

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年6月27日 (2013.6.27)

【公表番号】特表2012-526810(P2012-526810A)

【公表日】平成24年11月1日 (2012.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2012-045

【出願番号】特願2012-510800(P2012-510800)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/14 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/20 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 487/14

C 0 7 D 487/04 1 4 3

C 0 7 D 487/04 1 4 1

C 0 7 D 487/20

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月13日 (2013.5.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

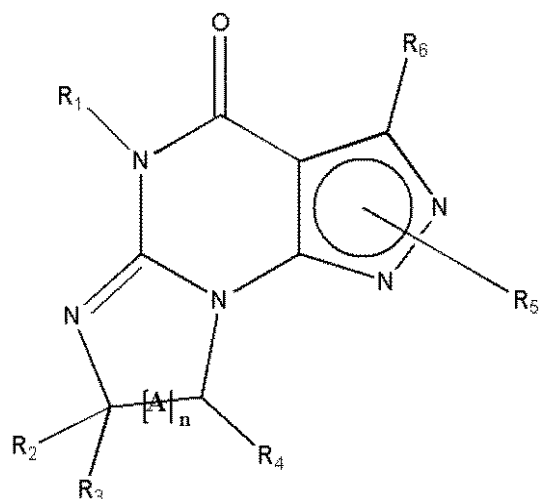
【請求項 1】

P D E 1 阻害剤を有効成分として含む、精神病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、精神障害、妄想性障害、躁病または双極性障害の処置剤。

【請求項 2】

P D E 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式 I :

【化 1】



式I

[式中、

(i) R_1 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

(ii) R_4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R_2 および R_3 は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキルであるか；

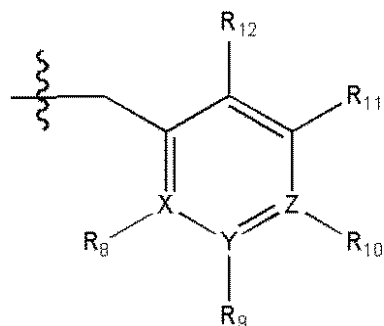
あるいは、

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

(iii) R_5 は、置換ヘテロアリールアルキルであるか、

あるいは、 R_5 は、式Iのピラゾロ部分の1個の窒素原子に結合しており、式Q；

【化 2】



式Q

{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり； R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、Hまたはハロゲンであり； R_{10} は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはチアジアゾリル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、ヘテロアリールカルボニルまたはアルコシカルボニルである。ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在しない。}

の部分であり；

(iv) R_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、N,N - ジアルキルアミノ、N,N - ジアリールアミノまたはN - アリール - N - (アリールアルキル)アミノであり；

(v) $n = 0$ または1であり；

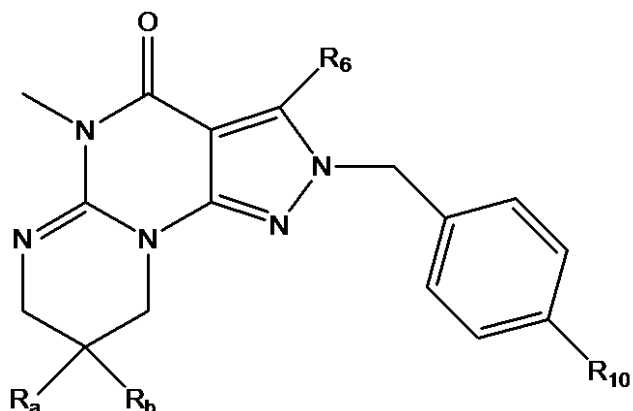
(vi) $n = 1$ であるとき、Aは、 $-C(R_{13}R_{14})-$ であり、ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキルである。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

【請求項 3】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の式II：

【化 3】



式II

[式中、

R_a および R_b は、独立して、H または C₁ - 4 アルキルであり；

R₆ は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

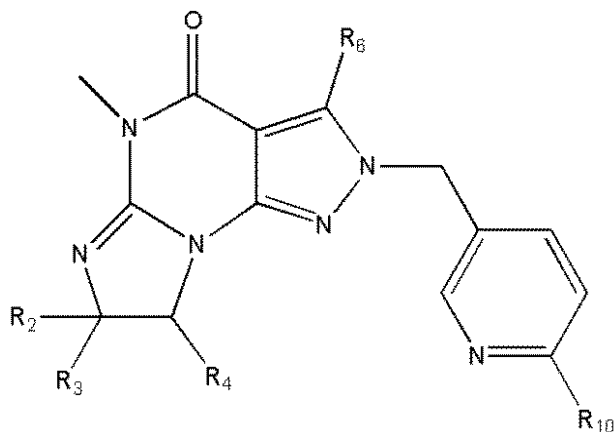
R₁₀ は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 4】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の式III：

【化 4】



式III

[式中、

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

R₆ は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

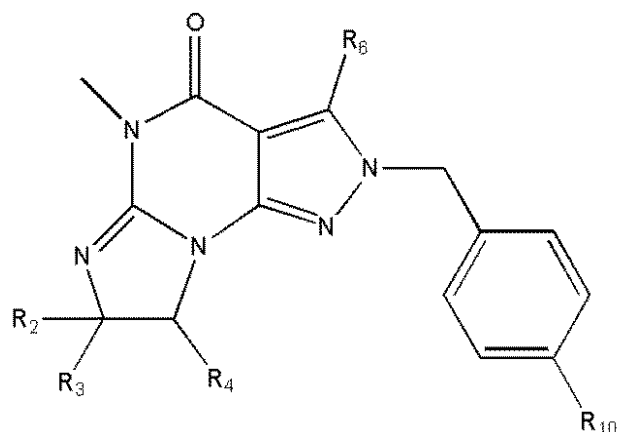
R₁₀ は、ハロアルキル、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 5】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の式IV：

【化 5】



式IV

[式中、

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

R_6 は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

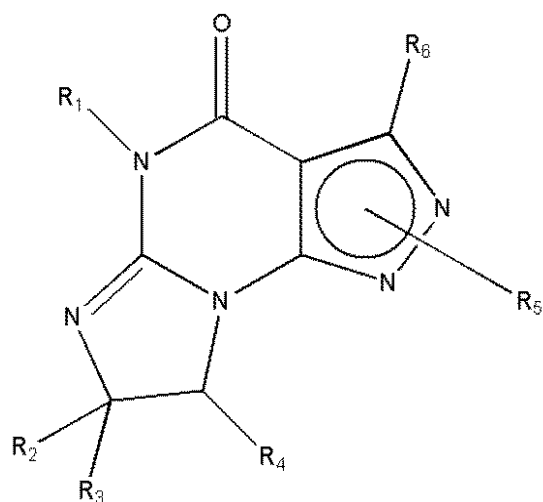
R_{10} は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

【請求項 6】

PDE1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の式 Ia：

【化 6】



式Ia

[式中、

(i) R_1 はHまたは C_{1-4} アルキルであり；

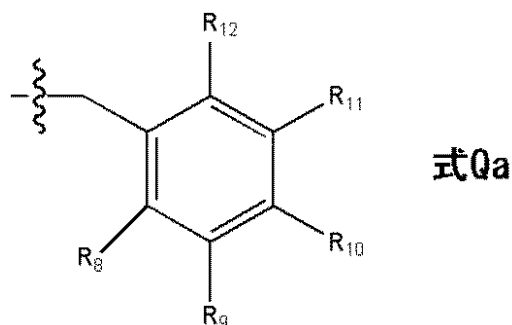
(ii) R_4 はHであり、 R_2 および R_3 は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリールまたはアリールアルキルであるか；

あるいは、

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

(iii) R_5 は、式 Ia のピラゾロ部分の1個の窒素原子に結合しており、式Qa：

【化 7】



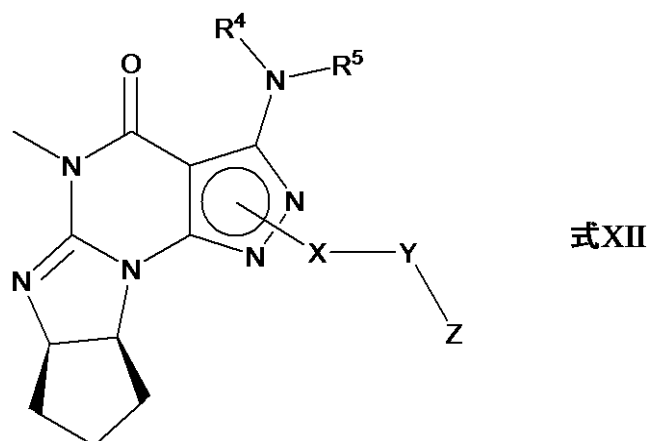
{式中、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、Hまたはハロゲンであり； R_{10} は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールカルボニル、アルキルスルホニルまたはヘテロアリールカルボニルである。} の置換ベンジルであり；

(iv) R_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、N,N - ジアルキルアミノ、N,N - ジアリールアミノまたはN - アリール - N - (アリールアルキル)アミノである。] の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 7】

PDE 1 阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオアイソマーおよびラセミ体を含む、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の式XII：

【化 8】



[式中、

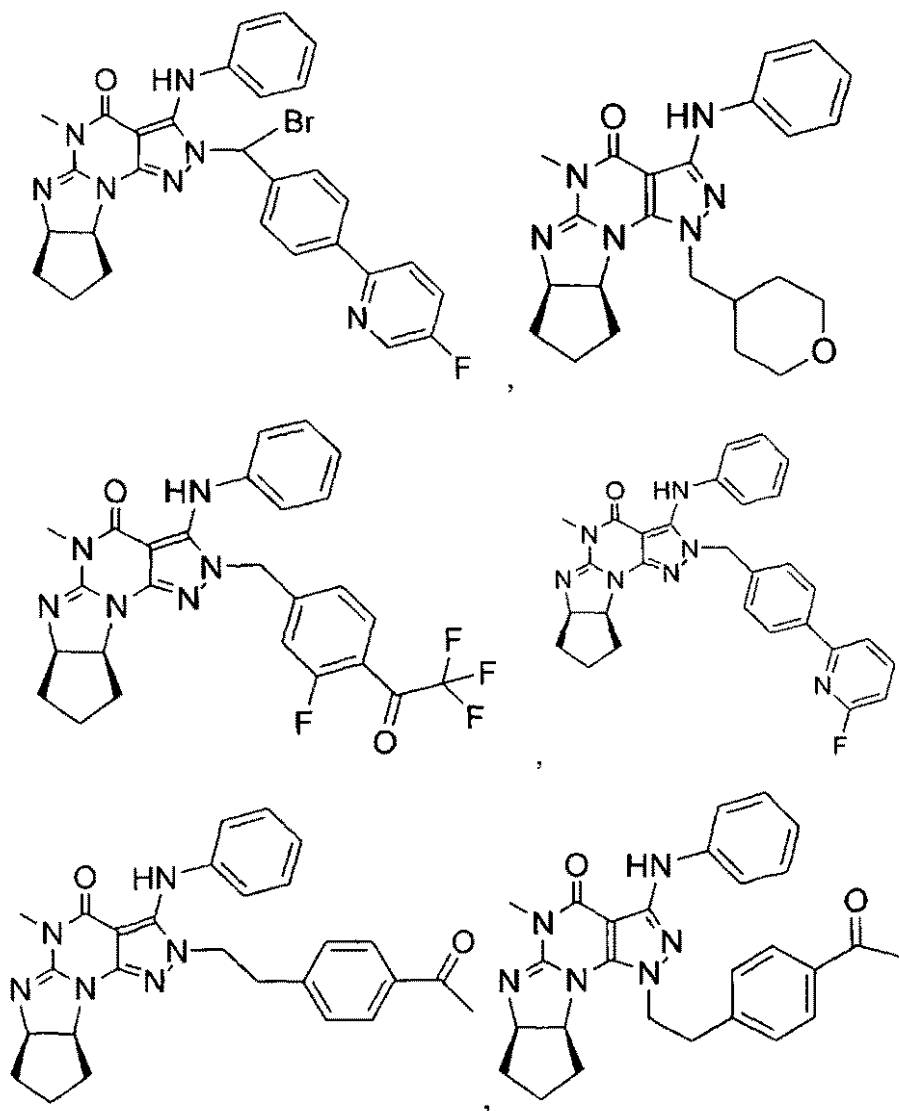
- (i) X は、 C_{1-4} アルキレン (例えばメチレン、エチレンまたはプロパ - 2 - イン - 1 - イレン) であり；
- (ii) Y は、一重結合、アルキニレン (例えば - C \equiv C -)、アリーレン (例えばフェニレン) またはヘテロアリーレン (例えばピリジレン) であり；
- (iii) Z は、H、アリール (例えばフェニル)、ヘテロアリール (例えばピリド - 2 - イル)、ハロ (例えば F、Br、Cl)、ハロ C_{1-4} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、- C(O) - R^1 、- N(R^2)(R^3)、または、所望によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含む C_{3-7} シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル) であり；
- (iv) R^1 は、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルであり；
- (v) R^2 および R^3 は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；
- (vi) X、YおよびZは、独立して、所望によりハロ (例えば F、ClまたはBr) で置換されており、例えばZは、フルオロで置換されているピリド - 2 - イル (例えば 6 - フルオロ - ピリド - 2 - イル) である。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

