

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-518685

(P2012-518685A)

(43) 公表日 平成24年8月16日 (2012.8.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/527 (2006.01)	A 6 1 K 31/527	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-552026 (P2011-552026)	(71) 出願人	507401225
(86) (22) 出願日	平成22年2月24日 (2010.2.24)		イントラセラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年10月21日 (2011.10.21)		I N T R A - C E L L U L A R T H E R A P I E S , I N C .
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/000534		アメリカ合衆国10032ニューヨーク州
(87) 国際公開番号	W02010/098839		ニューヨーク、ブロードウェイ3960番
(87) 国際公開日	平成22年9月2日 (2010.9.2)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	61/155,384		弁理士 青山 稔
(32) 優先日	平成21年2月25日 (2009.2.25)	(74) 代理人	100101454
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 眼障害のための P D E 1 阻害剤

(57) 【要約】

ホスホジエステラーゼ 1 (P D E 1) を阻害する化合物は、緑内障または高眼圧を処置するのに有用である。 P D E 1 阻害剤は、単剤治療として、または、さらなる眼圧低下剤と組み合わせて投与され得る。さらに、本発明は、 P D E 1 阻害剤と、所望により 1 種以上のさらなる眼圧低下剤を含む眼用組成物を提供する。局所治療および全身治療に用いられ得る。

【特許請求の範囲】

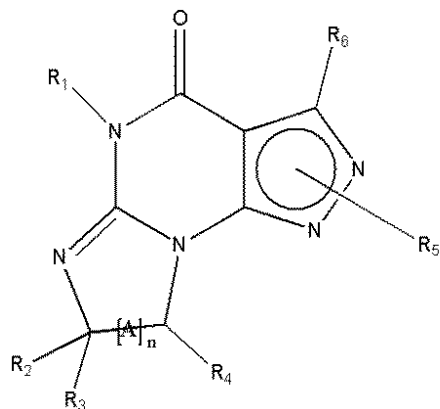
【請求項 1】

緑内障または高眼圧を処置または予防する方法であって、有効量の P D E 1 阻害剤、または、P D E 1 阻害剤および眼圧低下剤の組み合わせを、処置を必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 2】

P D E 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式 (I) :

【化 1】



式 I

10

[式中、

20

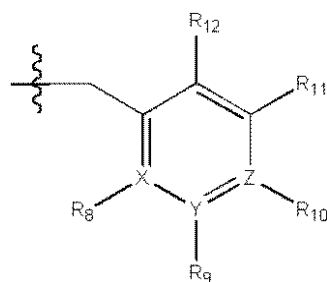
(i) R_1 は、H または C_{1-4} アルキルであり；

(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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキルであるか；

あるいは、 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；

(iii) R_5 は、式 I のピラゾロ位置での 1 個の窒素に結合しており、置換ヘテロアリールアルキルであるか、あるいは、式 Q :

【化 2】



式 Q

30

{ 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；

40

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、ヘテロアリールまたはチアジアゾリル、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、アルキルスルホニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアルコシカルボニルである。

ただし、X、Y または Z が窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} は、それぞれ存在しない。}

の部分であり；

(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、アリールアミノ、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)アミノであり；

50

(v) $n = 0$ または 1 であり；

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

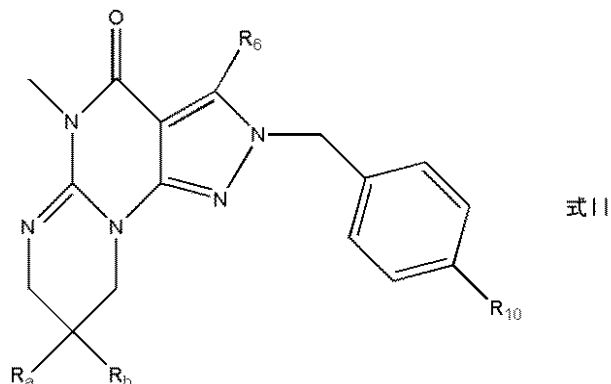
ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、 H または C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 3】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式 II：

【化 3】



式II

[式中、

R_a および R_b は、独立して、 H または C_{1-4} アルキルであり；

R_6 は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

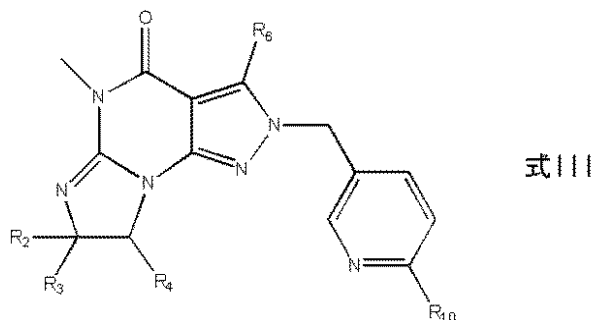
R_{10} は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 4】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式 III：

【化 4】



式III

[式中、

R_2 は H であり、 R_3 および R_4 は一体となってトリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；あるいは少なくとも 1 個の R_2 および R_3 は、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、 R_4 は H であるか；あるいは、 R_2 および R_3 は H であり、 R_4 は C_{1-4} アルキルであり；

R_6 は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

R_{10} は、ハロアルキル、フェニル、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)である。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 5】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式 IV：

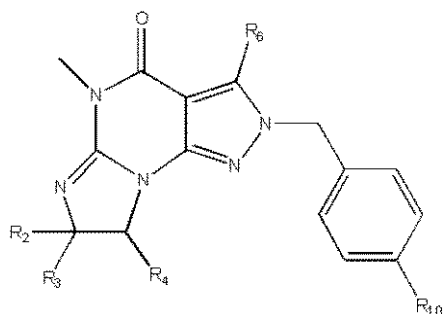
10

20

30

40

【化 5】



式IV

[式中、

R₂ はHであり、R₃ および R₄ は、一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；あるいは、少なくとも 1 個の R₂ および R₃ は、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、R₄ はHであるか；あるいは、R₂ および R₃ はHであり、R₄ は、C₁ - 4 アルキルであり；

R₆ は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

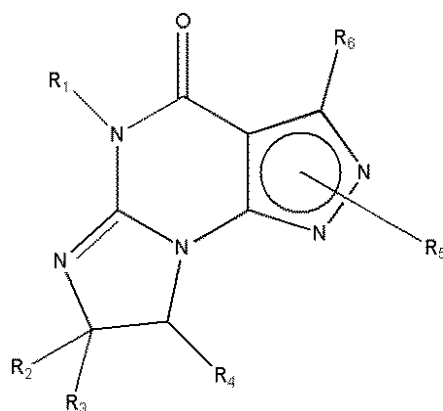
R₁₀ は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 6】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式 Ia：

【化 6】



式 Ia

[式中、

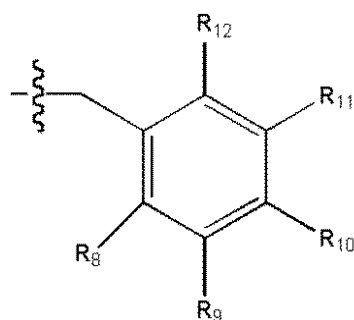
(i) R₁ は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

(ii) R₄ はHであり、R₂ および R₃ は、独立して、H または C₁ - 4 アルキル、アリールまたはアリールアルキルであるか；

あるいは、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；

(iii) R₅ は、式 Ia のピラゾロ部分の 1 個の窒素に結合しており、式 B：

【化 7】



式B

{式中、

R₈、R₉、R₁₁ および R₁₂ 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、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルである。}

の置換ベンジルであり；

(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、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、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)アミノである。]

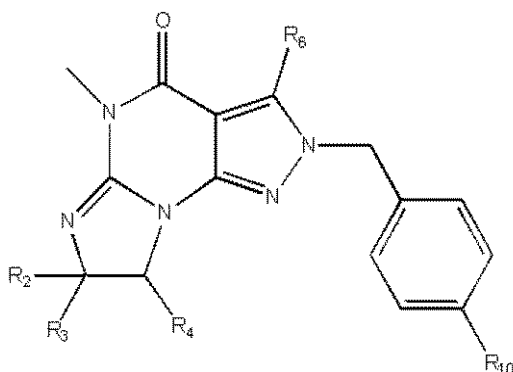
の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 7】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式VI：

【化 8】

10



式VI

20

[式中、

R_2 は、Hであり、 R_3 および R_4 は、一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；あるいは、 R_2 および R_3 は、それぞれメチルであり、 R_4 はHであるか；あるいは、 R_2 および R_4 はHであり、 R_3 はイソプロピルであり[好ましくは、 R_3 を有する炭素が、R配置を有している。]；

R_6 は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

R_{10} は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

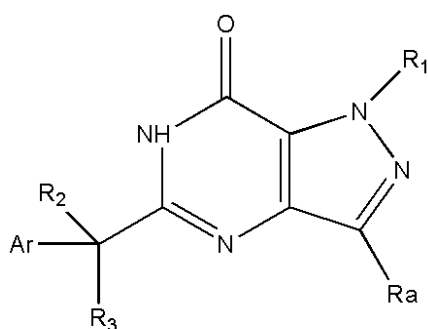
の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 8】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式(V)：

30

【化 9】



(V)

40

[式中、

R_a は、メチルまたは $C_2 - C_6$ アルキルであり；

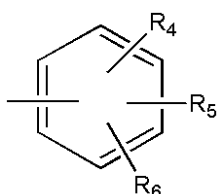
R_1 は、Hまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R_2 および R_3 はそれぞれ、Hおよび $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択されるか、あるいは、 R_2 はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R_3 は、OH、 $C_2 - C_4$ アルカノイルオキシまたはフルオロであるか、あるいは、 R_2 および R_3 は、一体となって、 $C_2 - C_6$ アルキレンを表すか、あるいは、 R_2 および R_3 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、カルボニル基を表し；

50

Ar は、(a)

【化 10】



{式中、

R₄、R₅ および R₆ はそれぞれ、

10

H、

C₁ - C₄ アルキル、

C₁ - C₄ アルコキシ、

C₁ - C₄ アルコキシ - Z - 、

ハロ、

ハロ(C₁ - C₄)アルキル、

所望によりハロ、C₁ - C₄ アルキルおよび C₁ - C₄ アルコキシからそれぞれ独立して選択される、3 個までの置換基によって置換されているフェノキシ、

ニトロ、

ヒドロキシ、

20

ヒドロキシ - Z - 、

C₂ - C₄ アルカノイル、

アミノ、

アミノ - Z - 、

(C₁ - C₄ アルキル)NH、

(C₁ - C₄ アルキル)₂N - 、

(C₁ - C₄ アルキル)NH - Z - 、

(C₁ - C₄ アルキル)₂N - Z - 、

- COOH、

- Z - COOH、

30

- COO(C₁ - C₄ アルキル)、

- Z - COO(C₁ - C₄ アルキル)、

C₁ - C₄ アルカンスルホンアミド、

C₁ - C₄ アルカンスルホンアミド - Z - 、

ハロ(C₁ - C₄)アルカンスルホンアミド、

ハロ(C₁ - C₄)アルカンスルホンアミド - Z - 、

C₁ - C₄ アルカンアミド、

C₁ - C₄ アルカンアミド - Z - 、

HOOC - Z - NH - 、

HOOC - Z - NH - Z - 、

40

(C₁ - C₄ アルキル)OOC - Z - NH - 、

(C₁ - C₄ アルキル)OOC - Z - NH - Z - 、

C₁ - C₄ アルキル - NH - SO₂ - NH - 、

C₁ - C₄ アルキル - NH - SO₂ - NH - Z - 、

(C₁ - C₄ アルキル)₂ - N - SO₂ - NH - 、

(C₁ - C₄ アルキル)₂ - N - SO₂ - NH - Z - 、

C₁ - C₄ アルコキシ - CH = CH - Z - CONH - 、

C₁ - C₄ アルコキシ - CH = CHCONH - 、

C₁ - C₄ アルキル - SO₂ - N(C₁ - C₄ アルキル) - 、

C₁ - C₄ アルキル - SO₂ - N(C₁ - C₄ アルキル) - Z - 、

50

(C₁ - C₄ アルキル)NH - Z - SO₂ - NH - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)₂N - Z - SO₂ - NH - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)NH - Z - SO₂ - NH - Z - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)₂N - Z - SO₂ - NH - Z - 、

所望によりハロ、C₁ - C₄ アルキルおよびC₁ - C₄ アルコキシからそれぞれ独立して選択される、3個までの置換基によって環が置換されているベンゼンスルホンアミド、

C₁ - C₄ アルカノイル - N(C₁ - C₄ アルキル) - 、
 C₁ - C₄ アルカノイル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Z - 、
 C₁ - C₄ アルコキシカルボニル - CH(CH₂OH)NH SO₂ - 、
 - SO₃H、
 - SO₂NH₂、
 H₂NO C - CH(CH₂OH) - NH SO₂ - 、
 HOOC - Z - O - 、ならびに、

(C₁ - C₄ アルキル)OOC - Z - O -

から独立して選択されるか、

あるいは、所望により、R₄、R₅ および R₆ の1個がG - Het 基であり、その他のR₄、R₅ および R₆ が独立して上に挙げたR₄、R₅ および R₆ 置換基から選択されるものであり；

Z は、C₁ - C₄ アルキレンであり、

G は、直接結合、Z、O、- SO₂NH - 、SO₂ または - Z - N(C₁ - C₄ アルキル)SO₂ - であり、

Het は、1、2、3もしくは4個の窒素ヘテロ原子；または、1もしくは2個の窒素ヘテロ原子および1個の硫黄ヘテロ原子または1個の酸素ヘテロ原子を含む5員または6員のヘテロ環基であるか；あるいは、ヘテロ環基はフラニルまたはチオフェニルであり；ここで、Het 基は、飽和であるか、または部分的もしくは完全に不飽和であり、所望により3個までの置換基によって置換されており、各置換基は、C₁ - C₄ アルキル、オキソ、ヒドロキシ、ハロおよびハロ(C₁ - C₄)アルキルから独立して選択される。}

であるか；

あるいは、(b) 次に示す二環式基：

ベンゾジオキサニル、

ベンゾジオキサニル、

ベンゾイミダゾリル、

キノリニル、

インドリル、

キナゾリニル、

イソキノリニル、

ベンゾトリアゾリル、

ベンゾフラニル、

ベンゾチオフェニル、

キノキサリニル、または

フタラジニル

の何れか1つであり、

ここで、二環式Ar 基は、ベンゾ環部分を介して、隣接する - C(R₂R₃) - 基に結合しており、

二環式Ar 基のヘテロ環部分は、所望により部分的または完全に飽和であり、該基は、所望により1個以上のC₁ - C₄ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノおよびC₁ - C₄ アルコキシによって置換されている。]

の化合物である、請求項1に記載された方法。

【請求項9】

PDE1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、

10

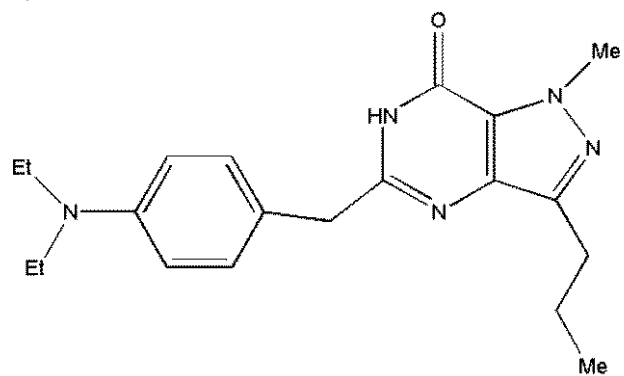
20

30

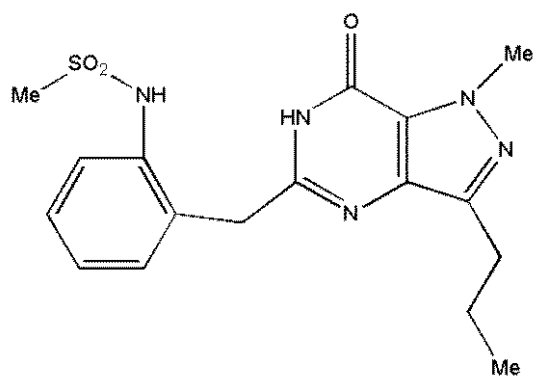
40

50

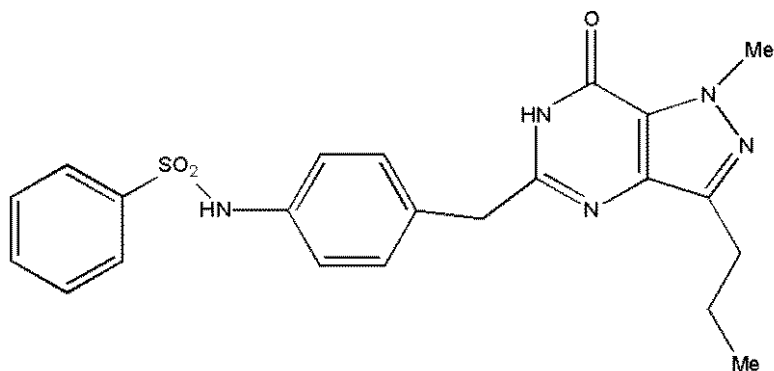
【化 1 1】



10



20



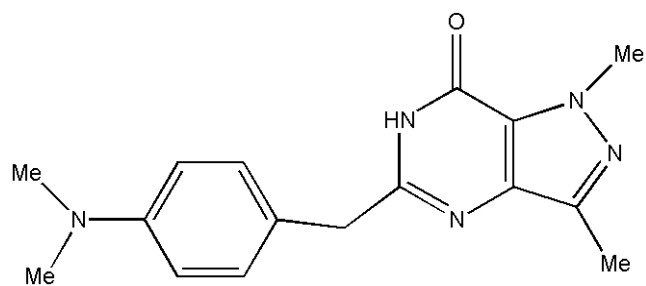
30

から選択される、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 1 0】

化合物が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、

【化 1 2】



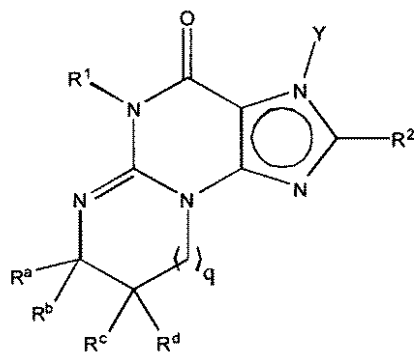
40

である、請求項 1 に記載された方法。

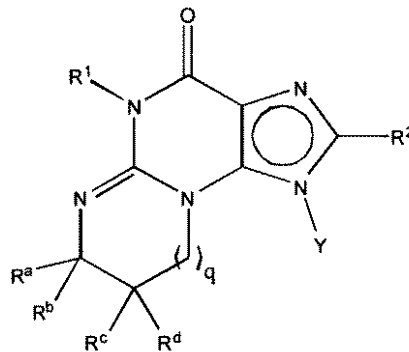
【請求項 1 1】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式VIIaまたはVIIb：

【化 1 3】



式 VIIa



式 VIIb

10

[式中、

i) $q = 0, 1$ または 2 であり；ii) R^1, R^a, R^b, R^c および R^d は、それぞれ独立して、H、アルキル、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基であり、

ここで、 R^1, R^a, R^b, R^c および R^d のアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^3 部分で置換されており、 R^3 部分はそれぞれ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノ基からなる群から独立して選択され；

ここで、 R^1, R^a, R^b, R^c および R^d のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^4 部分で置換されており、 R^4 部分はそれぞれ、ハロ、所望により置換されたアリール、ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-OCF_3$ 、アシルオキシ、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 基、 R^1 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合している2個の水素が置換されている場合はカルボニル、および、 R^1 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合している2個の水素が置換されている場合は $=CR^8R^9$ からなる群から独立して選択され、

ここで、上記の R^3 および R^4 部分のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^{12} 部分で置換されており、 R^{12} 部分はそれぞれ、ハロ、フェニル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、 $-OCF_3$ 、アシルオキシ、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 基、 R^3 または R^4 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合している2個の水素が置換されている場合はカルボニル、および、 R^3 または R^4 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合している2個の水素が置換されている場合は $=CR^8R^9$ からなる群から独立して選択されるか；

あるいは、

iii) R^a および R^b は、その両方が結合している炭素と一体となって、4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^c および R^d は、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基であるか；

20

30

40

50

あるいは、

iv) R^a および R^c は、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^b および R^d は、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基であり、好ましくは、 R^a および R^c は共に *cis* 配置を有し、例えば R^a および R^c を有する炭素が、それぞれ R および S 配置を有し；

v) R^2 は、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミノスルホニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニルまたはアルキルアミノカルボニル基であり、

ここで、 R^2 のアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^{13} 部分で置換されており、 R^{13} 部分はそれぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択され、

ここで、 R^{13} のアリール基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^4 部分で置換されており；

vi) Y は、Hであるか、あるいは、(i) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基、または、(ii) ハロ、アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基からなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の部分で置換されているアリール基、で置換されているアルキル基であり；

vii) R^8 は、それぞれ独立して、H、アルキルまたはアリールであり；

viii) R^9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリールまたは $-NR^{10}R^{11}$ であり；

ix) R^{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

ここで、 R^{10} のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、独立して、1～5個の同一であっても異なってもよい R^{14} 部分で置換されており、 R^{14} 部分はそれぞれ、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ および $-C(O)NR^8R^8$ からなる群から独立して選択され；

x) R^{11} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

ここで、 R^{11} のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、独立して、1～5個の同一であっても異なってもよい R^{14} 部分で置換されている。]

の化合物である、請求項1に記載された方法。

【請求項12】

$q = 0$ である、請求項11に記載された方法。

【請求項13】

R^1 が C_{1-4} アルキルである、請求項11または12に記載された方法。

【請求項14】

R^1 がメチルである、請求項11、12または13に記載された方法。

【請求項15】

R^a および R^c が、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、5～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^b および R^d が、それぞれ独立してHである、請求項11～14の何れか1項に記載された方法。

