

(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2005-503345

(P2005-503345A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.C1.⁷

C07D 495/04

A61K 31/519

A61P 1/04

A61P 1/18

A61P 3/10

F 1

C07D 495/04

A61K 31/519

A61P 1/04

A61P 1/18

A61P 3/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 248 頁) 最終頁に続く

テーマコード (参考)

4 C071

4 C086

(21) 出願番号 特願2002-585436 (P2002-585436)
 (86) (22) 出願日 平成14年4月29日 (2002.4.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月28日 (2003.10.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/013630
 (87) 國際公開番号 WO2002/088138
 (87) 國際公開日 平成14年11月7日 (2002.11.7)
 (31) 優先権主張番号 60/287,629
 (32) 優先日 平成13年4月30日 (2001.4.30)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 392010599
 バイエル・コーポレーション
 BAYER CORPORATION
 アメリカ合衆国ペンシルヴァニア州152
 05 ピツツバーグ、バイエルロード10
 O
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 ストレ、アンドレアス
 ドイツ52327ブツペルタール・アムキ
 ルヘンフェルト13
 (72) 発明者 ビーラー、ドナルド・イー
 アメリカ合衆国コネチカット州06524
 ベサニー・ヒルツプロード46

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規な4-アミノ-5, 6-置換チオフェノ [2, 3-d] ピリミジン

(57) 【要約】

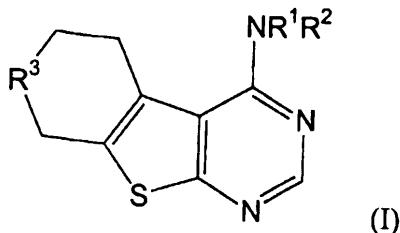
本発明は4-アミノ-5, 6-置換チオフェノ [2, 3-d] ピリミジン、それを含有する製薬学的組成物ならびにホスホジエステラーゼ酵素7_B (PDE7_B)により媒介される疾患及び状態の処置もしくは予防のためのそれらの使用に関する。PDE7_Bにより媒介される疾患及び状態には骨粗しょう症、オステオペニア及び喘息が含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

R¹ 及び R² は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁴ - R⁵

より成る群から選ばれるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは N H、N R⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、ここで該飽和もしくは不飽和環は O H、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び R⁹ - R¹⁰ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；R³ は N H、N R¹¹、S、S (= O)₂ 及び O より成る群から選ばれ；但し R¹ 及び R² の両方がメチルである場合、R³ は N H ではなく；さらに但し R² が水素であり、R³ が S 又は O である場合、R¹ はブチル、フェニル又は

20

30

40

50

ベンジルではなく；

R^4 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$C(=O)$ 、

$S(=O)_2$ 、及び

$C(=O)O^-$

から選ばれ；

R^5 は

水素、

OH 、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、
1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

$N - R^6 - R^7$

から選ばれ、

但し R^4 が $C(=O)O^-$ である場合、 R^5 は OH 、チオキシ、アルコキシ又は $N - R^6 - R^7$ ではなく、さらに但し R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく；

R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それはN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それはNH、 NR^{11} 、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R^8 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

10

20

30

40

50

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$R^{1,2} - R^{1,3}$ 、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^9 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

$R^{1,0}$ は

O H、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1,1}$ はベンジルであり、それは 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン及び $R^{1,4} - R^{1,5}$ で置換されていることができる；

但し $R^{1,1}$ がメチル又はハロゲンで置換されたベンジルである場合、 R^1 及び R^2 は両方がメチルであることはないか、又は R^1 が水素である場合には R^2 は 3 個の炭素原子のアルケニルもしくはメチルではなく、

さらに但し $R^{1,1}$ が t - ブチルアルキルで置換されたベンジルであり、 R^1 が水素又はメチルである場合、 R^2 はメチルではなく；

$R^{1,2}$ は

10

20

30

40

50

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル
 から選ばれ；
 R^1 R^3 は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、
 2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び
 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール 10
 20

から選ばれるか；
 あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環又は 8 ~ 10 員二環式飽和環を形成し；
 R^1 R^4 は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；
 R^1 R^5 は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルである]
 に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩。

【請求項 2】

R^3 が NR^1 及び $S(=O)_2$ より成る群から選ばれ；
 R^4 が 30

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
 $C(=O)$ 、及び
 $S(=O)_2$

から選ばれ；

R^1 R^1 がベンジルであり、それは 2 ~ 6 個の炭素原子の非分枝鎖状アルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル及び R^1 R^4 - R^1 R^5 で置換されていることができる

請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

哺乳類に有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含む、PDE7B - 媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防方法。

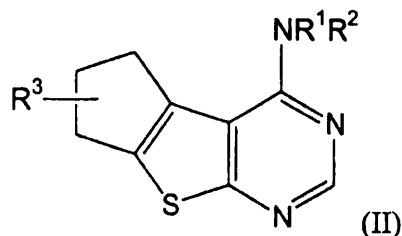
【請求項 4】

請求項 1 の化合物及び製薬学的に許容され得る担体を含む製薬学的組成物。

【請求項 5】

式 II :

【化2】



[式中、

R¹ 及び R² は独立して

10

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

20

R⁴ - R⁵

30

より成る群から選ばれるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは N H、N R⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、ここで該飽和もしくは不飽和環は O H、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び R⁹ - R¹⁰ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

40

R³ は：

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

50

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁴ - R⁵

より成る群から選ばれ；

R⁴ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

C (= O) 、

S (= O)₂ 、及び

C (= O) O -

から選ばれ；

R⁵ は

水素、

O H、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁶ - R⁷

10

20

30

40

50

から選ばれ、

但し R^4 が $C(=O)O-$ である場合、 R^5 は OH 、チオキシ、アルコキシ又は $N-R^6$ - R^7 ではなく、さらに但し R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく；

R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH 、 NR^{11} 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R^8 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$R^{12}-R^{13}$ 、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^9 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

R^{10} は

OH 、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子

10

20

30

40

50

のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1\ 1}$ はベンジルであり、それは

1～6個の炭素原子のアルキル、

2～6個の炭素原子のアルケニル、

2～6個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

$R^{1\ 4} - R^{1\ 5}$

で置換されていることができる；

$R^{1\ 2}$ は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1\ 3}$ は

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1\ 4}$ は1～3個の炭素原子のアルキルであり；

$R^{1\ 5}$ は3～7個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 は両方が水素であることはない）、

1～8個の炭素原子のアルキル（さらに但し R^1 及び R^2 は両方がエチルであることはない）、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

4～6個の炭素原子とNH及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ならびに

ボルニル

より成る群から選ばれるか、

10

20

30

40

50

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって
1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 7 員飽和環又は
8 ~ 10 員二環式飽和環
を形成する]

に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩。

【請求項 6】

R^4 が

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
10

$C(=O)$ 、及び
 $S(=O)_2$

から選ばれ；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素(さらに但し、 R^1 及び R^2 は両方が水素であることはない)、

3 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

4 ~ 6 個の炭素原子と NH 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアル 20
キル、ならびに

ボルニル

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって

1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 7 員飽和環又は
8 ~ 10 員二環式飽和環

を形成する

請求項 5 の化合物。

【請求項 7】

哺乳類に有効量の請求項 5 の化合物を投与することを含む、PDE7B - 媒介疾患もしく 30
は状態の処置もしくは予防方法。

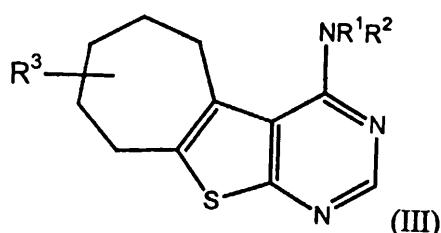
【請求項 8】

請求項 5 の化合物及び製薬学的に許容され得る担体を含む製薬学的組成物。

【請求項 9】

式 I I I :

【化 3】



[式中、
 R^1 及び R^2 は独立して
水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

40

50

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、
 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、
 2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は：

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、
 2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁴ - R⁵

より成る群から選ばれ；

R⁴ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

C (= O)、

S (= O)₂、及び

C (= O) O -

から選ばれ；

R⁵ は

水素、

O H、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁶ - R⁷

から選ばれ、

但し R⁴ が C (= O) O - である場合、R⁵ は O H、チオキシ、アルコキシ又は N - R⁶ - R⁷ ではなく、さらに但し R⁴ がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、R⁵ はアルキルではなく；

R⁶ 及び R⁷ は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R⁶ 及び R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、N R¹ - R²、S 及び O から選ばれ

10

20

30

40

50

る 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ ;

R⁸ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

R^{1 2} - R^{1 3} 、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ ;

R⁹ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ ;

R^{1 0} は

O H 、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ ;

R^{1 1} はベンジルであり、それは

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

R^{1 4} - R^{1 5}

10

20

30

40

50

で置換されていることができ；

$R^{1,2}$ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1,3}$ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、
2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロ
アルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子
のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペル
ハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベル
までの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~
11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで
置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子
のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペル
ハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベル
までの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~
11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで
置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個
のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1,4}$ は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

$R^{1,5}$ は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 の 1 個のみが水素であることができる）、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

臭素、塩素、 CH_3 又は CF_3 で 1 ~ 5 回置換されていることができるフェニル、及び
 $R^4 - R^5$ （さらに但し R^4 がメチルである場合、 R^5 は環の 1 個のメンバーとして酸素
を含有する 5 員環であることはできず、且つ R^4 がエチルである場合、 R^5 は置換もしく
は非置換フェニルであることはできない）、

より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員飽和環を形成し、
それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含
有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員不飽
和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子
を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素
原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアル
キル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロ
シクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原
子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレ

10

20

30

40

50

ベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができる] に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩。

【請求項 10】

R^4 が

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
 $C(=O)$ 、及び

$S(=O)_2$

10

から選ばれ、

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素(さらに但し、 R^1 及び R^2 の 1 個のみが水素であることができるか)、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、
3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

臭素、塩素、 CH_3 又は CF_3 で 1 ~ 5 回置換されていることができるフェニル
より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員飽和環を形成し、
それは NH 、 NR^8 、 S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N 、 S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH 、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とベルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とベルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができる

請求項 9 の化合物。

【請求項 11】

哺乳類に有効量の請求項 9 の化合物を投与することを含む、 $PDE7B$ - 媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防方法。

【請求項 12】

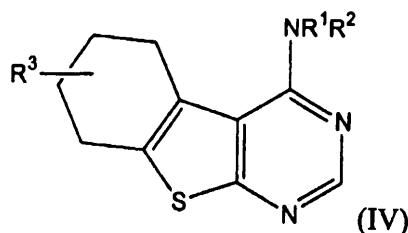
請求項 9 の化合物及び製薬学的に許容され得る担体を含む製薬学的組成物。

40

【請求項 13】

式 IV :

【化 4】



50

[式中、

R^1 及び R^2 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は：

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

10

20

30

40

50

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれ；

R^4 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$C(=O)$ 、

$S(=O)_2$ 、及び

$C(=O)O^-$

から選ばれ；

R^5 は

水素、

OH 、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

$N - R^6 - R^7$

から選ばれ、

但し R^4 が $C(=O)O^-$ である場合、 R^5 は OH 、チオキシ、アルコキシ又は $N - R^6 - R^7$ ではなく、 R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく且つ R^4 が CH_2 である場合、 R^5 はヘテロ原子としてN 及びO を有する 6 - 員ヘテロシクロアルキルではなく；

R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

10

20

30

40

50

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR^{1 1}、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R^8 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$R^{1 2}$ - $R^{1 3}$ 、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^9 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

$R^{1 0}$ は

O H、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

10

20

30

40

50

R¹ は

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

R¹⁴ - R¹⁵

で置換されていることができるベンジルから選ばれ；

R¹² は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

R¹³ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、
2 ~ 6 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R¹⁴ は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

R¹⁵ は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R³ が水素である場合、

R¹ 及び R² は独立して

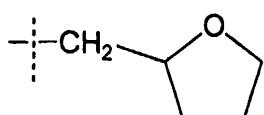
水素（さらに但し R¹ 及び R² の 1 個のみが水素であることができるか）、

C H₂ - C H₂ - N (C H₂ C H₃)₂、

C H₂ - C H₂ - S C H₃、

ボルニル、及び

【化 5】



から選ばれるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1 ~ 2 個の硫黄原子を含有することができる 6 員飽和環を形成し、

ここで該環は 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、O H、C H₂ O H より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1 ~ 2 個の硫黄原子も含有する 5 員飽和環を形成するか、

10

20

30

40

50

あるいはR¹及びR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって8～10員二環式飽和環を形成し；

さらに但しR³がメチルの場合、

R¹及びR²は独立して

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

ポルニル

10

より成る群から選ばれる】

に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩。

【請求項14】

R³が：

2～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁴～R⁵

より成る群から選ばれ；

R⁴が

2～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、及び

S(=O)₂

から選ばれる

請求項13の化合物。

【請求項15】

哺乳類に有効量の請求項13の化合物を投与することを含む、PDE7B-媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防方法。

【請求項16】

請求項13の化合物及び製薬学的に許容され得る担体を含む製薬学的組成物。

【請求項17】

哺乳類に有効量の式V：

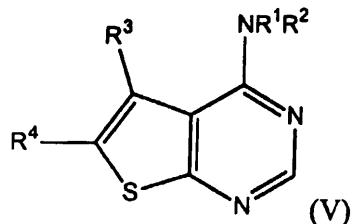
20

30

40

50

【化6】



[式中、

R¹ 及び R² は独立して

10

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

20

R⁵ - R⁶

30

より成る群から選ばれるか、

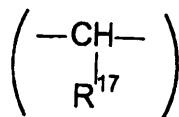
あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは N H、N R⁹、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は O H、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び R^{1 0} - R^{1 1} より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

40

R³ 及び R⁴ はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、2 ~ 5 個の (- C H₂ -) 基、0 ~ 1 個の

【化7】



基及びN H、N R^{1~2}、S 及びO から選ばれる0~2個のヘテロ原子を含有する5~7員環を形成し；

R⁵ は

1~8個の炭素原子のアルキル、

2~8個の炭素原子のアルケニル、

2~8個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、

S(=O)₂、及び

C(=O)O⁻

から選ばれ；

R⁶ は

水素、

O H、

1~8個の炭素原子のアルキル、

2~8個の炭素原子のアルケニル、

2~8個の炭素原子のアルキニル、

1~8個の炭素原子のアルコキシ、

1~8個の炭素原子のチオキシ、

1~6個の炭素原子のアルキル、2~6個の炭素原子のアルケニル、2~6個の炭素原子のアルキニル、1~6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1~6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1~6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6~12個の炭素原子のアリール及び4~11個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1~2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6~12個の炭素原子のアリール、

1~6個の炭素原子のアルキル、2~6個の炭素原子のアルケニル、2~6個の炭素原子のアルキニル、1~6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1~6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1~6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6~12個の炭素原子のアリール及び4~11個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1~2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4~11個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1~2個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3~7個の炭素原子のシクロアルキル、

2~6個の炭素原子とN H、S 及びO から選ばれる1~2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁷ - R⁸

から選ばれ、

但しR⁵ がC(=O)O⁻ である場合、R⁶ はO H、チオキシ、アルコキシ又はN - R⁷ - R⁸ ではなく、さらに但しR⁵ がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、R⁶ はアルキルではなく；

R⁷ 及びR⁸ は独立して

水素、

1~8個の炭素原子のアルキル、

2~8個の炭素原子のアルケニル、及び

2~8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

10

20

30

40

50

あるいはR⁷及びR⁸はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR¹²、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁹は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

R¹³ - R¹⁴、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子及びペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R¹⁰は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

R¹¹は

OH、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R¹²はベンジルであり、それは

1～6個の炭素原子のアルキル、

10

20

30

40

50

2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、
 2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、
 ハロゲン、及び
 $R^{1-5} - R^{1-6}$

で置換されていることができ；

R^{1-3} は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

R^{1-4} は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^{1-5} は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

R^{1-6} は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

R^{1-7} は

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、
 2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個

10

20

30

40

50

のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁵ - R⁶

より成る群から選ばれる】

の化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩を投与することを含む、PDE7_B - 媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防方法。

【請求項 18】

疾患もしくは状態が乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、全身性エリトマトーデス、炎症性腸疾患、すい臓炎、多発性硬化症、うつ病、気管支喘息、免疫障害、てんかん、糖尿病、糖尿病誘導血管病、間欠性跛行、ガン、骨粗しょう症、オステオペニア、対宿主性移植片病における移植拒絶、慢性関節リウマチにおけるパンヌス形成、及び再狭窄より成る群から選ばれる請求項 17 の方法。

10

【請求項 19】

疾患もしくは状態が骨粗しょう症、オステオペニア及び喘息より成る群から選ばれる請求項 18 の方法。

【請求項 20】

疾患もしくは状態が喘息である請求項 19 の方法。

【請求項 21】

疾患もしくは状態が骨粗しょう症である請求項 19 の方法。

【請求項 22】

式 V の化合物が：4 - (3, 3 -ジメチル -1 -ピペリジニル) -5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1] ベンゾチエノ [2, 3 - d] ピリミジン；N - (1, 2 -ジメチルプロピル) -5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1] ベンゾチエノ [2, 3 - d] ピリミジン -4 -アミン；4 - (3, 3 -ジメチル -1 -ピペリジニル) -5, 8 -ジヒドロ -6H - ピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3 - d] ピリミジン；及び N - (1, 2 -ジメチルプロピル) -5, 8 -ジヒドロ -6H - チオピラノ [4', 3' : 4, 5] チエノ [2, 3 - d] ピリミジン -4 -アミンより成る群から選ばれる請求項 17 の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は 4 - アミノ -5, 6 - 置換チオフェノ [2, 3 - d] ピリミジン、それを含有する製薬学的組成物ならびにホスホジエステラーゼ酵素 7_B (PDE7_B) により媒介される疾患及び状態の処置もしくは予防のためのそれらの使用に関する。PDE7_B により媒介される疾患及び状態には骨粗しょう症、オステオペニア及び喘息が含まれる。本発明は 4 - アミノ -5, 6 - 置換チオフェノ [2, 3 - d] ピリミジンの製造法及びそれを含有する組成物の調製法にも関する。

30

【背景技術】

【0002】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDEs) はプリン環状ヌクレオチド基質に関する特異性を示し、サイクリックAMP (cAMP) 及びサイクリックGMP (cGMP) 加水分解を触媒する (非特許文献 1)。環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは cAMP 及び cGMP の定常状態レベルを調節し、環状ヌクレオチドシグナルの振幅及び持続時間の両方を調節する。これらの環状ヌクレオチドは、血管抵抗性、心拍出量、内臓運動性、免疫応答、炎症、神経可塑性 (neuroplasticity)、視力及び生殖の調節を含む多くの生理学的プロセスにおける重要な第 2 のメッセンジャーである (非特許文献 2)。哺乳類組織中に少なくとも 10 の、異なるが相同である PDE 遺伝子群が存在することが現在知られている (非特許文献 3)。ほとんどの群は別個の遺伝子を含有し、それらの多くは種々の組織において機能的に独特の選択的スプライシング・バリエントとして発現される (非特許文献 4 及び特許文献 1)。

40

【0003】

50

すべての環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは、酵素の触媒ドメインであると思われる約270の保存アミノ酸のコアを、タンパク質のCOOH-末端半分内に含有する。今日までに単離されたすべての環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの触媒ドメインにおいて、配列HDXXHXXの保存モチーフが同定された。各群内の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは約65%のアミノ酸相同性を示し、異なる群の間で比較すると類似性は40%未満に落ち、類似性のほとんどは触媒ドメイン内に存在する。

【0004】

ほとんどの環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ遺伝子は、それから転写される1個より多い選択的スプライシングによるmRNAを有し、多くの場合選択的スプライシングは高度に組織特異的であると思われ、種々の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの選択的発現に関する機構を与えている(非特許文献4)。細胞型特異的発現は、異なるイソ酵素が異なる細胞型特異的性質を有するらしいことを示唆している。

10

【0005】

1型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼはCa²⁺/カルモジュリン依存性であり、3種の遺伝子を含有し、それらのそれぞれは少なくとも2種のスプライス変異を有すると思われることが報告されており、肺、心臓及び脳で見出されている。カルモジュリン-依存性ホスホジエステラーゼのいくつかは試験管内でリン酸化/脱リン酸化現象により調節される。リン酸化の効果はカルモジュリンに関する酵素の親和性を低下させることであり、それはホスホジエステラーゼ活性を低下させ、それによりcAMPの定常状態レベルを増加させる。2型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼはcGMP刺激され、脳内に局在し、カテコールアミン分泌へのcAMPの効果を媒介すると思われる。3型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼはcGMP-阻害され、基質としてcAMPに関する高い特異性を有し、血管平滑筋中に存在する主要なホスホジエステラーゼイソ酵素の1つであり、心臓機能において役割を果たす。3型の1つのイソ酵素は1種もしくはそれより多いインスリン-依存性キナーゼにより調節される。

20

【0006】

4型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼはほとんどの炎症細胞中の主なイソ酵素であり、メンバーのいくつかはcAMP-依存性リン酸化により活性化される。5型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは従来cGMP機能の調節物質として考えられてきたが、cAMP機能に影響することもできる。ほとんどの平滑筋試料、血小板及び腎臓において多量の5型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼが見出される。6型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ群のメンバーは視力において役割を果たし、光及びcGMPにより調節される。

30

【0007】

7型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ群のメンバーであるPDE7A₂は骨格筋において高濃度で見出される。マウス組織を用いる研究は、PDE7A₂が骨格筋、続いてひ臓において高濃度で見出されることを示した。もっと少量が脳、心臓、腎臓、肺及び子宮において見出された(非特許文献5)。PDE7Bと同定される7型環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼのメンバーはクローニングされている(非特許文献2)。マウスにおいて、PDE7Bはすい臓中で高濃度で、続いて脳、心臓、骨格筋、目、甲状腺、卵巣、精巣、顎下腺、精巣上体及び肝臓中で見出された。PDE7BはcAMP-特異的PDEとして同定されている(非特許文献2)。ヒトPDE7B cDNAはSasaki et al.によりクローニングされ、ヒト組織中のPDE7Bの発現パターンを決定するためにドットプロット分析が行なわれた。ヒトPDE7B転写産物は被殻及び尾状核中に特に多かった。Sasaki et al.は組換えヒトPDE7Bへの種々のPDE阻害剤の効果を報告した。ヒトPDE7B遺伝子は染色体6q23-24に局在すると考えられる。進行性ミオクローヌスてんかんに関連するEPM2A遺伝子は6q24に位置し、PDE7B及びその遺伝子をてんかんに結びつけることを可能にしている(非特許文献3)。Gardner et al.(非特許文献6)もヒトPDE7Bを同定し、特性化した。Gardner et al.は、ヒトPDE7Bに関するmRNAが脳の尾状

40

50

核、被殻及び後頭葉、心臓、肝臓、卵巣、下垂体、腎臓、小腸及び胸腺中で最も多く発現されることを報告した。他の代表的PDEsとのPDE7_Bの230のアミノ酸触媒ドメイン(アミノ酸172-420)の系統学的アライメント(phylogenetic alignment)は、PDE7_BがPDE7_Aへの最高の相同性及びそれとのクラスターを有することを示した(70%同一性)。Gardner et al.もPDE7_Bへの多様な標準的PDE阻害剤の効果を研究した。

【0008】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ群1~7の列挙、それらの位置及び生理学的役割は非特許文献4に示されている。8型の群は特許文献1に報告されている。

【0009】

cAMPの細胞内レベルを向上させる薬剤により、免疫及び炎症応答の多くの機能が阻害される(非特許文献7)が、cGMPの代謝は平滑筋、肺及び脳細胞機能に含まれる(非特許文献8)。多様な疾患が、環状ヌクレオチドのレベルを低下させる環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ活性の向上に起因するとされている。例えばマウスにおける尿崩症の1つの形態はホスホジエステラーゼ4群の活性の向上と関連付けられ、低K_mcAMPホスホジエステラーゼ活性における向上がアトピー性患者の白血球中で報告されている。環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの不足は網膜疾患とも関連付けられた。rdマウスにおける網膜変性、ヒト常染色体劣性色素性網膜炎及びアイリッシュセッター犬における桿体/錐体形成異常1は6群ホスホジエステラーゼ、遺伝子Bにおける突然変異に起因するとされている。3群ホスホジエステラーゼは心臓病と関連付けられた。