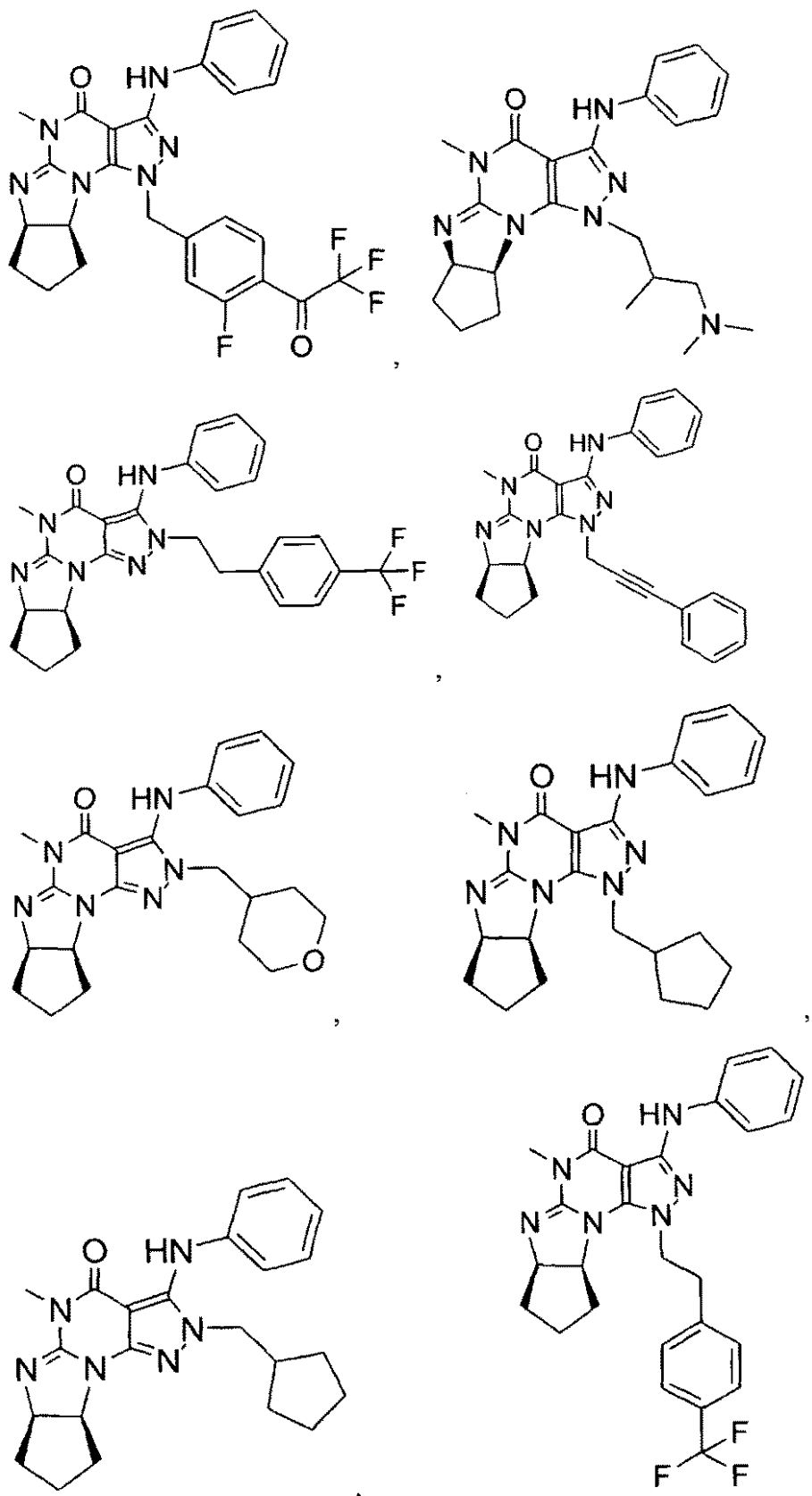
【請求項 8】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、

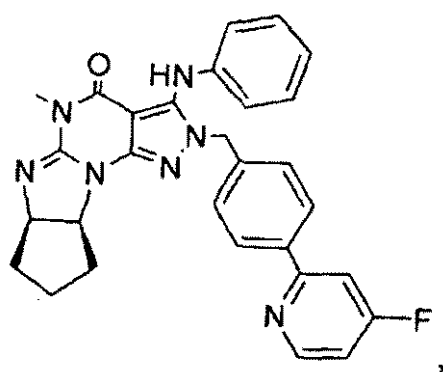
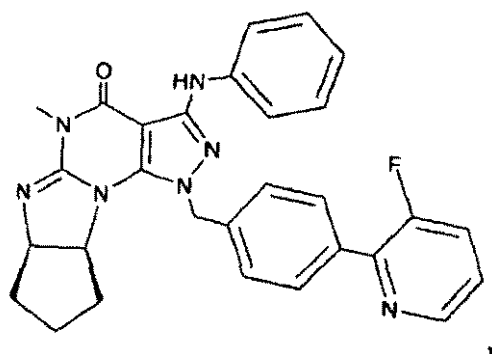
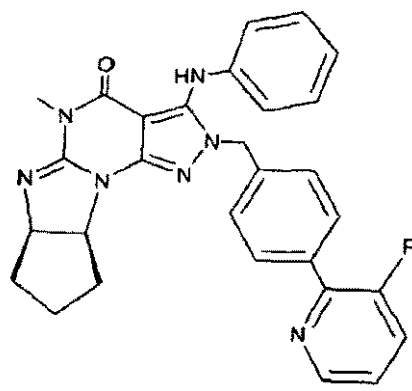
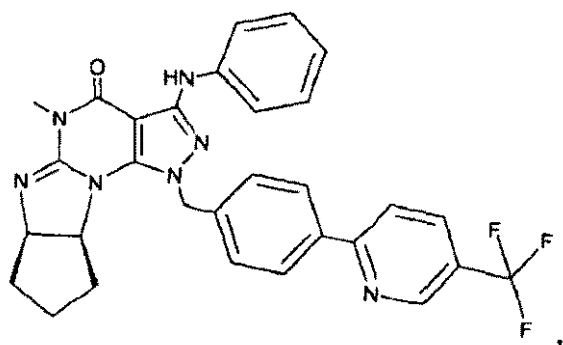
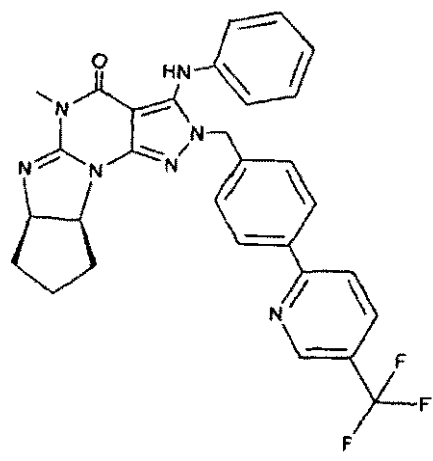
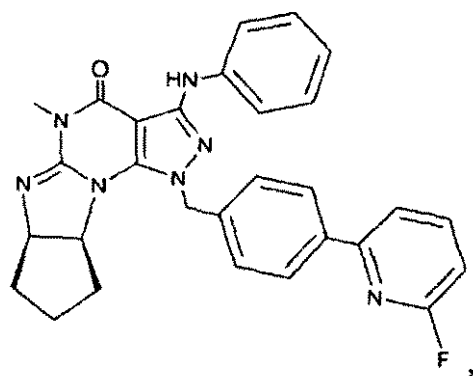
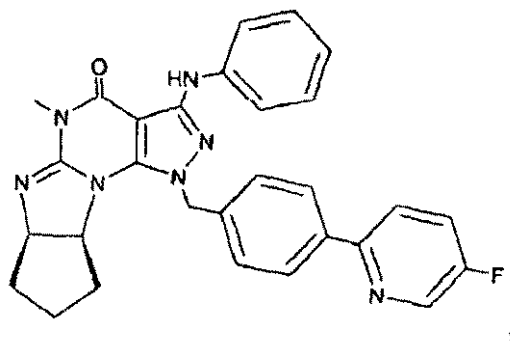
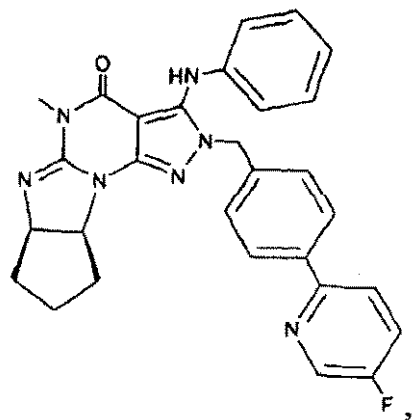
【化 9】



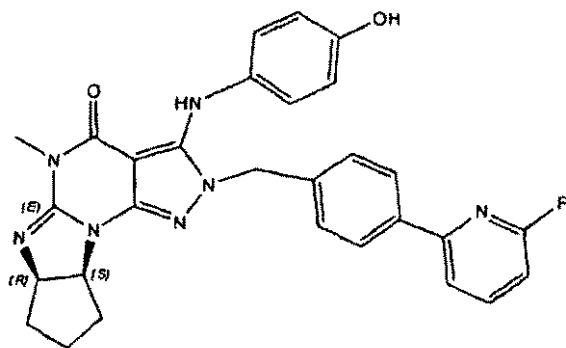
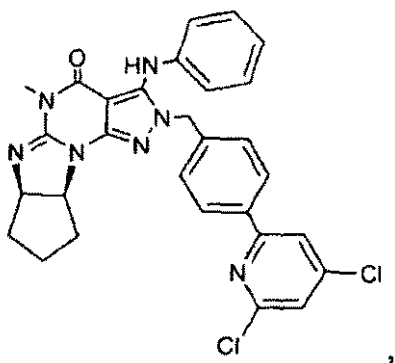
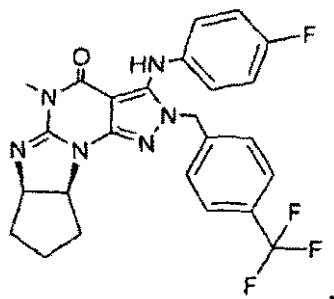
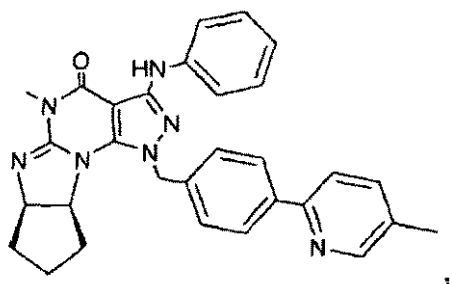
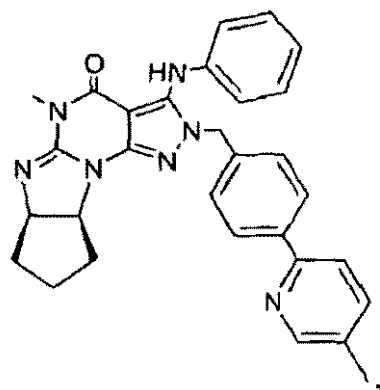
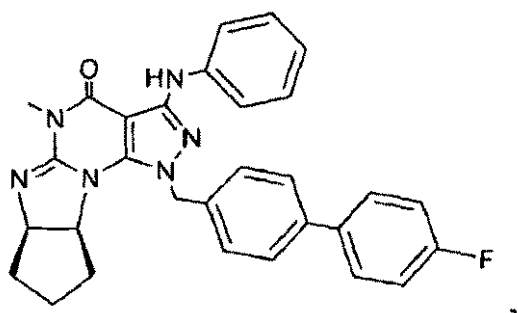
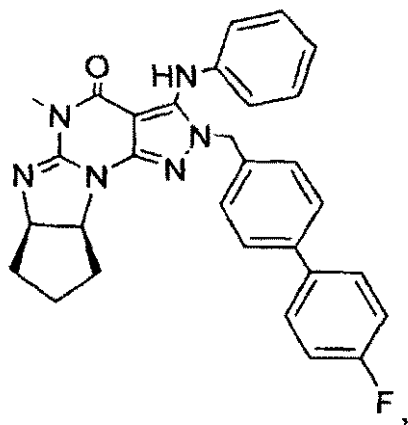
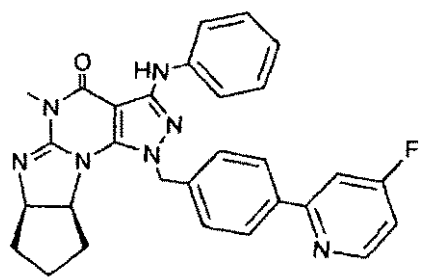
【化 10】



