

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7631319号  
(P7631319)

(45)発行日 令和7年2月18日(2025.2.18)

(24)登録日 令和7年2月7日(2025.2.7)

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395		T

請求項の数 14 (全58頁)

(21)出願番号	特願2022-514215(P2022-514215)	(73)特許権者	507401225
(86)(22)出願日	令和2年9月3日(2020.9.3)		イントラ - セルラー・セラピーズ・イン
(65)公表番号	特表2022-546711(P2022-546711		コーポレイテッド
	A)		INTRA - CELLULAR THE
(43)公表日	令和4年11月7日(2022.11.7)		RAPIES, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2020/049248		アメリカ合衆国07921ニュージャー
(87)国際公開番号	WO2021/046250		ジー州ベドミンスター、ルート202 /
(87)国際公開日	令和3年3月11日(2021.3.11)		206・135、スイート6
審査請求日	令和5年8月10日(2023.8.10)	(74)代理人	100106518
(31)優先権主張番号	62/895,476		弁理士 松谷 道子
(32)優先日	令和1年9月3日(2019.9.3)	(74)代理人	100156144
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 落合 康
		(72)発明者	リ, ボン
			アメリカ合衆国10016ニューヨーク
			州ニューヨーク、イースト・トゥウェン
			最終頁に続く

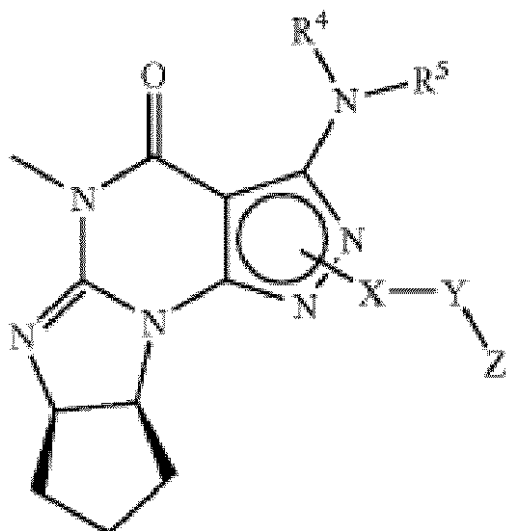
(54)【発明の名称】 治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

PDE1阻害剤を含む、結腸癌の治療のための医薬品であって、PDE1阻害剤が、  
(A)遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式II：

## 【化 1】



式 I I

〔式中、

(i) Xはメチレンであり；

(ii) Yはアリーレンであり；

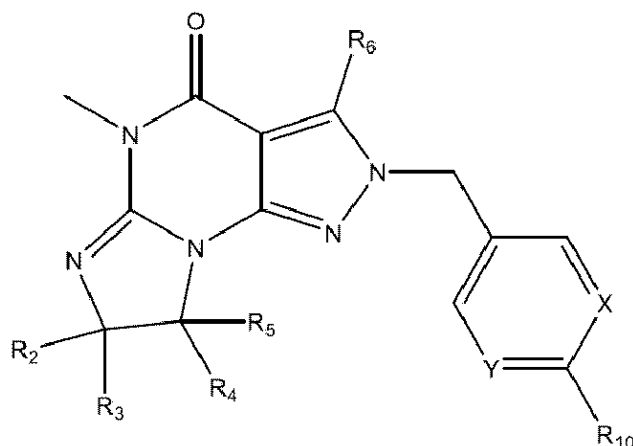
(iii) Zはアリール、ピリジルまたは-C(O)-R<sup>1</sup>であり；(iv) R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキルまたは-OHであり；(v) R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は八口で置換されていてもよいアリールであり；

(vii) ここで、Zは八口で置換されていてもよい〕；

または

(B) 遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式 Ia：

## 【化 2】



式 I a

〔式中、

(i) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれメチルであり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれHであり；(ii) R<sup>6</sup>は（八口置換されていてもよい）フェニルアミノであり；(iii) R<sup>10</sup>はC<sub>1</sub>-4アルキル、メチルカルボニル、ヒドロキシエチル、カルボン酸、（八口置換されていてもよい）フェニル、（八口置換されていてもよい）ピリジルであり；そして

(iv) XおよびYは独立してCまたはNである〕

から選択される化合物である、医薬。

【請求項 2】

10

20

30

40

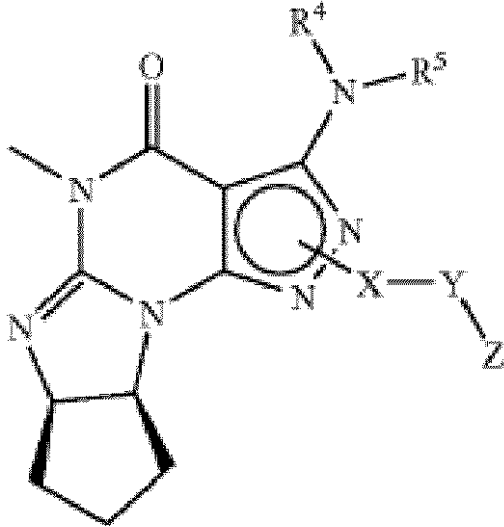
50

結腸癌が結腸直腸癌である、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

PDE1阻害剤を含む、結腸における癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤の阻害を必要とする対象体における該阻害のための医薬であって、PDE1阻害剤が、(A)遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式II：

【化3】



式II

[式中、

(i) Xはメチレンであり；

(ii) Yはアリーレンであり；

(iii) Zはアリール、ピリジルまたは-C(O)-R<sup>1</sup>であり；

(iv) R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルまたは-OHであり；

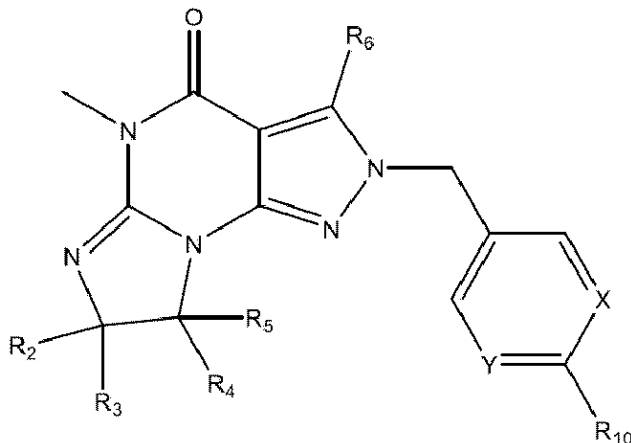
(v) R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は八口で置換されていてもよいアリールであり；

(vii) ここで、Zは八口で置換されていてもよい]；

または

(B)遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式Ia：

【化4】



式Ia

[式中、

(i) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれメチルであり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれHであり；

(ii) R<sup>6</sup>は(八口置換されていてもよい)フェニルアミノノであり；

(iii)R<sup>10</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル、メチルカルボニル、ヒドロキシエチル、カルボン酸、(八口置換されていてもよい)フェニル、(八口置換されていてもよい)ピリジルであり;そして  
(iv)XおよびYは独立してCまたはNである]  
から選択される化合物である、医薬。

【請求項 4】

対象体が結腸癌に罹患している、請求項3に記載の医薬。

【請求項 5】

対象体が結腸直腸癌に罹患している、請求項3または4に記載の医薬。

【請求項 6】

PDE1阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

10

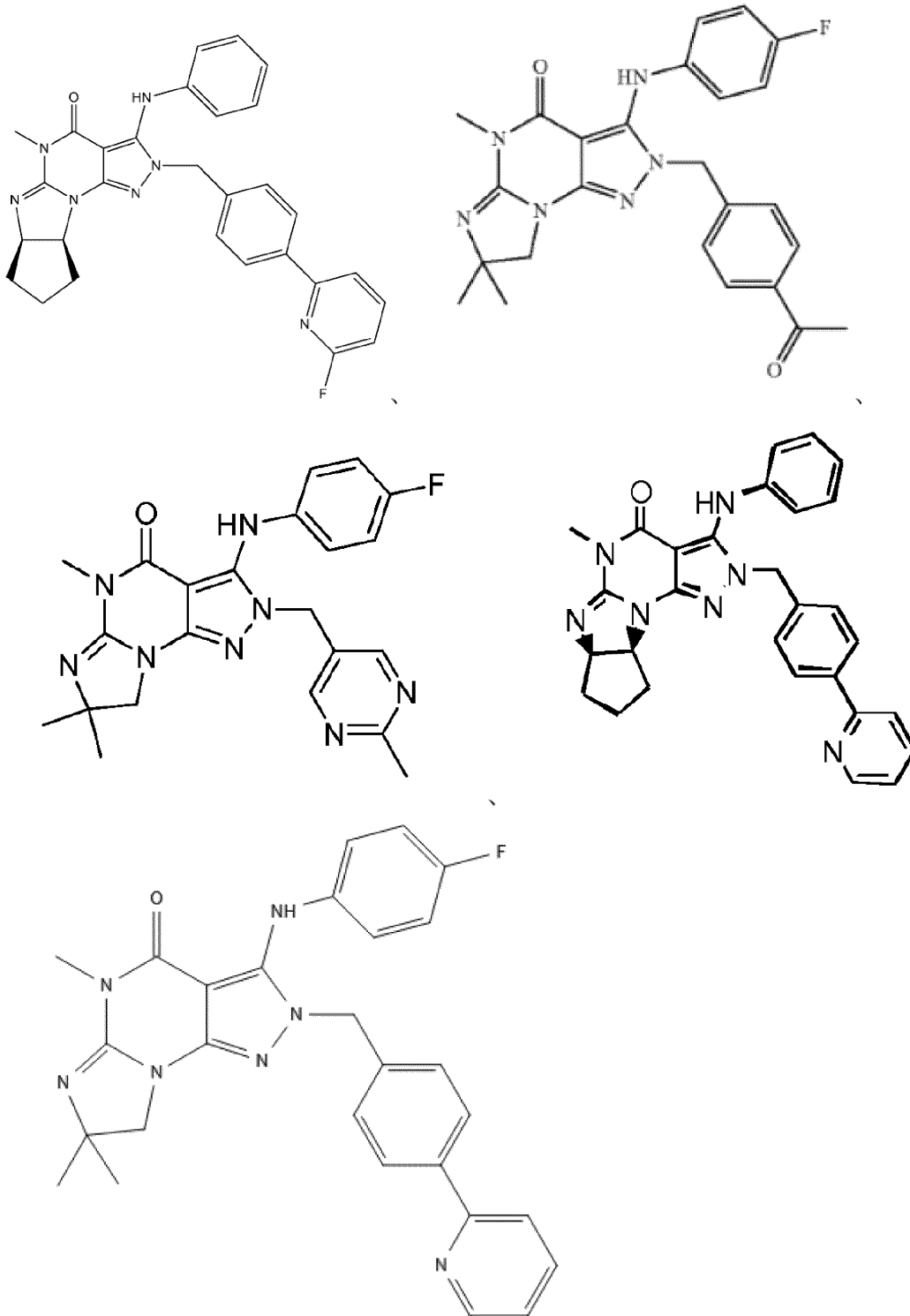
20

30

40

50

## 【化5】



のいずれかから選択される、請求項1～5のいずれかに記載の医薬。

## 【請求項7】

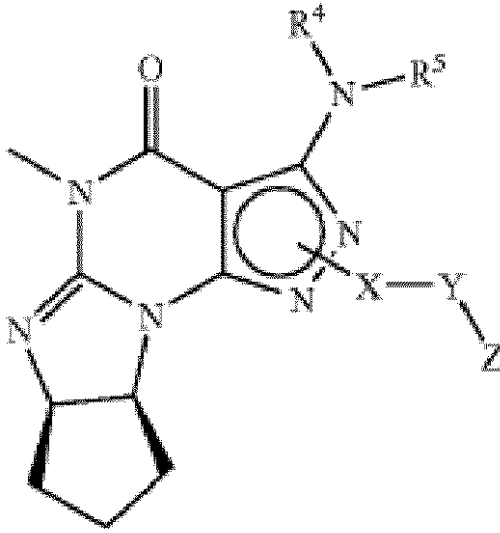
PDE1阻害剤が抗腫瘍剤と組み合わせて投与される、請求項1～6のいずれかに記載の医薬。

## 【請求項8】

PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤を含む、結腸癌の治療のための組合せ医薬であって、PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、同時に (simultaneously)、別々に (separately)、連続的に (sequentially)、または、同時期に (contemporaneously) 投与され、PDE1阻害剤が、

(A)遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式II：

【化6】



式II

[式中、

(i)Xはメチレンであり；

(ii)Yはアリーレンであり；

(iii)Zはアリール、ピリジルまたは-C(O)-R<sup>1</sup>であり；

(iv)R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルまたは-OHであり；

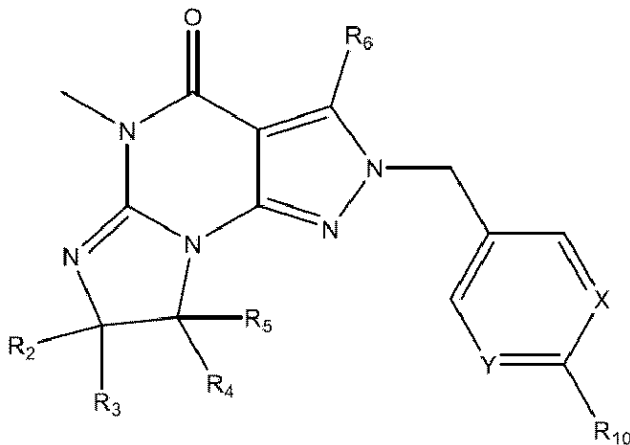
(v)R<sup>4</sup>はHであり、R<sup>5</sup>は八口で置換されていてもよいアリールであり；

(vii)ここで、Zは八口で置換されていてもよい]；

または

(B)遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式Ia：

【化7】



式Ia

[式中、

(i)R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれメチルであり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれHであり；

(ii)R<sup>6</sup>は(八口置換されていてもよい)フェニルアミノであり；

(iii)R<sup>10</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル、メチルカルボニル、ヒドロキシエチル、カルボン酸、(八口置換されていてもよい)フェニル、(八口置換されていてもよい)ピリジルであり；そして

(iv)XおよびYは独立してCまたはNである]

から選択される化合物である、組合せ医薬。

10

20

30

40

50

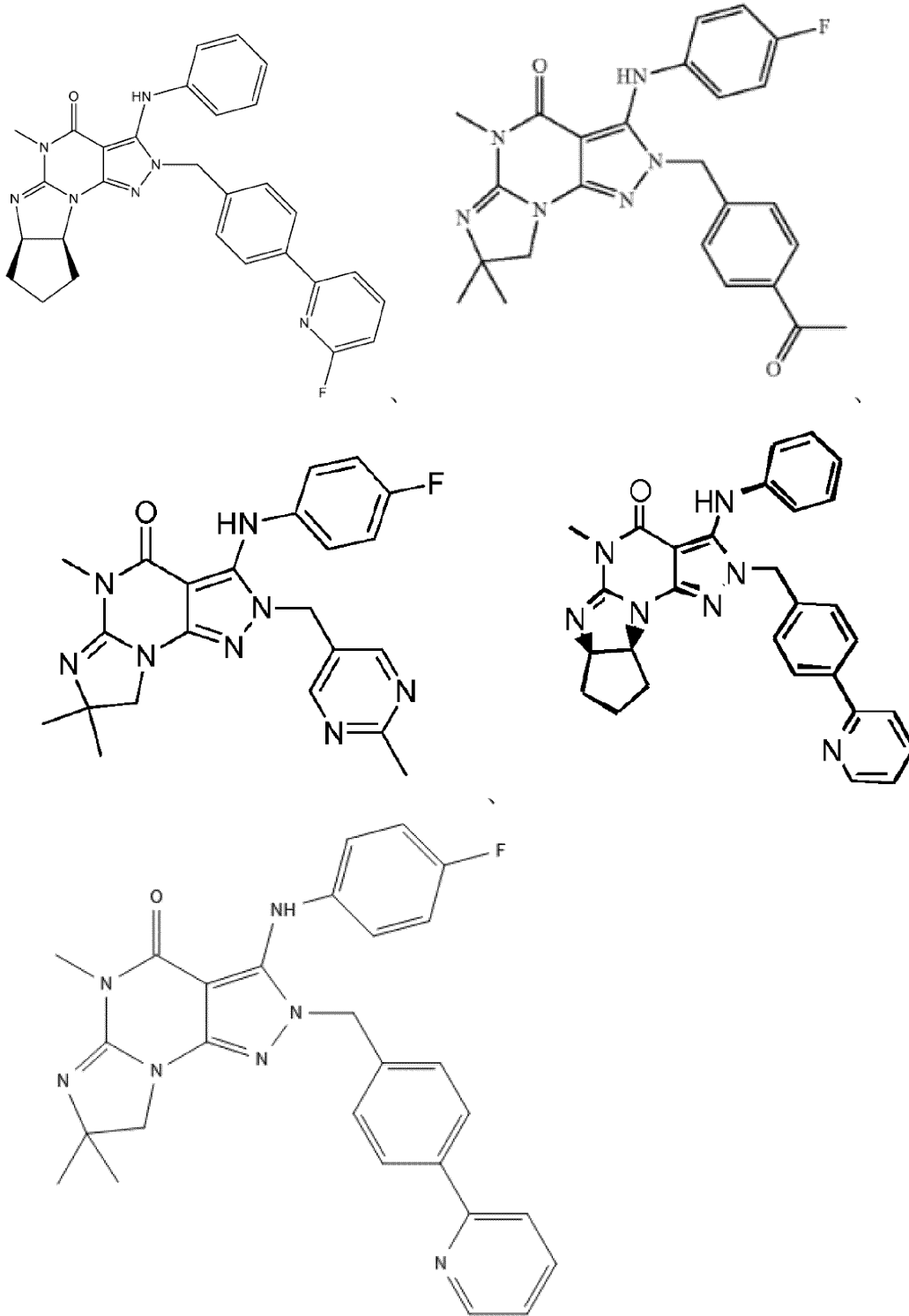
## 【請求項 9】

結腸癌が結腸直腸癌である、請求項8に記載の組合せ医薬。

## 【請求項 10】

PDE1阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

## 【化 8】



10

20

または

30

40

のいずれかから選択される、請求項8または9に記載の組合せ医薬。

## 【請求項 11】

チェックポイント阻害剤が、CTLA-4、PD-1および/またはPD-L1の阻害剤である、請求項8～10のいずれかに記載の組合せ医薬。

## 【請求項 12】

50

チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、スパルタリズマブ、またはそれらの組み合わせから選択される、請求項8～11のいずれかに記載の組合せ医薬。

【請求項13】

PDE1阻害剤が、単球および/またはマクロファージの腫瘍関連微小環境への浸潤を減少させるのに十分な量で投与される、請求項8～12のいずれかに記載の組合せ医薬。

【請求項14】

PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、単球および/またはマクロファージの腫瘍関連微小環境への浸潤を減少させるのに、および/または、ナチュラルキラー細胞およびCD<sup>4+</sup> T細胞の腫瘍関連微小環境への浸潤を増加させるのに、十分な量で一緒に投与される、請求項8～13のいずれかに記載の組合せ医薬。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

開示の分野

本分野は、特定の癌および腫瘍、例えば結腸癌の治療に有用なホスホジエステラーゼ1 (PDE1) の阻害剤に関する。本分野は、また、特定の癌および腫瘍、例えば結腸癌の治療のためのホスホジエステラーゼ1 (PDE1) の阻害剤の投与に関する。

【背景技術】

【0002】

開示の背景

結腸直腸癌は、世界中で、男性で3番目、女性で2番目に多く診断される癌であり、年間推定50,000人の死亡を占めている。発生の傾向とは対照的に、結腸直腸癌の死亡率の低下は、多くの国で観察されており、結腸直腸癌のスクリーニング、危険因子保有率の低下、および/または、治療法の改善に起因する可能性が最も高い。しかしながら、広範囲にわたる悪性腫瘍に遭遇した場合、これらの症例は根治的治療に反応しない。

20

【0003】

さらに、転移は、世界中で癌関連死の90%を引き起こすと推定されている。ほとんどの場合、転移性腫瘍細胞は免疫応答を回避する方法を開発し、治療に対して耐性を持つようになる。癌治療に対する耐性は、腫瘍細胞に内在する可能性があるが、しばしば、腫瘍微小環境 (TME) を構成する非悪性細胞によって付与または増強される。TMEは、組織常在性細胞、間質細胞、および腫瘍によって動員された他の細胞で構成されているため、内皮細胞、周皮細胞、線維芽細胞、間葉系幹細胞、ならびに、制御性T (Treg) 細胞、肥満細胞、好中球、骨髄由来抑制細胞および腫瘍関連マクロファージを含むさまざまな免疫細胞が含まれる。これらの細胞は、腫瘍血管新生、癌細胞浸潤を促進し、および/または、免疫監視を妨害する。マクロファージは、腫瘍関連細胞の最も一般的なタイプの1つである。研究者たちは当初、これらの免疫細胞は腫瘍を拒絶するための体の反応の一部であると想定していたが、実際、癌の発症に関する主要なチェックは、自然免疫系の細胞 (例えば、マクロファージ、好中球) および適応免疫応答に関連する細胞 (例えば、T細胞およびB細胞) による免疫系の監視および癌の存在に対する反応である。