【請求項16】

R^a および R^c が、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、5員のヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキル環を形成し、 R^b および R^d が、それぞれ独立して H である、請求項 1 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 1 7】

R^a および R^c が共に *c i s* 配置を有する、請求項 1 1 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 1 8】

R^a および R^b が、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、5 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^c および R^d がそれぞれ独立して H である、請求項 1 1 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 1 9】

R^2 がベンジルである、請求項 1 1 ~ 1 8 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 2 0】

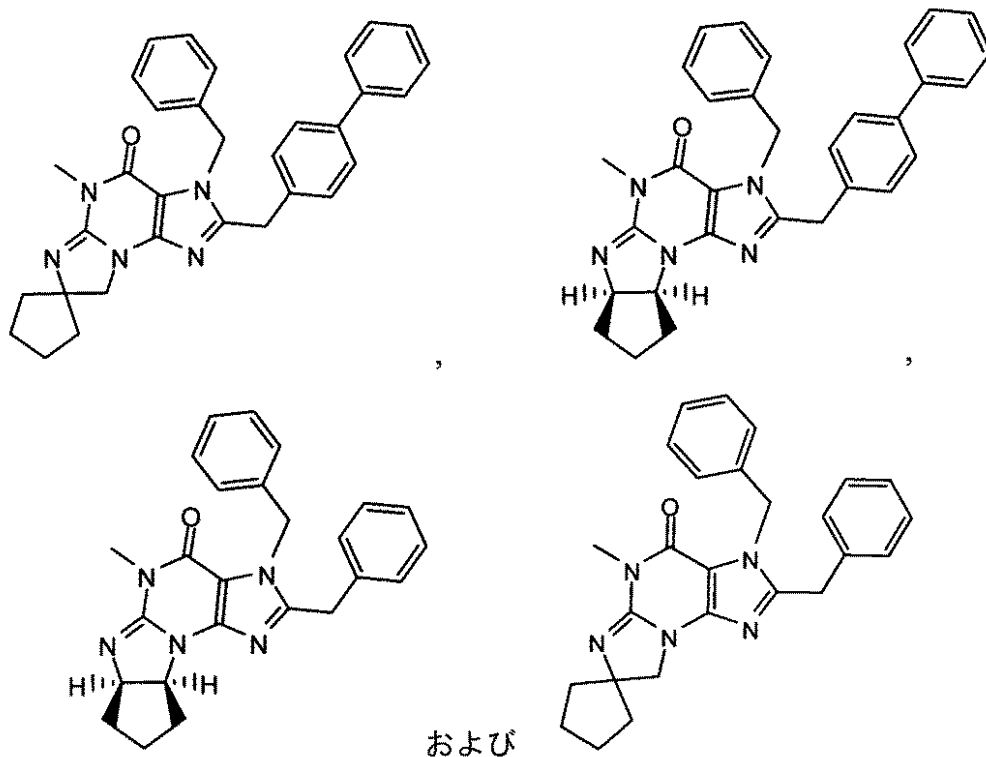
R^2 がビフェニル - 4 - イルメチルである、請求項 1 1 ~ 1 8 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 2 1】

Y がベンジルである、請求項 1 1 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 2 2】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、
【化 1 4】



から選択される、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 2 3】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、

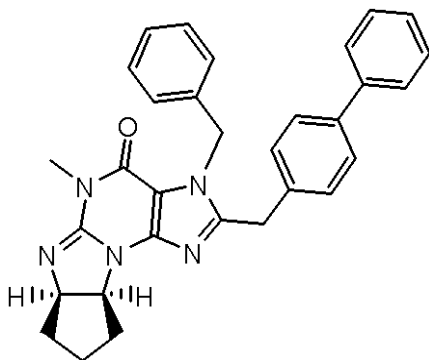
10

20

30

40

【化 1 5】



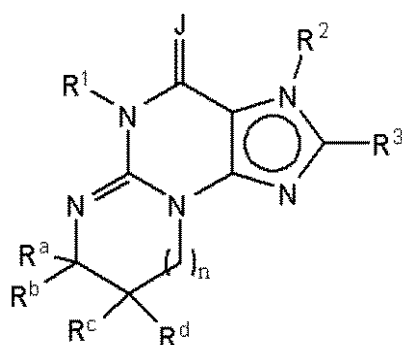
10

である、請求項 1 に記載された方法。

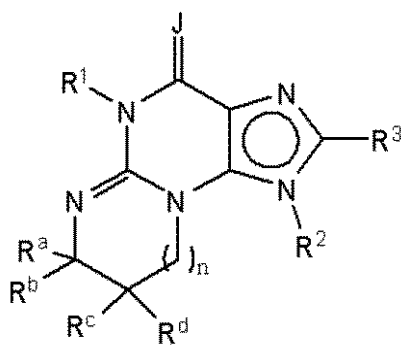
【請求項 2 4】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式VIIIaまたはVIIIb：

【化 1 6】



式 VIIIa



式 VIIIb

20

[式中、

・ R^1 は、水素、アルキルであるか、あるいは、アリールまたはヒドロキシで置換されたアルキルであり；

・ R^2 は、水素、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルであるか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであるか、あるいは、 $-(CH_2)_m-T-COR^{20}$ (ここで、 m は、1 ~ 6 の整数であり、 T は、酸素または $-NH-$ であり、 R^{20} は、水素、アリール、ヘテロアリール、アルキルであるか、あるいは、アリールまたはヘテロアリールで置換されたアルキルである。)であり；

30

・ R^3 は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アミノスルホニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコシカルボニルまたはアミノカルボニルであるか、あるいは、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであり；

40

・ R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールを表すか；あるいは、(R^a および R^b) または (R^c および R^d) または (R^b および R^c) は、5 ~ 7 個の炭素原子の飽和環を成すか、あるいは、(R^a および R^b) が一体となって、および (R^b および R^c) が一体となって、それぞれ 5 ~ 7 個の炭素原子の飽和環を成し、各環は所望により硫黄または酸素原子を含んでもよく、各環の炭素原子は、所望により、1 個以上のアルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルキル、または、ヒドロキシ、カルボキシもしくはアルコシカルボニルで置換されたアルキルで置換されていてもよく；あるいは、当該飽和環は、隣接するアリール環と共有している隣り合った 2 個の炭素原子を有していてもよく；

50

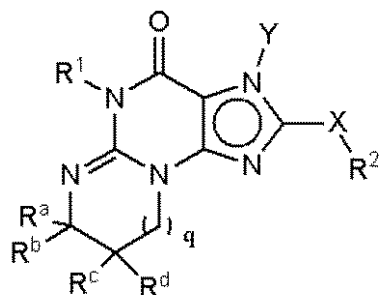
・ n はゼロまたは 1 である。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

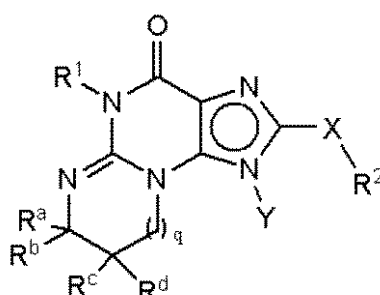
【請求項 25】

PDE1 阻害剤が、式 IXa または IXb :

【化 17】



式 IXa



式 IXb

10

[式中、

$q = 0$ または 1 であり；

R^1 は、H、シクロアルキル、アルキル、 $R^{2,3}$ -アルキル-または $R^{2,6}$ であり；

R^a 、 R^b および R^c は、互いに独立して、それぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $R^{2,2}$ -アリール-または $R^{2,4}$ -アルキル-であるか；

20

あるいは、 R^a および R^b は、その両方が結合している炭素と一体となって、4 ~ 7 員環を形成し、 R^c は、H または アルキル であるか；

あるいは、 R^a および R^c は、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、4 ~ 7 員環を形成し、 R^b は、H または アルキル であり；

(i) X は結合であり；

Y は、アリール-アルキルまたは $R^{2,2}$ -アリール-アルキル-であり；

R^2 は、モノハロアルキル、ポリハロアルキル(ただし、それはトリフルオロメチルではない。)、アジド、シアノ、オキシイミノ、シクロアルケニル、ヘテロアリール、 $R^{2,2}$ -ヘテロアリール-または $R^{2,7}$ -アルキル-であり；

30

(ii) X は結合であり；

Y は、アリール-アルキルまたは $R^{2,2}$ -アリール-アルキル-であり；

R^2 は、H、ハロ、-CONHR⁶、-CONR⁶R⁷、-CO₂R⁶、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、アジド、シアノ、-C=N-OR⁶、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 $R^{2,6}$ 、アミノスルホニル、アルキルまたは $R^{2,3}$ -アルキル-であり；

(iii) X は、-O-または-S-であり；

Y は、アリール-アルキルまたは $R^{2,2}$ -アリール-アルキル-であり；

R^2 は、 $R^{2,6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは $R^{2,6}$ -アルキル-であり；

40

(iv) X は、-O-または-S-であり；

Y は、アリール-アルキルまたは $R^{2,2}$ -アリール-アルキル-であり；

R^2 は、アルキル、 $R^{2,6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは $R^{2,8}$ -アルキル-であり；

(v) X は、-SO-または-SO₂-であり；

Y は、アリール-アルキルまたは $R^{2,2}$ -アリール-アルキル-であり；

R^2 は、アルキル、 $R^{2,6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは $R^{2,8}$ -アルキル-であり；

(vi) X は -NR⁸- であり；

Y は、アリール-アルキルまたは $R^{2,2}$ -アリール-アルキル-であり；

R^2 は、($R^{2,9}$)_p-アルキル-、シクロアルキル、($R^{3,0}$)_p-シクロアルキル-、シ

50

クロアルケニル、 $(R^{30})_p$ - シクロアルケニル - 、ヘテロシクロアルキルまたは $(R^{30})_p$ - ヘテロシクロアルキル - であり；

(vii) X は - NR^8 - であり；

Y は、アリール - アルキルまたは R^{22} - アリール - アルキル - であり；

R^2 は、アルキル、 R^{26} 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは R^{31} - アルキル - であるか；

あるいは、

(viii) X は - C - C - であり；

Y は、アリール - アルキルまたは R^{22} - アリール - アルキル - であり；

R^2 は、アルキル、 R^{26} 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたは R^{23} - アルキル - であり；

ここで、

R^6 は、H または R^7 であり；

R^7 は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり；

R^8 は、ヘテロシクロアルキルまたは R^6 であり；

R^{21} は、それぞれ独立してハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、フェニル、ニトロ、アミノスルホニル、シアノ、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、チオール、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシル、 $-C(O)OR^{34}$ 、カルボキサミド、 $-OCF_3$ およびアシルオキシからなる群から選択される 1 ~ 6 個の置換基であり；

R^{22} は、それぞれ独立してアルキルおよび R^{21} からなる群から選択される、1 ~ 6 個の置換基であり；

R^{23} は、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シクロアルキルまたは R^{28} であり；

R^{24} は、シクロアルキルまたは R^{26} であり；

R^{25} は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは R^{26} であり；

R^{26} は、アリール、 R^{22} - アリール - 、ヘテロアリールまたは R^{22} - ヘテロアリール - であり；

R^{27} は、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリール、 R^{22} - ヘテロアリール - 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアミノであり；

R^{28} は、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノまたは R^{25} であり；

R^{29} は、アルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノまたは R^{26} であり；

R^{30} は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノスルホニル、シアノ、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、チオール、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアシルオキシであり；

R^{31} は、シクロアルキルまたは R^{28} であり；

R^{34} は、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

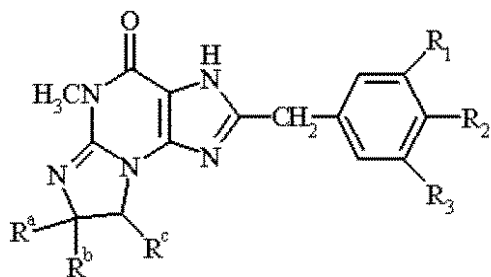
p は、1 ~ 4 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 26】

PDE 1 阻害剤は、遊離形またはその薬学的に許容される塩形の、式 X：

【化 18】



式X

[式中、

R_1 、 R_2 および R_3 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(ジ - 低級アルキル)アミノ、4 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - ピロリル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニルおよびメトキシフェニルからなる群から独立して選択されるか；あるいは、 R_1 および R_2 は、一体となってメチレンジオキシであるか；あるいは、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成し；

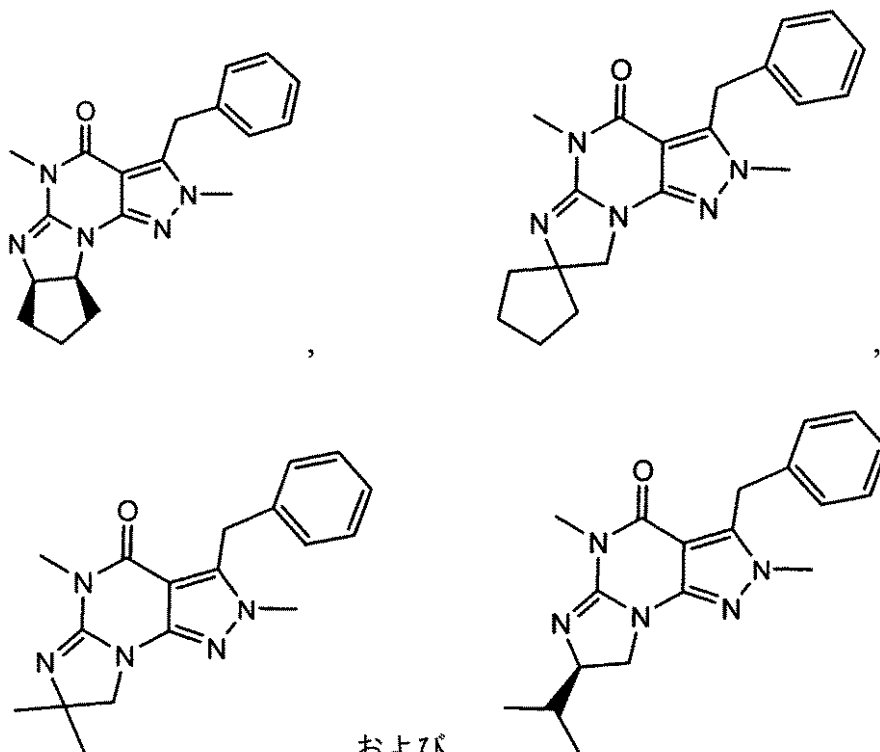
R^a は水素であり、 R^b および R^c は、それらが結合している炭素原子と一体となって、5 個の炭素の飽和環を形成するか；あるいは、 R^a は低級アルキルであり、 R^b は水素または低級アルキルであり、 R^c は水素であるか；あるいは、 R^a 、 R^b およびそれらが結合している炭素原子が、5 ~ 7 個の炭素の飽和環を形成し、 R^c は水素であるか；あるいは、 R^a は水素であり、 R^b 、 R^c およびそれらが結合している炭素原子が、テトラヒドロフラン環を形成するか；あるいは、 R^a および R^b がそれらが結合している炭素原子と一体となって、そして R^b および R^c がそれらが結合している炭素原子と一体となって、それぞれ、5 ~ 7 個の炭素の飽和環を形成する。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 27】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、

【化 19】



および

から選択される、請求項 1 に記載された方法。

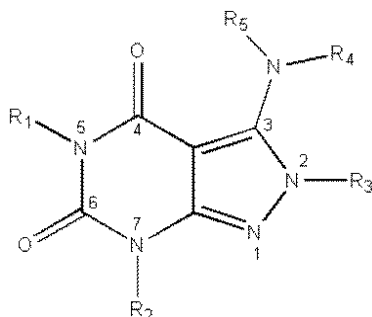
【請求項 28】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、2 - (所望によりヘテロ)アリールメチル - 3 - (所望によりヘテロ)アリールアミノ - [2 H] - ピラゾロ[3,4 - d]ピリミジン - 4,6 (5 H,7 H) - ジオンである、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 29】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式(XII)：

【化 20】



式XII

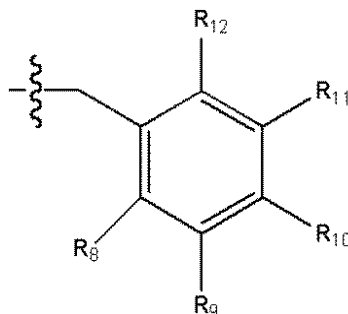
10

(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であるか、あるいは、式 A：

【化 21】



式 A

30

{ 式中、

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、アリールカルボニ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、アミノカルボニルである。}

の置換ベンジルであり；

(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；

ここで、“アルカ”または“アルキル”はC₁ - 6 アルキルを言い、“シクロアルキル”はC₃ - 6 シクロアルキルを言う。]

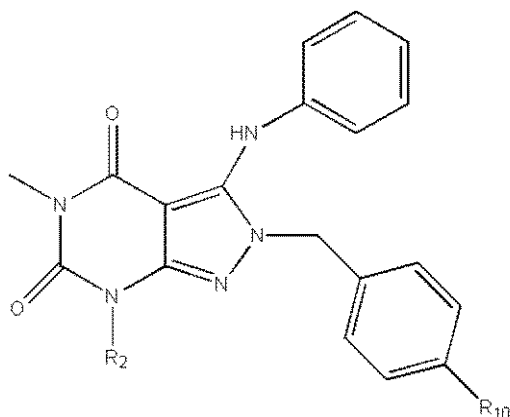
の化合物である、請求項 28 に記載された方法。

【請求項 30】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式(XIII)：

40

【化 2 2】



式XIII

10

[式中、

R₁ はメチルであり；R₂ は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、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、アリールアルキルまたはアルコキシアリー

ルアルキルであり；

R₄ はフェニルであり；R₅ はHであり；R₁₀ は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、ハロアル

キル、アルキルスルホニル、オキサジアゾリル、アミノカルボニルまたはトリアゾリルで

あり；

ここで、“アルカ”または“アルキル”はC₁ - 6 アルキルを言う。]

の化合物である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 3 1】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、

(iv) 2 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニル

アミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(v) 2 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 3

- (フェニルアミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオ

ン

(vi) 2 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 3 - ((ピフェニル - 4 - イルメチル)(フェニ

ル)アミノ) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピ

リミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(vii) 7 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ト

リフルオロメチル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7

H) - ジオン

(viii) 7 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (

ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7

H) - ジオン

(ix) 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) -

2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(x) 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2

- イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xi) 3 - (シクロペンチル(フェニル)アミノ) - 5 - メチル - 2 - (4 - (ピリジン - 2

- イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xii) 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2

- イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xiii) 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン

- 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジ

30

40

50

オン

(xiv) 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xv) (S) - 5 - メチル - 7 - (2 - メチルブチル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xvi) 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 7 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xvii) (R) - 7 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xviii) 7 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xix) 2 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xx) 2 - (4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xxi) 4 - ((7 - イソブチル - 5 - メチル - 4, 6 - ジオキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル)メチル)ベンズアミド

(xxii) 7 - イソブチル - 5 - メチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xxiii) 7 - イソブチル - 5 - メチル - 2 - (4 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xxiv) 2 - (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xxv) 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 7 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xxvi) 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

(xxvii) 3 - (4 - フルオロベンジルアミノ) - 7 - イソブチル - 5 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン

から選択される、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 3 2】

化合物が、c G M P または c A M P のホスホジエステラーゼ介在加水分解を阻害するものである、請求項 1 ~ 3 1 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 3 3】

P D E 1 阻害剤が P D E 1 B 阻害剤である、請求項 1 ~ 3 2 の何れか 1 項に記載された方法。

【請求項 3 4】

P D E 1 阻害剤の投与を含み、その有効量が、閾値下の量の P D E 1 阻害剤である、請

10

20

30

40

50

求項 1 に記載された方法。

【請求項 3 5】

眼圧低下剤の投与を含む、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 3 6】

眼圧低下剤の投与が、閾値下の量の眼圧低下剤の投与を含む、請求項 3 5 に記載された方法。

【請求項 3 7】

眼圧低下剤が、アドレナリン作用薬、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログ、ムスカリン作用薬、環状ヌクレオチドを直接的または間接的に増加させる薬物、プロスタノイド、ピマトプロスト溶液、プリモニジン酒石酸塩溶液、プリモニジン酒石酸塩 / チモロールマレイン酸塩溶液、およびこれらの何れかの組み合わせから選択される、請求項 3 5 に記載された方法。

10

【請求項 3 8】

緑内障または高眼圧を処置または予防するための、請求項 2 ~ 3 1 の何れか 1 項に記載された P D E 1 阻害剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 9】

緑内障または寛解され得る緑内障様状態を処置または予防するための、請求項 2 ~ 3 1 の何れか 1 項に記載された P D E 1 阻害剤を含む眼用組成物。

【請求項 4 0】

P D E 1 阻害剤を含む、局所的に眼に使用するための医薬組成物。

20

【請求項 4 1】

眼科的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて、P D E 1 阻害剤を含む、眼用溶液、懸濁液、クリーム剤または軟膏。

【請求項 4 2】

さらに眼圧低下剤を含む、請求項 3 8 ~ 4 1 の何れか 1 項に記載された組成物。

【請求項 4 3】

閾値下の量の眼圧低下剤が含まれている、請求項 4 2 に記載された組成物。

【請求項 4 4】

眼圧低下剤が、 - アドレナリン作用薬、 - アドレナリン拮抗薬、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログ、ムスカリン作用薬、または、環状ヌクレオチドを直接的または間接的に増加させる薬物から選択される、請求項 4 2 または 4 3 に記載された眼用組成物。