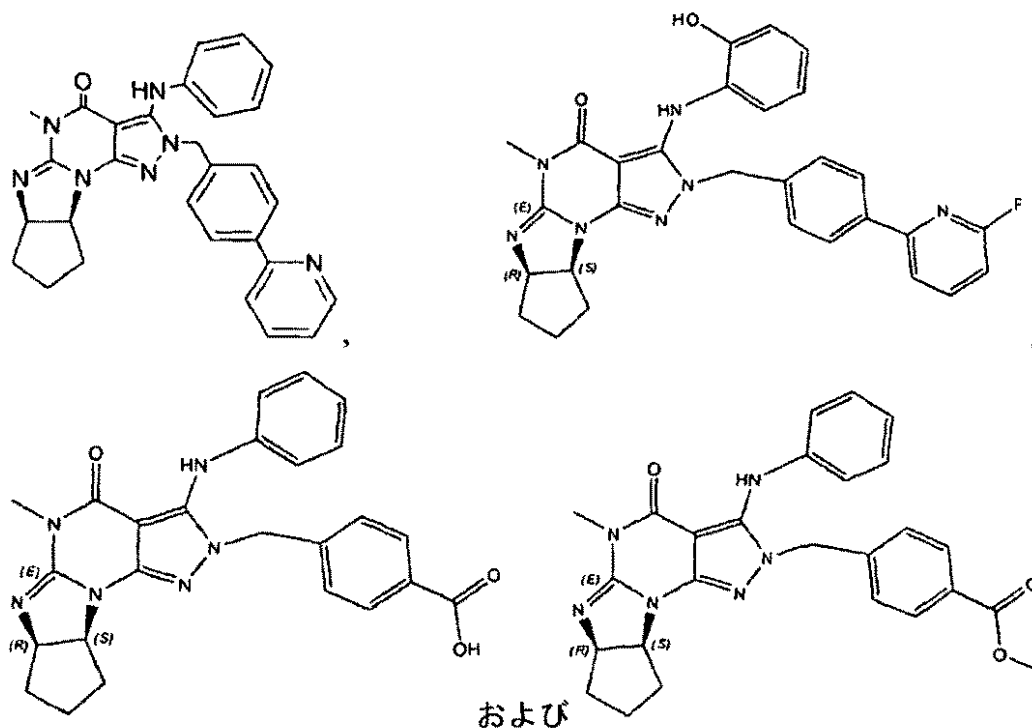
【化 1 1】



【化 1 2】



【化 1 3】

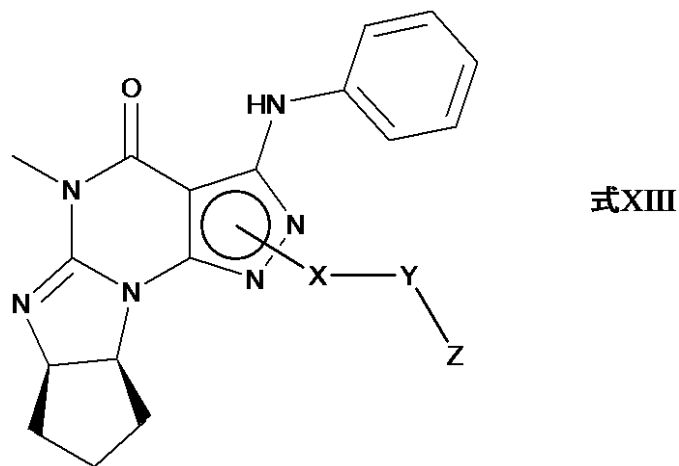


の何れかから選択される、請求項 7 に記載された処置剤。

【請求項 9】

P D E 1 阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオアイソマーおよびラセミ体を含む遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XIII：

【化 1 4】



[式中、

- (i) X は、 C_{1-4} アルキレン (例えばメチレン、エチレンまたはプロパ - 2 - イン - 1 - イレン) であり；
- (ii) Y は、一重結合、アルキニレン (例えば - $C \equiv C$ -)、アリーレン (例えばフェニレン) またはヘテロアリーレン (例えばピリジレン) であり；
- (iii) Z は、H、アリール (例えばフェニル)、ヘテロアリール (例えばピリド - 2 - イル)、ハロ (例えば F、Br、Cl)、ハロ C_{1-4} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、- $C(O) - R^1$ 、- $N(R^2)(R^3)$ 、または、所望により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含む C_{3-7} シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル) であり；
- (iv) R^1 は、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルであり；

(v) R^2 および R^3 は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

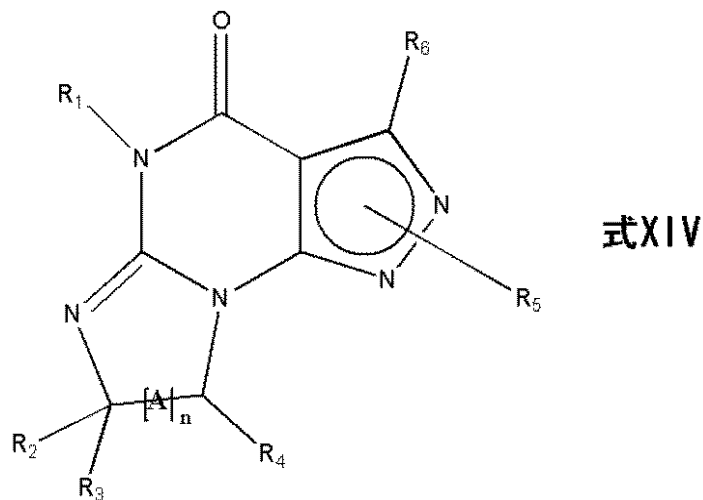
(vi) X、YおよびZは、独立して、所望によりハロ(例えばF、ClまたはBr)で置換されており、例えば、Zは、フルオロで置換されているピリド-2-イル(例えば6-フルオロ-ピリド-2-イル)である。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

【請求項10】

PDE1阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XIV:

【化15】



[式中、

(i) R_1 は、Hまたは C_{1-6} アルキル(例えばメチル)であり；

(ii) R_4 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、 R_2 および R_3 は、独立して、Hであるか、あるいは、所望によりハロまたはヒドロキシルで置換されている C_{1-6} アルキルであり(例えば R_2 および R_3 は共にメチルであるか、あるいは R_2 がHであり、 R_3 が、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである。)、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(所望によりヘテロ)アリール C_{1-6} アルキルであるか；

あるいは、

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

(iii) R_5 は、例えば C_{1-6} ハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリール C_{1-6} アルキルであるか；

R_5 は、-D-E-F

{式中、

Dは、 C_{1-6} アルキレン(例えばメチレン、エチレンまたはプロパ-2-イン-1-イレン)であり；

Eは、一重結合、アルキニレン(例えば -C≡C-)、アリーレン(例えばフェニレン)またはヘテロアリーレン(例えばピリジレン)であり；

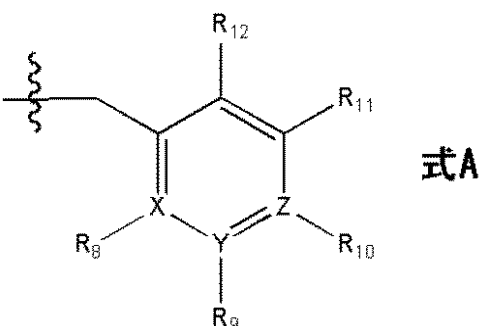
Fは、H、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル、例えばピリド-2-イル)、ハロ(例えばF、Br、Cl)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えばトリフルオロメチル)、-C(O)- R_{15} 、-N(R_{16})(R_{17})、または、所望によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含む C_{3-7} シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルまたはモルホリニル)であり；

ここで、D、EおよびFは、独立して、所望により1個以上のハロ(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えばトリフルオロメチル)で置換されており、例えば、Zがヘテロアリールであれば、例えば1個以上のハ

ロ(例えば6-フルオロピリド-2-イル、5-フルオロピリド-2-イル、6-フルオロピリド-2-イル、3-フルオロピリド-2-イル、4-フルオロピリド-2-イル、4,6-ジクロロピリド-2-イル)、ハロC₁₋₆アルキル(例えば5-トリフルオロメチルピリド-2-イル)またはC₁₋₆アルキル(例えば5-メチルピリド-2-イル)で置換されているピリジルであるか、あるいは、Zがアリールであれば、例えば1個以上のハロで置換されているフェニル(例えば4-フルオロフェニル)である。}

であるか；あるいは、

R₅は式XIVのピラゾロ部分の1個の窒素に結合しており、式A：



{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂は、独立して、Hまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり、R₁₀は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)またはチアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル))、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、ヘテロアリールカルボニルまたはアルコキシカルボニルである。ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在しない。}

の部分であり；

(iv) R₆は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えばベンジル)、アリールアミノ(例えばフェニルアミノ)、ヘテロアリールアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N,N-ジアリールアミノまたはN-アリール-N-(アリールアルキル)アミノ(例えばN-フェニル-N-(1,1'-ビフェン-4-イルメチル)アミノ)であるか、あるいは、

R₆は、-N(R₁₈)(R₁₉)であり、ここで、R₁₈およびR₁₉は、独立して、H、C₁₋₆アルキルまたはアリール(例えばフェニル)であり、当該アリールは、所望により1個以上のハロ(例えばフルオロフェニル、例えば4-フルオロフェニル)またはヒドロキシ(例えばヒドロキシフェニル、例えば4-ヒドロキシフェニルまたは2-ヒドロキシフェニル)で置換されており；

(v) n = 0 または 1 であり；

(vi) n = 1 であるとき、Aは-C(R₁₃)(R₁₄)-であり；

(vii) ここで、R₁₃およびR₁₄は、独立して、HまたはC₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、(所望によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(所望によりヘテロ)アリールアルキルであり；

(viii) R₁₅は、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、-OHまたは-OC₁₋₆アルキル(例えば-OCH₃)であり；

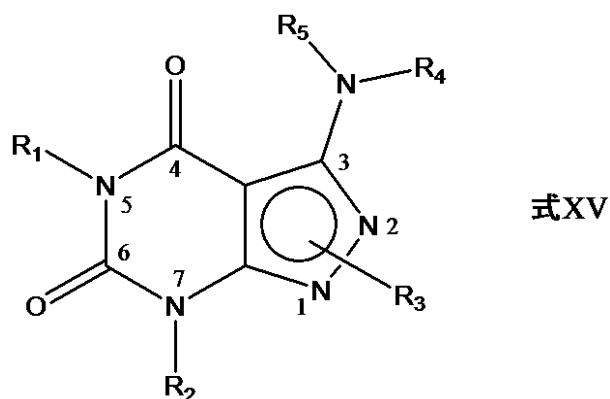
(ix) R₁₆およびR₁₇は、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルである。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

【請求項11】

PDE1阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XV：

【化 17】



[式中、

(i) R_1 は、H または C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり；

(ii) R_2 は、

H、

C_{1-6} アルキル (例えばイソプロピル、イソブチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル)、

所望により 1 個以上のアミノ (例えば $-NH_2$) で置換されている C_{3-8} シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、例えば、2-アミノシクロペンチルまたは 2-アミノシクロヘキシル)、

所望により C_{1-6} アルキル (例えばメチル) で置換されている C_{3-8} ヘテロシクロアルキル (例えばピロリジニル、例えばピロリジン-3-イル)、例えば 1-メチルピロリジン-3-イル、

C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル (例えばシクロプロピルメチル)、

C_{1-6} ハロアルキル (例えばトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル)、

C_{0-6} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル (例えば 2-(ジメチルアミノ)エチル、2-アミノプロピル)、

ヒドロキシ C_{1-6} アルキル (例えば 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)、

アリール C_{0-6} アルキル (例えばベンジル)、

ヘテロアリールアルキル (例えばピリジルメチル)、

C_{1-6} アルコキシアリール C_{1-6} アルキル (例えば 4-メトキシベンジル)、または -G-J

{式中、

G は、一重結合またはアルキレン (例えばメチレン) であり；

J は、所望によりアルキルで置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル (例えばオキサタン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-2-イル) (例えば 1-メチルピロリジン-2-イル) である。}

であり；

(iii) R_3 は、

a) D-E-F

{式中、

1. D は、一重結合、 C_{1-6} アルキレン (例えばメチレン) またはアリール C_{1-6} アルキレン (例えばベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$) であり；

2. E は、 C_{1-6} アルキレン (例えばメチレン、エチニレン、プロパ-2-イン-1-イル)、アリーレン (例えばフェニレンまたは $-C_6H_4-$)、 C_{1-6} アルキルアリーレン (例えば $-ベンジレン-$ または $-CH_2C_6H_4-$)、アミノ C_{1-6} アルキレン (例えば $-CH_2N(H)-$) またはアミノ (例えば $-N(H)-$) であり；

3. F は、

C_{1-6} アルキル (例えばイソブチル、イソプロピル)、

アリール(例えばフェニル)、

所望により C_{1-6} アルキルで置換されているヘテロアリール(例えば 1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、ピリジル)、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、4 - メチルイミダゾリル、1 - メチルイミダゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、

所望により C_{1-6} アルキル(例えばメチル)で置換されているヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えばピペリジニル、ピロリジニル)、例えば、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 2 - イル、1 - メチルピペリジン - 2 - イル、1 - エチルピペリジン - 2 - イル、