30

40

【0004】

しかしながら、場合によっては、癌は免疫系を回避および利用することができるので、これらの免疫系細胞は、腫瘍を攻撃するのではなく、腫瘍のサポートおよび防御系の一部となる。免疫TMEは、免疫細胞を介した細胞傷害を抑制しながら、腫瘍をサポートし、その進行を促進するように改変され得る。実質的な臨床的および実験的証拠は、マクロファージ (ほとんどの腫瘍タイプに豊富に存在する) が、腫瘍の悪性腫瘍への進行を促進する主要な制御的役割を果たしていることを示している。原発腫瘍のマクロファージ (腫瘍関連マクロファージまたはTAM) と転移性腫瘍のマクロファージ (転移関連マクロファージまたはMAM) はともに、ほとんどの固形腫瘍に豊富に存在し、腫瘍転移に関連し得る。TAM、MAM、およびそれらの前駆細胞の蓄積は、腫瘍および間質細胞によって放

50

出されるケモカインリガンドによって駆動されていると思われる。例えば、TAMおよびMAMは、少なくとも部分的に、CCL2発現腫瘍細胞および/またはCCL2発現間質細胞によって動員されたCCR2発現単球に由来するという証拠がある。正確なメカニズムは完全には定義されていないが、CCL12などの他のCCR2リガンド、VEGFおよびCSF1などのサイトカイン、ならびにCCL5 - CCR5、CCL20 - CCR6、CXCL12 - CXCR4などの他の走化性シグナルは、TAMの動員のための代替または追加の走化性経路を提供し得る。したがって、例えばCCR2 - CCL2相互作用を特異的に遮断するなど、特定の走化性受容体またはリガンドを標的とする努力は、おそらく癌が代替経路を利用することができるため、完全には効果的ではなかった。

#### 【0005】

ホスホジエステラーゼ(PDE)の11のファミリーが同定されているが、Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ(CaM-PDE)であるファミリーIのPDEのみが、Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリンによって活性化され、カルシウムおよび環状ヌクレオチド(例えば、cGMPおよびcAMP)シグナル伝達経路を媒介することが示されている。3つの既知のCaM-PDE遺伝子、PDE1A、PDE1BおよびPDE1Cは、全て、中枢神経系組織において発現する。PDE1Aは、脳、肺および心臓において発現する。PDE1Bは、主に中枢神経系において発現するが、単球および好中球においても検出され、これらの細胞の炎症反応に関与することが示されている。PDE1Cは、嗅上皮、小脳顆粒細胞、線条体、心臓および血管平滑筋において発現する。PDE1Cは、ヒト平滑筋における平滑筋増殖の主要な調節因子であることが実証されている。

#### 【0006】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは、これらの環状ヌクレオチドを、細胞内シグナル伝達経路の観点から不活性なそれぞれの5'-リン酸(5'AMPおよび5'GMP)に加水分解することによって、細胞内cAMPおよびcGMPシグナル伝達をダウンレギュレートする。cAMPとcGMPはどちらも中心的な細胞内二次メッセンジャーであり、多くの細胞機能を調節する役割を果たしている。PDE1AとPDE1Bは、cAMPよりもcGMPを優先的に加水分解するが、PDE1Cは、cGMPとcAMPの加水分解がほぼ等しいことを示している。

#### 【0007】

特にPDE1Cに関して、最近の証拠は、PDE1Cは増殖中の血管平滑筋細胞においてのみ発現するので増殖関連遺伝子であることを示している(Rybalkin SD, et al., Calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1C) is induced in human arterial smooth muscle cells of the synthetic, proliferative phenotype. *J Clin Invest* 1997;100:2611-2621)。また、黒色腫(Watanabe Y, et al., Phosphodiesterase 4 regulates the migration of B16-F10 melanoma cells. *Exp Ther Med* 2012;4:205-210)、神経芽腫(Jang IS, Juhn YS. Adaptation of cAMP signaling system in SH-SY5Y neuroblastoma cells following expression of a constitutively active stimulatory G protein alpha, Q227L Gsalpha. *Exp Mol Med* 2001;33:37-45)、および骨肉腫(Ahlstroem M, et al., Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs) in human osteoblastic cells; the effect of PDE inhibition on cAMP accumulation. *Cell Mol Biol Lett* 2005;10:305-319)などの実験腫瘍モデルでは、他のPDEサブタイプとともにPDE1C発現の散発的な報告がある。

#### 【0008】

腫瘍促進性細胞増殖、遊走、組織浸潤および炎症は、癌発生を可能にする特徴と考えられる。これらのプロセスの各々は、多数のシグナル伝達経路を含む、時間依存的で可変的で複雑なものである。マルチターゲット薬剤は、単一ターゲット療法で観察される利益よりも大きな利益を生み出し、許容できる忍容性プロファイルを有し、より広範囲の腫瘍タイプに対して活性であると考えられる。環状ヌクレオチドシグナル伝達の調節は、腫瘍細胞機能の多様な側面に関与する複数の構成経路(component pathway)の複合体と適切にみなされている。cAMP生成の障害は、様々な癌病理で記載されている。癌細胞にお

10

20

30

40

50

いて環状ヌクレオチドを直接調節する試みは、抗増殖作用がある一方で、高い細胞毒性により生産的ではなかった。癌細胞における cAMP を調節するための新しくより安全で選択的な戦略が必要とされている。

#### 【発明の概要】

#### 【0009】

##### 開示の概要

本発明者らは以前、神経変性および神経炎症、心不全、肺高血圧症および末梢性炎症のモデルを含む広範囲の病態、ならびに特定の疾患を有するヒトにおいて、本開示化合物を用いた PDE1 活性の阻害が、cAMP 機能を安全に回復できることを示した。より最近では、本発明者らは、PDE1 阻害剤がミクログリアおよび単球の細胞遊走を妨害することを示した。最近の証拠は、PDE1、特に PDE1C アイソフォームが、黒色腫、神経芽腫および骨肉腫などの実験的腫瘍モデルにおいて過剰発現していることを示している。さらに、多形神経膠芽腫 (GBM) 細胞における PDE1C の局所的なゲノム過剰提示 (over representation) が実証されている。PDE1C のゲノム獲得は、GBM 由来細胞培養における発現の増加と関連しており、癌細胞における細胞増殖、遊走および浸潤の駆動に必須である。

10

#### 【0010】

多くの種類の癌細胞は、PDE1 活性を過剰に発現し、これは、RNA 発現の増加、DNA コピー数、PDE1 結合 (PDE1 阻害剤分子の PET またはラジオアイソトープ保持) または酵素活性などの種々のバイオマーカーを通じて同定される。また、これらの癌細胞は低レベルの cAMP をも示し、PDE1 阻害剤によって増加させることができる。このような特性は、PDE1 阻害剤単独で、または化学療法剤、遺伝子治療剤および/もしくは免疫学的アプローチとの併用により治療することができる。PDE1 を阻害することにより、アポトーシス細胞死が引き起こされ、遊走が防止され、転移が制限され、炎症が軽減される。このように、PDE1 阻害剤は、化学療法および免疫学的アプローチと相乗効果を発揮する。

20

#### 【0011】

理論に束縛されることなく、細胞内 cAMP (および/または cGMP) のレベルを上昇させる、選択的 PDE1 アイソフォームの阻害は、広範囲の腫瘍細胞においてアポトーシスおよび細胞周期停止を誘導し、腫瘍微小環境を調節して細胞遊走、炎症および組織浸潤を防ぐと考えられる。したがって、個々の PDE1 およびそのアイソフォーム、特に PDE1C に特異的な阻害剤の開発および臨床応用により、正常な細胞内シグナル伝達を選択的に回復させて、副作用を軽減した抗腫瘍療法を提供し得る。理論に拘束されることなく、さらに、本開示の PDE1 阻害剤は、マクロファージを含む免疫系細胞および他の細胞の癌への動員を阻害し、動員された細胞によってもたらされる転移、腫瘍血管新生、癌細胞浸潤および免疫監視破壊を阻害すると考えられる。PDE1 は、CCCL2 だけでなく、この動員に関与すると考えられる他のサイトカインおよびケモカインも阻害するため、モノクローナル抗体、または CCR2 - CCL2 相互作用の他の特異的阻害剤などの治療よりも効果的であると期待される。

30

#### 【0012】

本開示はまた、例えば癌腫、黒色腫および星細胞腫を含む、癌または腫瘍の治療のための PDE1 阻害剤の使用を提供するものである。さらに、障害された cAMP (または cGMP) レベルは、様々な癌病理における PDE1 アイソフォームの過剰発現から生じ得る。細胞内 cAMP (および/または cGMP) レベルを上昇させる、選択的 PDE1 アイソフォームの阻害は、広範囲の腫瘍細胞においてアポトーシスおよび細胞周期停止を誘導し、腫瘍微小環境を調節して細胞遊走、炎症および組織浸潤を防ぐ。したがって、個々の PDE1 に特異的な阻害剤の開発および臨床応用により、正常な細胞内シグナル伝達を選択的に回復させて、副作用を軽減した抗腫瘍療法を提供し得る。

40

#### 【0013】

以前の研究は、PDE1 (すなわち、PDE1C) が、健常な患者 (すなわち、神経膠

50

芽腫を患っていない患者)と比較して神経膠芽腫患者の腫瘍環境において有意に過剰発現することを示している。PDE1CのsiRNA媒介サイレンシングは、神経膠芽腫の患者由来細胞培養において増殖および浸潤を阻害することが示されている。理論に束縛されることなく、PDE1の阻害は、神経膠芽腫のような特定の癌または腫瘍の治療介入に有効であり得る。

【0014】

様々な実施態様において、本願は、結腸癌(例えば、結腸直腸癌)の治療方法であって、該治療を必要とする対象体にPDE1阻害剤の薬学的に許容される量を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施態様では、PDE1阻害剤は、抗腫瘍剤と組み合わせて投与される。

10

【0015】

様々な実施態様において、本開示また、慣用の希釈剤または賦形剤および当該技術分野で既知の技術を用いて調製される、本開示の化合物を含む医薬組成物を提供する。したがって、経口剤形としては、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤などを挙げることができる。

【0016】

様々な実施態様において、本開示はまた、癌または腫瘍から選択される状態の治療、腫瘍細胞の増殖、遊走および/または浸潤の阻害、または結腸癌、例えば結腸直腸癌の治療に用いるための、遊離形態または塩形態の、以下に記載される式I、Ia、II、III、IV、V、VIおよび/またはVIIによるPDE1阻害剤を提供する。

【図面の簡単な説明】

20

【0017】

【図1】図1は、化合物1で処理されたサンプルと未処理対照におけるCT26マウス癌細胞に対するPDE1阻害の効果を示す。

【0018】

【図2】図2は、化合物1で処理されたサンプルと未処理対照におけるCT26マウス癌細胞における免疫細胞の相対的割合の変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

開示の詳細な説明

開示の方法において用いるための化合物

30

一の実施態様では、本明細書に記載される治療および予防の方法に用いるためのPDE1阻害剤は選択的PDE1阻害剤である。

【0020】

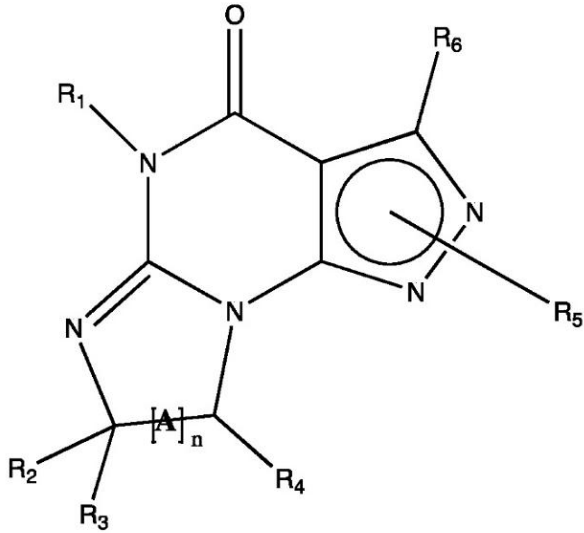
PDE1阻害剤

一の実施態様では、本発明は、本明細書に記載される治療および予防の方法に用いるためのPDE1阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の、式I:

40

50

## 【化 1】



式 I

[ 式中、

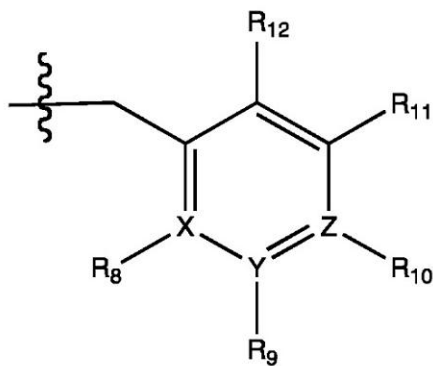
( i ) R<sub>1</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチル）であり；

( i i ) R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキルであり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はどちらもメチルであるか、または、R<sub>2</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はイソプロピルである）、アリール、ヘテロアリール、(場合によってはヘテロ)アリールアルコキシ、または(場合によってはヘテロ)アリールアルキルであるか；またはR<sub>2</sub>はHであり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成し（好ましくは、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になってシス配置を有しており、例えば、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>を担持している炭素がそれぞれR配置およびS配置を有している）；

( i i i ) R<sub>5</sub>は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか；または

R<sub>5</sub>は、式 I のピラゾロ部分の窒素の 1 つに結合しており、式 A ；

## 【化 2】



式 A

( 式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>10</sub>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、ハロゲンで置換されていてもよいピリジル

10

20

30

40

50

(例えば、ピリダ - 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が窒素である場合、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>は、それぞれ存在しない)

で示される部分であり；

(iv) R<sub>6</sub>は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)、アリールアミノ(例えば、フェニルアミノ)、ヘテロアリールアミノ、N,N - ジアルキルアミノ、N,N - ジアリールアミノ、またはN - アリール - N - (アリールアルキル)アミノ(例えば、N - フェニル - N - (1,1' - ビフェン - 4 - イルメチル)アミノ)であり；

10

(v) nは0または1であり；

(vi) nが1である場合、Aは、-C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-である(ここで、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によってはヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によってはヘテロ)アリールアルキルである)

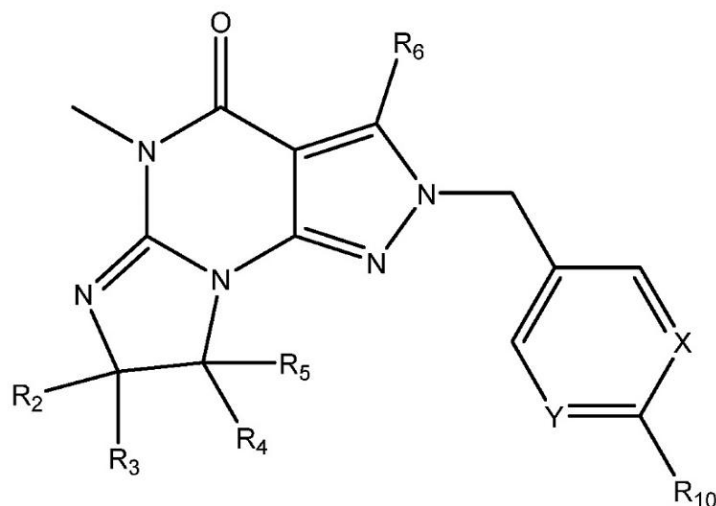
で示される化合物であることを提供する。

### 【0021】

別の実施態様では、本発明は、本明細書に記載の方法において用いるためのPDE1阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式1a：

20

### 【化3】



30

式 Ia

[ 式中、

(i) R<sub>2</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して、Hまたはヒドロキシであり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってトリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成する[好ましくは、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>を担持している炭素がそれぞれR配置およびS配置を有している]か；または、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれメチルであり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれHであるか；または、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はイソプロピルであり[好ましくは、R<sub>3</sub>を担持している炭素はR配置を有している]；

40

(ii) R<sub>6</sub>は、(ハロ置換されていてもよい)フェニルアミノ、(ハロ置換されていてもよい)ベンジルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、またはC<sub>1-4</sub>アルキルスルフィドであり；例えば、フェニルアミノまたは4 - フルオロフェニルアミノであり；

(iii) R<sub>10</sub>は、C<sub>1-4</sub>アルキル、メチルカルボニル、ヒドロキシエチル、カルボン酸、スルホンアミド、(ハロ置換またはヒドロキシ置換されていてもよい)フェニル、(ハロ置換またはヒドロキシ置換されていてもよい)ピリジル(例えば、6 - フルオロピリダ - 2 -

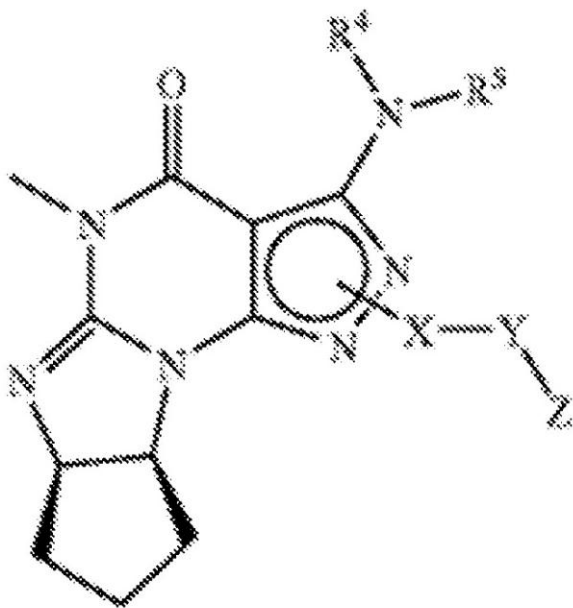
50

イル)、またはチアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)であり;  
XおよびYは、独立してCまたはNである]  
であることを提供する。

【0022】

別の実施態様では、本発明は、本明細書に記載される治療および予防の方法に用いるためのPDE1阻害剤が、遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の、式II:

【化4】



式 II

[式中、

(i) Xは、C<sub>1-6</sub>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、単結合、アルキニレン(例えば、-C≡C-)、アリーレン(例えば、フェニレン)またはヘテロアリーレン(例えば、ピリジレン)であり;

(iii) Zは、H、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリジル、例えば、ピリダ-2-イル)、ハロ(例えば、F、Br、Cl)、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-C(O)-R<sub>1</sub>、-N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)、または、NまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含有していてもよいC<sub>3-7</sub>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<sub>1</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、-OHまたは-OC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、-OCH<sub>3</sub>)であり;

(v) R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルであり;

(vi) R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または、1個以上のハロ(例えば、フルオロフェニル、例えば、4-フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは2-ヒドロキシフェニル)もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル)であり;

(vii) ここで、X、YおよびZは、独立して、1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチル)、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)で置換されていてもよく、例えば、Zは、1個以上のハロ(例えば、6-フルオロピリダ-2-イル、5-フルオロピリダ-2-イル、6-フルオロピリダ-2-イル、3-フルオロピリダ-2-イル、4-フルオロピリダ-2-イル、4,6-ジクロロ

10

20

30

40

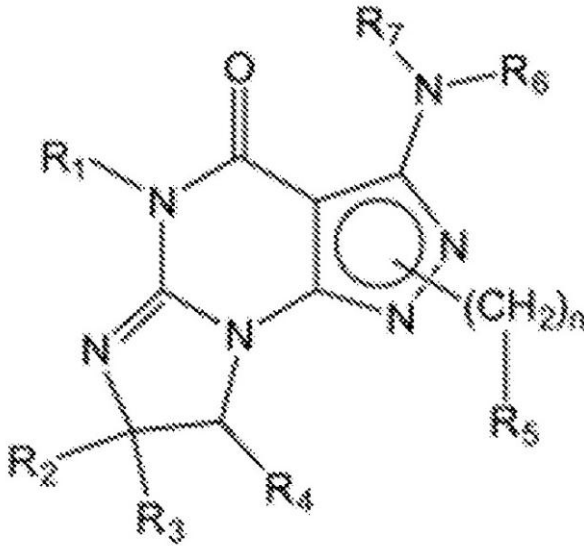
50

ピリダ - 2 - イル)、ハロ C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、5 - トリフルオロメチルピリダ - 2 - イル) または C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、5 - メチルピリダ - 2 - イル) で置換されている、ヘテロアリール、例えば、ピリジルであるか、または、Z は、1 個以上のハロ (例えば、4 - フルオロフェニル) で置換されている、アリール、例えばフェニルである] の化合物であることを提供する。

【0023】

さらに別の実施態様では、本発明は、本明細書に記載される治療および予防の方法に用いるための PDE 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、式 III :

【化 5】



式 III

[ 式中、

( i ) R<sub>1</sub>は、Hまたは C<sub>1-4</sub>アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；

( i i ) R<sub>2</sub>および R<sub>3</sub>は、独立して、Hまたは C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；

( i i i ) R<sub>4</sub>は、Hまたは C<sub>1-4</sub>アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；

( i v ) R<sub>5</sub>は、独立して - C(=O) - C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、- C(=O) - CH<sub>3</sub>) および C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル (例えば、1 - ヒドロキシエチル) から選択される 1 個以上の基で置換されていてよいアリール (例えば、フェニル) であり；