30

【請求項 4 5】

眼圧低下剤が、ピマトプロスト、プリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩、トラボプロスト、ラタノプロスト、ウノプロストンおよびウノプロストン イソプロピル、ならびにこれらの何れかの組み合わせから選択される、請求項 4 4 に記載された眼用組成物。

【請求項 4 6】

緑内障または高眼圧を処置または予防する医薬の製造における、請求項 2 ~ 3 1 の何れか 1 項に記載された P D E 1 阻害剤の使用。

40

【請求項 4 7】

- アドレナリン作用薬が選択され、かつ、それが 1 つのアドレナリン受容体サブタイプに対して他のアドレナリン受容体サブタイプより選択的なものである、請求項 4 4 に記載された組成物。

【請求項 4 8】

- アドレナリン拮抗薬が選択され、かつ、それが 1 つの - アドレナリン受容体サブタイプに対して他の - アドレナリン受容体サブタイプより選択的なものである、請求項 4 4 に記載された組成物。

【請求項 4 9】

P D E 1 阻害剤を含む、全身使用のための医薬組成物。

50

【請求項 5 0】

さらに眼圧低下剤を含む、請求項 4 9 に記載された組成物。

【請求項 5 1】

閾値下の量の眼圧低下剤が含まれている、請求項 5 0 に記載された組成物。

【請求項 5 2】

眼圧低下剤が、 - アドレナリン作用薬、 - アドレナリン拮抗薬、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログ、ムスカリン作用薬、または、環状ヌクレオチドを直接的または間接的に増加させる薬物から選択される、請求項 5 0 または 5 1 に記載された組成物。

【請求項 5 3】

眼圧低下剤が、ピマトプロスト、プリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩、トラボプロスト、ラタノプロスト、ウノプロストンおよびウノプロストン イソプロピル、ならびにこれらの何れかの組み合わせから選択される、請求項 5 2 に記載された組成物。

【請求項 5 4】

- アドレナリン作用薬が選択され、かつ、それが 1 つのアドレナリン受容体サブタイプに対して他のアドレナリン受容体サブタイプより選択的なものである、請求項 5 2 に記載された組成物。

【請求項 5 5】

- アドレナリン拮抗薬が選択され、かつ、それが 1 つの - アドレナリン受容体サブタイプに対して他の - アドレナリン受容体サブタイプより選択的なものである、請求項 5 2 に記載された組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互引用

本出願は、米国出願第 61/155,384 号 (2009 年 2 月 25 日出願) の利益を主張する。この内容は、言及することによって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明の分野

本分野は、眼障害の処置、例えば緑内障または高眼圧の局所的または全身的処置のためのホスホジエステラーゼ 1 (PDE 1) の阻害剤、および PDE 1 阻害剤の眼用製剤に関する。

【背景技術】

【0003】

本発明の背景

ホスホジエステラーゼ (PDE) の 11 種のファミリーが同定されているが、ファミリー I の PDE である Ca^{2+} -カルモジュリンによって活性化される Ca^{2+} -カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ (CaM-PDE) のみが、カルシウムおよび環状ヌクレオチド (例えば cAMP および cGMP) シグナル伝達経路を媒介することが示されている。3 種の既知の CaM-PDE 遺伝子である PDE 1A、PDE 1B および PDE 1C は全て、中枢神経系組織で発現される。PDE 1A は、脳全体で発現され、海馬の CA1 ~ CA3 層および小脳で高発現レベルであり、線条体で低発現レベルである。PDE 1A はまた、肺および心臓で発現される。PDE 1B は、大部分は線条体、歯状回、嗅索および小脳で発現され、そしてその発現は、高レベルのドーパミン系神経支配を有する脳の領域と相関している。PDE 1B は、主に中枢神経系で発現されるが、心臓で検出されることもある。PDE 1C は、主に嗅上皮、小脳顆粒細胞および線条体で発現される。PDE 1C はまた、心臓および血管平滑筋で発現される。

【0004】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは、細胞内 cAMP および cGMP シグナル伝達を、これらの環状ヌクレオチドをそれぞれの不活性型 5' - モノホスフェート (5' AM

10

20

30

40

50

P および 5' GMP) に加水分解することによって下方制御する。CaM - PDE は、脳細胞において、特に基底核または線条体の領域内で、シグナル伝達に重大な役割を果たしている。例えば、NMDA 型グルタミン酸受容体活性化および / またはドーパミン D₂ 受容体活性化は、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、それにより、カルモジュリン依存性キナーゼ II (CaMKII) およびカルシニューリンのようなエフェクターを活性化し、さらに CaM - PDE 類を活性化し、結果として cAMP および cGMP を減少させる。他方、ドーパミン D₁ 受容体活性化は、ヌクレオチドシクラゼを活性化し、結果として cAMP および cGMP を増加させる。これらの環状ヌクレオチド類は、次にタンパク質キナーゼ A (PKA ; cAMP 依存性タンパク質キナーゼ) および / またはタンパク質キナーゼ G (PKG ; cGMP 依存性タンパク質キナーゼ) を活性化し、これがシグナル伝達経路の下流の成分、例えば DARPP - 32 (ドーパミンおよび cAMP 制御リンタンパク質) および cAMP 応答成分結合タンパク質 (CREB) をリン酸化する。リン酸化された DARPP - 32 阻害剤は、タンパク質ホスファターゼ - 1 (PP - 1) の活性を阻害し、そのことが、多くの PP - 1 基質タンパク質、例えば - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - プロピオン酸 (AMPA) 受容体サブユニットがリン酸化状態を維持するのを助け、生理学的応答の誘発をもたらす。従って、PDE 1 阻害剤は、異常なドーパミンまたはカルシウム - カルモジュリンシグナル伝達活性によって特徴付けられる疾患に、潜在的に有用である。

【 0 0 0 5 】

欧州特許第 0201188 号および第 0911333 号 (これらの内容は言及することによって本明細書に組み込まれる) は、或る 1, 3, 5 位置換 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン化合物を開示している。PCT/US2006/33179 (この内容は言及することによって本明細書に組み込まれる) は、ドーパミン D₁ 受容体細胞内経路の障害に関する疾患の処置における、1, 3, 5 位置換 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン化合物の使用を開示しているが、緑内障の処置または管理における該化合物の使用は、具体的に開示されていない。

【 0 0 0 6 】

PCT/US2006/022066 (この内容は言及することによって本明細書に組み込まれる) は、7, 8 - ジヒドロ - [1 H または 2 H] - イミダゾ [1, 2 - a] ピラゾロ [4, 3 - e] ピリミジン - 4 (5 H) - オン類または 7, 8, 9 - トリヒドロ - [1 H または 2 H] - ピリミド [1, 2 - a] ピラゾロ [4, 3 - e] ピリミジン - 4 (5 H) - オン類である PDE 1 阻害剤を開示しているが、プロゲステロンシグナル伝達経路の増強におけるその使用は具体的に開示されていない。WO 03/042216、米国特許第 5,939,419 号、欧州特許第 0 538 332 号、米国特許第 5,393,755 号、米国特許第 6,969,719 B2 号、Xia et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 4372-4377 および Ahn et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 2196-2210 (これらの内容は、言及することによって本明細書に組み込まれる) は、置換ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンまたはイミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 - オンアナログである、高血圧、心血管障害、性機能不全および他の cGMP - PDE V 関連障害の処置に有用な PDE 1 / PDE 5 cGMP ホスホジエステラーゼ阻害剤を開示しているが、緑内障の処置または管理におけるその使用を具体的に開示していない。

【 0 0 0 7 】

緑内障は、高眼圧、視神経乳頭陥没および視野の欠損を特徴とする眼障害である。開放隅角緑内障の病態生理学的メカニズムは未だ不明であるが、高眼圧が眼に害をもたらし、そして緑内障における高眼圧が、網膜において変性を引き起こす最も重要な要因であることを示唆する実質的な証拠が存在する。緑内障の 1 つの具体的な形態である低眼圧緑内障において、実際の状況は、単に、眼が圧力に対して異常に感受性である状況であり、従って、損傷は、他の場合では生理学的に正常であるとみなされる眼圧レベルで起こる。

【 0 0 0 8 】

他方、実質的に視野または視神経乳頭における異常が顕在化せずに、異常に高い眼圧を示す個体もある。このような個体は、高眼圧症と呼ばれる。処置しなければ、緑内障は、

10

20

30

40

50

ほぼ必ず失明を起こす。疾患の経過は典型的に遅く、視力の進行性の喪失を伴う。緑内障の処置の基本原則は、薬物、レーザー処置または手術の何れかによって、眼圧を低下させることである。薬物による処置療法は、典型的に、プロスタグランジン、ピロカルピン、エピネフリンの局所的点眼、または - 遮断薬、例えばチモロールによる局所的処置、ならびに、炭酸脱水酵素阻害剤、例えばアセタゾラミドの全身投与を含む。コリンエステラーゼ阻害剤、例えばフィゾスチグミンおよびエコチオパートもまた用いられてもよく、ピロカルピンの作用と類似した作用を有する。緑内障を処置するために現在用いられている薬物は、例えば次のものを含む：

1. 房水のぶどう膜強膜流出を増加させるプロスタグランジンアナログ、例えばラタノプロスト(Xalatan)、ピマトプロスト(Lumigan)およびトラボプロスト(Travatan)。ピマトプロストはまた経線維柱帯房水流出を増加させる；
2. 毛様体による房水の産生を減少させる局所 - アドレナリン受容体拮抗薬、例えばチモロール、レボブノロール(Betagan)およびベタキソロール；
3. 二つのメカニズムによって、すなわち、房水の産生を減少させ、そしてぶどう膜強膜流出を増加させることによって作用する α_2 - アドレナリン作用薬、例えばプリモニジン(Alphagan)；
4. 低選択性交感神経模倣薬、例えばエピネフリンおよびジピペフリン(Propine)は、おそらく α_2 - アゴニスト作用によって、線維柱帯網からの、および恐らくぶどう膜強膜網からの房水流出を増加させる；
5. 縮瞳薬(副交感神経刺激薬)、例えばピロカルピンは、毛様体筋を収縮させ、線維柱帯網を締め、そして房水の流出を増加させることによって作用する；
6. 炭酸脱水酵素阻害剤、例えばドルゾラミド(Trusopt)、プリンゾラミド(Azopt)、アセタゾラミド(Diamox)は、毛様体において炭酸脱水酵素を阻害することによって房水の分泌を減少させる；
7. フィゾスチグミンはまた、緑内障および胃排出遅延を処置するために用いられる。

【0009】

これらの薬物の多くで得られる良い効果は少なくとも評価できるものではあるが、しばしば、その薬物の有用性を減らし、そして患者のコンプライアンスに負に作用し得る有害な副作用を伴う。例えばプロスタノイド類の使用は、ブドウ膜炎および嚢胞様黄斑浮腫の増悪に関連することが報告されている。これらの薬物が、虹彩の色の永久的な変化を引き起こし得るという問題もある。青/緑の虹彩が茶色がかった色になり得る。薬物の有効性の改善と共に、これらの面の改善が望ましい。さらに、 - アドレナリン作用薬の使用は結膜濾胞形成を伴う結膜充血(眼が赤くなる)を含む副作用に関連している。重度の低血圧症および他の心血管性副作用が、 - 作用薬を投与した乳幼児において報告されている。

【0010】

IOP低下剤と組み合わせた非選択的PDE阻害剤の使用は、数年前に例えば欧州特許第0583821号および米国特許第5,079,253号で提案された。しかし、非選択的PDE阻害剤は副作用のリスクが存在し、光需要細胞の機能を変化させて、正常な眼の機能を妨げることさえある。どのような理由であれ、非選択的PDE阻害剤は、この目的のためにさらに開発されたことはない。正常な眼の機能を妨げることなく、または許容されない副作用を与えることなく、緑内障を有効に処置し得る処置方法に対する要請がある。

【発明の概要】

【0011】

本発明の概要

本発明は、新規の緑内障またはI型ホスホジエステラーゼに特異的な阻害剤(PDE1阻害剤)の投与によって寛解され得る高眼圧の処置または予防方法を提供する。

【0012】

一つの態様において、本発明は、緑内障または高眼圧を処置する方法であって、有効量のPDE1阻害剤を、処置を必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0013】

10

20

30

40

50

例えば、本発明は、緑内障または高眼圧を処置する方法であって、眼に適合性の担体中の治療有効量のⅠ型ホスホジエステラーゼ阻害剤(PDE 1 阻害剤)を、処置を必要とする患者の目に局所投与することを含む方法を提供する。しかし、他の方法として、処置は、全身的治療を含み得る。全身的治療は、例えば、血流に直接到達し得る処置、または、経口投与方法を含む。

【0014】

本発明は、さらに、PDE 1 阻害剤を含む、局所的に眼に使用するための医薬組成物；例えば、眼科的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて、下記の遊離形または眼科的に許容される塩形のPDE 1 阻害剤を含む、眼用溶液、懸濁液、クリーム剤または軟膏を提供する。

10

【0015】

所望により、PDE 1 阻害剤は、緑内障または高眼圧の処置に有用な第2薬物と連続して、またはそれと同時に投与されてもよい。2種の活性な薬物が投与される場合、各薬物の治療有効量は、単剤治療としての活性に必要とされる量より少なくてもよい。従って、閾値下の量(すなわち、単剤として効くために必要な量より少ない量)が、治療的に有効であるとみなされ得て、また、代替的に有効量として言及され得る。実際、異なる作用メカニズムおよび異なる副作用プロファイルを有する異なる複数の薬物を投与する利点は、薬物の一方または両方の投与量および副作用を軽減し、ならびに単剤としてのそれらの活性を増強するまたは強化することであり得る。

20

【0016】

従って、本発明は、緑内障および高眼圧から選択される状態を処置する方法であって、処置を必要とする患者に、有効量の、例えば閾値下の量の、眼圧を低下させることが知られている薬物を、有効量の、例えば閾値下の量のPDE 1 阻害剤と、眼圧を低下させることが知られている薬物の量とPDE 1 阻害剤の量を組み合わせて状態を処置するのに有効なものとするように、同時に(concomitantly)、一緒に(simultaneously)、または連続して投与することを含む方法を提供する。一つの態様において、薬物の一方または両方が眼に局所投与される。従って、本発明は、有効量のPDE 1 阻害剤と同時に、一緒に、または連続して、減らした用量の眼圧を低下させることが知られている薬物を投与することによって、緑内障または高眼圧の処置の副作用を減らす方法を提供する。しかし、局所投与以外の方法、例えば全身的治療的投与もまた利用してよい。

30

【0017】

さらなる態様において、本発明は、有効量のプロスタグランジンアナログ、例えばピマトプロストを、有効量のPDE 1 阻害剤と同時に、一緒にまたは連続して、必要とする患者の眼に投与することによって、睫毛を延長させるまたは成長を増進する方法を提供する。

【0018】

本発明は、さらに、PDE 1 阻害剤、および、眼圧を低下させることが知られている薬物を含む、局所眼用医薬組成物を提供する。

【0019】

PDE 1 阻害剤は、所望により下記のPDE 1 阻害剤から選択される。例えば、PDE 1 阻害剤は、次に示すものから選択され得る：

40

遊離形、塩形またはプロドラッグ形のC₂ - ₉ アルキルまたはC₃ - ₉ シクロアルキルまたは所望により置換されたヘテロアリールアルキルまたは置換アリールアルキルにより1位または2位で置換された7, 8 - ジヒドロ - [1 Hまたは2 H] - イミダゾ[1, 2 -]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4(5 H) - オン類あるいは7, 8, 9 - トリヒドロ - [1 Hまたは2 H] - ピリミド[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4(5 H) - オン類(以後、PDE 1 阻害剤と記載。例えば下記のPDE 1 阻害剤)、あるいは、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の1, 3, 5 - 置換6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - i /]ピリミジン - 7 - オン類；あるいは置換イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - オン、例えば(6 a R, 9 a S) - 2 - (ピフェニル

50

- 4 - イルメチル) - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル) - シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン、(6 a R, 9 a S) - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2, 3 - ビス(フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン、5' - メチル - 2', 3' - ビス(フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン - 1, 7' (8 H) - [3 H]イミダゾ[2, 1 - b]プリン] - 4' (5' H) - オン、あるいは、5' - メチル - 2' - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 3' - (フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン - 1, 7' (8' H) - [3 H]イミダゾ[2, 1 - b]プリン] - 4' (5' H) - オン；

あるいは、ホスホジエステラーゼ 1 (P D E 1) 活性、とりわけ P D E 1 B 活性を選択的に阻害し、そして緑内障または高眼圧の処置に有用である他の化合物。

10

【0020】

P D E 1 阻害剤と組み合わせて使用するための所望の追加的薬物(複数の場合を含む)は、例えば、上記の段落 0008 に記載された既存の薬物から選択され得る。例えば、本発明は、P D E 1 阻害剤、および、(i) プロスタノイド類、ウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロストまたはビマトプロスト；(ii) α_1 - アドレナリン作用薬、例えばプリモニジン、アブラクロニジンまたはジピペフリン；および(iii) ムスカリン作用薬、例えばピロカルピンから選択される 1 種の薬物を含む医薬組成物を提供する。例えば、本発明は、眼科的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて、遊離形または眼科的に許容される塩形のビマトプロスト、アブリモニジン(abrimonidine)、プリモニジン、チモロールまたはそれらの組み合わせと共に P D E - 1 阻害剤を含む眼用製剤を提供する。しかし、組み合わせを選択するのに加えて、当業者は、適切な受容体サブタイプ選択的作用薬または拮抗薬を選択し得る。例えば、 α_1 - アドレナリン作用薬においては、 α_1 - アドレナリン受容体について選択的な作用薬、あるいは、 α_2 - アドレナリン受容体について選択的な作用薬、例えばプリモニジンなどを選択し得る。 α_1 - アドレナリン受容体拮抗薬においては、適切な治療適用に応じて、 α_1 または α_2 または α_3 の何れかについて選択的な拮抗薬を選択し得る。また、特定の受容体サブタイプ、例えば M_1 - M_5 について選択的なムスカリン作用薬を選択し得る。

20

【0021】

P D E 1 阻害剤は、眼用溶液、クリーム剤または軟膏を含む眼用組成物の形態で投与され得る。眼用組成物は、さらに眼圧低下剤を含んでもよい。

30

【0022】

また、他の例において、開示された P D E - 1 阻害剤は、閾値下の量の、ビマトプロスト眼用溶液、プリモニジン酒石酸塩眼用溶液またはプリモニジン酒石酸塩 / チモロールマレイン酸塩眼用溶液であり得る眼圧低下剤と組み合わせてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の詳細な説明

本発明の方法に使用するための化合物

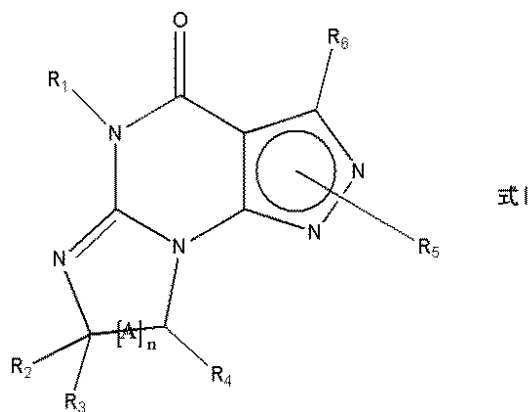
記載された例および示された図は、例示的なものであり、請求項の範囲または請求項の構成を限定するものと読むべきではない。

40

【0024】

一例において、本明細書に記載される処置方法に使用するための P D E 1 阻害剤は、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式 I：

【化 1】



10

[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 が共にメチルであるか、あるいは、 R_2 が 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；

あるいは

R_2 は H であり、 R_3 および R_4 が一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成する (好ましくは R_3 および R_4 が共に *cis* 配置を有し、例えば R_3 および R_4 を有する炭素がそれぞれ R および S 配置を有する)；

20

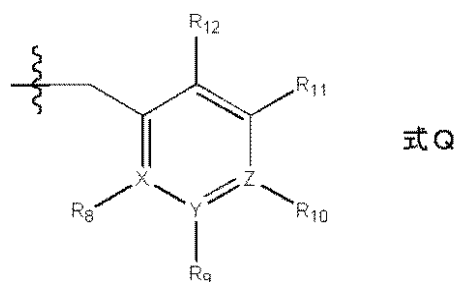
【0025】

(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、

あるいは

R_5 は、式 I のピラゾロ部分の一個の窒素に結合しており、式 Q：

【化 2】



30

{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、

40

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る。

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

の部分であり；

(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

50

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 $-C(R_{13}R_{14})-$ 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。]

の7,8-ジヒドロ-[1Hまたは2H]-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン類または7,8,9-トリヒドロ-[1Hまたは2H]-ピリミド[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン類である。

【0026】

本発明は、さらに、下記の式IのPDE1阻害剤の使用を提供する:

遊離形または塩形の、

1.1 R_1 がメチルであり、 $n = 0$ である式IのPDE1阻害剤;

1.2 R_4 がHまたは C_{1-4} アルキルであり、 R_2 および R_3 の少なくとも一方が低級アルキルであり、その結果、 R_3 を有する炭素がキラルであるとき、それはR配置を有し、例えば R_2 および R_3 の双方がメチルであるか、または一方が水素であり他方がイソプロピルである式Iまたは1.1のPDE1阻害剤;

1.3 R_4 がHであり、 R_2 および R_3 の少なくとも一方がアリールアルコキシである式Iまたは1.1のPDE1阻害剤;

1.4 R_1 がメチルであり、 R_2 、 R_3 および R_4 がHであり、 $n = 1$ であり、 R_{13} および R_{14} が独立してHまたは C_{1-4} アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル)である、式IのPDE1阻害剤;

1.5 R_2 がHであり、 R_3 および R_4 が一体となってトリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成し、cis配置を有し、好ましくは R_3 および R_4 を有する炭素がそれぞれRおよびS配置を有する式Iまたは1.1のPDE1阻害剤;

