

【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 27 年 7 月 30 日 (2015.7.30)

【公表番号】特表 2014-516086 (P2014-516086A)

【公表日】平成 26 年 7 月 7 日 (2014.7.7)

【年通号数】公開・登録公報 2014-036

【出願番号】特願 2014-514930 (P2014-514930)

【国際特許分類】

C 07 D	487/14	(2006.01)
A 61 K	31/519	(2006.01)
A 61 P	25/16	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	25/24	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	25/20	(2006.01)
A 61 P	25/30	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	15/10	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	11/02	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	15/08	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)
A 61 P	5/14	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	27/06	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 P	19/10	(2006.01)
A 61 P	21/02	(2006.01)

【F I】

C 07 D	487/14	C S P
A 61 K	31/519	
A 61 P	25/16	
A 61 P	25/14	
A 61 P	25/28	
A 61 P	25/24	
A 61 P	25/18	
A 61 P	25/20	
A 61 P	25/30	
A 61 P	9/10	
A 61 P	9/00	
A 61 P	9/12	

A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/02

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月10日(2015.6.10)

【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

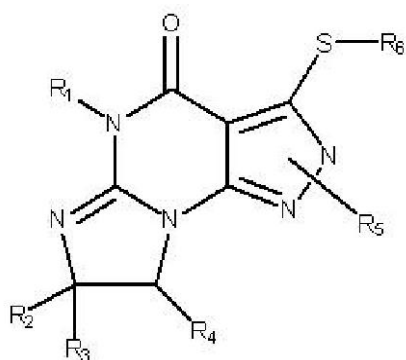
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形態または塩形態の式 I

【化 1】



式 I

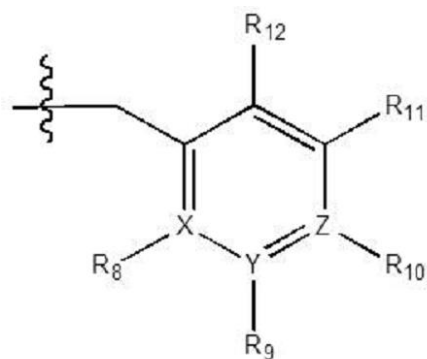
〔式中、

(i) R_1 は H または C_{1-4} アルキルであり；

(ii) R_4 は H であり、 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；

(iii) R_5 は式 I のピラゾロ部分の窒素の一つに結合し、かつ式 A

【化 2】



式A

の基であり、ここで、

X、YおよびZはCであり；

R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂はHであり；

R₁₀は場合により1個以上のハロで置換されていてよいヘテロアリールであり；

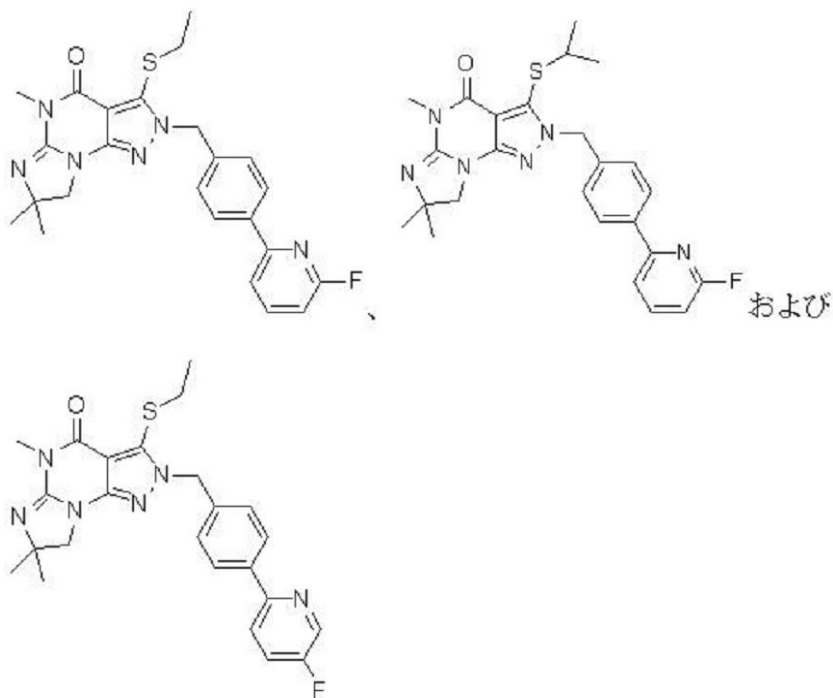
(iv) R₆はエチルまたはイソプロピルである。]