【0010】

種々の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの多くの阻害剤が同定され、いくつかは臨床的評価を受けている。例えば3群ホスホジエステラーゼ阻害剤は抗血栓薬として、血圧降下薬として及びうつ血性心不全の処置において有用な強心剤として開発されている。4群ホスホジエステラーゼ阻害剤であるロリプラム(Rolipram)はうつ病の処置において用いられ、他の4群ホスホジエステラーゼの阻害剤は抗炎症薬として評価を受けている。ロリプラムは、試験管内でHIV-1複製を強化することが示されているリポ多糖(LPS)誘導TNF-アルファを阻害することも示されている。従ってロリプラムはHIV-1複製を阻害することができる(非特許文献9)。さらに、TNFアルファ及びベータならびにインターフェロンガンマの生産を抑制するその能力に基づき、ロリプラムは脳脊髄炎、多発性硬化症に関する実験的動物モデルの処置に有効であることが示され(非特許文献10)、晩発性ジスキネジーの処置において有効であり得る(非特許文献11)。

【0011】

気管支喘息及び他の呼吸器疾患の処置に用いられるテオフィリン(theophylline)ならびに間欠性跛行及び糖尿病誘導末梢血管病の処置に用いられるペントキシフィリン(pentoxifylline)のような非特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤もある。テオフィリンは呼吸器疾患の処置において気道平滑筋機能に、ならびに抗炎症又は免疫調節能力において作用すると思われ(非特許文献12)、その場合テオフィリンは両方の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼcAMP及びcGMPの加水分解の阻害により作用すると思われる(非特許文献13)。TNF-アルファ生産を遮断することも知られているペントキシフィリンはHIV-1複製を阻害することができる(非特許文献9)。ピリミジン環の2位において置換されているチオピリミジン誘導体は、cGMP又は血小板凝集を誘導し且つ平滑筋を収縮させることが知られているトロンボキサンA₂(TXA₂)の阻害剤として記載されている(特許文献2)。環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ阻害剤のリストは非特許文献4に示されている。

【0012】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは多様な細胞型の細胞増殖に影響することも報告されており、種々のガンの処置に含まれてきた。Bang et al.(非特許文献14)は、前立腺ガン細胞系DU145及びLNCaPがcAMP誘導体及びホスホジエ

10

20

30

40

50

ステラーゼ阻害剤の送達により成長阻害されたことを報告し、上皮形態から神経形態への表現型における永久的転換を観察した；Matousovic et al.（非特許文献15）は、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼイソ酵素阻害剤が糸球体間質細胞増殖を調節する能力を有することを示唆している；Joulain et al.（非特許文献16）は、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼがリンパ球増殖の抑制に含まれる重要な標的であることが示されたと報告している；そしてDeonarain et al.（非特許文献17）は、細胞死を生ずる、特定の細胞内区画へのホスホジエステラーゼの細胞内送達を含むガンの処置のための腫瘍標的化法を示唆している。

【0013】

従って、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼと相互作用する化合物は、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ媒介プロセスの調節における誤差により引き起こされる種々の疾患及び状態のための処置を与えることができる。本発明はそのような化合物の提供により当該技術の現状を進歩させる。

【非特許文献1】

Thompson, W. J. 著, Pharma. Ther., 1991年, 51: 13-33

【非特許文献2】

Hetman, J. M. 著, Proc. Nat. Acad. Sci., 2000年, 97: 472-476

【非特許文献3】

Sasaki, T. et al. 著, Biochem. Biophys. Res. Comm., 2000年, 271(3): 575-583

【非特許文献4】

Beavo著, Physiological Reviews, 1995年, 75: 725-748

【特許文献1】

米国特許第5,798,246号明細書

【非特許文献5】

Han, P. et al. 著, J. Biol. Chem., 1997年, 272: 16152-16157

【非特許文献6】

Gardner et al. 著, Biochem. Biophys. Res. Comm., 2000年, 272: 186-192

【非特許文献7】

Vergheese著, Mol. Pharmacol., 1995年, 47: 1164-1171

【非特許文献8】

Thompson W. 著, Pharma. Ther., 1991年, 51: 13-33

【非特許文献9】

Angel et al. 著, AIDS, 1995年, 9: 1137-44

【非特許文献10】

Sommer et al. 著, Nat. Med., 1995年, 1: 244-248

【非特許文献11】

Sasaki et al. 著, Eur. J. Pharmacol., 1995年, 282: 72-76

【非特許文献12】

Banner et al. 著, Eur. Respir. J., 1995年, 8: 996-1000

【非特許文献13】

Banner et al. 著, Monaldi Arch. Chest Dis., 1 50

995年, 50: 286 - 292

【特許文献2】

米国特許第5,869,486号明細書

【非特許文献14】

Bang et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994年, 91: 5330 - 5334

【非特許文献15】

Matousovic et al. 著, J. Clin. Invest., 1995年, 96: 401 - 410

【非特許文献16】

Joulaain et al. 著, J. Mediat. Cell Signal, 1995年, 11: 63 - 79

【非特許文献17】

Deonaraain et al. 著, Brit. J. Cancer, 1994年, 70: 786 - 94

【発明の開示】

【0014】

本発明は PDE7B の活性を阻害する化合物、特に4-アミノ-5、6-置換チオフェノ[2,3-d]ピリミジンを提供する。本発明はさらにそのような化合物を含有する製薬学的組成物ならびにそのような化合物及び組成物の製造法を提供する。最後に本発明は、PDE7B の活性を阻害する化合物、特に4-アミノ-5、6-置換チオフェノ[2,3-d]ピリミジンの有効量を哺乳類に投与することにより、PDE7B - 媒介プロセスにより引き起こされる疾患もしくは状態に関して哺乳類を処置する方法を提供する。

【0015】

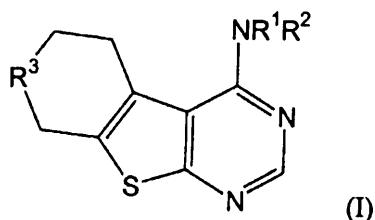
本発明は式I ~ IVの化合物に関する。

【0016】

本発明は式I:

【0017】

【化1】



【0018】

[式中、

R¹ 及び R² は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は NH、NR¹¹、S、S(=O)₂ 及び O より成る群から選ばれ；

但し R^1 及び R^2 の両方がメチルである場合、 R^3 は NH ではなく；

さらに但し R^2 が水素であり、 R^3 が S 又は O である場合、 R^1 はブチル、フェニル又はベンジルではなく；

R^4 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、

S(=O)₂、及び

C(=O)O -

から選ばれ；

R^5 は

水素、

OH、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペル

10

20

30

40

50

ハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁶ - R⁷

から選ばれ、

但しR⁴がC(=O)O-である場合、R⁵はOH、チオキシ、アルコキシ又はN - R⁶ - R⁷ではなく、さらに但しR⁴がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、R⁵はアルキルではなく；

R⁶及びR⁷は独立して

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいはR⁶及びR⁷はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR¹¹、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁸は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

R¹² - R¹³、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R⁹は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

10

20

30

40

50

$R^{1\ 0}$ は

O H、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1\ 1}$ はベンジルであり、それは 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン及び $R^{1\ 4}$ - $R^{1\ 5}$ で置換されていることができる；

但し $R^{1\ 1}$ がメチル又はハロゲンで置換されたベンジルである場合、 R^1 及び R^2 は両方がメチルであることはないか、又は R^1 が水素なら R^2 は 3 個の炭素原子のアルケニル又はメチルではなく、

さらに但し $R^{1\ 1}$ が t - プチルアルキルで置換されたベンジルであり、 R^1 が水素又はメチルである場合、 R^2 はメチルではなく；

$R^{1\ 2}$ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1\ 3}$ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれるか；

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環又は 8 ~ 10 員二環式飽和環を形成し；

$R^{1\ 4}$ は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

10

20

30

40

50

$R^1 - R^5$ は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルである]

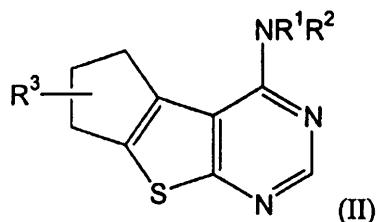
に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩を含む。

【0019】

本発明は式 II :

【0020】

【化2】



【0021】

[式中、

R^1 及び R^2 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

10

20

20

30

40

50

R^3 は：

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれ；

R^4 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

C (= O) 、

S (= O)₂ 、及び

C (= O) O -

から選ばれ；

R^5 は

水素、

O H、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

$N - R^6 - R^7$

から選ばれ、

但し R^4 が $C(=O)O^-$ である場合、 R^5 は OH、チオキシ、アルコキシ又は $N - R^6 - R^7$ ではなく、さらに但し R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく；

R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR^{1 1}、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R^8 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$R^{1 2} - R^{1 3}$ 、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^9 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1 0}$ は

OH、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子

10

20

30

40

50

のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

10

から選ばれ；

$R^{1\ 1}$ はベンジルであり、それは

1～6個の炭素原子のアルキル、

2～6個の炭素原子のアルケニル、

2～6個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

$R^{1\ 4}$ - $R^{1\ 5}$

で置換されていることができる；

20

$R^{1\ 2}$ は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1\ 3}$ は

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

30

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

40

から選ばれ；

$R^{1\ 4}$ は1～3個の炭素原子のアルキルであり；

$R^{1\ 5}$ は3～7個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 は両方が水素であることはない）、

1～8個の炭素原子のアルキル（さらに但し R^1 及び R^2 は両方がエチルであることはない）、

50

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
 4 ~ 6 個の炭素原子と N H 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ならびに
 ポルニル

より成る群から選ばれるか、
 あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって
 1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 7 員飽和環又は
 8 ~ 10 員二環式飽和環
 を形成する]

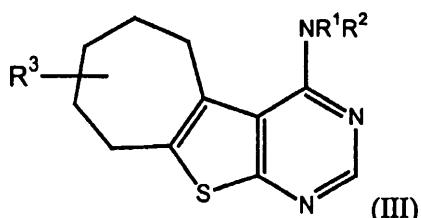
に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩も含む。

【 0 0 2 2 】

本発明は式 I I I :

【 0 0 2 3 】

【 化 3 】



【 0 0 2 4 】

[式中、

R¹ 及び R² は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、 1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、 ハロゲン、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、 1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、 ハロゲン、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、 ならびに

R⁴ - R⁵

より成る群から選ばれるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、 それは N H 、 N R⁸ 、 S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ

10

20

30

40

50

原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOより成る群から選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環はOH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及びR⁹ - R¹⁰より成る群から選ばれる1～2個の置換基で置換されていることができ；

10

R³は：

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

20

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

30

R⁴ - R⁵

より成る群から選ばれ；

R⁴は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、

S(=O)₂、及び

C(=O)O -

40

から選ばれ；

R⁵は

水素、

OH、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

1～8個の炭素原子のアルコキシ、

1～8個の炭素原子のチオキシ、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子

50

のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、

10

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

$N - R^6 - R^7$

から選ばれ、

但し R^4 が $C(=O)O$ である場合、 R^5 は OH、チオキシ、アルコキシ又は $N - R^6 - R^7$ ではなく、さらに但し R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく；

20

R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR^{1～1}、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

30

R^8 は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

$R^{1～2} - R^{1～3}$ 、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

40

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個

50

のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^9 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

R^{10} は

OH 、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^{11} はベンジルであり、それは

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

R^{14} - R^{15}

で置換されていることができ；

R^{12} は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

R^{13} は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^1 R^4 は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

R^1 R^5 は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 の 1 個のみが水素であることができる）、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

臭素、塩素、 CH_3 又は CF_3 で 1 ~ 5 回置換されていることができるフェニル、及び R^4 - R^5 （さらに但し R^4 がメチルである場合、 R^5 は環の 1 個のメンバーとして酸素を含有する 5 員環であることはできず、且つ R^4 がエチルである場合、 R^5 は置換もしくは非置換フェニルであることはできない）、

より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH 、 NR^8 、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH 、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH 、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び R^9 - R^{10} より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができる】

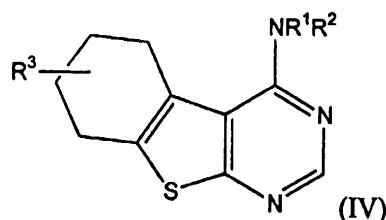
に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩も含む。

【0025】

本発明は式 IV :

【0026】

【化4】



40

【0027】

[式中、

R^1 及び R^2 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

50

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができる；

R^3 は：

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個

10

20

30

40

50

のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれ；

R^4 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

$C(=O)$ 、

$S(=O)_2$ 、及び

$C(=O)O^-$

から選ばれ；

R^5 は

水素、

OH 、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

$N - R^6 - R^7$

から選ばれ、

但し R^4 が $C(=O)O^-$ である場合、 R^5 は OH 、チオキシ、アルコキシ又は $N - R^6 - R^7$ ではなく、 R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく且つ R^4 が CH_2 である場合、 R^5 はヘテロ原子としてN 及びO を有する 6 - 員ヘテロシクロアルキルではなく；

R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それはN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それはNH、 NR^{1-1} 、S 及びO から選ばれ

10

20

30

40

50

る1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁸は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

R¹₂ - R¹₃、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R⁹は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

R¹₀は

O H、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R¹₁は

1～6個の炭素原子のアルキル、

2～6個の炭素原子のアルケニル、

2～6個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

R¹₄ - R¹₅

10

20

30

40

50

で置換されていることができるベンジルから選ばれ；

$R^{1,2}$ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1,3}$ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1,4}$ は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

$R^{1,5}$ は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 の 1 個のみが水素であることができる）、

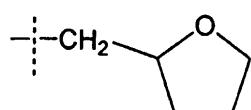
$CH_2 - CH_2 - N(CH_2 CH_3)_2$ 、

$CH_2 - CH_2 - SC_2H_5$ 、

ボルニル、及び

【0028】

【化5】



【0029】

から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1 ~ 2 個の硫黄原子を含有することができる 6 員飽和環を形成し、

ここで該環は 2 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、OH、 $CH_2 OH$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1 ~ 2 個の硫黄原子も含有する 5 員飽和環を形成するか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 8 ~ 10 員二環式飽和環を形成し；

さらに但し R^3 がメチルの場合、

R^1 及び R^2 は独立して

10

20

30

40

50

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

ポルニル

より成る群から選ばれる】

に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩も含む。

【0030】

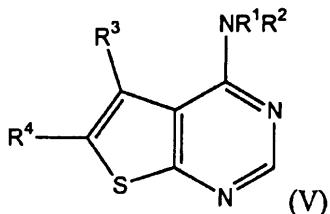
本発明は、哺乳類において P D E 7_B - 媒介疾患もしくは状態を処置もしくは予防する方法も提供する。P D E 7_B - 媒介疾患もしくは状態には以下：アレルギー性及び炎症性障害、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、全身性エリトマトーデス、炎症性腸疾患、すい臓炎及び多発性硬化症、中枢神経系障害、例えばうつ病、呼吸器障害、例えば気管支喘息、免疫障害、てんかん、糖尿病、糖尿病 - 誘導血管病、間欠性跛行、増殖障害、例えばガン及びさらに特定的に前立腺ガン、骨 - 関連障害、例えば骨粗しょう症及びオステオペニア、対宿主性移植片病、慢性関節リウマチの場合のパンヌス形成における移植片拒絶反応ならびに再狭窄が含まれる。

【0031】

従って本発明の方法は、有効量の式 V :

【0032】

【化6】



【0033】

[式中、

R¹ 及び R² は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、
2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、
3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁵ - R⁶

より成る群から選ばれるか、

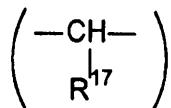
あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁹、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び R^{1 0} - R^{1 1} より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

R³ 及び R⁴ はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、2 ~ 5 個の (-CH₂-) 基、0 ~ 1 個の

【0034】

【化7】



【0035】

基及び NH、NR^{1 2}、S 及び O から選ばれる 0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員環を形成し；

R⁵ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

C (=O)、

S (=O)₂、及び

C (=O)O -

から選ばれ；

R⁶ は

水素、

OH、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子

10

20

30

40

50

のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁷ - R⁸

10

から選ばれ、

但しR⁵がC(=O)O-である場合、R⁶はOH、チオキシ、アルコキシ又はN - R⁷ - R⁸ではなく、さらに但しR⁵がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、R⁶はアルキルではなく；

R⁷及びR⁸は独立して

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

20

あるいはR⁷及びR⁸はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR¹²、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁹は

30

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

R¹³ - R¹⁴、

30

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

40

R¹⁰は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

50

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

$R^{1,1}$ は

$O, H,$

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

10

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

20

から選ばれ；

$R^{1,2}$ はベンジルであり、それは

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

$R^{1,5} - R^{1,6}$

で置換されていることができる；

$R^{1,3}$ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

30

$R^{1,4}$ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

40

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1,5}$ は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

$R^{1,6}$ は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

50

R¹ ~ R⁷ は

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N、H、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁵ - R⁶

より成る群から選ばれる】

の化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩を哺乳類に投与することを提供する。

【0036】

従って本発明は化合物、そのような化合物を含有する製薬学的組成物、そのような化合物及び組成物の製造法ならびに PDE7B - 媒介疾患及び状態の処置もしくは予防のための方法を提供する。本発明のこれらの及び他の側面は、以下の記述及び特許請求の範囲からもっと明らかになるであろう。

【発明の詳細な記述】

【0037】

本発明は新規な化合物、すなわち 4 - アミノ - 5, 6 - 置換チオフェノ [2, 3 - d] ピリミジン、そのような化合物を含有する製薬学的組成物及び PDE7B - 媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防のためのそれらの使用を提供する。本発明はさらに、上記の発明の開示においてそれぞれ広く記述されている式 I ~ V に従う化合物を投与することにより、人間のような哺乳類において PDE7B - 媒介疾患もしくは状態を処置もしくは予防する方法を提供する。

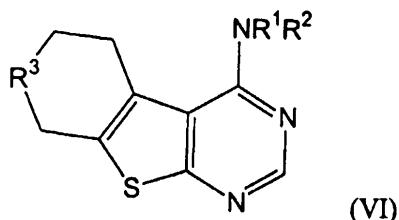
【0038】

好ましい態様は以下を含む：

好ましい化合物は式 V I :

【0039】

【化 8】



【0040】

10

20

30

40

50

[式中、

R^1 及び R^2 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は NR¹¹ 及び S(=O)₂ より成る群から選ばれ；

R^4 は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、及び

S(=O)₂

から選ばれ；

R^5 は

水素、

OH、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

10

20

30

40

50

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁶ - R⁷

から選ばれ、

但しR⁴ がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、R⁵ はアルキルではなく； R⁶ 及びR⁷ は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいはR⁶ 及びR⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5 ~ 7員不飽和環を形成し、それはN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は5 ~ 7員飽和環を形成し、それはNH、NR¹¹、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁸ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

R¹² - R¹³ 、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで

10

20

30

40

50

置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R⁹ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

R¹⁰ は

O H、

10

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

20

から選ばれ；

R¹¹ はベンジルであり、それは 2 ~ 6 個の炭素原子の非分枝鎖状アルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル及び R¹⁴ - R¹⁵ で置換されていることができる；

R¹² は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

30

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

R¹³ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

40

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれるか；

50

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環又は 8 ~ 10 員二環式飽和環を形成し；

R^{1-4} は 1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

R^{1-5} は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルである】

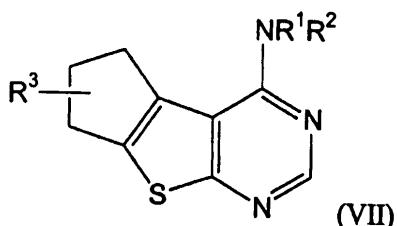
に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩を含む。

【0041】

他の好ましい態様は式VII：

【0042】

【化9】



10

【0043】

〔式中、

R^1 及び R^2 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^{4-} - R^5$

30

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH、NR⁸、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N、S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH、S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原

40

50

子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及びR⁹-R¹⁰より成る群から選ばれる1～2個の置換基で置換されていることができ；

R³は：

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロ 10
アルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに 20

R⁴-R⁵

より成る群から選ばれ；

R⁴は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、及び

S(=O)₂

から選ばれ；

R⁵は

水素、

O H、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

1～8個の炭素原子のアルコキシ、

1～8個の炭素原子のチオキシ、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベル 40
50

ルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

$R^6 - R^7$

から選ばれ、

但し R^4 がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、 R^5 はアルキルではなく； 10
 R^6 及び R^7 は独立して

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R^6 及び R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR^{1 1}、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ； 20
 R^8 は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

$R^{1 2} - R^{1 3}$ 、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、 30

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール 40

から選ばれ；

R^9 は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

$R^{1 0}$ は

OH、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子 50

のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

10

から選ばれ；

$R^{1\ 1}$ はベンジルであり、それは

1～6個の炭素原子のアルキル、

2～6個の炭素原子のアルケニル、

2～6個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

$R^{1\ 4}$ - $R^{1\ 5}$

で置換されていることができる；

20

$R^{1\ 2}$ は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1\ 3}$ は

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

30

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

40

から選ばれ；

$R^{1\ 4}$ は1～3個の炭素原子のアルキルであり；

$R^{1\ 5}$ は3～7個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 は両方が水素であることはない）、

3～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

50

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

4 ~ 6 個の炭素原子と N H 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ならびに

ボルニル

より成る群から選ばれるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって

1 ~ 2 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 7 員飽和環又は

8 ~ 10 員二環式飽和環

を形成する]

に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩である。

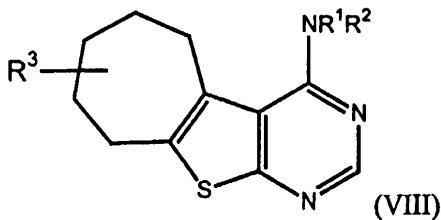
10

【0044】

他の好ましい態様は式 V I I I :

【0045】

【化10】



20

【0046】

[式中、

R¹ 及び R² は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と N H 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、 1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、 ハロゲン、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、 2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、 1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、 ハロゲン、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子と N 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

R⁴ - R⁵

より成る群から選ばれるか、

あるいは R¹ 及び R² はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それは N H 、 N R⁸ 、 S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~

40

50

7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOより成る群から選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環はOH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及びR⁹-R¹⁰より成る群から選ばれる1～2個の置換基で置換されていることができ；

R³は：

10

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

20

R⁴-R⁵

30

より成る群から選ばれ；

R⁴は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、及び

S(=O)₂

から選ばれ、

R⁵は

40

水素、

OH、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

1～8個の炭素原子のアルコキシ、

1～8個の炭素原子のチオキシ、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及びR⁹-R¹⁰より成る群から選ばれる1～2個の置換基で置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

50

ルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール及び4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、

10

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N-R⁶-R⁷

から選ばれ、

但しR⁴がアルキル、アルケニル又はアルキニルである場合、R⁵はアルキルではなく；R⁶及びR⁷は独立して

水素、

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいはR⁶及びR⁷はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR¹¹、S及びOから選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁸は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

R¹²-R¹³、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

30

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

40

から選ばれ；

R⁹は

1～8個の炭素原子のアルキル、

50

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

$R^{1\ 0}$ は

$O\ H$ 、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1\ 1}$ はベンジルであり、それは

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

$R^{1\ 4} - R^{1\ 5}$

で置換されていることができる；

$R^{1\ 2}$ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

$R^{1\ 3}$ は

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、及び

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

$R^{1\ 4}$ は1 ~ 3 個の炭素原子のアルキルであり；

10

20

30

40

50

R^{1-5} は 3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり；

但し R^3 が水素である場合、

R^1 及び R^2 は独立して

水素（さらに但し R^1 及び R^2 の 1 個のみが水素であることができる）、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

臭素、塩素、 CH_3 又は CF_3 で 1 ~ 5 回置換されていることができるフェニル

より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員飽和環を形成し、それは NH 、 NR^8 、 S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 6 ~ 7 員不飽和環を形成し、それは N 、 S 及び O より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環は OH 、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子と NH 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1 ~ 2 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていることができる】