1.6 R_5 が、例えばハロアルキルでパラ置換されている置換ヘテロアリールメチルである式I、1.1または1.5のPDE1阻害剤;

1.7 R_5 が式Qの部分であり、ここで R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} がHであり、 R_{10} がフェニルである式I、1.1、1.2、1.3、1.4または1.5のPDE1阻害剤;

1.8 R_5 が式Qの部分であり、ここで R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} がHであり、 R_{10} がピリジルまたはチアジアゾリルである式I、1.1、1.2、1.3、1.4または1.5のPDE1阻害剤;

1.9 R_5 が式Qの部分であり、ここで R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} が独立してHまたはハロゲンであり、 R_{10} がハロアルキルである式I、1.1、1.2、1.3、1.4または1.5のPDE1阻害剤;

【0027】

1.10 R_5 が式Qの部分であり、ここで R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} が独立してHであり、 R_{10} がアルキルスルホニルである式I、1.1、1.2、1.3、1.4または1.5のPDE1阻害剤;

1.11 R_5 がピラゾロ環の2位の窒素で結合している、上記の何れかの式のPDE1阻害剤;

1.12 R_6 がベンジルである、上記の何れかの式のPDE1阻害剤;

1.13 R_6 がフェニルアミノまたはフェニルアルキルアミノ(例えばベンジルアミノ)である、上記の何れかの式のPDE1阻害剤;

1.14 R_6 がフェニルアミノである、上記の何れかの式のPDE1阻害剤;

1.15 X、YおよびZが全てCである、上記の何れかの式のPDE1阻害剤;

1.16 X、YおよびZが全てCであり、 R_{10} がフェニルまたは2-ピリジルである

10

20

30

40

50

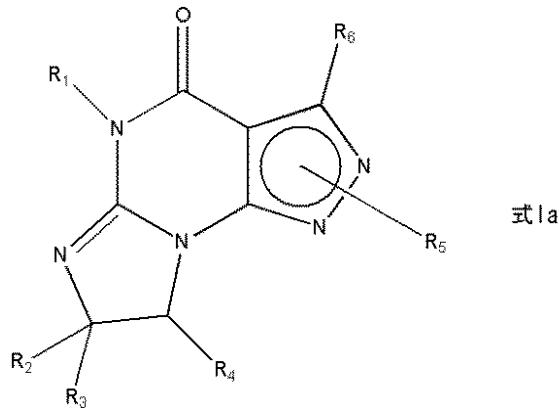
、上記の何れかの式の P D E 1 阻害剤；および / または

1.17 ホスホジエステラーゼ(例えば P D E 1、特に P D E 1 B)が介在する c G M P 加水分解を、固定化金属アフィニティー粒子試薬 P D E アッセイ、例えば実施例 1 に記載されたアッセイにおいて、例えば 1 μ M 未満の、好ましくは 25 n M 未満の I C ₅₀ で阻害する化合物である、上記の何れかの式の P D E 1 阻害剤。

【0028】

例えば、P D E 1 阻害剤は、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式 Ia:

【化 3】



10

[式中、

20

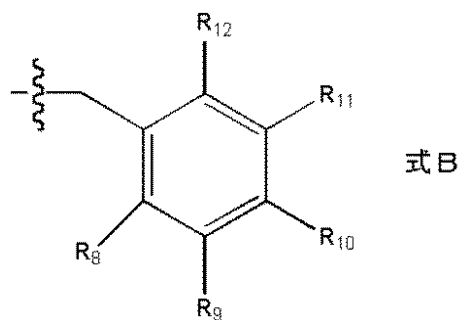
(i) R₁ は、H または C₁ - 4 アルキル [例えばメチル] であり；

(ii) R₄ は H であり、R₂ および R₃ は、独立して、H または C₁ - 4 アルキル [例えば R₂ および R₃ は共にメチルであるか、あるいは、R₂ は H であり、R₃ はイソプロピルである。]、アリール、またはアリールアルキルであるか；

あるいは、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 [好ましくは、R₃ および R₄ は c i s 配置を有し、例えば R₃ および R₄ を有する炭素はそれぞれ R 配置および S 配置を有する。]；

(iii) R₅ は、式 Ia のピラゾロ部分における 1 個の窒素に結合しており、式 B：

【化 4】



30

{ 式中、

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；

40

R₁₀ 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))、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またはヘテロアリールカルボニルである。}

の置換ベンジルであり；

(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、アリールアルキルアミノ、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 -

50

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]である。]

の7, 8 - ジヒドロ - [1 Hまたは2 H] - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - オン類を含む。

【0029】

本発明は、さらに、下記の式IaのPDE1阻害剤の使用を提供する：

遊離形または塩形の、

2.1： R₁がメチルである式IaのPDE1阻害剤；

2.2： R₃を有する炭素がキラルであるとき、それがR配置を有するように、R₄がHであり、少なくとも1個のR₂およびR₃が低級アルキルである、例えばR₂およびR₃が共にメチルであるか、あるいは、一方が水素であり、他方がイソプロピルである、式Iaまたは2.1のPDE1阻害剤；

2.3： R₂がHであり、R₃およびR₄が、一体となってcis配置を有するトリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し、好ましくはR₃およびR₄を有する炭素がそれぞれR配置およびS配置を有する、式Iaまたは2.1のPDE1阻害剤；

2.4： R₅が式Bの部分であり、ここで、R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂がHであり、R₁₀がフェニルである式Ia、2.1、2.2または2.3のPDE1阻害剤；

2.5： R₅が式Bの部分であり、ここで、R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂がHであり、R₁₀がピリジルまたはチアジアゾリルである、式Ia、2.1、2.2または2.3のPDE1阻害剤；

2.6： R₅がピラゾロ環の2位の窒素に結合している、式Ia、2.1、2.2、2.3、2.4または2.5のPDE1阻害剤；

2.7： R₆がベンジルである式Ia、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5または2.6のPDE1阻害剤；

2.8： R₆がフェニルアミノまたはフェニルアルキルアミノ(例えばベンジルアミノ)である式Ia、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5または2.6のPDE1阻害剤；および/または

2.9： ホスホジエステラーゼ(例えばPDE1、特にPDE1B)が介在するcGMP加水分解を、固定化金属アフィニティー粒子試薬PDEアッセイ、例えば実施例1に記載されたアッセイにおいて、例えば1 μM未満の、好ましくは25 nM未満のIC₅₀で阻害する化合物である、式Ia、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7または2.8のPDE1阻害剤。

【0030】

他の態様において、PDE1阻害剤は、遊離形または塩形の、

(i) R₁がメチルであり；

(ii) R₂、R₃およびR₄がHであり；

(iii) n = 1であり、R_aおよびR_bが独立してHまたはメチルであり；

(iv) R₅が式Qの部分であり、ここで、R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂がHであり、R₁₀がフェニル、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)であり；

(v) R₆が、ベンジル、フェニルアミノまたはベンジルアミノである；

式Iの化合物である。

【0031】

他の態様において、PDE1阻害剤は、遊離形または塩形の、

(i) R₁がメチルであり；

(ii) n = 0であり；

(iii) R₂がHであり、R₃およびR₄が、一体となってトリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか[好ましくはR₃およびR₄を有する炭素がそれぞれRおよびS配置を有する。]；あるいは、少なくとも1個のR₂およびR₃がメチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、R₄がHであるか；あるいは、R₂およびR₃がHであり、

R_4 が C_{1-4} アルキルであり；

(iv) R_5 が、例えばハロアルキルでパラ位で置換されている置換ヘテロアリールメチルであるか；あるいは、 R_5 は式 Q の部分であり、ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} が、H またはハロゲンであり、 R_{10} が、ハロアルキル、フェニル、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)であり；

(v) R_6 が、ベンジル、フェニルアミノまたはベンジルアミノである；

式 I の化合物である。

【0032】

他の態様において、PDE1 阻害剤は、遊離形または塩形の、

(i) R_1 がメチルであり；

(ii) R_2 が H であり、 R_3 および R_4 が一体となってトリ-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 を有する炭素がそれぞれ R および S 配置を有する。]；あるいは、 R_2 および R_3 がそれぞれメチルであり、 R_4 が H であるか；あるいは、 R_2 および R_4 が H であり、 R_3 がイソプロピルであり[好ましくは R_3 を有する炭素が R 配置を有する。]；

(iii) R_5 が式 B の部分であり、ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} が H であり、 R_{10} が、ハロアルキル、フェニル、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)であり；

(iv) R_6 が、ベンジル、フェニルアミノまたはベンジルアミノである；

式 Ia の化合物である。

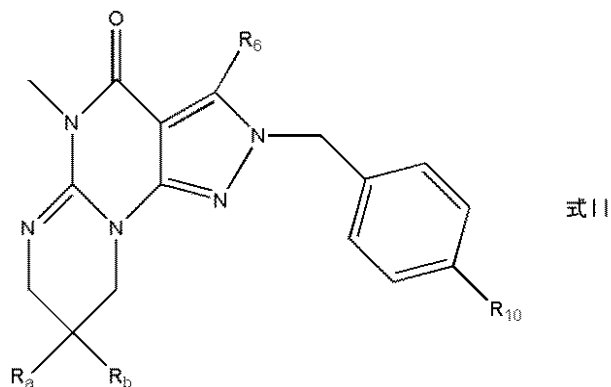
【0033】

他の態様において、PDE1 阻害剤は、次の段落に記載された種々の式から選択され得る。

【0034】

例えば、PDE1 阻害剤は、式 II、III および IV の化合物、すなわち、遊離形または塩形の、式 II：

【化 5】



式II

[式中、

R_a および R_b は、独立して、H または C_{1-4} アルキルであり；

R_6 は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

R_{10} は、フェニル、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)である。]

の化合物；

【0035】

遊離形または塩形の、式 III：

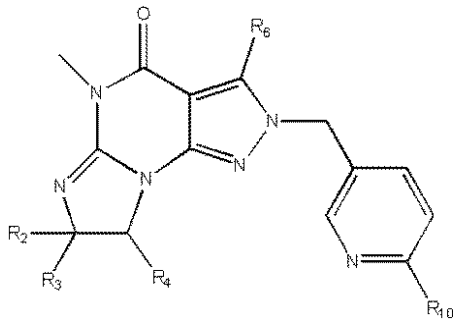
10

20

30

40

【化 6】



式III

10

[式中、

R₂ はHであり、R₃ および R₄ は一体となってトリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか[好ましくはR₃ および R₄ を有する炭素がそれぞれRおよびS配置を有する。] ; あるいは、少なくとも1個のR₂ および R₃ は、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、R₄ はHであるか ; あるいは、R₂ および R₃ はHであり、R₄ はC₁ - 4 アルキルであり ;

R₆ は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり ;

R₁₀ は、ハロアルキル、フェニル、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)である。]

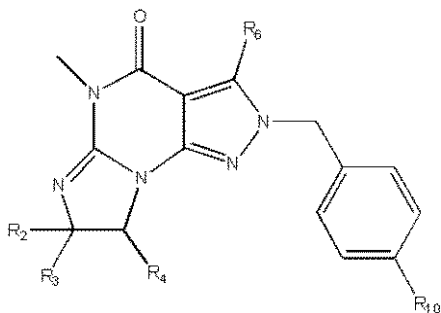
の化合物 ;

20

【0036】

遊離形または塩形の、式IV :

【化 7】



式IV

30

[式中、

R₂ は、Hであり、R₃ および R₄ は一体となってトリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか[好ましくはR₃ および R₄ を有する炭素がそれぞれRおよびS配置を有する。] ; あるいは、少なくとも1個のR₂ および R₃ が、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、R₄ はHであるか ; あるいは、R₂ および R₃ はHであり、R₄ はC₁ - 4 アルキルであり ;

R₆ は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり ;

R₁₀ は、フェニル、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)である。]

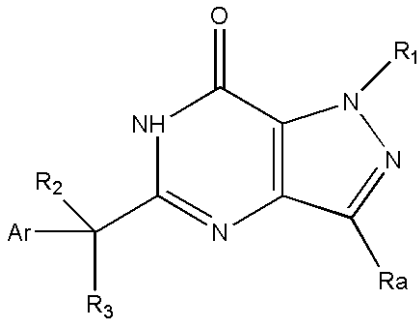
40

の化合物を含む。

【0037】

好ましい態様において、本明細書に記載された処置方法に使用するためのPDE1阻害剤は、式V :

【化 8】



(V)

10

[式中、

R_a は、メチルまたは C₂ - C₆ アルキルであり；R₁ は、H または C₁ - C₄ アルキルであり；

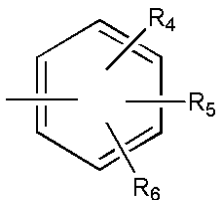
R₂ および R₃ はそれぞれ、H および C₁ - C₄ アルキルから独立して選択されるか、あるいは、R₂ は H または C₁ - C₄ アルキルであり、R₃ は OH、C₂ - C₄ アルカノイルオキシまたはフルオロであるか、あるいは、R₂ および R₃ が一体となって C₂ - C₆ アルキレンを表すか、あるいは、R₂ および R₃ がそれらが結合している炭素と一体となってカルボニル基を表す；

【0038】

20

Ar は、(a)

【化 9】



{式中、

R₄、R₅ および R₆ はそれぞれ、

H、

C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルコキシ - Z - 、

ハロ、

ハロ(C₁ - C₄)アルキル、

所望によりハロ、C₁ - C₄ アルキルおよび C₁ - C₄ アルコキシからそれぞれ独立して選択される、3 個までの置換基によって置換されているフェノキシ、

ニトロ、

ヒドロキシ、

ヒドロキシ - Z - 、

C₂ - C₄ アルカノイル、

アミノ、

アミノ - Z - 、

(C₁ - C₄ アルキル)NH、(C₁ - C₄ アルキル)₂N - 、(C₁ - C₄ アルキル)NH - Z - 、(C₁ - C₄ アルキル)₂N - Z - 、

- COOH、

- Z - COOH、

30

40

50

- COO(C₁ - C₄ アルキル)、
 - Z - COO(C₁ - C₄ アルキル)、
 C₁ - C₄ アルカンスルホンアミド、
 C₁ - C₄ アルカンスルホンアミド - Z - 、
 ハロ(C₁ - C₄) アルカンスルホンアミド、
 ハロ(C₁ - C₄) アルカンスルホンアミド - Z - 、
 C₁ - C₄ アルカンアミド、
 C₁ - C₄ アルカンアミド - Z - 、
 HOOC - Z - NH - 、
 HOOC - Z - NH - Z - 、

10

(C₁ - C₄ アルキル) OOC - Z - NH - 、
 (C₁ - C₄ アルキル) OOC - Z - NH - Z - 、
 C₁ - C₄ アルキル - NH - SO₂ - NH - 、
 C₁ - C₄ アルキル - NH - SO₂ - NH - Z - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)₂ - N - SO₂ - NH - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)₂ - N - SO₂ - NH - Z - 、
 C₁ - C₄ アルコキシ - CH = CH - Z - CONH - 、
 C₁ - C₄ アルコキシ - CH = CH CONH - 、
 C₁ - C₄ アルキル - SO₂ - N(C₁ - C₄ アルキル) - 、
 C₁ - C₄ アルキル - SO₂ - N(C₁ - C₄ アルキル) - Z - 、
 (C₁ - C₄ アルキル) NH - Z - SO₂ - NH - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)₂ N - Z - SO₂ - NH - 、
 (C₁ - C₄ アルキル) NH - Z - SO₂ - NH - Z - 、
 (C₁ - C₄ アルキル)₂ N - Z - SO₂ - NH - Z - 、

20

所望によりハロ、C₁ - C₄ アルキルおよびC₁ - C₄ アルコキシからそれぞれ独立して選択される、3個までの置換基によって環が置換されているベンゼンスルホンアミド、

C₁ - C₄ アルカノイル - N(C₁ - C₄ アルキル) - 、
 C₁ - C₄ アルカノイル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Z - 、
 C₁ - C₄ アルコキシカルボニル - CH(CH₂OH)NH SO₂ - 、
 - SO₃H、
 - SO₂NH₂、
 H₂NOC - CH(CH₂OH) - NH SO₂ - 、
 HOOC - Z - O - 、ならびに、
 (C₁ - C₄ アルキル) OOC - Z - O -

30

から独立して選択されるか、

【0039】

あるいは、所望により、R₄、R₅およびR₆の1個がG - Het基であり、その他のR₄、R₅およびR₆が独立して上に挙げたR₄、R₅およびR₆置換基から選択されるものであり、

ZはC₁ - C₄ アルキレンであり、

40

Gは、直接結合、Z、O、- SO₂NH - 、SO₂または- Z - N(C₁ - C₄ アルキル) SO₂ - であり、

Hetは、1、2、3もしくは4個の窒素ヘテロ原子；または、1もしくは2個の窒素ヘテロ原子および1個の硫黄ヘテロ原子または1個の酸素ヘテロ原子を含む5員または6員のヘテロ環基であるか；あるいは、ヘテロ環基はフラニルまたはチオフェニルであり；ここで、Het基は、飽和であるか、または部分的もしくは完全に不飽和であり、所望により3個までの置換基によって置換されており、各置換基は、C₁ - C₄ アルキル、オキソ、ヒドロキシ、ハロおよびハロ(C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される。}

であるか；

【0040】

50

あるいは、(b) 次を示す二環式基：

ベンゾジオキサニル、
 ベンゾジオキサニル、
 ベンゾイミダゾリル、
 キノリニル、
 インドリル、
 キナゾリニル、
 イソキノリニル、
 ベンゾトリアゾリル、
 ベンゾフラニル、
 ベンゾチオフエニル、
 キノキサリニル、または
 フタラジニル

10

の何れか 1 つであり、

ここで、二環式 Ar 基は、ベンゾ環位を介して、隣接する - C(R₂ R₃) - 基に結合しており、

二環式 Ar 基のヘテロ環部分は、所望により部分的または完全に飽和であり、該基は、所望により、1 個以上の C₁ - C₄ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノおよび C₁ - C₄ アルコキシによって置換されている。]

の 1, 3, 5 - 置換 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オンまたは該化合物の薬学的に許容される塩、または該化合物もしくはその塩の薬学的に許容される溶媒和物である。

20

【0041】

例えば、本発明に使用するための PDE 1 阻害剤は、遊離形または薬学的に許容される塩形の 1, 3, 5 - 置換 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、特に式 V の化合物または下記に示す式の化合物を含む：

- 3.2 R_a が C₂ - 5 アルキル基である式 V の化合物；
- 3.3 R_a が C₂ - 4 アルキル基である式 V の化合物；
- 3.4 R_a が C₃ アルキル基である式 V の化合物；
- 3.5 R_a がメチルである式 V の化合物；
- 3.6 R₁ が C₁ - 6 アルキル基である式 V、3.2、3.3、3.4 または 3.5 の化合物；
- 3.7 R₁ が C₁ - 3 アルキル基である上記の何れかの式の化合物；
- 3.8 R₁ がメチル基である上記の何れかの式の化合物；
- 3.9 R₂ が H である上記の何れかの式の化合物；

30

【0042】

- 3.10 R₃ が H である上記の何れかの式の化合物；
- 3.11 R₄、R₅ および R₆ が独立して H、(C₁ - 4 アルキル)₂N -、C₁ - 4 アルカンスルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミドから選択される上記の何れかの式の化合物；
- 3.12 R₄、R₅ および R₆ が独立して H、ジエチルアミノ、メタンスルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミドから選択される上記の何れかの式の化合物；
- 3.13 Ar が 4 - ジエチルアミノフェニルである上記の何れかの式の化合物；
- 3.14 Ar が 2 - メタンスルホンアミドフェニルである上記の何れかの式の化合物；
- 3.15 Ar が 4 - ベンゼンスルホンアミドフェニルである上記の何れかの式の化合物；
- 3.16 R₄、R₅ および R₆ の 1 つが (C₁ - 4 アルキル)₂N - であり、R₄、R₅ および R₆ の他の 2 つが H である上記の何れかの式の化合物；
- 3.17 R₄、R₅ および R₆ の 1 つがジエチルアミノであり、R₄、R₅ および R₆ の他の 2 つが H である上記の何れかの式の化合物；