アミノ(例えば - NH_2)、

C_{1-6} アルコキシ、または

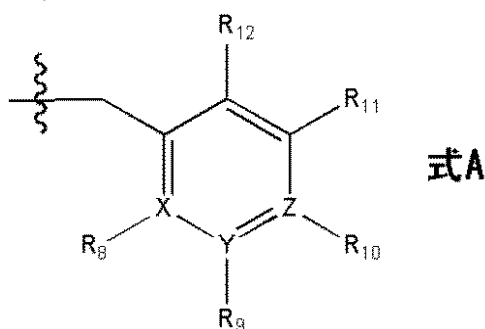
- O - ハロ C_{1-6} アルキル(例えば - O - CF_3)である。}

であるか；

b) R_3 は、例えば C_{1-6} ハロアルキルで置換された置換ヘテロアリールアルキルであるか；あるいは

c) R_3 は、式XVのピラゾロ部分の 1 個の窒素原子に結合しており、式 A：

【化 18】



{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、Hまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり； R_{10} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド - 2 - イル)または例えばチアジアゾリル(例えば 1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール - 5 - イル)、 C_{1-6} アルカオキサジアゾリル(例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル)、ピラゾリル(例えばピラゾール - 1 - イル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)またはヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、アミノカルボニル；好ましくはフェニルまたはピリジル、例えば 2 - ピリジルである。ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在しない。}

の部分であり；

(iv) R_4 は、所望により 1 個以上のハロ(例えばFまたはCl)またはヒドロキシルで置換されているアリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリド - 4 - イル、ピリド - 2 - イルまたはピラゾール - 3 - イル)またはヘテロ C_{3-6} シクロアルキル(例えばピロリジン - 3 - イル)であり；

(v) R_5 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリール(例えばビフェニル - 4 - イルメチル)であり；

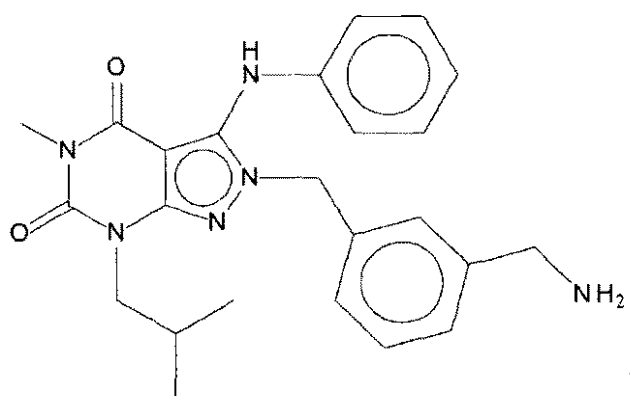
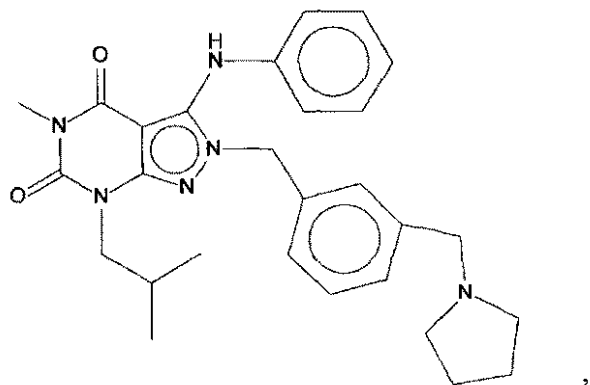
ここで、“アルカ”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、 C_{1-6} アルキルを言い、“シクロアルキル”は C_{3-8} シクロアルキルを言う。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

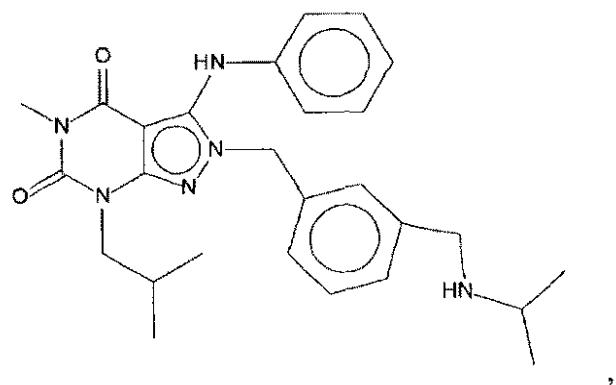
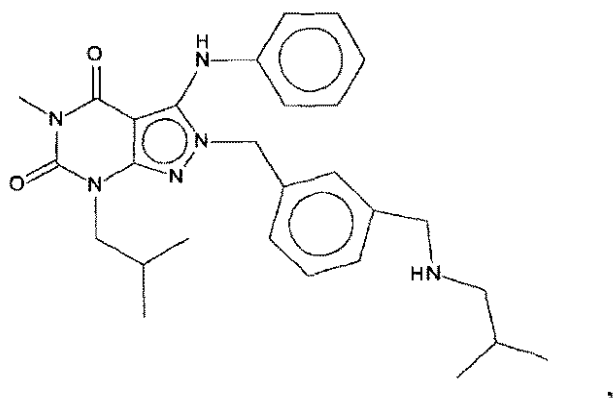
【請求項 12】

PDE1 阻害剤が、

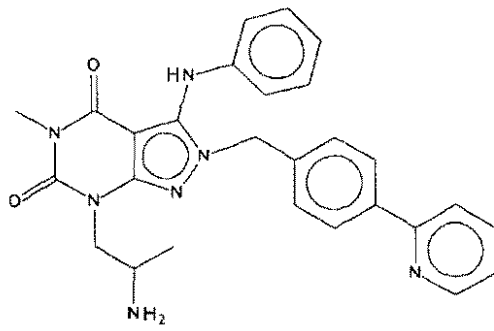
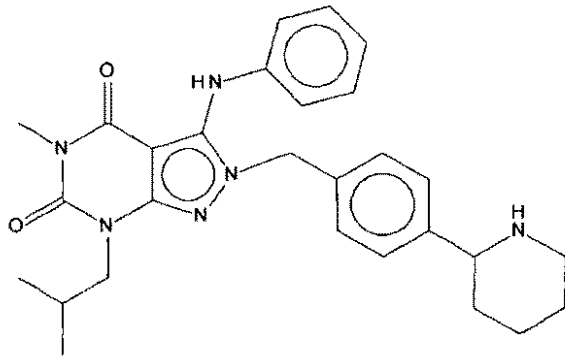
【化 19】



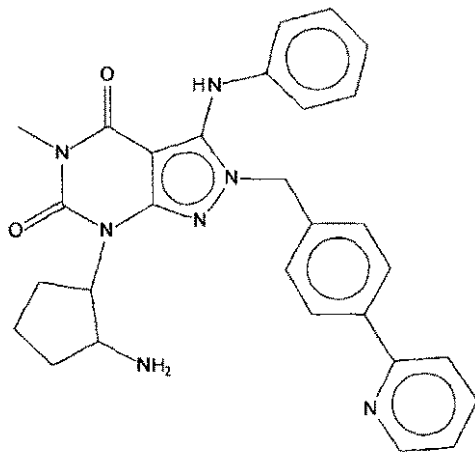
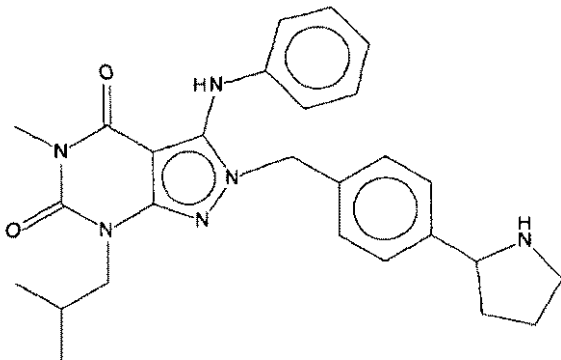
【化 20】



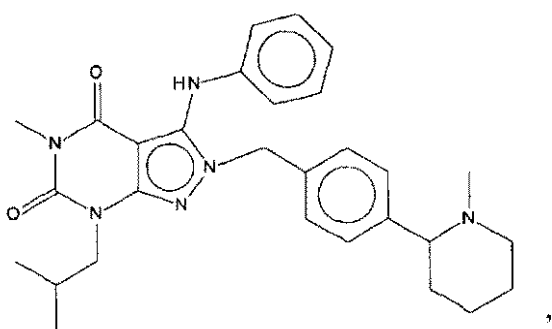
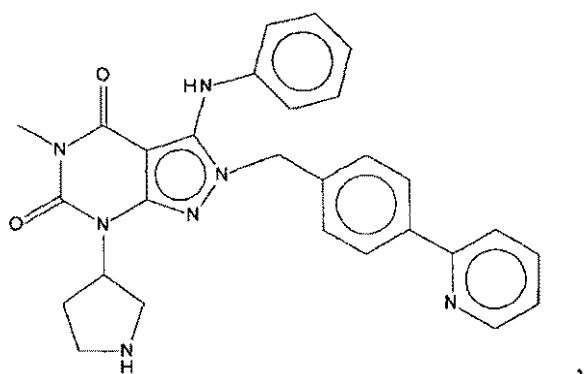
【化 2 1】



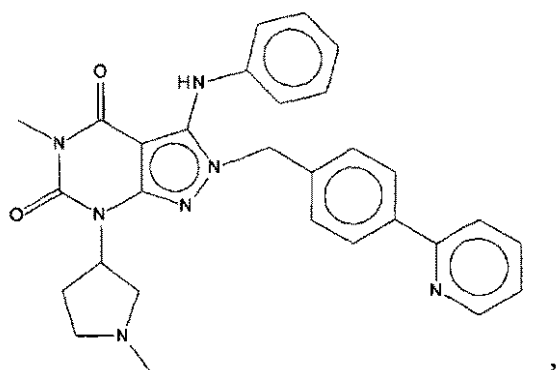
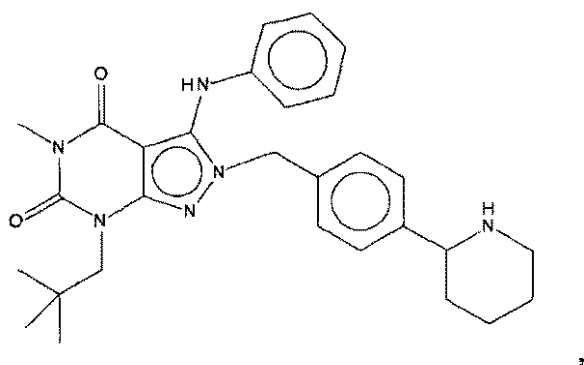
【化 2 2】



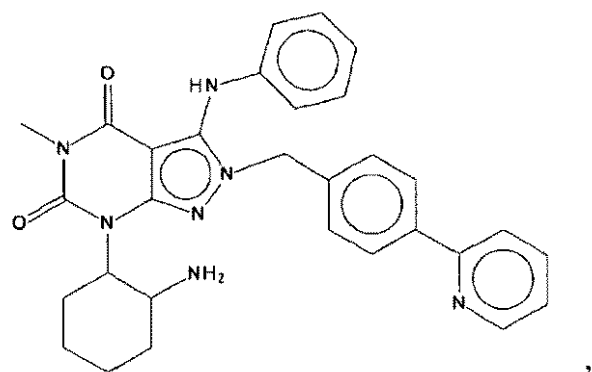
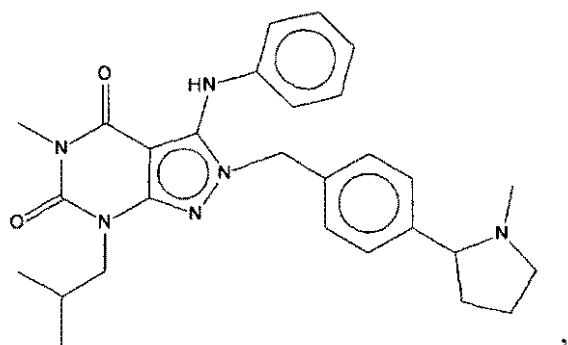
【化 2 3】



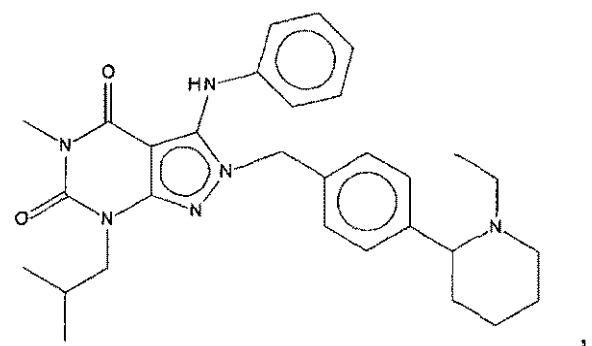
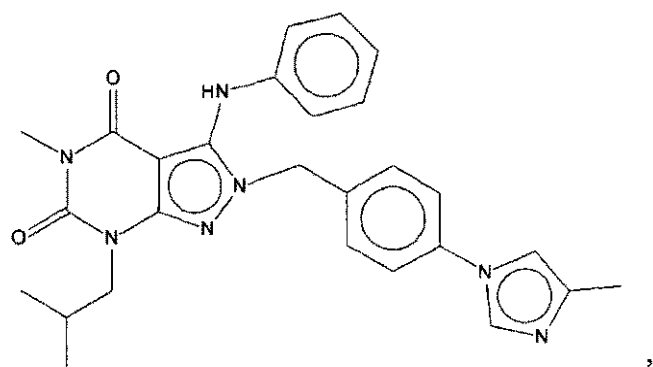
【化 2 4】