の化合物。

【請求項 2】

化合物が

【化 3】



のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の遊離形態または塩形態の化合物。

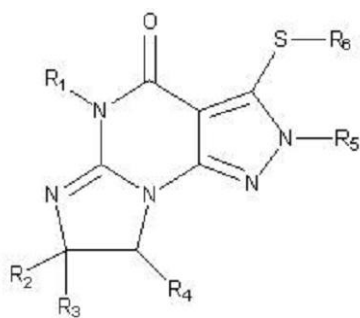
【請求項 3】

R₄がHであり、R₂およびR₃が独立してC₁₋₆アルキルである、遊離形態または塩形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

遊離形態または塩形態の式 I (i)

【化 4】

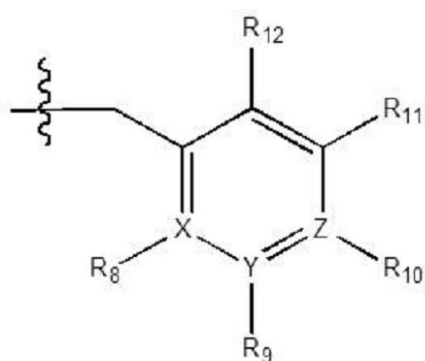


式 I (i)

〔式中、

(i) R_1 は C_{1-4} アルキルであり；(ii) R_4 は H であり、 R_2 および R_3 は独立して C_{1-6} アルキルであり；(iii) R_5 は式 I (i) のピラゾロ部分の窒素に結合し、かつ式 A

【化 5】



式 A

の基であり、ここで、

X、Y および Z は C であり；

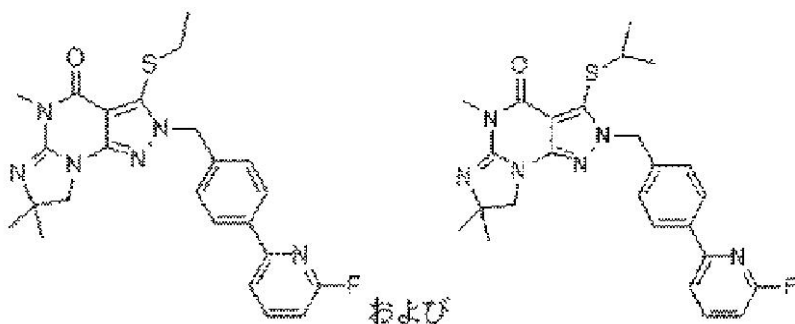
 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は H であり； R_{10} は 1 個以上のハロで置換されているピリジルであり；(iv) R_6 はエチルまたはイソプロピルである。〕

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

化合物が

【化 6】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせる、医薬組成物。

【請求項 7】

パーキンソン病、下肢静止不能、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病、薬剤誘発性運動障害、鬱病、注意欠損障害、注意欠損多動性障害、双極性疾患、不安、睡眠障害、ナルコレプシー、認知機能障害、認知症、トゥレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、覚醒剤離脱および／または薬物嗜癖、脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧および／または性機能不全；喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、自己免疫性疾患、炎症性疾患；女性性機能不全、運動性無月経、排卵、閉経期、閉経期症状、甲状腺機能低下症、月経前緊張症、早産、不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌、甲状腺機能低下症、エストロゲン誘発子宮内膜増殖症または癌、緑内障および高眼圧、精神病、外傷性脳傷害および／またはPDE1発現細胞におけるcAMPおよび／またはcGMP低下(またはcAMPおよび／またはcGMPシグナル伝達経路阻害)および／またはドーパミンD1受容体シグナル伝達活性低下により特徴付けられるあらゆる疾患または状態；および／またはプロゲステロンシグナル伝達の亢進により軽減され得るあらゆる疾患または状態のいずれかの状態を処置するための、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