( v ) R<sub>6</sub>および R<sub>7</sub>は、独立して、H、または、独立して C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、メチルまたはエチル) およびハロゲン (例えば、F または Cl) から選択される 1 個以上の基で置換されていてよいアリール (例えば、フェニル)、例えば非置換フェニル、または 1 個以上のハロゲン (例えば、F) で置換されているフェニル、または 1 個以上の C<sub>1-6</sub>アルキルおよび 1 個以上のハロゲンで置換されているフェニル、または 1 個の C<sub>1-6</sub>アルキルおよび 1 個のハロゲンで置換されているフェニル、例えば 4 - フルオロフェニルまたは 3, 4 - ジフルオロフェニルまたは 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルであり；

( v i ) n は、1、2、3 または 4 である ]

であることを提供する。

【0024】

さらに別の実施態様では、本発明は、本明細書に記載される治療および予防の方法に用いるための PDE 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の、式 IV

10

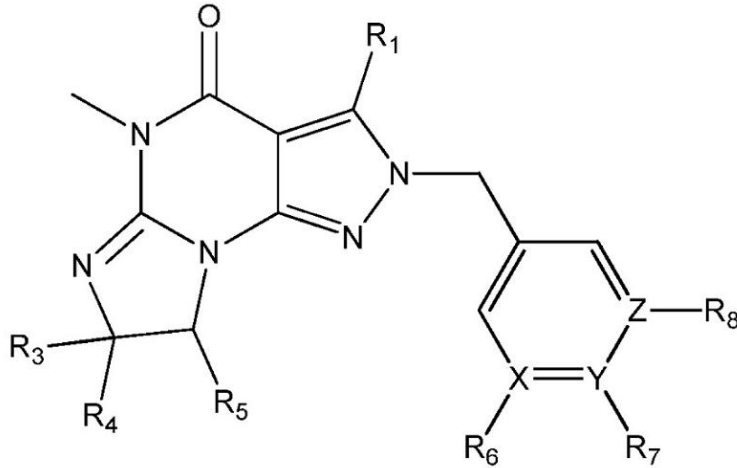
20

30

40

50

## 【化 6】



式 IV

[ 式中、

( i )  $R_1$ は、 $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、または  $-NH(R_2)$ （ここで、 $R_2$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4 - フルオロフェニルであり；

( ii )  $X$ 、 $Y$ および $Z$ は、独立して、 $N$ または $C$ であり；

( iii )  $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、独立して、 $H$ または $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル）であるか；または $R_3$ は $H$ であり、 $R_4$ および $R_5$ は一緒になってトリメチレン架橋を形成し（好ましくは、 $R_4$ および $R_5$ は一緒になってシス配置を有しており、例えば、 $R_4$ および $R_5$ を担持している炭素はそれぞれ $R$ 配置および $S$ 配置を有している）；

( iv )  $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ は、独立して、

$H$ 、  
 $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル）、  
ヒドロキシで置換されているピリダ - 2 - イル、または  
 $-S(O)_2 - NH_2$

であり；

( v ) ただし、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ が $N$ である場合、それぞれ、 $R_6$ 、 $R_7$ および $Z$ または $R_8$ は存在せず； $X$ 、 $Y$ および $Z$ がすべて $C$ である場合、 $R_6$ 、 $R_7$ または $R_8$ のうち少なくとも1つは  $-S(O)_2 - NH_2$ 、またはヒドロキシで置換されているピリダ - 2 - イルである]

であることを提供する。

## 【 0 0 2 5 】

別の実施態様では、本開示は、本明細書に記載の方法において用いるためのPDE1阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式V：

10

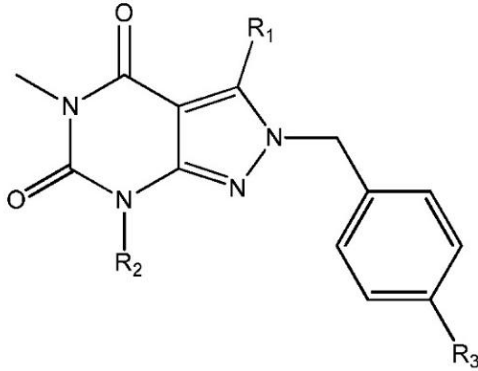
20

30

40

50

## 【化 7】



式 V

[ 式中、

( i ) R<sub>1</sub>は、- NH(R<sub>4</sub>)であり、ここで、R<sub>4</sub>は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4 - フルオロフェニルであり；

( i i ) R<sub>2</sub>は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル、イソブチルまたはネオペンチル）であり；

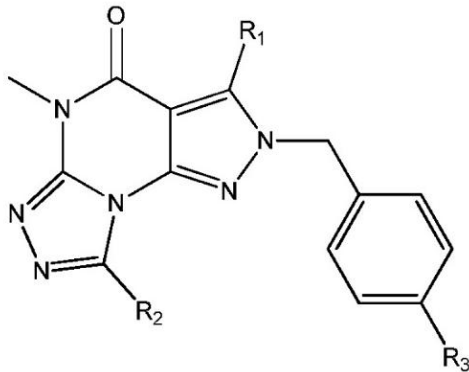
( i i i ) R<sub>3</sub>は、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または- COOHである ]

であることを提供する。

## 【 0 0 2 6】

別の実施態様では、本開示は、本明細書に記載の方法において用いるための P D E 1 阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 V I :

## 【化 8】



式 VI

[ 式中、

( i ) R<sub>1</sub>は、- NH(R<sub>4</sub>)であり、ここで、R<sub>4</sub>は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4 - フルオロフェニルであり；

( i i ) R<sub>2</sub>は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

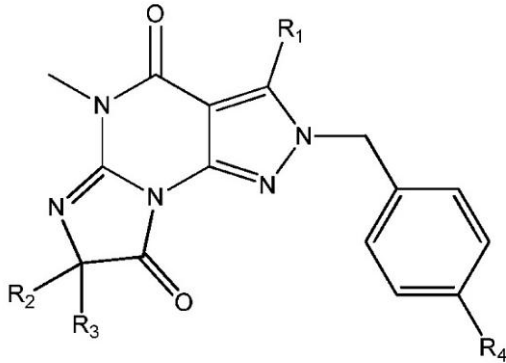
( i i i ) R<sub>3</sub>は、H、ハロゲン（例えば、ブromo）、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル）、ハロゲンで置換されていてもよいアリール（例えば、4 - フルオロフェニル）、ハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、6 - フルオロピリダ - 2 - イルまたはピリダ - 2 - イル）、またはアシル（例えば、アセチル）である ]

であることを提供する。

## 【 0 0 2 7 】

別の実施態様では、本開示は、本明細書に記載の方法において用いるための P D E 1 阻害剤が、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 V I I :

## 【 化 9 】



10

式 VII

[ 式中、

( i ) R<sub>1</sub>は、-NH(R<sub>5</sub>)であり、ここで、R<sub>5</sub>は、ハロ(例えば、フルオロ)で置換されていてもよいフェニルであり、例えば、4-フルオロフェニルであり；

20

( i i ) R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、各々、独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

( i i i ) R<sub>4</sub>は、ハロゲンで置換されていてもよいアリール(例えば、4-フルオロフェニル)またはハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、6-フルオロピリダ-2-イル)である]

であることを提供する。

## 【 0 0 2 8 】

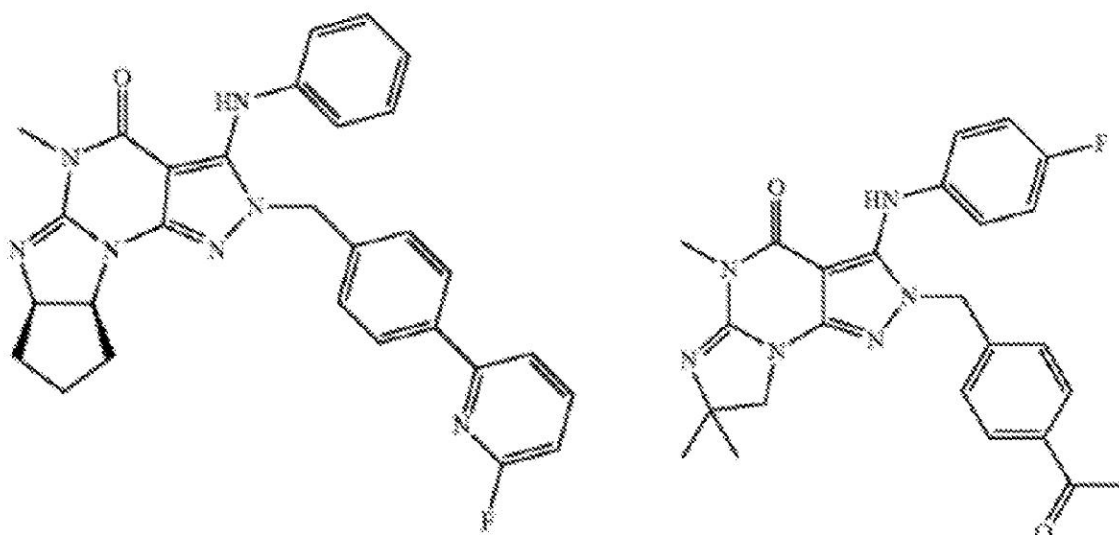
一の実施態様では、本開示は、本明細書に記載の方法において用いるための P D E 1 阻害剤(例えば、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V Iおよび/またはV I Iによる化合物)の投与であって、該阻害剤が、下記：

30

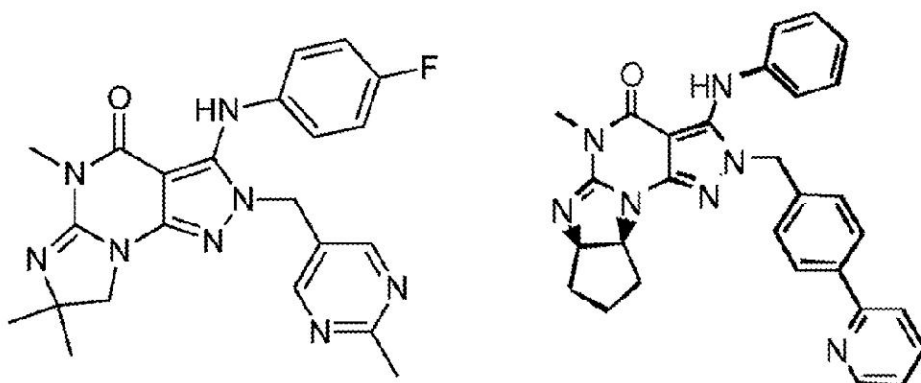
40

50

【化 1 0】



10



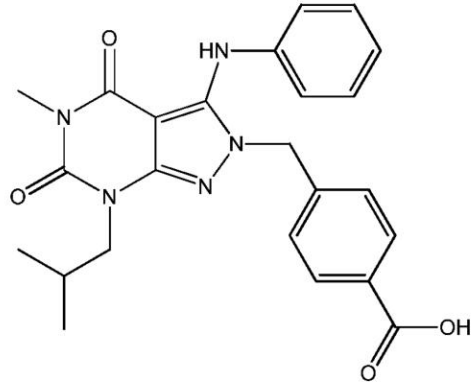
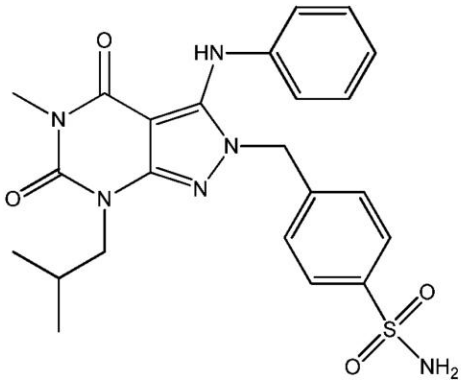
20

30

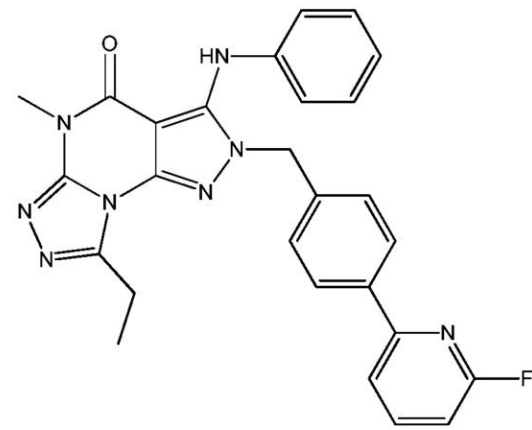
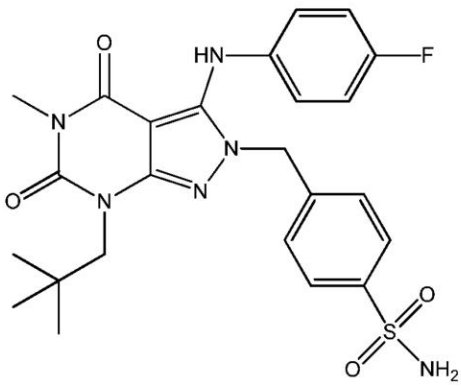
40

50

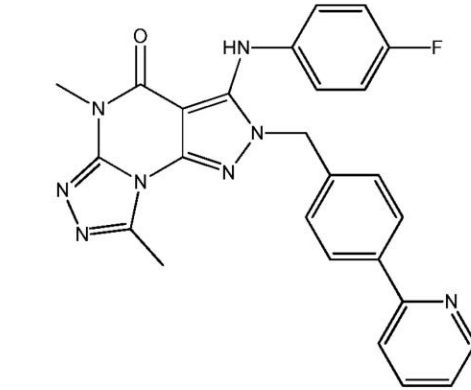
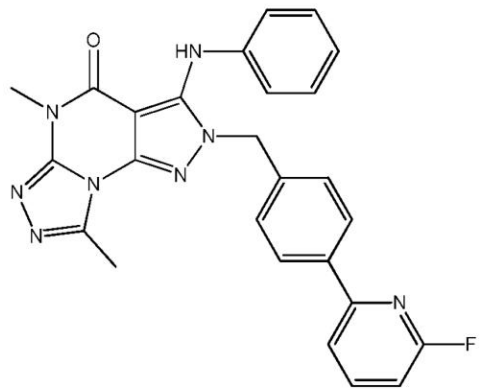
【化 1 1】



10



20

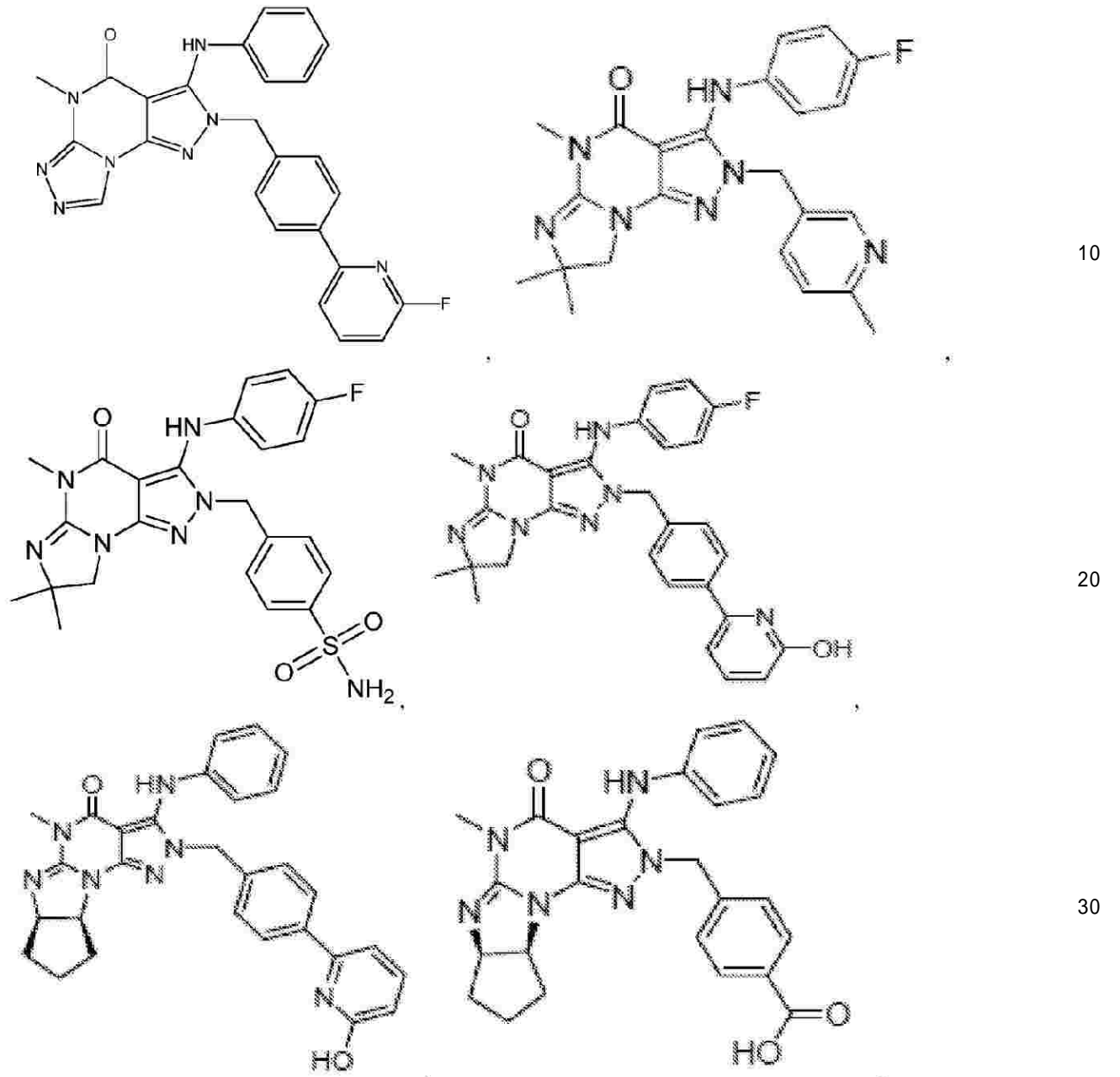


30

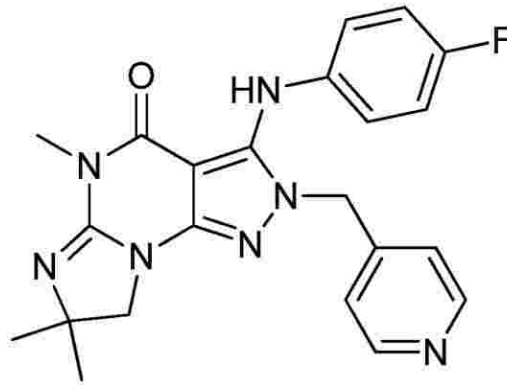
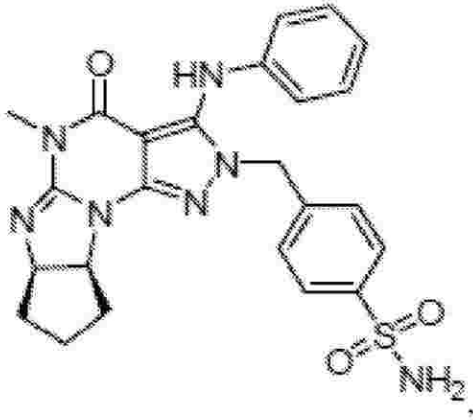
40

50

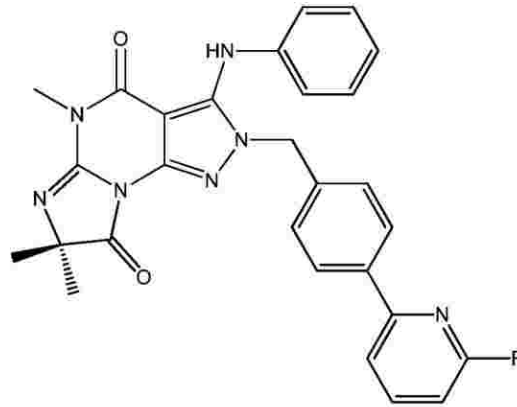
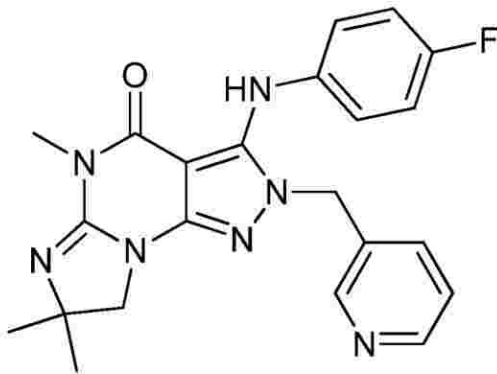
## 【化 1 2】



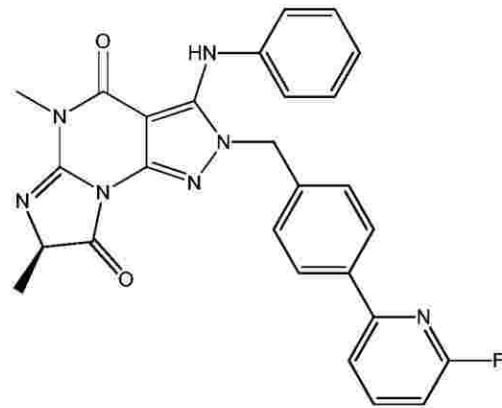
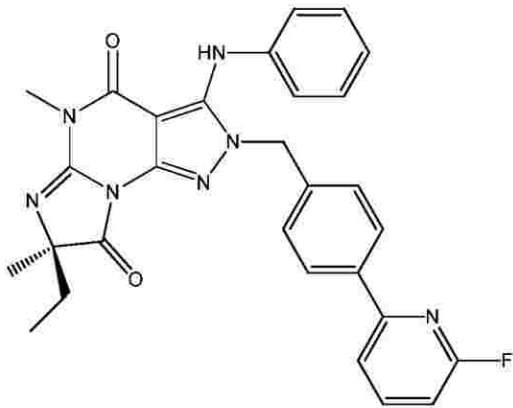
【化 1 3】