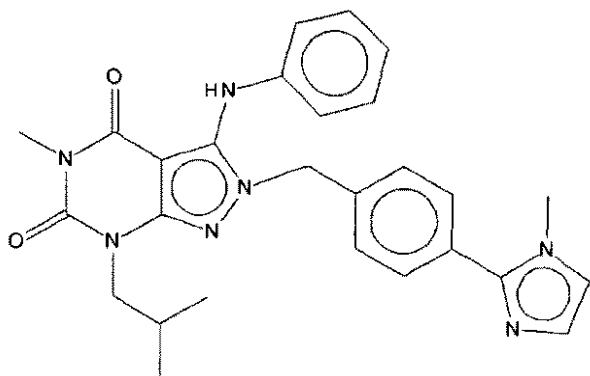
【化 2 5】



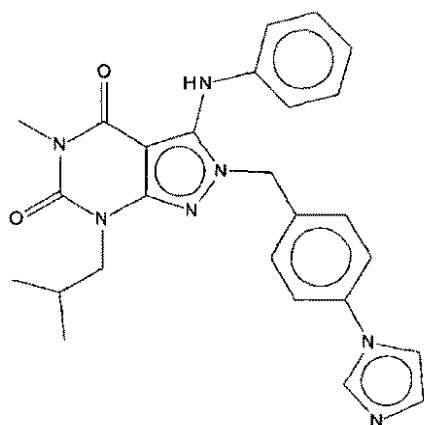
【化 2 6】



【化 2 7】

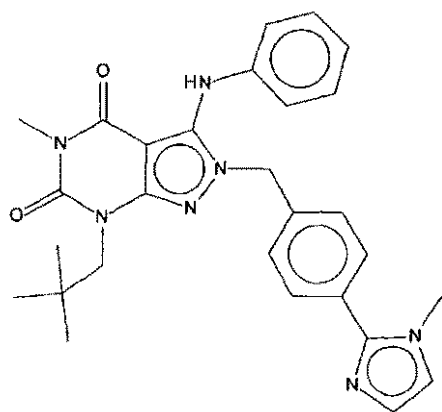


,

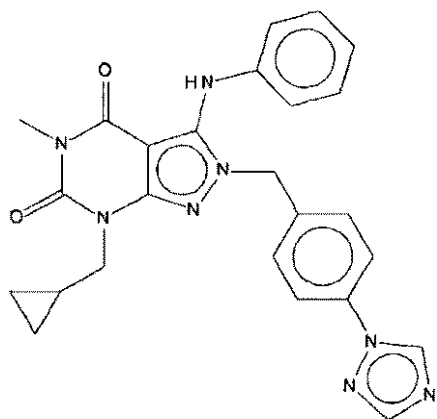


,

【化 2 8】



および

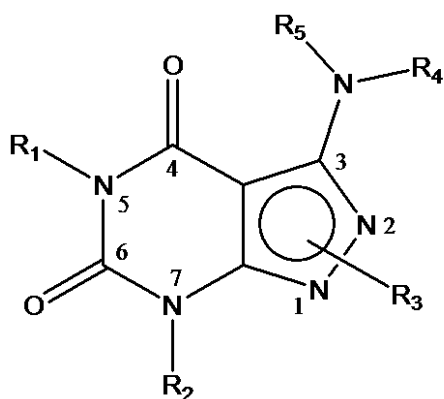


から選択されるものである、請求項 1 1 に記載された処置剤。

【請求項 1 3】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XVI：

【化 29】



式XVI

[式中、

(i) R_1 は、H または C_{1-6} アルキル (例えばメチル) であり；

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

(iii) R_3 は、

D - E - F

{ 式中、

1. D は、一重結合、 C_{1-6} アルキレン (例えばメチレン) またはアリーール C_{1-6} アルキレン (例えばベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$) であり；

2. E は、 C_{1-6} アルキレン (例えばメチレン、エチニレン、プロパ-2-イン-1-イレン)、アリーレン (例えばフェニレンまたは $-C_6H_4-$)、 C_{1-6} アルキルアリーレン (例えば-ベンジレン-または $-CH_2C_6H_4-$)、アミノ C_{1-6} アルキレン (例えば $-CH_2N(H)-$) またはアミノ (例えば $-N(H)-$) であり；

3. F は、

C_{1-6} アルキル (例えばイソブチル、イソプロピル)、

アリーール (例えばフェニル)、

所望により C_{1-6} アルキルで置換されているヘテロアリーール (例えば1,2,4-トリアゾリル、イミダゾリル、ピリジル)、例えばピリド-2-イル、イミダゾール-1-イル、4-メチルイミダゾリル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、

所望により C_{1-6} アルキル (例えばメチル) で置換されているヘテロ C_{3-8} シクロアルキル (例えばピペリジニル、ピロリジニル)、例えばピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、ピペリジン-2-イル、1-メチルピペリジン-2-イル、1-エチルピペリジン-2-イル、

アミノ (例えば $-NH_2$)、

C_{1-6} アルコキシ、または、

-O-ハロ C_{1-6} アルキル (例えば $-O-CF_3$) である。

ただし、-D-E- がヘテロアリーールアルキルまたはアリーールアルキル (例えばベンジル) であるとき、F はアリーールまたはヘテロアリーールではない。}

であり；

(iv) R_4 は、アリーール (例えばフェニル)、ヘテロアリーール (例えばピリド-4-イル、ピリド-2-イルまたはピラゾール-3-イル) またはヘテロシクロアルキル (例えばピロリ

ジン - 3 - イル)であり；

(v) R_5 は、H、アルキル、シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリール(例えばビフェニル - 4 - イルメチル)であり；

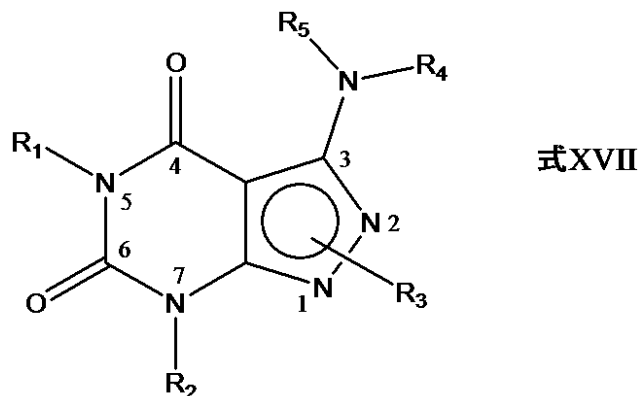
ここで、“アルカ”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、 C_{1-6} アルキルを言い、“シクロアルキル”は C_{3-8} シクロアルキルを言う。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 14】

PDE1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XVII：

【化30】



[式中、

(i) R_1 は、Hまたはアルキル(例えばメチル)であり；

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

(iii) R_3 は、

D - E - F

{式中、

1. Dは、一重結合、アルキレン(例えばメチレン)またはアリールアルキレン(例えばベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$)であり；

2. Eは、アルキレン(例えばメチレン、エチニレン、プロパ - 2 - イン - 1 - イレン)、アリーレン(例えばフェニレンまたは $-C_6H_4-$)、アルキルアリーレン(例えば - ベンジレン - または $-CH_2C_6H_4-$)、アミノアルキレン(例えば $-CH_2N(H)-$)またはアミノ(例えば $-N(H)-$)であり；

3. Fは、アルキル(例えばイソブチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリド - 2 - イル、1,2,4 - トリアゾリル)、ヘテロ C_{3-6} シクロアルキル(例えばピロリジン - 1 - イル)、アミノ(例えば $-NH_2$)、 C_{1-4} アルコキシまたは $-O -$ ハロアルキル(例えば $-O - CF_3$)である。

ただし、 $-D - E -$ がヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキル(例えばベンジル)であるとき、Fは、アリールまたはヘテロアリールではない。}

であり；

(iv) R_4 は、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリド - 4 - イル、ピリド - 2 - イルまたはピラゾール - 3 - イル)またはヘテロシクロアルキル(例えばピロリジン - 3 - イル)であり；

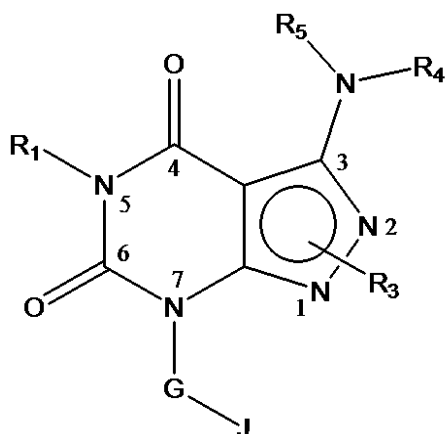
(v) R_5 は、H、アルキル、シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリール(例えばビフェニル - 4 - イルメチル)であり；

ここで、“アルカ”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、 $C_1 - 6$ アルキルを言い、“シクロアルキル”は $C_3 - 6$ シクロアルキルを言う。] の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 15】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式 XVIII：

【化 31】



式 XVIII

[式中、

(i) R_1 は、H またはアルキル (例えばメチル) であり；

(ii) G は、一重結合またはアルキレン (例えばメチレン) であり；

(iii) J は、所望によりアルキルで置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル (例えばオキセタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル) (例えば (1 - メチルピロリジン - 2 - イル)) であるか；

あるいは、

- G - J は、

1 個以上のアミノ (例えば - NH_2) で置換された $C_3 - 8$ シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、例えば 2 - アミノシクロペンチルまたは 2 - アミノシクロヘキシル)、

所望により $C_1 - 6$ アルキル (例えばメチル) で置換されている $C_3 - 8$ ヘテロシクロアルキル (例えばピロリジニル、例えばピロリジン - 3 - イル)、例えば 1 - メチルピロリジン - 3 - イル、

$C_3 - 8$ シクロアルキル - $C_1 - 6$ アルキル (例えばシクロプロピルメチル)、

アミノ $C_1 - 6$ アルキル (例えば 2 - アミノプロピル) であり、

ただし、G が一重結合であるとき、J は非置換シクロアルキルではなく；

(iv) R_3 は、

a) D - E - F

{式中、

1. D は、一重結合、 $C_1 - 6$ アルキレン (例えばメチレン) またはアリール $C_1 - 6$ アルキレン (例えばベンジレンまたは - $CH_2C_6H_4$ -) であり；

2. E は、 $C_1 - 6$ アルキレン (例えばメチレン、エチニレン、プロパ - 2 - イン - 1 - イレン)、アリーレン (例えばフェニレンまたは - C_6H_4 -)、 $C_1 - 6$ アルキルアリーレン (例えば - ベンジレン - または - $CH_2C_6H_4$ -)、アミノ $C_1 - 6$ アルキレン (例えば - $CH_2N(H)$ -) またはアミノ (例えば - $N(H)$ -) であり；

3. F は、

$C_1 - 6$ アルキル (例えばイソブチル、イソプロピル)、

アリール (例えばフェニル)、

所望により $C_1 - 6$ アルキルで置換されているヘテロアリール (例えば 1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、ピリジル)、例えばピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、4 - メチルイミダゾリル、1 - メチルイミダゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリア

ゾール - 1 - イル、

所望により C_{1-6} アルキル(例えばメチル)で置換されているヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えばピペリジニル、ピロリジニル)、例えばピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 2 - イル、1 - メチルピペリジン - 2 - イル、1 - エチルピペリジン - 2 - イル、

アミノ(例えば - NH_2)、

C_{1-6} アルコキシ、または

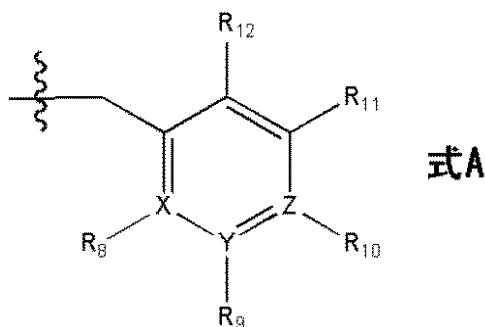
- O - ハロ C_{1-6} アルキル(例えば - O - CF_3)である。}

であるか；

b) R_3 は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか；あるいは

c) R_3 は、式XVIIIのピラゾロ部分の1個の窒素原子に結合しており、式A：

【化32】



{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、Hまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり； R_{10} は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド - 2 - イル)または例えばチアジアゾリル(例えば1,2,3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール - 5 - イル)、アルカオキサジアゾリル(例えば5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾリル)、ピラゾリル(例えばピラゾール - 1 - イル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり；好ましくはフェニルまたはピリジル、例えば2 - ピリジルである。

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

の部分であり；

(v) R_4 は、所望により1個以上のハロ(例えばFまたはCl)またはヒドロキシルで置換されているアリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリド - 4 - イル、ピリド - 2 - イルまたはピラゾール - 3 - イル)またはヘテロ C_{3-6} シクロアルキル(例えばピロリジン - 3 - イル)であり；

(vi) R_5 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリール(例えばビフェニル - 4 - イルメチル)であり、