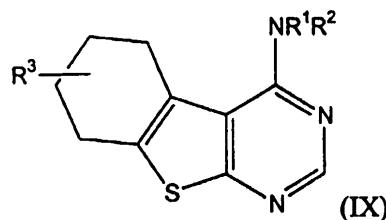
に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩を含む。

【0047】

さらに別の好ましい態様は式 IX：

【0048】

【化11】



【0049】

【式中、

R^1 及び R^2 は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子と NH 、 S 及び O から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~

30

40

50

11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

10

より成る群から選ばれるか、

あるいは R^1 及び R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員飽和環を形成し、それはNH、NR⁸、S及びOより成る群から選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員不飽和環を形成し、それはN、S及びOより成る群から選ばれる1～2個の追加のヘテロ原子を含有することができ、

ここで該飽和もしくは不飽和環はOH、1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、1～2個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ及び $R^9 - R^{10}$ より成る群から選ばれる1～2個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は：

2～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、ならびに

$R^4 - R^5$

40

より成る群から選ばれ；

R^4 は

2～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、

2～8個の炭素原子のアルキニル、

C(=O)、及び

50

S (= O)₂

から選ばれ；

R⁵ は

水素、

O H、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルコキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子のチオキシ、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 6 ~ 12 個の炭素原子のアリール、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール及び4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる 4 ~ 11 個の炭素原子とN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、及び

N - R⁶ - R⁷

から選ばれ；

R⁶ 及び R⁷ は独立して

水素、

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、及び

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれるか、

あるいは R⁶ 及び R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 ~ 7 員不飽和環を形成し、それはN、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができるか、又は 5 ~ 7 員飽和環を形成し、それはNH、NR^{1~1}、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含有することができ；

R⁸ は

1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル、

2 ~ 8 個の炭素原子のアルキニル、

R^{1~2} - R^{1~3}、

3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、

2 ~ 6 個の炭素原子とNH、S 及びO から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル、1 ~ 6 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1 ~ 6 個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6 ~ 12 個の炭素原子のアリール又は 4 ~

10

20

30

40

50

11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

10

R⁹ は

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル

から選ばれ；

R¹⁰ は

O H、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

20

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

30

から選ばれ；

R¹¹ は

1～6個の炭素原子のアルキル、

2～6個の炭素原子のアルケニル、

2～6個の炭素原子のアルキニル、

ハロゲン、及び

R¹⁴ - R¹⁵

で置換されていることができるベンジルから選ばれ；

R¹² は

40

1～8個の炭素原子のアルキル、

2～8個の炭素原子のアルケニル、及び

2～8個の炭素原子のアルキニル、

から選ばれ；

R¹³ は

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

2～6個の炭素原子とNH、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル、

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベ

50

ルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる6～12個の炭素原子のアリール、及び

1～6個の炭素原子のアルキル、2～6個の炭素原子のアルケニル、2～6個の炭素原子のアルキニル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルキル、1～6個の炭素原子とペルハロレベルまでの数のハロゲン原子のハロアルコキシ、6～12個の炭素原子のアリール又は4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールで置換されていることができる4～11個の炭素原子とN、S及びOから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール

から選ばれ；

R^{1～4}は1～3個の炭素原子のアルキルであり；

R^{1～5}は3～7個の炭素原子のシクロアルキルである】

に従う化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩を含む。

【0050】

本明細書で用いられる場合、「アリール」という用語は別の原子上の置換基である芳香環構造を含む。これらのアリールもニトリル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキルなどのよう置換基で置換されていることができる。アリールの制限ではない例にはフェニル、ナフチルなどが含まれる。同様に、本明細書で用いられる「ヘテロアリール」という用語は、別の原子上の置換基である、1～3個のヘテロ原子、例えばO、N及びSを含有する芳香環構造を含む。これらのヘテロアリールもニトリル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキルなどのよう置換基で置換されていることができる。ヘテロアリールの制限ではない例にはピリジル、フリル、キノリルなどが含まれる。

【0051】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」という用語は、1～8個の炭素原子の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを含む。「アルケニル」という用語は2～8個の炭素原子の直鎖状もしくは分枝鎖状アルケニルを含む。本明細書で用いられる場合、「アルキニル」という用語は2～8個の炭素原子の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキニルを含む。本明細書で用いられる場合、置換基で「置換されたベンジル」という用語は、アルキルもしくはフェニル炭素上に1個もしくはそれより多い置換基を有するベンジルを含む。

【0052】

式I～IXの化合物は、PDE7B-媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防において有用であり得る。PDE7Bに結合する薬剤を、以下を含む多様な適応症のために用いることができる：アレルギー性及び炎症性障害、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、全身性エリトマトーデス、炎症性腸疾患、すい臓炎及び多発性硬化症、中枢神経系障害、例えばうつ病、呼吸器障害、例えば気管支喘息、免疫障害、てんかん、糖尿病、糖尿病誘導血管病、間欠性跛行、増殖障害、例えばガン及びさらに特定的に前立腺ガン、骨粗しょう症、オステオペニア、対宿主性移植片病における移植拒絶、慢性関節リウマチにおけるパンヌス形成ならびに再狭窄。

【0053】

式I～IXの化合物は好ましくはオステオペニア、骨粗しょう症及び呼吸器障害、例えば喘息の処置もしくは予防において用いられる。

【0054】

PDE7BはcAMP特異的PDEであることが示されている。かくしてcAMPがシグナリング分子である経路を含むいずれの疾患もしくは状態も、式Iの阻害剤のようなPDE7B阻害剤の投与により処置もしくは予防することが可能である。例えばcAMP調節が炎症の抑制のための手段として示唆されている(Moore, A. R. et al.著, Clin. Exp. Immunol., 1995年, 101: 387-389)。cAMPはPDEsにより急速に分解される。cAMPの加水分解は1種のPDEではなく

10

20

30

40

50

、組織分布が異なるある範囲のイソ酵素に依存するので、特定の PDE 阻害剤の治療的使用が許容され得ない全身的副作用なくして特定の病気のために可能であると思われる (Moore, A. R. et al., 同上)。他の例には T 細胞依存性障害が含まれる。PDE7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて PDE7 発現を選択的に減少させることは、T 細胞増殖を阻害した (Li, Lin Song et al. 著, Science, 1999 年, 283: 848-849)。T 細胞中の PDE7 の増加が、増殖の増加に導く cAMP の減少と関連付けられた。

【0055】

PDE4 も cAMP - 特異的 PDE であることが示されている。2つの酵素の類似の cAMP - 特異性の故に、PDE4 活性と関連する障害も PDE7 活性を調節する化合物によって処置もしくは予防され得ると思われる。例えば骨粗しょう症は PDE4 活性と関連付けられている (Kasugai, S. et al. 著, Drug News Perspect., 1999 年, 12(9); 529-534)。骨粗しょう症の処置のための 2 つの既知の薬剤が研究され、それらの効果が主に cAMP レベルにおける増加により媒介されることが決定された。PDE4 は特異的に cAMP を分解するので、PDE4 阻害剤を組織系に加え、骨様組織形成を増加させた。阻害剤をマウス及びラットに投与すると、骨量の増加が見られた。ネズミモデルを用いた骨粗しょう症についての他の研究において、2種の PDE 阻害剤の投与は皮質及び海綿質の両方の量を有意に増加させることが示された (Kinoshita, T. et al. 著, Bone, 2000 年, 27(6): 811817)。正常なマウスにおける cAMP PDEs の阻害剤であるペントキシフィリン又は PDE4 に特異的な阻害剤であるロリプラムの投与は、皮質及び海綿質の両方の量を有意に増加させた。PDE4 の他の選択的な阻害剤であるデンブフィリン (denbufylline) は、Walker 256/S - 保有ラットからの大腿の骨無機質密度における減少を妨げ、健康なラットには影響しないことが示された (Miyamoto, K. et al. 著, Biochem. Pharmacol., 1997 年, 54: 613617)。これらの研究は、骨粗しょう症の処置及び予防における cAMP - 選択的 PDEs の阻害剤に関する役割を強く示唆している。

【0056】

本発明は式 I ~ IX の化合物の製薬学的に許容され得る塩も含む。適した製薬学的に許容され得る塩は当該技術分野における熟練者に周知であり、無機及び有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、スルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸及びマンデリン酸の塩基性塩を含む。さらに、製薬学的に許容され得る塩は無機塩基の酸塩、例えばアルカリカチオン (例えば Li⁺、Na⁺ 又は K⁺)、アルカリ土類カチオン (例えば Mg²⁺、Ca²⁺ 又は Ba²⁺)、アンモニウムカチオンを含有する塩ならびに脂肪族及び芳香族置換アンモニウム及び第 4 級アンモニウムカチオン、例えばトリエチルアミン、N,N-ジエチルアミン、N,N-ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネ-5-エン (DBN) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) のプロトン化もしくはペルアルキル化から生ずるものを含む有機塩基の酸塩を含む。

【0057】

式 I ~ IX の複数の化合物が不整炭素を有し、従ってラセミ体及び光学活性形態で存在し得る。エナンチオマー及びジアステレオマー混合物の分離法は当該技術分野における熟練者に周知である。本発明は、PDE7B 結合活性を有する式 I ~ IX において記述される化合物のいずれのラセミ体又は光学活性形態も、あるいは PDE7B - 媒介疾患もしくは状態の処置もしくは予防のための式 I ~ IX において記述される化合物のいずれのラセミ体又は光学活性形態の使用も包含する。

【0058】

10

20

30

40

50

本発明の治療薬は単独で、又は他の治療と同時に用いられ得る。例えばそれらをカルシウム源、ビタミンDもしくはビタミンDの類似体及び／又は抗再吸収治療（antiresorptive therapies）、例えばエストロゲン代償療法、フルオリド源を用いる処置、カルシトニンもしくはカルシトニン類似体を用いる処置あるいはアレンドロネート（alendronate）のようなビスホスホネートを用いる処置と組み合わせて、骨粗しょう症又はオステオペニアの処置に用いることができる。薬剤をエストロゲン補充療法のような治療と一緒に用いることができる。薬剤をエストロゲン補充療法及び／又はゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストのような治療と同時に用いることができる。最後に、薬剤をアンドロゲンのような治療と同時に用いることができる。

【0059】

10

本発明の治療薬を喘息及び他の呼吸器障害の処置のために、他の既知の喘息治療と組み合わせて、例えばステロイド、非ステロイド性抗炎症薬及び／又は非麻酔性鎮痛薬と組み合わせて用いることができる。

【0060】

本発明の方法は人間及び他の哺乳類の両方におけるPDE7B-媒介疾患もしくは状態の処置のために用いられることが意図されている。

【0061】

20

化合物は投薬単位調剤中で経口的、皮膚的、非経口的に、注入により、吸入又はスプレーにより、あるいは舌下的、直腸的もしくは膣的に投与され得る。「注入により投与される」という用語は、静脈内、関節内、筋肉内、皮下及び非経口的注射ならびに輸液法の使用を含む。皮膚的投与には局所的適用又は経皮的投与が含まれ得る。1種もしくはそれより多い化合物が1種もしくはそれより多い無毒性の製薬学的に許容され得る担体及び必要なら他の活性成分と一緒に存在することができる。

【0062】

製薬学的組成物の製造のための技術分野に既知のいずれかの適した方法に従って、経口的使用を目的とする組成物を調製することができる。そのような組成物は、口に合う調製物を得るために、希釈剤、甘味料、風味料、着色剤及び防腐剤より成る群から選ばれる1種もしくはそれより多い薬剤を含有することができる。

【0063】

30

錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の製薬学的に許容され得る賦形剤と混合して活性成分を含有する。これらの賦形剤は例えば不活性担体、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒化剤及び崩壊剤、例えばコーンスターク又はアルギン酸；ならびに結合剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであることができる。錠剤はコーティングされていなくとも良いか、あるいはそれらは胃腸管中における崩壊及び吸収を遅らせ、それによってより長期間に及ぶ持続作用を与えるために、既知の方法によりコーティングされていることができる。例えばグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような時間遅延材料（time delay material）を用いることができる。これらの化合物を固体の迅速に放出される形態で調製することもできる。

【0064】

40

経口的使用のための調剤を、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルあるいは活性成分が水または油媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして与えることもできる。

【0065】

水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合して活性材料を含有する水性懸濁剤を用いることができる。そのような賦形剤は懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は天然に存在するホスファチド、例えばレシチンあるいはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮

50

合産物、例えばポリオキシエチレンステアレート又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシカテコール又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分的エステルとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分的エステルとの縮合産物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレートであることができる。水性懸濁剤は1種もしくはそれより多い防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル、1種もしくはそれより多い着色剤、1種もしくはそれより多い風味料及び1種もしくはそれより多い甘味料、例えばスクロースもしくはサッカリンも含有することができる。

【0066】

10

水の添加により水性懸濁剤を調製するのに適した分散可能な粉末及び顆粒は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁化剤及び1種もしくはそれより多い防腐剤との混合物において活性成分を与える。適した分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤はすでに上記で挙げられているものにより代表される。追加の賦形剤、例えば甘味料、風味料及び着色剤も存在することができる。

【0067】

20

化合物は非-水性液体調剤、例えば油性懸濁剤の形態にあることもでき、それは活性成分を植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ごま油又はピーナッツ油あるいは鉛油、例えば液体パラフィン中に懸濁させることにより調製することができる。油性懸濁剤は増粘剤、例えばビースワックス、硬質パラフィン又はセチルアルコールを含有することができる。上記で示したもののような甘味料及び風味料を加え、口に合う経口用調製物を与えることができる。アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加によりこれらの組成物を防腐することができる。

【0068】

30

本発明の製薬学的組成物は水中油型乳剤の形態にあることもできる。油相は植物油、例えばオリーブ油又は落花生油あるいは鉛油、例えば液体パラフィン又はこれらの混合物であることができる。適した乳化剤は天然に存在するゴム類、例えばアラビアゴム又はトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド類、例えば大豆、レシチン及び脂肪酸とヘキシトール無水物に由来するエステルもしくは部分的エステル、例えばソルビタンモノオレート及び該部分的エステルとエチレンオキシドとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる。乳剤は甘味料及び風味料を含有することもできる。

【0069】

甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いてシロップ及びエレキサーを調製することができる。そのような調剤は粘滑薬、防腐剤ならびに風味料及び着色剤を含有することもできる。

【0070】

40

薬剤の直腸的もしくは膣的投与のために、化合物を座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、通常の温度で固体であるが直腸及び膣温度で液体であり、従って直腸もしくは膣内で融解して薬剤を放出する適した非-刺激性賦形剤と薬剤を混合することにより調製することができる。そのような材料にはココアバター及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0071】

当該技術分野における熟練者に既知の方法を用い、本発明の化合物を経皮的に投与することもできる（例えば：Chien著；"Transdermal Controlled Systemic Medications"；Marcel Dekker, Inc.；1987年、Lipp et al.国際公開第94/04157号パンフレット、1994年3月3日を参照されたい）。例えば場合により浸透促進剤を含有することができる適した揮発性溶媒中の式Iの化合物の溶液もしくは懸濁液を、マトリックス材料（matrix materials）及び殺バクテリア剤のような当該技術分野における熟

50

練者に既知の追加の添加剤と合わせることができる。滅菌の後、得られる混合物を既知の方法に従って投薬形態に調製することができる。さらに乳化剤及び水で処理すると、式Iの化合物の溶液又は懸濁液をローション又は軟膏に調製することができる。

【0072】

経皮的送達系の加工のための適した溶媒は当該技術分野における熟練者に既知であり、低級アルコール類、例えばエタノール又はイソプロピルアルコール、低級ケトン類、例えばアセトン、低級カルボン酸エステル類、例えば酢酸エチル、極性エーテル類、例えばテトラヒドロフラン、低級炭化水素、例えばヘキサン、シクロヘキサン又はベンゼンあるいはハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロトリフルオロエタン又はトリクロロフルオロエタンを含む。適した溶媒は低級アルコール類、低級ケトン類、低級カルボン酸エステル類、極性エーテル類、低級炭化水素、ハロゲン化炭化水素から選ばれる1種もしくはそれより多い材料の混合物を含むことができる。

【0073】

経皮的送達系のための適した浸透促進材料は当該技術分野における熟練者に既知であり、例えばモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール類、例えばエタノール、プロピレングリコール又はベンジルアルコール、飽和もしくは不飽和C₈ - C₁₈脂肪アルコール類、例えばラウリルアルコール又はセチルアルコール、飽和もしくは不飽和C₈ - C₁₈脂肪酸、例えばステアリン酸、最高で24個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪エステル類、例えば酢酸、カプロン酸(capronic acid)、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸もしくはパルミチン酸のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルもしくはモノグリセリンエステルあるいは合計で24個までの炭素を有する飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル類、例えばアジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、マレイン酸ジイソプロピル又はフマル酸ジイソプロピルを含む。さらに別の浸透促進材料にはホスファチジル誘導体、例えばレシチン又はセファリン、テルペン類、アミド類、ケトン類、ウレア類及びそれらの誘導体ならびにエーテル類、例えばジメチルイソソルビド及びジエチレングリコールモノエチルエーテルが含まれる。適した浸透促進調剤はモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール類、飽和もしくは不飽和C₈ - C₁₈脂肪アルコール類、飽和もしくは不飽和C₈ - C₁₈脂肪酸、最高で24個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪エステル類、合計で24個までの炭素を有する飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル類、ホスファチジル誘導体、テルペン類、アミド類、ケトン類、ウレア類及びそれらの誘導体ならびにエーテル類から選ばれる1種もしくはそれより多い材料の混合物も含むことができる。

【0074】

経皮的送達系のための適した結合材料は当該技術分野における熟練者に既知であり、ポリアクリレート類、シリコーン類、ポリウレタン類、ブロックポリマー、スチレン-ブタジエンコポリマーならびに天然及び合成ゴムを含む。セルロースエーテル類、誘導体化ポリエチレン類及びシリケート類をマトリックス成分として用いることもできる。さらに別の添加剤、例えば粘性樹脂又は油類を加えてマトリックスの粘度を向上させることができる。

【0075】

式I ~ IXの化合物に関して本明細書で開示される使用のすべての管理の場合、1日の経口的投薬管理は好ましくは合計体重のKg当たり0.01 ~ 200mgであろう。静脈内、筋肉内、皮下及び非経口的注射を含む注射ならびに輸液法の使用による投与のための1日の投薬量は好ましくは合計体重のKg当たり0.01 ~ 200mgであろう。1日の直腸的投薬管理は好ましくは合計体重のKg当たり0.01 ~ 200mgであろう。1日の膣的投薬管理は好ましくは合計体重のKg当たり0.01 ~ 200mgであろう。1日の局所的投薬管理は好ましくは1日に1 ~ 4回投与される0.1 ~ 200mgであろう。経皮的な濃度は好ましくは0.01 ~ 200mg/Kgの1日の投薬量を保持するのに必要な濃度であろう。1日の吸入投薬管理は好ましくは合計体重のKg当たり0.01 ~ 10

10

20

30

40

50

mg であろう。

【0076】

特定の投与法は、すべてが治療薬を投与する時に日常的に考慮される多様な因子に依存することが当該技術分野における熟練者にわかるであろう。しかしながら、与えられる患者のための特定の投薬量レベルが、用いられる特定の化合物の活性、患者の年令、患者の体重、患者の一般的健康、患者の性別、患者の食事、投与の時間、投与の経路、排泄の速度、薬剤の組み合わせ及び治療を受けている状態の重度を含むがこれらに限られない多様な因子に依存することも理解されるであろう。さらに、処置の最適経路、すなわち処置の様式及び限定される日数に関して示される式Iの化合物もしくは製薬学的に許容され得るそれらの塩の投薬の1日の数を、通常の処置試験を用いて当該技術分野における熟練者が確定できることは、当該技術分野における熟練者にわかるであろう。

10

20

【0077】

上記及び下記で引用されるすべての出願、特許及び公開文献の開示全体は、引用することにより本明細書の内容となる。

【0078】

式I～IXの化合物は既知の化学的反応及び方法の使用により、既知の化合物から（又はそれ自身が既知の化合物から製造可能な出発材料から）下記に示す製造法を介して、ならびに当該技術分野における熟練者に既知の他の反応及び方法により製造することができる。そうではあるが、本発明の化合物の合成において実施者を助けるために、以下の一般的製造法を示し、より詳細な特定の実施例を実験部分に示す。実施例は例示の目的のためだけであり、それらがいかようにも本発明を制限するとみなされることは意図されておらず、そうされてもならない。

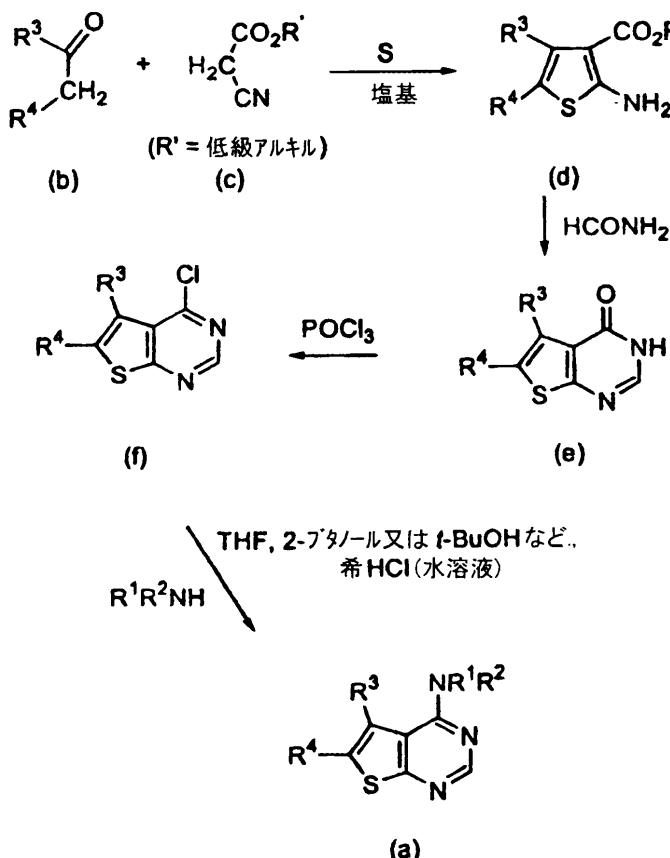
【0079】

例えば式I～IXの化合物を下記に示すスキームにより簡単に製造することができ、スキーム中、R¹～R⁴基は上記の意味を有する：

【0080】

【化12】

スキーム I



【0081】

式 (d) のアミノチオフェンエステルは商業的に入手可能であるか (例えば A C R O S Organics , Cat # 007199501 を参照されたい) 、又は硫黄粉末及びジエチルアミンのような塩基の存在下に、室温で又は穏やかに加熱して、式 (c) のシアノ酢酸エステルをシクロペンタノンのようなケトンと反応させることにより製造することができる。次いで式 (d) のエステルを還流まで、好ましくは約 190 ℃まで加熱しながら純 (neat) ホルムアミドと反応させることにより、式 (e) のチエノピリミドに転換することができる。式 (e) のチエノピリミド及びオキシ塩化リンの加熱は式 (f) のクロロチエノピリミジン中間体を与える。最後に、触媒量の希酸水溶液、例えば 1% HCl の存在下に、プロトン性溶媒、例えば 2-ブタノールもしくは t-ブタノール又は THF 中で行なわれる (f) と式 R_1R_2NH との多様なアミンとの反応により所望の式 I の化合物を製造することができる。反応は混合物を還流まで加温することにより通常の手段で、あるいは反応物、触媒及び溶媒を含有するそれぞれの密封されたバイアルを約 80 ℃に加温することによる平行 (コンビナトリアル) 合成により行なうことができる。

【0082】

この方法を用い、且つ多様な式 (f) の化合物及びアミンを用いて出発し、多数の式 (a) の化合物を製造し、生物学的活性に関して試験することができる。

【0083】

略語及び頭字語

本明細書で以下の略語が用いられる場合、それらは以下の意味を有する：

A c ₂ O	無水酢酸
a n h y	無水

C e l i t e ^R	珪藻土フィルター剤、 ^R C e l i t e C o r p .
C I - M S	化学イオン化質量分析
c o n c	濃縮
D M E	ジメトキシエタン
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール(100%)
E t ₂ O	ジエチルエーテル
E t ₃ N	トリエチルアミン
E x t r e l u t ^R N T	珪藻土フィルター剤、 ^R M e r c k K g a A , D a r
m s t a d t , G e r m a n y	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー
H P L C E S - M S	高性能液体クロマトグラフィー - エレクトロスプレー質
量分析	
M e O H	メタノール
M S	質量分析
p e t e t h e r	石油エーテル
r t	室温
s a t d	飽和
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
T s	トシリ