10



20



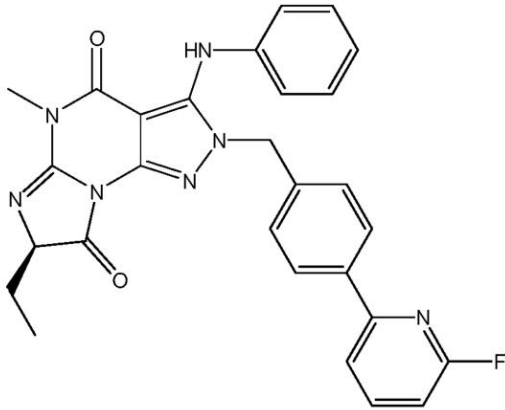
30

または

40

50

## 【化 1 4】



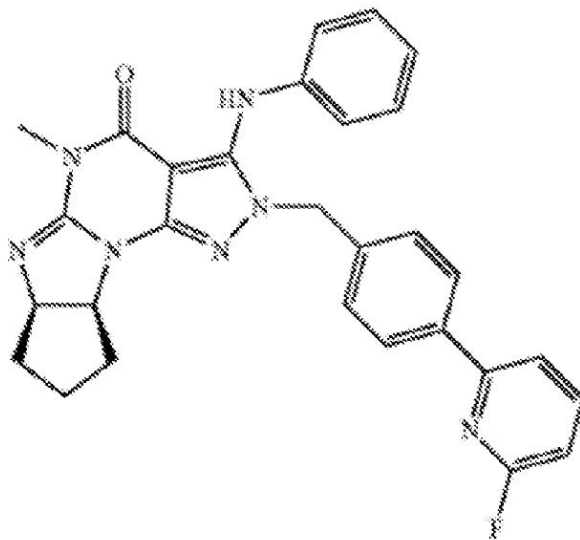
10

で示される化合物である、投与を提供する。

## 【 0 0 2 9】

一の実施態様では、本発明は、炎症または炎症関連疾患もしくは障害の治療または予防のための P D E 1 阻害剤の投与であって、該阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

## 【化 1 5】



20

で示される化合物である、投与を提供する。

## 【 0 0 3 0】

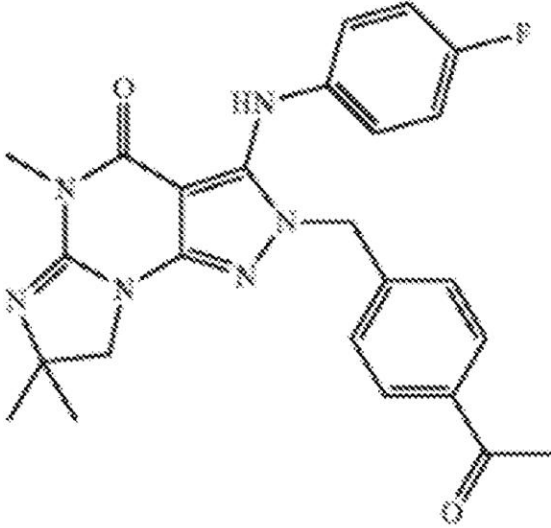
さらに別の実施態様では、本発明は、炎症または炎症関連疾患もしくは障害の治療または予防のための P D E 1 阻害剤の投与であって、該阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

30

40

50

## 【化 1 6】



10

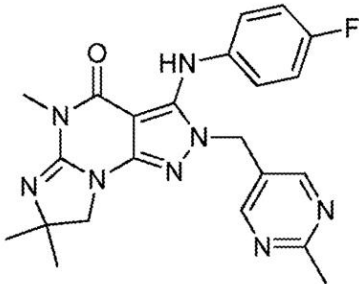
で示される化合物である、投与を提供する。

## 【 0 0 3 1】

さらに別の実施態様では、本発明は、炎症または炎症関連疾患もしくは障害の治療または予防のための P D E 1 阻害剤の投与であって、該阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

20

## 【化 1 7】



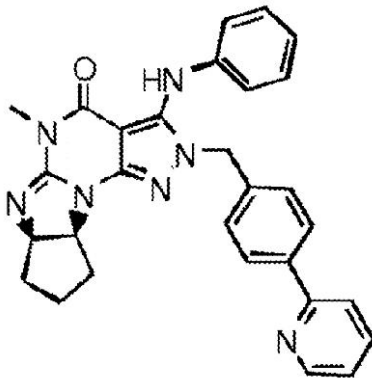
30

で示される化合物である、投与を提供する。

## 【 0 0 3 2】

さらに別の実施態様では、本発明は、炎症または炎症関連疾患もしくは障害の治療または予防のための P D E 1 阻害剤の投与であって、該阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

## 【化 1 8】



40

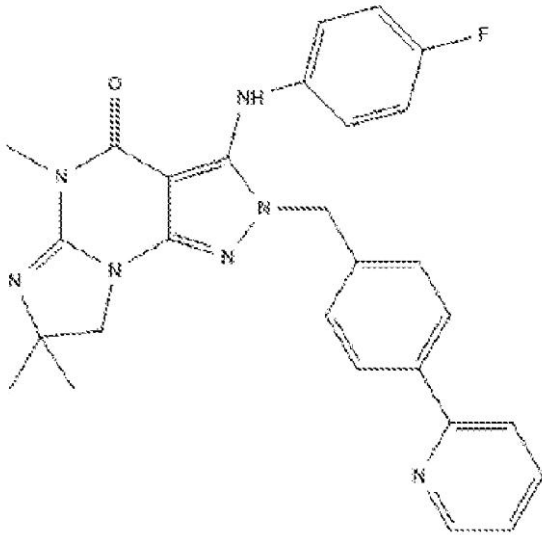
で示される化合物である、投与を提供する。

## 【 0 0 3 3】

50

さらに別の実施態様では、本発明は、炎症または炎症関連疾患もしくは障害の治療または予防のためのPDE1阻害剤の投与であって、該阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記：

【化19】



10

で示される化合物である、投与を提供する。

20

【0034】

一の実施態様では、上記の式（例えば、式I、Ia、II、III、IV、V、VIおよび/またはVII）のいずれかで示される選択的PDE1阻害剤は、cGMPのホスホジエステラーゼ媒介（例えばPDE1媒介、特にPDE1B媒介）加水分解を阻害する化合物であり、例えば、好ましい化合物は、遊離形態または塩形態で、固定化金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて、1 μM未満、好ましくは500 nM未満、好ましくは50 nM未満、好ましくは5 nM未満のIC<sub>50</sub>を有する。

【0035】

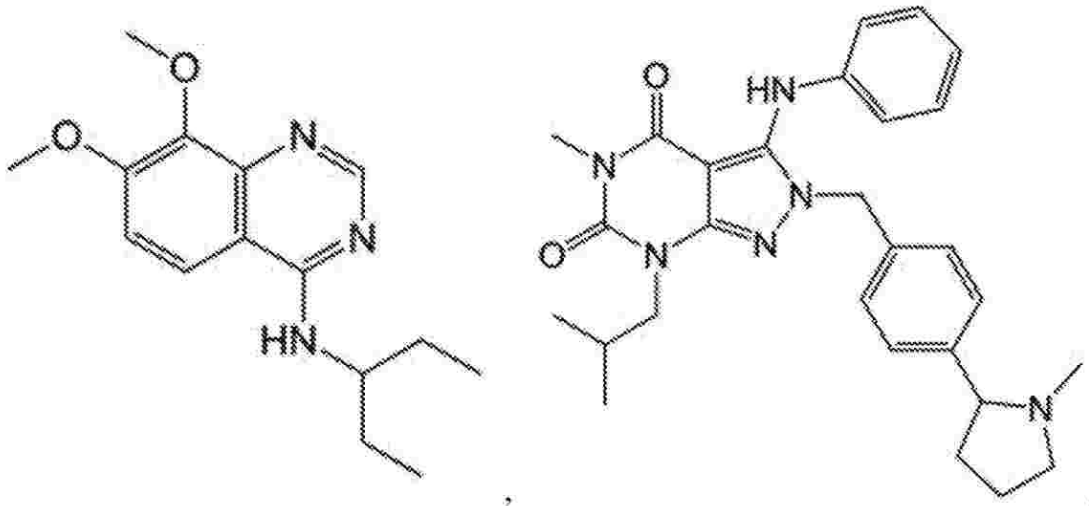
他の実施態様では、本発明は、癌または腫瘍から選択される状態の治療、腫瘍細胞の増殖、遊走および/または浸潤の阻害；ならびに/または神経膠腫の治療のためのPDE1阻害剤の投与であって、該阻害剤が、下記：

30

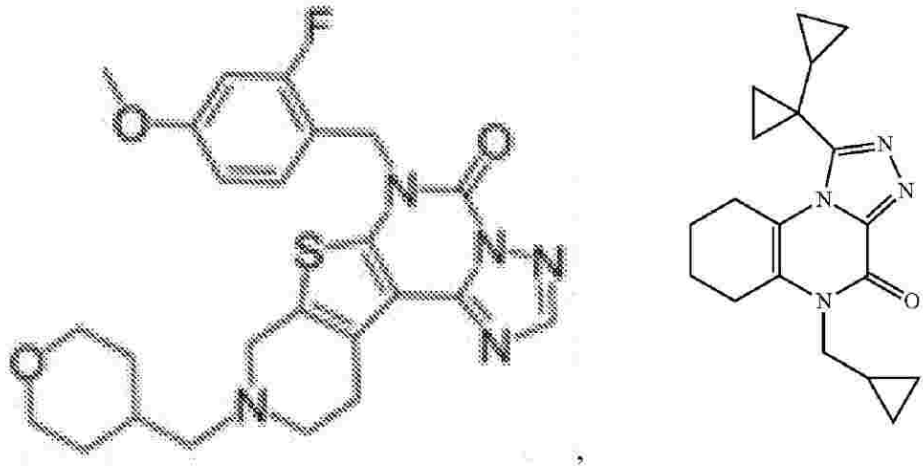
40

50

【化 2 0】

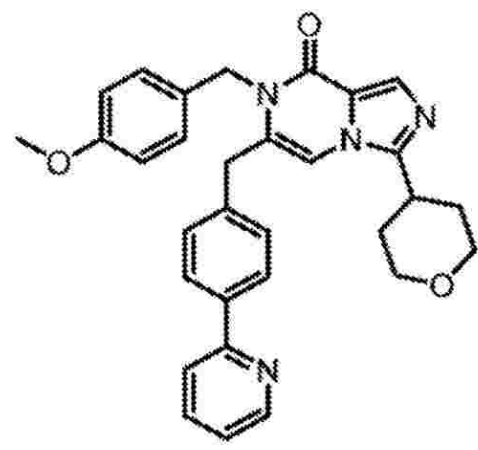


10



20

または



30

40

で示される化合物である、投与を提供する。

【 0 0 3 6】

本明細書で説明されている方法および治療における使用に適している P D E 1 阻害剤のさらなる例は、国際公開第 2 0 0 6 1 3 3 2 6 1 号 ( A 2 ) ; 米国特許第 8 , 2 7 3 , 7 5 0 号 ; 米国特許第 9 , 0 0 0 , 0 0 1 号 ; 米国特許第 9 , 6 2 4 , 2 3 0 号 ; 国際公開第 2 0 0 9 0 7 5 7 8 4 号 ( A 1 ) ; 米国特許第 8 , 2 7 3 , 7 5 1 号 ; 米国特許第 8 , 8 2 9 , 0 0 8 号 ; 米国特許第 9 , 4 0 3 , 8 3 6 号 ; 国際公開第 2 0 1 4 1 5 1 4 0 9 号 ( A 1 ) 、 米国特許第 9 , 0 7 3 , 9 3 6 号 ; 米国特許第 9 , 5 9 8 , 4 2 6 号 ; 米国特許第 9 , 5 5 6 , 1 8 6 号 ; 米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 2 3 1 9 9 4 号 ( A 1 ) 、 国際公開第 2 0 1 6 0 2

50

2893号(A1)および米国特許出願公開第2017/0226117号(A1)(それぞれ、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする)に見ることができる。

【0037】

本明細書で説明されている方法および治療における使用に適しているPDE1阻害剤のさらにさらなる例は、国際公開第2018007249号(A1);米国特許出願公開第2018/0000786号;国際公開第2015118097号(A1);米国特許第9,718,832号;国際公開第2015091805号(A1);米国特許第9,701,665号;米国特許出願公開第2015/0175584号(A1);米国特許出願公開第2017/0267664号(A1);国際公開第2016055618号(A1);米国特許出願公開第2017/0298072号(A1);国際公開第2016170064号(A1);米国特許出願公開第2016/0311831号(A1);国際公開第2015150254号(A1);米国特許出願公開第2017/0022186号(A1);国際公開第2016174188号(A1);米国特許出願公開第2016/0318939号(A1);米国特許出願公開第2017/0291903号(A1);国際公開第2018073251号(A1);国際公開第2017178350号(A1);米国特許出願公開第2017/0291901号(A1);国際公開第2018/115067号;米国特許出願公開第2018/0179200号(A);米国特許出願公開第20160318910号(A1);米国特許第9,868,741号;国際公開第2017/139186号(A1);国際公開第2016/040083号;米国特許出願公開第2017/0240532号;国際公開第2016033776号(A1);米国特許出願公開第2017/0233373号;国際公開第2015130568号;国際公開第2014159012号;米国特許第9,034,864号;米国特許第9,266,859号;国際公開第2009085917号;米国特許第8,084,261号;国際公開第2018039052号;米国特許出願公開第20180062729号;および国際公開第2019027783号(それぞれ、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする)に見ることができる。出典明示により本明細書の一部とされる文書の記載が本開示における記載と矛盾するか、または互換性がない場合には、本開示の記載が支配的であると理解すべきである。

10

20

【0038】

PDE1阻害剤および好適な使用方法のさらなる例は、国際出願第PCT/US2019/033941号および米国仮出願第62/789,499号(ともに、出典明示により本明細書の一部とする)に開示されている。

30

【0039】

別段の指定がない場合、または文脈から明らかでない場合、本明細書における以下の用語は、以下の意味を有する:

【0040】

(a) 「選択的PDE1阻害剤」とは、本明細書で用いられる場合、PDE1阻害が他のいずれものPDEアイソフォームの阻害よりも少なくとも100倍の選択性を有するPDE1阻害剤をいう。

【0041】

(b) 「アルキル」とは、本明細書で用いられる場合、飽和または不飽和炭化水素部分であり、好ましくは飽和であり、好ましくは1~6個の炭素原子を有しており、直鎖または分枝鎖であってよく、例えばハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで、モノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよい。

40

【0042】

(c) 「シクロアルキル」とは、本明細書で用いられる場合、飽和または不飽和非芳香族炭化水素部分であり、好ましくは飽和であり、好ましくは3~9個の炭素原子を含んでおり、それらのうち少なくともいくつかは非芳香族単環式または二環式または架橋の環状構造を形成しており、例えばハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで、置換されていてもよい。シクロアルキルがNおよびOおよび/または

50

S から選択される 1 個以上の原子を含んでいてもよい場合、該シクロアルキルはヘテロシクロアルキルであってもよい。

【0043】

(d) 「ヘテロシクロアルキル」とは、特記しない限り、飽和または不飽和非芳香族炭化水素部分であり、好ましくは飽和であり、好ましくは 3 ~ 9 個の炭素原子を含んでおり、それらのうち少なくともいくつかが非芳香族単環式または二環式または架橋の環状構造を形成しており、少なくとも 1 個の炭素原子が N、O または S に置き換わっており、ヘテロシクロアルキルは、例えばハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ヒドロキシまたはカルボキシで、置換されていてもよい。

【0044】

(e) 「アリール」とは、本明細書で用いられる場合、単環式または二環式芳香族炭化水素であり、好ましくはフェニルであり、例えばアルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらなるアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ピフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてもよい。

【0045】

(f) 「ヘテロアリール」とは、本明細書で用いられる場合、芳香環を構成する原子の 1 個以上が炭素ではなくて硫黄または窒素である芳香族部分であり、例えばピリジルまたはチアジアゾリルであり、例えばアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで、置換されていてもよい。

【0046】

本開示化合物、例えば、本明細書に記載されているような PDE 1 阻害剤は、遊離形態または塩形態で、例えば、酸付加塩として存在し得る。本明細書では、特記しない限り、「本開示化合物」などの文言は、何らかの形態、例えば遊離形態または酸付加塩形態の化合物、または化合物が酸性置換基を含有する場合には塩基付加塩形態の化合物を包含すると解されるべきである。本開示化合物は、医薬品としての使用を意図しているので、薬学的に許容される塩が好ましい。医薬用途に適さない塩は、例えば遊離の本開示化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の単離または精製に有用であり得、したがって、該塩も包含される。

【0047】

本開示化合物は、場合によっては、プロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグ形態は、体内で本開示化合物に変換される化合物である。例えば、本開示化合物がヒドロキシ置換基またはカルボキシ置換基を含有する場合、これらの置換基は、生理学的に加水分解可能で許容されるエステルを形成し得る。本明細書で用いる場合、「生理学的に加水分解可能で許容されるエステル」とは、生理学的条件下で加水分解可能であり、自体が投与されるべき用量で生理学的に許容される酸（ヒドロキシ置換基を有する本開示化合物の場合）またはアルコール（カルボキシ置換基を有する本開示化合物の場合）を生成する、本開示化合物のエステルを意味する。したがって、本開示化合物がヒドロキシ基を含有する場合、例えば化合物 - OH である場合、該化合物のアシルエステルプロドラッグ、すなわち、化合物 - O - C(O) - C<sub>1-4</sub>アルキルは、体内で加水分解して、一方では生理学的に加水分解可能なアルコール（化合物 - OH）を形成し、他方では酸（例えば、HOC(O) - C<sub>1-4</sub>アルキル）を形成することができる。別法として、本開示化合物がカルボン酸を含有する場合、例えば化合物 - C(O)OH である場合、該化合物の酸エステルプロドラッグ、化合物 - C(O)O - C<sub>1-4</sub>アルキルは、加水分解して、化合物 - C(O)OH および HO - C<sub>1-4</sub>アルキルを形成することができる。したがって、理解されるように、この用語は、慣用の医薬プロドラッグ形態を包含する。

【0048】

別の実施態様では、本開示は、さらに、各々遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、PDE 1 阻害剤を抗腫瘍剤と併せて、薬学的に許容される担体と混合して含む医薬組成物を提供する。用語「併用」とは、本明細書で用いられる場合、PDE 1 阻害剤と抗腫

10

20

30

40

50

瘍剤との同時 (simultaneous)、連続 (sequential) または同時期 (contemporaneous) 投与を包含する。別の実施態様では、別の実施態様では、本開示は、このような化合物を含有する医薬組成物を提供する。いくつかの実施態様では、PDE 1 阻害剤と抗腫瘍剤の併用は、抗腫瘍剤を単独の単剤療法として投与した場合に有効であるよりも低い用量で投与することができる。

【0049】

本開示化合物を使用する方法

別の実施態様では、本願は、結腸癌の治療方法であって、該治療を必要とする対象体に、PDE 1 阻害剤 (すなわち、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI および / または VII による PDE 1 阻害剤) の薬学的に許容される量を投与することを含み、方法 (方法 1) を提供する。

10

【0050】

1.1 結腸癌が結腸直腸癌である、方法 1。

【0051】

1.2 さらに、該患者に抗腫瘍剤を投与する工程を含む、いずれかの上記方法。

【0052】

1.3 抗腫瘍剤が PDE 1 阻害剤と同時的に (concurrently) 投与される、方法 1.2。

【0053】

1.4 抗腫瘍剤が PDE 1 阻害剤の投与前に投与される、方法 1.2。

【0054】

1.5 抗腫瘍剤が PDE 1 阻害剤の投与後に投与される、方法 1.2。

20

【0055】

1.6 PDE 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法とともに投与される、上記方法のいずれか。

【0056】

1.7 PDE 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法と同時に投与される、上記方法のいずれか。

【0057】

1.8 PDE 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法の前に投与される、上記方法のいずれか。

30

【0058】

1.9 PDE 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法の後に投与される、上記方法のいずれか。

【0059】

1.10 PDE 1 阻害剤が、抗腫瘍剤、化学療法剤、遺伝子療法剤および / または免疫学的治療と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

【0060】

1.11 PDE 1 阻害剤の投与が、結腸癌において、アポトーシス細胞死、遊走の阻害、転移の阻害、および / または炎症の軽減のうち 1 つ以上を誘発するのに有効である、上記方法のいずれか。

40

【0061】

1.12 PDE 1 阻害剤が、抗腫瘍剤、化学療法剤、遺伝子療法剤、免疫学的治療、コルチコステロイド、および / または抗ヒスタミン剤と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