状態がパーキンソン病である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

状態が認知機能障害である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

状態が統合失調症の認知機能障害である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

状態がナルコレプシーである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

中枢神経系刺激剤、モダフィニル、抗鬱剤および - ヒドロキシ酪酸から選択される1種または複数種と併用することを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

該状態が女性性機能不全である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

エストラジオール、エストリオール、エストラジオールエステル類、プロゲステロンおよびプロゲステン類から成る群から選択される1種または複数種と併用することを特徴とする、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

緑内障または高眼圧の処置のための医薬組成物であって、眼科的に適合性の担体中の遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項1～5のいずれかに記載の化合物の治療有効量を局所投与するための、医薬組成物。

【請求項 16】

精神病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、精神病性障害、妄想性障害および躁病の処置のための医薬組成物であって、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項1～5のいずれかに記載の化合物の治療有効量を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

外傷性脳傷害の処置のための医薬組成物であって、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項1～5のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

プロスタグランジン類似体の有効量と、同時に、一緒にまたは逐次的に投与することを特徴とする、遊離形態または塩形態の請求項1～5のいずれかに記載の化合物の有効量を含む、睫毛の伸長または成長促進のための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明はまた本発明の化合物の製造方法および下に明示する疾患および障害の処置(特にドーパミンD1受容体シグナル伝達活性低下により特徴付けられる疾患、例えばパーキンソン病、トゥレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、ADHD、下肢静止不能症候群、鬱病、認知機能障害、例えば、統合失調症の認知機能障害、ナルコレプシーおよびプロゲステロンシグナル伝達亢進により軽減され得る疾患、例えば女性性機能不全または精神病または緑内障のような疾患または障害の処置)のための本発明の化合物の使用方法も提供する。この疾病列挙は網羅的であることを意図せず、下に示す他の疾患および障害を含み得る。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

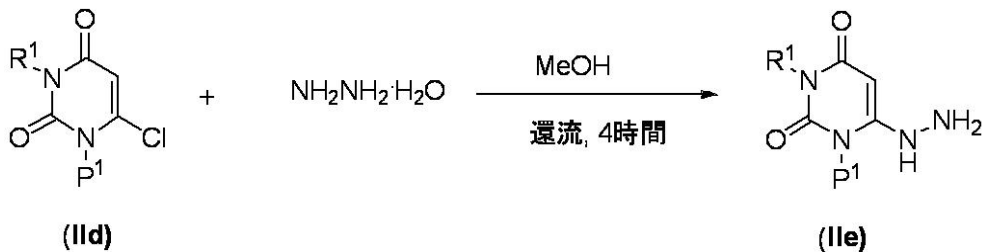
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

中間体Ileを、II dの化合物と、ヒドラジンまたはヒドラジン水和物を、メタノールのような溶媒中で、例えば、約4時間、還流して反応させ、次いで冷却することにより製造し得る。

【化10】



【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

本発明は、

- (i) パーキンソン病、下肢静止不能、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病および薬剤誘発性運動障害を含む神経変性疾患；
- (ii) 鬱病、注意欠損障害、注意欠損多動性障害、双極性疾患、不安、睡眠障害、例えば、ナルコレプシー、認知機能障害、例えば、統合失調症の認知機能障害、認知症、トゥレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、覚醒剤離脱および薬物嗜癖を含む精神障害；
- (iii) 脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧および性機能不全を含む、循環および心血管障害；
- (iv) 喘息、慢性閉塞性肺疾患およびアレルギー性鼻炎、ならびに自己免疫性および炎症性疾患を含む、呼吸器および炎症性障害；
- (v) プロゲステロンシグナル伝達亢進により軽減され得る疾患、例えば女性性機能不全；
- (vi) 精神病または緑内障のような疾患または障害；
- (vii) PDE1発現細胞における低レベルのcAMPおよび/またはcGMP(またはcAMPおよび/またはcGMPシグナル伝達経路阻害)により特徴付けられるあらゆる疾患または状態；および/または

