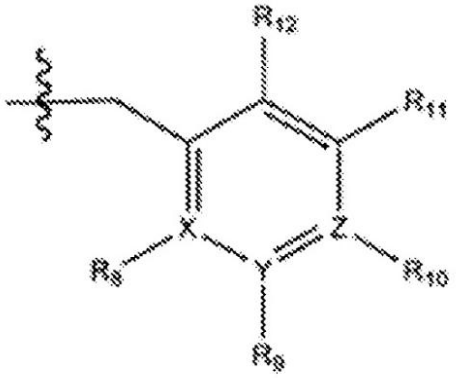
ドロキシプロパ－２－イル）、アリールC_{0-6}アルキル（例えば、ベンジル）、ヘテロアリールC_{1-6}アルキル（例えば、ピリジニルメチル）、C_{1-6}アルコキシアリールC_{1-6}アルキル（例えば、４－メトキシベンジル）；－Ｇ－Ｊ（ここで、Ｇは単結合またはアルキレン（例えば、メチレン）であり；

Ｊは、C_{1-6}アルキルで置換されていてもよい、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル（例えば、オキセタン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピロリジン－２－イル）（例えば、１－メチルピロリジン－２－イル））である）

であり；

（ｉｖ）R_3は、式ＸＩのピラゾロ部分の窒素の１つと結合しており、式Ａ：

【化２０】



式Ａ

（式中、Ｘ、ＹおよびＺは、独立して、ＮまたはＣであり、R_8、R_9、R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌまたは Ｆ）であり；R_{10}は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ヘテロC_{3-8}シクロアルキル（例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル）、ハロC_{1-6}アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル（例えば、ピリド－２－イル）または例えば、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾール－４－イル）、ジアゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，４－トリアゾール－１－イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール－５－イル）、アルキルオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル）、アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、

アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル）、またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、アミノカルボニルであり；好ましくは、フェニル、ピリジル、例えば、２－ピリジル、ピペリジニル、またはピロリジニルであり；ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１個以上のハロ（例えば、ＦまたはＣｌ）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、および／または－ＳＨで置換されていてもよく、ただし、Ｘ、ＹまたはＺが窒素である場合、R_8、R_9またはR_{10}は、それぞれ、存在しない）

で示される部分であり；

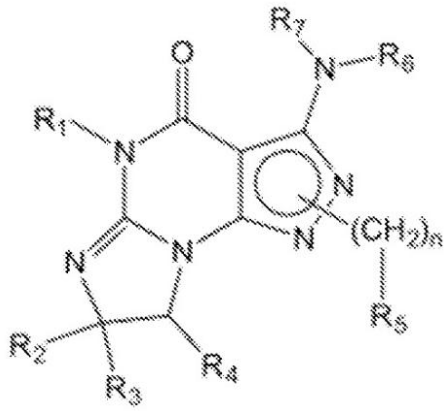
（ｖ）R_4は、

Ｈ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）、

C_{3-8}シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジン－３－イル）、アリール（例えば、フェニル）またはヘテロアリール（例えば、ピリド－４－イル、ピリド－２－イルまたはピラゾール－３－イル）であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ（例えば、４－フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、

４－ヒドロキシフェニル）、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ビフェニル－４－イルメチル）で置換されていてもよく；

（ｖｉ）R_{14}およびR_{15}は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキルである］
であることを提供する。
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４３】
さらに別の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の治療方法および予防方法に使用するためのＰＤＥ１阻害剤が、遊離形態または塩形態の式ＸＩＩ：
【化２１】



式XII

［式中、
（ｉ）R_1は、ＨまたはC_{1-4}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉ）R_2およびR_3は、独立して、ＨまたはC_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｉｉ）R_4は、ＨまたはC_{1-4}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；
（ｉｖ）R_5は、独立して、－Ｃ(＝Ｏ)－C_{1-6}アルキル（例えば、－Ｃ(＝Ｏ)－CH_3）およびC_{1-6}－ヒドロキシアルキル（例えば、１－ヒドロキシエチル）から選択される１個以上の基で置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）であり；
（ｖ）R_6およびR_7は、独立して、C_{1-6}アルキル（例えば、メチルまたはエチル）およびハロゲン（例えば、ＦまたはＣｌ）から選択される１個以上の基で置換されていてもよい、Ｈまたはアリール（例えば、フェニル）であり、例えば、非置換フェニル、または１個以上のハロゲン（例えば、Ｆ）で置換されているフェニル、または１個以上のC_{1-6}アルキルおよび１個以上のハロゲンで置換されているフェニル、または１個のC_{1-6}アルキルおよび１個のハロゲンで置換されているフェニル、例えば、４－フルオロフェニルまたは３,４－ジフルオロフェニルまたは４－フルオロ－３－メチルフェニルであり；
（ｖｉ）ｎは、１、２、３または４である］
であることを提供する。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７４】
例えば、ある実施態様においては、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、本発明の化合物、例えば上記の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩおよびＸＩＩの化合物は、他の活性薬剤と、例えば１種類以上の抗うつ薬と

、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、ｃ）三環系抗うつ薬（ＴＣＡ）および非定型抗精神病薬から選択される遊離形態または薬学的に許容される塩形態の１種類以上の化合物と組み合わせて、投与され得る（例えば、連続して、または同時に、または２４時間以内に投与され得る）。

【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７９】
ホスホジエステラーゼアッセイにおいて、ＩＭＡＰと結合することができないために小さな蛍光偏光を保持するｃＧＭＰ－フルオロセインは、ＩＭＡＰと結合した場合に蛍光偏光（ΔｍＰ）が大幅に増加するＧＭＰ－フルオロセインに変換される。したがって、ホスホジエステラーゼの阻害は、ΔｍＰの減少として検出される。

【手続補正１１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８２】
ＦＬ－ＧＭＰ変換反応は、３８４ウェルマイクロタイタープレート中にて酵素および阻害剤の混合物４部を基質溶液（０.２２５μＭ）１部と合わせることによって開始される。該反応を暗所にて室温で１５分間インキュベートする。該３８４ウェルプレートの各ウェルに結合試薬（消泡剤の１：１８００希釈液を添加した結合バッファーによるＩＭＡＰビーズの１：４００希釈液）６０μＬを添加することにより、該反応を停止させる。該プレートを室温で１時間インキュベートしてＩＭＡＰ結合を完了まで進行させ、次いで、Ｅｎｖｉｓｉｏｎマルチモードマイクロプレートリーダー（PerkinElmer, Shelton, CT）に入れて蛍光偏光（ΔｍＰ）を測定する。

【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８３】
ΔｍＰの減少として測定されるＧＭＰ濃度の減少は、ＰＤＥ活性の阻害を示す。０.００３７ｎＭ～８０,０００ｎＭの範囲の８～１６種類の濃度の化合物の存在下で酵素活性を測定し、次いで、非線形回帰ソフトウェア（ＸＬＦｉｔ；IDBS, Cambridge, MA）を用いてIC_{50}値を推定することができる薬物濃度対ΔｍＰをプロットすることによって、IC_{50}値が決定される。