【実施例1】

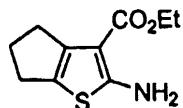
【0084】

2-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸

エチルの製造

【0085】

【化13】



【0086】

80mLのエタノール中のシクロペンタノン(20g, 0.238)及びシアノ酢酸エチル(26.9g, 0.2モル)の溶液に、アルゴン下で攪拌しながら硫黄粉末(8.0g, 0.25モル)を加えた。この混合物に17.4gのジエチルアミン(0.238モル)を滴下ロートを介して25分かけて滴下し、混合物をr tで3時間攪拌した。溶媒を除去し、次いで残留物を60mLの水と60mLの酢酸エチルに分配した。有機層を60mLづつの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をs a t d N a C l 溶液で洗浄し、Mg S O ₄上で乾燥した。濾過により固体を除去し、真空中で溶媒を除去し、粗生成物を得、それをさらなる精製なしで用いた。

【実施例2】

【0087】

2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸エチルの製造

【0088】

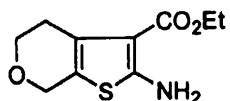
【化14】

10

20

30

40



〔 0 0 8 9 〕

100 mL のエタノール中の 250 g のテトラヒドロピラン-4-オン (0.25モル)、28.2 g のシアノ酢酸エチル (0.25モル, 26.6 mL) 及び 18.26 g のジエチルアミン (25.8 mL) の混合物に 8.4 g の硫黄 (0.262モル) を加えた。穏やかな発熱反応が確保され、混合物は深い赤色の溶液を形成した。アルゴン下に室温で終夜攪拌した後、オレンジ色の沈殿が生成した。混合物を 200 g の氷中に注ぎ、得られる固体を濾過により取り出した。固体を 200 mL ブツの水で 2 回及び繰りて 100 mL のジエチルエーテルで洗浄した。44.6 g (78.6%) の重量の明るいオレンジ色の固体が残った、TLC (90:1, EtOAc:ヘキサン) : R_f : 0.16。

10

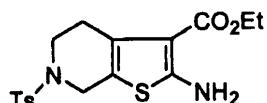
【实施例 3】

[0 0 9 0]

2 - アミノ - 6 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルの製造

(0 0 9 1)

【化 1 5】



20

〔 0 0 9 2 〕

100 mL のエタノール中の 9.21 g のシアノ酢酸エチル (0.081 モル)、20.6 g の N-トシリ-4-ピペリドン (0.081 モル)、2.74 g の硫黄 (0.0855 モル) 及び 5.95 g のジエチルアミン (0.081 モル, 8.42 mL) の混合物を *r.t* で終夜攪拌した。次いで混合物を濾過していくらかの沈殿した生成物及び不純物を除去し、濾液を真空中で濃縮してきれいな生成物 (31.5 g) を得、それをさらなる精製なしで続く段階に用いた。

30

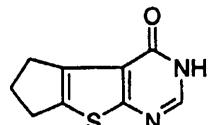
【寒施例 4】

(0 0 9 3)

3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - シクロペニタ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オンの製造

(0 0 9 4)

【化 1 6】



40

[0 0 9 5]

40 mL のホルムアミド中の 11.37 g の 2-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルの懸濁液を、加熱マントルを用いて 190 に 4 時間加熱し、次いで冷却し、400 mL の水中に注いだ。次いで混合物を濾過して固体生成物を取り出した。固体を 30 mL の EtOAc 及び 200 mL のジエチルエーテルで連続して洗浄し、終夜空気乾燥し、次いで 3 時間真空炉乾燥した。材料をさらなる精製なしで続く反応に用いた。

【寒施例 5】

(0 0 9 6)

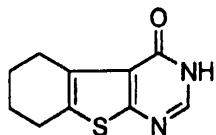
5 . 6 . 7 . 8 . テトナヒドロ[1]ベンゾチエノ[2 . 3 - d]ピリミジン - 4 (3H

50

) - オンの製造

【0097】

【化17】



【0098】

6.8 mL のホルムアミドに 25.0 g の (2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸エチル) を加え、混合物をアルゴン下に 180 10
で 20 時間、次いで 190 で 2.5 時間加熱した。混合物を rt に冷却し、水中に注ぎ、次いで濾過して固体生成物を取り出した。固体を水及び EtOAc で連続して洗浄し、40.7 g の生成物を得、それをさらなる精製なしで続く反応に用いた。

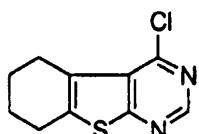
【実施例6】

【0099】

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジンの製造

【0100】

【化18】



20

【0101】

10.56 g の 5,6,7,8-テトラヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(0.51 モル) 及び 10 mL のジメチルアニリンに、50 mL の POCl_3 を一度に加えた。混合物をアルゴン下で 5 時間加熱還流し、冷却し、過剰の POCl_3 を真空中における濃縮により除去した。残留物を 200 g の氷中に注ぎ、satd Na_2CO_3 を用いて中和した。得られる青-灰色のゴムを濾過し、水で洗浄し、エタノールから結晶化させて 7.03 g (0.031 モル) の生成物を得た。 30

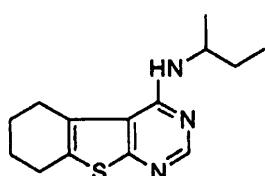
【実施例7】

【0102】

N-(sec-ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの製造

【0103】

【化19】



40

【0104】

方法 A. 12.5 mL の t-ブタノール中の 0.250 g の 4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン(1.11 ミリモル) に数滴の 10% HCl 溶液及び 0.203 g (2.38 ミリモル, 0.28 mL) の sec-ブチルアミンを加えた。反応物を 16 時間還流させた。次いでそれを satd NaHCO_3 で処理し、EtOAc で抽出し、それを乾燥し、真空中で濃縮して白色固体を得た。この粗材料をカラムクロマトグラフィーにより 20% EtOAc : ヘキサンを用 50

いて溶離して精製すると、0.243 g の純粋な材料が得られた、¹H NMR: M S 262.1。

【0105】

方法 B. 11.1 g の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペニタ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (0.0494 モル) 、 15.0 mL の sec - ブチルアミン (0.148 モル) 、 22.0 mL の 1% HCl (水溶液) 及び 550 mL の水の混合物をアルゴン下に還流において 39 時間攪拌した。次いで反応混合物を冷却し、真空中でその最初の体積の 1 / 10 に濃縮した。濃縮物を EtOAc 中に取り上げ、satd NaHCO₃ 溶液で 2 回洗浄した。次いで有機溶液を MaSO4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して 12.7 g の黄色固体を得た。この材料を CH₂Cl₂ 中に溶解し、Biotope[®] 調製的クロマトグラフィー装置を用い、ヘキサン中の 5% EtOAc を用いて溶離して精製した。移動相の極性を、最初にヘキサン中の 10% EtOAc に、次いでヘキサン中の 15% EtOAc に、徐々に上げた。画分を集め、生成物を含有する画分を合わせ、真空中で濃縮して 6.60 g の純粋な材料を得た。

10

【実施例 8】

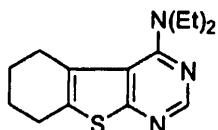
【0106】

N , N - ジエチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1] ベンゾチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの製造

【0107】

【化 20】

20



【0108】

1 mL の 100 : 1 H₂O / HCl 中の 0.044 g の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペニタ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (0.196 ミリモル) のスラリに 0.014 g (0.02 mL, 0.106 ミリモル) のジエチルアミンを加えた。混合物を加熱還流し、追加の 0.2 mL のジエチルアミン及び 1 mL の t - ブタノールを加え、さらに 1 時間加熱還流を続けた。TLC (20% EtOAc / 80% pet ether) は完全な反応を示し、単離される材料の¹H NMR は所望の生成物と一致した。

30

【実施例 9】

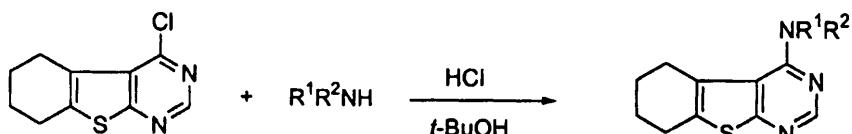
【0109】

平行合成法

【0110】

【化 21】

40



【0111】

9.6 mL の 1% HCl (水溶液) 及び 38.4 mL の t - ブタノール中の 1.44 g の (4 - クロロチエノピリミジン) を含有するバイアルに大体 1 当量のアミンを加えた。複数のアミンに関してプロセスを繰り返し、バイアルを密封し、反応ブロック中に置き、終夜 80 に加熱した。24 時間後、TLC (20% EtOAc / 80% pet ether) を介して反応物を出発材料に関して調べた。大半の反応物は出発材料の存在を示した。各反応物に追加の 1 当量のアミンを加え、それらを再び終夜加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、0.5 mL の sat NaHCO₃ を加えた。固相抽出カラム (SPE) 50

ラム)中のExtrelut^R NTを介して混合物を濾過し、7mLのEtOAcで洗浄した。反応物を急速真空(sped vac)中で濃縮し、メタノール/DMSO中で希釈し、HPLCにより精製し、¹H NMR(アセトン-d₆)及び分析的HPLCにより特性化した。

【0112】

上記で例示した方法及び適した出発材料の組み合わせを用い、表1~3に示す化合物を製造した。本発明の好ましい化合物は、実施例番号109、141、53、195、262、309、273、163、87、145及び147を含む。

【0113】

【表1】

表1	
実施例番号	式Iの化合物
<u>10</u>	
<u>11</u>	
<u>12</u>	
<u>13</u>	
<u>14</u>	

10

20

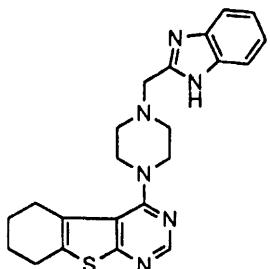
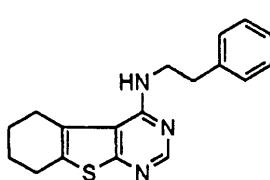
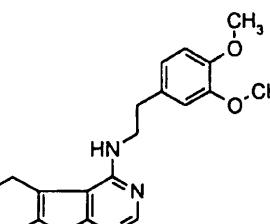
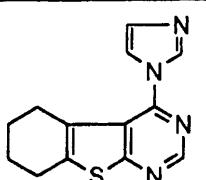
30

40

【0114】

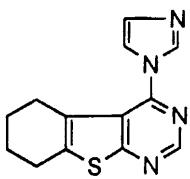
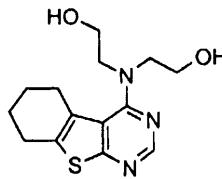
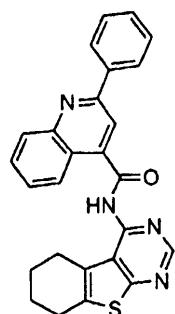
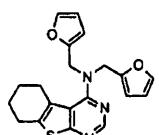
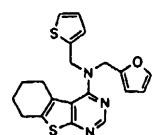
50

【表2】

<u>15</u>		10
<u>16</u>		CIH
<u>17</u>		20
<u>18</u>		30
<u>19</u>		40

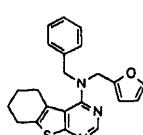
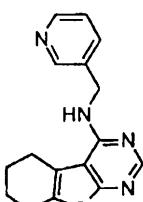
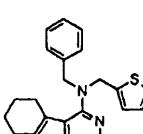
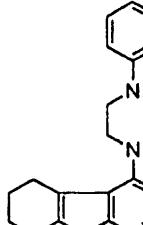
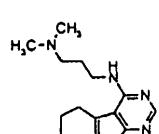
【0 1 1 5】

【表3】

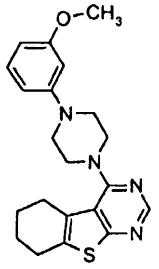
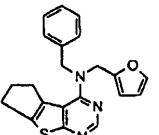
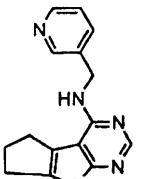
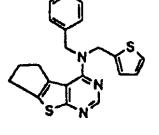
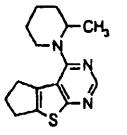
<u>20</u>		
<u>21</u>		10
<u>22</u>		20
<u>23</u>		30
<u>24</u>		40

【 0 1 1 6 】

【 表 4 】

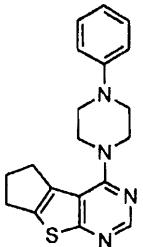
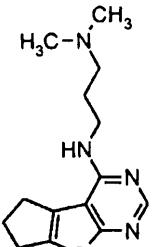
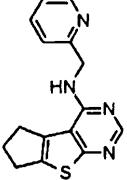
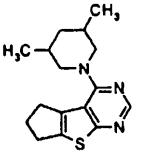
<u>25</u>		CIH	
<u>26</u>		CIH	10
<u>27</u>		CIH	20
<u>28</u>		CIH	30
<u>29</u>		CIH	40

【 0 1 1 7 】
【 表 5 】

<u>30</u>	 CIH CIH	10
<u>31</u>	 CIH	
<u>32</u>	 CIH	20
<u>33</u>	 CIH	30
<u>34</u>	 CIH	40

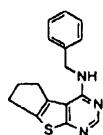
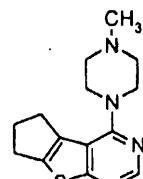
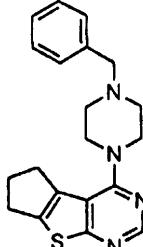
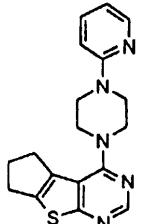
【 0 1 1 8 】

【 表 6 】

<u>35</u>	 CIH	10
<u>36</u>	 CIH	20
<u>37</u>	 CIH	30
<u>38</u>	 CIH	40

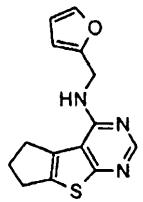
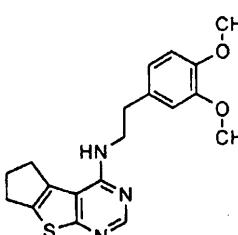
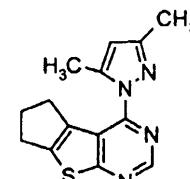
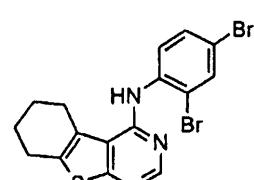
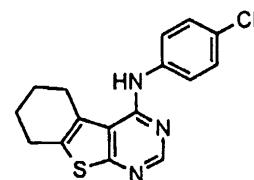
【 0 1 1 9 】

【 表 7 】

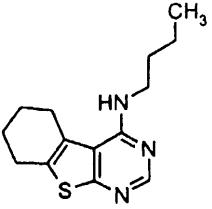
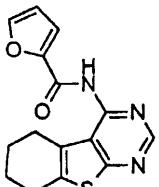
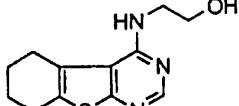
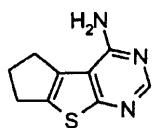
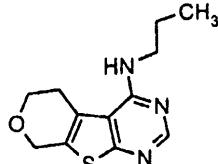
<u>39</u>	 CIH	
<u>40</u>	 CIH	10
<u>41</u>	 CIH	20
<u>42</u>	 CIH	30

【 0 1 2 0 】

【表 8 】

<u>43</u>	 CIH	10
<u>44</u>	 CIH	
<u>45</u>		20
<u>46</u>		30
<u>47</u>		40

【 0 1 2 1 】
【 表 9 】

<u>48</u>		
<u>49</u>		10
<u>50</u>		20
<u>51</u>		
<u>52</u>		30

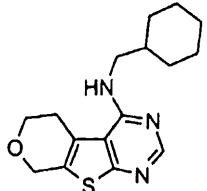
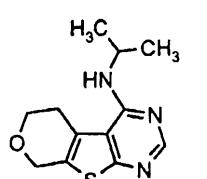
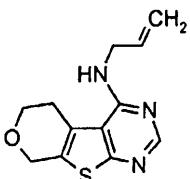
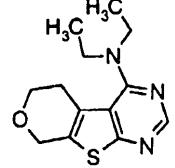
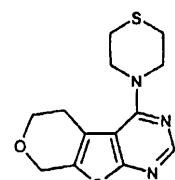
【 0 1 2 2 】
【 表 1 0 】

<u>53</u>		
<u>54</u>		10
<u>55</u>		20
<u>56</u>		
<u>57</u>		30

【 0 1 2 3 】

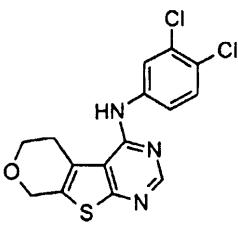
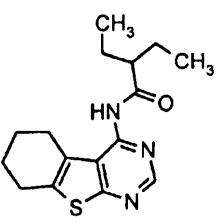
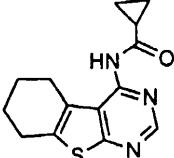
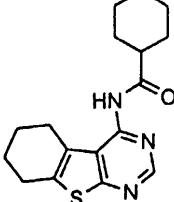
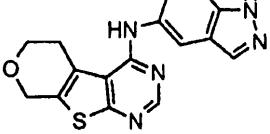
【表 1 1 】

40

<u>58</u>		
<u>59</u>		10
<u>60</u>		20
<u>61</u>		
<u>62</u>		30

【 0 1 2 4 】

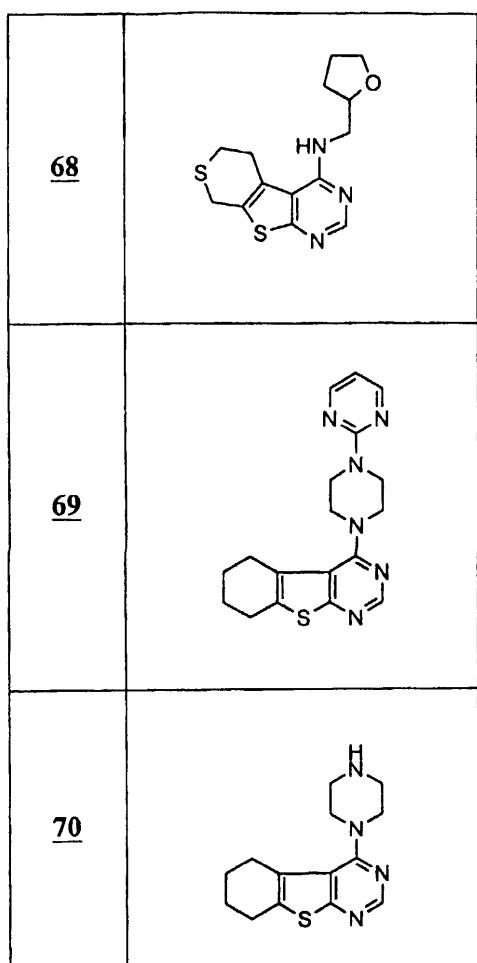
【表 1 2 】

<u>63</u>		
<u>64</u>		10
<u>65</u>		20
<u>66</u>		30
<u>67</u>		

40

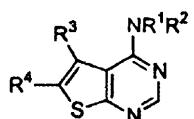
【 0 1 2 5 】

【 表 1 3 】



【 0 1 2 6 】
【 表 1 4 】

表2



実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
71	Et	Et	-(CH ₂) ₄ -
72	Me	1-ナフチル-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
73	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
74	H		-(CH ₂) ₄ -
75	H	n-Pr	-(CH ₂) ₄ -
76	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
77	H	t-Bu	-(CH ₂) ₄ -
78	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₄ -
79	H		-(CH ₂) ₄ -
80	H	neo-Pent	-(CH ₂) ₄ -
81	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₄ -
82	H		-(CH ₂) ₄ -
83	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₄ -
84	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
85	H		-(CH ₂) ₄ -
86	H		-(CH ₂) ₄ -
87	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
88	H	3,4-(Cl) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
89	H	4-Cl-PhCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
90	Et	Ph	-(CH ₂) ₄ -
91	i-Bu	i-Bu	-(CH ₂) ₄ -
92	H	2-F-4-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
93	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
94	H	3-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
95	H	3,5-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
96	cyc-Hex	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -
97	H		-(CH ₂) ₄ -
98	H	4-Ph-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
99	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
100	H	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -

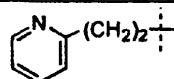
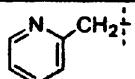
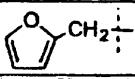
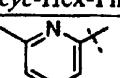
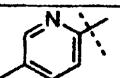
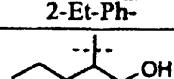
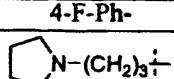
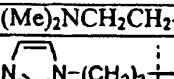
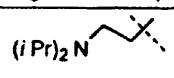
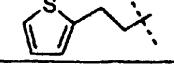
10

20

30

【0 1 2 7】

【表15】

実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
101	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₄ -
102	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -
103	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
104	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
105	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₄ -
106	Me	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -
107	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₄ -
108	H	i-Pr(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
109	H	(n-Pr) ₂ CH(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
110	H	Ph(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
111	Ph(CO)-	Ph(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
112	H	EtO ₂ C-	-(CH ₂) ₄ -
113	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
114	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₄ -
115	Me		-(CH ₂) ₄ -
116	H		-(CH ₂) ₄ -
117	H		-(CH ₂) ₄ -
118	H	4-cyc-Hex-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
119	H		-(CH ₂) ₄ -
120	H		-(CH ₂) ₄ -
121	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
122	H		-(CH ₂) ₄ -
123	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
124	H		-(CH ₂) ₄ -
125	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
126	H		-(CH ₂) ₄ -
127	H		-(CH ₂) ₄ -
128	H		-(CH ₂) ₄ -

10

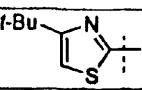
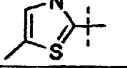
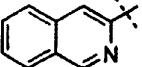
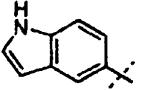
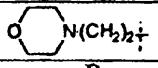
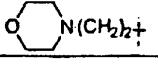
20

30

【0 1 2 8】

【表 1 6】

40

実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
129	H		-(CH ₂) ₄ -
130	H		-(CH ₂) ₄ -
131	H		-(CH ₂) ₄ -
132	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
133	H	Ph	-(CH ₂) ₄ -
134	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
135	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
136	H	2-i-Pr-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
137	H		-(CH ₂) ₄ -
138	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
139	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₄ -
140	H	HOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
141	H	4-Me-PhSO ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
142	H	H	-(CH ₂) ₄ -
143	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
144	H	H	-(CH ₂) ₅ -
145	H	n-Pr	-(CH ₂) ₅ -
146	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
147	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₅ -
148	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₅ -
149	H	cyc-HexCH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
150	H	i-Pr	-(CH ₂) ₅ -
151	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₅ -
152	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
153	Et	Et	-(CH ₂) ₅ -
154	H		-(CH ₂) ₅ -
155	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₅ -
156	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₅ -
157	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₅ -
158	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₅ -
159	H	n-Pr	-(CH ₂) ₃ -
160	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
161	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
162	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
163	H		-(CH ₂) ₃ -

10

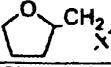
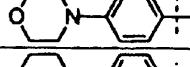
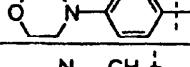
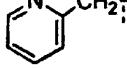
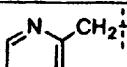
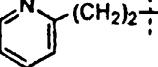
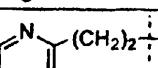
20