【0062】

1.13 結腸癌が PDE によって媒介される、上記方法のいずれか。

【0063】

1.14 結腸癌が PDE 1 によって媒介される、上記方法のいずれか。

【0064】

1.15 結腸癌が PDE 1C によって媒介される、上記方法のいずれか。

50

【 0 0 6 5 】

1.16 結腸癌がカルシウム / カルモジュリン制御の喪失を特徴とする、上記方法のいずれか。

【 0 0 6 6 】

1.17 対象体がヒトである、上記方法のいずれか。

【 0 0 6 7 】

本開示は、さらに、結腸癌の治療方法において用いるための、例えば方法 1 以降のいずれかにおいて用いるための P D E 1 阻害剤を提供する。

【 0 0 6 8 】

本開示は、さらに、結腸癌の治療方法において用いるための医薬、例えば方法 1 以降のいずれかにおいて用いるための医薬の製造における P D E 1 阻害剤の使用を提供する。

10

【 0 0 6 9 】

本発明は、さらに、P D E 1 阻害剤、例えば式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I および / または V I I で示される化合物のいずれかを含む、方法 1 以降のいずれかにおいて用いるための医薬組成物を提供する。

【 0 0 7 0 】

別の実施態様では、本願は、結腸における癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および / または浸潤を阻害する方法であって、該阻害を必要とする対象体に、P D E 1 阻害剤 (すなわち、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I および / または V I I による P D E 1 阻害剤) の薬学的に許容される量を投与することを含む、方法 (方法 2) を提供する。

20

【 0 0 7 1 】

2.1 該方法が、癌性または腫瘍性の細胞の増殖を阻害するためのものである、方法 2。

【 0 0 7 2 】

2.2 対象体が結腸癌に罹患している、いずれかの上記方法。

【 0 0 7 3 】

2.3 対象体が結腸直腸癌に罹患している、いずれかの上記方法。

【 0 0 7 4 】

2.4 さらに、該患者に抗腫瘍剤を投与する工程を含む、いずれかの上記方法。

【 0 0 7 5 】

2.5 抗腫瘍剤が P D E 1 阻害剤と同時的に (concurrently) 投与される、方法 2.4。

30

【 0 0 7 6 】

2.6 抗腫瘍剤が P D E 1 阻害剤の投与前に投与される、方法 2.4。

【 0 0 7 7 】

2.7 抗腫瘍剤が P D E 1 阻害剤の投与後に投与される、方法 2.4。

【 0 0 7 8 】

2.8 P D E 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法とともに投与される、上記方法のいずれか。。

【 0 0 7 9 】

2.9 P D E 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法と同時に投与される、上記方法のいずれか。

40

【 0 0 8 0 】

2.10 P D E 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法の前に投与される、上記方法のいずれか。

【 0 0 8 1 】

2.11 P D E 1 阻害剤、および場合によっては抗腫瘍剤が、放射線療法または化学療法の後に投与される、上記方法のいずれか。

【 0 0 8 2 】

2.12 P D E 1 阻害剤が、抗腫瘍剤、化学療法剤、遺伝子療法剤および / または免疫学的治療と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

【 0 0 8 3 】

50

2.13 PDE1阻害剤が、抗腫瘍剤、化学療法剤、遺伝子療法剤、免疫学的治療、コルチコステロイド、および/または抗ヒスタミン剤と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

【0084】

2.14 結腸における癌性または腫瘍性の細胞がPDEによって媒介される、上記方法のいずれか。

【0085】

2.15 結腸における癌性または腫瘍性の細胞がPDE1によって媒介される、上記方法のいずれか。

【0086】

2.16 結腸における癌性または腫瘍性の細胞がPDE1Cによって媒介される、上記方法のいずれか。

【0087】

2.17 さらに、発現したPDE1における対象体のカルシウム/カルモジュリン感受性の程度、環状ヌクレオチドレベルの回復、PDE1のRNA発現、またはPDE1遺伝子の変異を評価する工程を含む、上記方法のいずれか。

【0088】

2.18 対象体がヒトである、上記方法のいずれか。

【0089】

本開示は、さらに、癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤を阻害するための方法において用いるための、例えば方法2以降のいずれかにおいて用いるためのPDE1阻害剤を提供する。

【0090】

本開示は、さらに、癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤を阻害する方法において用いるための医薬、例えば方法2以降のいずれかにおいて用いるための医薬の製造におけるPDE1阻害剤の使用を提供する。

【0091】

本発明は、さらに、PDE1阻害剤、例えば式I、Ia、II、III、IV、V、VIおよび/またはVIIで示される化合物のいずれかを含む、方法2以降のいずれかにおいて用いるための医薬組成物を提供する。

【0092】

別の実施態様では、本願は、癌または腫瘍癌から選択される状態の治療方法であって、該治療を必要とする対象体に、PDE1阻害剤(すなわち、式I、Ia、II、III、IV、V、VIおよび/またはVIIによるPDE1阻害剤)の薬学的に許容される量およびチェックポイント阻害剤を投与することを含む、方法(方法3)を提供する。

【0093】

3.1 癌が結腸癌である、方法3。

【0094】

3.2 癌が結腸直腸癌である、いずれかの上記方法。

【0095】

3.3 PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、放射線療法または化学療法とともに投与される、上記方法のいずれか。

【0096】

3.4 PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、放射線療法または化学療法と同時に投与される、上記方法のいずれか。

【0097】

3.5 PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、放射線療法または化学療法の前に投与される、上記方法のいずれか。

【0098】

3.6 PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、放射線療法または化学療法の後

10

20

30

40

50

に投与される、上記方法のいずれか。

【0099】

3.7 PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、抗腫瘍剤、化学療法剤、遺伝子療法剤および/または免疫学的治療と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

【0100】

3.8 PDE1阻害剤の投与が、結腸癌において、アポトーシス細胞死、遊走の阻害、転移の阻害、および/または炎症の軽減のうち1つ以上を誘発するのに有効である、上記方法のいずれか。

【0101】

3.9 PDE1阻害剤が、抗腫瘍剤、化学療法剤、遺伝子療法剤、免疫学的治療、コルチコステロイド、および/または抗ヒスタミン剤と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

10

【0102】

3.10 結腸癌がPDEによって媒介される、上記方法のいずれか。

【0103】

3.11 結腸癌がPDE1によって媒介される、上記方法のいずれか。

【0104】

3.12 結腸癌がPDE1Cによって媒介される、上記方法のいずれか。

【0105】

3.13 チェックポイント阻害剤が、CTLA-4、PD-1および/またはPD-L1の阻害剤である、上記方法のいずれか。

20

【0106】

3.14 チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、スパルタリズマブ、またはそれらの組み合わせから選択される、上記方法のいずれか。

【0107】

3.15 結腸癌がカルシウム/カルモジュリン制御の喪失を特徴とする、上記方法のいずれか。

【0108】

3.16 対象体がヒトである、上記方法のいずれか。

【0109】

3.17 PDE1阻害剤が、単球および/またはマクロファージの腫瘍関連微小環境への浸潤を減少させるのに十分な量で投与される、上記方法のいずれか。

30

【0110】

3.18 PDE1阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、単球および/またはマクロファージの腫瘍関連微小環境への浸潤を減少させるのに、および/または、ナチュラルキラー細胞およびCD4<sup>+</sup> T細胞(すなわち、TNF産生CD4<sup>+</sup> T細胞)の腫瘍関連微小環境への浸潤を増加させるのに、十分な量と一緒に投与される、上記方法のいずれか。

【0111】

3.19 PDE1阻害剤が、約1~1000mg/kg、例えば約250~750mg/kg、例えば約400~600mg/kg、例えば約500mg/kgの量で投与される、上記方法のいずれか。

40

【0112】

本開示は、さらに、癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤を阻害するための方法において用いるための、例えば方法3以降のいずれかにおいて用いるための、PDE1阻害剤を提供する。

【0113】

本開示は、さらに、癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤を阻害する方法において用いるための医薬、例えば、方法3以降のいずれかにおいて用いるための医薬の製造におけるPDE1阻害剤の使用を提供する。

【0114】

50

本発明は、さらに、PDE1阻害剤、例えば、式I、Ia、II、III、IV、V、VIおよび/またはVIIで示される化合物のいずれかを含む、方法3以降のいずれかにおいて用いるための医薬組成物を提供する。

【0115】

いくつかの実施態様では、医薬組成物は、1つ以上の、抗腫瘍薬、例えば、種々のタイプの癌および/または腫瘍を治療または排除するのに効果があることが知られている薬物と組み合わせて投与される。抗腫瘍薬の非限定的な例は下記のものである：アベマシクリブ、酢酸アピラテロン、アビトレキサート(Abitrexate)(メトトレキサート)、アブラキサン(パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、アカラブルチニブ、AC-T、アドセトリス(ブレンツキシマブベドチン)、ADE、Ado-トラスツズマブエムタンシン、アドリアマイシン(ドキシソルピシン塩酸塩)、ジマレイン酸アフアチニブ、アフィニトール(エベロリムス)、アキンゼオ(Akynzeo)(ネツピタント/パロノセトロン塩酸塩)、アルダラ(Aldara)(イミキモド)、アルデスロイキン、アレセンサ(アレクチニブ)、アレクチニブ、アレムツズマブ、アリムタ(ペメトレキセドニナトリウム)、アリコパ(Aliqopa)(コパンリシブ塩酸塩)、注射用アルケラン(メルファラン塩酸塩)、アルケラン錠(メルファラン)、アロキシ(パロノセトロン塩酸塩)、アルンプリグ(ブリグチニブ)、アンボクロリン(Ambochlorin)(クロラムブシル)、アンボクロリン(Amboclorin)(クロラムブシル)、アミホスチン、アミノレプリン酸、アナストロゾール、アプレピタント、アレディア、パミドロン酸ニナトリウム)、アリミデックス(アナストロゾール)、アロマシン(エキセメスタン)、アラノンジー(ネララビン)、三酸化ヒ素、アーゼラ(オフアツムマブ)、黒脚病菌由来アスパラギナーゼ(Asparaginase Erwinia chrysanthemi)、アテゾリズマブ、アバスチン(ベバシズマブ)、アベルマブ、アキシカブタゲンシロロイセル、アキシチニブ、アザシチジン、パベンチオ(アベルマブ)、BEACOPP、ベセナム(Becenium)(カルムスチン)、ベレオダック(Beleodaq)(ベリノスタット)、ベリノスタット、ベンダムスチン塩酸塩、BEP、ベスポンサ(イノツズマブオゾガマイシン)、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、BiCNU(カルムスチン)、プレオマイシン、プリナツモマブ、ピーリンサイト(プリナツモマブ)、ボルテゾミブ、ボシュリフ(ボスチニブ)、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブリグチニブ、BuMe1、ブスルファン、ブスルフェクス(ブスルファン)、カバジタキセル、カボメティクス(カボザンチニブS-リンゴ酸塩)、カボザンチニブS-リンゴ酸塩、CAF、カルケンス(アカラブルチニブ)、キャンパス(Campath)(アレムツズマブ)、カンプトサル(イリノテカン塩酸塩)、カペシタピン、CAPOX、カラック(Carac)(フルオロウラシル-局所用)、カルボプラチン、カルボプラチン-タキソール、カルフィルゾミブ、カルムブリス(Carmubris)(カルムスチン)、カルムスチン、カルムスチン留置用剤、コソデックス(ピカルタミド)、CEM、セリチニブ、セルピジン(ダウノルピシン塩酸塩)、サーバリックス(組換えHPV二価ワクチン)、セツキシマブ、CEV、クロラムブシル、クロラムブシル-プレドニゾン、CHOP、シスプラチン、クラドリピン、クラフェン(Clafen)(シクロホスファミド)、クロファラビン、クロファレックス(Clofarex)(クロファラビン)、クロラル(Clolar)(クロファラビン)、CMF、コビメチニブ、コメトリック(Cometriq)(カボザンチニブS-リンゴ酸塩)、コパンリシブ塩酸塩、COPDAC、COPP、COPP-ABV、コスメゲン(ダクチノマイシン)、コテリック(Cotellic)(コビメチニブ)、クリゾチニブ、CVP、シクロホスファミド、サイフォス(Cyfos)(イホスファミド)、サイラムザ(ラムシルマブ)、シタラビン、シタラビンリポソーム、サイトサル-U(シタラビン)、シトキサン(シクロホスファミド)、ダブルフェニブ、ダカルバジン、ダコジェン(Dacogen)(デシタピン)、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダラザレックス(ダラツムマブ)、ダサチニブ、ダウノルピシン塩酸塩、ダウノルピシン塩酸塩・シタラビンリポソーム、デシタピン、デフィプロチドナトリウム、デファイテリオ(デフィプロチドナトリウム)、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デポサイト(シタラビンリポソーム)、デキサメタゾン

10

20

30

40

50

、デクスラゾキサラン塩酸塩、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドキシル（ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム）、ドキシソルピシン塩酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム、D o x - S L（ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム）、D T I C - D o m e（ダカルバジン）、デュルバルマブ、エフデックス（Efudex）（フルオロウラシル - 局所用）、エリテック（Elitek）（ラスブリカーゼ）、エレンス（Ellence）（エピルピシン塩酸塩）、エロツズマブ、エロキサチン（Eloxatin）（オキサリプラチン）、エルトロンボバグオラミン、イメンド（アプレピタント）、エムプリシティ（エロツズマブ）、エナシデニブメシル酸塩、エンザルタミド、エピルピシン塩酸塩、E P O C H、アービタックス（セツキシマブ）、エリブリンメシル酸塩、エリベッジ（ピスモデギブ）、エルロチニブ塩酸塩、アーウィナーゼ（黒脚病菌由来アスパラギナーゼ（Asparaginase Erwinia chrysanthemi））、エチオール（アミホスチン）、エトポホス（Etopophos）（エトポシドリン酸塩）、エトポシド、エトポシドリン酸塩、エバセト（Evacet）（ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム）、エベロリムス、エビスタ（ラロキシフェン塩酸塩）、エボメラ（Evomela）（メルファラン塩酸塩）、エキセメスタン、5 - F U（フルオロウラシル注射剤）、5 - F U（フルオロウラシル - 局所用）、フェアストン（トレミフェン）、ファリーダック（パノピノスタット）、フェソロデックス（フルベストラント）、F E C、フェマーラ（レトロゾール）、フィルグラスチム、フルダラ（フルダラビンリン酸塩）、フルダラビンリン酸塩、フルオロプレックス（Fluoroplex）（フルオロウラシル - 局所用）、フルオロウラシル注射剤、フルオロウラシル - 局所用、フルタミド、フォレックス（Folex）（メトトレキサート）、フォレックス（Folex）P F S（メトトレキサート）、フォルフィリ、フォルフィリ - ベバシズマブ、フォルフィリ - セツキシマブ、フォルフィリノックス、フォルフォックス、フォロチン（プララトレキサート）、F U - L V、フルベストラント、ガーダシル（組換えHPV四価ワクチン）、ガーダシル9（組換えHPV九価ワクチン）、ガザイバ（オビヌツズマブ）、ゲフィチニブ、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジェムザール（ゲムシタピン塩酸塩）、ジオトリフ（Gilotrif）（ジマレイン酸アファチニブ）、グリベック（イマチニブメシル酸塩）、ギリアデル（カルムスチン留置用剤）、ギリアデルウエハー（カルムスチン留置用剤）、グルカルピダーゼ、ゴセレリン酢酸塩、ハラヴェン（エリブリンメシル酸塩）、ヘマンジオール（プロプラノロール塩酸塩）、ハーセプチン（トラスツズマブ）、組換えHPV二価ワクチン、組換えHPV九価ワクチン、組換えHPV四価ワクチン、ハイカムチン（トポテカン塩酸塩）、ハイドレア（ヒドロキシ尿素）、ヒドロキシ尿素、Hyper - C V A D、イブランス（パルボシクリブ）、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、I C E、アイクルシグ（ポナチニブ塩酸塩）、イダマイシン（イダルピシン塩酸塩）、イダルピシン塩酸塩、イデラリシブ、アイディハイファ（Idhifa）（エナシデニブメシル酸塩）、アイフェックス（Ifex）（イホスファミド）、イホスファミド、イホスファミダム（Ifosfamidum）（イホスファミド）、I L - 2（アルデスロイキン）、イマチニブメシル酸塩、イムブルピカ（イブルチニブ）、イミフィンジ（デュルバルマブ）、イミキモド、イムリジック（Imlygic）（タリモジーン・ラハーパレプベック）、インライタ（アキシチニブ）、イノツズマブオゾガマイシン、組換えインターフェロン 2 b、インターロイキン2（アルデスロイキン）、イントロンA（組換えインターフェロン 2 b）、イピリムマブ、イレッサ（ゲフィチニブ）、イリノテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩リポソーム、イストダックス（ロミデプシン）、イクサベピロン、イクサゾミブクエン酸エステル、イグゼンプラ（イクサベピロン）、ジャカフィ（Jakafi）（ルキソリチニブリン酸塩）、J E B、ジェブタナ（カバジタキセル）、カドサイラ（Ado - トラスツズマブエムタンシン）、ケオキシフェン（Keoxifene）（ラロキシフェン塩酸塩）、ケピバンス（パリフェルミン）、キイトルーダ（ペムプロリズマブ）、キスカリ（Kisqali）（リボシクリブ）、キムリア（チサゲンレクルユーセル）、カイプロリス（カルフィルゾミブ）、ランレオチド酢酸塩、ラパチニブニトシル酸塩、ラルトルボ（Lartruvo）（オララツマブ）、レナリドミド、レンパチニブメシル酸塩、レンビマ（レンパチニブメシル酸塩）、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、ロイケラン（クロラムブシル）

10

20

30

40

50

、リユープロリド酢酸塩、ロイスタチン（クラドリピン）、レブラン（Levulan）（アミノレブリン酸）、リンホルジン（Linfolizin）（クロラムブシル）、リポドックス（LipoDox）（ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム）、ロムスチン、ロンサーフ（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩）、リユーブロン（リユープロリド酢酸塩）、リユーブロンデポー（リユープロリド酢酸塩）、リユーブロンデポー Ped（リユープロリド酢酸塩）、リムパーザ（オラパリブ）、マルキボ（Marqibo）（ピンクリスチン硫酸塩リポソーム）、マチュラン（Matulane）（プロカルバジン塩酸塩）、メクロレタミン塩酸塩、メゲストロール酢酸エステル、メキニスト（トラメチニブ）、メルファラン、メルファラン塩酸塩、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス（Mesnex）（メスナ）、メタゾラストン（Methazolastone）（テモゾロミド）、メトトレキサート、メトトレキサート LPF（メトトレキサート）、メチルナルトレキソン臭化物、メキサート（Mexate）（メトトレキサート）、メキサート（Mexate）- AQ（メトトレキサート）、ミドスタウリン、マイトマイシン C、ミトキサントロン塩酸塩、ミトジトレックス（Mitozytrex）（マイトマイシン C）、MOPP、モゾビル（プレリキサホル）、ムスタルゲン（Mustargen）（メクロレタミン塩酸塩）、ムタマイシン（Mutamycin）（マイトマイシン C）、ミレラン（ブスルファン）、マイロサル（Mylosar）（アザシチジン）、マイロターグ（ゲムツズマブオゾガマイシン）、ナノ粒子パクリタキセル（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、ナベルピン（ビノレルピン酒石酸塩）、ネシツムマブ、ネララビン、ネオサル（Neosar）（シクロホスファミド）、ネラチニブマレイン酸塩、ネルリンクス（Nerlynx）（ネラチニブマレイン酸塩）、ネツピタント/パロノセトロン塩酸塩、ニューラスタ（ペグフィルグラスチム）、ニューボジェン（フィルグラスチム）、ネクサバル（ソラフェニブトシル酸塩）、ニランドロン（Nilandron）（ニルタミド）、ニロチニブ、ニルタミド、ニンラーロ（イキサゾミブクエン酸エステル）、ニラパリブトシル酸塩一水和物、ニボルマブ、ノルバデックス（タモキシフェンクエン酸塩）、Nプレート（Nplate）（ロミプロスチム）、オビヌツズマブ、オドムゾ（Odomzo）（ソニデギブ）、OEP A、オファツムマブ、OFF、オラパリブ、オララツマブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オンカスパー（Oncaspar）（ペグアスパルガーゼ（Pegaspagase））、オندانセトロン塩酸塩、オニバイド（イリノテカン塩酸塩リポソーム）、オンタック（Ontak）（デニロイキンジフチトクス）、オブジーボ（ニボルマブ）、OPPA、オシメルチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、PAD、パルボシクリブ、パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩・ネツピタント、パミドロン酸二ナトリウム、パニツムマブ、パノビノスタット、パラプラット（Paraplat）（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、パゾパニブ塩酸塩、PCV、PEB、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2b、ペグイントロン（PEG-Intron）（ペグインターフェロン 2b）、ペムプロリズマブ、ペメトレキセド二ナトリウム、パージェタ（ペルツズマブ）、ペルツズマブ、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール - AQ（シスプラチン）、プレリキサホル、ポマリドミド、ポマリスト（ポマリドミド）、ポナチニブ塩酸塩、ポートラーザ（ネシツムマブ）、プララトレキサート、ブレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、プロロイキン（Proleukin）（アルデスロイキン）、プロリア（デノスマブ）、プロマクタ（エルトロンボパグオラミン）、プロプラノロール塩酸塩、プロベンジ（シプロイセル T）、プリントール（Purinethol）（メルカプトプリン）、プリキサン（Purixan）（メルカプトプリン）、塩化ラジウム 223、ラロキシフェン塩酸塩、ラムシルマブ、ラスブリカーゼ、R-CHOP、R-CVP、組換えヒトパピローマウイルス（HPV）二価ワクチン、組換えヒトパピローマウイルス（HPV）九価ワクチン、組換えヒトパピローマウイルス（HPV）四価ワクチン、組換えインターフェロン 2b、レゴラフェニブ、レリストール（メチルナルトレキソン臭化物）、R-EPOCH、レブラミド（レナリドミド）、リウマトレックス（メトトレキサート）、リボシクリブ、R-ICE、リツキサン（リツキシマブ）、リツキサン・ハイセラ（リツキシマブ・ヒトヒアルロニダーゼ）、リツキシマブ、リツキシマブ・ヒトヒアルロニダーゼ、ロラピタント塩酸塩