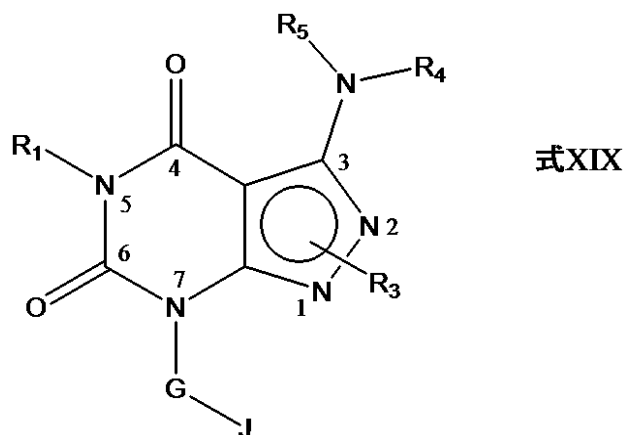
ここで、“アルカ”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、 C_{1-6} アルキルを言い、“シクロアルキル”は C_{3-6} シクロアルキルを言う。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

【請求項16】

PDE1阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の式XIX：

【化 3 3】



[式中、

(i) R_1 は、H またはアルキル(例えばメチル)であり；

(ii) G は、一重結合またはアルキレン(例えばメチレン)であり；

(iii) J は、所望によりアルキルで置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル(例えばオキセタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル)(例えば 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)であり；

ただし、G が一重結合であるとき、J はシクロアルキルではなく；

(iv) R_3 は、

a) D - E - F

{式中、

1. D は、一重結合、アルキレン(例えばメチレン)、アリールアルキレン(例えばベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$)であり；

2. E は、アルキレン(例えばメチレン、エチニレン、プロパ - 2 - イン - 1 - イレン)、アリーレン(例えばフェニレンまたは $-C_6H_4-$)、アルキルアリーレン(例えば - ベンジレン - または $-CH_2C_6H_4-$)、アミノアルキレン(例えば $-CH_2N(H)-$)またはアミノ(例えば $-N(H)-$)であり；

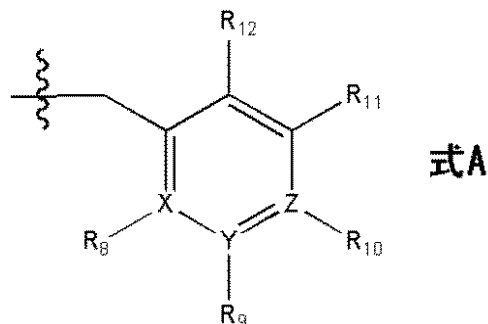
3. F は、アルキル(例えばイソブチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリド - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアゾリル)、ヘテロ C_{3-6} シクロアルキル(例えばピロリジン - 1 - イル)、アミノ(例えば $-NH_2$)、 C_{1-4} アルコキシまたは $-O-$ ハロアルキル(例えば $-O-CF_3$)である。}

であるか；

b) R_3 は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか；あるいは

c) R_3 は、式XIXのピラゾロ部分の 1 個の窒素原子に結合しており、式 A：

【化 3 4】



{式中、X、Y および Z は、独立して、N または C であり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、H またはハロゲン(例えば Cl または F)であり； R_{10} は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例

えはフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド - 2 - イル)または例えばチアジアゾリル(例えば 1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール - 5 - イル)、アルカオキサジアゾリル(例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル)、ピラゾリル(例えばピラゾール - 1 - イル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり; 好ましくはフェニルまたはピリジル、例えば 2 - ピリジルである。ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在しない。}

の部分であり;

(v) R₄は、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリド - 4 - イル、ピリド - 2 - イルまたはピラゾール - 3 - イル)またはヘテロシクロアルキル(例えばピロリジン - 3 - イル)であり;

(vi) R₅は、H、アルキル、シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリール(例えばビフェニル - 4 - イルメチル)であり;

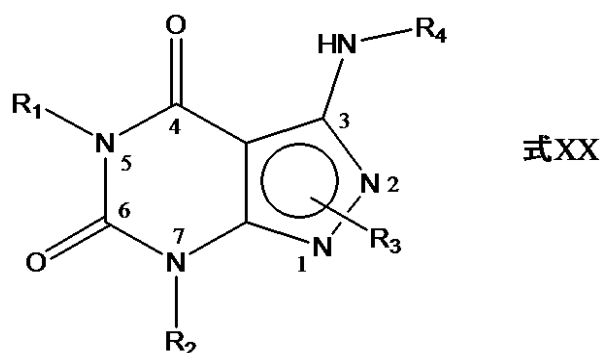
ここで、“アルカ”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、C₁ - C₆アルキルを言い、“シクロアルキル”は、C₃ - C₆シクロアルキルを言う。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 17】

PDE 1 阻害剤が、遊離形、塩形またはプロドラッグ形の、式XX:

【化 35】



[式中、

(i) R₁は、Hまたはアルキル(例えばメチル)であり;

(ii) R₂は、アルキル(例えばイソプロピル、イソブチル、イソプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル)であり;

(iii) R₃は、

a) D - E - F

{式中、

1. Dは、一重結合、C₁ - C₆アルキレン(例えばメチレン)またはアリールC₁ - C₆アルキレン(例えばベンジレンまたは - CH₂ C₆ H₄ -)であり;

2. Eは、C₁ - C₆アルキレン(例えばメチレン、エチニレン、プロパ - 2 - イン - 1 - イレン)、アリーレン(例えばフェニレンまたは - C₆ H₄ -)、C₁ - C₆アルキルアリーレン(例えば - ベンジレン - または - CH₂ C₆ H₄ -)、アミノC₁ - C₆アルキレン(例えば - CH₂ N(H) -)またはアミノ(例えば - N(H) -)であり;

3. Fは、

C₁ - C₆アルキル(例えばイソブチル、イソプロピル)、

アリール(例えばフェニル)、

所望によりC₁ - C₆アルキルで置換されているヘテロアリール(例えば 1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、ピリジル)、例えばピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、4 - メチルイミダゾリル、1 - メチルイミダゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリア

ゾール - 1 - イル、

所望により C_{1-6} アルキル(例えばメチル)で置換されているヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えばピペリジニル、ピロリジニル)、例えばピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 2 - イル、1 - メチルピペリジン - 2 - イル、1 - エチルピペリジン - 2 - イル、

アミノ(例えば - NH_2)、

C_{1-6} アルコキシ、または、

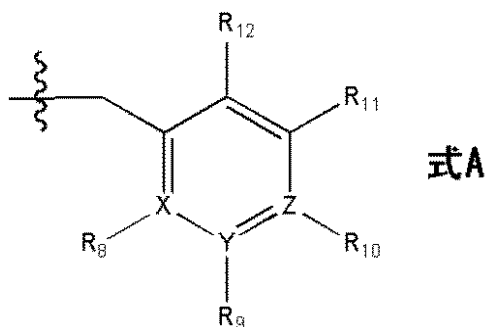
- O - ハロ C_{1-6} アルキル(例えば - O - CF_3)である。}

であるか；

b) R_3 は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリアルアルキルであるか；あるいは

c) R_3 は、式XXのピラゾロ部分の1個の窒素原子に結合しており、式A：

【化36】



{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、Hまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり； R_{10} は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリアル(例えばフェニル)、ヘテロアリアル(例えばピリジル(例えばピリド - 2 - イル)または例えばチアジアゾリル(例えば1,2,3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール - 5 - イル)、アルカオキサジアゾリル(例えば5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾリル)、ピラゾリル(例えばピラゾール - 1 - イル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、アリアルカルボニル(例えばベンゾイル)またはヘテロアリアルカルボニル、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり；好ましくはフェニルまたはピリジル、例えば2 - ピリジルである。ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在しない。}

の部分であり；

(iv) R_4 は、所望により1個以上のハロ(例えばFまたはCl)またはヒドロキシルで置換されているアリアル(例えばフェニル)、ヘテロアリアル(例えばピリド - 4 - イル、ピリド - 2 - イルまたはピラゾール - 3 - イル)またはヘテロ C_{3-6} シクロアルキル(例えばピロリジン - 3 - イル)であり；

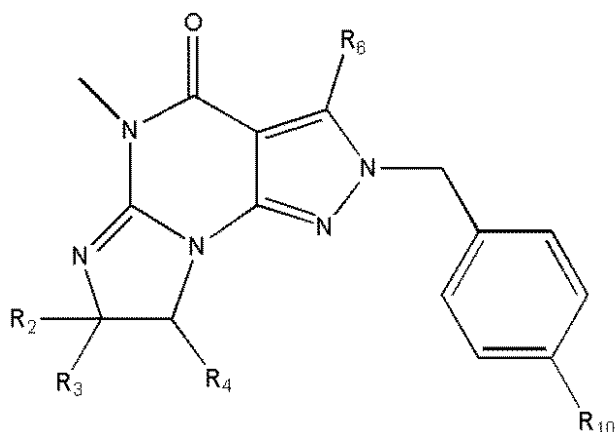
ここで、“アルカ”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、 C_{1-6} アルキルを言い、“シクロアルキル”は C_{3-6} シクロアルキルを言う。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

【請求項18】

PDE1阻害剤が、遊離形または塩形の式V：

【化 3 7】



式V

[式中、

R₂ はHであり、R₃ および R₄ は、一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；あるいは、R₂ および R₃ はそれぞれメチルであり、R₄ はHであるか；あるいは、R₂ および R₄ はHであり、R₃ はイソプロピルであり；

R₆ は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；

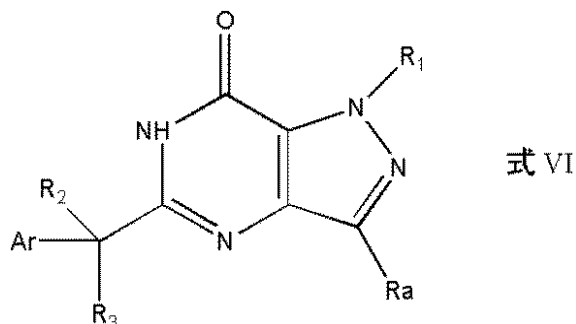
R₁₀ は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 19】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式VI：

【化 3 8】



式VI

[式中、

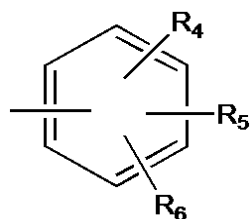
R_a は、メチルまたは C₂ - C₆ アルキルであり；

R₁ は、Hまたは C₁ - C₄ アルキルであり；

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

Ar は、(a)

【化 3 9】



{式中、

R₄、R₅ および R₆ はそれぞれ、

H、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ アルコキシ - Z - 、

ハロ、

ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、

所望によりハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される 3 個までの置換基によって置換されているフェノキシ、

ニトロ、

ヒドロキシ、

ヒドロキシ - Z - 、

$C_2 - C_4$ アルカノイル、

アミノ、

アミノ - Z - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) NH、

($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ N - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) NH - Z - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ N - Z - 、

- COOH、

- Z - COOH、

- COO ($C_1 - C_4$ アルキル)、

- Z - COO ($C_1 - C_4$ アルキル)、

$C_1 - C_4$ アルカンスルホンアミド、

$C_1 - C_4$ アルカンスルホンアミド - Z - 、

ハロ ($C_1 - C_4$) アルカンスルホンアミド、

ハロ ($C_1 - C_4$) アルカンスルホンアミド - Z - 、

$C_1 - C_4$ アルカンアミド、

$C_1 - C_4$ アルカンアミド - Z - 、

HOOC - Z - NH - 、

HOOC - Z - NH - Z - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) OOC - Z - NH - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) OOC - Z - NH - Z - 、

$C_1 - C_4$ アルキル - NH - SO $_2$ - NH - 、

$C_1 - C_4$ アルキル - NH - SO $_2$ - NH - Z - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ - N - SO $_2$ - NH - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ - N - SO $_2$ - NH - Z - 、

$C_1 - C_4$ アルコキシ - CH = CH - Z - CONH - 、

$C_1 - C_4$ アルコキシ - CH = CH CONH - 、

$C_1 - C_4$ アルキル - SO $_2$ - N ($C_1 - C_4$ アルキル) - 、

$C_1 - C_4$ アルキル - SO $_2$ - N ($C_1 - C_4$ アルキル) - Z - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) NH - Z - SO $_2$ - NH - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ N - Z - SO $_2$ - NH - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) NH - Z - SO $_2$ - NH - Z - 、

($C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ N - Z - SO $_2$ - NH - Z - 、

所望によりハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される 3 個までの置換基によって環が置換されているベンゼンスルホンアミド、

$C_1 - C_4$ アルカノイル - N ($C_1 - C_4$ アルキル) - 、

$C_1 - C_4$ アルカノイル - N ($C_1 - C_4$ アルキル) - Z - 、

$C_1 - C_4$ アルコシカルボニル - CH (CH $_2$ OH) NH SO $_2$ - 、

- SO $_3$ H、

- SO_2NH_2 、
 $\text{H}_2\text{NOC}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{NHSO}_2-$ 、
 $\text{HOOC}-\text{Z}-\text{O}-$ 、および、
 $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})\text{OOC}-\text{Z}-\text{O}-$