30

40

【0 1 2 9】

【表 1 7】

実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
164	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₃ -
165	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₃ -
166	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₃ -
167	H	cyc-HexCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
168	H	i-Pr	-(CH ₂) ₃ -
169	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₃ -
170	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
171	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
172	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₃ -
173	H	Ph	-(CH ₂) ₃ -
174	H		-(CH ₂) ₃ -
175	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₃ -
176	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₃ -
177	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₃ -
178	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
179	H	cyc-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
180	Me	n-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
181	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
182	i-Bu	H	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
183	H	cyc-Bu	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
184	Et	Et	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
185	H	i-PrCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ CH(Me)CH ₂ -
186	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
187	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
188	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
189	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
190	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
191	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
192	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
193	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
194	Me		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
195	Me		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

10

20

30

【0 1 3 0】

【表18】

40

実施例 番号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
196	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
197	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
198	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
199	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
200	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
201	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
202	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
203	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
204	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
205	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
206	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
207	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
208	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
209	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
210	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
211	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
212	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
213	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
214	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
215	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
216	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
217	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
218	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
219	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
220	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
221	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

10

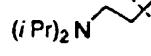
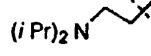
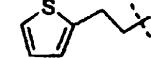
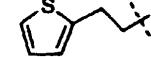
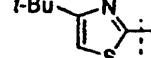
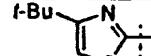
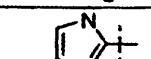
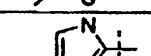
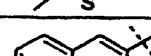
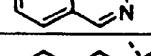
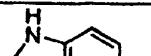
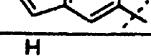
20

30

40

【0 1 3 1】

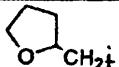
【表19】

実施例 番号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
222	H	(i Pr) ₂ N 	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
223	H	(i Pr) ₂ N 	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
224	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
225	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
226	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
227	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
228	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
229	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
230	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
231	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
232	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
233	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
234	H	Ph	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
235	H	Ph	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
236	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
237	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
238	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
239	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
240	H	2-i-Pr-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
241	H	2-i-Pr-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
242	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
243	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
244	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
245	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

【 0 1 3 2 】

【表20】

40

実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
246	H	2-n-Pr-Ph-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
247	H	2-sec-Bu-Ph-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
248	n-Pr	n-Pr	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
249	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
250	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph)CH ₂ -
251	Et	Et	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -
252	H	n-Pr	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
253	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
254	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
255	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
256	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
257	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
258	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
259	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
260	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
261	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
262	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
263	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
264	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
265	H	neo-Pent	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
266	H	i-Pr	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
267	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
268	H	3-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
269	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
270	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
271	H	EtCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
272	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

10

20

30

【0 1 3 3】

【表 2 1】

表3



実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
273	PhCH ₂ —CH ₂ CH ₂ CHCH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
274	—CH ₂ CH ₂ SCH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
275	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH(Me)CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
276	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
277	-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(Me)–		—(CH ₂) ₄ —
278	-(CH ₂) ₄ CH(Et)–		—(CH ₂) ₄ —
279	-(CH ₂) ₄ CH(Me)–		—(CH ₂) ₄ —
280	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
281	-CH(n-Pr)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
282	-(CH ₂) ₄ —		—(CH ₂) ₄ —
283	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
284	-(CH ₂) ₅ —		—(CH ₂) ₄ —
285	-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
286	-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
287	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
288	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₄ —
289	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(Me)–		—(CH ₂) ₃ —
290	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₃ —
291	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ —		—(CH ₂) ₃ —
292	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₃ —
293	-(CH ₂) ₆ —		—(CH ₂) ₃ —
294	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH ₂ —		—(CH ₂) ₃ —
295	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		—CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ —
296	-(CH ₂) ₄ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
297	-(CH ₂) ₅ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
298	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₂ OH)CH ₂ —		-(CH ₂) ₄ —
299	-(CH ₂) ₃ CH(Me)–		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
300	-(CH ₂) ₆ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
301	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
302	-(CH ₂) ₃ C(Me) ₂ CH ₂ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
303	-(CH ₂) ₄ CH(Me)–		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
304	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
305	-(CH ₂) ₄ CH(Et)–		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
306	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH(Me)CH ₂ —		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —
307	-CH(Me)(CH ₂) ₃ CH(Me)–		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ —

10

20

30

40

【0 1 3 4】

【表22】

実施例番号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
308	-(CH ₂) ₂ CH(Me)(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
309	3-CF ₃ -Ph + (CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ +		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
310	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
311	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
312	-CH=CH-C(CF ₃)=N-		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
313	-(CH ₂) ₆ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
314	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₅ -
315	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₅ -
316	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
317	-(CH ₂) ₃ CH(Me)CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
318	-(CH ₂) ₃ CH(Me)CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
319	-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₅ -
320	- (CH ₂)CH(Et) -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
321	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₃ -
322	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₃ -

10

20

【0135】

スクリーニングアッセイ化合物が PDE_{7B} 活性を調節できるか否かを決定するために、以下の方法を用いた。

材料：

SPA 96 ウエルイソプレート (Isoplates) (Wallac 1450-515)

ホスホジエステラーゼシンチレーションプロキシミティ (scintillation proximity) (SPA) ビーズ (Amersham RPNQ 0150)

³H cAMP トレーサー (Amersham TRK 559-250 μCi)PDE_{7B} 酵素 (方法を参照されたい)アッセイ緩衝液 (50 mM Tris / HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA)

方法：

SPA ビーズを製造者の指示に従って調製した。500 mg のバイアルに H₂O (28 ml) を加えた。放射性標識 cAMP トレーサーをアッセイ緩衝液中で 1:400 に調製した (³H cAMP トレーサー保存バイアルは 1 μCi / μl である)。PDE_{7B} 酵素の希釈液 (1:800 希釈) を調製し、冷アッセイ緩衝液中で氷上に置いた。マイクロタイタープレートのすべてのウェルにアッセイ緩衝液を加えた。背景緩衝液のみ及び酵素のみのウェルを標準として準備した。アッセイされるべき化合物をウェルに加え、続いて酵素を加えた。各ウェルに ³H cAMP トレーサーを加えることにより、酵素反応を開始させた。ウェルを室温で 45 分間インキュベーションした。各ウェルに SPA ビーズを加えて反応を停止させた。プレートを密封し且つ少なくとも 1 時間が経過した後にシンチレーション測定を行なった。実施例番号 7 ~ 322 として報告されている化合物のすべてが酵素活性を調節する能力を示した。

40

組織アッセイ組織培養細胞における PDE_{7B} の阻害を、Amersham Corp. により供給されるキット、cAMP EIA, #RPN225 を用いて測定した。実施例に報告されている化合物は PDE_{7B} による cAMP 分解を阻害する能力を示した。

【0136】

本発明は、その精神又は本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態に具体化され得る。前記の実施例は例示としてのみ含まれる。従って本発明の範囲は添付の特許請求

50

の範囲のよってのみ制限される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/088138 A1

(51) International Patent Classification: C07D 495/04, 495/14, A61K 31/4365, 31/519, A61P 11/06, 19/10

(21) International Application Number: PCT/US02/13630

(22) International Filing Date: 29 April 2002 (29.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/287,629 30 April 2001 (30.04.2001) US

(71) Applicant: BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205 (US).

(72) Inventors: STOLLE, Andreas; Am Kirchenfeld 13, 52327 Wuppertal (DE); BIERER, Donald, E.; 46 Hilltop Road, Bethany, CT 06524 (US); CHEN, Yuanwei; 15 Blue Ridge Lane, North Haven, CT 06473 (US); FAN, Dongping; 114 Birch Street, North Haven, CT 06473 (US); HART, Barry; 28 Fox Hill Road, Wroxbridge, CT 06525 (US); MONAHAN, Mary, Katherine; 134 Park Avenue, Hamden, CT 06517 (US); SCOTT, William, J.; 210 Saddle Hill Drive, Guilford, CT 06437 (US).

(74) Agent: HANSEN, Christine, M.; Connolly Bove Lodge & Hutz LLP, 1220 Market Street, P.O. Box 2207, Wilmington, DE 19899 (US).

(81) Designated States (national): A1, AG, A1, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/088138 A1

(54) Title: NOVEL 4-AMINO-5,6-SUBSTITUTED THIOPHTHENO[2,3-D]PYRIMIDINES

(57) Abstract: The invention relates to 4-amino-5,6-substituted thiopheno[2,3-d]pyrimidines, pharmaceutical compositions containing the same and their use to treat or prevent diseases and conditions mediated by the phosphodiesterase enzyme 7_B(PDE7_B). Diseases and conditions mediated by PDE7_B include osteoporosis, osteopenia and asthma.

NOVEL 4-AMINO-5,6-SUBSTITUTED THIOPHENO[2,3-d]PYRIMIDINES

5 Field of the Invention

The invention relates to 4-amino-5,6-substituted thiopheno [2,3-d] pyrimidines, pharmaceutical compositions containing the same and their use to treat or prevent diseases and conditions mediated by the phosphodiesterase enzyme 7_B (PDE7 $_B$). Diseases and conditions mediated by PDE7 $_B$ include osteoporosis, osteopenia and asthma. The invention 10 also relates to processes for preparing 4-amino-5,6-substituted thiopheno[2,3-d] pyrimidines and processes for preparing compositions containing the same.

Background

Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs) show specificity for purine cyclic nucleotide substrates and catalyze cyclic AMP (cAMP) and cyclic GMP (cGMP) hydrolysis 15 (Thompson, W. J. (1991) *Pharma. Ther.* 51:13-33). Cyclic nucleotide phosphodiesterases regulate the steady-state levels of cAMP and cGMP and modulate both the amplitude and duration of cyclic nucleotide signal. These cyclic nucleotides are important second 20 messengers in many physiological processes, including regulation of vascular resistance, cardiac output, visceral motility, immune response, inflammation, neuroplasticity, vision, and reproduction (Hetman, J.M. (2000) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 97: 472-476). At least ten different but homologous PDE gene families are currently known to exist in mammalian tissues 25 (Sasaki, T. et al. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 271(3):575-583). Most families contain distinct genes, many of which are expressed in different tissues as functionally unique alternative splice variants. (Beavo (1995) *Physiological Reviews* 75:725-748 and U.S. 5,798,246).

All cyclic nucleotide phosphodiesterases contain a core of about 270 conserved amino acids in the COOH-terminal half of the protein thought to be the catalytic domain of the enzyme. A conserved motif of the sequence HDXXHXX has been identified in the catalytic 30 domain of all cyclic nucleotide phosphodiesterases isolated to date. The cyclic nucleotide phosphodiesterases within each family display about 65% amino acid homology and the

similarity drops to less than 40% when compared between different families with most of the similarity occurring in the catalytic domains.

Most cyclic nucleotide phosphodiesterase genes have more than one alternatively spliced mRNA transcribed from them and in many cases the alternative splicing appears to be 5 highly tissue specific, providing a mechanism for selective expression of different cyclic nucleotide phosphodiesterases (Beavo *supra*). Cell-type-specific expression suggests that the different isozymes are likely to have different cell-type-specific properties.

Type 1 cyclic nucleotide phosphodiesterases are Ca^{2+} /calmodulin dependent, are 10 reported to contain three different genes, each of which appears to have at least two different splice variants, and have been found in the lung, heart and brain. Some of the calmodulin-dependent phosphodiesterases are regulated *in vitro* by phosphorylation/dephosphorylation events. The effect of phosphorylation is to decrease the affinity of the enzyme for calmodulin, which decreases phosphodiesterase activity, thereby increasing the steady state level of cAMP. Type 2 cyclic nucleotide phosphodiesterases are cGMP stimulated, are 15 localized in the brain and are thought to mediate the effects of cAMP on catecholamine secretion. Type 3 cyclic nucleotide phosphodiesterases are cGMP-inhibited, have a high specificity for cAMP as a substrate, and are one of the major phosphodiesterase isozymes present in vascular smooth muscle and play a role in cardiac function. One isozyme of type 3 is regulated by one or more insulin-dependent kinases.

20 Type 4 cyclic nucleotide phosphodiesterases are the predominant isoenzyme in most inflammatory cells, with some of the members being activated by cAMP-dependent phosphorylation. Type 5 cyclic nucleotide phosphodiesterases have traditionally been thought of as regulators of cGMP function but may also affect cAMP function. High levels of type 5 cyclic nucleotide phosphodiesterases are found in most smooth muscle preparations, 25 platelets and kidney. Type 6 cyclic nucleotide phosphodiesterase family members play a role in vision and are regulated by light and cGMP.

PDE7_{A2}, a Type 7 cyclic nucleotide phosphodiesterase family member, is found in high concentrations in skeletal muscle. Work using mouse tissue has shown that PDE7_{A2} is found in high concentrations in skeletal muscle, followed by spleen. Lower levels were

found in brain, heart, kidney, lung, and uterus (Han, P. *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272:16152-16157). A member of the type 7 cyclic nucleotide phosphodiesterases identified as PDE7_B has been cloned (Hetman, *supra*). In the mouse, PDE7_B has been found in high concentrations in pancreas followed by brain, heart, skeletal muscle, eye, thyroid, ovary, 5 testis, submaxillary gland, epididymus, and liver. PDE7_B has been identified as a cAMP-specific PDE (Hetman, *supra*). A human PDE7_B cDNA was cloned by Sasaki *et al.* and a dot blot analysis was made to determine the expression pattern of PDE7_B in human tissues. Human PDE7_B transcripts were particularly abundant in the putamen and caudate nucleus. Sasaki *et al.* reported the effects of various PDE inhibitors on recombinant human PDE7_B. 10 The human PDE7_B gene is thought to be localized at chromosome 6q23-24. The EPM2A gene, which is related to progressive myoclonus epilepsy, is located at 6q24, making it possible that PDE7_B and its gene is linked to epilepsy (Sasaki *et al.*, *supra*). Gardner *et al.* ((2000) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 272:186-192) also identified and characterized human PDE7_B. Gardner *et al.* reported that mRNA for human PDE7_B was most highly 15 expressed in caudate nucleus, putamen, and occipital lobe of the brain, heart, liver, ovary, pituitary gland, kidney, small intestine, and thymus. A phylogenetic alignment of the 230 amino acid catalytic domain of PDE7_B (amino acids 172-420) with representatives of other PDEs showed that PDE7_B has the highest homology to and clusters with PDE7_A (70% identity). Gardner *et al.* also studied the effects of a variety of standard PDE inhibitors on 20 PDE7_B.

A listing of cyclic nucleotide phosphodiesterase families 1-7, their localization and physiological role is given in Beavo *supra*. A Type 8 family is reported in U.S. 5,798,246.

Many functions of the immune and inflammatory responses are inhibited by agents 25 that increase intracellular levels of cAMP (Vergheese (1995) *Mol. Pharmacol.* 47:1164-1171) while the metabolism of cGMP is involved in smooth muscle, lung and brain cell function (Thompson W. (1991) *Pharma. Ther.* 51:13-33). A variety of diseases have been attributed to increased cyclic nucleotide phosphodiesterase activity which results in decreased levels of 30 cyclic nucleotides. For example, one form of diabetes insipidus in the mouse has been associated with increased phosphodiesterase Family 4 activity and an increase in low-K_m

cAMP phosphodiesterase activity has been reported in leukocytes of atopic patients. Defects in cyclic nucleotide phosphodiesterases have also been associated with retinal disease. Retinal degeneration in the rd mouse, human autosomal recessive retinitis pigmentosa, and rod/cone dysplasia 1 in Irish setter dogs have been attributed to mutations in the Family 6 phosphodiesterase, gene B. Family 3 phosphodiesterase has been associated with cardiac disease.

Many inhibitors of different cyclic nucleotide phosphodiesterases have been identified and some have undergone clinical evaluation. For example, Family 3 phosphodiesterase inhibitors are being developed as antithrombotic agents, as antihypertensive agents and as 10 cardiotonic agents useful in the treatment of congestive heart failure. Rolipram, a Family 4 phosphodiesterase inhibitor, has been used in the treatment of depression and other inhibitors of Family 4 phosphodiesterase are undergoing evaluation as anti-inflammatory agents. Rolipram has also been shown to inhibit lipopolysaccharide (LPS) induced TNF-alpha which has been shown to enhance HIV-1 replication *in vitro*. Therefore, rolipram may inhibit HIV- 15 replication (Angel *et al.* (1995) *AIDS* 9:1137-44). Additionally, based on its ability to suppress the production of TNF alpha and beta and interferon gamma, rolipram has been shown to be effective in the treatment of encephalomyelitis, the experimental animal model for multiple sclerosis (Sommer *et al.* (1995) *Nat. Med.* 1:244-248) and may be effective in the treatment of tardive dyskinesia (Sasaki *et al.* (1995) *Eur. J. Pharmacol.* 282:72-76).

20 There are also nonspecific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline, used in the treatment of bronchial asthma and other respiratory diseases, and pentoxifylline, used in the treatment of intermittent claudication and diabetes-induced peripheral vascular disease. Theophylline is thought to act on airway smooth muscle function as well as in an anti-inflammatory or immunomodulatory capacity in the treatment of respiratory diseases (Banner 25 *et al.* (1995) *Eur. Respir. J* 8:996-1000) where it is thought to act by inhibiting both cyclic nucleotide phosphodiesterase cAMP and cGMP hydrolysis (Banner *et al.* (1995) *Monaldi Arch. Chest Dis.* 50:286-292). Pentoxifylline, also known to block TNF-alpha production, may inhibit HIV-1 replication (Angel *et al. supra*). Thiopyrimidine derivatives substituted at position 2 of the pyrimidine ring have been taught as inhibitors of cGMP or thromboxane A₂

(TXA₂), which is known to induce platelet aggregation and to contract smooth muscle (U.S. 5,869,486). A list of cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors is given in Beavo *supra*.

Cyclic nucleotide phosphodiesterases have also been reported to affect cellular proliferation of a variety of cell types and have been implicated in the treatment of various cancers. Bang *et al.* ((1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:5330-5334) reported that the prostate carcinoma cell lines DU 145 and LNCaP were growth-inhibited by delivery of cAMP derivatives and phosphodiesterase inhibitors and observed a permanent conversion in phenotype from epithelial to neuronal morphology; Matousovic *et al.* ((1995) *J. Clin. Invest.* 96:401-410) suggest that cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme inhibitors have the potential to regulate mesangial cell proliferation; Joulain *et al.* ((1995) *J. Mediat. Cell Signal* 11:63-79) reports that cyclic nucleotide phosphodiesterase has been shown to be an important target involved in the control of lymphocyte proliferation; and Deonaran *et al.* ((1994) *Brit. J. Cancer* 70:786-94) suggest a tumor targeting approach to cancer treatment that involves intracellular delivery of phosphodiesterases to particular cellular compartments, resulting in cell death.

Accordingly, compounds that interact with cyclic nucleotide phosphodiesterases may provide treatments for various diseases and conditions caused by errors in regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterase mediated processes. The present invention advances the state of the art by providing such compounds.

20 Summary of the Invention

The invention provides compounds that inhibit the activity of PDE7_B, particularly 4-amino-5,6-substituted thiopheno [2,3-d] pyrimidines. The invention further provides pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds and compositions. Finally, the invention provides for methods of treating a mammal for diseases or conditions caused by PDE7_B-mediated processes by administering to the mammal an effective amount of a compound that inhibits the activity of PDE7_B, particularly 4-amino-5,6-substituted thiopheno [2,3-d] pyrimidines.

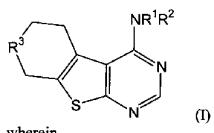
The invention relates to compounds of the formulas I-IV.

WO 02/088138

PCT/US02/13630

6

The invention includes a compound according to formula I:



wherein

- 5 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 10 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
 NH, S and O,
 15 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
 alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
 number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
 atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
 selected from N, S and O,
 20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
 and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
 of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
 atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
 atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
 25 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon

- atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and R⁴-R⁵,
or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R⁹-R¹⁰;
R³ is selected from the group consisting of NH, NR¹¹, S, S(=O)₂, and O; with the proviso that R³ is not NH when both R¹ and R² are methyl; with the further proviso that R¹ is not butyl, phenyl, or benzyl when R² is hydrogen and R³ is S or O;
R⁴ is selected from alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms,

C(=O),
S(=O)₂, and
C(=O)O-;

- 5 R⁵ is selected from
hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
10 alkoxy of 1-8 carbon atoms,
thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
15 alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
selected from N, S and O,
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
25 atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon
atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected

from N, S and O,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
NH, S and O, and
5 N-R⁶-R⁷,
with the proviso that R⁵ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁶-R⁷ when R⁴ is
C(=O)O-, and with the further proviso that R⁵ is not alkyl when R⁴ is
alkyl, alkenyl or alkynyl;
R⁶ and R⁷ are independently selected from
10 hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached
15 to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional
heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring
which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;
R⁸ is selected from
18 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹²-R¹³,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
25 NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

10

alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
10 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
15 R^9 is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
 R^{10} is selected from
20 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
25

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

5

10 R^{11} is benzyl which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, halogen, and R^{14} - R^{15} ;

15 with the proviso that when R^{11} is benzyl substituted with methyl or halogen, then R^1 and R^2 are not both methyl or if R^1 is hydrogen, then R^2 is not alkenyl of 3 carbon atoms or methyl,

with the further proviso that when R^{11} is benzyl substituted with *t*-butyl alkyl, and R^1 is hydrogen or methyl, then R^2 is not methyl;

20 R^{12} is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

25 R^{13} is selected from
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
NH, S and O,

aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected

10 from N, S and O;

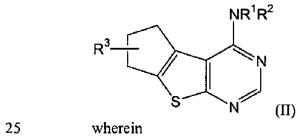
15 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring or a 8-10 membered bicyclic saturated ring;

20 R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention also includes a compound according to formula II:



WO 02/088138

PCT/US02/13630

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
5 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
10 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
15 O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
20 the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
R⁴-R⁵,
or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are
25 attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional
heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to
form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered
unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the
group consisting of N, S and O,
30 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2
substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon

atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R^2-R^{10} ;

5 R^3 is selected from the group consisting of:

- hydrogen,
- alkyl of 1-8 carbon atoms,

10 alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,

15 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,

25 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and R^4-R^5 ;

30 R^4 is selected from

- alkyl of 1-8 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

15

	alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms, C(=O), S(=O) ₂ , and C(=O)O-;
5	R ⁵ is selected from
	hydrogen, OH, alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms, alkoxy of 1-8 carbon atoms, thioxy of 1-8 carbon atoms, aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
10	heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15	cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
20	N-R ⁶ -R ⁷ ,
25	
30	

the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R⁹ is selected from

- 5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹⁰ is selected from

- 10 OH,
 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
- 15 R¹¹ is benzyl which may be substituted with
 alkyl of 1-6 carbon atoms,
 alkenyl of 2-6 carbon atoms,
 alkynyl of 2-6 carbon atoms,
 halogen, and
 R¹⁴-R¹⁵;
- 20 R¹² is selected from
 alkyl of 1-8 carbon atoms,

- 25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
- 30 R¹² is selected from
 alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹³ is selected from

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, and
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

with the proviso that when R³ is hydrogen,

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

hydrogen, with the further proviso that R¹ and R² are not both hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms, with the further proviso that R¹ and R² are not both
ethyl,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,

30

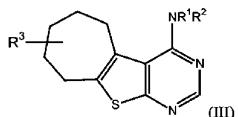
WO 02/088138

PCT/US02/13630

19

heterocycloalkyl of 4-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
 S
 and O, and
 bornyl,
 5 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are
 attached,
 a 5-7 membered saturated ring which contains 1-2 sulfur atoms, or
 an 8-10 membered bicyclic saturated ring;
 10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention also includes a compound according to formula III:



15 wherein
 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 20 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 alkoxy of 1-8 carbon atoms,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
 S and O,
 25 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
 6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a

WO 02/088138

PCT/US02/13630

20

number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
10 R^4 - R^5 ,
or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered 15 unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms
20 up to the perhalo level, and R^2 - R^{10} ;
25 R^3 is selected from the group consisting of:
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
30 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
15 R⁴-R⁵,
R⁴ is selected from
20 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
C(=O),
S(=O)₂, and
C(=O)O-;
25 R⁵ is selected from
hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
30 alkynyl 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,

thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of 5
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 10
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11
15 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
N-R⁶-R⁷,
20 with the proviso that R⁵ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁶-R⁷ when R⁴ is C(=O)O-, and with the further proviso that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl;
R⁶ and R⁷ are independently selected from
hydrogen,
25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to
form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms
selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may
30 contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;

R^8 is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
5 $R^{12}-R^{13}$,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
10 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
15 O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
20 the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R^9 is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
25 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R^{10} is selected from

OH,
30 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of

WO 02/088138

PCT/US02/13630

24

halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

10 R^{11} is benzyl which may be substituted with

alkyl of 1-6 carbon atoms,

alkenyl of 2-6 carbon atoms,

alkynyl of 2-6 carbon atoms,

15 halogen, and

R^{14} - R^{15} ;

20 R^{12} is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and

alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R^{13} is selected from

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

25 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,

aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

10 R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

with the proviso that when R³ is hydrogen,

15 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, with the further proviso that only one of R¹ and R² may be hydrogen,

18 alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

alkoxy of 1-8 carbon atoms,

20 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

phenyl which may be substituted from one to five times with bromine, chlorine, CH₃, or CF₃, and

R⁴-R⁵, with the further proviso that if R⁴ is methyl then R⁵ may not be a five membered ring that contains oxygen as one member of the ring and that if R⁴ is ethyl then R⁵ may not be substituted or unsubstituted phenyl,

25 or

R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S, and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered

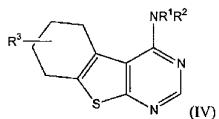
30

WO 02/088138

PCT/US02/13630

unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R^9R^{10} ;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention also includes a compound according to the formula IV:



wherein
 15 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of
 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 20 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
 S and O,
 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
 25 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
10 $R^4 \cdot R^5$,
or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered 15 unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 20 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and $R^2 \cdot R^{10}$;
25 R^3 is selected from the group consisting of:
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
30 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

28

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
15 R⁴-R⁵,
R⁴ is selected from
20 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
C(=O),
S(-O)₂, and
C(-O)O-;
25 R⁵ is selected from
hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
30 alkynyl 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,

thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of 5 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 10 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
N-R⁶-R⁷,
20 with the proviso that R⁵ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁶-R⁷ when R⁴ is C(=O)O-, that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl, and that R⁵ is not a 6-membered heterocycloalkyl having N and O as heteroatoms when R⁴ is CH₂;
25 R⁶ and R⁷ are independently selected from
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
30

30

or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;

5

R⁸ is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹²-R¹³,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

10

15

20

25

30

R⁹ is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and

alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R^{10} is selected from

OH,

5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

15 R^{11} is selected from benzyl which may be substituted with

alkyl of 1-6 carbon atoms,

alkenyl of 2-6 carbon atoms,

alkynyl of 2-6 carbon atoms,

halogen, and

20 R^{14} - R^{15} ;

R^{12} is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and

25 alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹³ is selected from

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, and
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
15 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

20 R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

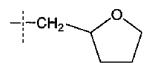
with the proviso that when R³ is hydrogen,

25 R¹ and R² are independently selected from
hydrogen, with the further proviso that only one of R¹ and R² may be
hydrogen,
CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂,
CH₂-CH₂-SCH₃,
30 bornyl, and

WO 02/088138

PCT/US02/13630

33



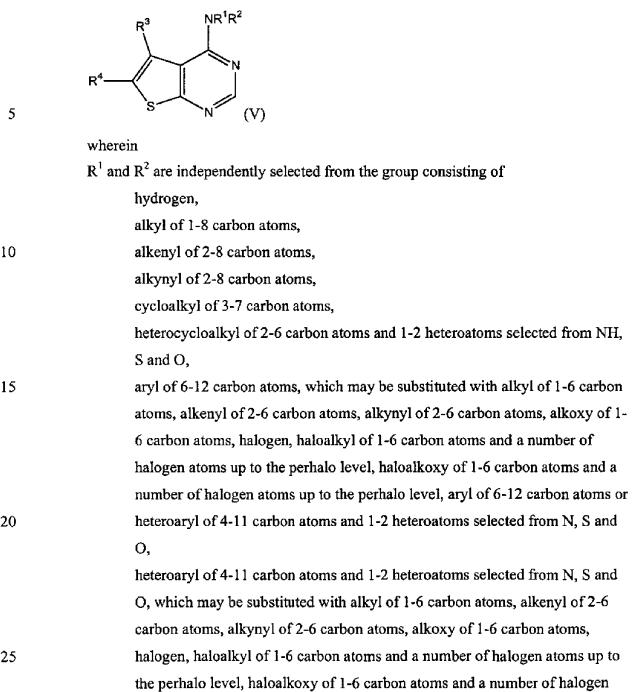
or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a six membered saturated ring which may contain 1-2 sulfur atoms,
 wherein said ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the
 group consisting of alkyl of 2-8 carbon atoms, OH, CH₂OH,
 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a five membered saturated ring which also contains 1-2 sulfur atoms,
 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, an 8-10 membered bicyclic saturated ring;

10 with the further proviso that when R³ is methyl,
 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 15 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 bornyl;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20 The invention also provides methods for treating or preventing a PDE7B-mediated disease or condition in a mammal. The PDE7B-mediated diseases and conditions include the following: allergic and inflammatory disorders such as psoriasis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, chronic bronchitis, allergic rhinitis, system lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, pancreatitis, and multiple sclerosis, central nervous system disorders such as depression, respiratory disorders such as bronchial asthma, immune disorders, epilepsy, diabetes, diabetes-induced vascular disease, intermittent claudication, proliferative disorders such as cancer and more particularly prostate cancer,

bone-related disorders such as osteoporosis and osteopenia, transplant rejection in graft v host disease, in pannus formation in rheumatoid arthritis, and restenosis.

A method of the invention therefore provides for administering to a mammal an effective amount of a compound of the formula (V):



WO 02/088138

PCT/US02/13630

35

atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and R⁵-R⁶,
 5 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁹, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
 10 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R¹⁰-R¹¹;
 15 R³ and R⁴ combine to form, together with the carbon atoms to which they are attached, a 5-7 membered ring containing 2-5 (-CH₂-) groups, 0-1



20 groups, and 0-2 heteroatoms selected from NH, NR¹², S and O; R⁵ is selected from

25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl 2-8 carbon atoms,
 C(=O),
 S(=O)₂, and
 C(=O)O-;
 R⁶ is selected from

hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
5 alkoxyl 1-8 carbon atoms,
thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
20 N-R⁷-R⁸,
with the proviso that R⁵ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁷-R⁸ when R⁵ is C(=O)O-, and with the further proviso that R⁴ is not alkyl when R⁵ is alkyl, alkenyl or alkynyl,
25 R⁷ and R⁸ are independently selected from
30 hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
or R⁷ and R⁸ combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹², S and O;
R⁹ is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
10 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹³-R¹⁴,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
15 S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
25 R¹⁰ is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
30 R¹⁰ is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,

- alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
- R¹¹ is selected from
OH,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or 10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, 15 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
- R¹² is benzyl which may be substituted with
20 alkyl of 1-6 carbon atoms,
alkenyl of 2-6 carbon atoms,
alkynyl of 2-6 carbon atoms,
halogen, and
R¹⁵-R¹⁶;
- R¹³ is selected from
25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
- R¹⁴ is selected from
30 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
15 R¹⁵ is alkyl of 1-3 carbon atoms;
R¹⁶ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;
R¹⁷ is selected from the group consisting of
20 hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
25 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
30

WO 02/088138

PCT/US02/13630

40

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
10 $R^5 R^6$;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention therefore provides compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds, processes for preparing such compounds and compositions, and
15 methods for the treatment or prevention of PDE7_B-mediated diseases and conditions. These and other aspects of the invention will be more apparent from the following description and claims.

Detailed Description of the Invention

The invention provides novel compounds, namely 4-amino-5,6-substituted
20 thiopheno[2,3-d]pyrimidines, pharmaceutical compositions containing such compounds, and their use for the treatment or prevention of PDE7_B-mediated diseases or conditions. The invention further provides methods of treating or preventing PDE7_B-mediated diseases or conditions in mammals, such as humans, by administration of a compound according to formula I-V, each of which has been broadly described above in the summary.

25 Preferred embodiments include the following:

Preferred compounds include a compound according to formula VI:

WO 02/088138

PCT/US02/13630

41



wherein

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

hydrogen,
 5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
 10 NH, S and O,
 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
 alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
 15 number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
 atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
 selected from N, S and O,
 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
 20 and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
 of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
 atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
 atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon
 atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected

from N, S and O, and
 $R^4\text{-}R^5$,
or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR^8 , S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, 10 alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and $R^9\text{-}R^{10}$;

R^3 is selected from the group consisting of NR^{11} and $S(=O)_2$;

20 R^4 is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
 $C(=O)$, and
25 $S(=O)_2$;

R^5 is selected from

hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
5 alkynyl 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,
thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
10 alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
selected from N, S and O,
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
20 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon
atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected
from N, S and O,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
25 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
NH, S and O, and
N-R⁶-R⁷,

with the proviso that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl;

R⁶ and R⁷ are independently selected from

hydrogen,

5 alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional

10 heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;

R⁸ is selected from

15 alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

R¹²-R¹³,

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from

NH, S and O,

20 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,

25 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S

WO 02/088138

PCT/US02/13630

and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R⁹ is selected from
10 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
R¹⁰ is selected from
15 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
20 selected from N, S and O, and
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
25 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon

WO 02/088138

PCT/US02/13630

atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

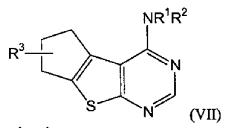
5 R^{11} is benzyl which may be substituted with an unbranched alkyl of 2-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, and $R^{14}-R^{15}$;

10 R^{12} is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

15 R^{13} is selected from
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
25

number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring or a 8-10 membered bicyclic
 5 saturated ring;
 R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;
 R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 Another preferred embodiment is a compound according to formula VII:



wherein

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

15 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 20 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
 S and O,
 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
 25 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
10 R^4-R^5 ,
or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR^8 , S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered 15 unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 20 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R^2-R^{10} ;
25 R^3 is selected from the group consisting of:
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
30 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

49

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
15 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and R⁴-R⁵;
R⁴ is selected from alkyl of 1-8 carbon atoms,
20 alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms, C(=O), and S(=O)₂;
R⁵ is selected from hydrogen,
25 OH, alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms, alkoxy of 1-8 carbon atoms,
30 thioxy of 1-8 carbon atoms,

aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
10 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
N-R⁶-R⁷,
15 with the proviso that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl;
20 R⁶ and R⁷ are independently selected from
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
25 or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;
R⁸ is selected from
30 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

51

5 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹²-R¹³;
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
10 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
20 R⁹ is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
R¹⁰ is selected from
25 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
30

- heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
- heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
- 5 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
- 10 R¹¹ is benzyl which may be substituted with
- alkyl of 1-6 carbon atoms,
 - alkenyl of 2-6 carbon atoms,
 - alkynyl of 2-6 carbon atoms,
 - halogen, and
- 15 R¹⁴-R¹⁵;
- R¹² is selected from
- alkyl of 1-8 carbon atoms,
 - alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 - alkynyl of 2-8 carbon atoms;
- 20 R¹³ is selected from
- cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 - heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
 - 25 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
 - heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

30

WO 02/088138

PCT/US02/13630

53

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

5 R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

10 with the proviso that when R³ is hydrogen,

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

hydrogen, with the further proviso that R¹ and R² are not both hydrogen,

alkyl of 3-8 carbon atoms,

15 alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 4-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,

S and O, and

20 bornyl,

or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached,

a 5-7 membered saturated ring which contains 1-2 sulfur atoms, or

an 8-10 membered bicyclic saturated ring;

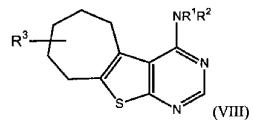
25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another preferred embodiment includes a compound according to formula VIII:

WO 02/088138

PCT/US02/13630

54



wherein

 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of

- 5 hydrogen,
- alkyl of 1-8 carbon atoms,
- alkenyl of 2-8 carbon atoms,
- alkynyl of 2-8 carbon atoms,
- alkoxy of 1-8 carbon atoms,
- 10 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
- heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
- aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
- 15 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
- 20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
- 25 R^4 - R^5 ,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

55

5 or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,

10 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R^9 - R^{10} ;

15 15 R^3 is selected from the group consisting of:

- hydrogen,
- alkyl of 1-8 carbon atoms,
- alkenyl of 2-8 carbon atoms,
- alkynyl of 2-8 carbon atoms,
- cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
- heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
- aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
- 30 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6

carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and R⁴-R⁵,
5 R⁴ is selected from alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms, C(=O), and S(=O)₂;
R⁵ is selected from hydrogen, OH, alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl 2-8 carbon atoms, alkynyl 2-8 carbon atoms, alkoxy of 1-8 carbon atoms, thioxy of 1-8 carbon atoms, 10 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
20 25 30

the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and N-R⁶-R⁷, with the proviso that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl; R⁶ and R⁷ are independently selected from

10 hydrogen, alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, and alkynyl of 2-8 carbon atoms, or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O; R⁸ is selected from

20 alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl of 2-8 carbon atoms, R¹²-R¹³, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,

25 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

30

- heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
10 R⁹ is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
R¹⁰ is selected from
15 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
25 R¹¹ is benzyl which may be substituted with
alkyl of 1-6 carbon atoms,
30

- alkenyl of 2-6 carbon atoms,
alkynyl of 2-6 carbon atoms,
halogen, and
 R^{14} - R^{15} ;
- 5 R^{12} is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;
- 10 R^{13} is selected from
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
15 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, and
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
25 the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
- 30 R^{14} is alkyl of 1-3 carbon atoms;
 R^{15} is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;
with the proviso that when R^3 is hydrogen,
 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of

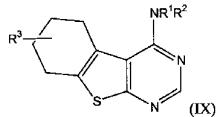
WO 02/088138

PCT/US02/13630

60

hydrogen, with the further proviso that only one of R¹ and R² may be
 5 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 alkoxy of 1-8 carbon atoms,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, and
 phenyl which may be substituted from one to five times with bromine,
 chlorine, CH₃, or CF₃;
 10 or
 R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are
 attached, a 6-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional
 heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S, and O, or combine to
 form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered
 15 unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the
 group consisting of N, S and O,
 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2
 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon
 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl
 20 of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2
 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon
 atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6
 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms
 up to the perhalo level, and R⁷-R¹⁰;
 25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A further preferred embodiment includes a compound according to the formula IX:



wherein

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

hydrogen,

alkyl of 1-8 carbon atoms,

5 alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,

S and O,

10 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of

halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a

15 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and

O,

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and

O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6

carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,

20 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to

the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen

atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11

carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

R⁴-R⁵,

25 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional

heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁵, S and O, or combine to

form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered

unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the

30 group consisting of N, S and O,

wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and $R^9\text{-}R^{10}$;

5 R^3 is selected from the group consisting of:

10 alkyl of 2-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
15 S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
20 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
25 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
30 $R^4\text{-}R^5$,

R^4 is selected from

alkyl of 2-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
C(=O), and
5 S(=O)₂;
R³ is selected from
hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
10 alkenyl 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,
thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
15 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms
20 and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
25 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
30 S and O, and
N-R⁶-R⁷;

WO 02/088138

PCT/US02/13630

64

R^6 and R^7 are independently selected from

hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,

5

or R^6 and R^7 combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;

10

R^8 is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹²-R¹³,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
25 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
30 atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen

WO 02/088138

PCT/US02/13630

65

atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R⁹ is selected from

5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹⁰ is selected from

10 OH,
 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

20 R¹¹ is selected from benzyl which may be substituted with
 alkyl of 1-6 carbon atoms,
 alkenyl of 2-6 carbon atoms,
 alkynyl of 2-6 carbon atoms,
 halogen, and

25 R¹⁴-R¹⁵;

WO 02/088138

PCT/US02/13630

R¹² is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
5 alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹³ is selected from

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
10 S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
20 which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

25

R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms; and

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

30

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein, the term "aryl" includes aromatic ring structures that are substituents on another atom. These aryls may also be substituted with substituents, such as nitrile, nitro, halogen, haloalkyl, etc. Non-limiting examples of aryls include phenyl, naphyl, etc.

Likewise, the term "heteroaryl" as used herein includes aromatic ring structures containing 5 between one and three heteroatoms, such as O, N and S, that are substituents on another atom. These heteroaryls may also be substituted with substituents, such as nitrile, nitro, halogen, haloalkyl, etc. Non-limiting examples of heteroaryls include pyridyl, furyl, quinolyl, etc.

As used herein the term "alkyl" includes straight-chain or branched alkyls of between 10 1 and 8 carbon atoms. The term "alkenyl" includes straight-chain or branched alkenyls of between 2 and 8 carbon atoms. As used herein the term "alkynyl" includes straight-chain or branched alkynyls of between 2 and 8 carbon atoms. As used herein, "benzyl substituted" with a substituent includes benzyl having one or more substituents on the alkyl or phenyl carbons.

15 Compounds of formulas I – IX may be useful in the treatment or prevention of PDE7_B-mediated diseases or conditions. An agent that binds to PDE7_B may be employed for a wide variety of indications, including the following: allergic and inflammatory disorders such as psoriasis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, chronic bronchitis, allergic rhinitis, system lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, pancreatitis, and 20 multiple sclerosis, central nervous system disorders such as depression, respiratory disorders such as bronchial asthma, immune disorders, epilepsy, diabetes, diabetes-induced vascular disease, intermittent claudication, proliferative disorders such as cancer and more particularly prostate cancer, osteoporosis, osteopenia, transplant rejection in graft v host disease, in pannus formation in rheumatoid arthritis, and restenosis.

25 Compounds of formulas I-IX are preferably used in the treatment or prevention of osteopenia, osteoporosis, and respiratory disorders such as asthma.

PDE7_B has been shown to be a cAMP specific PDE. Thus, it is possible that any disease or condition involving a pathway in which cAMP is a signaling molecule may be treated or prevented by administration of a PDE7_B inhibitor, such as those of Formula I. For

- example, cAMP regulation has been suggested as a means to control inflammation (Moore, A.R. *et al.* (1995) *Clin. Exp. Immunol.* 101: 387-389). cAMP is rapidly broken down by PDEs. Because hydrolysis of cAMP is not dependent upon a single PDE but on a range of isoenzymes that differ in their tissue distribution, therapeutic use of specific PDE inhibitors is believed possible for specific ailments without unacceptable systemic side effects (Moore, A.R. *et al. supra*). Another example involves T cell-dependent disorders. Selectively reducing PDE7 expression with a PDE7 antisense oligonucleotide inhibited T cell proliferation (Li, Linsong *et al.* (1999) *Science* 283: 848-849). Increased PDE7 in T cells correlated with decreased cAMP leading to increased proliferation.
- 10 PDE4 has also been shown to be a cAMP-specific PDE. It is believed that disorders associated with PDE4 activity may also be treated or prevented by compounds that modulate PDE7 activity because of the similar cAMP-specificity of the two enzymes. For example, osteoporosis has been associated with PDE4 activity (Kasugai, S. *et al.* (1999) *Drug News Perspect.* 12(9): 529-534). Two known medicaments for treating osteoporosis were studied, and their effects were determined to be mainly mediated by an increase in cAMP level. Since PDE4 specifically degrades cAMP, PDE4 inhibitors were added to the tissue system and resulted in increased bone-like tissue formation. When the inhibitors were administered to mice and rats, increased bone mass was seen. In other work on osteoporosis using murine models, administration of two PDE inhibitors was shown to significantly increase both 15 cortical and cancellous bone mass (Kinoshita, T. *et al.* (2000) *Bone* 27(6): 811-817). The administration of either pentoxifylline, an inhibitor of cAMP PDEs, or rolipram, an inhibitor specific to PDE4, in normal mice significantly increased both cortical and cancellous bone mass. Denbufylline, another selective inhibitor of PDE4, was shown to inhibit the decrease in the bone mineral density of femurs from Walker 256/S-bearing rats without influence on 20 healthy rats (Miyamoto, K. *et al.* (1997) *Biochem. Pharmacol.* 54: 613-617). These studies strongly suggest a role for inhibitors of cAMP-selective PDEs in treatment and prevention of osteoporosis.
- 25 The present invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulas I-IX. Suitable pharmaceutically acceptable salts are well known to those skilled in the art and include basic salts of inorganic and organic acids, such as

- hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, sulphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, lactic acid, oxalic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, benzoic acid, salicylic acid, phenylacetic acid, and mandelic acid. In addition, 5 pharmaceutically acceptable salts include acid salts of inorganic bases, such as salts containing alkaline cations (e.g., Li^+ Na^+ or K^+), alkaline earth cations (e.g., Mg^{+2} , Ca^{+2} or Ba^{+2}), the ammonium cation, as well as acid salts of organic bases, including aliphatic and aromatic substituted ammonium, and quaternary ammonium cations such as those arising from protonation or peralkylation of triethylamine, *N,N*-diethylamine, *N,N*-dicyclohexylamine, pyridine, *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

A number of the compounds of Formulas I-IX possess asymmetric carbons and can therefore exist in racemic and optically active forms. Methods of separation of enantiomeric 15 and diastereomeric mixtures are well known to the skilled in the art. The present invention encompasses any racemic or optically active forms of compounds described in Formulas I-IX which possess PDE7_B binding activity or the use of any racemic or optically active forms of compounds described in Formulas I-IX for the treatment or prevention of PDE7_B-mediated diseases or conditions.

20 The therapeutic agents of the invention may be employed alone or concurrently with other therapies. For example, they may be used for the treatment of osteoporosis or osteopenia in combination with a calcium source, vitamin D or analogues of vitamin D, and/or antiresorptive therapies such as estrogen replacement therapy, treatment with a fluoride source, treatment with calcitonin or a calcitonin analogue, or treatment with a 25 bisphosphonate such as alendronate. The agent may be used with therapies such as estrogen replacement therapy. The agent may be used concurrently with therapies such as estrogen replacement therapy and/or a gonadotropin-releasing hormone agonist. Finally, the agent may be used concurrently with therapies such as an androgen.

Therapeutic agents of the invention may be employed for the treatment of asthma and 30 other respiratory disorders in combination with other known asthma therapies, such as in

WO 02/088138

PCT/US02/13630

70

combination with steroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, and/or non-narcotic analgesics.

The method of the invention is intended to be employed for treatment of PDE7_B-mediated diseases or conditions in both humans and other mammals.

5 The compounds may be administered orally, dermally, parenterally, by injection, by inhalation or spray, or sublingually, rectally or vaginally in dosage unit formulations. The term 'administered by injection' includes intravenous, intraarticular, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, as well as use of infusion techniques. Dermal administration may include topical application or transdermal administration. One or more 10 compounds may be present in association with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and, if desired, other active ingredients.

15 Compositions intended for oral use may be prepared according to any suitable method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. Such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of diluents, sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide palatable 20 preparations.

25 Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; and binding agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and adsorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. These compounds may also be prepared in solid, rapidly released form.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate,

calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Aqueous suspensions containing the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions may also be used. Such excipients are 5 suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl-methylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain 10 aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for 15 example ethyl, or *n*-propyl, *p*-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or 20 wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The compounds may also be in the form of non-aqueous liquid formulations, e.g., oily suspensions which may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, 25 for example arachis oil, olive oil, sesame oil or peanut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oil phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-
5 occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol,
10 propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The compounds may also be administered in the form of suppositories for rectal or vaginal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at
15 the rectal or vaginal temperature and will therefore melt in the rectum or vagina to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

Compounds of the invention may also be administered transdermally using methods known to those skilled in the art (see, for example: Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp *et al.* WO 94/04157 3Mar94). For example, a
20 solution or suspension of a compound of Formula I in a suitable volatile solvent optionally containing penetration enhancing agents can be combined with additional additives known to those skilled in the art, such as matrix materials and bacteriocides. After sterilization, the resulting mixture can be formulated following known procedures into dosage forms. In addition, on treatment with emulsifying agents and water, a solution or suspension of a
25 compound of Formula I may be formulated into a lotion or salve.

Suitable solvents for processing transdermal delivery systems are known to those skilled in the art, and include lower alcohols such as ethanol or isopropyl alcohol, lower ketones such as acetone, lower carboxylic acid esters such as ethyl acetate, polar ethers such as tetrahydrofuran, lower hydrocarbons such as hexane, cyclohexane or benzene, or

halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, trichlorotrifluoroethane, or trichlorofluoroethane. Suitable solvents may also include mixtures one or more materials selected from lower alcohols, lower ketones, lower carboxylic acid esters, polar ethers, lower hydrocarbons, halogenated hydrocarbons.