10

20

30

40

50

、ロミデプシン、ロミプロスチム、ルビドマイシン（ダウノルピシン塩酸塩）、ルブラカ（Rubraca）（ルカパリブカンシル酸塩（Rucaparib Camsylate））、ルカパリブカンシル酸塩（Rucaparib Camsylate）、ルキソリチニブリン酸塩、リダプト（Rydapt）（ミドスタウリン）、スクレロゾール胸膜内エアゾール（Sclerosol Intrapleural Aerosol）（タルク）、シルツキシマブ、シプロイセルT、ソマチュリンデポー（ランレオチド酢酸塩）、ソニデギブ、ソラフェニブトシル酸塩、スプリセル（ダサチニブ）、STANFORD V、滅菌タルク粉末（タルク）、ステリタルク（Steritalc）（タルク）、スチバーガ（レゴラフェニブ）、スニチニブリンゴ酸塩、スーテント（スニチニブリンゴ酸塩）、シラトロン（Sylatron）（ペグインターフェロン 2b）、シルバント（Sylvant）（シルツキシマブ）、シンリボ（Synribo）（オマセタキシン・メペサクシネート）、タブロイド（Tabloid）（チオグアニン）、TAC、タフィンラー（ダブラフェニブ）、タグリッソ（オシメルチニブ）、タルク、タリモジーン・ラハーパレブベック、タモキシフェンクエン酸塩、タラビンPFS（Tarabine PFS）（シタラビン）、タルセバ（エルロチニブ塩酸塩）、タルグレチン（ベキサロテン）、タシグナ（ニロチニブ）、タキソール（パクリタキセル）、タキソテール（ドセタキセル）、テセントリク（アテゾリズマブ）、テモダール（Temodar）（テモゾロミド）、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、タロミド（Thalomid）（サリドマイド）、チオグアニン、チオテバ、チサゲンレクルユーセル、Tolak（フルオロウラシル - 局所用）、トポテカン塩酸塩、トレミフェン、トリーセル（テムシロリムス）、トテクト（Totect）（デクスラゾキサン塩酸塩）、TPF、トラベクテジン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレアンダ（ベンダムスチン塩酸塩）、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、トリセノックス（三酸化ヒ素）、タイケルブ（ラパチニブニトシル酸塩）、ユニツキシシン（ジヌツキシマブ）、ウリジントリアセテート、VAC、バルルピシン、バルスター（Valstar）（バルルピシン）、バンデタニブ、VAMP、バルビ（Varubi）（ロラピタント塩酸塩）、ベクチビックス（Vectibix）（パニツムマブ）、VelIP、ベルバン（Velban）（ピンブラスチン硫酸塩）、ベルケイド（ボルテゾミブ）、ベルサル（Velsar）（ピンブラスチン硫酸塩）、ベムラフェニブ、ベネクレスタ（ベネトクラクス）、ベネトクラクス、ベージニオ（アベマシクリブ）、ピアデュール（Viadur）（リュープロリド酢酸塩）、ビダーザ（アザシチジン）、ピンブラスチン硫酸塩、ピンカサルPFS（Vincasar PFS）（ピンクリスチン硫酸塩）、ピンクリスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩リポソーム、ピノレルピン酒石酸塩、VIIP、ピスモデギブ、ピストガード（Vistogard）（ウリジントリアセテート）、ボラキサゼ（Voraxaze）（グルカルピダーゼ）、ポリノスタット、ヴォトリエント（パゾパニブ塩酸塩）、ヴィキセオス（ダウノルピシン塩酸塩・シタラビンリポソーム）、ウェルコボリン（Wellcovorin）（ロイコボリンカルシウム）、ザーコリ（クリゾチニブ）、ゼローダ（カペシタピン）、XELIRI、XELOX、イクスゲバ（Xgeva）（デノスマブ）、ゾーフィゴ（塩化ラジウム223）、イクスタンジ（エンザルタミド）、ヤーボイ（イピリムマブ）、イエスカルタ（アキシカブタゲンシロロイセル）、ヨンデルリス（トラベクテジン）、ザルトラップ（Ziv - アフリベルセプト）、ザルキシオ（Zarxio）（フィルグラスチム）、ゼジューラ（ニラパリブトシル酸塩一水和物）、ゼルボラフ（ベムラフェニブ）、ゼヴァリン（イブリツモマブチウキセタン）、ジンカード（Zinecard）（デクスラゾキサン塩酸塩）、Ziv - アフリベルセプト、ゾフラン（オندانセトロン塩酸塩）、ゾラデックス（ゴセレリン酢酸塩）、ゾレドロン酸、ゾリンザ（ポリノスタット）、ゾメタ（ゾレドロン酸）、ザイデリグ（Zydelig）（イデラリシブ）、ジカディア（セリチニブ）、ザイティガ（酢酸アピラテロン）。

【0116】

本明細書で用いられる場合、「抗腫瘍剤」という用語は、癌または腫瘍の形成または増殖を防止または阻害するのに有効な化学剤または化学薬物をいうと解される。本明細書で論じられている抗腫瘍剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然産物、ホルモン、および/または抗体を包含し得る。腫瘍または癌の治療は、体内での癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤の制限、または、該癌または腫瘍に関連する症状の制限を含

10

20

30

40

50

み得る。本明細書で用いられる場合、抗腫瘍剤は、抗癌剤を包含し、そうでなければ同義であると解される。

【0117】

本開示化合物の製造方法

本開示 P D E 1 阻害剤およびそれらの薬学的に許容される塩は、米国特許第 8,273,750 号、米国特許出願公開第 2006/0173878 号、米国特許第 8,273,751 号、米国特許出願公開第 2010/0273753 号、米国特許第 8,697,710 号、米国特許第 8,664,207 号、米国特許第 8,633,180 号、米国特許第 8,536,159 号、米国特許出願公開第 2012/0136013 号、米国特許出願公開第 2011/0281832 号、米国特許出願公開第 2013/0085123 号、米国特許出願公開第 2013/0324565 号、米国特許出願公開第 2013/0338124 号、米国特許出願公開第 2013/0331363 号、国際公開第 2012/171016 号、および国際公開第 2013/192556 号に記載および例示されているような方法を用いて、また、それらと同様の方法によって、また、化学技術分野で既知の方法によって、製造され得る。このような方法としては、下記の方法が挙げられるが、これらに限定されない。これらのプロセスの出発物質は、市販されていない場合には、既知の化合物の合成方法と同様または類似の技術を用いる化学技術から選択される手順によって製造され得る。

10

【0118】

種々の P D E 1 阻害剤およびそれらのための出発物質は、米国特許出願公開第 2008-0188492 号 (A1)、米国特許出願公開第 2010-0173878 号 (A1)、米国特許出願公開第 2010-0273754 号 (A1)、米国特許出願公開第 2010-0273753 号 (A1)、国際公開第 2010/065153 号、国際公開第 2010/065151 号、国際公開第 2010/065151 号、国際公開第 2010/065149 号、国際公開第 2010/065147 号、国際公開第 2010/065152 号、国際公開第 2011/153129 号、国際公開第 2011/133224 号、国際公開第 2011/153135 号、国際公開第 2011/153136 号、国際公開第 2011/153138 号に記載されている方法を使用して製造することができる。本明細書で引用されている参考文献はすべて、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。

20

30

【0119】

さらなる P D E 1 阻害剤および関連方法は、米国仮出願第 62/833,481 号 (出典明示によりその全体として本明細書の一部とする) に開示されている。さらなる関連 P D E 1 阻害剤および関連方法は、国際公開第 2018/049417 号 (出典明示によりその全体として本明細書の一部とする) に開示されている。

【0120】

本開示化合物には、それらのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびラセミ体、ならびにそれらの多形体、水和物、溶媒和物および複合体が含まれる。本開示の範囲内のいくつかの個々の化合物は、二重結合を含み得る。本開示における二重結合の表現は、二重結合の E 異性体および Z 異性体の両方を含むことを意味する。さらに、本開示の範囲内のいくつかの化合物は、1 つ以上の不斉中心を含み得る。本開示は、光学的に純粋な立体異性体のいずれか、および立体異性体の組み合わせの使用を含む。

40

【0121】

本開示化合物がその安定な同位体および不安定な同位体を包含することも意図されている。安定な同位体は、同じ種 (すなわち、元素) の豊富な核種と比較して、1 個のさらなる中性子を含む非放射性同位体である。このような同位体を含む化合物の活性は保持され、このような化合物は非同位体類似体の薬物動態を測定するための有用性も有すると考えられる。例えば、本開示化合物のある位置の水素原子を重水素 (非放射性的な安定な同位体) に置き換えることができる。既知の安定な同位体の例としては、重水素、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$  が挙げられるが、これらに限定されない。別法として、同じ種 (すなわち、元素

50

)の豊富な核種と比較して、さらなる複数の中性子を含有している放射性同位体である不安定な同位体、例えば $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ は、I、CおよびFの対応する豊富な種と置き換わってもよい。本開示の化合物の有用な同位体の別の例は、 $^{11}\text{C}$ 同位体である。これらの放射性同位体は、本開示の化合物の放射線画像処理および/または薬物動態学的研究に有用である。

【0122】

融点は未補正であり、(dec)は分解を示す。温度は摂氏( )で示される；特記しない限り、操作は、室温または周囲温度で、すなわち18~25の範囲の温度で行われる。クロマトグラフィーとは、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを意味し；薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルプレートで行われる。NMRデータは、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対して百万分率(ppm)で表される主要な診断用プロトンのデルタ値で示される。シグナル形状の慣用の略語が使用される。結合定数(J)は、Hzで表される。質量スペクトル(MS)について、同位体分割によって複数の質量スペクトルピークが生じる分子については最小質量の主要イオンが報告される。溶媒混合物の組成は、体積百分率または体積比として示される。NMRスペクトルが複雑な場合には、特徴的な信号のみが報告される。

10

【0123】

用語「治療」および「治療すること」は、適宜、疾患の症状の治療または寛解、ならびに疾患の原因の治療を含むものと理解されるべきである。

【0124】

治療方法について、用語「有効量」は、特定の疾患または障害を治療するための治療有効量を包含することを意図している。

20

【0125】

用語「患者」は、ヒト患者または非ヒト(すなわち、動物)患者を含む。特定の実施態様では、本開示は、ヒトおよび非ヒトの両方を包含する。別の実施態様では、本開示は、非ヒトを包含する。他の実施態様では、該用語は、ヒトを包含する。

【0126】

用語「含む」は、本開示で用いる場合、制限が無いことを意図しており、言及されていないさらなる要素または方法ステップを除外するものではない。

【0127】

本開示を実施する際に用いられる用量は、もちろん、例えば治療される特定の疾患または状態、使用される特定の開示化合物、投与様式、および所望の療法に応じて変化する。本開示化合物は、経口、非経口、経皮、または吸入を含む好適な経路によって投与され得るが、好ましくは経口投与される。一般に、例えば上記のような疾患の治療のための、満足のいく結果は、約0.01~2.0mg/kgのオーダーの用量で経口投与により得られることが示されている。大きな哺乳動物、例えばヒトでは、したがって、約0.50~300mgの範囲であり、好都合には1日1回投与されるか、または1日2~4回の分割用量で投与されるか、または徐放性剤形で投与される。したがって、経口投与用の単位剤形は、例えば、薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に本開示化合物約0.2~150または300mg、例えば約0.2または2.0~10、25、50、75、100、150または200mgを含むことができる。

30

【0128】

特に方法1以降または2以降のいずれかにおける使用または投与のための、本開示化合物は、癌または腫瘍、例えば、結腸直腸癌を治療するために必要に応じて高い用量で投与され得る。このような方法のためのPDE1阻害剤の投与は、1日約50mg~1000mgの範囲内であり得ると想定される。例えば、方法1以降~6以降のいずれかによる状態に対してPDE1阻害剤を投与されている患者は、式I、Ia、II、III、IV、V、VIおよび/またはVIIによるPDE1阻害剤を1日50mg~1000mg、1日50mg~900mg、1日50mg~800mg、1日50mg~700mg、1日50mg~600mg、1日50mg~500mg、1日50mg~400mg、1日5

40

50

0 mg ~ 350 mg、1日50 mg ~ 300 mg、1日50 mg ~ 250 mg、1日50 mg ~ 200 mg、1日50 mg ~ 150 mgまたは1日50 mg ~ 100 mgの量で投与され得る。

【0129】

本開示化合物は、経口、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）または経皮を含む満足のいく経路によって投与することができるが、好ましくは経口投与される。特定の実施態様では、例えばデポー製剤での、本開示化合物は、好ましくは非経口投与され、例えば注射によって投与される。

【0130】

本開示化合物および本開示の医薬組成物は、1つ以上のさらなる治療剤と併せて、特に個々の薬剤が単剤療法として使用される場合よりも低用量で使用されて、慣用の単剤療法で一般的に生じる望ましくない副作用を引き起こすことなく併せた薬剤の治療活性を増強することができる。したがって、本開示化合物は、疾患を治療するのに有用な他の薬剤と、同時に（simultaneously）、別々に（separately）、連続的に（sequentially）、または、同時期に（contemporaneously）、投与することができる。別の例では、副作用は、本開示化合物を遊離形態または塩形態の1つ以上のさらなる治療剤と併せて投与する（ここで、（i）第2の治療剤の用量または（ii）本開示化合物と第2の治療剤の両方の用量は、薬剤/化合物が単剤療法として投与される場合よりも低い）ことによって軽減または最小化することができる。このようなさらなる治療剤としては、非限定的な例として、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断薬などを挙げることができる。

【0131】

治療的使用に言及する場合の「同時に」という用語は、2つ以上の活性成分を同一投与経路によって同時またはほぼ同時に投与することを意味する。

【0132】

治療的使用に言及する場合の「別々に」という用語は、2つ以上の活性成分を異なる投与経路によって同時またはほぼ同時に投与することを意味する。

【0133】

本開示化合物を含む医薬組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤、およびガレノス技術分野で知られている技術を使用して調製され得る。したがって、経口剤形としては、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤などを挙げることができる。

【実施例】

【0134】

実施例1： マウス結腸癌の増殖を阻害するPDE1阻害剤の能力の決定。

癌性細胞のアリコートを用いたBALB/Cマウスの肩甲下腔に注射して、結腸癌腫を誘発する。腫瘍を7日間成長させ、そのとき腫瘍体積を測定する。腫瘍が形成されたら、薬物治療を開始し（化合物1 50 mg/kg、1日1回、0.5%メチルセルロースビヒクル中でi.p.）、腫瘍の成長を毎日観察し記録する。化合物1は、以下に示される：

10

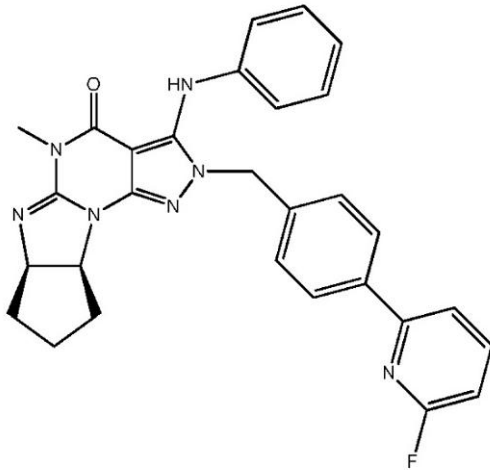
20

30

40

50

## 【化 2 1】



化合物 1

10

## 【 0 1 3 5】

注射後 30 日目にマウスを 殺し、腫瘍をマウスから単離する。図 1 に示されるように、化合物 1 は、30 日後に C T 2 6 細胞試料において腫瘍増殖を有意に遅らせた。

20

## 【 0 1 3 6】

次に、腫瘍を酵素的に解離して単一細胞懸濁液とし、フルオロフォア標識抗体で染色し、フローサイトメトリーによって分析する。細胞を選別し、免疫マーカーについて分析した。図 2 に示されるように、化合物 1 による処置は、単球および C D 8 T 細胞の有意な増加をもたらしたが、腫瘍微小環境におけるマクロファージの存在の有意な減少が観察された。理論に拘束されることなく、P D E 1 阻害剤は腫瘍微小環境における免疫機能を調節する能力を有すると考えられ、その一つの方法としてマクロファージによる腫瘍浸潤の減少が挙げられる。次に、自然免疫系がより効率的に腫瘍細胞を標的とすることが可能になり、これはここで観察された結果（すなわち、腫瘍微小環境における T 細胞の活性化の増加）と一致すると考えられる。

30

## 【 0 1 3 7】

実施例 2： マウス癌の増殖を阻害するための P D E 1 阻害剤とチェックポイント阻害剤の共投与の解析

化合物 1 の単独または有効量以下 (sub-effective dose) のチェックポイント阻害剤である抗 P D - 1 との組み合わせの効果を、B A L B / c マウスにおける C T 2 6 異種移植腫瘍の成長について評価した。治療未経験腫瘍担持マウス（すなわち、アイソタイプ群）を、実施例 1 で定義した化合物 1 の単剤療法を受けているマウス群、有効量以下のチェックポイント阻害剤（抗 P D - 1 抗体）を受けているマウス群、および化合物 1 と有効量以下の抗 P D - 1 抗体の両方を受けているマウス群と比較した。

## 【 0 1 3 8】

B A L B / c マウスに、0 日目に C T 2 6 細胞を皮下注射し、次いで、7 日目に 4 つの群に分けた：(1) 化合物 1 処置 (50 mg / kg, i.p. qd)、5 日 / 週；(2) アイソタイプ群、7 日目、10 日目および 14 日目に i.p. ml g G アイソタイプ；(3) 抗 P D - 1 群、7 日目、10 日目および 14 日目に i.p. 投与；および (4) 併用群、化合物 1 および抗 P D - 1 で群 1 および群 3 と同様に処置。腫瘍の体積は 2 または 3 日ごとに測定した。17 ~ 18 日目に、腫瘍を切り取り、解剖し、単一細胞懸濁液を作るために使用した。これらの腫瘍単一細胞懸濁液を F C ブロッカー (e B i o s c i e n c e) と共にインキュベートし、次いで、暗所にて氷上で抗体により染色した。サンプルは F A C S C a l i b u r, L S R I I または L S R I I y e l l o w (B D Biosciences) で取得し、F l o w J o (Tree Star) で解析した。

40

50

## 【 0 1 3 9 】

アイソタイプ処置群では9匹中0匹のマウスが腫瘍クリアランスを示した（すなわち、腫瘍は100mm<sup>3</sup>より小さい体積を示した）が、化合物1処置群では5匹中1匹のマウス、また、抗PD-1処置群では10匹中1匹のマウスが腫瘍クリアランスを示した。しかしながら、化合物1と抗PD-1の併用処置群では、15匹中7匹のマウスが腫瘍クリアランスを示した。実験終了時に、腫瘍の重量も測定した。その結果は、化合物1と抗PD-1の併用療法を受けたマウスの腫瘍重量は、アイソタイプ処置対照群の腫瘍重量よりも有意に少ないことを示した。

## 【 0 1 4 0 】

腫瘍浸潤免疫細胞の蛍光活性化セルソーティング（FACS）により、化合物1単剤療法処置マウスからの腫瘍が、CD45+腫瘍（浸潤）マクロファージおよび単球の数が著しく減少し、化合物1と抗PD-1の併用療法が、CD45+ナチュラルキラー（NK）細胞およびTNF $\alpha$ 産生CD4<sup>+</sup>T細胞の数の増加を誘発することにより抗腫瘍免疫を増強することが判明した。この結果は、化合物1が単独で腫瘍マクロファージを減少させることができ、抗PD-1の抗腫瘍免疫を増強することを示唆している。

10

## 【 0 1 4 1 】

提供される例の代替的な組み合わせおよび変形は、本開示に基づいて明らかになるであろう。記載された実施態様の多くの可能な変形例のすべてについて具体例を提供することはできなが、そのような組み合わせおよび変形例は、最終的に問題となる特許請求の範囲であり得る。

20

本願は下記の態様も包含する。

## 〔 態様 1 〕

結腸癌の治療方法であって、該治療を必要とする対象体に、PDE1阻害剤の薬学的に許容される量を投与することを含む、方法。

## 〔 態様 2 〕

結腸癌が結腸直腸癌である、態様1記載の方法。

## 〔 態様 3 〕

結腸における癌性または腫瘍性の細胞の増殖、遊走および/または浸潤を阻害する方法であって、該阻害を必要とする対象体に、PDE1阻害剤の薬学的に許容される量を投与することを含む、方法。