40

50

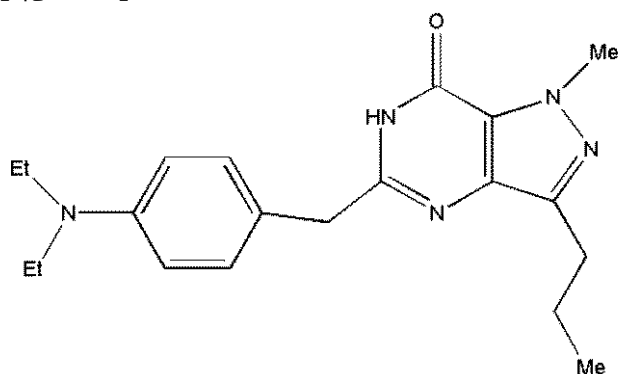
3.18 R_a がメチルである上記の何れかの式の化合物；

3.19 R_a が $C_2 - C_6$ アルキルである上記の何れかの式の化合物；

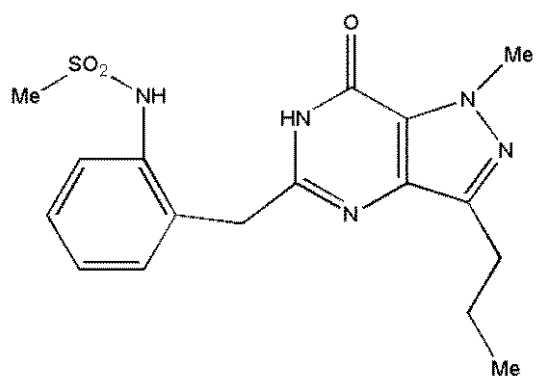
【0043】

3.20 下記：

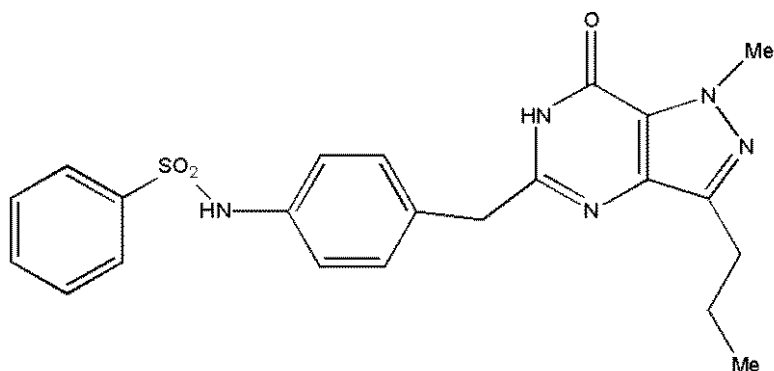
【化10】



10



20

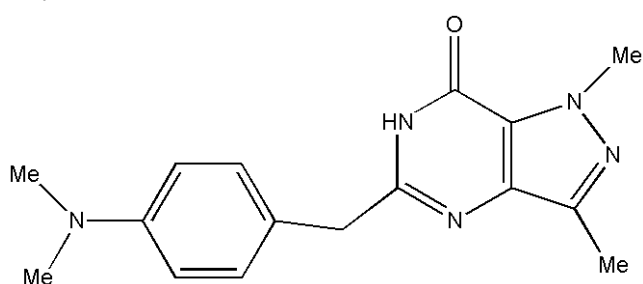


30

から選択される化合物である、上記の何れかの式の化合物；

3.21

【化11】



40

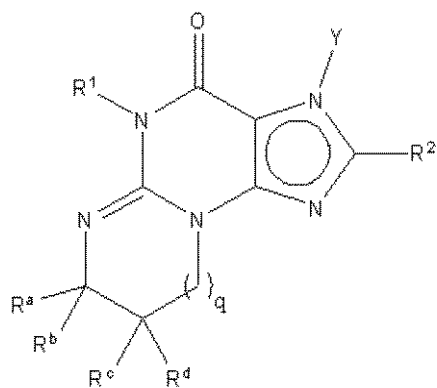
の化合物である、上記の何れかの式の化合物；

50

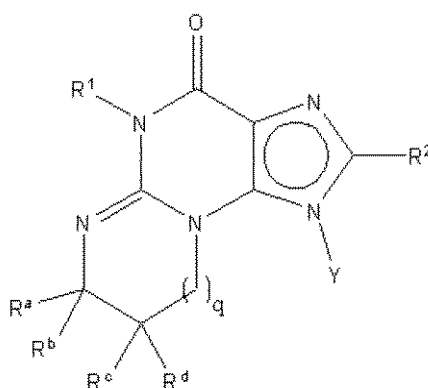
3.2.2 ホスホジエステラーゼ(例えばPDE 1、特にPDE 1B)が介在するcGMP加水分解を、固定化金属アフィニティー粒子試薬PDEアッセイ、例えば下記の実施例1に記載されたアッセイにおいて、例えば1 μ M未満の、好ましくは25 nM未満のIC₅₀で阻害する化合物である、遊離形または薬学的に許容される塩形の1,3,5-置換6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンである化合物、例えば式Vまたは3.2~3.21の何れかの化合物。

【0044】

他の態様において、本明細書に記載された処置方法に使用するためのPDE 1阻害剤は、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の式VIIaまたはVIIb:



式 VIIa



式 VIIb

[式中、

i) $q = 0, 1$ または 2 であり;

ii) R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、それぞれ独立して、H、アルキル、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基であり、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d のアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1~5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^3 部分で置換されており、 R^3 部分はそれぞれ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノ基からなる群から独立して選択され; ここで、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1~5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^4 部分で置換されており、 R^4 部分はそれぞれ、ハロ、所望により置換されたアリール(例えばフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル、ピロリル)、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル(例えばピロリジニル、モルホリン-4-イル、ピロール-1-イル)、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-OCF_3$ 、アシルオキシ、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 基、 R^1 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合した2個の水素が置換されている場合はカルボニル、および、 R^1 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合した2個の水素が置換されている場合は $=CR^8R^9$ からなる群から独立して選択され、

ここで、上記の R^3 および R^4 部分のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1~5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^{12} 部分で置換されており、 R

10

20

30

40

50

^{1 2} 部分はそれぞれ、ハロ、フェニル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、 $-O-CF_3$ 、アシルオキシ、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 基、 R^3 または R^4 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合している 2 個の水素が置換されている場合はカルボニル、および、 R^3 または R^4 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同じ炭素原子に結合している 2 個の水素が置換されている場合は $=CR^8R^9$ からなる群から独立して選択されるか；

あるいは、

iii) R^a および R^b は、その両方が結合している炭素と一体となって、4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^c および R^d は、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基であるか；

あるいは、

iv) R^a および R^c は、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^b および R^d は、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基であり、好ましくは、 R^a および R^c は共に *cis* 配置を有し、例えば、 R^a および R^c を有する炭素が、それぞれ *R* 配置および *S* 配置を有し；

【0045】

v) R^2 は、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミノスルホニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニルまたはアルキルアミノカルボニル基であり、

ここで、 R^2 のアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^{13} 部分で置換されており、 R^{13} 部分はそれぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アリール(例えばフェニル、ナフチル)、ヘテロアリール(例えば 1H-イミダゾール-2-イル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル(例えばピロリジン-1-イル)、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択され、

ここで、 R^{13} のアリール基は、それぞれ独立して、非置換であるか、あるいは、1～5個の独立して選択される同一であっても異なってもよい R^4 部分で置換されており；

vi) Y は、Hであるか、あるいは、(i) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基、または、(ii) ハロ、アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3個の部分で置換されているアリール基、で置換されているアルキル基であり；

vii) R^8 は、それぞれ独立して、H、アルキルまたはアリールであり；

viii) R^9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリールまたは $-NR^{10}R^{11}$ であり；

ix) R^{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

ここで、 R^{10} のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、独立して、1～5個の同一であっても異なってもよい R^{14} 部分で置換されており、 R^{14} 部分はそれぞれ、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ および $-C(O)NR^8R^8$ からなる群から独立して選択され；

x) R^{11} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

ここで、 R^{11} のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルはそれぞれ、非置換であるか、あるいは、独立して、1～5個の同一で

10

20

30

40

50

あっても異なっているとしてもよい R^{1-4} 部分で置換されている。]
 の置換イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オンである。

【0046】

本発明は、さらに、下記に示す遊離形または塩形の式VIIaまたはVIIbのPDE1阻害剤の使用を提供する：

4.1： $q = 0, 1$ または 2 である、式VIIaまたはVIIbのPDE1阻害剤；

4.2： $q = 0$ である、式VIIaまたはVIIbのPDE1阻害剤；

4.3： R^1 がアルキルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1または4.2のPDE1阻害剤；

4.4： R^1 がメチルである式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.2のPDE1阻害剤；

4.5： R^a および R^c が、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、4～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^b および R^d が、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基である、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.4のPDE1阻害剤；

4.6： R^a および R^c が、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、5員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^b および R^d がそれぞれ独立してHである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.4のPDE1阻害剤；

4.7： R^a および R^b が、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、5員のヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^c および R^d がそれぞれ独立してHである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.4のPDE1阻害剤；

4.8： R^2 がアルキルまたはハロアルキルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.7のPDE1阻害剤；

4.9： R^2 がピフェニル-4-イルメチルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.7のPDE1阻害剤；

【0047】

4.10： R^2 がベンジルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.7のPDE1阻害剤；

4.11： R^2 がシクロペンチルメチルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.7のPDE1阻害剤；

4.12： R^2 がシクロプロピルメチルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.7のPDE1阻害剤；

4.13： Yがベンジルである、式VIIaまたはVIIbまたは4.1～4.12のPDE1阻害剤；および/または

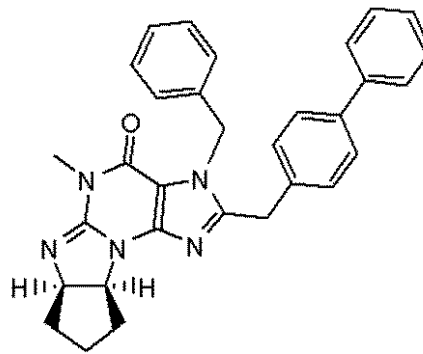
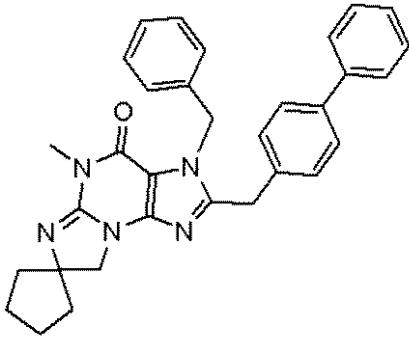
4.14： 下記：

10

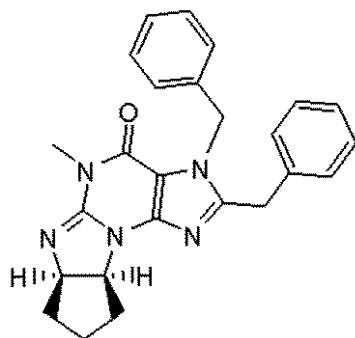
20

30

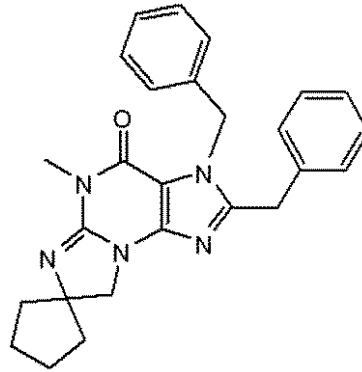
【化 1 3】



10



および

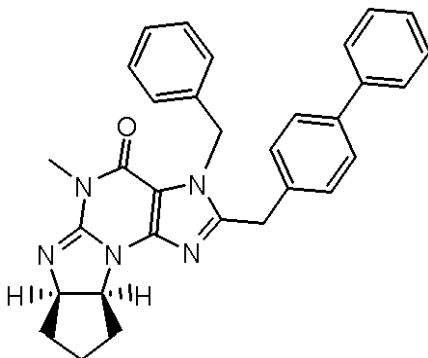


20

から選択される化合物である、上記の何れかの式の P D E 1 阻害剤；

4.15：

【化 1 4】



30

である、上記の何れかの式の P D E 1 阻害剤；

4.16： ホスホジエステラーゼ(例えば P D E 1、特に P D E 1 B)が介在する c G M P 加水分解を、固定化金属アフィニティー粒子試薬 P D E アッセイ、例えば下記の実施例 1 に記載されたアッセイにおいて、例えば 1 μ M 未満の、好ましくは 25 n M 未満の I C₅₀ で阻害する化合物である、遊離形または薬学的に許容される塩形の置換イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - オンである P D E 1 阻害剤、例えば式 VII a または 4.1 ~ 4.15 の何れかの P D E 1 阻害剤。

40

【0048】

好ましくは、式 VII a または VII b の化合物は、遊離形または薬学的に許容される塩形の (6 a R, 9 a S) - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2, 3 - ビス(フェニルメチル) - シクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン、(6 a R, 9 a S) - 2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン、5' - メチル - 2', 3' - ビス(フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン - 1, 7' (8' H) - [3 H]イミダゾ[2, 1 - b]プリン] - 4' (5' H) - オン、および、5' - メチル - 2' - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3' - (フェニルメチル)スピロ - [

50

シクロペンタン - 1,7'-(8'H) - [3H]イミダゾ[2,1-b]プリン] - 4(5'H) - オンからなる群から選択される。

【0049】

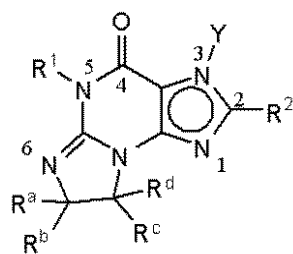
特に好ましい態様において、式VIIaの化合物は、遊離形または塩形の(6aR,9aS) - 2 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 5,6a,7,8,9,9a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(3H) - オンである。

【0050】

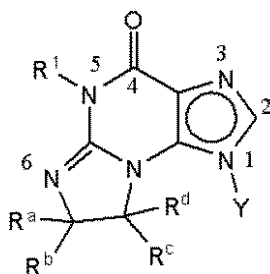
本明細書に記載された式VIIaまたはVIIbの置換イミダゾ[2,1-b]プリン - 4 - オンの番号付けを、下記に例として示す。

q = 0 において：

【化15】



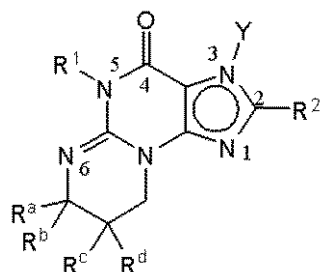
式 VIIa



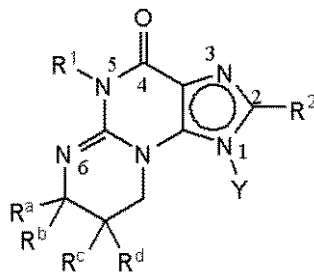
式 VIIb

q = 1 において：

【化16】



式 VIIa

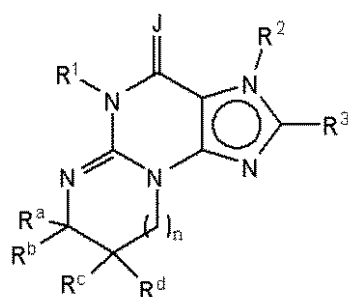


式 VIIb

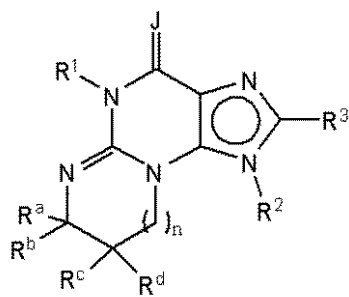
【0051】

他の態様において、本明細書に記載された処置方法に使用するためのPDE1阻害剤は、遊離形または塩形の式VIIIaまたはVIIIb：

【化17】



式 VIIIa



式 VIIIb

[式中、

- ・ J は、酸素または硫黄であり；
- ・ R¹ は、水素、アルキルであるか、あるいは、アリールまたはヒドロキシで置換されたアルキルであり；

10

20

30

40

50

・ R^2 は、水素、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルであるか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであるか、あるいは、 $-(CH_2)_m-TCOR^{20}$ (ここで、 m は 1 ~ 6 の整数であり、 T は酸素または $-NH-$ であり、 R^{20} は水素、アリール、ヘテロアリール、アルキルであるか、あるいはアリールまたはヘテロアリールで置換されたアルキルである。) であり；

・ R^3 は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アミノスルホニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルであるか、あるいは、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであり；

・ R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールを表すか；あるいは、(R^a および R^b) または (R^c および R^d) または (R^b および R^c) は、5 ~ 7 個の炭素原子の飽和環を成すか、あるいは、(R^a および R^b) が一体となって、および (R^b および R^c) が一体となって、それぞれ 5 ~ 7 個の炭素原子の飽和環を成し、各環は所望により硫黄または酸素原子を含んでもよく、各環の炭素原子は、所望により 1 個以上のアルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、または、ヒドロキシ、カルボキシもしくはアルコキシカルボニルで置換されているアルキルで置換されていてもよく；あるいは、当該飽和環は、隣接アリール環と共有している隣り合った 2 個の炭素原子を有していてもよく；

・ n はゼロまたは 1 である。]

の化合物である。

【0052】

本発明は、さらに、下記に示す遊離形または塩形の式VIIIaまたはVIIIbのPDE1阻害剤の使用を提供する：

5.1： $J = O$ である式VIIIaまたはVIIIbのPDE1阻害剤；

5.2： R^1 がアルキルである式VIIIaまたはVIIIbまたは5.1のPDE1阻害剤；

5.3： R^2 が水素、ベンジル、4-クロロベンジル、シクロヘキシルメチルまたはトリメチルアセトキシメチルである式VIIIaまたはVIIIb、5.1または5.2のPDE1阻害剤；

5.4： R^3 が水素またはアルキル、例えばメチルまたはエチルである、式VIIIaまたはVIIIb、5.1、5.2または5.3のPDE1阻害剤；

5.5： n がゼロである、式VIIIaまたはVIIIb、5.1、5.2、5.3または5.4のPDE1阻害剤；および

5.6： R^a および R^b が飽和 5 員環を形成するか、あるいは (R^b および R^c) が飽和の 5 員環、6 員環または 7 員環を形成するか、あるいは (R^a および R^b) および (R^b および R^c) がそれぞれ飽和環を成し、各環が 5 個または 6 個の炭素原子を含む、式VIIIaまたはVIIIb、5.1、5.2、5.3、5.4または5.5のPDE1阻害剤。

【0053】

本発明は、さらに、次に示すものから選択される、遊離形または塩形の式VIIIaまたはVIIIbのPDE1阻害剤の使用を提供する：

cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペンタ[4,5]イミダゾ-[2,1-b]プリン-4-オン；

7,8-ジヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)-3H-イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン；

cis-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)-3H-ベンゾイミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン；

5,7,8,9-テトラヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)ピリミド[2,1-b]プリン-4(3H)-オン；

10

20

30

40

50

7, 8 - ジヒドロ - 8 - フェニル - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

5', 7' - ジヒドロ - 5' - メチル - 3' - (フェニルメチル)スピロ[シクロヘキサン - 1, 8' - (8 H)イミダゾ - [2, 1 - b]プリン] - 4' (3' H) - オン ;

c i s - 5, 6 a, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)インデノ[1', 2' : 4, 5]イミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5', 7' - ジヒドロ - 2', 5'ジメチル - 3' - (フェニルメチル)スピロ{シクロヘキサン - 1, 7' (8' H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン} - 4' - (3' H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7, 8 (R, S) - ペンタメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

c i s - 5, 6 a, 7, 1 1 b - テトラヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)インデノ[2', 1' : 4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

【0054】

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ[4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - (3 H) - オン ;

5' - メチル - 3' - (フェニルメチル) - スピロ[シクロペンタン - 1, 7' - (8' H) - (3' H)イミダゾ[2, 1 - b]プリン] - 4 - (5' H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7 - テトラメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5' H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 7 (R) - フェニル - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3, 7 (R) - ビス(フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

(±) - 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 - エチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

6 a (S) - 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a (R) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

6 a (R) - 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R) - イソプロピル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7 (R) - トリメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

【0055】

c i s - 7, 7 a, 8, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - シクロペンタ - [5, 6]ピリミド[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルプロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R) - (2 - メチルプロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R, S) - (メトキシカルボニル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R, S) - (1 - プロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルエチル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7, 8 (R, S) - ペンタメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2, 5, 7, 9 (R, S) - ペンタメチル - 3 - (フェニルメチル) - ピリミド[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

5, 6 a (S), 7, 8, 9, 9 a (R) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

【0056】

c i s - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

5', 7' - ジヒドロ - 2', 5' - ジメチル - 3' - (フェニルメチル)スピロ[シクロヘキサン - 1, 8 - (8 H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン] - 4 - (3' H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロヘプタ - [6, 7]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

c i s - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - (5 H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

c i s - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

【0057】

c i s - 5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

2', 5' - ジメチル - スピロ{シクロペンタン - 1, 7' - (8' H) - (3' H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン} - 4' (5' H) - オン;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R) - (1 - メチルエチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7 - テトラメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルエチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

6 a (R), 7, 8, 9, 10, 10 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

5', 7' - ジヒドロ - 2', 5' - ジメチルスピロ{シクロヘキサン - 1, 7 - (8' H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン} - 4' (3' H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ[4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - チオン;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - チオン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - クロロフェニルメチル)シクロペンタ[4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

【0058】

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (シクロヘキシルメチル)シクロペンタ[4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (2 - ナフチルメチル

10

20

30

40

50

)シクロペンタ[4,5]-イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-ヘキサヒドロ-2,5-ジメチル-3-(4-プロモフェニルメチル)-シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-ヘキサヒドロ-2,5-ジメチル-3-(4-メトキシフェニルメチル)-シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-2,3,5-トリメチルシクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-3-(フェニルメチル)-シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-2-メチルチオ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペンタ-[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 cis-3,4,5,6a,7,8,9,9a-オクタヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-(フェニルメチル)シクロペンタ-[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-2-カルボン酸;
 cis-3,4,5,6a,7,8,9,9a-オクタヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-(フェニルメチル)シクロペンタ-[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-2-カルボン酸メチルエステル;
 cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-2-プロモ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
【0059】
 cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-2-(メチルアミノスルホニル)-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 cis-1-シクロペンチル-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチルシクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4-(1H)-オン;
 cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-3,5-ビス-(フェニルメチル)シクロペンタ(4,5)イミダゾ(2,1-b)プリン-4(3H)-オン;
 cis-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-3,5-ビス-(フェニルメチル)-3H-ベンゾイミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン;
 cis-3-シクロペンチル-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチルシクロペンタ[4,5]イミダゾ(2,1-b)プリン-4(3H)-オン;
 5'-メチル-3'-(フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン-1,7-(8'H)-(3'H)イミダゾ[2,1-b]プリン]-4-(5H)-オン;
 2',5'-ジメチル-3'-(フェニルメチル)-スピロ[シクロペンタン-1,7-(8'H)-(3'H)イミダゾ[2,1-b]プリン]-4-(5'H)-オン;
 cis-5,6a,(R)7,8,9,9a(S)-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペンタ[4,5]-イミダゾ(2,1-b)プリン-4(3H)-オン;
 cis-3-シクロペンチル-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-2,5-ジメチルシクロペンタ[4,5]イミダゾ-[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 5'-メチル-2'-トリフルオロメチル-3'-(フェニルメチル)スピロ{シクロペンタン-1,7'(8'H)-(3'H)イミダゾ[2,1-b]プリン}-4-(5'H)-オン;
【0060】
 7,8-ジヒドロ-5,7,7-トリメチル-2-トリフルオロメチル-3-(フェニルメチル)-3H-イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン;
 (+/-)-cis-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-2-トリフルオロメチル-3-(フェニルメチル)-シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)-オン;
 (+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-オクタヒドロ-2,5-ジメチル-3-(フェニルメチル)-3H-ペンタレノ[6a',1':4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン;