(viii) ドーパミン D 1 受容体シグナル伝達活性低下により特徴付けられるあらゆる疾患または状態

の状態の一つ以上の処置方法であって、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の本発明の化合物、例えば、式 I、I (i) の化合物または 1.1 ~ 1.23 のいずれかの有効量を、それを必要とするヒトまたは動物患者に投与することを含む、方法を提供する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

他の態様において、本発明は、さらに、プロゲステロンシグナル伝達の亢進により軽減され得る状態の処置または予防方法であって、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の本発明の化合物、例えば、式 I の化合物のいずれかまたは 1.1 ~ 1.23 のいずれかの有効量を、処置を必要とするヒトまたは動物に投与することを含む、方法を提供する。プロゲステロンシグナル伝達の亢進により軽減され得る疾患または状態は、女性性機能不全、続発性無月経(例えば、運動性無月経、排卵、閉経期、閉経期症状、甲状腺機能低下症)、月経前緊張症、早産、不妊症、例えば反復流産による不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、自己免疫疾患、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌および甲状腺機能低下症を含むが、これらに限定されない。例えば、プロゲステロンシグナル伝達の亢進により、PDE 1 阻害剤は、妊娠に対する免疫応答または低プロゲステロン機能のために流産しやすい女性における子宮の裏層上への作用を介して卵の着床を促すために、そして妊娠の維持を助けるために使用し得る。例えば、ここに記載する、新規 PDE 1 阻害剤は、閉経後女性におけるおよびエストロゲン誘発子宮内膜増殖症および癌における、例えば、エストロゲン/エストラジオール/エストリオールおよび/またはプロゲステロン/プロゲスチン類と組み合わせて投与するホルモン補充療法の効果を亢進するためにも有用であり得る。本発明の方法はまた、例えば繁殖する非ヒト雌哺乳動物における性受容性および/または発情を誘発するために、動物繁殖においても有用である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

それ故に、本発明は、次のパーキンソン病、下肢静止不能、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病および薬剤誘発性運動障害；鬱病、注意欠損障害、注意欠損多動性障害、双極性疾患、不安、睡眠障害、ナルコレプシー、認知機能障害、例えば、統合失調症の認知機能障害、認知症、トゥレット症候群、自閉症、脆弱 X 症候群、覚醒剤離脱、薬物嗜癖、脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧、性機能不全、喘息、慢性閉塞性肺疾患および/またはアレルギー性鼻炎、自己免疫性疾患、炎症性疾患、女性性機能不全、運動性無月経、排卵、閉経期、閉経期症状、甲状腺機能低下症、月経前緊張症、早産、不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌、甲状腺機能低下症、エストロゲン誘発子宮内膜増殖症または癌；PDE 1 発現細胞における cAMP および/または cGMP 低下(または cAMP および/または cGMP シグナル伝達経路阻害)および/またはドーパミン D 1 受容体シグナル伝達活性低下により特徴付けられるあらゆる疾患または状態；および/またはプロゲステロンシグナル伝達の亢進により軽減され得るあらゆる疾患または状態である疾患の処置または予防的処置のための(医薬の製造における)、医薬組成物形態の、遊離形態、薬学的に許

容される塩形態の前記の本発明の化合物、例えば、式 I、I (i) または 1 . 1 ~ 1 . 2 3 のいずれかまたは本発明の化合物の使用を提供する。

【 手 続 補 正 7 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 9 3

【 補 正 方 法 】 削 除

【 補 正 の 内 容 】