30

## 〔 態様 4 〕

対象体が結腸癌に罹患している、態様3記載の方法。

## 〔 態様 5 〕

対象体が結腸直腸癌に罹患している、態様3または4記載の方法。

## 〔 態様 6 〕

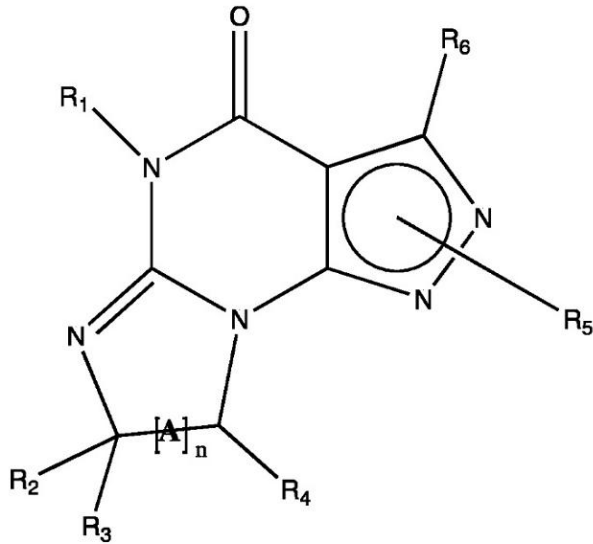
PDE1阻害剤が、

(A) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の、式I：

40

50

## 【化 2 2】



式 I

〔式中、

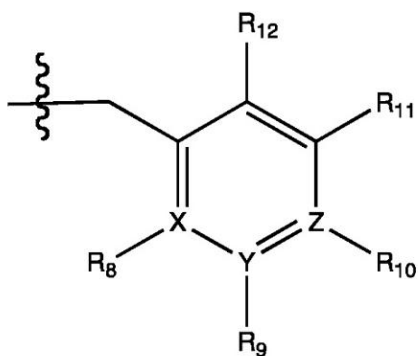
( i )  $R_1$ は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチル）であり；

( i i )  $R_4$ は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキルであり、 $R_2$ および $R_3$ は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、 $R_2$ および $R_3$ はどちらもメチルであるか、または、 $R_2$ はHであり、 $R_3$ はイソプロピルである）、アリール、ヘテロアリール、（場合によってはヘテロ）アリールアルコキシ、または（場合によってはヘテロ）アリールアルキルであるか；または  
 $R_2$ はHであり、 $R_3$ および $R_4$ は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋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 $R_4$ が一緒になってシス配置を有しており、例えば、 $R_3$ および $R_4$ を担持している炭素がそれぞれR配置およびS配置を有している）；

( i i i )  $R_5$ は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか；または

$R_5$ は、式 I のピラゾロ部分の窒素の 1 つに結合しており、式 A ；

## 【化 2 3】



式 A

〔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、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ハロゲンで置換されていてもよいピリジル(例えば、ピリダ-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が窒素である場合、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>は、それぞれ存在しない)

で示される部分であり;

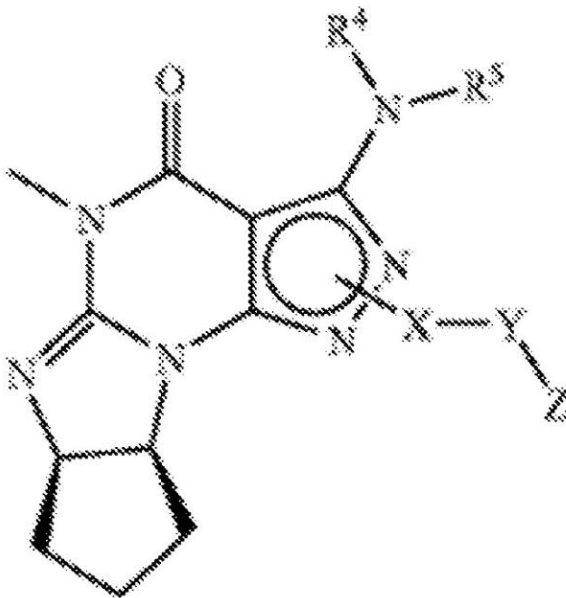
(iv) R<sub>6</sub>は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)、アリールアミノ(例えば、フェニルアミノ)、ヘテロアリールアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、N,N-ジアリールアミノ、またはN-アリール-N-(アリールアルキル)アミノ(例えば、N-フェニル-N-(1,1'-ピフェン-4-イルメチル)アミノ)であり;

(v) nは0または1であり;

(vi) nが1である場合、Aは、-C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-である(ここで、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によってはヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によってはヘテロ)アリールアルキルである);

(B) 遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の、式II:

【化24】



式 II

[式中、

(i) Xは、C<sub>1-6</sub>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、単結合、アルキニレン(例えば、-C≡C-)、アリーレン(例えば、フェニレン)またはヘテロアリーレン(例えば、ピリジレン)であり;

(iii) Zは、H、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリジル、例えば、ピリダ-2-イル)、ハロ(例えば、F、Br、Cl)、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-C(O)-R<sub>1</sub>、-N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)、または、NまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含有してもよいC<sub>3-7</sub>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<sub>1</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、-OHまたは-OC<sub>1-6</sub>アルキル

(例えば、 $-OCH_3$ )であり；

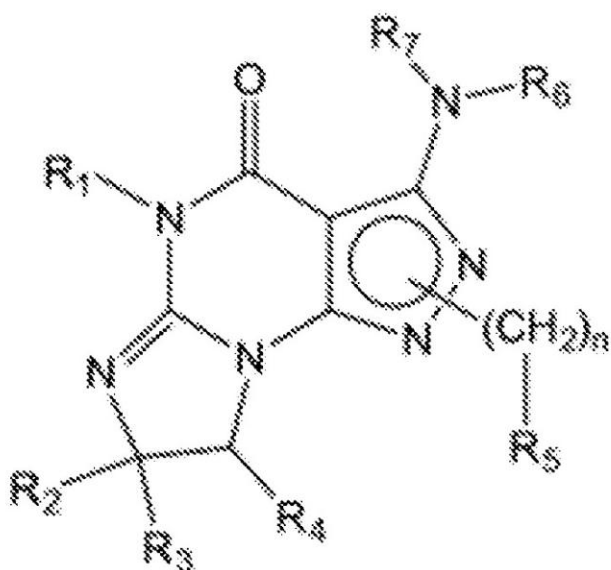
(v)  $R_2$ および $R_3$ は、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであり；

(vi)  $R_4$ および $R_5$ は、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、または、1個以上のハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、4-フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは2-ヒドロキシフェニル）もしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）であり；

(vii) ここで、X、YおよびZは、独立して、1個以上のハロ（例えば、F、ClまたはBr）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）、ハロ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、トリフルオロメチル）で置換されていてもよく、例えば、Zは、1個以上のハロ（例えば、6-フルオロピリダ-2-イル、5-フルオロピリダ-2-イル、6-フルオロピリダ-2-イル、3-フルオロピリダ-2-イル、4-フルオロピリダ-2-イル、4,6-ジクロロピリダ-2-イル）、ハロ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、5-トリフルオロメチルピリダ-2-イル）または $C_{1-6}$ アルキル（例えば、5-メチルピリダ-2-イル）で置換されている、ヘテロアリール、例えば、ピリジルであるか、または、Zは、1個以上のハロ（例えば、4-フルオロフェニル）で置換されている、アリール、例えばフェニルである]；

(C) 遊離形態または塩形態の、式III：

【化25】



式 III

[式中、

(i)  $R_1$ は、Hまたは $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

(ii)  $R_2$ および $R_3$ は、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

(iii)  $R_4$ は、Hまたは $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

(iv)  $R_5$ は、独立して $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル（例えば、 $-C(=O)-CH_3$ ）および $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル（例えば、1-ヒドロキシエチル）から選択される1個以上の基で置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）であり；

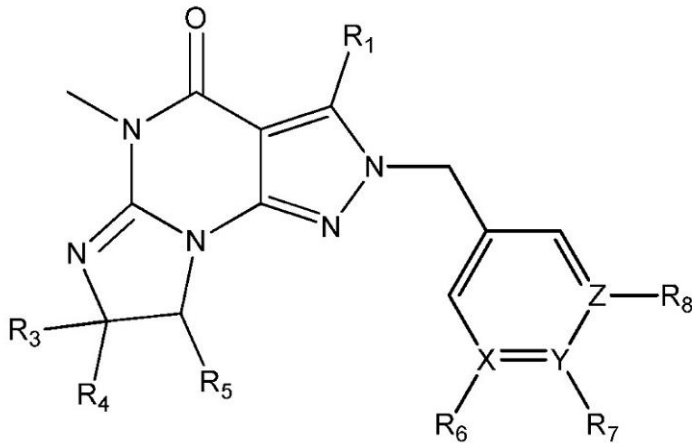
(v)  $R_6$ および $R_7$ は、独立して、H、または、独立して $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）およびハロゲン（例えば、FまたはCl）から選択される1個以上の基で置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）、例えば非置換フェニル、または1個以上のハロゲン（例えば、F）で置換されているフェニル、または1個以上の $C_{1-6}$ アルキルおよび1個以上のハロゲンで置換されているフェニル、または1個の $C_{1-6}$ アルキル

および1個のハロゲンで置換されているフェニル、例えば4-フルオロフェニルまたは3,4-ジフルオロフェニルまたは4-フルオロ-3-メチルフェニルであり；

(v i) nは、1、2、3または4である；

(D) 遊離形態または塩形態の、式IV；

【化26】



式IV

[式中、

(i v) R<sub>1</sub>は、C<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、または-NH(R<sub>2</sub>)（ここで、R<sub>2</sub>は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4-フルオロフェニルであり；

(v) X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり；

(v i) R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチル）であるか；またはR<sub>3</sub>はHであり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は一緒になってトリメチレン架橋を形成し（好ましくは、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は一緒になってシス配置を有しており、例えば、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>を担持している炭素はそれぞれR配置およびS配置を有している）；

(v i i) R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、独立して、

H、

C<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチル）、

ヒドロキシで置換されているピリダ-2-イル、または

-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>

であり；

ただし、X、Yおよび/またはZがNである場合、それぞれ、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>および/またはR<sub>8</sub>は存在せず；また、X、YおよびZがすべてCである場合、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>またはR<sub>8</sub>のうち少なくとも1つは-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、またはヒドロキシで置換されているピリダ-2-イルである；および

(E) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式1a；

10

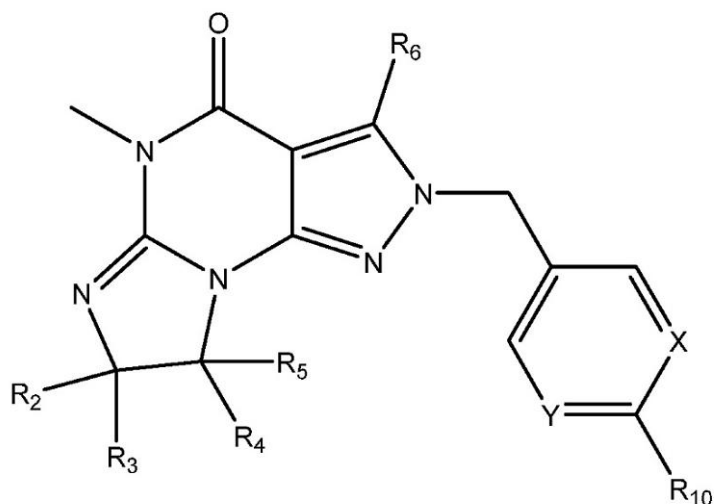
20

30

40

50

## 【化 2 7】



式 Ia

[ 式中、

( i v )  $R_2$  および  $R_5$  は、独立して、H またはヒドロキシであり、 $R_3$  および  $R_4$  は一緒になってトリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成する [ 好ましくは、 $R_3$  および  $R_4$  を担持している炭素がそれぞれ R 配置および S 配置を有している ] か；または、 $R_2$  および  $R_3$  はそれぞれメチルであり、 $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ H であるか；または、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は H であり、 $R_3$  はイソプロピルであり [ 好ましくは、 $R_3$  を担持している炭素は R 配置を有している ] ；

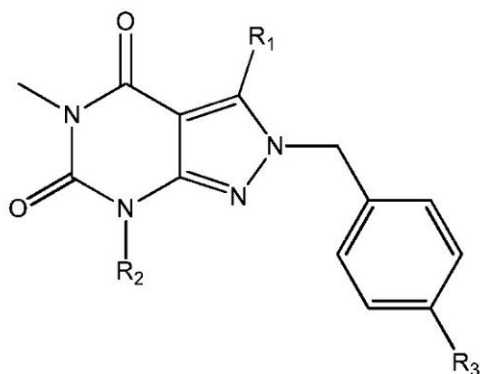
( v )  $R_6$  は、( 八口置換されていてもよい ) フェニルアミノ、( 八口置換されていてもよい ) ベンジルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキル、または  $C_{1-4}$  アルキルスルフィドであり；例えば、フェニルアミノまたは 4 - フルオロフェニルアミノであり；

( v i )  $R_{10}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、メチルカルボニル、ヒドロキシエチル、カルボン酸、スルホンアミド、( 八口置換またはヒドロキシ置換されていてもよい ) フェニル、( 八口置換またはヒドロキシ置換されていてもよい ) ピリジル ( 例えば、6 - フルオロピリダ - 2 - イル )、またはチアジアゾリル ( 例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル ) であり；

X および Y は、独立して C または N である ] ；

( F ) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 V

## 【化 2 8】



式 V

[ 式中、

10

20

30

40

50

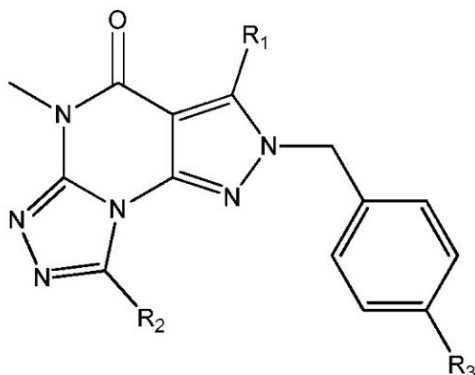
(iv)  $R_1$ は、 $-NH(R_4)$ であり、ここで、 $R_4$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4-フルオロフェニルであり；

(v)  $R_2$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、イソブチルまたはネオペンチル）であり；

(vi)  $R_3$ は、 $-SO_2NH_2$ または $-COOH$ である；および/または

(G) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式V I

【化29】



10

式 VI

20

[式中、

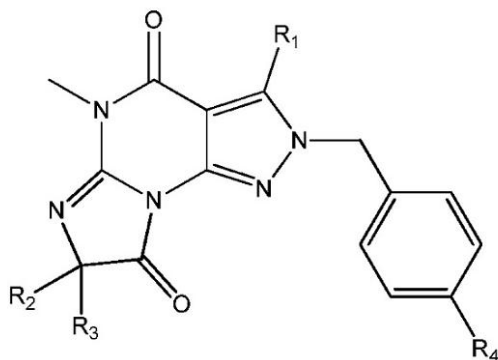
(iv)  $R_1$ は、 $-NH(R_4)$ であり、ここで、 $R_4$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4-フルオロフェニルであり；

(v)  $R_2$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

(vi)  $R_3$ は、H、ハロゲン（例えば、ブromo）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）、ハロゲンで置換されていてもよいアリール（例えば、4-フルオロフェニル）、ハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、6-フルオロピリダ-2-イルまたはピリダ-2-イル）、またはアシル（例えば、アセチル）である；または

(H) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式V I I；

【化30】



40

式 VII

[式中、

(viii)  $R_1$ は、 $-NH(R_5)$ であり、ここで、 $R_5$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニルであり、例えば、4-フルオロフェニルであり；

(ix)  $R_2$ および $R_3$ は、各々、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチルま

50

たはエチル)であり;

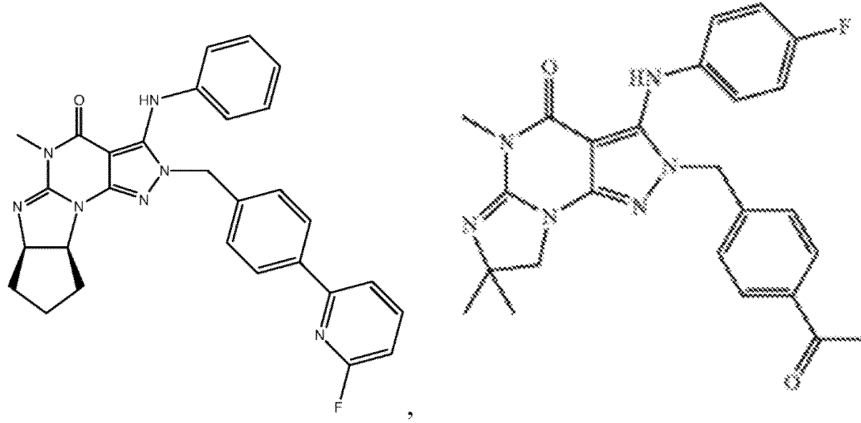
(x)  $R_4$ は、ハロゲンで置換されていてもよいアリール(例えば、4-フルオロフェニル)またはハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、6-フルオロピリダ-2-イル)である]

から選択される化合物である、前記態様のいずれかに記載の方法。

[態様7]

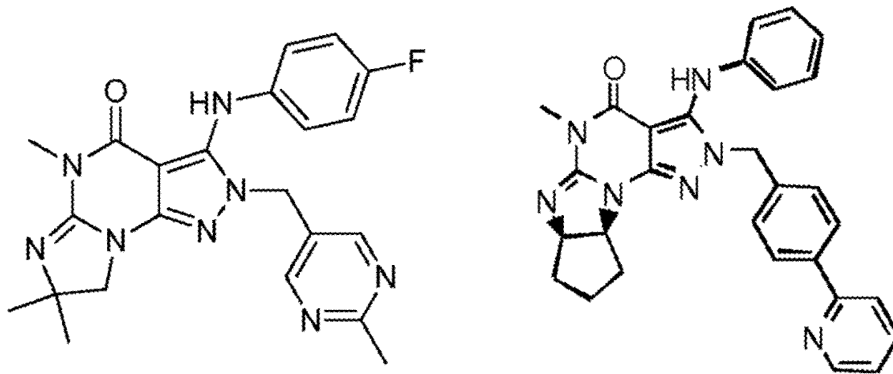
PDE1阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記:

【化31】



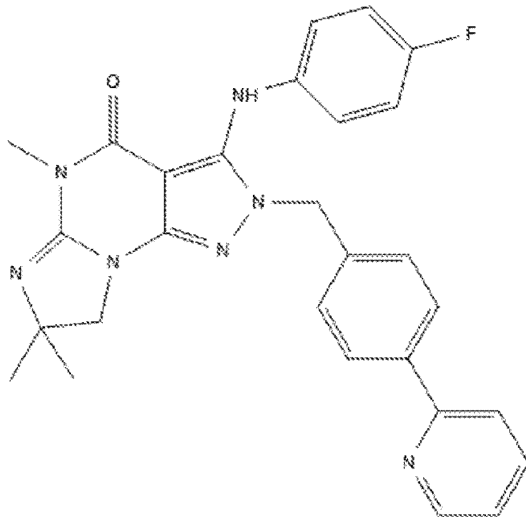
10

20



30

または



40

のいずれかから選択される、前記態様のいずれかに記載の方法。

[態様8]

50

P D E 1 阻害剤が抗腫瘍剤と組み合わせて投与される、前記態様のいずれかに記載の方法。

[ 態様 9 ]

癌または腫瘍癌から選択される状態の治療方法であって、該治療を必要とする対象体に、P D E 1 阻害剤（すなわち、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I および / または V I I による P D E 1 阻害剤）の薬学的に許容される量およびチェックポイント阻害剤を投与することを含む、方法。

[ 態様 1 0 ]

癌が結腸癌である、態様 9 記載の方法。

[ 態様 1 1 ]

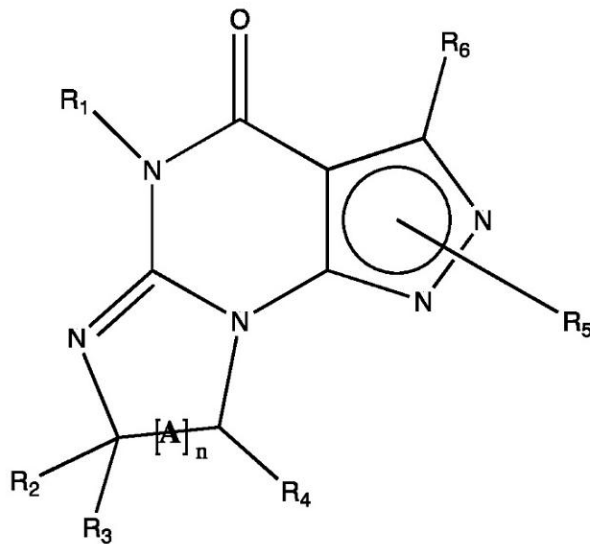
癌が結腸直腸癌である、態様 1 0 記載の方法。

[ 態様 1 2 ]

P D E 1 阻害剤が、

( A ) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I :