10

20

30

40

50

(+) - 6 a, 7, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 1, 1 1 a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - フェニルメチル - 3 H - ペンタレノ[6 a', 1' : 4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

(-) - 6 a, 7, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 1, 1 1 a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - フェニルメチル - 3 H - ペンタレノ[6 a', 1' : 4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

(+ / -) - 6 a, 7, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 1, 1 1 a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - ペンタレノ[6 a', 1' : 4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

(+) - 6 a, 7, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 1, 1 1 a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - ペンタレノ[6 a', 1' : 4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

(-) - 6 a, 7, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 1, 1 1 a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - ペンタレノ[6 a', 1' : 4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a, 1 1, 1 2, 1 3, 1 3 a - デカヒドロ - 2, 5 - ジメチル - (3 - フェニルメチル) - ナフタ[1, 8 a - d]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7 (R) - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

【 0 0 6 1 】

7 (R) - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

7 (S) - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

7 (S) - シクロヘキシル - 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - [3 - (トリメチルアセトキシ)メチル] - シクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (4 - ビリジルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - [2 - (4 - モルホリル) - エチル]シクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - [アセトキシメチル]シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5, 6 a - トリメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5, 6 a - トリメチル - 3 - (フェニルメチル) - シクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (S), 7, 8, 9, 9 a (R) - ヘキサヒドロ - 2, 5, 6 a - トリメチル - 3 - (フェニルメチル) - シクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;

c i s - 6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 2, 5, 7 - トリメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;

c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5, 6 a - トリメチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ; または

c i s - [6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 2, 5, 7 - トリメチル - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン]。

【 0 0 6 2 】

他の態様において、本明細書に記載された処置方法に使用するための P D E 1 阻害剤は、式IXaまたはIXb :

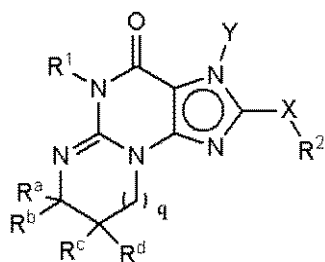
10

20

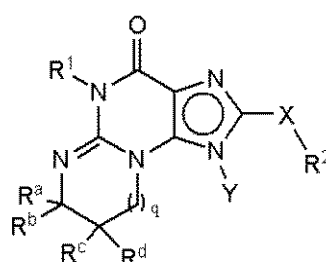
30

40

【化 18】



式 IXa



式 IXb

10

[式中、

q = 0 または 1 であり；

R¹ は、H、シクロアルキル、アルキル、R^{2 3} - アルキル - または R^{2 6} であり；R^a、R^b および R^c は、互いに独立して、それぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、R^{2 2} - アリール - または R^{2 4} - アルキル - であるか；あるいは、R^a および R^b は、その両方が結合している炭素と一体となって、4 ~ 7 員環を形成し、R^c は、H または アルキル であるか；あるいは、R^a および R^c は、それらが結合しているそれぞれの炭素と一体となって、4 ~ 7 員環を形成し、R^b は、H または アルキル であり；

【0063】

20

(i) X は結合であり；

Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；R² は、モノハロアルキル、ポリハロアルキル (ただし、それはトリフルオロメチルではない。)、アジド、シアノ、オキシイミノ、シクロアルケニル、ヘテロアリール、R^{2 2} - ヘテロアリール - または R^{2 7} - アルキル - であり；

(ii) X は結合であり；

Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；R² は、H、ハロ、- CONHR⁶、- CONR⁶R⁷、- CO₂R⁶、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、アジド、シアノ、- C=N-OR⁶、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、R^{2 6}、アミノスルホニル、アルキル または R^{2 3} - アルキル - であり；

30

(iii) X は、- O - または - S - であり；

Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；R² は、R^{2 6}、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル または R^{2 6} - アルキル - であり；

(iv) X は、- O - または - S - であり；

Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；R² は、アルキル、R^{2 6}、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル または R^{2 8} - アルキル - であり；(v) X は、- SO - または - SO₂ - であり；

40

Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；R² は、アルキル、R^{2 6}、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル または R^{2 8} - アルキル - であり；(vi) X は - NR⁸ - であり；Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；R² は、(R^{2 9})_p - アルキル -、シクロアルキル、(R^{3 0})_p - シクロアルキル -、シクロアルケニル、(R^{3 0})_p - シクロアルケニル -、ヘテロシクロアルキル または (R^{3 0})_p - ヘテロシクロアルキル - であり；(vii) X は - NR⁸ - であり；Y は、アリール - アルキル または R^{2 2} - アリール - アルキル - であり；

50

R^2 は、アルキル、 R^{26} 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは R^{31} - アルキル - であるか；

あるいは、

【0064】

(viii) X は - C - C - であり；

Y は、アリール - アルキルまたは R^{22} - アリール - アルキル - であり；

R^2 は、アルキル、 R^{26} 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたは R^{23} - アルキル - であり；

ここで、

R^6 は、H または R^7 であり；

R^7 は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり；

R^8 は、ヘテロシクロアルキルまたは R^6 であり；

R^{21} は、それぞれ独立してハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、フェニル、ニトロ、アミノスルホニル、シアノ、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、チオール、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシル、- C(O)OR³⁴、カルボキサミド、- OCF₃ およびアシルオキシからなる群から選択される、1～6個の置換基であり；

R^{22} は、それぞれ独立してアルキルおよび R^{21} からなる群から選択される、1～6個の置換基であり；

R^{23} は、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シクロアルキルまたは R^{28} であり；

R^{24} は、シクロアルキルまたは R^{26} であり；

R^{25} は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは R^{26} であり；

R^{26} は、アリール、 R^{22} - アリール - 、ヘテロアリールまたは R^{22} - ヘテロアリール - であり；

R^{27} は、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリール、 R^{22} - ヘテロアリール - 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアミノであり；

R^{28} は、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノまたは R^{25} であり；

R^{29} は、アルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノまたは R^{26} であり；

R^{30} は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノスルホニル、シアノ、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、チオール、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアシルオキシであり；

R^{31} は、シクロアルキルまたは R^{28} であり；

R^{34} は、アルキル、アリール、アラールキルまたはヘテロアリールであり；

p は、1～4である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0065】

6.1 本発明は、さらに、下記に示すものから選択される、遊離形または塩形の式IXaまたはIXbのPDE1阻害剤の使用を提供する；

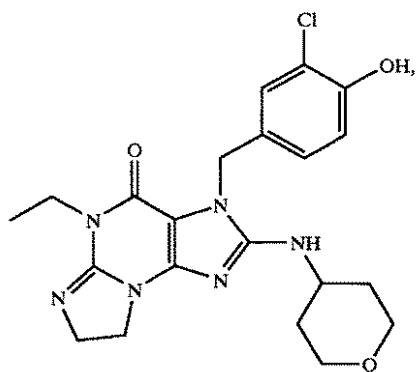
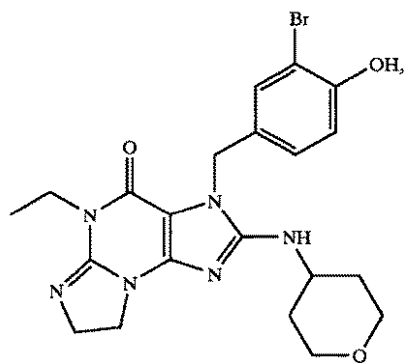
10

20

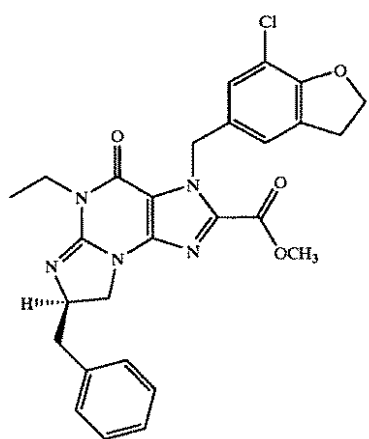
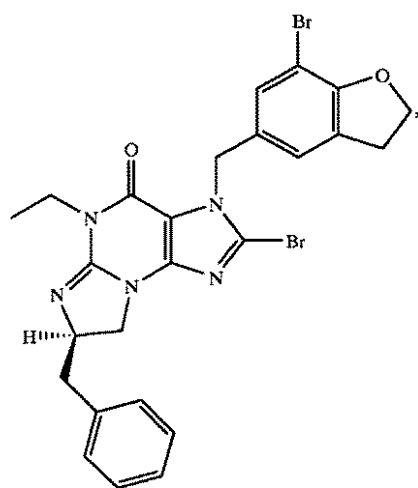
30

40

【化 19】



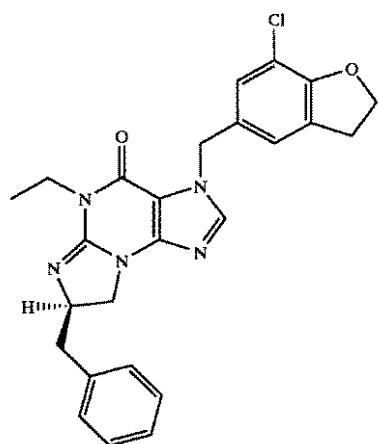
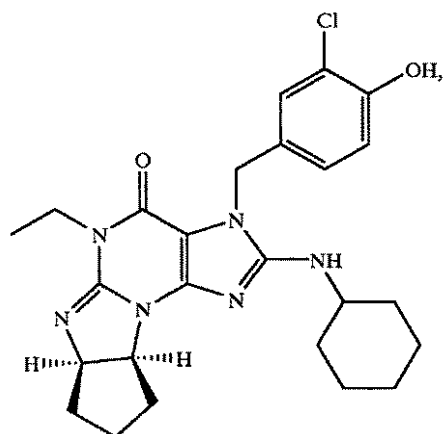
10



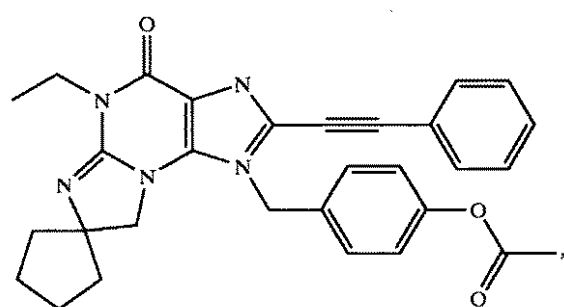
20

【 0 0 6 6 】

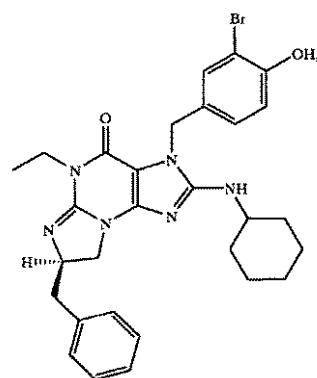
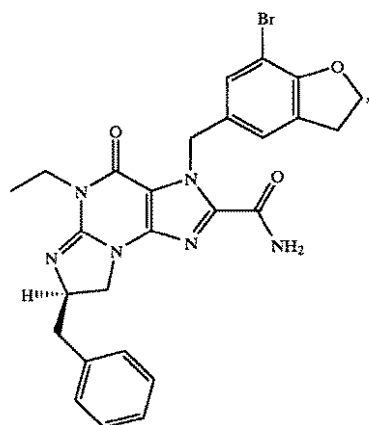
【化 2 0】



10

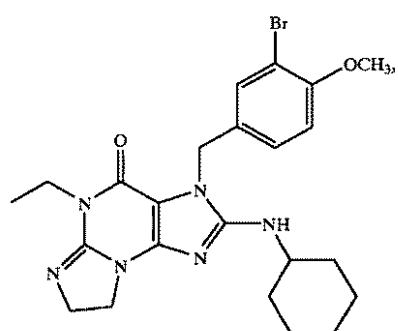


20



30

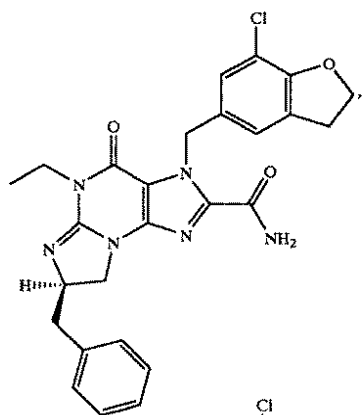
【化 2 1】



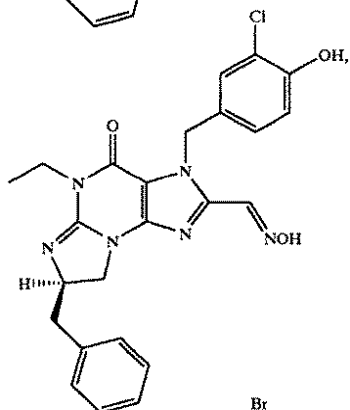
40

【 0 0 6 7】

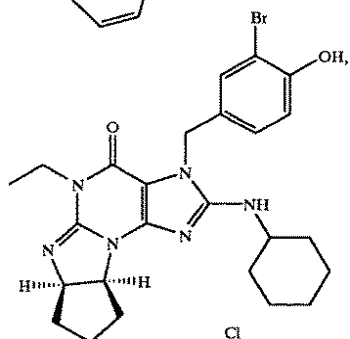
【化 2 2】



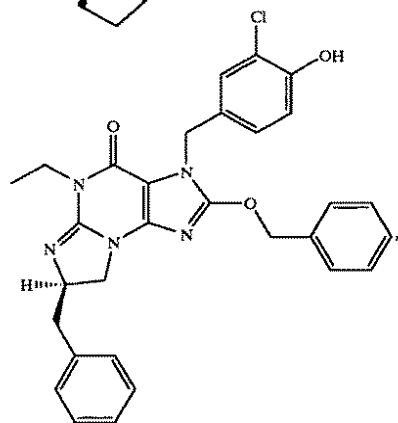
10



20



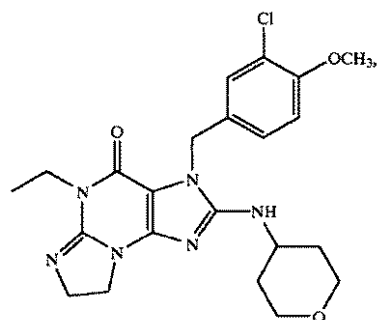
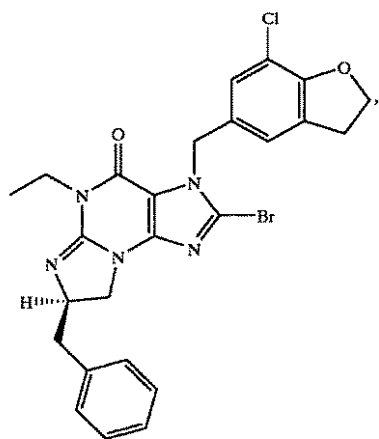
30



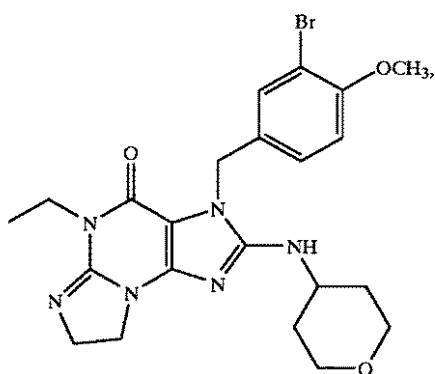
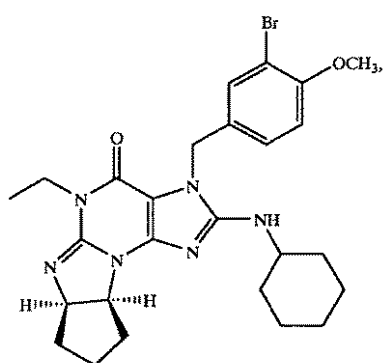
40

【 0 0 6 8 】

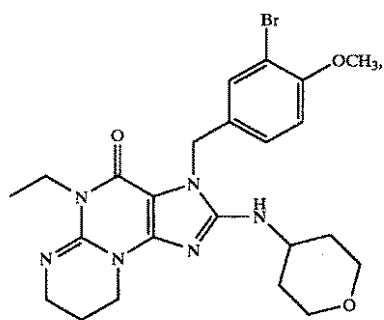
【化 2 3】



10



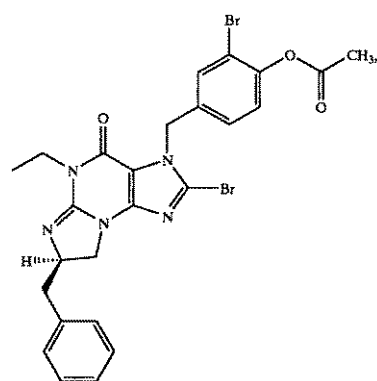
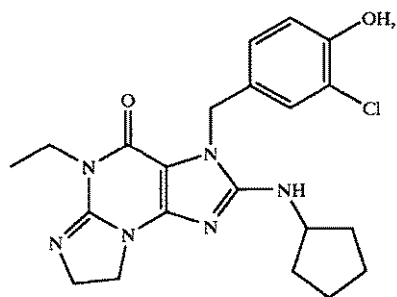
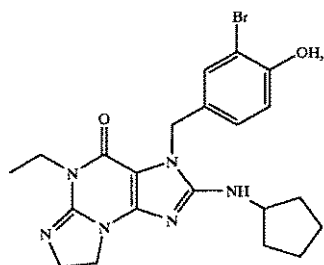
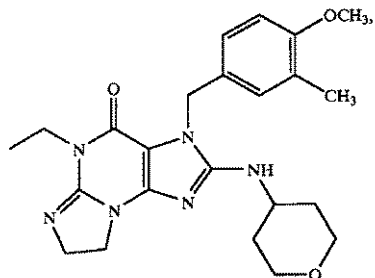
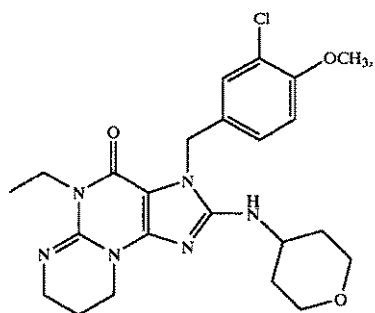
20



30

【 0 0 6 9 】

【化 2 4】



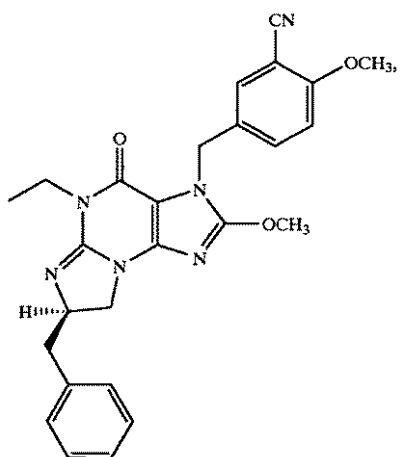
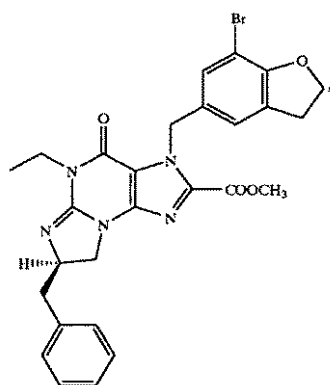
10

20

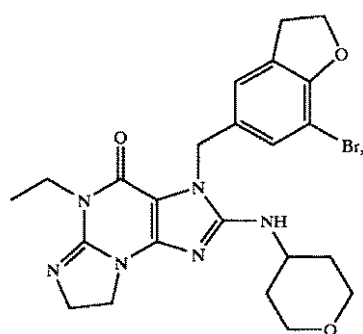
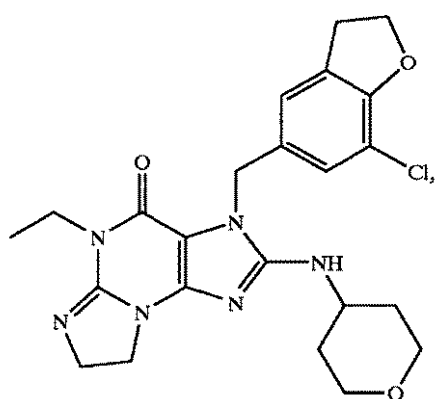
30

【 0 0 7 0 】

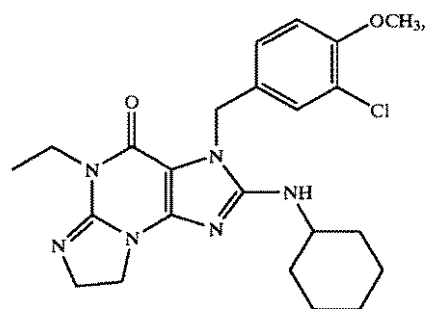
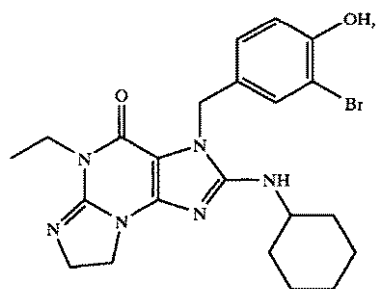
【化 2 5】



10



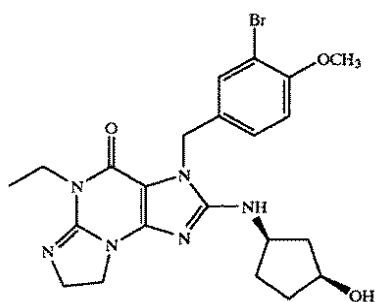
20



30

および

【化 2 6】

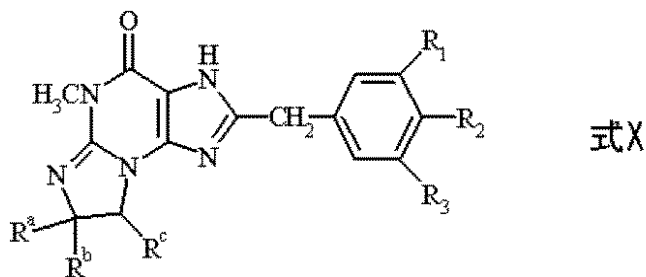


40

【0071】

他の態様において、本発明は、遊離形またはその薬学的に許容される塩形の式 X：

【化 2 7】



[式中、

R_1 、 R_2 および R_3 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(ジ - 低級アルキル)アミノ、4 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - ピロリル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニルおよびメトキシフェニルからなる群から独立して選択されるか；あるいは、 R_1 および R_2 は、一体となってメチレンジオキシであるか；あるいは、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成し；

R^a は、水素であり、 R^b および R^c は、それらが結合している炭素原子と一体となって、5 個の炭素の飽和環を形成するか；あるいは、 R^a は低級アルキルであり、 R^b は水素または低級アルキルであり、 R^c は水素であるか；あるいは、 R^a 、 R^b およびそれらが結合している炭素原子が、5 ~ 7 個の炭素の飽和環を形成し、 R^c は水素であるか；あるいは、 R^a は水素であり、 R^b 、 R^c およびそれらが結合している炭素原子が、テトラヒドロフラン環を形成するか；あるいは R^a および R^b がそれらが結合している炭素原子と一体となって、そして R^b および R^c がそれらが結合している炭素原子と一体となって、それぞれ、5 ~ 7 個の炭素の飽和環を形成する。]

の PDE 1 阻害剤の使用を提供する。

【0072】

さらなる態様において、本発明は下記に示す式 X の PDE 1 阻害剤の使用を提供する：

7.1 R_1 、 R_2 および R_3 が、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(ジ - 低級アルキル)アミノ、4 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - ピロリル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニルおよびメトキシフェニルからなる群から独立して選択されるか；あるいは、 R_1 および R_2 が一体となってメチレンジオキシであるか；あるいは R_1 および R_2 がそれらが結合している炭素原子と一体となってベンゼン環を形成する、式 X の PDE 1 阻害剤；

7.2 R_1 が、H、メトキシまたはトリフルオロメチルである、式 X または 7.1 の PDE 1 阻害剤；

7.3 R_1 が H である、式 X または 7.1 または 7.2 の PDE 1 阻害剤；

7.4 R_2 が、H、ハロ(例えば F、Cl)、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノ、フェニル、メトキシフェニル、 $-OCF_3$ 、3,4 - OCH_2O -、ピロリジン - 1 - イル、ピロール - 1 - イルおよびモルホリン - 4 - イルからなる群から選択される、式 X または 7.1 ~ 7.3 の何れかの PDE 1 阻害剤；

7.5 R_1 および R_2 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成する、式 X または 7.1 ~ 7.4 の何れかの PDE 1 阻害剤；

7.6 R_3 が H またはメトキシである、式 X または 7.1 ~ 7.5 の何れかの PDE 1 阻害剤；

7.7 R_3 が H である、式 X または 7.1 ~ 7.6 の何れかの PDE 1 阻害剤；

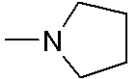
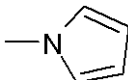
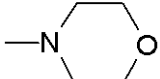
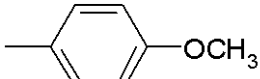
7.8 R^a が水素であり、 R^b および R^c が、それらが結合している炭素原子と一体となって、5 個の炭素の飽和環を形成するか；あるいは、 R^a が低級アルキルであり、 R^b が水素または低級アルキルであり、 R^c が水素であるか；あるいは、 R^a 、 R^b およびそれらが結合している炭素原子が、5 ~ 7 個の炭素の飽和環を形成し、 R^c が水素であるか；あるいは、 R^a が水素であり、 R^b 、 R^c およびそれらが結合している炭素原子がテト

ラヒドロフラン環を形成するか；あるいは、 R^a および R^b がそれらが結合している炭素原子と一体となって、そして R^b および R^c がそれらが結合している炭素原子と一体となって、それぞれ、5～7個の炭素の飽和環を形成する、式Xまたは7.1～7.7の何れかのPDE1阻害剤；

【0073】

7.9 R^a が水素であり、 R^b および R^c がそれらが結合している炭素原子と一体となって5個の炭素の飽和環を形成し、そして R_1 、 R_2 および R_3 が下記の表に定義された通りである、式Xまたは7.1～7.8の何れかのPDE1阻害剤：

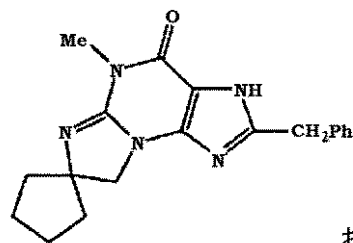
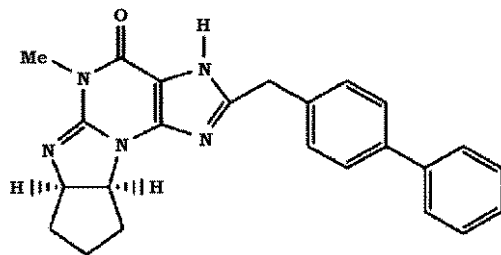
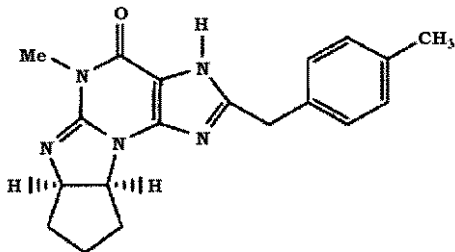
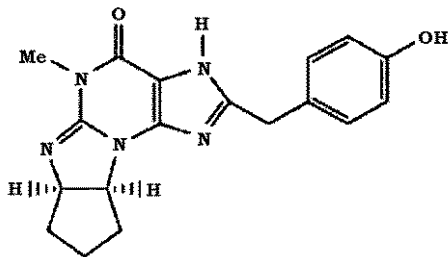
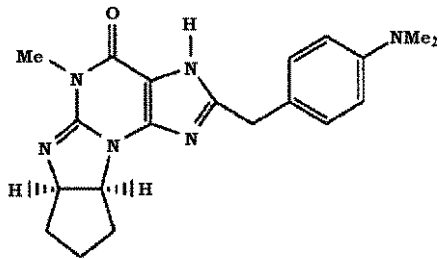
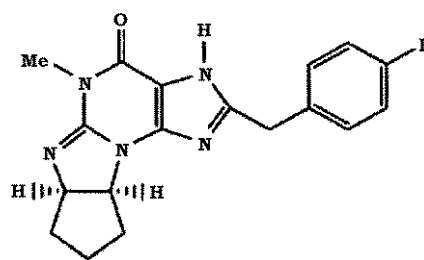
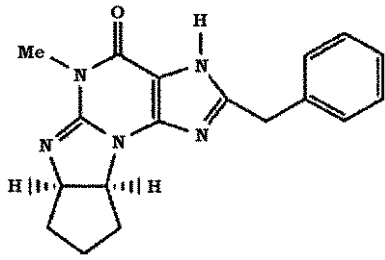
【表1】

R_1	R_2	R_3
H	H	H
$-\text{OCH}_3$	H	H
H	F	H
H	$-\text{OCH}_3$	H
H	OH	H
H	$-\text{CH}_3$	H
H	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	H
$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$
$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	H
$-\text{CF}_3$	H	H
H	C_6H_5-	H
H	$-\text{OCF}_3$	H
H		H
H		H
3,4- $\text{OCH}_2\text{O}-$		H
H		H
H		H
R_1 および R_2 がそれらが結合している炭素原子と一体となってベンゼン環を形成する		H
H	C1	H

【0074】

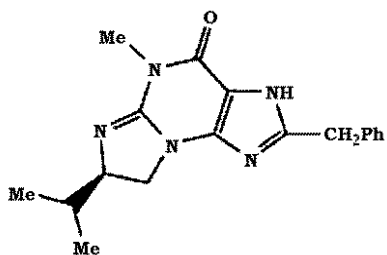
7.10 下記：

【化 2 8】



および

【化 2 9】



からなる群から選択される、式 X または 7.1 ~ 7.9 の何れかの P D E 1 阻害剤；

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

7.1.1 遊離形または塩形の、

2'-ベンジル-5'-メチル-スピロ[シクロペンタン-1',7'(8'H)-[3'H]-イミダゾ[2,1-b]プリン]-4'-(5'H)-オン、

2'-ベンジル-5,7,7-トリメチル-3H-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-(5H)-オン、

(+)-2-ベンジル-7,8-ジヒドロ-5-メチル-7-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾ[2,1-b]-プリン-4(5H)-オン、

(+, -)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-オクタヒドロ-5-メチル-2-(3,4-メチレン-ジオキシフェニルメチル)-3H-ペンタレン[6a,1:4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン、および、

(+)-cis-6a,7,9,9a-テトラヒドロ-5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニルメチル]-3H-フロ[3',4':4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン

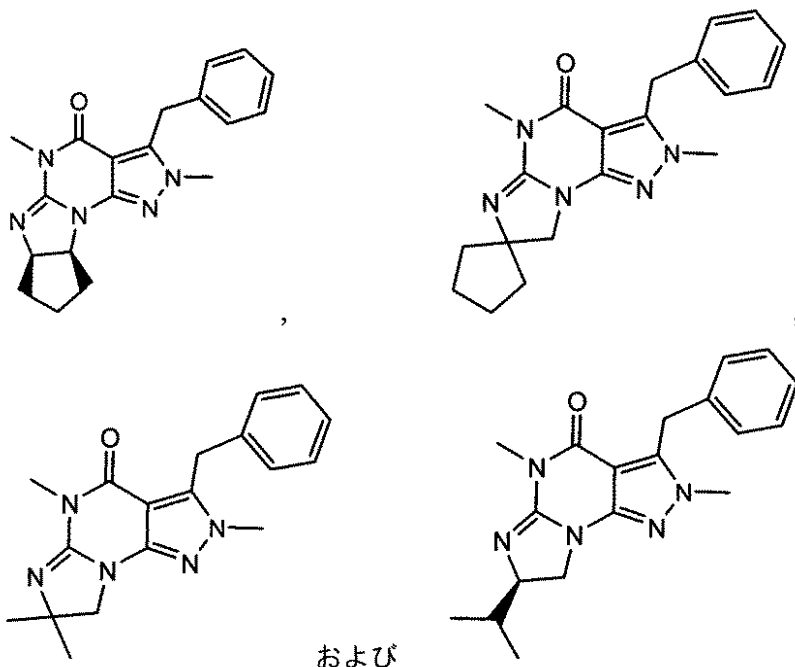
からなる群から選択される、式Xまたは7.1~7.9のPDE1阻害剤；

7.1.2 ホスホジエステラーゼ(例えばPDE1、特にPDE1B)が介在するcGMP加水分解を、固定化金属アフィニティー粒子試薬PDEアッセイ、例えば下記の実施例1に記載されたアッセイにおいて、例えば1μM未満の、好ましくは25nM未満のIC₅₀で阻害する化合物である、式Xまたは7.1~7.11のPDE1阻害剤。

【 0 0 7 6 】

他の態様において、本発明は、遊離形または塩形の

【 化 3 0 】



から選択されるPDE1阻害剤(式XI)の使用を提供する。

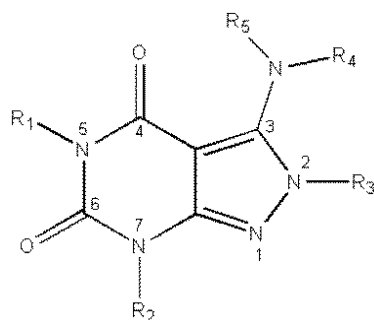
【 0 0 7 7 】

本発明はまた、新規の遊離形、塩形またはプロドラッグ形の2-(所望によりヘテロ)アリールメチル-3-(所望によりヘテロ)アリールアミノ-[2H]-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン類(以降、“本発明の化合物”と記載)を提供する。該2位の(所望によりヘテロ)アリール部分は、好ましくは、アリールまたはヘテロアリールとの結合点に対してパラ位で置換された、例えばフェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルで置換されたベンジルまたはピリジルメチルである。これらの化合物は、驚くべきことに、ホスホジエステラーゼ1(PDE1)活性、例えばPDE1A、PDE1BおよびPDE1C活性、特にPDE1B活性を選択的に阻害することが見出された。

【 0 0 7 8 】

好ましくは、本発明の化合物は、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XII：

【 化 3 1 】



式XII

10

[式中、

(i) R_1 は、Hまたはアルキル(例えばメチル)であり；

(ii) R_2 は、H、アルキル(例えばイソブチル、2 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル)、アルキルアミノアルキル(例えば2 - (ジメチルアミノ)エチル)、ヒドロキシアルキル(例えば3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)、アリールアルキル(例えばベンジル)、ヘテロアリールアルキル(例えばピリジルメチル)、または、アルコキシアリールアルキル(例えば4 - メトキシベンジル)であり；

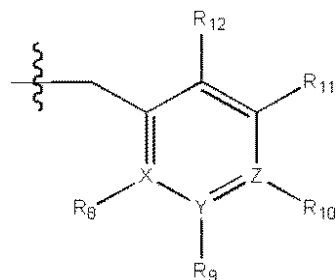
20

【 0 0 7 9 】

(iii) R_3 は、例えばハロアルキルで置換された、置換ヘテロアリールアルキルであるか、あるいは、

R_3 は、式XIIのピラゾロ部分での窒素の一つに結合しており、式C：

【 化 3 2 】



式C

30

{ 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)、アルコキシジアゾリル(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またはピリジル、例えば2 - ピリジルである。

40

ただし、X、Y、またはZが、窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在しない。}

の部分であり；

50

(iv) R_4 は、アリール(例えばフェニル)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(例えばシクロペンチル)、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリール(例えばピフェニル - 4 - イルメチル)である。

ここで、“アルカ”または“アルキル”は C_{1-6} アルキルを言い、“シクロアルキル”は C_{3-6} シクロアルキルを言う。]

のピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 4,6(5H,7H) - ジオン類である。

【0080】

本発明は下記に示す式XIIの化合物の使用を提供する：

8.1 R_1 がメチルである式XIIの化合物；

8.2 R_2 が C_{1-6} アルキルである式XIIまたは8.1の化合物；

10

8.3 R_2 がイソブチル、2,2 - ジメチルプロピルまたは2 - メチルブチルである8.2の化合物；

8.4 R_2 がヒドロキシ C_{1-6} アルキルである式XIIまたは8.1の化合物；

8.5 R_2 が3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである式XIIまたは8.1の化合物；

8.6 R_2 が C_{1-6} アルコキシ - ベンジルである式XIIまたは8.1の化合物；

8.7 R_2 がp - メトキシベンジルである8.6の化合物；

8.8 R_2 が C_{3-6} シクロアルキルである式XIIまたは8.1の化合物；

8.9 R_2 がシクロペンチルまたはシクロヘキシルである8.8の化合物；

8.10 R_2 が C_{1-6} ハロアルキルである式XIIまたは8.1の化合物；

20

【0081】

8.11 R_2 が2,2,2 - トリフルオロエチルである8.10の化合物；

8.12 R_3 が、式Aの部分であって、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} がそれぞれHであり、 R_{10} がフェニルである、上記の何れかの式の化合物；

8.13 R_3 が式Aの部分であって、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} がそれぞれHであり、 R_{10} がピリジルまたはチアジアゾリルである、上記の式XII ~ 8.11の何れかの化合物；

8.14 R_3 が式Aの部分であって、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} がそれぞれHであり、 R_{10} が2 - ピリジルである、8.13の化合物；

8.15 R_4 がフェニルである、上記の何れかの式の化合物；

8.16 R_5 がHである、上記の何れかの式の化合物；

30

8.17 X、YおよびZが全てCである、上記の何れかの式の化合物；

8.18 R_2 がテトラヒドロフラン - 2 - イルメチルである、上記の何れかの式の化合物；

8.19 R_{10} がピリミジニルである、上記の何れかの式の化合物；

8.20 該ピリミジニルが5 - フルオロピリミジニルである、8.19の化合物；

【0082】

8.21 R_{10} がピラゾール - 1 - イルである、上記の何れかの式の化合物；

8.22 R_{10} が1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルである、上記の何れかの式の化合物；

8.23 R_{10} がアミノカルボニルである、上記の何れかの式の化合物；

40

8.24 R_{10} がメチルスルホニルである、上記の何れかの式の化合物；

8.25 R_{10} が5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イルである、上記の何れかの式の化合物；

8.26 R_{10} が5 - フルオロピリミジン - 2 - イルである、上記の何れかの式の化合物；

8.26 R_4 が4 - フルオロフェニルである、上記の何れかの式の化合物；

8.27 R_{10} がトリフルオロメチルである、上記の何れかの式の化合物；

8.28 R_3 が式Cの部分であって、XおよびZがCであり、YがNである、上記の何れかの式の化合物；

8.29 下記の実施例1 ~ 24の化合物から選択される化合物；および/または

50

8.30 ホスホジエステラーゼ(例えばPDE 1、特にPDE 1B)が介在するcGMP加水分解を、固定化金属アフィニティー粒子試薬PDEアッセイ、例えば下記の実施例1に記載されたアッセイにおいて、例えば1 μ M未満の、好ましくは25 nM未満のIC₅₀で阻害する化合物であって、該化合物が遊離形、塩形またはプロドラッグ形の化合物である、上記の何れかの式の化合物。

【0083】

特に好ましい態様において、本発明の化合物は、

(i) R₁がメチルであり；

(ii) R₂がC₁ - 6アルキルであり；

(iii) R₃が、式Cの部分であって、X、YおよびZが全てCであり、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₂がそれぞれHであり、R₁₀がフェニル、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)であり；

(iv) R₄がフェニルであり；

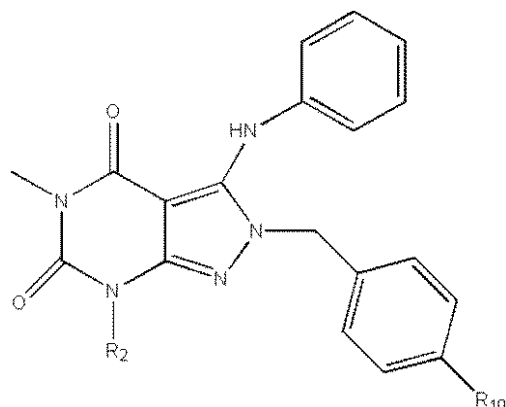
(v) R₅がHである、

遊離形または塩形の式XIIの化合物である。

【0084】

例えば、処置方法は、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XIII：

【化33】



式XIII

[式中、

R₂は、H、アルキル(例えばイソブチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、ヘテロアリール(例えばピリジル)、アリール(例えばフェニル)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル)、アルキルアミノアルキル(例えば2-(ジメチルアミノ)エチル)、ヒドロキシアルキル(例えば3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)、アリールアルキル(例えばベンジル)またはアルコキシアリールアルキル(例えば4-メトキシベンジル)であり；

ここで、“アルカ”または“アルキル”はC₁ - 6アルキルを言い；

R₁₀は、フェニル、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)である。]

の化合物による処置を含む。

【0085】

或る態様において、本発明の化合物は、

R₂が、H、アルキル(例えばイソブチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル)、ヘテロアリール(例えばピリジル)、アリール(例えばフェニル)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル)、アルキルアミノアルキル(例えば2-(ジメチルアミノ)エチル)、ヒドロキシアルキル(例えば3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)、アリールアルキル(例えばベンジル)またはアルコキシアリールアルキル(例えば4-メトキシベンジル)であり；

R₁₀ が、フェニル、ピリジル(例えば、ピリド - 2 - イル)、ピリミジニル(例えば 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)、ピラゾリル(例えばピラゾール - 1 - 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)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、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 - 3 - イル)、アミノカルボニル(例えば 4 - ベンズアミド構造を形成するように)、トリアゾリル(例えば 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)であり；

ここで、“アルカ”または“アルキル”が、C₁ - 6 アルキルを言う、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の式XIIIの化合物である。

【0086】

10

他の方法で特記しない限り、または内容から明らかでない限り、本明細書で用いられる下記の用語は、下記の意味を有する：

a. “アルキル”は、本明細書で用いられるとき、飽和または不飽和の炭化水素部分であり、好ましくは飽和であり、好ましくは1～7個の炭素原子鎖長であり、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、所望により置換されていてもよく、例えばハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで、一置換、二置換または三置換されている；

b. “シクロアルキル”は、本明細書で用いられるとき、飽和または不飽和の非芳香族性炭化水素部分であり、好ましくは飽和であり、好ましくは3～9個の炭素原子を含み、その中の少なくとも幾つかは、非芳香族性単環式または二環式または架橋環状構造を形成し、それらは所望により置換されていてもよく、例えばハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されている；

20

c. “ヘテロシクロアルキル”は、本明細書で用いられるとき、飽和または不飽和の非芳香族性炭化水素部分であり、好ましくは飽和であり、好ましくは3～9個の炭素原子を含み、少なくとも1個の原子がN、OまたはSからなる群から選択されるものであり、その中の少なくとも幾つかは、非芳香族性単環式または二環式または架橋環状構造を形成し、それらは所望により置換されていてもよく、例えばハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されている。ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジニル(例えばピロリジン - 1 - イル)、モルホリニル(例えばモルホリン - 4 - イル)を含む；