から独立して選択されるか、あるいは、

所望により 1 個の R_4 、 R_5 および R_6 が $\text{G}-\text{Het}$ 基であり、他の R_4 、 R_5 および R_6 が上に挙げた R_4 、 R_5 および R_6 置換基から独立して選択され；

Z は、 C_1-C_4 アルキレンであり；

G は、直接結合、 Z 、 O 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 SO_2 または $-\text{Z}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})\text{SO}_2-$ であり；

Het は、1 個、2 個、3 個または 4 個の窒素ヘテロ原子を含むか；または 1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子および 1 個の硫黄ヘテロ原子または 1 個の酸素ヘテロ原子を含む、5 員または 6 員のヘテロ環基であるか；あるいは、該ヘテロ環基は、フラニルまたはチオフェニルであり；ここで、 Het 基は、飽和または部分的もしくは完全に不飽和の、所望により C_1-C_4 アルキル、オキソ、ヒドロキシ、ハロおよびハロ(C_1-C_4)アルキルからそれぞれ独立して選択される 3 個までの置換基によって置換されている。}

あるいは、

(b) 下記の何れか 1 個の二環式基：

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

の何れか 1 つであり、

ここで、当該二環式 Ar 基は、隣接する $-\text{C}(\text{R}_2\text{R}_3)-$ 基にベンゾ環部分を介して結合しており、

そして、当該二環式 Ar 基のヘテロ環部分は、所望により部分的または完全に飽和であり、当該基は、所望により 1 個以上の C_1-C_4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノおよび C_1-C_4 アルコキシによって置換されている。}

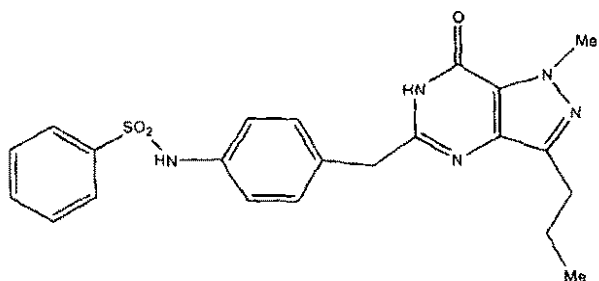
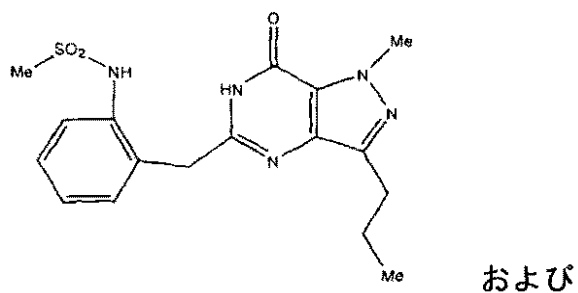
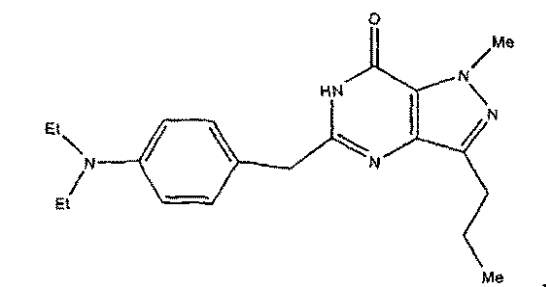
の何れかである。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 20】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、

【化 4 0】

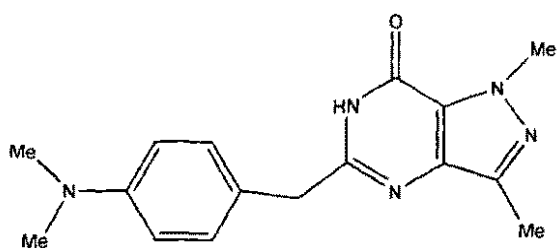


から選択されるものである、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 2 1】

化合物が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、

【化 4 1】

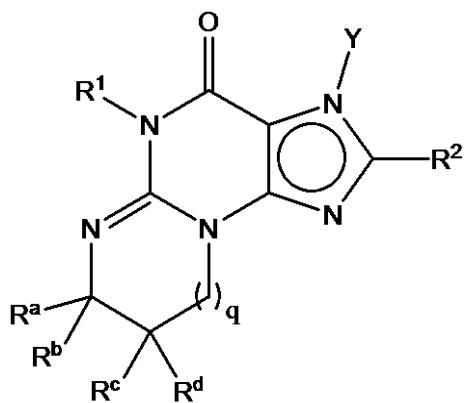


である、請求項 1 に記載された処置剤。

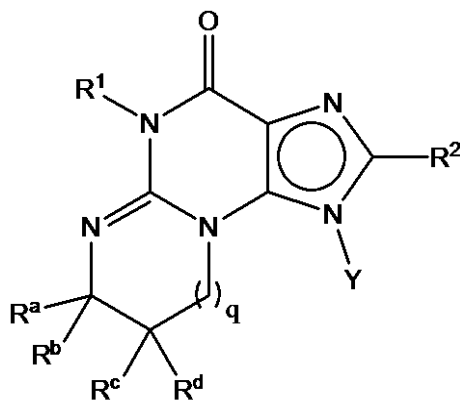
【請求項 2 2】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、式VIIaまたはVIIb：

【化 4 2】



式VIIa



式VIIb

[式中、

i) $q = 0, 1$ または 2 であり；

ii) R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基であり、

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

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

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

あるいは、

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

あるいは、

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

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

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

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

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

vii) R^8 は、それぞれ独立して、H、アルキルまたはアリールであり；

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

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

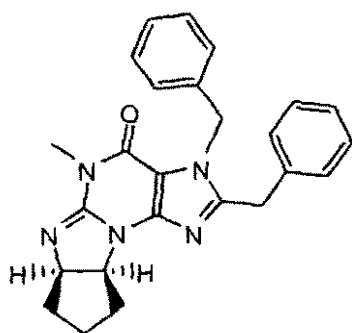
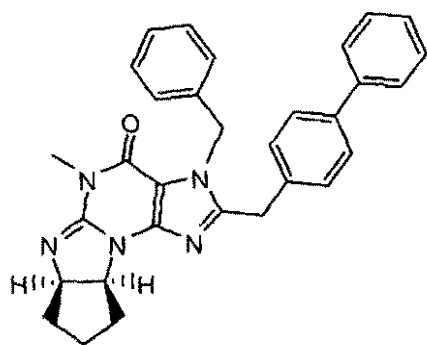
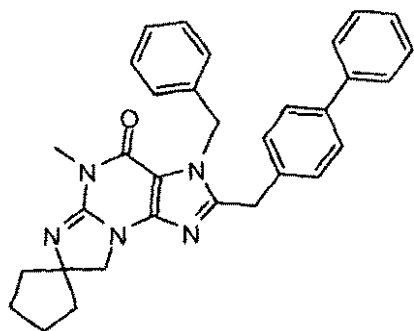
x) R^{11} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、 R^{11} のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルはそれぞれ、非置換であるか、または、独立して、同一であっても異なってもよい1～5個の R^{14} 部分で置換されている。]

の化合物である、請求項1に記載された処置剤。

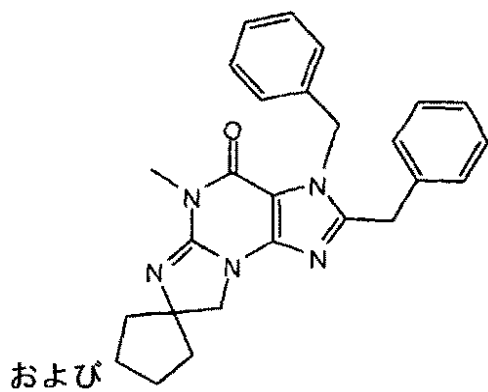
【請求項23】

PDE1阻害剤が、遊離形または塩形の、

【化 4 3】



【化 4 4】

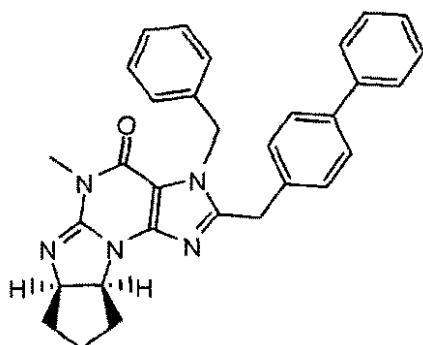


から選択されるものである、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 2 4】

P D E 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、

【化 4 5】

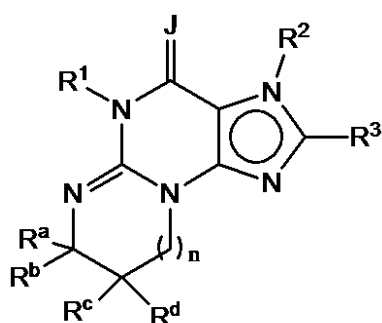


である、請求項 1 に記載された処置剤。

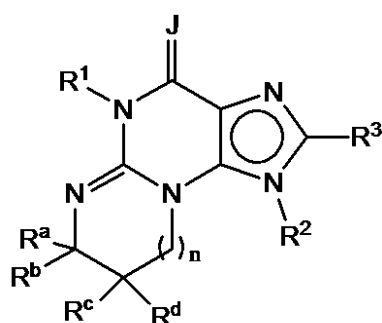
【請求項 2 5】

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

【化 4 6】



式VIIIa



式VIIIb

[式中、

- ・ J は、酸素または硫黄であり；
- ・ R¹ は、水素、アルキルであるか、あるいは、アリールまたはヒドロキシで置換されたアルキルであり；
- ・ R² は、水素、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルであるか、あるいは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであるか、あるいは - (C H₂)_m - T C O R^{2 0} (ここで、m は 1 ~ 6 の整数であり、T は酸素または - N H - であり、R^{2 0} は、水素、アリール、ヘテロアリール、アルキルであるか、あるいは、アリールまたはヘテロアリールで置換されたアルキルである。)であり；
- ・ R³ は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アミノスルホニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルであるか、あるいは、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されたアルキルであり；
- ・ R^a、R^b、R^c および R^d は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールを表すか；あるいは、(R^a および R^b) または (R^c および R^d) または (R^b および R^c) は、5 ~ 7 個の炭素原子の飽和環を成すか、あるいは、(R^a および R^b) が一体となって、および (R^b および R^c) が一体となって、それぞれ 5 ~ 7 個の炭素原子の飽和環を成し、各環は、所望により硫黄または酸素原子を含んでいてもよく、各環の炭素原子は、所望により 1 個以上のアルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、または、ヒドロキシ、カルボキシもしくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルで置換されていてもよく；あるいは、当該飽和環は、隣接するアリール環と共有している 2 個の隣り合った炭素原子を有していてもよく；

・ n は、ゼロまたは 1 である。]

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 26】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、

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

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

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

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

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

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

cis - 5, 6 a, 11, 11 a - テトラヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)インデノ[1', 2' : 4, 5]イミダゾ - [2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

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

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

cis - 5, 6 a, 7, 11 b - テトラヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)インデノ[2', 1' : 4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cis - 7, 7 a, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - シクロペンタ - [5, 6]ピリミド[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン;

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

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

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R, S) - (メトキシカルボニル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R, S) - (1 - プロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルエチル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7, 8 (R, S) - ペンタメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2, 5, 7, 9 (R, S) - ペンタメチル - 3 - (フェニルメチル) - ピリミド[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 5, 6 a (S), 7, 8, 9, 9 a (R) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 5', 7' - ジヒドロ - 2', 5' - ジメチル - 3' - (フェニルメチル)スピロ[シクロヘキサン - 1, 8 - (8 H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン] - 4 - (3' H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロヘプタ - [6, 7]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - (5 H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 cis - 5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチルシクロペンタ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - オン ;
 2', 5' - ジメチル - スピロ{シクロペンタン - 1, 7' - (8' H) - (3' H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン} - 4' (5' H) - オン ;
 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R) - (1 - メチルエチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7 - テトラメチル - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルエチル) - 3 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 6 a (R), 7, 8, 9, 10, 10 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - ベンゾイミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (5 H) - オン ;
 5', 7' - ジヒドロ - 2', 5' - ジメチルスピロ{シクロヘキサン - 1, 7 - (8' H) - イミダゾ[2, 1 - b]プリン} - 4' (3' H) - オン ;
 cis - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ[4, 5] - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 (3 H) - チオン ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c i s - 3, 4, 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - オクタヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 2 - カルボン酸 ;

c i s - 3, 4, 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - オクタヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(+ / -) - c i s - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - トリフル

オロメチル - 3 - (フェニルメチル) - シクロペンタ[4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(3H) - オン ;

(+ / -) - 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3H - ペンタレノ[6a', 1' : 4, 5]イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

(+) - 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - フェニルメチル - 3H - ペンタレノ[6a', 1' : 4, 5]イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

(-) - 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - フェニルメチル - 3H - ペンタレノ[6a', 1' : 4, 5]イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

(+ / -) - 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3H - ペンタレノ[6a', 1' : 4, 5] - イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

(+) - 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3H - ペンタレノ[6a', 1' : 4, 5] - イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

(-) - 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3H - ペンタレノ[6a', 1' : 4, 5] - イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 11, 12, 13, 13a - デカヒドロ - 2, 5 - ジメチル - (3 - フェニルメチル) - ナフタ[1,8a-d]イミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