5 Suitable penetration enhancing materials for transdermal delivery systems are known to those skilled in the art, and include, for example, monohydroxy or polyhydroxy alcohols such as ethanol, propylene glycol or benzyl alcohol, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty alcohols such as lauryl alcohol or cetyl alcohol, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty acids such as stearic acid, saturated or unsaturated fatty esters with up to 24 carbons such as 10 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl isobutyl *tert*-butyl or monoglycerin esters of acetic acid, caprylic acid, lauric acid, myristic acid, stearic acid, or palmitic acid, or diesters of saturated or unsaturated dicarboxylic acids with a total of up to 24 carbons such as diisopropyl adipate, diisobutyl adipate, diisopropyl sebacate, diisopropyl maleate, or diisopropyl fumarate. Additional penetration enhancing materials include phosphatidyl 15 derivatives such as lecithin or cephalin, terpenes, amides, ketones, ureas and their derivatives, and ethers such as dimethyl isosorbide and diethyleneglycol monoethyl ether. Suitable penetration enhancing formulations may also include mixtures one or more materials selected from monohydroxy or polyhydroxy alcohols, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty alcohols, saturated or unsaturated C₈-C₁₈ fatty acids, saturated or unsaturated fatty esters with up to 24 20 carbons, diesters of saturated or unsaturated dicarboxylic acids with a total of up to 24 carbons, phosphatidyl derivatives, terpenes, amides, ketones, ureas and their derivatives, and ethers.

Suitable binding materials for transdermal delivery systems are known to those skilled in the art and include polyacrylates, silicones, polyurethanes, block polymers, styrene-25 butadiene copolymers, and natural and synthetic rubbers. Cellulose ethers, derivatized polyethylenes, and silicates may also be used as matrix components. Additional additives, such as viscous resins or oils may be added to increase the viscosity of the matrix.

For all regimens of use disclosed herein for compounds of Formulas I-IX, the daily oral dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The 30 daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular,

subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/Kg of total body weight. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four times daily. The transdermal concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/Kg. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 10 mg/Kg of total body weight.

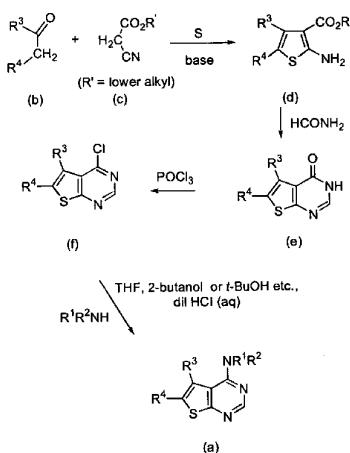
It will be appreciated by those skilled in the art that the particular method of administration will depend on a variety of factors, all of which are considered routinely when administering therapeutics. It will also be understood, however, that the specific dose level for any given patient will depend upon a variety of factors, including, but not limited to the activity of the specific compound employed, the age of the patient, the body weight of the patient, the general health of the patient, the gender of the patient, the diet of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combinations, and the severity of the condition undergoing therapy. It will be further appreciated by one skilled in the art that the optimal course of treatment, *i.e.*, the mode of treatment and the daily number of doses of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof given for a defined number of days, can be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

The entire disclosures of all applications, patents and publications cited above and below are hereby incorporated by reference.

The compounds of Formulas I-IX may be prepared by use of known chemical reactions and procedures, from known compounds (or from starting materials which, in turn, are producible from known compounds) through the preparative methods shown below as well as by other reactions and procedures known to the skilled in the art. Nevertheless, the following general preparative methods are presented to aid practitioners in synthesizing the compounds of the invention, with more detailed particular examples being presented in the experimental section. The examples are for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, to limit the invention in any way.

For example, compounds of Formulas I-IX may be conveniently prepared by the scheme shown below, in which the R¹-R⁴ groups have the meaning described above:

5

Scheme I

The aminothiophene esters of formula (d) are either commercially available (e.g., see ACROS Organics, Cat #A007199501) or may be prepared by reaction of a cyanoacetic ester of formula (c) with a ketone such as cyclopentanone in the presence of powdered sulfur and a base such as diethylamine at room temperature or with mild heating. The formula (d) esters may then be converted to the formula (e) thienopyrimidones by reaction with neat formamide while heating up to reflux, preferably about 190 °C. Heating the formula (e) thienopyrimidone phosphorous oxychloride provides the chlorothienopyrimidine intermediate

of formula (f). Finally, the desired formula I compounds may be prepared by reaction of (f) with a variety of amines of formula R₁R₂NH carried out in the presence of a catalytic amount of dilute aqueous acid, such as 1% HCl, either in a protic solvent, such as 2-butanol or *t*-butanol, or in THF. The reaction may be conducted in conventional means by warming the mixture up to reflux, or by parallel (combinatorial) synthesis by warming individual sealed vials containing the reactants, catalyst and solvent to about 80 °C.

Using this method, and starting with a variety of compounds of formula (f) and amines, a large number of compounds of formula (a) may be prepared and tested for biological activity.

10

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

When the following abbreviations are used herein, they have the following meaning:

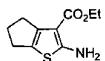
Ac ₂ O	acetic anhydride
anhy	anhydrous
15 Celite®	diatomaceous earth filter agent, ® Celite Corp.
CI-MS	chemical ionization mass spectroscopy
conc	concentrated
DME	dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
20 DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol (100%)
Et ₂ O	diethyl ether
Et ₃ N	triethylamine
25 Extrelut® NT	diatomaceous earth filter agent, ® Merck KgaA, Darmstadt, Germany
HPLC	high performance liquid chromatography
HPLC ES-MS	high performance liquid chromatography-electrospray mass spectroscopy
MeOH	methanol
30 MS	Mass Spectroscopy
pet ether	petroleum ether

WO 02/088138

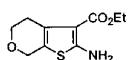
PCT/US02/13630

77

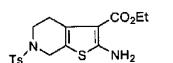
rt	room temperature
satd	saturated
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
5 Ts	Tosyl

Example 1Preparation of Ethyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-3-carboxylate

To a solution of cyclopentanone (20g, 0.238) and ethyl cyanoacetate (26.9g, 0.25 mol) in 80 mL ethanol was added powdered sulfur (8.0g, 0.25 mol) while stirring under argon. To this mixture was added 17.4 g diethylamine (0.238 mol) dropwise over 25 min via addition funnel and the mixture was stirred for 3 h at rt. The solvent was removed and residue was then partitioned between 60 mL of water and 60 mL of ethyl acetate. The organic layer was extracted with 3x 60 ml portions of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with satd NaCl solution and dried over MgSO₄. The solids were removed by filtration and the solvent removed in vacuo to give a crude product which was used without further purification.

Example 2Preparation of Ethyl 2-amino-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylate

To a mixture of 250 g tetrahydropyran-4-one (0.25mol) 28.2g ethyl cyanoacetate (0.25 mol, 26.6 mL) and 18.26 g diethylamine(25.8 mL) in 100 mL ethanol was added 8.4g sulfur (0.262 mol). A mild exothermic reaction ensured, and the mixture formed a deep red solution. After stirring under argon at room temperature overnight an orange precipitate had formed. The mixture was poured into 200 g of ice and the resulting solid was removed by filtration. The solids were washed with 2-200 mL portions of water, followed by 100 mL of diethyl ether. A light orange solid remained, weighing 44.6g (78.6%), TLC(90:1, EtOAc: Hexanes): R_f 0.16.

Example 3Preparation of Ethyl 2-Amino-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxylate

WO 02/088138

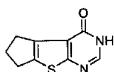
PCT/US02/13630

79

A mixture of 9.21 g ethyl cyanoacetate (0.081 mol), 20.6 g *N*-tosyl-4-piperidone (0.081 mol), 2.74 g sulfur (0.0855 mol) and 5.95 g diethylamine (0.081 mol, 8.42 mL) in 100 mL ethanol were stirred at rt overnight. The mixture was then filtered to remove some precipitated product and impurities, and the filtrate concentrated in vacuo to give clean product (31.5g) which was used in subsequent steps without further purification.

5 **Example 4**

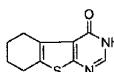
Preparation of 3,5,6,7-Tetrahydro-4H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one



A suspension of 11.37 g ethyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[*b*]thiophene-3-carboxylate in 40 mL formamide was heated for 4 h to 190 °C using a heating mantle, then cooled and poured into 400 mL water. The mixture was then filtered to remove the solid product. The solids were washed successively with 30 mL EtOAc and 200 mL diethyl ether, air dried overnight, then vacuum oven dried for 3 h. The material was used in the subsequent reactions without further purification.

10 **Example 5**

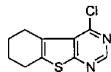
Preparation of 5,6,7,8-Tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one



To 68 mL formamide was added 25.0 g (ethyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate) and the mixture was heated under argon for 20 h at 180 °C, then at 190 °C for 2.5 h. The mixture was cooled to rt, poured into water and then filtered to remove the solid product. The solids were washed successively with water and EtOAc to give 40.7 g of product which was used in the subsequent reactions without further purification.

15 **Example 6**

Preparation of 4-Chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine



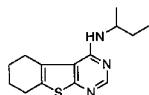
25

WO 02/088138

PCT/US02/13630

80

To 10.56 g 5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one (0.51 mol) and 10 mL dimethylaniline was added, in one portion, 50 mL POCl_3 . The mixture was heated to reflux for 5 h under argon, cooled and the excess POCl_3 was removed by concentration in vacuo. The residue was poured into 200 g ice and neutralized with satd Na_2CO_3 . The resulting blue-gray gum was filtered, washed with water and crystallized from ethanol to give 7.03 g (0.031 mol) of product.

Example 7**Preparation of N-(sec-butyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine**

10 **Method A.** To 0.250 g 4-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine (1.11 mmol) in 12.5 mL *t*-butanol was added a few drops of 10% HCl solution and 0.203 g (2.38 mmol, 0.28 mL) sec-butylamine. The reaction was refluxed for 16 h. It was then treated with satd NaHCO_3 and extracted with EtOAc which was dried and concentrated in vacuo to give white solids. Purification of this crude material by column chromatography, eluting with 20% EtOAc:Hexanes, yielded 0.243 g of pure material, ^1H NMR:MS 262.1.

15 **Method B.** A mixture of 11.1 g of 4-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine (0.0494 mol), 15.0 mL sec-butyl amine (0.148 mol), 22.0 mL 1% HCl (aq) and 550 mL water were stirred under argon at reflux for 39 h. The 20 reaction mixture was then cooled, and concentrated in vacuo to 1/10th of its original volume. The concentrate was taken up in EtOAc and washed twice with satd NaHCO_3 solution. The organic solution was then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give 12.7 g of a yellow solid. This material was dissolved in CH_2Cl_2 and purified using a Biotage® 25 preparative chromatography apparatus, eluting with 5% EtOAc in Hexanes. The mobile phase was gradually increased in polarity, first to 10% EtOAc in Hexanes and then to 15% EtOAc in Hexanes. Fractions were collected and those containing product were combined and concentrated in vacuo to give 6.60 g pure material.

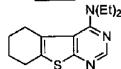
Example 8

WO 02/088138

PCT/US02/13630

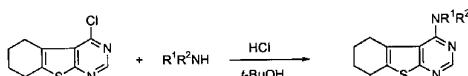
81

Preparation of *N,N*-diethyl-5,6,7,8-Tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine



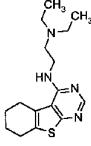
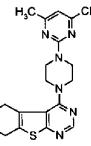
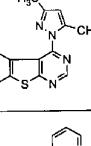
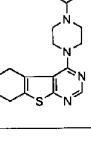
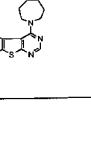
To a slurry of 0.044 g 4-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine (0.196 mmol) in 1 mL of 100:1 H₂O/HCl was added 0.014 g (0.02 mL, 0.106 mmol) diethylamine. The mixture was heated to reflux, and an additional 0.2 mL diethylamine and 1 mL of *t*-butanol were added and heated continued at reflux for an additional 1 h. TLC (20% EtOAc/ 80% pet ether) showed complete reaction and the ¹H NMR of the isolated material was consistent with the desired product.

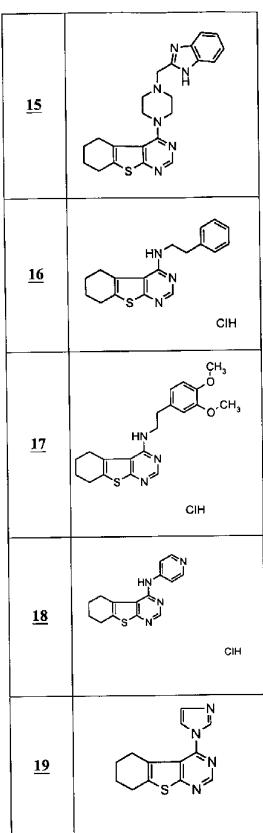
10

Example 9**Parallel Synthesis Procedure**

To a vial was containing 1.44 g of (4-chlorothienopyrimidine) in 9.6 mL of 1% HCl(aq) and 38.4 mL of *t*-butanol was added roughly 1 eq of an amine. The process was repeated for a number of amines, the vials were sealed and placed in a reaction block and heated to 80 °C overnight. After 24 hours the reactions were checked for starting material via TLC (20% EtOAc/80% pet ether). The majority of the reactions showed the presence of starting material. An additional equivalent of amine was added to each reaction and they were again heated overnight. The reactions were then cooled to room temperature and 0.5 mL of sat NaHCO₃ was added. The mixtures were filtered through Extrelut® NT in a solid phase extraction column (SPE column) and washed with 7 mL of EtOAc. The reactions were conc in a speed vac, diluted in methanol/DMSO and purified by HPLC and characterized by ¹H NMR(acetone-*d*₆) and analytical HPLC.

25 Using a combination of the above exemplified procedures and the appropriate starting materials, compounds which are shown in Tables 1-3 were prepared. Preferred compounds of the invention include Example Nos. 109, 141, 53, 195, 262, 309, 273, 163, 87, 145, and 147.

Table 1	
Ex. No.	Formula I compound
<u>10</u>	
<u>11</u>	
<u>12</u>	
<u>13</u>	
<u>14</u>	



<u>20</u>	
<u>21</u>	
<u>22</u>	
<u>23</u>	
<u>24</u>	

WO 02/088138

PCT/US02/13630

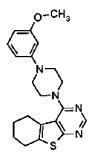
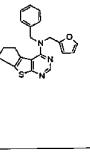
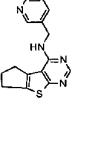
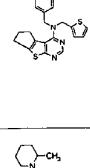
85

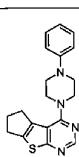
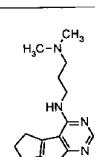
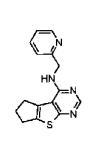
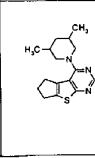
<u>25</u>		CIH
<u>26</u>		CIH
<u>27</u>		CIH
<u>28</u>		CIH
<u>29</u>		CIH

WO 02/088138

PCT/US02/13630

86

<u>30</u>	 CH ₂ CH ₂
<u>31</u>	 CH ₂
<u>32</u>	 CH ₂
<u>33</u>	 CH ₂
<u>34</u>	 CH ₂

<u>35</u>	 ClH
<u>36</u>	 ClH
<u>37</u>	 ClH
<u>38</u>	 ClH

<u>39</u>		ClH
<u>40</u>		ClH
<u>41</u>		ClH
<u>42</u>		ClH ClH

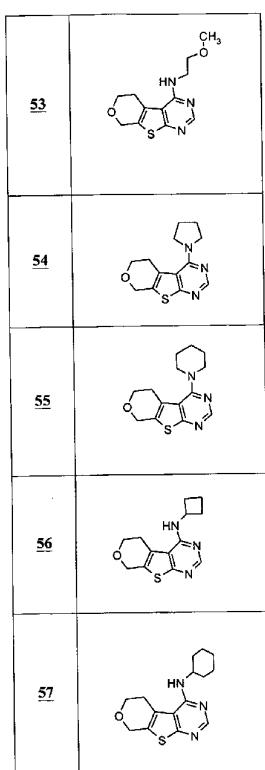
<u>43</u>	
<u>44</u>	
<u>45</u>	
<u>46</u>	
<u>47</u>	

WO 02/088138

PCT/US02/13630

90

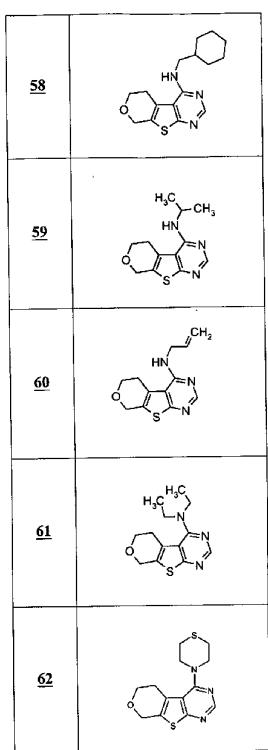
<u>48</u>	
<u>49</u>	
<u>50</u>	
<u>51</u>	
<u>52</u>	

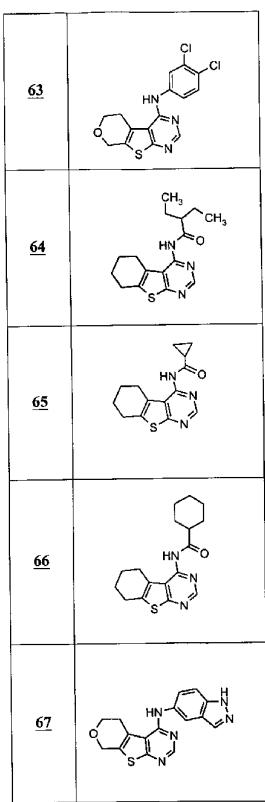


WO 02/088138

PCT/US02/13630

92





WO 02/088138

PCT/US02/13630

94

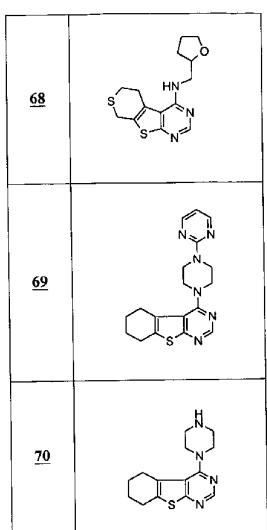
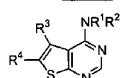


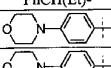
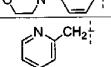
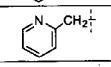
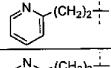
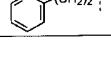
Table 2



Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
71	Et	Et	-(CH ₂) ₄ -
72	Me	1-naphthyl-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
73	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
74	H		-(CH ₂) ₄ -
75	H	n-Pr	-(CH ₂) ₄ -
76	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
77	H	i-Bu	-(CH ₂) ₄ -
78	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₄ -
79	H		-(CH ₂) ₄ -
80	H	neo-Pent	-(CH ₂) ₄ -
81	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₄ -
82	H		-(CH ₂) ₄ -
83	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₄ -
84	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
85	H		-(CH ₂) ₄ -
86	H		-(CH ₂) ₄ -
87	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
88	H	3,4-(Cl) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
89	H	4-Cl-PhCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
90	Et	Ph	-(CH ₂) ₄ -
91	i-Bu	i-Bu	-(CH ₂) ₄ -
92	H	2-F-4-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
93	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
94	H	3-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
95	H	3,5-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
96	cyc-Hex	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -
97	H		-(CH ₂) ₄ -
98	H	4-Ph-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
99	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
100	H	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -

Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
101	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₄ -
102	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -
103	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
104	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
105	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₄ -
106	Me	i-Pr	-(CH ₂) ₄ -
107	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₄ -
108	H	i-Pr(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
109	H	(n-Pr)CH(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
110	H	Ph(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
111	Ph(CO)-	Ph(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
112	H	EtO ₂ C-	-(CH ₂) ₄ -
113	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
114	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₄ -
115	Me		-(CH ₂) ₄ -
116	H		-(CH ₂) ₄ -
117	H		-(CH ₂) ₄ -
118	H	4-cyc-Hex-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
119	H		-(CH ₂) ₄ -
120	H		-(CH ₂) ₄ -
121	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
122	H		-(CH ₂) ₄ -
123	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
124	H		-(CH ₂) ₄ -
125	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
126	H		-(CH ₂) ₄ -
127	H		-(CH ₂) ₄ -
128	H		-(CH ₂) ₄ -

Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
129	H		-(CH ₂) ₄ -
130	H		-(CH ₂) ₄ -
131	H		-(CH ₂) ₄ -
132	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
133	H	Ph	-(CH ₂) ₄ -
134	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
135	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
136	H	2-i-Pr-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
137	H		-(CH ₂) ₄ -
138	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
139	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₄ -
140	H	HOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
141	H	4-Me-PhSO ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
142	H	H	-(CH ₂) ₄ -
143	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
144	H	H	-(CH ₂) ₃ -
145	H	n-Pr	-(CH ₂) ₃ -
146	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
147	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₃ -
148	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₃ -
149	H	cyc-HexCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
150	H	i-Pr	-(CH ₂) ₃ -
151	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₃ -
152	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
153	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
154	H		-(CH ₂) ₃ -
155	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₃ -
156	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
157	H	4-Cl ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
158	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₃ -
159	H	n-Pr	-(CH ₂) ₃ -
160	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
161	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
162	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
163	H		-(CH ₂) ₃ -

Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
164	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₃ -
165	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₃ -
166	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₃ -
167	H	cyc-HexCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
168	H	i-Pr	-(CH ₂) ₃ -
169	i-Pr	i-Pr	-(CH ₂) ₃ -
170	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
171	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
172	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₃ -
173	H	Ph	-(CH ₂) ₃ -
174	H		-(CH ₂) ₃ -
175	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₃ -
176	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₃ -
177	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₃ -
178	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
179	H	cyc-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
180	Me	n-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
181	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
182	i-Bu	H	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
183	H	cyc-Bu	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
184	Et	Et	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
185	H	i-PrCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ CH(Me)CH ₂ -
186	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
187	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
188	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
189	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
190	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
191	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
192	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
193	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
194	Me		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
195	Me		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

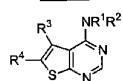
Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
196	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
197	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
198	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
199	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
200	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
201	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
202	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
203	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
204	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
205	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
206	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
207	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
208	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
209	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
210	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
211	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
212	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
213	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
214	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
215	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
216	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
217	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
218	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
219	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
220	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
221	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

100

Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
222	H	(iPr) ₂ N 	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
223	H	(iPr) ₂ N 	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
224	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
225	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
226	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
227	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
228	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
229	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
230	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
231	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
232	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
233	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
234	H	Ph	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
235	H	Ph	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
236	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
237	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
238	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
239	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
240	H	2-i-Pr-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
241	H	2-i-Pr-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
242	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
243	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
244	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
245	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
246	H	2-n-Pr-Ph-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
247	H	2-sec-Bu-Ph-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
248	n-Pr	n-Pr	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
249	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
250	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph)CH ₂ -
251	Et	Et	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -
252	H	n-Pr	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
253	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
254	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
255	H	cyc-Hex	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
256	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
257	H	sec-Bu	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
258	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
259	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
260	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
261	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
262	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
263	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
264	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
265	H	neo-Pent	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
266	H	i-Pr	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
267	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
268	H	3-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
269	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
270	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
271	H	EtCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -
272	H	cyc-Bu	-(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅ -

Table 3



Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
273	-PhCH ₂		-(CH ₂) ₄ -
274	-CH ₂ CH ₂ CHCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
275	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH(Me)CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
276	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
277	-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(Me)-		-(CH ₂) ₄ -
278	-(CH ₂) ₄ CH(Et)-		-(CH ₂) ₄ -
279	-(CH ₂) ₄ CH(Me)-		-(CH ₂) ₄ -
280	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
281	-CH(n-Pr)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
282	-(CH ₂) ₆ -		-(CH ₂) ₄ -
283	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
284	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₄ -
285	-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
286	-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
287	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
288	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
289	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(Me)-		-(CH ₂) ₃ -
290	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₃ -
291	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₃ -
292	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₃ -
293	-(CH ₂) ₆ -		-(CH ₂) ₃ -
294	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₃ -
295	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	+(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
296	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
297	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
298	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ -		-(CH ₂) ₄ -
299	-(CH ₂) ₂ CH(Me)-		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
300	-(CH ₂) ₆ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
301	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
302	-(CH ₂) ₂ C(Me) ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
303	-(CH ₂) ₂ CH(Me)-		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
304	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
305	-(CH ₂) ₂ CH(Et)-		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
306	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CH(Me)CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
307	-CH(Me)(CH ₂) ₂ CH(Me)-		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -

Ex. No.	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
308	-(CH ₂) ₂ CH(Me)(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₃ -
309	3-CF ₃ -Ph +(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
310	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
311	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
312	-CH=CH-C(CF ₃)=N-		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
313	-(CH ₂) ₆ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
314	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₅ -
315	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₅ -
316	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
317	-(CH ₂) ₂ CH(Me)CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
318	-(CH ₂) ₂ CH(Me)CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
319	-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₅ -
320	- (CH ₂)CH(Et) -		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
321	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₃ -
322	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₃ -

Screening Assay

5 To determine whether a compound is able to modulate PDE7B activity, the following procedure was used.

Materials:

- 10 SPA 96 well Isoplates (Wallac 1450-515)
 10 Phosphodiesterase scintillation proximity (SPA) beads (Amersham RPNQ 0150)
 15 ³H cAMP tracer (Amersham TRK 559 - 250 µCi)
 15 PDE7b enzyme (See procedure)
 Assay buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA)

Method:

SPA beads were prepared according to manufacturer's directions. H₂O (28 ml) was added to 500 mg vial. Radiolabeled camp tracer was prepared (³H cAMP tracer stock vial is 5 1 μCi/μl) 1:400 in Assay buffer. A dilution of PDE7b enzyme (1:800 dilution) was prepared and placed on ice in cold Assay buffer. Assay buffer was added to all wells of a microtiter plate. Wells of only background buffer and of enzyme were prepared for controls. Compounds to be assayed were added to wells, followed by enzyme addition. The enzyme 10 reaction was started by addition of ³H cAMP tracer to each well. Wells were incubated at room temperature for 45 minutes. The reaction was stopped with the addition of SPA beads to each well. Scintillation measurements were taken after plates were sealed and at least one hour had passed. All of the compounds reported as Example Numbers 7-322 showed ability to modulate enzyme activity.

15

Tissue Assay

The inhibition of PDE7_B in tissue culture cells was measured using a kit supplied by Amersham Corp., cAMP EIA, #RPN225. Compounds reported in the Examples showed ability to inhibit cAMP degradation by PDE7_B.

20 The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential characteristics thereof. The foregoing examples are included by way of illustration only. Accordingly, the scope of the invention is limited only by the scope of the appended claims.

25

WO 02/088138

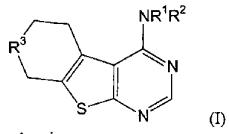
PCT/US02/13630

105

Claims

What is claimed is:

- 5 1. A compound according to formula I:



wherein

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of

- | | |
|----|--|
| 10 | hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, |
| 15 | heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
selected from N, S and O, |
| 20 | heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon |
| 25 | |

WO 02/088138

PCT/US02/13630

106

atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 R^4-R^5 ,

or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine 10 to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,

15 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number 20 of halogen atoms up to the perhalo level, and R^9-R^{10} ,

R^3 is selected from the group consisting of NH, NR¹¹, S, S(=O)₂, and O; with the proviso that R^3 is not NH when both R^1 and R^2 are methyl; with the further proviso that R^1 is not butyl, phenyl, or benzyl when R^2 is hydrogen and R^3 is S or O;

25 R^4 is selected from

WO 02/088138

PCT/US02/13630

107

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
C(=O),
5 S(=O)₂, and
C(=O)O-;

R⁵ is selected from

hydrogen,
10 OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,
15 thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
20 atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
selected from N, S and O,

25 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen

WO 02/088138

PCT/US02/13630

108

atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
 5 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
 $N\text{-}R^6\text{-}R^7$,
 with the proviso that R^5 is not OH, thioxy, alkoxy or $N\text{-}R^6\text{-}R^7$ when R^4 is
 10 $C(=O)O^-$, and with the further proviso that R^5 is not alkyl when R^4 is alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^6 and R^7 are independently selected from
 15 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 or R^6 and R^7 combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring
 20 which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR^{11} , S and O;
 R^8 is selected from
 25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 $R^{12}\text{-}R^{13}$,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

109

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
5 alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
selected from N, S and O,
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
15 number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon
atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected
from N, S and O;

R^9 is selected from

20 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R^{10} is selected from

25 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

110

alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected

10 from N, S and O;

15 R^{11} is benzyl which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, halogen, and R^{14} - R^{15} ;

20 with the proviso that when R^{11} is benzyl substituted with methyl or halogen, then R^1 and R^2 are not both methyl or if R^1 is hydrogen, then R^2 is not alkenyl of 3 carbon atoms or methyl,

with the further proviso that when R^{11} is benzyl substituted with *t*-butyl alkyl, and R^1 is hydrogen or methyl, then R^2 is not methyl;

25 R^{12} is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and

alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R^{13} is selected from
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from
5 NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6
carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,
alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a
10 number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12
carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms
selected from N, S and O, and
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S
15 and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl
of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon
atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon
atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected
20 from N, S and O;
or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they
are attached, a 5-7 membered saturated ring or a 8-10 membered bicyclic
saturated ring;

25 R^{14} is alkyl of 1-3 carbon atoms;
 R^{15} is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

WO 02/088138

PCT/US02/13630

112

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/088138

PCT/US02/13630

113

2. The compound of claim 1, wherein
 R³ is selected from the group consisting of NR¹¹ and S(=O)₂;

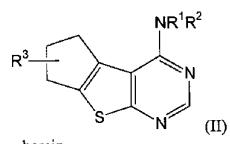
R⁴ is selected from

- 5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl 2-8 carbon atoms,
 C(=O), and
 S(=O)₂; and

10 R¹¹ is benzyl which may be substituted with an unbranched alkyl of 2-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, and R¹⁴-R¹⁵.

- 15 3. A method of treating or preventing a PDE7_B-mediated disease or condition comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of claim 1.
4. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 5. A compound according to formula II:



25 wherein R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

WO 02/088138

PCT/US02/13630

114

hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
5 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkylnyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
10 6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O,
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkylnyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
20 atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
R⁴-R⁵,
or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are
25 attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional
heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to
form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered
unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the
group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2
30 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkylnyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl

- of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and $R^3\text{-}R^{10}$;
- 5 R^3 is selected from the group consisting of:
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
10 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
25 20 $R^4\text{-}R^5$;
- R^4 is selected from
30 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl 2-8 carbon atoms,
C(=O),
S(-O)₂, and
C(=O)O-;

5 R⁵ is selected from
hydrogen,
OH,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
10 alkoxy of 1-8 carbon atoms,
thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
20 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
25 N-R⁶-R⁷,

30

WO 02/088138

PCT/US02/13630

117

with the proviso that R^5 is not OH, thioxy, alkoxy or $N-R^6-R^7$ when R^4 is $C(=O)O-$, and with the further proviso that R^5 is not alkyl when R^4 is alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^6 and R^7 are independently selected from

5 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 alkynyl of 2-8 carbon atoms.

or R^6 and R^7 combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR^{11} , S and O;

R^8 is selected from

20 S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
25 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
30

118

the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R⁹ is selected from

- 5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹⁰ is selected from

- 10 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
20 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R¹¹ is benzyl which may be substituted with

- 25 alkyl of 1-6 carbon atoms,
alkenyl of 2-6 carbon atoms,
alkynyl of 2-6 carbon atoms,
halogen, and
R¹⁴-R¹⁵;

30 R¹² is selected from

- alkyl of 1-8 carbon atoms,

119

alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R^{13} is selected from

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

5 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
10 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, and
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
20 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R^{14} is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R^{15} is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

with the proviso that when R^3 is hydrogen,

25 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of
hydrogen, with the further proviso that R^1 and R^2 are not both hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms, with the further proviso that R^1 and R^2 are not both
ethyl,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
30 alkynyl of 2-8 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

120

heterocycloalkyl of 4-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,

S

and O, and

bornyl,

5 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached,

a 5-7 membered saturated ring which contains 1-2 sulfur atoms, or
an 8-10 membered bicyclic saturated ring;

10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. The compound of claim 5, wherein

R⁴ is selected from

15 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl 2-8 carbon atoms,

C(=O), and

S(=O)₂;

20 with the proviso that when R³ is hydrogen,

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

hydrogen, with the further proviso that R¹ and R² are not both hydrogen,

alkyl of 3-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms,

25 alkynyl of 2-8 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 4-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,

S

and O, and

bornyl,

30 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached,

a 5-7 membered saturated ring which contains 1-2 sulfur atoms, or

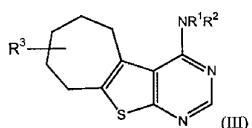
WO 02/088138

PCT/US02/13630

121

an 8-10 membered bicyclic saturated ring.

7. A method of treating or preventing a PDE7_B-mediated disease or condition comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of claim
5. 5.
8. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 5 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 9. A compound according to formula III:



wherein

- 15 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl of 2-8 carbon atoms, alkoxyl of 1-8 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of 20 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
25

122

number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
10 R^4 - R^5 ,
or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered
15 unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2
substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon
20 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2
heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6
25 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R^9 - R^{10} ;
 R^3 is selected from the group consisting of:
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
30 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

123

- heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O,
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
15 atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
 R^4-R^5 ,
 R^4 is selected from
alkyl of 1-8 carbon atoms,
20 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 $C(=O)$,
 $S(=O)_2$, and
 $C(=O)O^-$;
25 R^5 is selected from
hydrogen,
 OH ,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
30 alkynyl 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

124

thioxy of 1-8 carbon atoms,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of 5 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, 10 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
N-R⁶-R⁷,
20 with the proviso that R⁵ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁶-R⁷ when R⁴ is C(=O)O-, and with the further proviso that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl;
R⁶ and R⁷ are independently selected from
25 hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms
30 selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;

WO 02/088138

PCT/US02/13630

125

R⁸ is selected from

5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹²-R¹³,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
10 atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
15 O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
20 the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R⁹ is selected from

25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹⁰ is selected from

30 OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of

126

halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

10 R¹¹ is benzyl which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, halogen, and

15 R¹⁴-R¹⁵;

R¹² is selected from

20 alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, and alkynyl of 2-8 carbon atoms;

R¹³ is selected from

25 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of

30 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

10 R¹⁴ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁵ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

with the proviso that when R³ is hydrogen,

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of

hydrogen, with the further proviso that only one of R¹ and R² may be

15 hydrogen,

alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

alkoxy of 1-8 carbon atoms,

20 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

phenyl which may be substituted from one to five times with bromine, chlorine, CH₃, or CF₃, and

R⁴-R⁵, with the further proviso that if R⁴ is methyl then R⁵ may not be a five membered ring that contains oxygen as one member of the ring and that if R⁴ is ethyl then R⁵ may not be substituted or unsubstituted phenyl,

25 or

R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S, and O, or combine to

30 form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered

unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,

5 wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms 10 up to the perhalo level, and R²-R¹⁰;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. The compound of claim 9 wherein

R⁴ is selected from

15 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
C(=O), and
S(=O);
20 with the proviso that when R³ is hydrogen,
R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
hydrogen, with the further proviso that only one of R¹ and R² may be
hydrogen,
25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, and
phenyl which may be substituted from one to five times with bromine,
30 chlorine, CH₃, or CF₃;

or

WO 02/088138

PCT/US92/13630

129

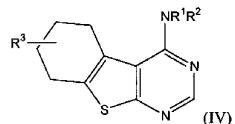
R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁹, S, and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 6-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,
5
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2
10 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and R⁹-R¹⁰.

11. A method of treating or preventing a PDE7B-mediated disease or condition comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of claim 9.

12. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 9 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

13. A compound according to the formula IV:



wherein

- 25 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

130

alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
5 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
15 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
R⁴-R⁵,
20 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are
attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional
heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR⁸, S and O, or combine to
form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered
unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the
25 group consisting of N, S and O,
wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2
substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl
of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2
30 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon
atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6

carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and $R^9\text{-}R^{10}$;

R^3 is selected from the group consisting of:

hydrogen,
5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,

10 S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,

15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

20 $R^4\text{-}R^5$,

R^4 is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,

25 C(=O),
S(=O)₂, and

WO 02/088138

PCT/US02/13630

132

C(=O)O-;
R⁵ is selected from
hydrogen,
OH,
5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
alkoxy of 1-8 carbon atoms,
thioxy of 1-8 carbon atoms,
10 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms
15 and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
20 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
25 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
N-R⁶-R⁷,
with the proviso that R⁵ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁶-R⁷ when R⁴ is
C(=O)O-, that R⁵ is not alkyl when R⁴ is alkyl, alkenyl or alkynyl, and that R⁵
30 is not a 6-membered heterocycloalkyl having N and O as heteroatoms when R⁴ is CH₂;

WO 02/088138

PCT/US02/13630

133

R⁶ and R⁷ are independently selected from

hydrogen,
alkyl of 1-8 carbon atoms,
5 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms,

or R⁶ and R⁷ combine together with the nitrogen atom to which they are attached to
form a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms
10 selected from N, S and O or to form a 5-7 membered, saturated ring which may
contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹¹, S and O;

R⁸ is selected from

15 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹²-R¹³,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
20 S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
25 halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
30 O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to

the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

- 5 R^9 is selected from
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 alkynyl of 2-8 carbon atoms;
- 10 R^{10} is selected from
 OH,
 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;
- 20 R^{11} is selected from benzyl which may be substituted with
 alkyl of 1-6 carbon atoms,
 alkenyl of 2-6 carbon atoms,
 alkynyl of 2-6 carbon atoms,
 halogen, and
25 R^{12} is selected from aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

30 R^{13} is selected from alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, halogen, and

R^{14} - R^{15} ;

R^{12} is selected from

- 5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 - alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 - alkynyl of 2-8 carbon atoms;
- R^{13} is selected from
- 10 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 - heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
 - S and O,
 - 15 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
 - 20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R^{14} is alkyl of 1-3 carbon atoms;

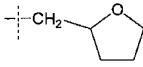
R^{15} is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

- 30 with the proviso that when R^3 is hydrogen,
 R^1 and R^2 are independently selected from

WO 02/088138

PCT/US02/13630

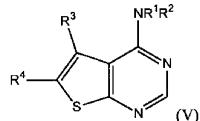
136

hydrogen, with the further proviso that only one of R¹ and R² may be hydrogen,
5 CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂,
CH₂-CH₂-SCH₃,
bornyl, and

or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a six membered saturated ring which may contain 1-2 sulfur atoms, wherein said ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of alkyl of 2-8 carbon atoms, OH, CH₂OH,
10 or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a five membered saturated ring which also contains 1-2 sulfur atoms, or R¹ and R² combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, an 8-10 membered bicyclic saturated ring;
15 with the further proviso that when R² is methyl, R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl of 2-8 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, bornyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 25 14. The compound of claim 13, wherein R³ is selected from the group consisting of: alkyl of 2-8 carbon atoms, alkenyl of 2-8 carbon atoms, alkynyl of 2-8 carbon atoms,

- cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon
atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-
6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of
halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a
number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and
O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6
carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to
the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen
atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11
carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
R⁴-R⁵; and
R⁴ is selected from
alkyl of 2-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl 2-8 carbon atoms,
C(=O), and
S(=O)₂.
- 25 15. A method of treating or preventing a PDE7_B-mediated disease or condition
comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of claim
13.
- 30 16. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 13 and a
pharmaceutically acceptable carrier.

17. A method of treating or preventing a PDE7_B-mediated disease or condition comprising administering to a mammal an effective amount of a compound of formula V:



wherein

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of
 10 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
 S and O,
 15 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
 20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and
 25 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

WO 02/088138

PCT/US02/13630

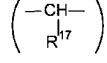
139

 R^5-R^6 ,

or R^1 and R^2 combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of NH, NR^9 , S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O,

wherein said saturated or unsaturated ring may be substituted with 1-2 substituents selected from the group consisting of OH, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-7 carbon atoms, heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, halogen, haloalkyl of 1-2 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, alkoxy of 1-6 carbon atoms, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, and $R^{10}.R^{11}$;

R^3 and R^4 combine to form, together with the carbon atoms to which they are attached, a 5-7 membered ring containing 2-5 (-CH₂-) groups, 0-1



groups, and 0-2 heteroatoms selected from NH, NR^{12} , S and O;

R^5 is selected from

alkyl of 1-8 carbon atoms,

alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

C(=O),

S(=O)₂, and

C(=O)O-;

R^6 is selected from

hydrogen,

OH,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

140

5 alkyl of 1-8 carbon atoms,
 alkenyl of 2-8 carbon atoms,
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,
 alkoxy of 1-8 carbon atoms,
 thioxy of 1-8 carbon atoms,
10 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
15 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms and heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
20 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
 heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O, and
 N-R⁷-R⁸,
25 with the proviso that R⁶ is not OH, thioxy, alkoxy or N-R⁷-R⁸ when R⁵ is C(=O)O-, and with the further proviso that R⁶ is not alkyl when R⁵ is alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R⁷ and R⁸ are independently selected from
 hydrogen,
 alkyl of 1-8 carbon atoms,
30 alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
 alkynyl of 2-8 carbon atoms,

141

or R⁷ and R⁸ combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered, unsaturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from N, S and O, or combine to form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5-7 membered, saturated ring which may contain 1-2 additional heteroatoms selected from NH, NR¹², S and O;

5 R⁹ is selected from

10 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms,
alkynyl of 2-8 carbon atoms,
R¹³-R¹⁴,
cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,
15 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or
20 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,
heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms,
25 halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

R¹⁰ is selected from

30 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

WO 02/088138

PCT/US02/13630

142

 R^{11} is selected from

OH,
aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

10 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

 R^{12} is benzyl which may be substituted with

alkyl of 1-6 carbon atoms,
alkenyl of 2-6 carbon atoms,
alkynyl of 2-6 carbon atoms,
halogen, and
 $R^{15}\text{-}R^{16}$;

 R^{13} is selected from

25 alkyl of 1-8 carbon atoms,
alkenyl of 2-8 carbon atoms, and
alkynyl of 2-8 carbon atoms;

 R^{14} is selected from

30 cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,
heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH,
S and O,

aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and

5 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O;

10 R¹⁵ is alkyl of 1-3 carbon atoms;

R¹⁶ is cycloalkyl of 3-7 carbon atoms;

R¹⁷ is selected from the group consisting of

15 hydrogen,

alkyl of 1-8 carbon atoms,

20 alkenyl of 2-8 carbon atoms,

alkynyl of 2-8 carbon atoms,

cycloalkyl of 3-7 carbon atoms,

heterocycloalkyl of 2-6 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from NH, S and O,

25 aryl of 6-12 carbon atoms, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or

30 heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O,

WO 02/088138

PCT/US02/13630

144

heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, haloalkyl of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, haloalkoxy of 1-6 carbon atoms and a number of halogen atoms up to the perhalo level, aryl of 6-12 carbon atoms or heteroaryl of 4-11 carbon atoms and 1-2 heteroatoms selected from N, S and O, and R⁵-R⁶;

10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

18. The method of claim 17 wherein the disease or condition is selected from the group consisting of psoriasis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, chronic bronchitis, allergic rhinitis, system lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, 15 pancreatitis, multiple sclerosis, depression, bronchial asthma, immune disorders, epilepsy, diabetes, diabetes-induced vascular disease, intermittent claudication, cancer, osteoporosis, osteopenia, transplant rejection in graft v host disease, in pannus formation in rheumatoid arthritis and restenosis.
- 20 19. The method of claim 18 wherein the disease or condition is selected from the group consisting of osteoporosis, osteopenia and asthma.
20. The method of claim 19 wherein the disease or condition is asthma.
- 25 21. The method of claim 19 wherein the disease or condition is osteoporosis.
22. The method of claim 17 wherein the compound of formula V is selected from the group consisting of: 4-(3,3-dimethyl-1-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidine; N-(1,2-dimethylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine; 4-(3,3-dimethyl-1-piperidinyl)-30 5,8-dihydro-6H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine; and N-(1,2-

WO 02/088138

PCT/US02/13630

145

dimethylpropyl)-5,8-dihydro-6H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/13630															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 495/04, 495/14; A61K 31/4365, 31/519; A61P 11/06, 19/10 US CL : 544/249, 250, 278; 514/258, 267 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) U.S. : 544/249, 250, 278, 514/258, 267																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, EAST																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 80%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 10%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Database CAPLUS (Japan) Accession No. 1990:216955 JP 01-313480 A (KASAHARA et al) 18 December 1989 (18.12.1989). See entire document especially formula I and pages 691-695 for compounds made.</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4,146,716 A (COX et al) 27 March 1979 (27.03.1979). See formula shown on line 18, column 1. See Table I on column 3 through 10, for compounds made. Also see examples 1-20 on column 13-20, see entire document.</td> <td>5-10 and 13-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4,196,207 A (WEBBER) 01 April 1980 (01.04.1980). See formula I on line 15 column 2 and, Table I on column 3 through 12. See also examples 1-20 on column 14-20, see entire document.</td> <td>5-10 and 13-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	Database CAPLUS (Japan) Accession No. 1990:216955 JP 01-313480 A (KASAHARA et al) 18 December 1989 (18.12.1989). See entire document especially formula I and pages 691-695 for compounds made.	1-4	X	US 4,146,716 A (COX et al) 27 March 1979 (27.03.1979). See formula shown on line 18, column 1. See Table I on column 3 through 10, for compounds made. Also see examples 1-20 on column 13-20, see entire document.	5-10 and 13-14	X	US 4,196,207 A (WEBBER) 01 April 1980 (01.04.1980). See formula I on line 15 column 2 and, Table I on column 3 through 12. See also examples 1-20 on column 14-20, see entire document.	5-10 and 13-14	Y		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	Database CAPLUS (Japan) Accession No. 1990:216955 JP 01-313480 A (KASAHARA et al) 18 December 1989 (18.12.1989). See entire document especially formula I and pages 691-695 for compounds made.	1-4															
X	US 4,146,716 A (COX et al) 27 March 1979 (27.03.1979). See formula shown on line 18, column 1. See Table I on column 3 through 10, for compounds made. Also see examples 1-20 on column 13-20, see entire document.	5-10 and 13-14															
X	US 4,196,207 A (WEBBER) 01 April 1980 (01.04.1980). See formula I on line 15 column 2 and, Table I on column 3 through 12. See also examples 1-20 on column 14-20, see entire document.	5-10 and 13-14															
Y																	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "C" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 15 July 2002 (15.07.2002)		Date of mailing of the international search report 05 SEP 2002															
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230																	
Authorized officer  Venkata Balasubramanian Telephone No. (703)308-1235																	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US02/13630
Continuation of Item 4 of the first sheet: Title is too long as per PCT Rule 4.3 and the text of new title is: Novel 4-amino-5,6-substituted thiopheno[2,3-d]pyrimidines	
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 495/14	C 0 7 D 495/14	A

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チエン , ユアンウエイ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 7 3 ノースヘブン・ブルーリツジレーン 1 5

(72)発明者 フアン , ドンピング

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 7 3 ノースヘブン・フィットチストリート 1 1 4

(72)発明者 ハート , バリー

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 5 2 5 ウッドブリッジ・フォックスヒルロード 2 8

(72)発明者 モナハン , マリー・キヤサリン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 5 1 7 ハムデン・パークアベニュー 1 3 4

(72)発明者 スコット , ウィリアム・ジエイ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 ギルフォード・サドルヒルドライブ 2 1 0

F ターム(参考) 4C071 AA01 AA07 BB01 BB02 BB05 CC02 CC21 EE13 FF05 FF17

FF25 HH17 JJ01 JJ05 JJ06 JJ07 LL01

4C086 AA02 AA03 CB29 MA02 MA05 NA14 ZA01 ZA06 ZA12 ZA34

ZA36 ZA59 ZA66 ZA68 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB13

ZB15 ZB26 ZC02 ZC35 ZC61