30

d. “アリール”は、本明細書で用いられるとき、単環式または二環式の芳香族性炭化水素(例えばフェニル、ナフチル)であり、好ましくはフェニルであり、所望により置換されていてもよく、例えばアルキル(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；

e. “ヘテロアリール”は、本明細書で用いられるとき、芳香族性部分であって、芳香環を構成する原子の1個以上が、炭素ではなく硫黄または窒素であり、例えばピリジル、チアジアゾリル、ピロリル(例えばピロール - 2 - イル)またはイミダゾリル(例えば1H - イミダゾール - 2 - イル)であり、それらは所望により置換されていてもよく、例えばアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されている。

40

【0087】

PDE1 阻害剤は、遊離形または塩形で、例えば酸付加塩として存在し得る。本明細書において、特にことわらない限り、PDE1 阻害剤のような語は、全ての形態の、例えば遊離形または酸付加塩の形態、または化合物が酸性の置換基を含むときは塩基付加塩の形態の化合物を包含すると解すべきである。PDE1 阻害剤は医薬としての使用が意図されており、従って薬学的に許容される塩が好ましい。薬学的な使用に不適当な塩は、例えば、遊離のPDE1 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を単離または精製するのに有用であり得る。

【0088】

50

P D E 1 阻害剤は、幾つかの場合において、プロドラッグ形で存在してもよく、例えば本化合物が生理学的に加水分解され得る許容されるエステルを含む場合である。本明細書で用いられるとき、“生理学的に加水分解され得る許容されるエステル”は、生理学的条件下で加水分解されて酸(ヒドロキシ置換基を有する P D E 1 阻害剤の場合)またはアルコール(カルボキシ置換基を有する P D E 1 阻害剤の場合)が得られる P D E 1 阻害剤のエステルであって、それ自身投与される投与量で生理学的に耐容性であるエステルを意味する。従って、該用語は、慣用の薬学的プロドラッグ形を包含すると認められる。

【 0 0 8 9 】

P D E 1 阻害剤、および所望により眼圧低下剤を含む医薬組成物は、薬学的に有用な組成物を製造する既知の方法に従って製剤化され得る。薬学的に許容される担体は、希釈剤、アジュバント、ピークルおよびインプラントキャリアー、および、組成物に用いられる有効成分と反応しない不活性で非毒性の固体または液体の充填剤、希釈剤または被包物質を含み得る。その例は、リン酸緩衝食塩水、生理食塩水、水、およびエマルジョン、例えば油 / 水型エマルジョンを含み、これらに限定されない。

10

【 0 0 9 0 】

薬学的な担体は、溶媒であっても分散媒体であってもよく、例えば、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど)とその適当な混合物、および植物油を含む。薬学的に許容される担体を含む製剤は、当業者に周知であって容易に利用可能な多数の情報源に記載されている。例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st editionは、組成物に関連して用いられ得る製剤を記載している。

20

【 0 0 9 1 】

P D E 1 阻害剤を合成し製剤化する方法、P D E 1 阻害剤を合成するのに有用な新規中間体、および、疾患の処置に P D E 1 阻害剤を使用する方法は、一般的に、欧州特許第0201188号(または米国特許第4,666,908号)および欧州特許第0911333号(または米国特許第6,235,742号); PCT/US2006/022066; PCT/US2006/033179; WO 03/042216 (米国特許第6,943,171号); 米国特許第6,969,719号; 米国特許第5,939,419号; 欧州特許第0 538 332号(米国特許第5,393,755号); Xia et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 4372-4377 および Ahn et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 2196-2210 (それぞれの内容は言及することによってその全体が本明細書に組み込まれる)に開示されている。

30

【 0 0 9 2 】

他の例において、眼用溶液を含む眼用組成物は、少なくとも1種の P D E - 1 阻害剤またはその組み合わせを用いて製造され得る。眼用組成物を製造する手順は、Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 例えば856-863頁に記載されている。

【 0 0 9 3 】

一つの例において、眼用溶液中の P D E 1 阻害剤の有効量は、閾値下の量である。

【 0 0 9 4 】

眼用組成物は、さらに、眼圧を低下させることが知られている薬物、好ましくは閾値下の有効量の追加的薬物を含み得る。

40

【 0 0 9 5 】

薬物は、アドレナリン作用薬、 α -アドレナリン拮抗薬、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログまたはムスカリンアナログ、または、環状ヌクレオチドを増加させる薬物、プロスタノイド、ピマトプロスト、プリモニジン酒石酸塩またはプリモニジン酒石酸塩 / チモロールマレイン酸塩またはそれらの組み合わせであってもよい。さらに、特定の受容体サブタイプに選択的な作用薬、例えば α -2 アドレナリン受容体作用薬、例えば緑内障を処置することが知られている他の薬物が用いられ得る。

【 0 0 9 6 】

眼用組成物は、ゲル形成溶液、半固体水性ゲルまたは他の眼用ゲル、眼用懸濁液、眼用軟膏または眼用エマルジョン、または眼用溶液の形態で製造され得る。

50

【 0 0 9 7 】

眼用送達の他の形態は、粘弾性溶液、例えばヒアルロン酸ナトリウムの高精製フラクション、硫酸コンドロイチン、または精製ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどを含む溶液を含む。

【 0 0 9 8 】

当業者に既知の眼用組成物を製造する他の例が、利用され得る。

【 0 0 9 9 】

しかしながら、薬物投与の他の手段は、本組成物の範囲内である。全身性治療方法もまた利用され得る。

【 0 1 0 0 】

本明細書に開示された P D E - 1 阻害剤は、閾値下の有効量のAllerganによる緑内障用薬と組み合わせられ得る。

【 0 1 0 1 】

一つの例において、閾値下の有効量の P D E - 1 阻害剤および閾値下の量のLUMIGAN(登録商標)として市販されているビマトプロスト眼用溶液は、緑内障の処置または管理のために、処置を必要とする患者に投与される。

【 0 1 0 2 】

一つの例において、閾値下の有効量の P D E - 1 阻害剤および閾値下の量のALPHAGAN(登録商標)として市販されているプリモニジン酒石酸塩眼用溶液は、緑内障の処置または管理のために、処置を必要とする患者に投与される。

【 0 1 0 3 】

一つの例において、閾値下の有効量の P D E - 1 阻害剤および閾値下の量のCOMBIGAN(登録商標)として市販されているプリモニジン酒石酸塩 / チモロール眼用溶液は、処置を必要とする患者に、緑内障の処置または管理のために投与される。

【 0 1 0 4 】

他の例において、閾値下の有効量の P D E - 1 阻害剤および閾値下の量のLUMIGAN(登録商標)、ALPHAGAN(登録商標)およびCOMBIGAN(登録商標)の組み合わせが、一緒に投与され得る。

【 0 1 0 5 】

他の例において、有効量の眼用プロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログまたはプロスタグランジンとプロスタグランジンアナログとの組み合わせ剤は、緑内障、高眼圧、または緑内障の症状を処置するために、有効量の P D E - 1 阻害剤と組み合わせられ得る。有効量は、閾値下の量を含むと解される。一つの例において、閾値下の量のプロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログまたはその組み合わせ剤は、緑内障または高眼圧を処置するために、閾値下の量の P D E - 1 阻害剤と組み合わせられ得る。プロスタグランジンおよびプロスタグランジンアナログの例は、トラボプロスト、ラタノプロスト、LUMIGAN(登録商標)の有効成分であるビマトプロスト、ウノプロストン、および、R ESCULA(登録商標)の有効成分であるウノプロストン イソプロピルを含む。多くのプロスタグランジンおよびそのアナログ、例えばビマトプロストおよびラタノプロストが、睫毛成長増進および虹彩の褐変を含む副作用に関連していることが文献において報告されている。他の副作用はまた、眼の赤み(eye redness)および眼の痒みを含む。従って、閾値下の量のプロスタグランジンまたはそのアナログまたはそれらの組み合わせは、副作用を伴わずに緑内障または高眼圧を軽減または処置するために、有効量の P D E - 1 阻害剤と組み合わせられ得る。

【 0 1 0 6 】

他の態様において、開示された P D E 1 阻害剤は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせ、真性糖尿病の合併症によって引き起こされる疾患である糖尿病性網膜症の処置に用いられ得る。従来の処置は、レーザー手術、トリウムシノロンの注入および硝子体切除術を含む。しかし、これらの処置は、糖尿病性網膜症を完治させるものではなく、しばしば合併症を有する。例えば、レーザー手術は、網膜組織の欠損を引き起こし得る。トリウム

10

20

30

40

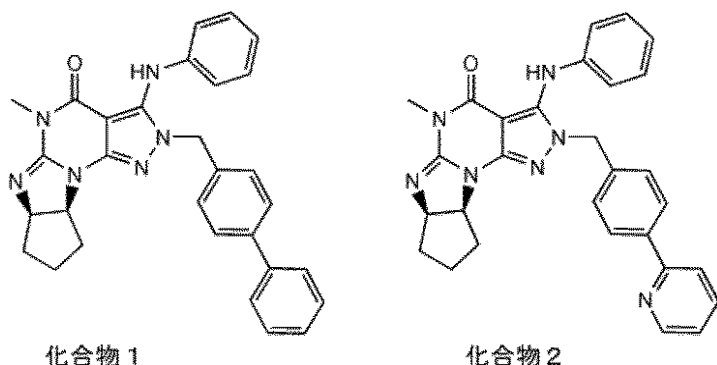
50

シノロンは、視野を著しく拡大させ得る。硝子体切除術は、濁った硝子体溶液を置換し、それを生理食塩水に置き換えるが、外科的処置が全ての患者に有益とはならない。従って、開示された P D E 1 阻害剤は、単独または他の治療剤と組み合わせて、例えば本明細書に開示されたものと組み合わせて、糖尿病性網膜症の代替処置になり得る。

【 0 1 0 7 】

他の態様において、P D E 1 阻害剤は、

【 化 3 4 】



10

から選択される式 Ia の化合物である。

【 0 1 0 8 】

あるいは、有効量の P D E - 1 阻害剤は、睫毛の成長を有効に増進するために、有効量のプロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログと相乗的に組み合わせられ得る。

20

【 0 1 0 9 】

処置方法

本発明は、当該増強によって寛解され得る緑内障または高眼圧または高眼圧症に罹患しているヒトまたは動物の対象の処置方法であって、有効量の P D E 1 阻害剤、例えば前記の P D E 1 阻害剤、例えば式 I、Ia、II、III、IV、V、VIIa、VIIb、VIIIa、VIIIb、IXa、IXb、または 1.2 ~ 1.17、2.1 ~ 2.9、3.2 ~ 3.22、4.1 ~ 4.16、5.1 ~ 5.6 の何れかの化合物を、処置を必要とするヒトまたは動物の対象に、好ましくはヒトに投与することを含む方法を提供する。当該方法の P D E 1 阻害剤はまた、式 X または XI または 6.1 または 7.1 ~ 7.12 の何れかの化合物を含む。

30

【 0 1 1 0 】

P D E 1 阻害剤は、単一の治療薬として前述の処置または予防方法に用いられ得るが、さらに、他の活性な薬物、例えば他の眼圧低下剤と組み合わせるまたは併せて共投与するためにも用いられ得る。従って、本発明は、さらに、プロゲステロンシグナル伝達を増加させることによって寛解され得る障害を処置する方法であって、一緒に、連続してまたは同時に (contemporaneously)、治療有効量の

(i) P D E 1 阻害剤、例えば式 I、Ia、II、III、IV、V、VIIa、VIIb、VIIIa、VIIIb、IXa または IXb、または 1.2 ~ 1.17、2.1 ~ 2.9、または 3.2 ~ 3.22、4.1 ~ 4.16、5.1 ~ 5.6 の何れかの P D E 1 阻害剤；

40

(ii) 眼圧低下剤

を、処置を必要とする患者に投与することを含む方法を含む。

【 0 1 1 1 】

本発明はまた、緑内障または緑内障様状態を処置する方法であって、一緒に、連続してまたは同時に、治療有効量の

(i) P D E 1 阻害剤、例えば式 X または XI または 6.1 または 7.1 ~ 7.12 の何れかの P D E 1 阻害剤；

(ii) 眼圧低下剤

を、処置を必要とする患者に投与することを含む方法を含む。

【 0 1 1 2 】

本発明はまた、緑内障または高眼圧を処置する方法であって、一緒に、連続して、また

50

は同時に、治療有効量の

(i) P D E 1 阻害剤、例えば式XII ~ XIIIまたは8.1 ~ 8.30の何れかのP D E 1 阻害剤

(ii) 眼圧低下剤

を、処置を必要とする患者に投与することを含む方法を含む。

【0113】

本発明はまた、

(i) 前記の緑内障または緑内障様状態の処置または前記の処置方法に使用するためのP D E 1 阻害剤；

(ii) 緑内障または緑内障様状態を処置する医薬の製造における、または前記の処置方法に使用する医薬の製造における、P D E 1 阻害剤の使用；および

(iii) 前記の緑内障または高眼圧の処置に使用するための、または前記の処置方法に使用するための、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせたP D E 1 阻害剤を含む医薬組成物を提供する。

【0114】

用語“処置”および“処置する”は、予防および処置または疾患の何らかの症状の寛解、ならびに、疾患の原因の処置を包含すると理解されるべきである。

【0115】

本発明の実施で用いられる投与量は、処置されるべき特定の疾患または状態、用いられる特定のP D E 1 阻害剤、投与方法および望ましい治療に依存して当然に変化する。P D E 1 阻害剤は、経口、非経腸、経皮または吸入を含む何らかの適当な経路によって、好ましくは局所投与で、眼に投与され得る。一般的に、例えば上記の疾患の処置において、満足のいく結果は、約0.01 ~ 2.0 mg/kgのオーダーの投与量の経口投与で得られることが示されている。より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて、経口投与における適応される1日投与量は、よって、約0.75 ~ 150 mgの範囲で、便宜的には1日1回投与されるか、または1日2 ~ 4回の分割投与で、または持続性放出形で投与される。従って、経口投与のための単位投与形は、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、例えば約0.2 ~ 75または150 mg、例えば約0.2または2.0 ~ 50、75または100 mgのP D E 1 阻害剤を含み得る。

【0116】

P D E 1 阻害剤を含む医薬組成物は、製薬分野で既知の慣用の希釈剤または賦形剤および方法を用いて製造され得る。従って、経口投与形は、錠剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏、溶液、懸濁液などを含み得る。さらに、緑内障以外の眼障害が、開示された組成物によって処置され得る。

【実施例】

【0117】

実施例 1

1. I M A Pホスホジエステラーゼアッセイキットを用いたin vitroでのP D E 1 B 阻害測定

ホスホジエステラーゼ1 B (P D E 1 B)は、環状グアノシンモノホスフェート(c G M P)を5' - グアノシンモノホスフェート(5' - G M P)に変換するカルシウム/カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ酵素である。P D E 1 Bはまた、修飾c G M P基質、例えば蛍光分子c G M P - フルオレセインを、対応するG M P - フルオレセインに変換し得る。c G M P - フルオレセインからのG M P - フルオレセインの形成は、例えばI M A P (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)、すなわち固定化金属アフィニティー粒子試薬を用いて定量され得る。

【0118】

簡単に言えば、I M A P試薬は、G M P - フルオレセインで見出されるがc G M P - フルオレセインにはない遊離の5' - ホスフェートに、高い親和性で結合する。得られたG

10

20

30

40

50

MP - フルオレセイン - IMA P 複合体は、c GMP - フルオレセインに比べて大きい。大きくゆっくりと転がる複合体と硬く結合した小さいフルオロフォアは、それらが蛍光を発するときに放出されるフォトンが蛍光を励起するために用いられるフォトンと同じ極性を保持するために、結合していないフルオロフォアと区別され得る。

【0119】

ホスホジエステラーゼアッセイにおいて、IMA Pに結合できないのでほとんど蛍光偏光を保持しないc GMP - フルオレセインが、GMP - フルオレセインに変換され、それがIMA Pと結合したとき、蛍光偏光 (mp) の大幅な増加が生じる。ホスホジエステラーゼの阻害は、従って、 mpの減少として検出される。

【0120】

10

2. 酵素アッセイ

材料：IMA P 試薬以外の全ての化学品は、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から入手可能であり、IMA P 試薬 (反応緩衝液, 結合緩衝液, FL - GMP および IMA P ビーズ) は、Molecular Devices (Sunnyvale, CA) から入手可能である。

【0121】

アッセイ：3', 5' - 環状ヌクレオチド特異的ウシ脳ホスホジエステラーゼ (Sigma, St. Louis, MO) は、50% グリセロールで再構成して2.5 U/mlとする。1単位の酵素は、pH 7.5、30 で、1分当たり1.0 μmol の3', 5' - cAMPを5' - AMPに加水分解する。1部の酵素を、1999部の反応緩衝液 (30 μM CaCl₂、10 U/mlのカルモジュリン (Sigma P2277)、10 mM Tris - HCl (pH 7.2)、10 mM MgCl₂、0.1% BSA、0.05% NaN₃) に加えて、最終濃度 1.25 mU/mlとする。99 μl の希釈酵素溶液を、100% DMSOに溶解した試験化合物1 μl を加えた平底96ウェルポリスチレンプレートの各ウェルに加える。化合物を酵素と混合して室温で10分間ブレインキュベートする。

20

【0122】

4部の酵素および阻害剤ミックスを、1部の基質溶液 (0.225 μM) と、384ウェルマイクロタイタープレート中で合わせることによって、FL - GMP変換反応を開始させる。反応物を室温で15分間インキュベートする。60 μl の結合試薬 (消泡剤の1:1800希釈液を添加した結合緩衝液中のIMA Pビーズの1:400希釈液) を384ウェルプレートの各ウェルに添加することによって、反応を停止させる。プレートを室温で1時間インキュベートしてIMA P結合の完了を促進し、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) に設置して、蛍光偏光 (mp) を測定する。

30

【0123】

mpの減少として測定されるGMP濃度の減少は、PDE活性の阻害を示している。0.0037 nMから80,000 nMの範囲の8~16種の濃度の化合物の存在下で酵素活性を測定し、次いで薬物濃度を mpに対してプロットし、非線形回帰ソフトウェア (XLFit; IDBS, Cambridge, MA) を用いてIC₅₀ 値を概算することによって、IC₅₀ 値を決定する。

【0124】

40

提供された例の別の組み合わせおよび変法は、本明細書に基づいて明らかである。記載された態様の多くの可能な組み合わせおよび変法の全てについて具体的な例を提供することはできないが、このような組み合わせおよび変法は、最終的に発行される請求の範囲であり得る。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/00534																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/535 (2010.01) USPC - 514/234.2 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/234.2 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/234.2;544/118,262;540/575 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB) Search terms: PDE 1, PDE inhibitor, phosphodiesterase, ophthalmic, glaucoma, imidazo, pyrazolo, pyrimidine, benzodioxalanyl, quinolinyl, biphenyl, dihydro, phenylamino, methoxybenzyl, pyrazolo																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,235,742 B1 (BELL et al) 22 May 2001 (22.05.2001); entire document, especially col 9, ln 12-25</td> <td>1, 8-10, 34, 40, 41, 49</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2-7, 11-13, 22-31, 35-37, 50-55</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,969,719 B2 (ASBEROM et al) 29 November 2005 (29.11.2005); entire document, especially col 2, ln 25-35)</td> <td>2-7, 11-13, 22-31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2008/0275054 A1 (HOLZER et al) 06 November 2008 (06.11.2008); entire document, especially para [0069]</td> <td>2-7, 29, 30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,333,354 A (SCHUDT) 25 December 2001 (25.12.2001); entire document, especially abstract</td> <td>35-37, 50-55</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,235,742 B1 (BELL et al) 22 May 2001 (22.05.2001); entire document, especially col 9, ln 12-25	1, 8-10, 34, 40, 41, 49	Y		2-7, 11-13, 22-31, 35-37, 50-55	Y	US 6,969,719 B2 (ASBEROM et al) 29 November 2005 (29.11.2005); entire document, especially col 2, ln 25-35)	2-7, 11-13, 22-31	Y	US 2008/0275054 A1 (HOLZER et al) 06 November 2008 (06.11.2008); entire document, especially para [0069]	2-7, 29, 30	Y	US 6,333,354 A (SCHUDT) 25 December 2001 (25.12.2001); entire document, especially abstract	35-37, 50-55
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 6,235,742 B1 (BELL et al) 22 May 2001 (22.05.2001); entire document, especially col 9, ln 12-25	1, 8-10, 34, 40, 41, 49																		
Y		2-7, 11-13, 22-31, 35-37, 50-55																		
Y	US 6,969,719 B2 (ASBEROM et al) 29 November 2005 (29.11.2005); entire document, especially col 2, ln 25-35)	2-7, 11-13, 22-31																		
Y	US 2008/0275054 A1 (HOLZER et al) 06 November 2008 (06.11.2008); entire document, especially para [0069]	2-7, 29, 30																		
Y	US 6,333,354 A (SCHUDT) 25 December 2001 (25.12.2001); entire document, especially abstract	35-37, 50-55																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 09 April 2010 (09.04.2010)		Date of mailing of the international search report 21 APR 2010																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lea W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/00534

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 14-21, 32-33, 38, 39, 42-48
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ロバート・デイビス

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、グレンクリフ・ウェイ 1 3 2 7 2 番

(72)発明者 アレン・エイ・フィーンバーク

アメリカ合衆国 1 0 0 3 2 ニューヨーク州ニューヨーク、ブロードウェイ 3 9 6 0 番、イントラ - セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA20 MA01 MA02 NA05 NA14 ZA332 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB05 CB06 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14

ZA33 ZC75