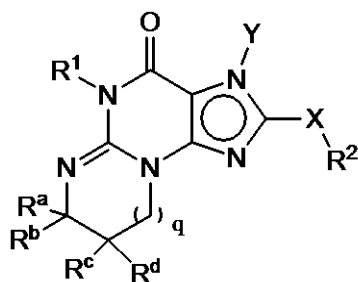
cis - [6a, 7, 8, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 2, 5, 7 - トリメチル - 3H - ベンゾイミダゾ[2,1-b]プリン - 4(5H) - オン]

からなる群から選択される式VIIIaまたはVIIIbの化合物である、請求項25に記載された処置剤。

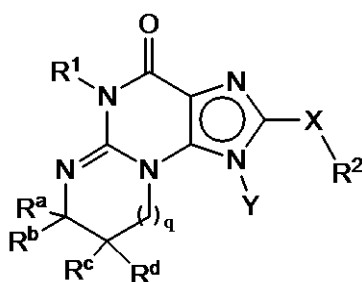
【請求項 27】

PDE 1 阻害剤が、式 IXa または IXb :

【化 47】



式IXa



式IXb

[式中、

$q = 0$ または 1 であり；

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

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

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

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

(i) X は結合であり；

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

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

(ii) X は結合であり；

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

R^2 は、H、ハロ、 $-\text{CONHR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、アジド、シアノ、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^6$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 $R^{2\ 6}$ 、アミノスルホニル、アルキル または $R^{2\ 3}$ - アルキル - であり；

(iii) X は、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であるか；

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

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

(iv) X は、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり；

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

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

(v) X は、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり；

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

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

(vi) X は、 $-\text{NR}^8-$ であり；

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

R^2 は、 $(R^{2\ 9})_p$ - アルキル -、シクロアルキル、 $(R^{3\ 0})_p$ - シクロアルキル -、シクロアルケニル、 $(R^{3\ 0})_p$ - シクロアルケニル -、ヘテロシクロアルキル または $(R^{3\ 0})_p$ - ヘテロシクロアルキル - であるか；

(vii) X は、 $-NR^8-$ であり；

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

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

あるいは

(viii) X は $-CC-$ であり；

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

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

ここで、

R^6 は、H または R^7 であり；

R^7 は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり；

R^8 は、ヘテロシクロアルキルまたは R^6 であり；

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

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

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

R^{24} は、シクロアルキルまたは R^{26} であり；

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

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

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

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

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

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

R^{31} は、シクロアルキルまたは R^{28} であり；

R^{34} は、アルキル、アリール、アラキルまたはヘテロアリールであり；

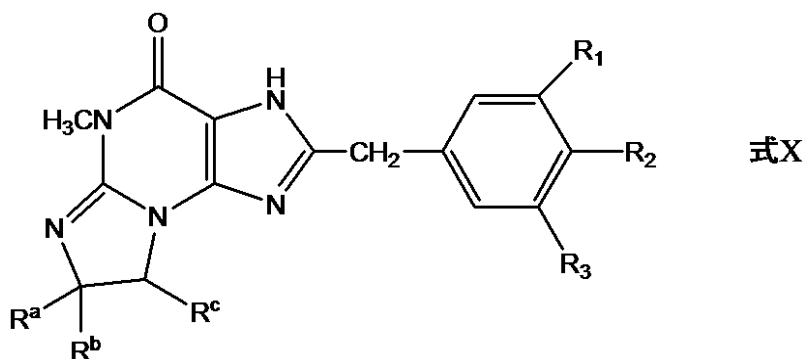
p は、1 ~ 4 である。]

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

【請求項 28】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式 X：

【化 4 8】



[式中、

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

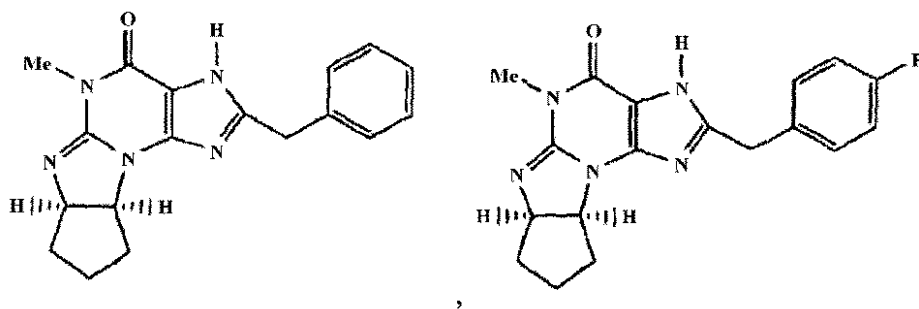
R^a は水素であり、 R^b および R^c は、それらが結合している炭素原子と一体となって、5 個の炭素の飽和環を形成するか；あるいは、 R^a は低級アルキルであり、 R^b は水素または低級アルキルであり、 R^c は水素であるか；あるいは、 R^a 、 R^b およびそれらが結合している炭素原子が、5 ~ 7 個の炭素の飽和環を形成し、 R^c は水素であるか；あるいは、 R^a は水素であり、 R^b 、 R^c およびそれらが結合している炭素原子は、テトラヒドロフラン環を形成するか；あるいは、 R^a および R^b はそれらが結合している炭素原子と一体となって、および R^b 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

の化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

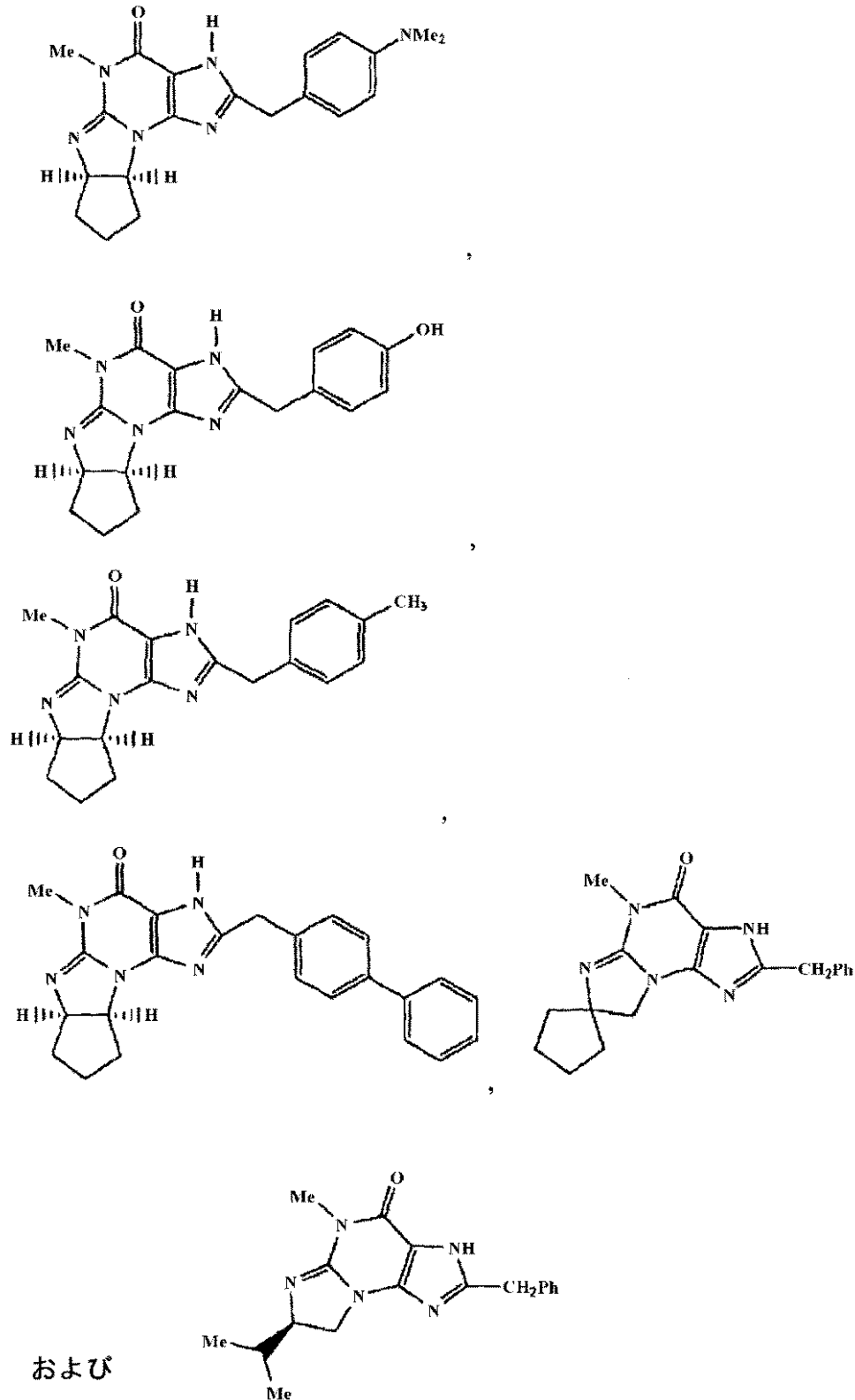
【請求項 29】

PDE 1 阻害剤が、遊離形または塩形の、

【化 4 9】



【化 5 0】



および

から選択される化合物である、請求項 1 に記載された処置剤。

【請求項 3 0】

化合物がホスホジエステラーゼ介在 c G M P または c A M P 加水分解を阻害するものである、請求項 1 ~ 2 9 の何れか 1 項に記載された処置剤。

【請求項 3 1】

P D E 1 阻害剤が P D E 1 B 阻害剤である、請求項 1 ~ 3 0 の何れか 1 項に記載された処置剤。

【請求項 3 2】

定型および非定型抗精神病薬から選択される化合物と併用することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 1 の何れか 1 項に記載された処置剤。

【請求項 3 3】

精神病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、精神障害、妄想性障害、躁病または双極性障害を処置する医薬の製造における、請求項 2 ~ 2 9 の何れか 1 項に記載された P D E 1 阻害剤の使用。

【請求項 3 4】

精神病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、精神障害、妄想性障害、躁病または双極性障害の処置に使用するための、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせた、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 2 ~ 2 9 の何れか 1 項に記載された P D E 1 阻害剤を含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 1】

理論に束縛されることを意図しないが、定型および非定型抗精神病薬、例えばクロザピンは、主に、ドーパミン D 2 受容体において拮抗作用を有すると考えられている。しかし、P D E 1 阻害剤は、主に、ドーパミン D 1 受容体において、シグナル伝達を増強するよう作用する。D 1 受容体シグナル伝達を増強することによって、P D E 1 阻害剤は、側坐核神経細胞および前頭前野などの脳の様々な領域において、N M D A 受容体機能を高めることができる。この機能亢進は、例えば N R 2 B サブユニットを含む N M D A 受容体において見られ、例えば S r c およびタンパク質キナーゼ A ファミリーのキナーゼの活性化を介して起こり得る。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 5】

P D E 1 阻害剤は、前記の処置または予防方法に、単独の治療薬として用いられてもよいが、他の活性な薬物と組み合わせて、または共投与するのに用いられてもよい。従って、本発明は、さらに、精神病、例えば統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、精神障害、妄想性障害または躁病を処置する方法であって、一緒に(simultaneously)、連続してまたは同時に(contemporaneously)、治療有効量の

(i) P D E 1 阻害剤、例えば式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VIIa、VIIb、VIIIa、VIIIb、IXa、IXb、X、XI、XII ~ XXI の何れか、または、1.2 ~ 1.17、2.1 ~ 2.9、3.2 ~ 3.22、4.1 ~ 4.17、5.1 ~ 5.8、6.1 ~ 6.2、7.1 ~ 7.12、15.1 ~ 15.95、17.1 ~ 17.39、19.1 ~ 19.39、21.1 ~ 21.44 または 22.1 ~ 22.24 の何れかの P D E 1 阻害剤；および

(ii) 抗精神病薬、例えば

定型抗精神病薬、例えば、

ブチロフェノン類、例えばハロペリドール(Haldol, Serenace)、ドロペリドール(Droleptan)；

フェノチアジン類、例えばクロルプロマジン(Thorazine, Largactil)、フルフェナジン(Prolixin)、ペルフェナジン(Trilafon)、プロクロルペラジン(Compazine)、チオリダジン(Mellaril, Melleril)、トリフロペラジン(Stelazine)、メソリダジン、ペリシアジン、プロマジン、トリフルプロマジン(Vesprin)、レボメプロマジン(Nozinan)、プロメタジン(P

henergan)、ピモジド(Orap)

チオキサンテン類、例えばクロルプロチキセン、フルペンチキソール(Depixol, Fluanxol)、チオチキセン(Navane)、ズクロペンチキソール(Clopixol, Acuphase)

非定型抗精神病薬、例えば

クロザピン(Clozaril)、オランザピン(Zyprexa)、リスペリドン(Risperdal)、クエチアピン(Seroquel)、ジブラシドン(Geodon)、アミスルプリド(Solian)、パリペリドン(Invega)、アリピプラゾール(Abilify)、ピフェブルノックス；ノルクロザピン、
を、処置を必要とする患者に投与することを含む方法を含む。