

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年3月23日 (2017.3.23)

【公表番号】特表2016-513111(P2016-513111A)

【公表日】平成28年5月12日 (2016.5.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-028

【出願番号】特願2015-558185(P2015-558185)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/519

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月14日 (2017.2.14)

【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】

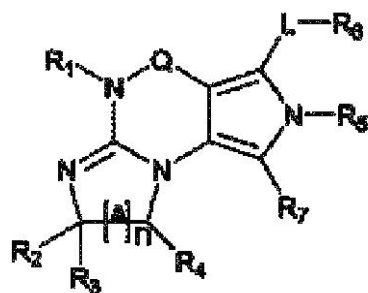
【請求項 1】

P D E 1 阻害剤を含む、 c G M P / P K G 依存性シグナル伝達経路 (例えば心臓組織における) の調節 (例えば増強) により軽減しうる状態 (例えば心血管疾患) の処置または予防薬剤。

【請求項 2】

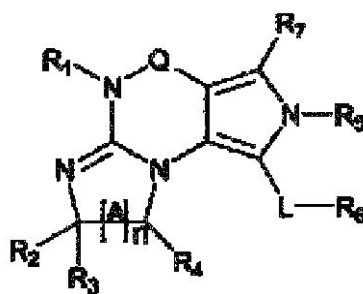
P D E 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、式 I I

【化 1】



式II-A

または



式II-B

〔式中、

(i) QはC(=O)、C(=S)、C(=N(R₂₀))またはCH₂であり；(ii) Lは単結合、-N(H)-、-CH₂-、-S-、-S(O)-または-S(O₂)-であり；(iii) R₁はHまたはC₁₋₄アルキル(例えばメチル)であり；(iv) R₄はHまたはC₁₋₆アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル)であり、R₂およびR₃は独立して、

H

場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよいC₁₋₆アルキル(例えばメチル、イソプロピル)(例えばR₂およびR₃はいずれもメチルであるか、またはR₂がHであり、R₃がメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシアシルである)、

アリール、

ヘテロアリール、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ)アリールC₁₋₆アルキルであるか；またはR₂およびR₃は一体となって3~6員環を形成する；

または

R₂はHであり、R₃およびR₄は一体となって、ジ-、トリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成し

(好ましいのは、R₃およびR₄が一体となってcis配置を有し、例えば、炭素担持R₃およびR₄がそれぞれRおよびS配置を有するときである)；

または

(v) R₅は

g) -D-E-Fであって、ここで

DはC₁₋₄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-イル)であり；

Eは単結合、C₂₋₄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C₁₋₄アルキル(例えばトリフルオロメチル)、-C(O)-R₁₅、-N(R₁₆)(R₁₇)または

場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃₋₇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

;

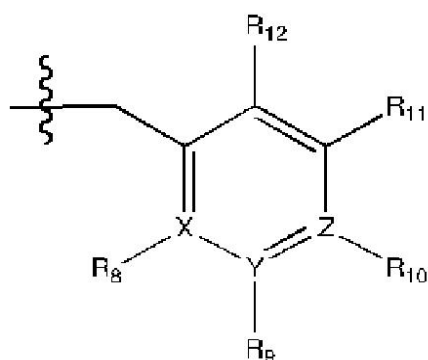
ここで、D、EおよびFは独立し、場合により1個以上のハロ(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-4} アルキル(例えばメチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)、ヒドロキシ、 C_{1-4} カルボキシまたはさらなるアリールまたはヘテロアリール(例えばビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されている、

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(例えば4-フルオロフェニル)で置換されているアリール、例えば、フェニルであるか、またはFは場合により C_{1-6} アルキルで置換されているよい 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

h) 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であり;

i) 式II-AまたはII-Bのピロロ部分の窒素上に結合し、式A

【化2】



式A

の部分であり、ここで、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;

ここで、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、場合により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

口またはフルオロ)、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よく、好ましくは R_{10} は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば、場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、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 が窒素であるとき、それぞれ R_8 、 R_9 または R_{10} は存在せず；

(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、アリールおよびヘテロアリールは、場合により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) $n = 1$ であるとき、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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキルであるかまたは R_{14} は R_2 または R_4 と架橋を形成でき；

(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ンチル)、

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、場合により次の1個以上で置換されていてよく

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)、

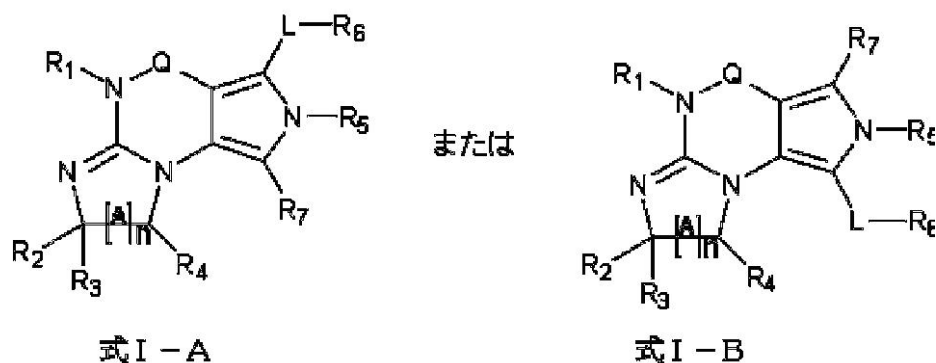
ヒドロキシ(例えばヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは2-ヒドロキシフェニル)、

C₁ - 4 アルキル(例えばメチル)、
 ハロ C₁ - 4 アルキル(例えばトリフルオロメチル)、
 C₁ - 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 C₃ - 8 シクロアルキル、
 (xiii) R₂₀ は H、C₁ - 4 アルキルまたは C₃ - 7 シクロアルキルである。)の化合物である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

PDE 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、式 I

【化 3】



〔式中、

- (i) Q は C(=O)、C(=S)、C(=N(R₂₀))または CH₂ であり；
- (ii) L は単結合、-N(H)-、-CH₂-、-S-、-S(O)-または -S(O₂)- であり；
- (iii) R₁ は H または C₁ - 4 アルキル(例えばメチル)であり；
- (iv) R₄ は H または C₁ - 6 アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル)であり、R₂ および R₃ は独立して、
 H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁ - 6 アルキル(例えばメチル、イソプロピル)(例えば R₂ および R₃ はいずれもメチルであるか、または R₂ が H であり、R₃ がメチル、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、
 (場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは
 (場合によりヘテロ)アリール C₁ - 6 アルキルであるか；
 または
 R₂ は H であり、R₃ および R₄ は一体となって、ジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し
 (好ましいのは、R₃ および R₄ が一体となって cis 配置を有し、例えば、炭素担持 R₃ および R₄ がそれぞれ R および S 配置を有するときである)；
- (v) R₅ は
 d) -D-E-F であって、ここで
 D は C₁ - 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、C₂ - 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 C₁ - 4 アルキル (例えばトリフルオロメチル)、

- C(O) - R₁₅、

- N(R₁₆)(R₁₇)または

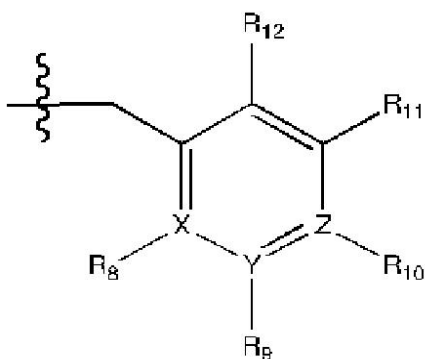
場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい C₃ - 7 シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル (例えばピロリジン - 3 - イル)、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル) であり ;

ここで、D、E および F は独立し、場合により 1 個以上のハロ (例えば F、Cl または Br)、C₁ - 4 アルキル (例えばメチル)、ハロ C₁ - 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 - ジフルオロピリド - 2 - イル)、ハロ C₁ - 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 C₁ - 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 (例えば 4 - フルオロフェニル) で置換されているアリール、例えば、フェニルであるか、または F は場合により C₁ - 6 アルキルで置換されていてよい C₃ - 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

e) 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り ;

f) 式 I - A または I - B のピロロ部分の窒素に結合し、式 A

【化 4】



式 A

の部分であり、ここで、X、Y および Z は独立して、N または C であり、R₈、R₉、R₁₁ および R₁₂ は独立して H またはハロゲン (例えば Cl または F) であり、R₁₀ はハロゲン、

C₁ - 4 アルキル、

C₃ - 7 シクロアルキル、

C₁ - 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 が窒素であるとき、それぞれ R₈、R₉ または R₁₀ は存在せず ;

(vi) R₆ は

H、

C₁ - 4 アルキル、

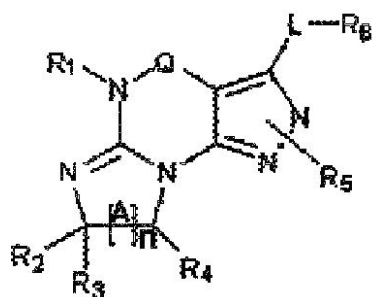
C_{3-7} シクロアルキル (例えばシクロペンチル)、
 アリール (例えばフェニル)、
 ヘテロアリール (例えばピリド-4-イル)、
 アリール C_{1-4} アルキル (例えばベンジル)、
 アリールアミノ (例えばフェニルアミノ)、
 ヘテロアリールアミノ、
 N,N -ジ C_{1-4} アルキルアミノ、
 N,N -ジアリールアミノ、
 N -アリール- N -(アリール C_{1-4} アルキル)アミノ (例えば N -フェニル- N -(1,1'-ビフェン-4-イルメチル)アミノ) または
 $-N(R_{18})(R_{19})$ であり；
 ここで、アリールまたはヘテロアリールは場合により 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) $n = 1$ であるとき、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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシまたは (場合によりヘテロ)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、該アリールは場合により 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。

の化合物である、請求項 1 に記載の 薬剤。

【請求項 4】

PDE1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、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 または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい 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 はいずれもメチルであるか、または R_2 が H であり、 R_3 がメチル、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、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ)アリール C_{1-6} アルキルまたは

R_2 および R_3 は一体となって 3 ~ 6 員環を形成する；

または

R_2 は H であり、 R_3 および R_4 は一体となって、ジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し

(好ましいのは、 R_3 および R_4 が一体となって *cis* 配置を有し、例えば、炭素担持 R_3 および R_4 がそれぞれ R および S 配置を有するときである)；

(v) R_5 は

j) - D - E - F であって、ここで

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プ - 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 \equiv 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

場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい 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 - 2 H - 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、場合により次の 1 個以上で置換されていてよく：

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)、

例えば、F は 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) で置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジルであるか、

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

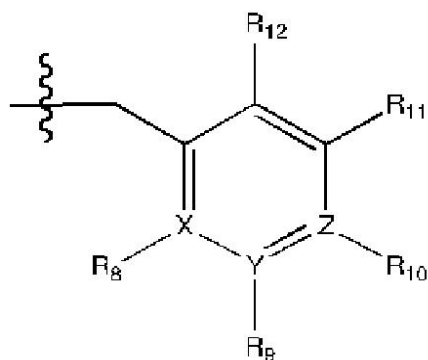
または F は場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (例えばピロリジニル) (例えば 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) であるか；

または

k) 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り；

l) 式 III のピラゾロン部分の窒素に結合し、式 A

【化 6】



式A

の部分であり、ここで、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、

het 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；

ここで、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、場合により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で置換されている；

好ましくは R_{10} は、場合により先に定義した置換基で置換されている；例えば、場合によりハロまたはアルキルで置換されている；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が窒素であるとき、それぞれ R_8 、 R_9 または R_{10} は存在せず；

(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'-ピフェン-4-イルメチル)アミノ)または

-N(R_{18})(R_{19})であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは、場合により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) $n = 1$ であるとき、 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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシ、(場合によりヘテロ)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 または R_4 と架橋を形成でき；

(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場合により次の 1 個以上で置換されていてよく

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} シクロアルキルであり；

(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、

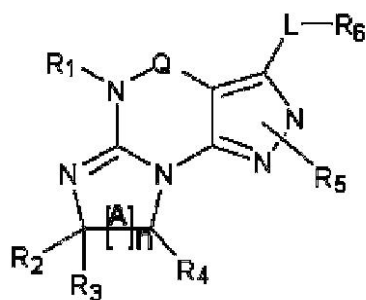
(xiii) R_{21} は C_{1-6} アルキルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載の 薬剤。

【請求項 5】

PDE 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、式 IV

【化 7】

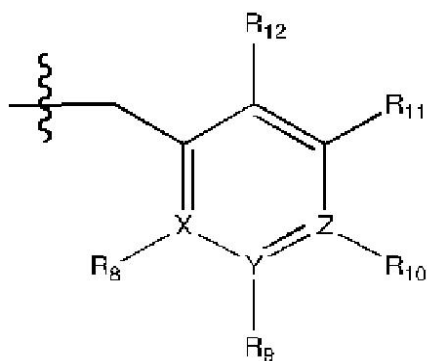


式IV

〔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 または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい 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 はいずれもメチルであるか、または R_2 が H であり、 R_3 がメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである)、アリーール、ヘテロアリーール、(場合によりヘテロ)アリーールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリーール 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 は一体となって、ジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し
- (好ましいのは、 R_3 および R_4 が一体となって *cis* 配置を有し、例えば、炭素担持 R_3 および R_4 がそれぞれ R および S 配置を有するときである)；
- (v) R_5 は
- d) $-D-E-F$ であって、ここで
- 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プ - 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 $-C \equiv C-$)、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、アリーール (例えばフェニル)、ヘテロアリーール (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)、 $-C(O)-R_{15}$ 、 $-N(R_{16})(R_{17})$ 、 $-S(O)_2 R_{21}$ または場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい 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 - 2 H - 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、場合により次の 1 個以上で置換されていてよく：
- 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)、
- 例えば、F はヘテロアリーール、例えば、
- または F は 1 個以上のハロ (例えば 4 - フルオロフェニル) で置換されているアリーール、例えば、フェニルであるか
- または F は場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい 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
- e) 例えば、ハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリーールアルキルであり；
- f) 式 IV のピラゾロ部分の窒素に結合し、式 A
- 【化 8】



式A

の部分であり、ここで、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が窒素であるとき、それぞれ R_8 、 R_9 または R_{10} は存在せず；

(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、アリールまたはヘテロアリールは場合により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) $n = 1$ であるとき、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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキルであり；

(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 C_{1-4} アルキル(例えば-OCH₃)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、該アリールは場合により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

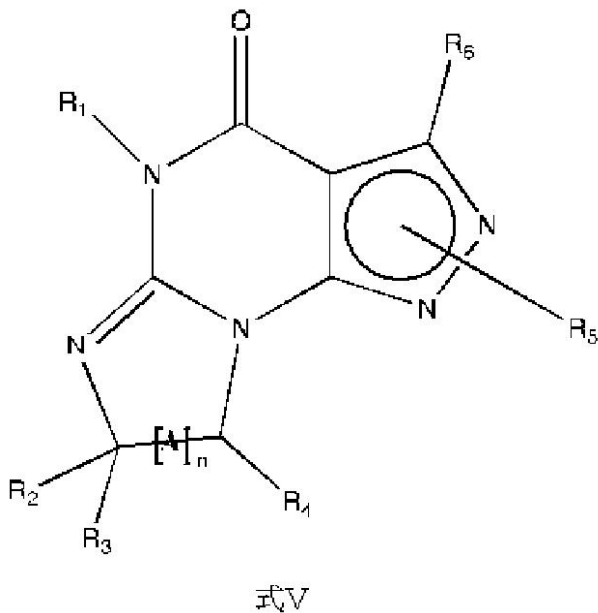
(xii) R_{20} はH、 C_{1-4} アルキル(例えばメチル)または C_{3-7} シクロアルキルであり、

(xiii) R_{21} は C_{1-6} アルキルである。]

の化合物である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項6】

PDE 1 阻害剤が、遊離または薬学的に許容される塩形態の、式 V
【化 9】



〔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 はいずれもメチルであるか、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、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)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 は一体となって、ジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し

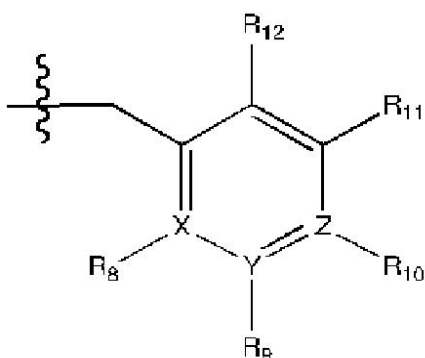
(好ましいのは、 R_3 および R_4 が一体となって *cis* 配置を有し、例えば、炭素担持 R_3 および R_4 がそれぞれ *R* および *S* 配置を有するときである)；

(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に結合し、式 A

【化 10】



式A

の部分であり、ここで、X、Y および Z は、独立して、N または C および 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が窒素であるとき、それぞれR₈、R₉またはR₁₀は存在せず；

(iv) R₆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であるとき、Aは - C(R₁₃ R₁₄) - であり、

ここで、R₁₃およびR₁₄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、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールアルキルであり；

ここで、アリールは場合によりC_{1 - 4}アルキル、ハロゲン、ハロC_{1 - 4}アルキル、ヒドロキシルまたはC_{1 - 4}カルボキシまたはさらなるアリールまたはヘテロアリールで置換されていてよく；または

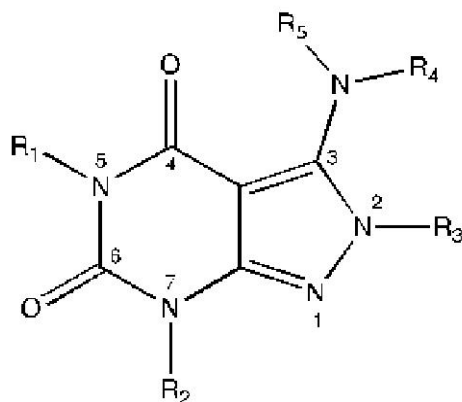
ヘテロアリールまたはチアジアゾリルは場合によりC_{1 - 4}アルキル、ハロゲン、ハロC_{1 - 4}アルキル、ヒドロキシルまたはC_{1 - 4}カルボキシで置換されていてよい。]

の化合物である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項7】

PDE1阻害剤が、遊離、塩または生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステルプロドラッグ形態の、式VI：

【化11】



式VI

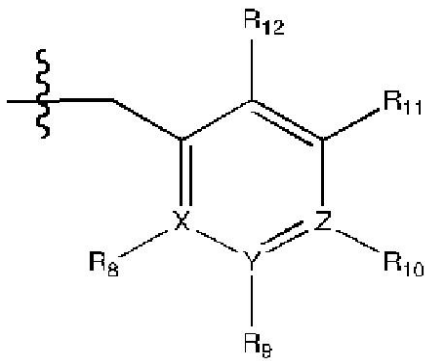
〔式中、

(i) R₁はHまたはアルキルであり；

(ii) R₂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) R₃はヘテロアリールメチルまたは式A

【化 1 2】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは、独立して、NまたはCおよびR₈、R₉、R₁₁およびR₁₂は独立してHまたはハロゲンであり；R₁₀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；

(iv) R₄はアリールまたはヘテロアリールであり；

(v) R₅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り；

ただし、X、YまたはXが窒素であるならば、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

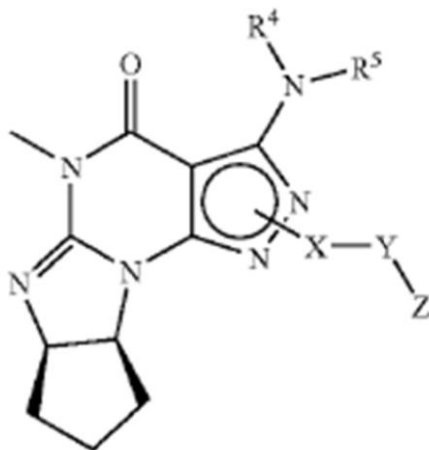
ここで、“alk”または“アルキル”はC₁ - 6アルキルを指し、“シクロアルキル”はC₃ - 6シクロアルキルを指す。]

の化合物である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項8】

PDE1阻害剤が、遊離、塩またはプロドラッグ形態の、式VII

【化 1 3】



式 VII

〔式中、

(i) XはC₁ - 6アルキレン(例えばメチレン、エチレンまたはプロプ - 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C₁ - 6アルキル(例えばトリフ

ルオロメチル)、 $-C(O)-R^1$ 、 $-N(R^2)(R^3)$ または場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよい 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、 C_{1-6} アルキルまたは場合により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よいアリール(例えばフェニル)であり；

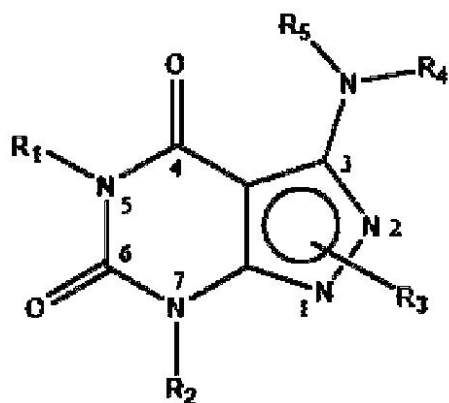
(vii) ここで、X、YおよびZは独立し、場合により1個以上のハロ(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えばトリフルオロメチル)で置換されていてよく、例えば、Zが1個以上のハロ(例えば6-フルオロピリド-2-イル、5-フルオロピリド-2-イル、6-フルオロピリド-2-イル、3-フルオロピリド-2-イル、4-フルオロピリド-2-イル、4,6-ジクロロピリド-2-イル)で置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジルであり、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば5-トリフルオロメチルピリド-2-イル)または C_{1-6} -アルキル(例えば5-メチルピリド-2-イル)であるかまたはZは1個以上のハロ(例えば4-フルオロフェニル)で置換されているアリール、例えば、フェニルである。]

の化合物である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項9】

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、

場合により1個以上のアミノで置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル、

場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい 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、

C₁ - 6 アルコシアリール C₁ - 6 アルキルまたは
- G - J であり、ここで

G は単結合またはアルキレンであり；

J は場合によりアルキルで置換されていてよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

(iii) R₃ は

a) - D - E - F であり、ここで、

1. D は単結合、C₁ - 6 アルキレンまたはアリール C₁ - 6 アルキレンであり；

2. E は C₁ - 6 アルキレン、アリーレン、C₁ - 6 アルキルアリーレン、アミノ C₁ - 6 アルキレンまたはアミノであり；

3. F は場合により C₁ - 6 アルキルで置換されていてよいヘテロ C₃ - 8 シクロアルキルであり；

(iv) R₄ は場合により 1 個以上のハロ、ヒドロキシまたは C₁ - 6 アルコキシで置換されていてよいアリール；ヘテロアリール；またはヘテロ C₃ - 6 シクロアルキルであり；

(v) R₅ は H、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、ヘテロアリール、アリーールまたは p - ベンジルアリールであり；

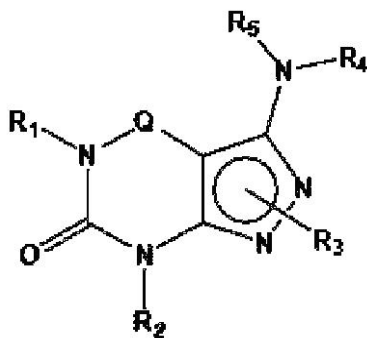
ここで、“alk”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は C₁ - 6 アルキルを指し、“シクロアルキル”は C₃ - 8 シクロアルキルを指す。]

の化合物である、請求項 1 に記載の 薬剤。

【請求項 10】

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(R₆)) - または - C(R₁₄)(R₁₅) - であり；

(ii) R₁ は H または C₁ - 6 アルキル (例えばメチルまたはエチル) であり；

(iii) R₂ は

H、

C₁ - 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) であり、ここで、該アルキル基は場合により 1 個以上のハロ (例えばフルオロ) またはヒドロキシ (例えばヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロプル) で置換されていてよい、ハロ C₁ - 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(R₁₄)(R₁₅) - C₁ - 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 C₀ - 6 アルキル (例えばフェニルまたはベンジル)、ここで、該アリールは場合により 1 個以上の C₁ - 6 アルコキシで置換されていてよく、例えば、C₁ - 6 アルコシアリール C₀ - 6 アルキル (例えば 4 - メトキシベンジル)、

ヘテロアリーール $C_0 - 6$ アルキル (例えばピリジニルメチル)、ここで、該ヘテロアリーールは場合により 1 個以上のアルコキシ (例えば $C_1 - 6$ アルコキシヘテロアリーール $C_1 - 6$ アルキル) で置換されていてよく;

- G - J であり、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) であり、ここで、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は場合により 1 個以上の次のもので置換されていてよく

$C_1 - 6$ アルキルまたはアミノ、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場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキルまたはアミノ (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) で置換されていてよく

- $C_0 - 4$ 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場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキル (例えばメチル) で置換されていてよく、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

4) - D - E - F であり、ここで

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、プロブ - 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 - $CH_2C_6H_4$ -) であり、ここで、アリーレン基は場合によりハロ (例えば Cl または F) で置換されていてよく、

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 - $N(H)$ -);

場合により N または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよい $C_3 - 8$ 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)、

アリーール (例えばフェニル)、

場合により N、S または O からなる群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよく、場合により $C_1 - 6$ 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 - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル)、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)であり、ここで、該ヘテロアリールは場合により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よく;

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 $-S(O)_2CH_3$)、

- $C(O)-R_{13}$ であり、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;

- $N(R_{14})(R_{15})$ であるか;

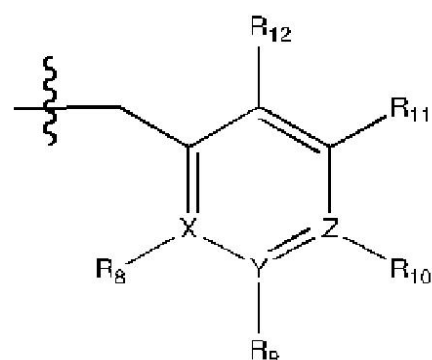
または

5) 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} アルキルであるか;

または

6) 式Iのピラゾロ部分の窒素に結合し、式A

【化16】



式A

の部分であり、ここで、

X、YおよびZは独立して、NまたはC、

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)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、場合により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またはヘテロアリール(例えばビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよく、

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、

$-N(R_{14})(R_{15})$;

好ましくは R_{10} は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば、場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、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 X が窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず;

(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) であり

ここで、該アリールまたはヘテロアリールは場合により 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} アルコキシまたは他のアリール基 (例えばビフェニル-4-イルメチル) で置換されていてよく;

(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;

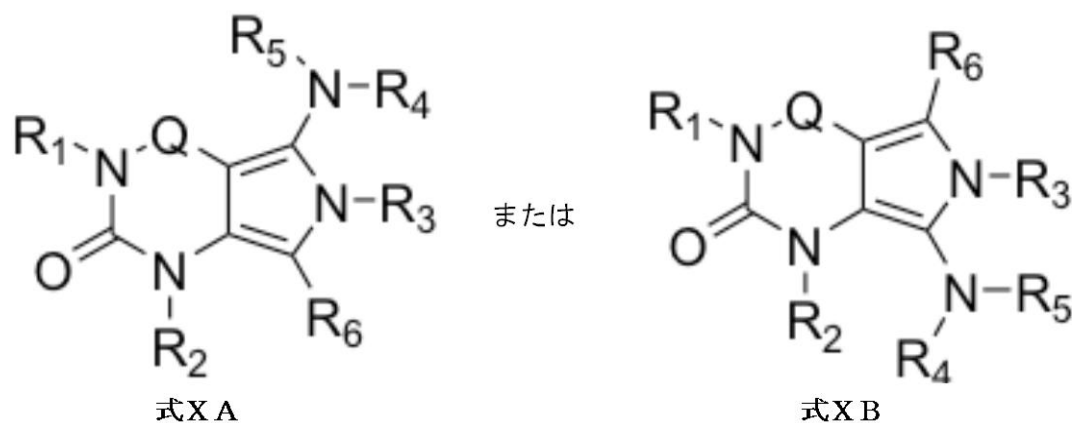
(vii) R_{14} および R_{15} は独立して H または C_{1-6} アルキルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 11】

PDE1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、式 X、例えば

【化 17】



〔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) であり、ここで、該アルキル基は場合によりハロ (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) で置換されていてよく、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、 $N(R_{14})(R_{15})-C_{1-6}$ 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)であってよく;

- G - Jであり、ここで

Gは単結合またはアルキレンであり(例えばメチレン)であり; Jは場合により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-NH₂)で置換されていて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は場合により1個以上の $C_1 - 6$ アルキル、アミノ(例えば-NH₂)、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置換されていてよい- $C_0 - 4$ 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)であり、ここで、該シクロアルキルは場合によりNおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよく(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);

(iv) R₃は

1) -D-E-Fであり、ここで

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-CH₂C₆H₄-)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、プロプ-2-イン-1-イレン)、エチニレン、プロプ-2-イン-1-イレン)、-C₀- C_4 アルキルアリーレン(例えばフェニレンまたは-C₆H₄-、-ベンジレン-または-CH₂C₆H₄-)であり、ここで、アリーレン基は場合によりハロ(例えばClまたはF)で置換されていてよく、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-CH₂N(H)-)、アミノ(例えば-N(H)-);

場合によりNまたはOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよい $C_3 - 8$ 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)、

場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよい $C_3 - 8$ シクロアルキル(例えばシクロペンチル、N-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)であり、該シクロアルキルは場合により $C_1 - 6$ アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル)で置換されていてよく、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、場合により $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてよいヘテロアリール(例えばピリジニル(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)、アルコキサジアゾリル(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)であり、ここで、該ヘテロアリールは、場合によりハロ(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よく、例えば、6-フルオロピリド-2-イル; アミノ(例えば-NH₂)、 $C_1 - 6$ アルコキシ、-O-ハロC

$C_1 - 6$ 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 $-S(O)_2CH_3$)、

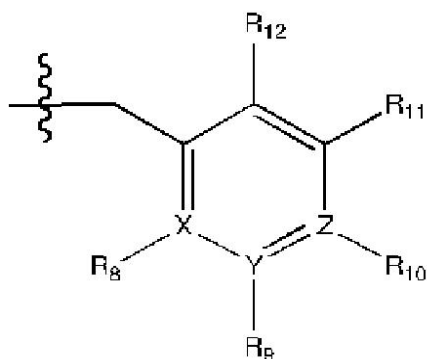
$-C(O)-R_{13}$ 、

$-N(R_{14})(R_{15})$ ；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であるか；または

3) 式 I のピロロ部分の窒素に結合し、式 A

【化 18】



式 A

の部分であり、ここで、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C1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)、アルコキサジアゾリル (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、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、場合により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またはヘテロアリール (例えばビフェニルまたはピリジルフェニル) で置換されていてよく、好ましくは R_{10} はフェニルまたはピリジル、例えば、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい2-ピリジルであり；

ただし、X、YまたはXが窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

(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場合によりハロ (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、 $C_1 - 6$ アルコキシまたは他のアリール基 (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場合により 1 個以上のオキソで置換されていてよく (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 ;

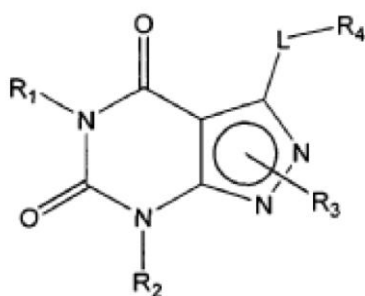
(x) R_{16} および R_{17} は独立して H、 C_{1-6} アルキル、アリール (例えばフェニル)、ヘテロアリール、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは場合によりハロ (例えばフルオロ)、 C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ) で置換されていてよい。]

の化合物である、請求項 1 に記載の 薬剤。

【請求項 12】

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 SO₂ 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、

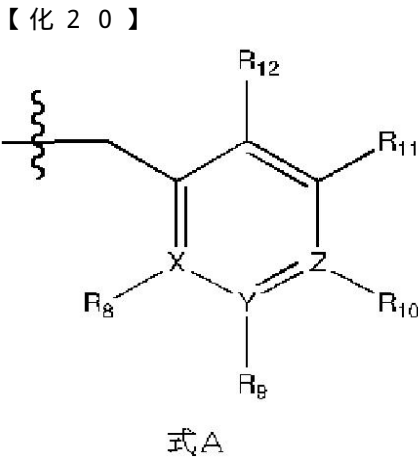
C_{1-6} アルキル (例えばイソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル) であり、ここで、該アルキル基は場合によりハロ (例えばフルオロ) またはヒドロキシ (例えば 1-ヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) で置換されていてよく、場合により 1 個以上のアミノ (例えば $-NH_2$) で置換されていてよい $-C_{0-4}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、例えば、2-アミノシクロペンチルまたは 2-アミノシクロヘキシル) であり、ここで、該シクロアルキルは場合により N および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により C_{1-6} アルキル (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)、場合により C_{1-6} アルキル (例えばメチル) で置換されていてよい 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 (例えば 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、1-ヒドロキシプロパン-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) で置換されていてよく ;

$-G-J$ であり、ここで、G は単結合またはアルキレンであり (例えばメチレン) ;

J は場合により C_{1-6} アルキル (例えば (1-メチルピロリジン-2-イル)) で置換され

ていて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；

(iv) R_3 は式 I のピラゾロ部分の窒素に結合し、式 A



の部分であり、ここで、X、YおよびZは、独立して、NまたはCおよび 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(例えばピリジリル(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)、アルコキサジアゾリル(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、ピリジリル、例えば、2 - ピリジリル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；ここで、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場合により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(例えばトリフルオロメチル)および/または - SHで置換されていてよく、ただし、X、YまたはXが窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

(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場合によりハロ(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} アルコキシまたは他のアリール基(例えばピフェニル - 4 - イルメチル)で置換されていてよく；

(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。]

の化合物である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項13】

化合物が、cGMP / PKG(例えば心臓組織における)のホスホジエステラーゼ仲介加水分解を阻害し、ホスホジエステラーゼの阻害が心肥大を予防または処置する(例えば逆転させる)、請求項1～12のいずれかに記載の薬剤。

【請求項14】

PDE1阻害剤がPDE1AまたはPDE1C阻害剤である、請求項1～13のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 15】

PDE 1 阻害剤が PDE 1 B 阻害剤である、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 16】

心血管疾患または障害を予防または処置のための、請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 17】

狭心症、卒中、腎不全、本態性高血圧、肺高血圧、二次性高血圧、孤立性収縮期高血圧、糖尿病と関係する高血圧、アテローム性動脈硬化症と関係する高血圧、腎血管高血圧、うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、卒中および腎不全、高血圧、炎症性疾患または障害および結合組織疾患または障害(例えばマルファン症候群)からなる群から選択される c G M P / P K G シグナル伝達疾患または障害を有している患者の処置または予防に使用する、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 18】

疾患および障害が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィーおよびエメリ・ドレフュス型筋ジストロフィーからなる群から選択される筋ジストロフィーに由来する心血管機能不全である、請求項 1 ～ 17 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 19】

疾患または障害が卒中である、請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 20】

卒中が一過性脳虚血発作により特徴付けられる、請求項 19 に記載の薬剤。

【請求項 21】

心肥大の予防または処置のための、請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 22】

PDE 1 阻害剤を PDE 5 阻害剤と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項 1 ～ 21 のいずれかに記載の薬剤。