【化 3 2】



式 I

[ 式中、

( i ) R<sub>1</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチル）であり；

( i i ) R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキルであり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はどちらもメチルであるか、または、R<sub>2</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はイソプロピルである）、アリール、ヘテロアリール、(場合によってはヘテロ)アリールアルコキシ、または(場合によってはヘテロ)アリールアルキルであるか；または R<sub>2</sub>はHであり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってジメチレン架橋、トリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成し（好ましくは、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になってシス配置を有しており、例えば、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>を担持している炭素がそれぞれR配置およびS配置を有している）；

( i i i ) R<sub>5</sub>は、例えばハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか；または

R<sub>5</sub>は、式 I のピラゾロ部分の窒素の 1 つに結合しており、式 A :

10

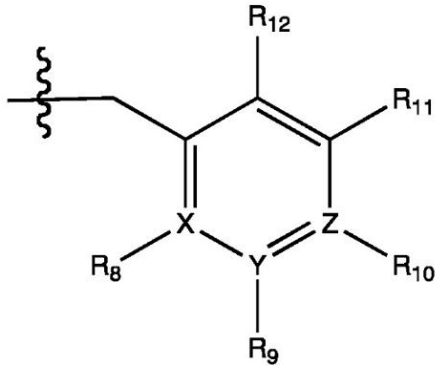
20

30

40

50

## 【化 3 3】



式 A

(式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>10</sub>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)、アリーール(例えば、フェニル)、ヘテロアリーール(例えば、ハロゲンで置換されていてもよいピリジル(例えば、ピリダ-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)、ヘテロアリーールカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；ただし、X、YまたはZが窒素である場合、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>は、それぞれ存在しない)

で示される部分であり；

(iv) R<sub>6</sub>は、H、アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル(例えば、ベンジル)、アリーールアミノ(例えば、フェニルアミノ)、ヘテロアリーールアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、N,N-ジアリーールアミノ、またはN-アリーール-N-(アリーールアルキル)アミノ(例えば、N-フェニル-N-(1,1'-ピフェン-4-イルメチル)アミノ)であり；

(v) nは0または1であり；

(vi) nが1である場合、Aは、-C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-である(ここで、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(場合によってはヘテロ)アリーールアルコキシまたは(場合によってはヘテロ)アリーールアルキルである)；

(B) 遊離形態、塩形態またはプロドラッグ形態の、式II；

10

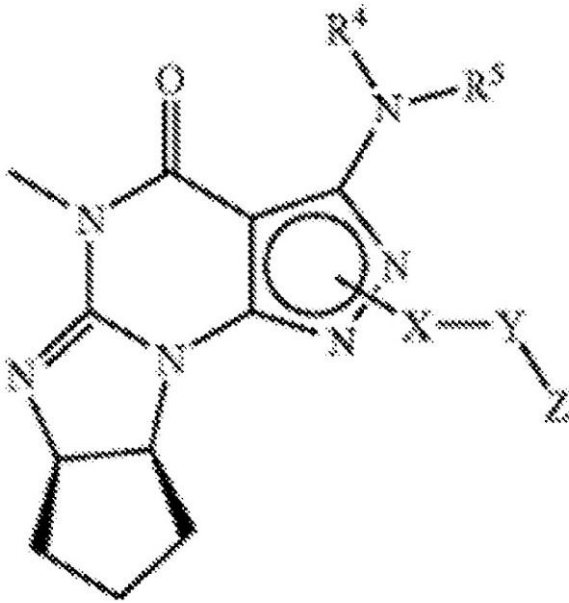
20

30

40

50

【化 3 4】



式 II

〔式中、

(i) X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；

(ii) Yは、単結合、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、ピリジル、例えば、ピリダ - 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）、 $-C(O)-R_1$ 、 $-N(R_2)(R_3)$ 、または、NまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含有してもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、またはモルホリニル）であり；

(iv)  $R_1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ または $-OC_{1-6}$ アルキル（例えば、 $-OCH_3$ ）であり；

(v)  $R_2$ および $R_3$ は、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル；

(vi)  $R_4$ および $R_5$ は、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、または、1個以上のハロ（例えば、フルオロフェニル、例えば、4 - フルオロフェニル）、ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシフェニル、例えば、4 - ヒドロキシフェニルまたは2 - ヒドロキシフェニル）もしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）であり；

(vii) ここで、X、YおよびZは、独立して、1個以上のハロ（例えば、F、ClまたはBr）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）、ハロ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、トリフルオロメチル）で置換されていてもよく、例えば、Zは、1個以上のハロ（例えば、6 - フルオロピリダ - 2 - イル、5 - フルオロピリダ - 2 - イル、6 - フルオロピリダ - 2 - イル、3 - フルオロピリダ - 2 - イル、4 - フルオロピリダ - 2 - イル、4,6 - ジクロロピリダ - 2 - イル）、ハロ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、5 - トリフルオロメチルピリダ - 2 - イル）または $C_{1-6}$ アルキル（例えば、5 - メチルピリダ - 2 - イル）で置換されている、ヘテロアリール、例えば、ピリジルであるか、または、Zは、1個以上のハロ（例えば、4 - フルオロフェニル）で置換されている、アリール、例えばフェニルである〕；

(C) 遊離形態または塩形態の、式 I I I ；

10

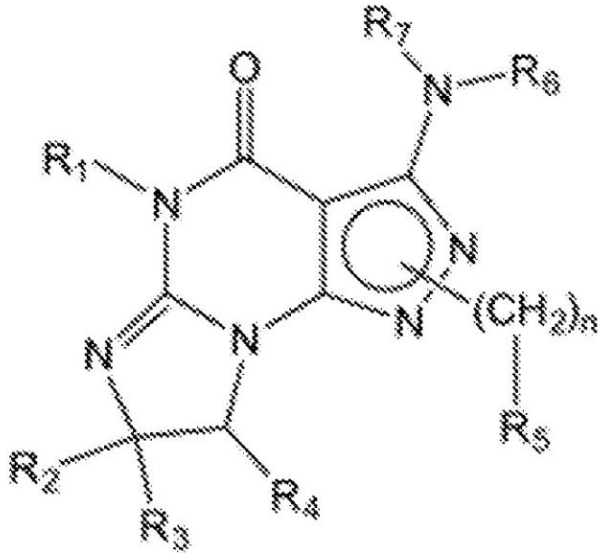
20

30

40

50

【化 3 5】



式 III

〔式中、

( i ) R<sub>1</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；( i i ) R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；( i i i ) R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；( i v ) R<sub>5</sub>は、独立して - C(=O) - C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、- C(=O) - C H<sub>3</sub>）およびC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル（例えば、1 - ヒドロキシエチル）から選択される1個以上の基で置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）であり；( v ) R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、独立して、H、または、独立してC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）およびハロゲン（例えば、FまたはCl）から選択される1個以上の基で置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）、例えば非置換フェニル、または1個以上のハロゲン（例えば、F）で置換されているフェニル、または1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキルおよび1個以上のハロゲンで置換されているフェニル、または1個のC<sub>1-6</sub>アルキルおよび1個のハロゲンで置換されているフェニル、例えば4 - フルオロフェニルまたは3, 4 - ジフルオロフェニルまたは4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルであり；( v i ) nは、1、2、3または4である〕；( D ) 遊離形態または塩形態の、式 I V

10

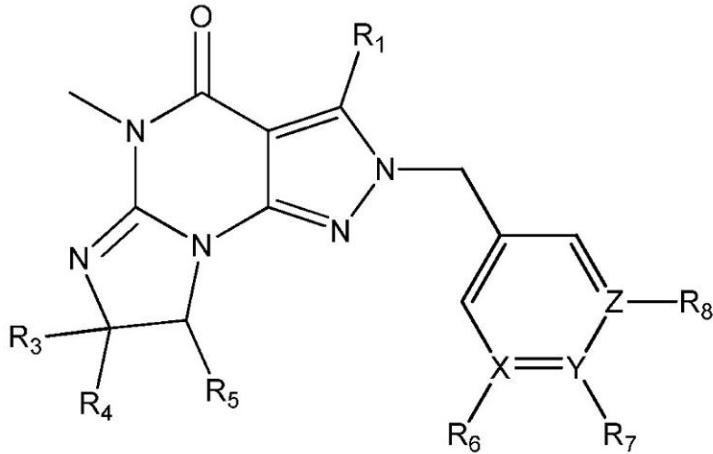
20

30

40

50

【化 3 6】



式 IV

〔式中、

(x i)  $R_1$ は、 $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、または  $-NH(R_2)$ （ここで、 $R_2$ は、ハロ（例えば、フルオロ）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り；

(x i i) X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり；

(x i i i)  $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、独立して、Hまたは $C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル）であるか；または $R_3$ はHであり、 $R_4$ および $R_5$ は一緒になってトリメチレン架橋を形成し（好ましくは、 $R_4$ および $R_5$ は一緒になってシス配置を有しており、例えば、 $R_4$ および $R_5$ を担持している炭素はそれぞれR配置およびS配置を有している）；

(x i v)  $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ は、独立して、  
H、

$C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル）、

ヒドロキシで置換されているピリダ - 2 - イル、または

$-S(O)_2-NH_2$

であり；

ただし、X、Yおよび/またはZがNである場合、それぞれ、 $R_6$ 、 $R_7$ および/または $R_8$ は存在しない；また、X、YおよびZがすべてCである場合、 $R_6$ 、 $R_7$ または $R_8$ のうち少なくとも1つは  $-S(O)_2-NH_2$ 、またはヒドロキシで置換されているピリダ - 2 - イルである〕；および

(E) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 1 a ；

10

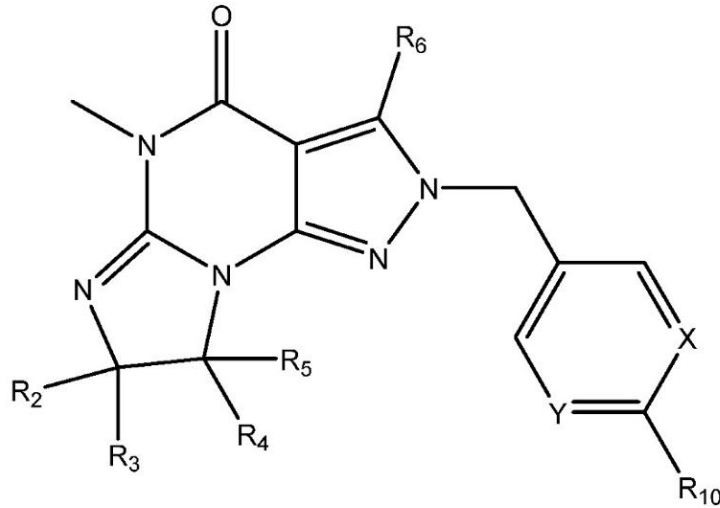
20

30

40

50

## 【化 3 7】



式 Ia

[ 式中、

(vii)  $R_2$ および $R_5$ は、独立して、Hまたはヒドロキシであり、 $R_3$ および $R_4$ は一緒になってトリメチレン架橋またはテトラメチレン架橋を形成する〔好ましくは、 $R_3$ および $R_4$ を担持している炭素がそれぞれR配置およびS配置を有している〕か；または、 $R_2$ および $R_3$ はそれぞれメチルであり、 $R_4$ および $R_5$ はそれぞれHであるか；または、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ はHであり、 $R_3$ はイソプロピルであり〔好ましくは、 $R_3$ を担持している炭素はR配置を有している〕；

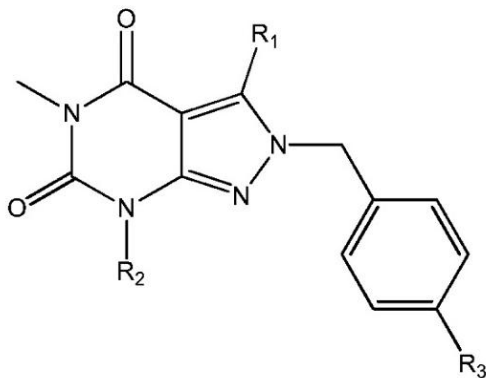
(viii)  $R_6$ は、(八口置換されていてもよい)フェニルアミノ、(八口置換されていてもよい)ベンジルアミノ、 $C_{1-4}$ アルキル、または $C_{1-4}$ アルキルスルフィドであり；例えば、フェニルアミノまたは4-フルオロフェニルアミノであり；

(ix)  $R_{10}$ は、 $C_{1-4}$ アルキル、メチルカルボニル、ヒドロキシエチル、カルボン酸、スルホンアミド、(八口置換またはヒドロキシ置換されていてもよい)フェニル、(八口置換またはヒドロキシ置換されていてもよい)ピリジル(例えば、6-フルオロピリダ-2-イル)、またはチアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)であり；

XおよびYは、独立してCまたはNである〕；

(F) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式V

## 【化 3 8】



式 V

[ 式中、

10

20

30

40

50

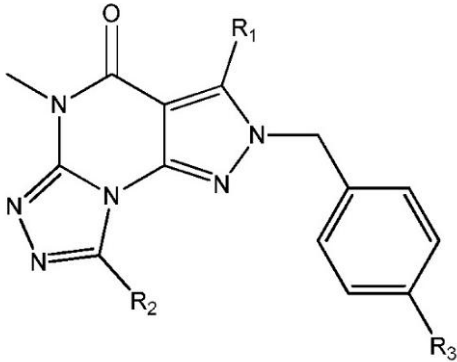
(vii)  $R_1$ は、 $-NH(R_4)$ であり、ここで、 $R_4$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4-フルオロフェニルであり；

(viii)  $R_2$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、イソブチルまたはネオペンチル）であり；

(ix)  $R_3$ は、 $-SO_2NH_2$ または $-COOH$ である；および/または

(G) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式VI

【化39】



10

式VI

20

[式中、

(vii)  $R_1$ は、 $-NH(R_4)$ であり、ここで、 $R_4$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば、4-フルオロフェニルであり；

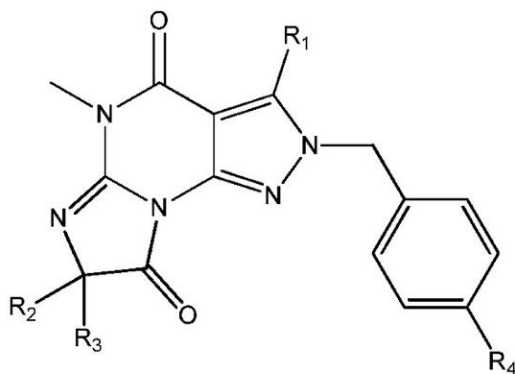
(viii)  $R_2$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

(ix)  $R_3$ は、H、ハロゲン（例えば、ブromo）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）、ハロゲンで置換されていてもよいアリール（例えば、4-フルオロフェニル）、ハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、6-フルオロピリダ-2-イルまたはピリダ-2-イル）、またはアシル（例えば、アセチル）である；または

30

(H) エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式VII；

【化40】



40

式VII

[式中、

(xv)  $R_1$ は、 $-NH(R_5)$ であり、ここで、 $R_5$ は、ハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニルであり、例えば、4-フルオロフェニルであり；

50

(xvi)  $R_2$ および $R_3$ は、各々、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり;

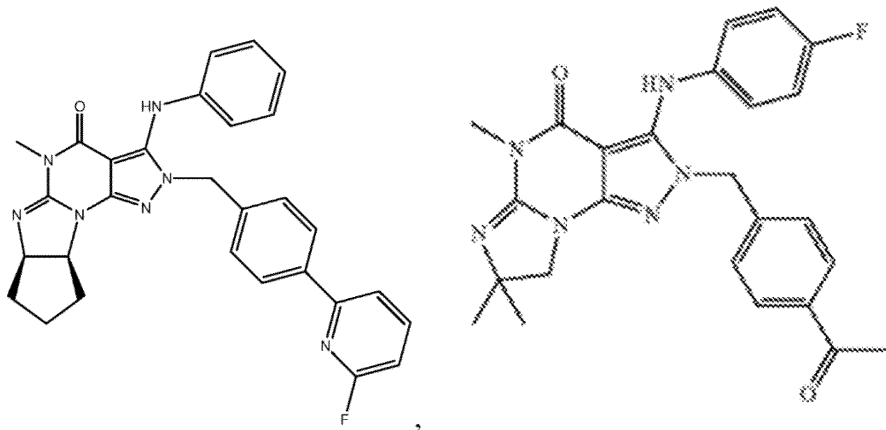
(xvii)  $R_4$ は、ハロゲンで置換されていてもよいアリール(例えば、4-フルオロフェニル)またはハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、6-フルオロピリダ-2-イル)である]

から選択される化合物である、態様9~11のいずれかに記載の方法。

[態様13]

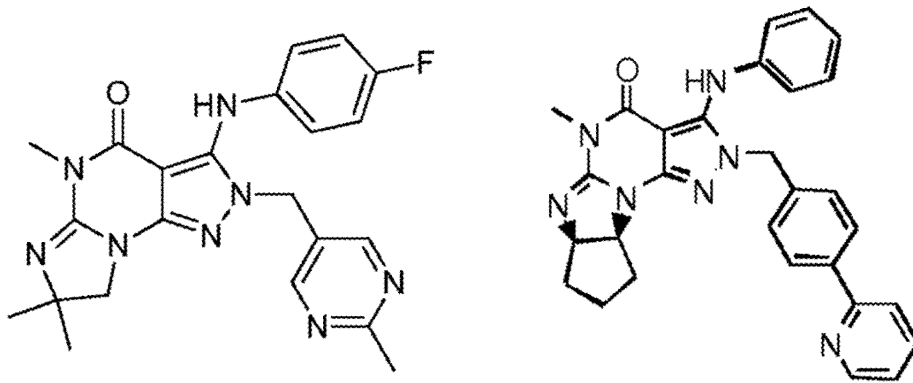
PDE1阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記:

【化41】



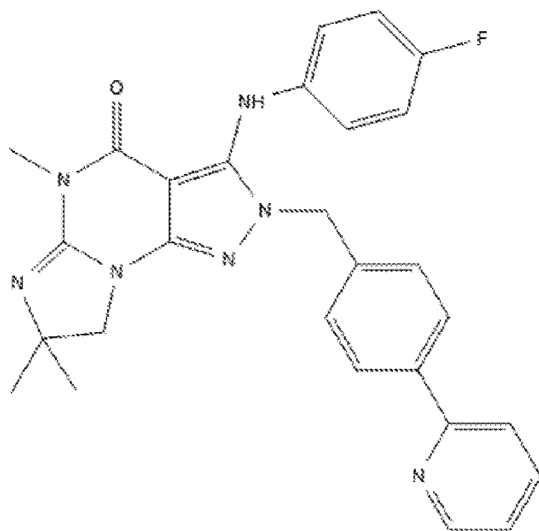
10

20



30

または



40

のいずれかから選択される、態様9~12のいずれかに記載の方法。

50

[ 態様 1 4 ]

チェックポイント阻害剤が、CTLA-4、PD-1 および / または PD-L1 の阻害剤である、態様 9 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 1 5 ]

チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、センプリマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、スパルタリズマブ、またはそれらの組み合わせから選択される、態様 9 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 1 6 ]

PDE1 阻害剤が、単球および / またはマクロファージの腫瘍関連微小環境への浸潤を減少させるのに十分な量で投与される、態様 9 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

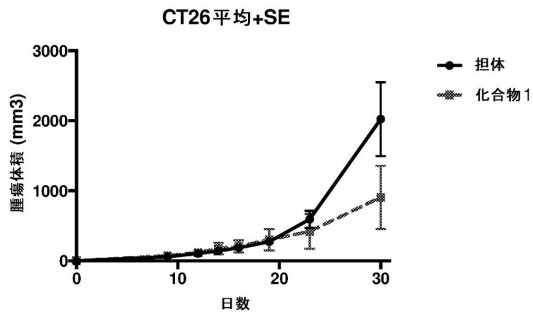
10

[ 態様 1 7 ]

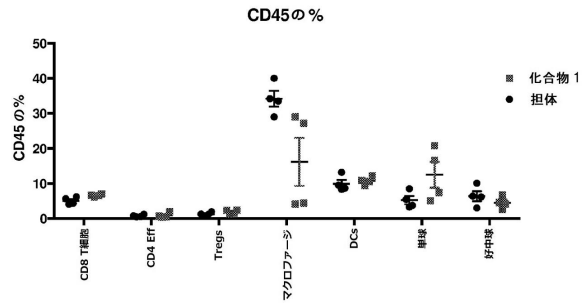
PDE1 阻害剤およびチェックポイント阻害剤が、単球および / またはマクロファージの腫瘍関連微小環境への浸潤を減少させるのに、および / または、ナチュラルキラー細胞および CD4+ T 細胞の腫瘍関連微小環境への浸潤を増加させるのに、十分な量で一緒に投与される、態様 9 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

【 図面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



20

30

40

50

## フロントページの続き

ティナインス・ストリート430、スウィート900、イントラ - セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 デイビス, ロバート

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トゥエンティナインス・ストリート430、スウィート900、イントラ - セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

審査官 林 康子

(56)参考文献 国際公開第2016/022893(WO, A1)

Cancer Letters, 2007年, Vol.255, pp.170-181

J for ImmunoTherapy of Cancer, 2014年, Vol.2, Suppl 3, p.210

Eur. J. Med. Chem., 2018年, Vol. 150, pp. 742-756

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )