

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-518343

(P2016-518343A)

(43) 公表日 平成28年6月23日(2016.6.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-503395 (P2016-503395)	(71) 出願人	507401225
(86) (22) 出願日	平成26年3月17日 (2014. 3. 17)		イントラセラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月5日 (2015. 11. 5)		I N T R A - C E L L U L A R T H E R A P I E S , I N C .
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/030412		アメリカ合衆国1 0 0 3 2 ニューヨーク州
(87) 国際公開番号	W02014/145617		ニューヨーク、ブロードウェイ3 9 6 0 番
(87) 国際公開日	平成26年9月18日 (2014. 9. 18)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	61/799, 603		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100156144
			弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規使用

(57) 【要約】

主題は、一般にC N S 疾患、障害および/または損傷の処置および/または予防法に関する。一つの面において、主題は、神経保護剤および/または神経再生剤としてのホスホジエステラーゼ1 (P D E 1) の阻害剤に関する。さらなる面において、主題は、C N S 疾患または障害を発症するリスクにある個体に関する。

【特許請求の範囲】

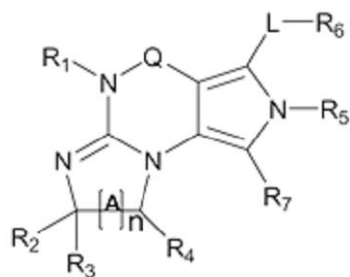
【請求項 1】

CNS 疾患、障害および / または損傷の予防および / または処置のための方法であって、PDE 1 阻害剤 (例えば、ここに記載する化合物のいずれか、例えば、式 I ~ XI の化合物のいずれか) の有効量を対象に投与することを含み、ここで、PDE 1 阻害剤の投与が対象の細胞内 cAMP レベルを調節する、方法。

【請求項 2】

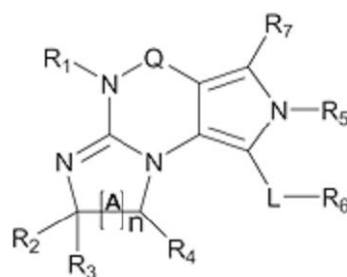
PDE 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の式 II

【化 1】



式 II-A

または



式 II-B

10

〔式中、

20

(i) Q は C(=O)、C(=S)、C(=N(R₂₀)) または CH₂ であり；

(ii) L は単結合、-N(H)-、-CH₂-、-S-、-S(O)- または -S(O₂)- であり；

(iii) R₁ は H または C₁₋₄ アルキル (例えば、メチル) であり；

(iv) R₄ は H または C₁₋₆ アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) であり、R₂ および R₃ は、独立して、
H

場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁₋₆ アルキル (例えば、メチル、イソプロピル) (例えば、R₂ および R₃ はいずれもメチルであるかまたは R₂ が H であり、R₃ がメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである)、

30

アリール、

ヘテロアリール、

(場合によりヘテロ) アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ) アリール C₁₋₆ アルキルであるか；または

R₂ および R₃ は一体となって 3 ~ 6 員環を形成するか；

または

R₂ が H であり、R₃ および R₄ は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し (好ましくは、R₃ および R₄ が一体となって cis 配置を有する、例えば、R₃ および R₄ を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である)；

または

40

(v) R₅ は

g) -D-E-F であり、ここで

D は C₁₋₄ 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；

E は単結合、C₂₋₄ 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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 -

50

イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、
 ハロ(例えば、F、Br、Cl)、
 ハロC₁₋₄アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、
 -C(O)-R₁₅、
 -N(R₁₆)(R₁₇)または

場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃₋₇シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えば、ピロリジン - 3 - イル)、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；

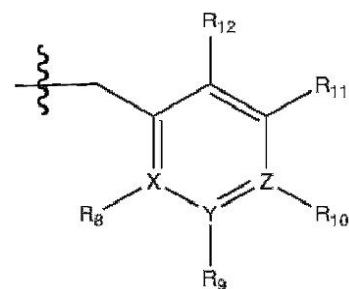
ここで、D、EおよびFは1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)、ハロC₁₋₄アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、C₁₋₄アルコキシ(例えば、メトキシ)、ヒドロキシ、C₁₋₄カルボキシまたはさらなるアリー

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、独立して、かつ場合により置換されていてよく、
 例えば、Fは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(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)、1個以上のハロC₁₋₄アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - トリフルオロメチルピリド - 2 - イル)または1個以上のC₁₋₄アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル)であるかまたはFは1個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4 - フルオロフェニル)であるかまたはFは場合によりC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₃₋₇ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル)であるか；または

h) 例えば、ハロC₁₋₄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；

i) 式II - AまたはII - Bのピロロ部分の窒素に結合し、式A

【化2】



式A

の部分であり、

ここで、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、

C₁₋₄アルキル、

ハロC₁₋₄アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、

C₁₋₄アルコキシ(例えばメトキシ)、

C₃₋₇シクロアルキル、

ヘテロC₃₋₇シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、

C₁₋₄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 - イルまたはピリド - 4 - 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(例え

ば、イミダゾール - 1 - イル)、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、

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り；

ここで、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は、独立して、場合により1個以上の C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 C_{1-4} カルボキシ、-SHまたはさらなるアリール、ヘテロアリール(例えば、

ビフェニルまたはピリジルフェニル)もしくは C_{3-8} シクロアルキルで置換されていてよく、

好ましくは R_{10} は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、

ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

(vi) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル(例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソブチル)、

C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

ヘテロ C_{3-7} シクロアルキル(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、アリール(例えば、フェニル)、

ヘテロアリール(例えば、ピリド - 4 - イル)、

アリール C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキルアミノ、

N, N - ジアリールアミノ、

N - アリール - N - (アリール C_{1-4} 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)または

- N(R_{18})(R_{19})であり、

ここで、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1個以上の C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 C_{1-4} カルボキシまたはさらなるアリール、ヘテロアリール(例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル)もしくは C_{3-8} シクロアルキルで置換されていてよく；

(vii) R_7 はH、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチルまたはエチル)、ハロゲン(例えば、Cl)、-N(R_{18})(R_{19})、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシであり；

(viii) $n = 0$ または1であり；

(ix) $n = 1$ 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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキルであるか、または R_{14} は R_2 または R_4 と架橋を形成でき；

(x) R_{15} は C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、-OHまたは-OC C_{1-4} アルキル(例えば、-OCH $_3$)であり；

(xi) R_{16} および R_{17} は独立してHまたは C_{1-4} アルキルであり；

(xii) R_{18} および R_{19} は独立して

H、

C_{1-4} アルキル(例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソブチル)、

10

20

30

40

50

C₃ - 8 シクロアルキル(例えば、シクロヘキシルまたはシクロペンチル)、
ヘテロ C₃ - 8 シクロアルキル(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、
アリール(例えば、フェニル)または
ヘテロアリール(例えば、ピリジル)、

ここで、該アリールおよびヘテロアリーは、場合により 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)、
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)、

C₁ - 4 アルキル(例えば、メチル)、

ハロ C₁ - 4 アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、

C₁ - 4 カルボキシまたは

さらなるアリール、ヘテロアリール(例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル)もしくは
C₃ - 8 シクロアルキル

で置換されていてよく、

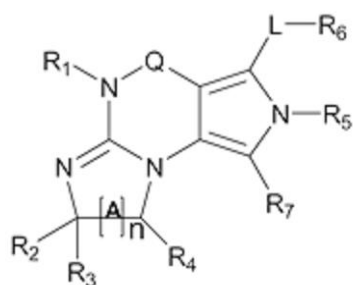
(xiii) R₂₀ は H、C₁ - 4 アルキルまたは C₃ - 7 シクロアルキルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

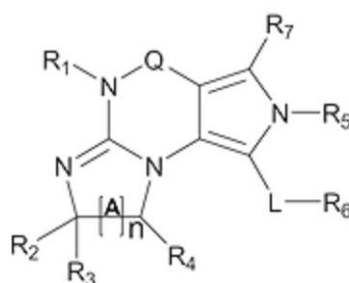
PDE 1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式 I

【化 3】



式 I-A

または



式 I-B

〔式中、

(i) Q は C(=O)、C(=S)、C(=N(R₂₀))または CH₂ であり；

(ii) L は単結合、-N(H)-、-CH₂-、-S-、-S(O)-または -S(O₂)- であり；

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

(iv) R₄ は H または C₁ - 6 アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)であり、R₂ および R₃ は、独立して、

H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁ - 6 アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)(例えば、R₂ および R₃ はいずれもメチルであるかまたは R₂ が H であり、R₃ がメチル、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、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは

(場合によりヘテロ)アリール C₁ - 6 アルキルであるか；

または

R₂ は H であり、R₃ および R₄ は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し(好ましくは、R₃ および R₄ が一体となって cis 配置を有する、例えば、R₃ および R₄ を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である)；

(v) R₅ は

d) -D-E-F であり、ここで

D は C₁ - 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

10

20

30

40

50

レン)であり；

Eは単結合、 C_{2-4} 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；

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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド-2-イル、イミダゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-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)、

$-C(O)-R_{15}$ 、

$-N(R_{16})(R_{17})$ または

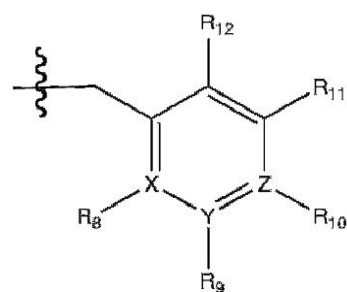
場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよい C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えば、ピロリジン-3-イル)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルまたはモルホリニル)であり；

ここで、D、EおよびFは、独立して、場合により1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)で置換されていてよく、例えば、Fは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(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)、1個以上のハロ C_{1-4} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5-トリフルオロメチルピリド-2-イル)または1個以上の C_{1-4} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5-メチルピリド-2-イル)であるかまたはFは1個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4-フルオロフェニル)であるかまたはFは場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい C_{3-7} ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1-メチルピロリジン-3-イル)であるか；または

e) 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；

f) 式I-AまたはI-Bのピロ口部分の窒素に結合し、式A

【化4】



式A

の部分であり、

ここで、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_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル、

C_{1-4} 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り；
 ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

(vi) R₆は

H、

C_{1 - 4} アルキル、

C_{3 - 7} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

アリール(例えば、フェニル)、

ヘテロアリール(例えば、ピリド - 4 - イル)、

アリールC_{1 - 4} 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C_{1 - 4} アルキルアミノ、

N, N - ジアリールアミノ、

N - アリール - N - (アリールC_{1 - 4} 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)または

- N(R₁₈)(R₁₉)であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは、場合により1個以上のハロ(例えば、F、Cl)、ヒドロキシまたはC_{1 - 6} アルコキシで置換されていてよく；

(vii) R₇はH、C_{1 - 6} アルキル、ハロゲン(例えば、Cl)、- N(R₁₈)(R₁₉)であり；

(viii) n = 0または1であり；

(ix) n = 1であるとき、Aは - C(R₁₃R₁₄) - であり、ここで、R₁₃およびR₁₄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、(場合によりヘテロ)アリールC_{1 - 4} アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールC_{1 - 4} アルキルであり；

(x) R₁₅はC_{1 - 4} アルキル、ハロC_{1 - 4} アルキル、- OHまたは- OC_{1 - 4} アルキル(例えば、- OCH₃)であり；

(xi) R₁₆およびR₁₇は独立してHまたはC_{1 - 4} アルキルであり；

(xii) R₁₈およびR₁₉は独立してH、C_{1 - 4} アルキルまたはアリール(例えば、フェニル)であり、ここで、該アリールは場合により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)で置換されていてよく；

(xiii) R₂₀はH、C_{1 - 4} アルキルまたはC_{3 - 7} シクロアルキルである。]

の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

PDE1阻害剤が遊離形態または塩形態の式III

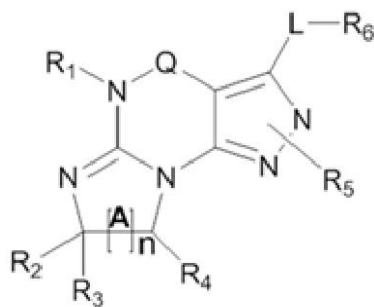
10

20

30

40

【化 5】



式 III

10

〔式中、

(i) QはC(=S)、C(=N(R₂₀))またはCH₂であり；(ii) Lは単結合、-N(H)-、-CH₂-であり；(iii) R₁はHまたはC₁-₄アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；(iv) R₄はHまたはC₁-₆アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)であり、R₂およびR₃は独立してHまたは場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよいC₁-₆アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)(例えば、R₂およびR₃はいずれもメチルであるかまたはR₂がHであり、R₃がメチル、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、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ)アリールC₁-₆アルキルであるかまたはR₂およびR₃は一体となって3~6員環を形成するか；

または

R₂はHであり、R₃およびR₄は一体となってジ-、トリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成し(好ましくは、R₃およびR₄が一体となってcis配置を有する、例えば、R₃およびR₄を担持する炭素が、それぞれR配置およびS配置である)；(v) R₅は

j) -D-E-Fであり、ここで

DはC₁-₄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-イル)であり；Eは単結合、C₂-₄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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド-2-イル、イミダゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル)、

ハロ(例えば、F、Br、Cl)、

ハロC₁-₄アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-C(O)-R₁₅、-N(R₁₆)(R₁₇)、-S(O)₂R₂₁または場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃-₇シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えば、ピロリジン-3-イル)、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；

20

30

40

50

ここで、D、EおよびFは、独立して、場合により1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、

C₁ - 4 アルキル(例えば、メチル)、

ハロC₁ - 4 アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、

C₁ - 4 アルコキシ)または

C₁ - 4 アルキル(例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル)

で置換されていてよく、

例えば、Fは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(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)であるか、

またはFは1個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4 - フルオロフェニル)であるか、

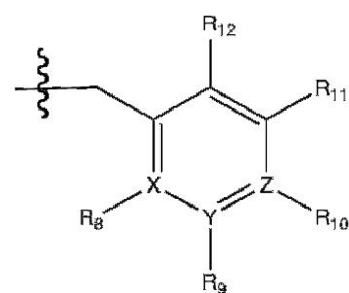
またはFは場合によりC₁ - 6 アルキルで置換されていてよいC₃ - 7 ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル)であるか；

または

k) 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；

l) 式IIIのピラゾロ部分の窒素の1個に結合し、式A

【化6】



式A

の部分であり、

ここで、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、

C₁ - 4 アルキル、

C₃ - 7 シクロアルキル、

het C₃ - 7 シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、

C₁ - 4 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り；

ここで、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は、独立して、場合により1個以上のハロ(例えば、FまたはCl)、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-SHで置換されていてよく；

好ましくはR₁₀は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまた

はピロリジニルであり；

ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

(vi) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

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-4-イル)、

アリール C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキルアミノ、

N,N-ジアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリール C_{1-4} 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)または

-N(R_{18})(R_{19})であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは場合により1個以上のハロ(例えば、F、Cl)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキルで置換されていてよく、例えば、 R_6 は4-ヒドロキシフェニルまたは4-フルオロフェニルであり、

(vii) $n = 0$ または1であり；

(viii) $n = 1$ 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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキルであるかまたは R_{13} または R_{14} は R_2 または R_4 と架橋を形成でき；

(ix) R_{15} は C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、-OHまたは-OC C_{1-4} アルキル(例えば、-OCH₃)であり；

(x) R_{16} および R_{17} は独立してHまたは C_{1-4} アルキルであり；

(xi) R_{18} および R_{19} は独立して

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-8} シクロアルキル、

ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル、

アリール(例えば、フェニル)または

ヘテロアリールであり、

ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合により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)、

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)、

C_{1-6} アルキル、

ハロ C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} アルコキシ、

アリール、

ヘテロアリールまたは

C_{3-8} シクロアルキル

で置換されていてよく；

(xii) R_{20} はH、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)または C_{3-7} シクロアルキルであり、

(xiii) R_{21} は C_{1-6} アルキルである。]

10

20

30

40

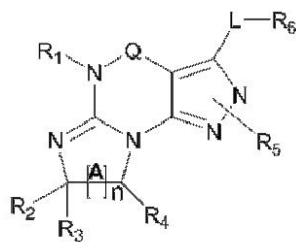
50

の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

P D E 1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式 IV

【化 7】



式 IV

10

〔式中、

(i) Q は C (= S)、C (= N(R₂₀)) または CH₂ であり；

(ii) L は単結合、- N(H) -、- CH₂ - であり；

(iii) R₁ は H または C₁ - 4 アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；

(iv) R₄ は H または C₁ - 6 アルキル (例えば、メチル、イソプロピル) であり、R₂ および R₃ は、独立して、H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁ - 6 アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) (例えば、R₂ および R₃ はいずれもメチルであるかまたは R₂ が H であり、R₃ がメチル、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、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C₁ - 6 アルキルであるか；

20

または

R₂ は H であり、R₃ および R₄ は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し(好ましくは、R₃ および R₄ が一体となって c i s 配置を有する、例えば、R₃ および R₄ を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である)；

(v) R₅ は

d) - D - E - F であり、ここで

D は C₁ - 4 アルキレン (例えば、メチレン、エチレンまたはプロプ - 2 - イン - 1 - イレン) であり；

30

E は単結合、C₂ - 4 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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、ハロ (例えば、F、Br、Cl)、ハロ C₁ - 4 アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、- C(O) - R₁₅、- N(R₁₆)(R₁₇)、- S(O)₂ R₂₁ または場合により N もしくは O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい C₃ - 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、ピロリジニル (例えば、ピロリジン - 3 - イル)、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；

40

ここで、D、E および F は、独立して、場合により 1 個以上の

ハロ (例えば、F、Cl または Br)、

C₁ - 4 アルキル (例えば、メチル)、

ハロ C₁ - 4 アルキル (例えば、トリフルオロメチル)

で置換されていてよく、

例えば、F は 1 個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル (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 - ジフルオロピリド - 2 - イル)、1 個以上のハロ C₁ - 4 アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル (例えば、5 - トリフルオロメチルピリド - 2 - イル) また

50

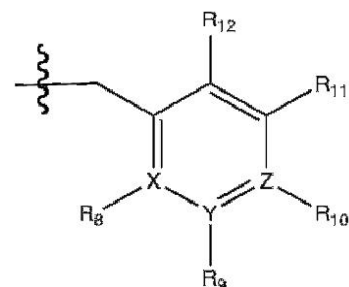
は 1 個以上の C_{1-4} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル)であるかまたは F は 1 個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4 - フルオロフェニル)であるかまたは F は場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい C_{3-7} ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル)であるか；

または

e) 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；

f) 式 IV のピラゾロ部分の窒素の 1 個に結合し、式 A

【化 8】



式 A

の部分であり、

ここで、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_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル、

C_{1-4} 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り；

ただし、X、Y または Z が窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

(vi) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

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 - 4 - イル)、

アリール C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキルアミノ、

N, N - ジアリールアミノ、

N - アリール - N - (アリール C_{1-4} 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)または

- N(R_{18})(R_{19})であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは、場合により 1 個以上のハロ(例えば、F、C

10

20

30

40

50

1)、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよく、例えば、 R_6 は 4 - ヒドロキシフェニルまたは 4 - フルオロフェニルであり、

(vii) $n = 0$ または 1 であり；

(viii) $n = 1$ 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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキルであり；

(ix) R_{15} は C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 $-OH$ または $-OC_{1-4}$ アルキル(例えば、 $-OCH_3$)であり；

(x) R_{16} および R_{17} は独立して H または C_{1-4} アルキルであり；

(xi) R_{18} および R_{19} は独立して H 、 C_{1-4} アルキルまたはアリール(例えば、フェニル)であり、ここで、該アリールは場合により 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)で置換されていてよく；

(xii) R_{20} は H 、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)または C_{3-7} シクロアルキルであり、

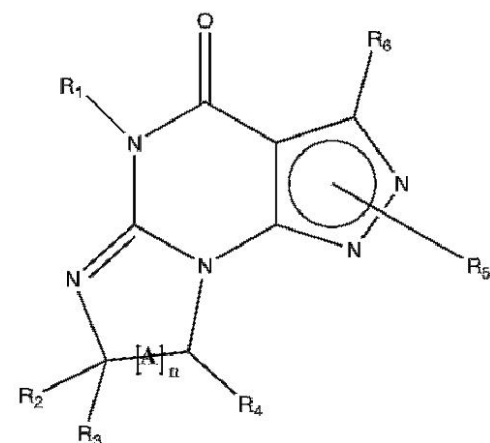
(xiii) R_{21} は C_{1-6} アルキルである。]

の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

PDE 1 阻害剤が遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式 V

【化 9】



式 V

〔式中、

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

(ii) R_4 は H または C_{1-4} アルキルであり、 R_2 および R_3 は、独立して、 H または C_{1-4} アルキル(例えば、 R_2 および R_3 はいずれもメチルであるかまたは R_2 が H であり、 R_3 がイソプロピルである)、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールアルキルであるか；

または

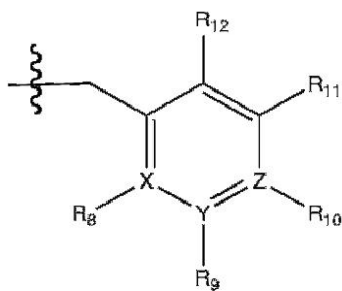
R_2 は H であり、 R_3 および R_4 は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し(好ましくは、 R_3 および R_4 が一体となって *cis* 配置を有する、例えば、 R_3 および R_4 を担持する炭素が、それぞれ *R* 配置および *S* 配置である)；

(iii) R_5 は例えば、ハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであるか

または

R_5 が式 V のピラゾロ部分の窒素の 1 個に結合し、式 A

【化 1 0】



式A

10

の部分であり、

ここで、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り；ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

20

(iv) R_6 はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)、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-ジアアルキルアミノ、N,N-ジアアリールアミノまたはN-アリール-N-(アリールアルキル)アミノ(例えば、N-フェニル-N-(1,1'-ビフェン-4-イルメチル)アミノ)であり；

(v) $n = 0$ または1であり；

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

ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールアルキルであり；

30

ここで、アリールは場合により C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルまたは C_{1-4} 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で置換されていてよく；または

ヘテロアリールまたはチアジアゾリルは場合により C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルまたは C_{1-4} カルボキシで置換されていてよい。]

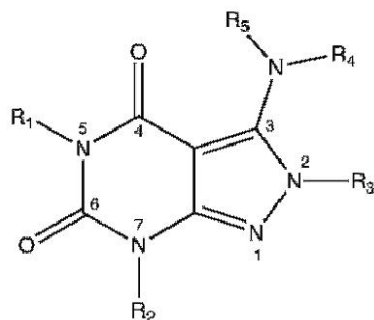
の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

PDE1阻害剤が遊離形態、塩形態または生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステルプロドラッグ形態の式VI

【化 1 1】

40



式VI

50

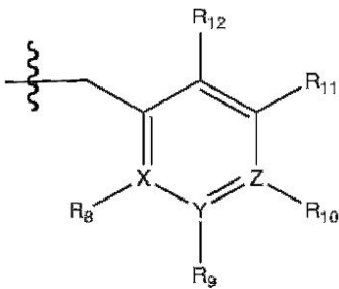
〔式中、

(i) R_1 はHまたはアルキルであり；

(ii) R_2 はH、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアルコキシアリールアルキルであり；

(iii) R_3 はヘテロアリールメチルまたは式A

【化12】



式A

であり、

ここで、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、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルであり；

(iv) R_4 はアリールまたはヘテロアリールであり；

(v) R_5 はH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、p-ベンジルアリールであり；

ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

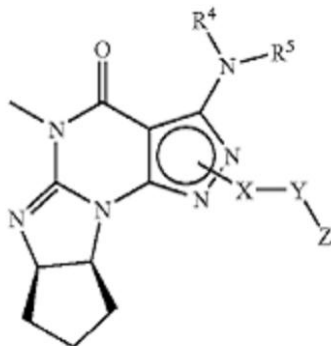
ここで、“alk”または“アルキル”は C_{1-6} アルキルをいい、“シクロアルキル”は C_{3-6} シクロアルキルをいう。

の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

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VII

【化13】



式VII

〔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プ-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)、 $-C(O)-R^1$ 、 $-N(R^2)(R^3)$ または場合によりNもしくはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよい 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} アルキルまたは場合により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)、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)または C_{1-6} アルコキシで置換されていてよいアリール(例えば、フェニル)であり；

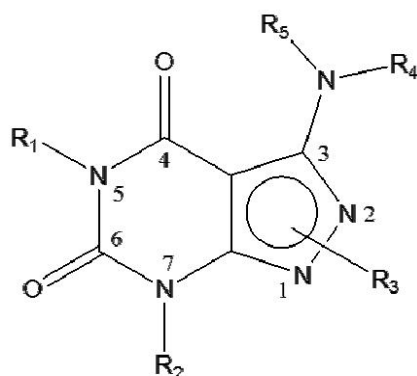
(vii) ここで、X、YおよびZは、独立して、場合により1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)で置換されていてよく、例えば、Zは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、6-フルオロピリド-2-イル、5-フルオロピリド-2-イル、6-フルオロピリド-2-イル、3-フルオロピリド-2-イル、4-フルオロピリド-2-イル、4,6-ジクロロピリド-2-イル)、1個以上のハロ C_{1-6} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5-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

の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

PDE1阻害剤が遊離形態または塩形態の式VIII

【化14】



式VIII

〔式中、

(i) R_1 はHまたは C_{1-6} アルキルであり；

(ii) R_2 は

H、

C_{1-6} アルキル、

場合により1個以上のアミノで置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル、

場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、

C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} ハロアルキル、

C_{0-6} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル、

ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、

アリール C_{0-6} アルキル、

ヘテロアリールアルキル、

C₁ - 6 アルコシアリール C₁ - 6 アルキルまたは
- G - J であり、ここで、

G は単結合またはアルキレンであり；

J は場合によりアルキルで置換されていてよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

(iii) R₃ は

a) - D - E - F であり、ここで、

1. D は単結合、C₁ - 6 アルキレンまたはアリール C₁ - 6 アルキレンであり；

2. E は C₁ - 6 アルキレン、アリーレン、C₁ - 6 アルキルアリーレン、アミノ C₁ - 6 アルキレンまたはアミノであり；

3. F は場合により C₁ - 6 アルキルで置換されていてよいヘテロ C₃ - 8 シクロアルキルであり；

(iv) R₄ は場合により 1 個以上のハロ、ヒドロキシまたは C₁ - 6 アルコキシで置換されていてよいアリール；ヘテロアリール；またはヘテロ C₃ - 6 シクロアルキルであり；

(v) R₅ は H、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、ヘテロアリール、アリー
ルまたは p - ベンジルアリールであり；

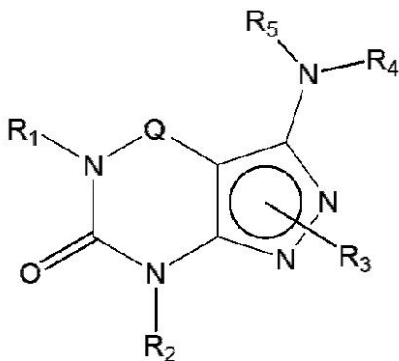
ここで、“alk”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、C₁ - 6
アルキルをいい、“シクロアルキル”は C₃ - 8 シクロアルキルをいう。]

の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

PDE1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式 IX

【化 15】



式 IX

〔式中、

(i) Q は - C(=S) - 、 - C(=N(R₆)) - または - C(R₁₄)(R₁₅) - であり；

(ii) R₁ は H または C₁ - 6 アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

(iii) R₂ は

H、

C₁ - 6 アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、2 - メチルブチルまたは 2,2 -
ジメチルプロピル)であって、場合により 1 個以上のハロ(例えば、フルオロ)またはヒド
ロキシ(例えば、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イル
または 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)で置換されていてよいもの、

ハロ C₁ - 6 アルキル(例えば、トリフルオロメチルまたは 2,2,2 - トリフルオロエチ
ル)、

N(R₁₄)(R₁₅) - C₁ - 6 アルキル(例えば、2 - (ジメチルアミノ)エチルまたは 2
- アミノプロピル)、

アリール C₀ - 6 アルキル(例えば、フェニルまたはベンジル)であって、該アリールが場
合により 1 個以上の C₁ - 6 アルコキシで置換されていてよいもの、例えば、C₁ - 6 ア
ルコシアリール C₀ - 6 アルキル(例えば、4 - メトキシベンジル)、

ヘテロアリール C₀ - 6 アルキル(例えば、ピリジニルメチル)であって、該ヘテロアリー

ルが場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルコキシで置換されていてよいもの(例えば、 $C_1 - 6$ アルコキシヘテロアリアル $C_1 - 6$ アルキル)；

- G - J であって、ここで、G は単結合または $C_1 - 6$ アルキレン(例えば、メチレン)であり、J は $C_3 - 8$ シクロアルキルまたはヘテロ $C_3 - 8$ 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)であり、該シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキルまたはアミノで置換されていてよい、例えば、

- $C_0 - 4$ アルキル - $C_3 - 8$ シクロアルキル(例えば、- $C_0 - 4$ アルキル - シクロペンチル、- $C_0 - 4$ アルキル - シクロヘキシルまたは - $C_0 - 4$ アルキル - シクロプロピル)であって、該シクロアルキルが場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキルまたはアミノで置換されていてよいもの(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)、

- $C_0 - 4$ アルキル - $C_3 - 8$ ヘテロシクロアルキル(例えば、- $C_0 - 4$ アルキル - ピロリジニル、例えば、- $C_0 - 4$ アルキルピロリジン - 3 - イル)であって、該ヘテロシクロアルキルは場合により $C_1 - 6$ アルキル(例えば、メチル)で置換されていてよいもの、例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル - メチルまたは 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル - メチル)であり；

(iv) R_3 は

4) - D - E - F であり、ここで

D は単結合、 $C_1 - 6$ アルキレン(例えば、メチレン)またはアリアル $C_1 - 6$ アルキレン(例えば、ベンジレンまたは - $CH_2C_6H_4$ -)であり；

E は

単結合、

$C_1 - 4$ 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)、 $C_0 - 4$ アルキルアリーレン(例えば、フェニレンまたは - C_6H_4 -、- ベンジレン - または - $CH_2C_6H_4$ -)であって、該アリーレン基が場合によりハロ(例えば、Cl または F)で置換されていてよいもの、

ヘテロアリーレン(例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン)、

アミノ $C_1 - 6$ アルキレン(例えば、- $CH_2N(H)$ -)、

アミノ(例えば、- $N(H)$ -)、

場合により N または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよい $C_3 - 8$ シクロアルキレン(例えば、ピペリジニレン)であり、

F は

H、

ハロ(例えば、F、Br、Cl)、

$C_1 - 6$ アルキル(例えば、イソプロピルまたはイソブチル)、

ハロ $C_1 - 6$ 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)、

場合により N、S または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよいおよび場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)で置換されていてよい $C_3 - 8$ シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル)、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 1 - イル、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、

ヘテロアリアル(例えば、ピリジル(例えば、ピリド - 2 - イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン - 2 - イル)、チアジアゾリル(例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル(例えば、ピラゾリル(例えば、ピラゾール - 1 - イル)またはイミダゾリル(例えば、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

10

20

30

40

50

- 2 - イル))、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)、アルキルオキサジアゾリル(例えば、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール)であって、場合により 1 個以上の C_{1-6} アルキル、ハロ(例えば、フルオロ)またはハロ C_{1-6} アルキルで置換されていてよいもの、

C_{1-6} アルコキシ、

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

C_{1-6} アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルまたは - $S(O)_2CH_3$)、

- $C(O) - R_{13}$ であって、ここで、 R_{13} は - $N(R_{14})(R_{15})$ 、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、- OC_{1-6} アルキル(例えば、- OCH_3)、ハロ C_{1-6} アルキル(トリフルオロメチル)、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリール；

- $N(R_{14})(R_{15})$ であるか；

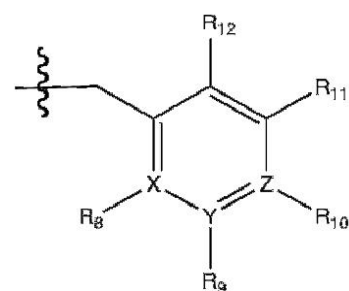
または

5) 例えば、ハロ C_{1-6} 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；

または

6) 式 I のピラゾロ部分の窒素の 1 個に結合し、式 A

【化 16】



式A

の部分であり、

ここで、

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(例えば、フルオロまたはクロロ)、

C_{1-6} アルキル、

C_{3-8} シクロアルキル、

ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、

ハロ C_{1-6} 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)またはヘテロアリール(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)、アルキルオキサジアゾリル(例えば、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール - 1 - イル)、

(ここで、該アリール、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は、場合により 1 個以上の C_{1-6} 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 C_{1-6} 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、- SH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、ビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよい)

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)、

ヘテロアリールカルボニル、

C₁ - 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、

- N(R₁₄)(R₁₅)であり；

好ましくは R₁₀ は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；

ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

(v) R₄およびR₅は独立して

H、

C₁ - 6 アルキル(例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル)、

C₃ - 8 シクロアルキル(例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

C₃ - 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 - イルまたはピロリジン - 1 - イル)、ピペリジニル(例えば、ピペリジン - 1 - イル)、モルホリニル)、

- C₀ - 6 アルキルアリール(例えば、フェニルまたはベンジル)または

- C₀ - 6 アルキルヘテロアリール(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)であり、

ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合により1個以上のハロ(例えば、4 - フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば、4 - ヒドロキシフェニル)、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシまたは他のアリール基(例えば、ビフェニル - 4 - イルメチル)で置換されていてよく；

(vi) R₆はH、C₁ - 6 アルキル(例えば、メチルまたはエチル)またはC₃ - 8 シクロアルキルであり；

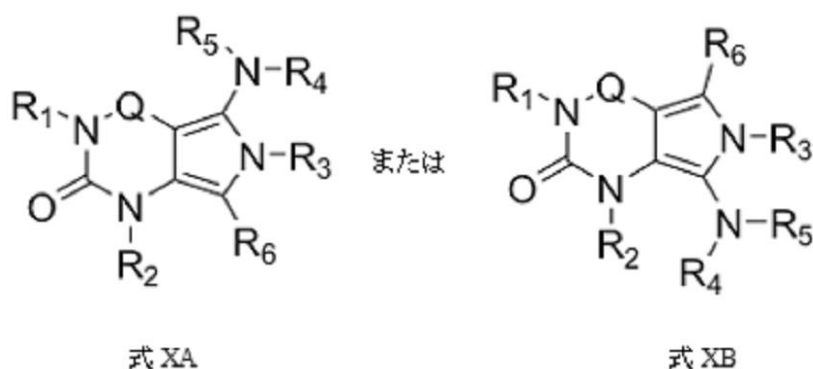
(vii) R₁₄およびR₁₅は独立してHまたはC₁ - 6 アルキルである。]

の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

PDE1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式X、例えば、式XAまたは式XB

【化17】



〔式中、

(i) Qは - C(=S) - 、 - C(=O) - 、 - C(=N(R₇)) - または - C(R₁₄)(R₁₅) - であり；

(ii) R₁はHまたはC₁ - 6 アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

(iii) R₂はH、C₁ - 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)であって、場合によりハロ(例えば、フルオロ)またはヒドロキシで置換されていてよいもの(例えば、1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)であり、例えば、R₂はトリフルオロメチルまたは2,2 - トリフルオロエチルであってよい)、N(R₁₄)(R₁₅) - C₁ - 6 アルキル(例えば、2 - (ジメチルアミノ)エチルまたは2 - アミノプロピル)、アリールC₁ - 6 アルキル(例えば、フェニルまたはベンジル)、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキル(例えば、ピ

リジニルメチル)、 $C_1 - 6$ 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)であるか; - G - J であり、ここで、

G は単結合またはアルキレン(例えば、メチレン)であり; J は場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキル(例えば、(1 - メチルピロリジン - 2 - イル))、アミノ(例えば、 $-NH_2$)で置換されていてよい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)であり、例えば、- G - J は、場合により 1 個以上の $C_1 - 6$ アルキル、アミノ(例えば、 $-NH_2$)で置換されていてよい - $C_0 - 4$ アルキル - $C_3 - 8$ シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロプロピルメチル)、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であってよく、ここで、該シクロアルキルは、場合により、N および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよく(例えば、ピロリジニル、例えば、ピロリジン - 3 - イルまたはピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル - メチルまたは 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル - メチル)であり;

(iv) R_3 は

1) - D - E - F であり、ここで

D は単結合、 $C_1 - 6$ アルキレン(例えば、メチレン)またはアリーラルキレン(例えば、p - ベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$)であり;

E は単結合、

$C_1 - 6$ アルキレン(例えば、メチレン)、 $C_2 - 6$ アルキニレン(例えば、エチニレン、プロプ - 2 - イン - 1 - イレン)、エチニレン、プロプ - 2 - イン - 1 - イレン)、 $-C_0 - 4$ アルキルアリーレン(例えば、フェニレンまたは $-C_6H_4-$ 、- ベンジレン - または $-CH_2C_6H_4-$)であって、該アリーレン基が場合によりハロ(例えば、Cl または F)で置換されていてよいもの、ヘテロアリーレン(例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン)、アミノ $C_1 - 6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2N(H)-$)、アミノ(例えば、 $-N(H)-$);

場合により N または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよい $C_3 - 8$ シクロアルキレン(例えば、ピペリジニレン)であり、

F は

H、

ハロ(例えば、F、Br、Cl)、 $C_1 - 6$ アルキル(例えば、イソプロピルまたはイソブチル)、ハロ $C_1 - 6$ 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)、

場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい $C_3 - 8$ シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、N - シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル)であって、場合により $C_1 - 6$ アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)で置換されていてよいもの、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 1 - イル、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、場合により $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてよいヘテロアリール(例えば、ピリジル(例えば、ピリド - 2 - イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン - 2 - イル)、チアジアゾリル(例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル(例えば、ピラゾリル(例えば、ピラゾール - 1 - イル)またはイミダゾリル(例えば、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)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えば、テトラゾール - 5 - イル)、アルコキサジアゾリル(例えば、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール - 1 - イル))であって、場合によりハロ(例えば、フルオロ)またはハロ $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてよいもの、例えば、6 - フルオロピリド - 2 - イル; アミノ(例えば、 $-NH_2$)、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-O -$ ハロ $C_1 - 6$ アルキル(例えば、 $-O - CF_3$)、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル(例えば、メチル

10

20

30

40

50

スルホニルまたは $-S(O)_2CH_3$)、

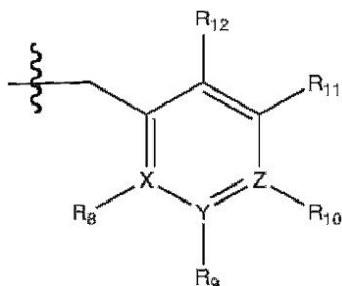
$-C(O)-R_{13}$ 、

$-N(R_{14})(R_{15})$ であるか；または

2) 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

3) 式 I のピロロ部分の窒素に結合し、式 A

【化 18】



式 A

10

の部分であり、

ここで、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_{1-6} アルコキシ (例えば、メトキシ)、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル (例えば、ピロリジニル)、ハロ C_{1-6} 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 (例えば、イミダゾリルまたはピラゾリル)、トリアゾリル (例えば、1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル (例えば、テトラゾール - 5 - イル)、アルコキサジアゾリル (例えば、5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール)、ピラゾリル (例えば、ピラゾール - 1 - イル)、 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)、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；ここで、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は、場合により 1 個以上の C_{1-6} 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 C_{1-6} 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、 $-SH$ 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) で置換されていてよく、またはより好ましくは R_{10} は場合により先に定義した置換基で置換されていてよいフェニルまたはピリジル、例えば、2 - ピリジルであり；

20

30

ただし、X、Y または X が窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；(v) R_4 および R_5 は独立して H、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、イソプロピル)、

40

C_{3-8} シクロアルキル (例えば、シクロペンチル)、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル (例えば、ピロリジン - 3 - イル)、アリール (例えば、フェニル) またはヘテロアリール (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) であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ (例えば、4 - フルオロフェニル)、ヒドロキシ (例えば、4 - ヒドロキシフェニル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは他のアリール基 (例えば、ピフェニル - 4 - イルメチル) で置換されていてよく；(vi) R_6 は H、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、 $-N(R_{16})(R_{17})$ 、オキソ (例えば、 $=O$) または C_{3-8} シクロアルキルであり；

(vii) R_7 は H、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル) または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、該シクロアルキルは場合により 1 個以上のオキソで置換されていてよく (例

50

(x) R₁₋₆ および R₁₋₇ は独立して H、C₁₋₆ アルキル、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ(例えば、フルオロ)、C₁₋₆ アルコキシ(例えば、メトキシ)で置換されていてよい。

10

P D E 1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式XI

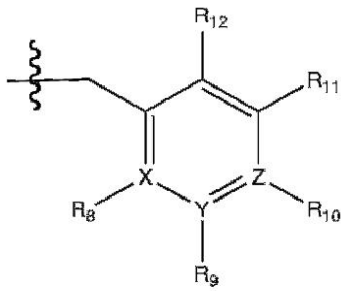
O=C1NC(=O)c2c(c1)c(c[nH]2)R3

20

40

(iv) R_3 は式 I のピラゾロ部分の窒素の 1 個に結合し、式 A

【化 20】



式A

の部分であり、

ここで、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、ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリジル(例えば、ピリド-2-イル)または、例えば、チアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば、1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例えば、テトラゾール-5-イル)、アルコキシチアジアゾリル(例えば、5-メチル-1,2,4-オキシチアジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル)、アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えば、ベンゾイル)またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり；好ましくはフェニル、ピリジル、例えば、2-ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；ここで、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は、場合により1個以上のハロ(例えば、FまたはCl)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)および/または-SHで置換されていてよく、ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

(v) R_4 は

H、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)、 C_{3-8} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジン-3-イル)、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリール(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)であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ(例えば、4-フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば、4-ヒドロキシフェニル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは他のアリール基(例えば、ピフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよく；

(vi) R_{14} および R_{15} は独立してHまたは C_{1-6} アルキルである。]

の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

CNS疾患、障害または損傷が脊髄損傷である、請求項1~12のいずれかに記載の方法。

【請求項14】

CNS疾患、障害または損傷が運動神経外傷と関係する、請求項1~13のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

CNS疾患、障害または損傷が神経学的外傷および損傷、手術関連外傷および/または損傷、網膜損傷および外傷、てんかんと関係する損傷、脊髄損傷、脳損傷、脳手術、外傷関連脳損傷、脊髄損傷と関係する外傷、癌処置と関係する脳損傷、癌処置と関係する脊髄損傷、感染と関係する脳損傷、炎症と関係する脳損傷、感染と関係する脊髄損傷、炎症と

10

20

30

40

50

関係する脊髄損傷、環境毒素と関係する脳損傷および環境毒素と関係する脊髄損傷からなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

CNS 疾患、障害または損傷が神経変性障害である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

神経変性疾患、障害または損傷がアルツハイマー病、多発性硬化症、緑内障、前頭側頭骨性認知症、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、プリオン障害、ハンチントン病、多系統萎縮症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、遺伝成性対麻痺、脊髄小脳萎縮症、フリートライヒ運動失調症、アミロイドーシス、代謝(糖尿病)関連障害、毒素関連障害、慢性 CNS 炎症およびシャルコー・マリー・トゥース病から選択される、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 18】

PNS 疾患、障害または損傷の処置または予防のための方法であって、対象の cAMP の細胞内レベルを上げるために有効量の PDE 1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)を対象に投与することを含む、方法。

【請求項 19】

CNS 疾患または障害を発症するリスクのある対象における CNS 疾患または障害の発症を予防する方法であって、

20

- 1.) 対象からサンプルを得て；
- 2.) サンプルの細胞内カルシウムレベルを測定し；
- 3.) 該生物学的サンプルの細胞内カルシウムレベルと標準的基準を比較し；
- 4.) 標準的基準と比較した細胞内カルシウムレベルに基づき、患者が CNS 疾患または障害を発症するリスクにあるか否かを決定し；
- 5.) 対象の細胞内カルシウムに基づき、CNS 疾患または障害の発症のリスクがあるとする対象に PDE 1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)を投与する(例えば、標準的基準と比較して高い細胞内カルシウムレベルを有するために、対象に PDE 1 阻害剤を投与する)

ことを含む、方法。

30

【請求項 20】

PDE 1 阻害剤を、対照対象(例えば、標準的基準)と比較して高い細胞内カルシウムレベルを示す患者に投与する、請求項 1 ~ 19 のいずれか。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮出願番号 61/799,603 (2013 年 3 月 15 日出願)に基づく利益を主張し、その内容を引用により本明細書にその全体を包含させる。

【0002】

発明の分野

40

本分野は、一般に CNS 疾患、障害および / または損傷の処置および / または予防法に関する。一つの面において、本分野は、神経保護剤および / または神経再生剤としてのホスホジエステラーゼ 1 (PDE 1) の阻害剤に関する。さらなる面において、本分野は、CNS 疾患または障害を発症するリスクのある個体における CNS 疾患または障害の発症の予防に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ホスホジエステラーゼ群 (PDEs) の 11 ファミリーが同定されているが、ファミリー I における PDEs においてのみ、Ca²⁺ カルモジュリンにより活性化され、カルシウ

50

ムおよび環状ヌクレオチド(例えば cAMP および cGMP)シグナル伝達経路を介在することが知られている Ca^{2+} カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ群(CaM-PDEs)がある。PDE1A、PDE1B および PDE1C の3種の既知CaM-PDE遺伝子は、全て中枢神経系組織で発現する。PDE1Aは脳のいたるところで発現され、海馬のCA1~CA3層および小脳で高レベルであり、線条体で低レベルである。PDE1Aはまた肺および心臓でも発現される。PDE1Bは主に線条体、歯状回、嗅索および小脳で発現され、その発現は、ドーパミン作動性神経支配が高レベルである脳領域と相関する。PDE1Bは主に中枢神経系で発現されるが、心臓でも検出され得る。PDE1Cは嗅上皮、小脳顆粒細胞、線条体、心臓および血管平滑筋で発現する。

【0004】

神経発生は、動物およびヒトの脳における生命過程であり、それにより新規神経細胞が、生物の生涯をとおして発生し続ける。新たに生まれた細胞は、中枢神経系の機能的細胞に分化し、脳に存在する神経回路に統合されることができる。神経発生は、哺乳動物脳の側脳室の脳室下帯(SVZ)および海馬の歯状回の2つの領域で成体期の間存続することが知られている。これらの領域において、多能性神経前駆細胞(NPCs)は分裂し、新規機能的神経細胞およびグリア細胞を発生し続ける(レビューのためにGage 2000参照)。多様な因子、例えば、副腎摘除、自発運動、豊かな環境、海馬依存性学習および抗うつ剤が生体海馬神経発生を刺激できることが示されている(Yehuda 1989, van Praag 1999, Brown J 2003, Gould 1999, Malberg 2000, Santarelli 2003)。副腎ホルモン、ストレス、加齢および濫用薬物のような他の因子は神経発生に負に作用する(Cameron 1994, McEwen 1999, Kuhn 1996, Eisch 2004)。

【0005】

神経発生の重要性は過大に述べられてはならないが、脊髄損傷後の軸索再生の不全は、なお医学および神経科学の両者が直面する最大の課題の一つであり続けている。しかしながら、重要な発展は、CNSミエリンにおける阻害タンパク質の同定である。CNS神経細胞再生の不全の原因である一つの問題は、ある生理活性分子による神経突起伸長の阻害である。ミエリンは、神経突起伸長を阻害することが示されている、タンパク質群である。NogoAは、オリゴデンドロサイトの表面およびある軸索で同定された最初のタンパク質である。阻害に寄与する他のタンパク質は、ミエリン関連糖タンパク質(MAG)、オリゴデンドロサイトミエリン糖タンパク質(OMgp)およびプロテオグリカンであるパーシカンを含む。

【0006】

中枢神経系(CNS)環境が損傷後の軸索再生を制限すると考えられている。実際、CNSミエリンは、再生不全に寄与する主因子として同定されている。CNSミエリンが軸索成長を阻害するタンパク質を含むと当分野で考えられ、証拠が提供されている。

【0007】

ミエリン阻害に打ち勝つための種々の戦略が提案されている。有効である一つの戦略は、細胞内cAMPレベルを上昇させることである。これを実施し得るいくつかの方法は、末梢条件づけ傷害、cAMPアナログの投与、ニューロトロフィン類での刺激またはホスホジエステラーゼ阻害剤ロリプラム(PDE4阻害剤)での処置を含む。cAMPの効果は転写依存性である可能性があり、CREBのcAMP介在活性化は、アルギナーゼIおよびインターロイキン-6のような遺伝子の上方制御および発現に至る可能性がある。これらの遺伝子の産物は軸索再生を促進すると考えられ、これにより、他のcAMP制御遺伝子が脊髄損傷の処置に有益であろうさらなる薬物を生じるであろうとの可能性が生じる。しかしながら、IL-6発現の増加に関して、この作用機序の一つの主要な欠点は、IL-6が恐らく有害な炎症誘発性サイトカインであり、高レベルのIL-6が、実際に、脊髄損傷後に生じる炎症を悪化させ、これが、細胞死の増加に至る可能性があることを意味することであり得る。実際、この懸念を支持する因子は、IL-6トランスジェニックマウスが、広範なアストログリオシス、神経変性および血液脳関門破壊を有することが観察されていることである。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0008】

発明の要約

PDE1阻害剤(例えば、式I~XIのいずれかの化合物)が神経保護剤および/または神経再生剤として働き得るのが本発明の利点である。CNS損傷(例えば、脊髄損傷)、疾患または障害の場合には、ここに開示する化合物および方法を、ミエリン阻害因子の存在下でさえ、神経突起伸長および軸索再生の補助または増強のために用い得る。

【0009】

理論はさておき、CNS疾患、障害または損傷の場合、PDE1阻害剤(例えば、式I~XIのいずれかの化合物)の投与が、細胞内cAMPの増加と、ミエリン阻害因子に打ち勝ち、神経突起伸長および/または軸索再生を促進するために必要な遺伝子の転写の開始に作用し得るのが本発明の少なくとも一つの利点であると考えられる。

10

【0010】

さらに、PDE1阻害剤(例えば、式I~XIのいずれかの化合物)の投与が、cAMPならびにcGMP両者の細胞内レベルを上昇させ得ることが利点であると考えられる。理論はともかく、このcAMPおよびcGMP両者の増加は、慢性的に増加した細胞内カルシウムレベルと関係し得る恐らく有害であろう作用に対する抵抗勢力として作用し得る。細胞内カルシウムのレベルの上昇は、種々の変性疾患の発症にある種の関与をしていることが観察されている。例えば、一つの可能な説明は、細胞内カルシウムレベルの上昇(例えば、慢性的に増加した細胞内カルシウムレベル)が、cAMPの発現に負に作用する、カルモジュリンによるPDE1の活性化を導き得る。

20

【0011】

しかしながら、理論はともかく、PDE1阻害剤(例えば、式I~XIのいずれかの化合物)の投与の一つの可能性のある利点は、cAMPだけでなく、cGMPの増加ももたらし得ることであると考えられる。細胞内cGMPのこの増加は、PKGの活性の増加をもたらし、細胞内カルシウムレベルのさらなる上昇を阻止し得る。それゆえに、理論はともかく、PDE1阻害剤(例えば、式I~XIのいずれかの化合物)の投与は、例えば、軸索再生における有益な役割を演じ(および/または神経保護的であり)、同時に恐らく細胞内カルシウムレベルの上昇と関係する変性作用を減少または低下させる二重の利点を有する。

30

【0012】

一つの態様において、本発明は、CNS疾患、障害または損傷(例えば、脊髄損傷、例えば、脊髄性筋萎縮症、例えば、運動神経損傷)を処置または予防する組成物および方法を含み、ここで、該方法は、cAMPの細胞内レベルを調節するための有効量のPDE1阻害剤(例えば、式I~XIのいずれかの化合物)の投与を含む。一つの態様において、細胞内cAMPのこの増加は、神経保護および/または神経発生の増加または刺激における補助となる(例えば、PDE1阻害剤は神経突起伸長および/または軸索再生を増加する)。

【0013】

さらに別の態様において、本発明は、末梢神経系(PNS)の損傷を処置または予防するための組成物および方法を含み、ここで、該方法は、(直接的または間接的いずれかで)神経再生を増加させるおよび/またはさらなる神経損傷を防ぐ、cAMPの細胞内レベルを上昇させるための、PDE1阻害剤の投与を含む。

40

【0014】

一つの態様において、本発明は、CNS疾患または障害を発症するリスクのある対象における、該疾患または障害の発症を予防するための組成物および方法を含み、ここで、該方法は

- 1.)対象からサンプルを得て;
- 2.)サンプルの細胞内カルシウムレベルを測定し;
- 3.)該生物学的サンプルの細胞内カルシウムレベルと標準的基準を比較し;
- 4.)標準的基準と比較した細胞内カルシウムレベルに基づき、患者がCNS疾患または障害を発症するリスクを有する否かを決定し;

50

5.) 対象の細胞内カルシウムに基づき、対象に P D E 1 阻害剤 (例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物) を投与する (例えば、標準的基準と比較して高い細胞内カルシウムレベルを有するために、対象に P D E 1 阻害剤を投与する) ことを含む。

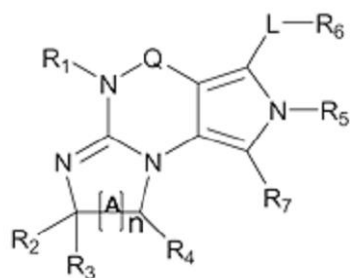
【 0 0 1 5 】

発明の詳細な記載

本発明の方法で使用する化合物

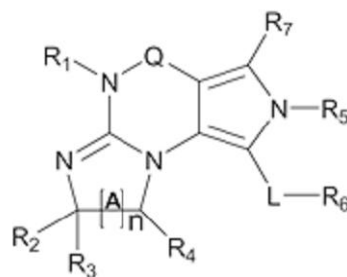
一つの態様において、ここに記載する処置または予防法において使用するための P D E 1 阻害剤は、場合により置換されていてよい 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [3, 4 - e] ピリミジンまたは 4, 5, 7, 8, 9 - ペンタヒドロ - 2 H - ピリミド [1, 2 - a] ピロロ [3, 4 - e] ピリミジン、例えば、遊離形態または塩形態の式 II、例えば、II - A または II - B

【 化 1 】



式 II-A

または



式 II-B

〔 式中、

(i) Q は C (= O)、C (= S)、C (= N (R ₂₀)) または C H ₂ であり ;

(ii) L は単結合、- N (H) -、- C H ₂ -、- S -、- S (O) - または - S (O ₂) - であり ;

(iii) R ₁ は H または C _{1 - 4} アルキル (例えば、メチル) であり ;

(iv) R ₄ は H または C _{1 - 6} アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) であり、R ₂ および R ₃ は、独立して、H

場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C _{1 - 6} アルキル (例えば、メチル、イソプロピル) (例えば、R ₂ および R ₃ はいずれもメチルであるかまたは R ₂ が H であり、R ₃ がメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシアチルである)、

アリール、

ヘテロアリール、

(場合によりヘテロ) アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ) アリール C _{1 - 6} アルキルであるか ; または

R ₂ および R ₃ は一体となって 3 ~ 6 員環を形成するか ;

または

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 が一体となって c i s 配置を有する、例えば、R ₃ および R ₄ を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である) ;

または

【 0 0 1 6 】

(v) R ₅ は

a) - D - E - F であり、ここで

D 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 ;

E は単結合、C _{2 - 4} 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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、

ハロ(例えば、F、Br、Cl)、

ハロC₁ - 4アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、

- C(O) - R₁₅、

- N(R₁₆)(R₁₇)または

10

場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃ - 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、ピロリジニル(例えば、ピロリジン - 3 - イル)、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1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、C₁ - 4アルキル(例えば、メチル)、ハロC₁ - 4アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、C₁ - 4アルコキシ(例えば、メトキシ)、ヒドロキシ、C₁ - 4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、ビフェニルまたはピリジルフェニル)で、独立して、かつ場合により置換されていてよく、

例えば、Fは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(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)、1個以上のハロC₁ - 4アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - トリフルオロメチルピリド - 2 - イル)または1個以上のC₁ - 4アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル)であるかまたはFは1個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4 - フルオロフェニル)であるかまたはFは場合によりC₁ - 6アルキルで置換されていてよいC₃ - 7ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル)であるか；または

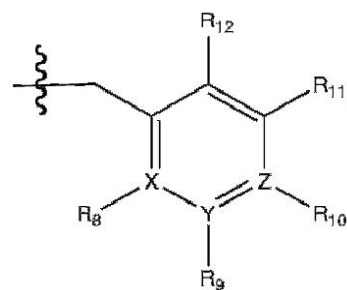
20

b) 例えば、ハロC₁ - 4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；

30

c) 式II - AまたはII - Bのピロロ部分の窒素に結合し、式A

【化2】



式A

40

の部分であり、

ここで、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、

C₁ - 4アルキル、

ハロC₁ - 4アルキル(例えば、トリフルオロメチル)

C₁ - 4アルコキシ(例えばメトキシ)、

C₃ - 7シクロアルキル、

50

ヘテロ $C_3 - 7$ シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、
 $C_1 - 4$ 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 - イルまたはピリド - 4 - 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(例え
 ば、イミダゾール - 1 - イル)、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、
 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り；

10

ここで、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は、独
 立して、場合により 1 個以上の $C_1 - 4$ 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 $C_1 - 4$ アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロ
 キシ、 $C_1 - 4$ カルボキシ、-SH またはさらなるアリール、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)もしくは $C_3 - 8$ シクロアルキルで置換されていて
 よく、

好ましくは R_{10} は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば場合
 によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまた
 はピロリジニルであり、

20

ただし、X、Y または Z が窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せ
 ず；

【0017】

(vi) R_6 は

H、

$C_1 - 4$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソブチル)、

$C_3 - 7$ シクロアルキル(例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

ヘテロ $C_3 - 7$ シクロアルキル(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、

アリール(例えば、フェニル)、

ヘテロアリール(例えば、ピリド - 4 - イル)、

30

アリール $C_1 - 4$ 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 $C_1 - 4$ アルキルアミノ、

N, N - ジアリールアミノ、

N - アリール - N - (アリール $C_1 - 4$ 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)または

- N(R_{18})(R_{19})であり、

ここで、アリールおよびヘテロアリールは、場合により 1 個以上の $C_1 - 4$ 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 $C_1 - 4$ アルキル(例え
 ば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ カルボキシまたはさらなるアリール、
 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)もしくは $C_3 - 8$ シクロア
 ルキルで置換されていてよく；

40

(vii) R_7 は H、 $C_1 - 6$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)、ハロゲン(例えば、
 Cl)、-N(R_{18})(R_{19})、ヒドロキシまたは $C_1 - 6$ アルコキシであり；

(viii) $n = 0$ または 1 であり；

(ix) $n = 1$ 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}
 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、(場合により
 ヘテロ)アリール $C_1 - 4$ アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリール $C_1 - 4$ アルキルで
 あるか、または R_{14} は R_2 または R_4 と架橋を形成でき；

50

(x) R_{15} は C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 $-OH$ または $-OC_{1-4}$ アルキル (例えば、 $-OCH_3$) であり；

(xi) R_{16} および R_{17} は独立して H または C_{1-4} アルキルであり；

(xii) R_{18} および R_{19} は独立して

H 、

C_{1-4} アルキル (例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル)、

C_{3-8} シクロアルキル (例えば、シクロヘキシルまたはシクロペンチル)、

ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル (例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、

アリール (例えば、フェニル) または

ヘテロアリール (例えば、ピリジル) であり、

ここで、該アリールおよびヘテロアリーは、場合により 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)、

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)、

C_{1-4} アルキル (例えば、メチル)、

ハロ C_{1-4} アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、

C_{1-4} カルボキシまたは

さらなるアリール、ヘテロアリール (例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニル) もしくは C_{3-8} シクロアルキル

で置換されていてよく、

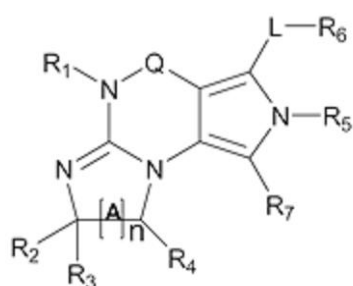
(xiii) R_{20} は H 、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルである。]

の化合物である。

【0018】

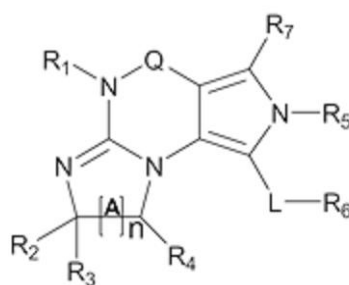
他の態様において、ここに記載する処置または予防法において使用するための PDE 1 阻害剤は、遊離形態または塩形態の式 I、例えば式 I-A および I-B

【化 3】



式 I-A

または



式 I-B

[式中、

(i) Q は $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=N(R_{20}))$ または CH_2 であり；

(ii) L は単結合、 $-N(H)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O_2)-$ であり；

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

(iv) R_4 は H または C_{1-6} アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) であり、 R_2 および R_3 は、独立して、

H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、イソプロピル) (例えば、 R_2 および R_3 はいずれもメチルであるかまたは R_2 が H であり、 R_3 がメチル、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、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは

(場合によりヘテロ)アリール C_{1-6} 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 が一体となって *cis* 配置を有する、例えば、 R_3 および R_4 を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である) ;

【0019】

(v) R_5 は

a) - D - E - F であり、ここで

D 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 ;

E は単結合、 C_{2-4} 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 ;

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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - 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_{15} 、

- N(R_{16})(R_{17}) または

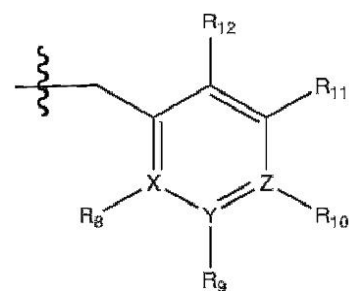
場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい C_{3-7} シクロアルキル (例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル (例えば、ピロリジン - 3 - イル)、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル) であり ;

ここで、D、E および F は、独立して、場合により 1 個以上のハロ (例えば、F、Cl または Br)、 C_{1-4} アルキル (例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル (例えば、トリフルオロメチル) で置換されていてよく、例えば、F は 1 個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル (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 - ジフルオロピリド - 2 - イル)、1 個以上のハロ C_{1-4} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル (例えば、5 - トリフルオロメチルピリド - 2 - イル) または 1 個以上の C_{1-4} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル (例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル) であるかまたは F は 1 個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル (例えば、4 - フルオロフェニル) であるかまたは F は場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (例えば、ピロリジニル) (例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル) であるか ; または

b) 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 ;

c) 式 I - A または I - B のピロロ部分の窒素に結合し、式 A

【化 4】



式 A

の部分であり、

ここで、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_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル、

C_{1-4} 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り；

ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

【0020】

(vi) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

アリール(例えば、フェニル)、

ヘテロアリール(例えば、ピリド-4-イル)、

アリール C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキルアミノ、

N,N-ジアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリール C_{1-4} 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)または

-N(R_{18})(R_{19})であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは、場合により1個以上のハロ(例えば、F、Cl)、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよく；

(vii) R_7 はH、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン(例えば、Cl)、-N(R_{18})(R_{19})であり；

(viii) $n = 0$ または1であり；

(ix) $n = 1$ 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、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキルであり；

(x) R_{15} は C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、-OHまたは-OC C_{1-4} アルキル(例えば、-OCH₃)であり；

(xi) R_{16} および R_{17} は独立してHまたは C_{1-4} アルキルであり；

(xii) R_{18} および R_{19} は独立してH、 C_{1-4} アルキルまたはアリール(例えば、フェニル)であり、ここで、該アリールは場合により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)で置換されていてよく；

(xiii) R_{20} はH、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルである。)の化合物である。

10

20

30

40

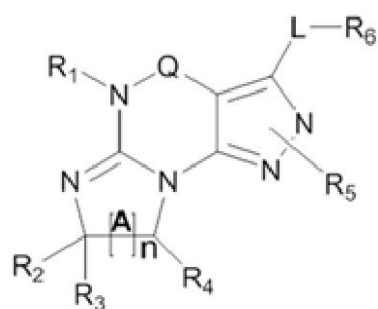
50

【 0 0 2 1 】

本発明は、さらに、遊離形態または塩形態の、場合により置換されていてよい 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - (場合により 4 - チオキソまたは 4 - イミノ) - (1 H または 2 H) - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジンまたは 4, 5, 7, 8, 9 - ペンタヒドロ - (1 H または 2 H) - ピリミド[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン化合物、例えば、(1 または 2 および / または 3 および / または 5) - 置換 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン、4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン、4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - (1 H または 2 H) - ピリミド[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - イミン、7, 8 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - チオンまたは 7, 8 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - チオン化合物、例えば、遊離形態または塩形態の式 III

10

【 化 5 】



20

式 III

〔 式中、

(xiv) Q は C (= S)、C (= N(R₂₀)) または CH₂ であり；(xv) L は単結合、- N(H) -、- CH₂ - であり；(xvi) R₁ は H または C₁ - 4 アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；(xvii) R₄ は H または C₁ - 6 アルキル (例えば、メチル、イソプロピル) であり、R₂ および R₃ は独立して

30

H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁ - 6 アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) (例えば、R₂ および R₃ はいずれもメチルであるかまたは R₂ が H であり、R₃ がメチル、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、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ)アリール C₁ - 6 アルキルであるかまたはR₂ および R₃ は一体となって 3 ~ 6 員環を形成するか；

または

40

R₂ は H であり、R₃ および R₄ は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し (好ましくは、R₃ および R₄ が一体となって cis 配置を有する、例えば、R₃ および R₄ を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である)；

【 0 0 2 2 】

(xviii) R₅ は

d) - D - E - F であり、ここで

D は C₁ - 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；

E は単結合、C₂ - 4 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；

50

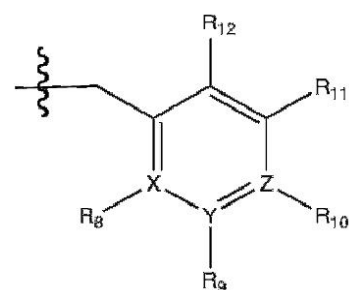
F は
 H、
 アリール(例えば、フェニル)、
 ヘテロアリール(例えば、ピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、
 ハロ(例えば、F、Br、Cl)、
 ハロ C₁ - 4 アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、
 - C(O) - R₁₅、
 - N(R₁₆)(R₁₇)、
 - S(O)₂ R₂₁ または
 場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい C₃ - 7 シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えば、ピロリジン - 3 - イル)、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；
 ここで、D、E および F は、独立して、場合により 1 個以上の
 ハロ(例えば、F、Cl または Br)、
 C₁ - 4 アルキル(例えば、メチル)、
 ハロ C₁ - 4 アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、
 C₁ - 4 アルコキシ)または
 C₁ - 4 アルキル(例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル)
 で置換されていてよく、
 例えば、F は 1 個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(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)であるか、
 または F は 1 個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4 -
 フルオロフェニル)であるか、
 または F は場合により C₁ - 6 アルキルで置換されていてよい C₃ - 7 ヘテロシクロアル
 キル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル)であるか；
 または
 e) 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；
 f) 式 III のピラゾロ部分の窒素の 1 個に結合し、式 A

10

20

30

40



式A

の部分であり、
 ここで、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、
 C₁ - 4 アルキル、
 C₃ - 7 シクロアルキル、
 h e t C₃ - 7 シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、
 C₁ - 4 ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、

50

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り；

ここで、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は、独立して、場合により1個以上のハロ(例えば、FまたはCl)、C₁ - 4アルキル、C₁ - 4アルコキシ、C₁ - 4ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-SHで置換されていてよく；

好ましくはR₁₀は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり

ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

【0023】

(xix) R₆は

H、

C₁ - 4アルキル、

C₃ - 7シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

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 - 4 - イル)、

アリールC₁ - 4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C₁ - 4アルキルアミノ、

N, N - ジアリールアミノ、

N - アリール - N - (アリールC₁ - 4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)または

- N(R₁₈)(R₁₉)であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは場合により1個以上のハロ(例えば、F、Cl)、ヒドロキシ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ、C₃ - 8シクロアルキルで置換されていてよく、例えば、R₆は4 - ヒドロキシフェニルまたは4 - フルオロフェニルであり、

(xx) n = 0または1であり；

(xxi) n = 1であるとき、Aは - C(R₁₃R₁₄) - であり、ここで、R₁₃およびR₁₄は、独立して、HまたはC₁ - 4アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールC₁ - 4アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリールC₁ - 4アルキルであるかまたはR₁₃またはR₁₄はR₂またはR₄と架橋を形成でき；

(xxii) R₁₅はC₁ - 4アルキル、ハロC₁ - 4アルキル、-OHまたは-OC₁ - 4アルキル(例えば、-OCH₃)であり；

(xxiii) R₁₆およびR₁₇は独立してHまたはC₁ - 4アルキルであり；

(xxiv) R₁₈およびR₁₉は独立して

H、

C₁ - 4アルキル、

C₃ - 8シクロアルキル、

ヘテロC₃ - 8シクロアルキル、

アリール(例えば、フェニル)または

10

20

30

40

50

ヘテロアリールであり、

ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合により 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)、

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)、

C₁ - 6 アルキル、

ハロ C₁ - 6 アルキル、

C₁ - 6 アルコキシ、

アリール、

ヘテロアリールまたは

C₃ - 8 シクロアルキル

で置換されていてよく；

(xxv) R₂₀ は H、C₁ - 4 アルキル(例えば、メチル)または C₃ - 7 シクロアルキルであり、

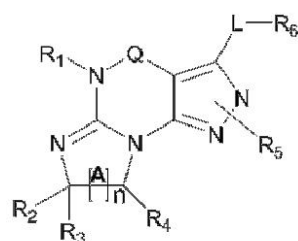
(xxvi) R₂₁ は C₁ - 6 アルキルである。]

の化合物を提供する。

【0024】

さらに別の態様において、本発明はまた、遊離形態または塩形態の式 IV

【化 7】



式 IV

〔式中、

(i) Q は C(=S)、C(=N(R₂₀))または CH₂ であり；

(ii) L は単結合、-N(H)-、-CH₂- であり；

(iii) R₁ は H または C₁ - 4 アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

(iv) R₄ は H または C₁ - 6 アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)であり、R₂ および R₃ は、独立して、H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁ - 6 アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)(例えば、R₂ および R₃ はいずれもメチルであるかまたは R₂ が H であり、R₃ がメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシアシルである)、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C₁ - 6 アルキルであるか；

または

R₂ は H であり、R₃ および R₄ は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し(好ましくは、R₃ および R₄ が一体となって cis 配置を有する、例えば、R₃ および R₄ を担持する炭素が、それぞれ R 配置および S 配置である)；

【0025】

(v) R₅ は

a) -D-E-F であり、ここで

D は C₁ - 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；

E は単結合、C₂ - 4 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、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1,2,4 - トリ

10

20

30

40

50

アゾール - 1 - イル)、ハロ(例えば、F、Br、Cl)、ハロC₁₋₄アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-C(O)-R₁₅、-N(R₁₆)(R₁₇)、-S(O)₂R₂₁または場合によりNもしくはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃₋₇シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えば、ピロリジン - 3 - イル)、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、場合により1個以上の

ハロ(例えば、F、ClまたはBr)、

C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)、

ハロC₁₋₄アルキル(例えば、トリフルオロメチル)

で置換されていてよく、

例えば、Fは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(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 - ジフルオロピリド - 2 - イル)、1個以上のハロC₁₋₄アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - トリフルオロメチルピリド - 2 - イル)または1個以上のC₁₋₄アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5 - メチルピリド - 2 - イル)であるか、

またはFは1個以上のハロで置換されているアリール、例えば、フェニル(例えば、4 - フルオロフェニル)であるか、

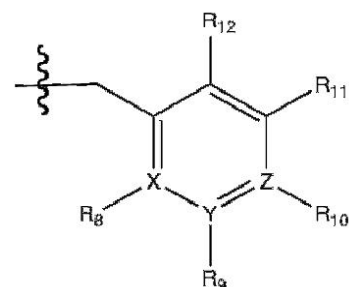
またはFは場合によりC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₃₋₇ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル)(例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル)であるか；

または

b) 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；

c) 式IVのピラゾロ部分の窒素の1個に結合し、式A

【化8】



式A

の部分であり、

ここで、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、

C₁₋₄アルキル、

C₃₋₇シクロアルキル、

C₁₋₄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り；

ただし、X、YまたはZが窒素であるならば、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

【0026】

(vi) R₆は

H、

C₁₋₄ アルキル、

C₃₋₇ シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

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-4-イル)、

アリールC₁₋₄ 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C₁₋₄ アルキルアミノ、

N,N-ジアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリールC₁₋₄ 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)または

-N(R₁₈)(R₁₉)であり；

ここで、アリールまたはヘテロアリールは、場合により1個以上のハロ(例えば、F、Cl)、ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルコキシで置換されていてよく、例えば、R₆は4-ヒドロキシフェニルまたは4-フルオロフェニルであり；

(vii) n = 0または1であり；

(viii) n = 1であるとき、Aは-C(R₁₃R₁₄)-であり、ここで、R₁₃およびR₁₄は、独立して、HまたはC₁₋₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールC₁₋₄ アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールC₁₋₄ アルキルであり；

(ix) R₁₅はC₁₋₄ アルキル、ハロC₁₋₄ アルキル、-OHまたは-OC₁₋₄ アルキル(例えば、-OCH₃)であり；

(x) R₁₆およびR₁₇は独立してHまたはC₁₋₄ アルキルであり；

(xi) R₁₈およびR₁₉は独立してH、C₁₋₄ アルキルまたはアリール(例えば、フェニル)であり、ここで、該アリールは場合により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)で置換されていてよく；

(xii) R₂₀はH、C₁₋₄ アルキル(例えば、メチル)またはC₃₋₇ シクロアルキルであり、

(xiii) R₂₁はC₁₋₆ アルキルである。]

の化合物も提供する。

【0027】

なおさらに別の態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防法に使用するためのPDE1阻害剤が、出願人自身の公報および出願であるUS2008-0188492A1、US2010-0173878A1、US2010-0273754A1、US2010-0273753A1、WO2010/065153、WO2010/065151、WO2010/065151、WO2010/065149、WO2010/065147、WO2010/065152、WO2011/153129、WO2011/133224、WO2011/153135、WO2011/153136、WO2011/153138、米国出願番号12/064,599、米国出願番号12/514,712、米国出願番号12/517,945、米国出願番号13/203,365、米国出願番号13/319,807、米国出願番号13/500,941およびUS14/209,258(これら各々の全内容を、引用によりその全体を本明細書に包含させる)のいずれかから選択されるものを提供する。

【0028】

10

20

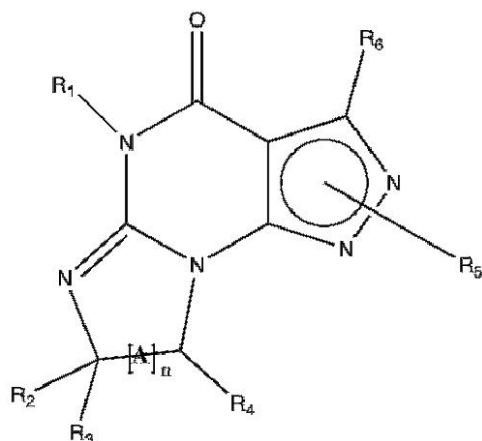
30

40

50

さらに別の態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するための 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、塩形態またはプロドラッグ形態の式 V

【化 9】



式V

〔式中、

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

(ii) R_4 は H または C_{1-4} アルキルであり、 R_2 および R_3 は、独立して、H または C_{1-4} アルキル (例えば、 R_2 および R_3 はいずれもメチルであるかまたは R_2 が H であり、 R_3 がイソプロピルである)、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールアルキルであるか；

または

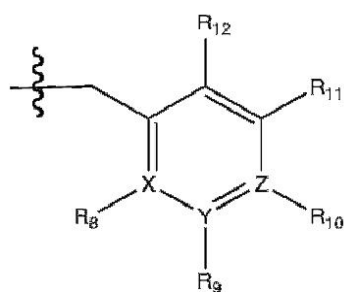
R_2 は H であり、 R_3 および R_4 は一体となってジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し(好ましくは、 R_3 および R_4 が一体となって *cis* 配置を有する、例えば、 R_3 および R_4 を担持する炭素が、それぞれ *R* 配置および *S* 配置である)；

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

または

R_5 は式 V のピラゾロ部分の窒素の 1 個に結合し、式 A

【化 10】



式A

の部分であり、

ここで、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り；ただし、X、Y または Z が窒素であるならば、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存

在せず；

(iv) R_6 は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル(例えば、ベンジル)、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) $n = 0$ 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、

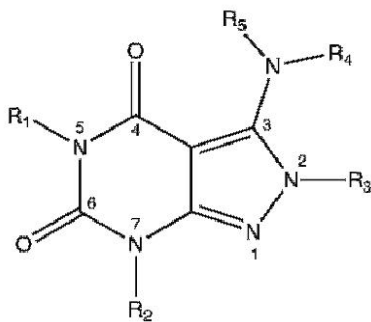
ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、H または C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリールアルキルである。]

の化合物であるものを提供する。

【0029】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するための PDE 1 阻害剤が、遊離形態、塩形態または生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステルプロドラッグ形態の式 VI

【化 1 1】



式VI

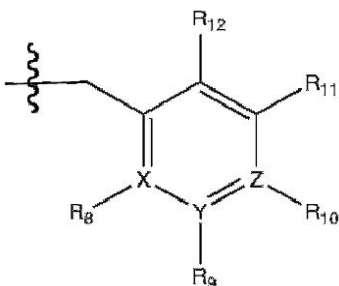
〔式中、

(i) R_1 は H または アルキル であり；

(ii) R_2 は H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアルコキシアリールアルキルであり；

(iii) R_3 はヘテロアリールメチルまたは式 A

【化 1 2】



式A

であり、

ここで、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、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルであり；

(iv) R_4 はアリールまたはヘテロアリールであり；

(v) R_5 は H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、p-ベンジル

アリールであり；

ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

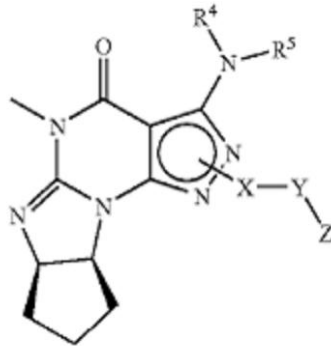
ここで、“alk”または“アルキル”は C_{1-6} アルキルをいい、“シクロアルキル”は C_{3-6} シクロアルキルをいう。]

の化合物であるものを提供する。

【0030】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するための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VII

【化13】



式VII

[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プ-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)、 $-C(O)-R^1$ 、 $-N(R^2)(R^3)$ または場合によりNもしくはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよい 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} アルキルまたは場合により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)、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；

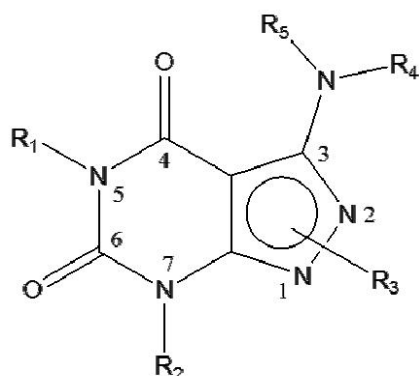
(vii) ここで、X、YおよびZは、独立して、場合により1個以上のハロ(例えば、F、ClまたはBr)、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)で置換されていてよく、例えば、Zは1個以上のハロで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、6-フルオロピリド-2-イル、5-フルオロピリド-2-イル、6-フルオロピリド-2-イル、3-フルオロピリド-2-イル、4-フルオロピリド-2-イル、4,6-ジクロロピリド-2-イル)、1個以上のハロ C_{1-6} アルキルで置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジル(例えば、5-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

の化合物であるものを提供する。

【 0 0 3 1 】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するための P D E 1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式VIII

【化 1 4 】



式VIII

〔式中、

(i) R_1 は H または C_{1-6} アルキルであり；

(ii) R_2 は

H、

C_{1-6} アルキル、

場合により 1 個以上のアミノで置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル、

場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、

C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} ハロアルキル、

C_{0-6} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル、

ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、

アリール C_{0-6} アルキル、

ヘテロアリールアルキル、

C_{1-6} アルコキシアリール C_{1-6} アルキルまたは

- G - J であり、ここで、

G は単結合またはアルキレンであり；

J は場合によりアルキルで置換されていてよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

(iii) R_3 は

a) - D - E - F であり、ここで、

1. D は単結合、 C_{1-6} アルキレンまたはアリール C_{1-6} アルキレンであり；

2. E は C_{1-6} アルキレン、アリーレン、 C_{1-6} アルキルアリーレン、アミノ C_{1-6} アルキレンまたはアミノであり；

3. F は場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよいヘテロ C_{3-8} シクロアルキルであり；

(iv) R_4 は場合により 1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよいアリール；ヘテロアリール；またはヘテロ C_{3-6} シクロアルキルであり；

(v) R_5 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールまたは p - ベンジルアリールであり；

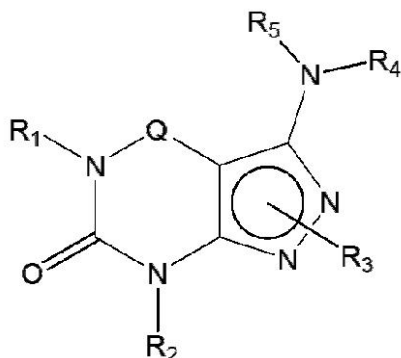
ここで、“alk”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、 C_{1-6} アルキルをいい、“シクロアルキル”は C_{3-8} シクロアルキルをいう。〕

の化合物であるものを提供する。

【 0 0 3 2 】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するための P D E 1 阻害剤が、遊離形態または塩形態の式 IX

【化 1 5】



式 IX

10

〔式中、

(i) Q は - C(=S)-、- C(=N(R₆))- または - C(R₁₄)(R₁₅)- であり；

(ii) R₁ は H または C₁ - 6 アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；

(iii) R₂ は

H、

C₁ - 6 アルキル (例えば、イソプロピル、イソブチル、2 - メチルブチルまたは 2, 2 - ジメチルプロピル) であって、場合により 1 個以上のハロ (例えば、フルオロ) またはヒドロキシ (例えば、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) で置換されていてよいもの、

ハロ C₁ - 6 アルキル (例えば、トリフルオロメチルまたは 2, 2, 2 - トリフルオロエチル)、

N(R₁₄)(R₁₅) - C₁ - 6 アルキル (例えば、2 - (ジメチルアミノ)エチルまたは 2 - アミノプロピル)、

アリール C₀ - 6 アルキル (例えば、フェニルまたはベンジル) であって、該アリールが場合により 1 個以上の C₁ - 6 アルコキシで置換されていてよいもの、例えば、C₁ - 6 アルコキシアリール C₀ - 6 アルキル (例えば、4 - メトキシベンジル)、

ヘテロアリール C₀ - 6 アルキル (例えば、ピリジニルメチル) であって、該ヘテロアリールは場合により 1 個以上の C₁ - 6 アルコキシで置換されていてよいもの (例えば、C₁ - 6 アルコキシヘテロアリール C₁ - 6 アルキル)；

- G - J であって、ここで、G は単結合または C₁ - 6 アルキレン (例えば、メチレン) であり、J は C₃ - 8 シクロアルキルまたはヘテロ C₃ - 8 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) であり、該シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は場合により 1 個以上の C₁ - 6 アルキルまたはアミノで置換されていてよく、例えば、

- C₀ - 4 アルキル - C₃ - 8 シクロアルキル (例えば、- C₀ - 4 アルキル - シクロペンチル、- C₀ - 4 アルキル - シクロヘキシルまたは - C₀ - 4 アルキル - シクロプロピル) であって、該シクロアルキルが場合により 1 個以上の C₁ - 6 アルキルまたはアミノで置換されていてよいもの (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)、

- C₀ - 4 アルキル - C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル (例えば、- C₀ - 4 アルキル - ピロリジニル、例えば、- C₀ - 4 アルキルピロリジン - 3 - イル) であって、該ヘテロシクロアルキルが場合により C₁ - 6 アルキル (例えば、メチル) で置換されていてよいもの、例えば、1 - メチルピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル - メチルまたは 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル - メチル) であり；

【0033】

20

30

40

50

(iv) R_3 は

1) -D-E-Fであり、ここで

Dは単結合、 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;

Eは

単結合、

C_{1-4} 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)、
 C_{0-4} アルキルアリーレン(例えば、フェニレンまたは $-C_6H_4-$ 、-ベンジレン-
 または $-CH_2C_6H_4-$)であって、該アリーレン基が場合によりハロ(例えば、Cl
 またはF)で置換されていてよいもの、

ヘテロアリーレン(例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン)、

アミノ C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2N(H)-$)、

アミノ(例えば、 $-N(H)-$)、

場合によりNまたはOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよい C_{3-8} シクロ
 アルキレン(例えば、ピペリジニレン)であり、

Fは

H、

ハロ(例えば、F、Br、Cl)、

C_{1-6} アルキル(例えば、イソプロピルまたはイソブチル)、

ハロ C_{1-6} 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)、

場合によりN、SまたはOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよいおよび場合
 により1個以上の C_{1-6} アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)で置換されてい
 てよい 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、ピペリジニ
 ル、ピロリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルまたはモルホリニル)、例え
 ば、1-メチルピロリジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、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、

ヘテロアリール(例えば、ピリジル(例えば、ピリド-2-イル)、ピリミジニル(例えば、
 ピリミジン-2-イル)、チアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル
)、ジアゾリル(例えば、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル)またはイミダゾリル
 (例えば、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))、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)、アルキルオキサジアゾリル(例えば、5-メチル
 -1,2,4-オキサジアゾール)であって、場合により1個以上の C_{1-6} アルキル、ハ
 ロ(例えば、フルオロ)またはハロ C_{1-6} アルキルで置換されていてよいもの、

C_{1-6} アルコキシ、

-O-ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、 $-O-CF_3$)、

C_{1-6} アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルまたは $-S(O)_2CH_3$)、

-C(O)- R_{13} (ここで、 R_{13} は $-N(R_{14})(R_{15})$ 、 C_{1-6} アルキル(例えば、
 メチル)、 $-OC_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-OCH_3$)、ハロ C_{1-6} アルキル(トリフル
 オロメチル)、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリールである)、

- $N(R_{14})(R_{15})$ であるか;

または

2) 例えば、ハロ C_{1-6} 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;

または

【0034】

3) 式Iのピラゾロ部分の窒素の1個に結合し、式A

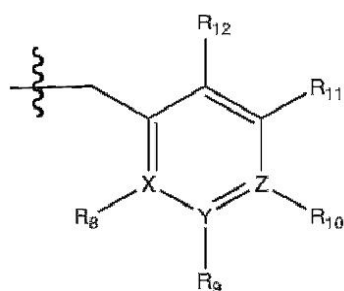
10

20

30

40

【化 1 6】



式A

10

の部分であり、

ここで、

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(例えば、フルオロまたはクロロ)、

C₁₋₆ アルキル、

C₃₋₈ シクロアルキル、

ヘテロC₃₋₈ シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、

ハロC₁₋₆ 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)またはヘテロアリール(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)、アルキルオキサジアゾリル(例えば、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル)、(ここで、該アリール、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は、場合により1個以上のC₁₋₆ 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C₁₋₆ 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、-SH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、ビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよい)

C₁₋₆ 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)、

ヘテロアリールカルボニル、

C₁₋₆ 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、

-N(R₁₄)(R₁₅)であり；

好ましくはR₁₀は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；

ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

【0035】

(v) R₄およびR₅は独立して

H、

C₁₋₆ アルキル(例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-プロピル)、

C₃₋₈ シクロアルキル(例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

C₃₋₈ 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-イルまたはピロリジン-1-イル)、ピペリジニル(例えば、ピペリジン-1-イル)、モルホリニル)、

50

- C₀ - ₆ アルキルアリーール (例えば、フェニルまたはベンジル) または
 - C₀ - ₆ アルキ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) であり、
 ここで、該アリーールまたはヘテロアリーールは、場合により 1 個以上のハロ (例えば、4 - フルオロフェニル)、ヒドロキシ (例えば、4 - ヒドロキシフェニル)、C₁ - ₆ アルキル、C₁ - ₆ アルコキシまたは他のアリーール基 (例えば、ビフェニル - 4 - イルメチル) で置換されていてよく；

(vi) R₆ は H、C₁ - ₆ アルキル (例えば、メチルまたはエチル) または C₃ - ₈ シクロアルキルであり；

(vii) R₁₄ および R₁₅ は独立して H または C₁ - ₆ アルキルである。]

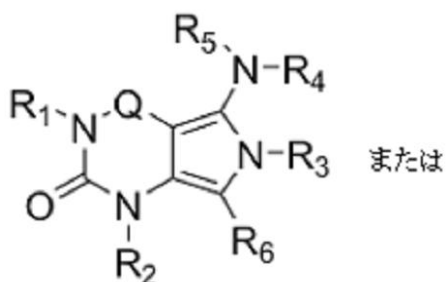
10

の化合物であるものを提供する。

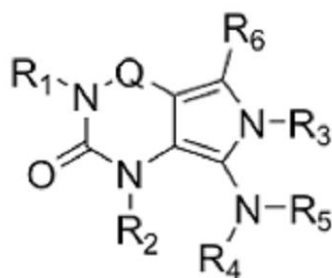
【0036】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するための PDE 1 阻害剤が遊離形態または塩形態の式 X、例えば、式 XA または式 XB

【化17】



式 XA



式 XB

20

〔式中、

(i) Q は - C(=S) - 、 - C(=O) - 、 - C(=N(R₇)) - または - C(R₁₄)(R₁₅) - であり；

(ii) R₁ は H または C₁ - ₆ アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり；

(iii) R₂ は H、C₁ - 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) であって、場合によりハロ (例えば、フルオロ) またはヒドロキシで置換されていてよいもの (例えば、1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) であり、例えば、R₂ はトリフルオロメチルまたは 2,2,2 - トリフルオロエチルであってよい)、N(R₁₄)(R₁₅) - C₁ - ₆ アルキル (例えば、2 - (ジメチルアミノ)エチルまたは 2 - アミノプロピル)、アリーール C₁ - ₆ アルキル (例えば、フェニルまたはベンジル)、ヘテロアリーール C₁ - ₆ アルキル (例えば、ピリジニルメチル)、C₁ - ₆ アルコキシアリーール - C₁ - ₆ アルキル (例えば、4 - メトキシベンジル) であるか； - G - J であり、ここで、

30

G は単結合またはアルキレン (例えば、メチレン) であり；J は場合により 1 個以上の C₁ - ₆ アルキル (例えば、(1 - メチルピロリジン - 2 - イル))、アミノ (例えば、- NH₂) で置換されていてよい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) であり、例えば、- G - J は、場合により 1 個以上の C₁ - ₆ アルキル、アミノ (例えば、- NH₂) で置換されていてよい - C₀ - ₄ アルキル - C₃ - ₈ シクロアルキル (例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロプロピルメチル)、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であってよく、ここで、該シクロアルキルは、場合により、N および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよく (例えば、ピロリジニル、例えば、ピロリジン - 3 - イルまたはピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル - メチルまたは 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル - メチル) であり；

40

50

(iv) R_3 は

1) -D-E-Fであり、ここで

Dは単結合、 C_{1-6} 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、p-ベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$)であり；

Eは単結合、

C_{1-6} アルキレン(例えば、メチレン)、 C_{2-6} アルキニレン(例えば、エチニレン、プロプ-2-イン-1-イレン)、エチニレン、プロプ-2-イン-1-イレン)、 $-C_{0-4}$ アルキルアリーレン(例えば、フェニレンまたは $-C_6H_4-$ 、 $-$ ベンジレン-または $-CH_2C_6H_4-$)であって、該アリーレン基が場合によりハロ(例えば、ClまたはF)で置換されていてよいもの、ヘテロアリーレン(例えば、ピリジニレンまたはピリミジニレン)、アミノ C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2N(H)-$)、アミノ(例えば、 $-N(H)-$)；

場合によりNまたはOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよい C_{3-8} シクロアルキレン(例えば、ピペリジニレン)であり、

Fは

H、

ハロ(例えば、F、Br、Cl)、 C_{1-6} アルキル(例えば、イソプロピルまたはイソブチル)、ハロ C_{1-6} 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)、

場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよい C_{3-8} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル、N-シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルまたはモルホリニル)であって、場合により C_{1-6} アルキル(例えば、メチルまたはイソプロピル)で置換されていてよいもの、例えば、1-メチルピロリジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピペリジン-2-イル、1-メチルペリジン-2-イル、1-エチルピペリジン-2-イル、場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよいヘテロアリール(例えば、ピリジル(例えば、ピリド-2-イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル)、チアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル(例えば、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル)またはイミダゾリル(例えば、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)、トリアゾリル(例えば、1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例えば、テトラゾール-5-イル)、アルコキサジアゾリル(例えば、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル))であって、場合によりハロ(例えば、フルオロ)またはハロ C_{1-6} アルキルで置換されていてよいもの、例えば、6-フルオロピリド-2-イル；アミノ(例えば、 $-NH_2$)、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、 $-O-CF_3$)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルまたは $-S(O)_2CH_3$)、

$-C(O)-R_{13}$ 、

$-N(R_{14})(R_{15})$ であるか；または

2) 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

【0037】

3) 式Iのピロロ部分の窒素に結合し、式A

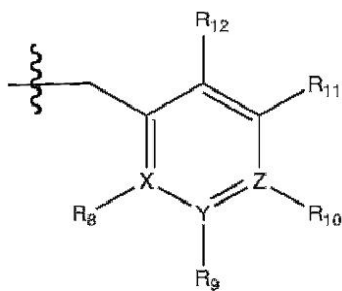
10

20

30

40

【化 18】



式A

10

の部分であり、

ここで、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、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ(例えば、メトキシ)、C₃ - 8シクロアルキル、ヘテロC₃ - 8シクロアルキル(例えば、ピロリジニル)、ハロC₁ - 6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(例えば、イミダゾリルまたはピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えば、テトラゾール - 5 - イル)、アルコキサジアゾリル(例えば、5 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール - 1 - イル)、C₁ - 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)、ヘテロアリールカルボニル、アルコシカルボニル(例えば、メトシカルボニル)、アミノカルボニルであり；ここで、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は、場合により1個以上のC₁ - 6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C₁ - 6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、-SH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、ビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよく、またはより好ましくはR₁₀は場合により先に定義した置換基で置換されていてよいフェニルまたはピリジル、例えば、2 - ピリジルであり；

20

30

ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；(v) R₄およびR₅は独立してH、C₁ - 6アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)、

C₃ - 8シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、C₃ - 8ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジン - 3 - イル)、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリール(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)であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ(例えば、4 - フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば、4 - ヒドロキシフェニル)、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシまたは他のアリール基(例えば、ビフェニル - 4 - イルメチル)で置換されていてよく；(vi) R₆はH、C₁ - 6アルキル(例えば、メチル)、ヒドロキシ、C₁ - 6アルコキシ、アリールオキシ、-N(R₁₆)(R₁₇)、オキソ(例えば、=O)またはC₃ - 8シクロアルキルであり；

40

(vii) R₇はH、C₁ - 6アルキル(例えば、メチル)またはC₃ - 8シクロアルキルであり、ここで、該シクロアルキルは場合により1個以上のオキソで置換されていてよく(例えば、2,5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)；

(viii) R₁₃は-N(R₁₄)(R₁₅)、C₁ - 6アルキル(例えば、メチル)、-OC₁ - 6アルキル(例えば、-OCH₃)、ハロC₁ - 6アルキル(トリフルオロメチル)、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリールであり；

(ix) R₁₄およびR₁₅は独立してHまたはC₁ - 6アルキルであり；

(x) R₁₆およびR₁₇は独立してH、C₁ - 6アルキル、アリール(例えば、フェニル)

50

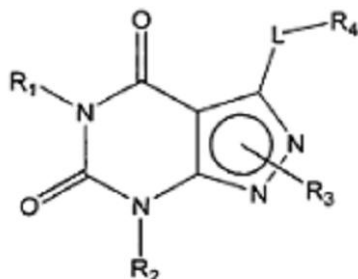
)、ヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ(例えば、フルオロ)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば、メトキシ)で置換されていてよい。
]

の化合物であるものを提供する。

【0038】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置または予防法において使用するためのPDE1阻害剤が、遊離形態または塩形態の式XI

【化19】



式XI

〔式中、

(i) LはS、SOまたはSO₂であり；

(ii) R₂はHまたはC₁₋₆アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

(iii) R₂は

H、

C₁₋₆アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル)であって、場合によりハロ(例えば、フルオロ)またはヒドロキシで置換されていてよいもの(例えば、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)、場合により1個以上のアミノ(例えば、-NH₂)で置換されていてよい-C₀₋₄アルキル-C₃₋₈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)であって、場合によりNおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよく、場合によりC₁₋₆アルキルで置換されていてよいもの(例えば、1-メチル-ピロリジン-2-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル-メチルまたは1-メチル-ピロリジン-3-イル-メチル)、場合によりC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)で置換されていてよいC₃₋₈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、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキル(例えば、シクロプロピルメチル)、ハロC₁₋₆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)、-N(R₁₄)(R₁₅)-C₁₋₆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C₁₋₆アルキル(例えば、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル)、アリールC₀₋₆アルキル(例えば、ベンジル)、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル(例えば、ピリジニルメチル)、C₁₋₆アルコシアリールC₁₋₆アルキル(例えば、4-メトキシベンジル)であるか；-G-Jであり、ここで、Gは単結合またはアルキレン(例えば、メチレン)であり；Jは場合によりC₁₋₆アルキルで置換されていてよい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))であり；

(iv) R₃は式Iのピラゾロ部分の窒素の1個に結合し、式A

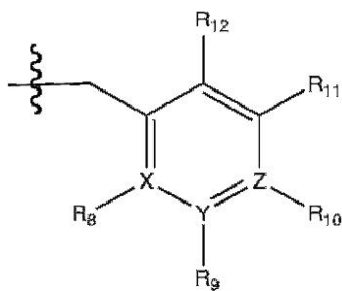
10

20

30

40

【化 2 0】



式A

10

の部分であり、

ここで、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、ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えば、ピロリジニルまたはピペリジニル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリジル(例えば、ピリド-2-イル)または、例えば、チアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば、1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例えば、テトラゾール-5-イル)、アルコキシジアゾリル(例えば、5-メチル-1,2,4-オキシジアゾール)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル)、アルキル

スルホニル(例えば、メチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えば、ベンゾイル)またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり；好ましくはフェニル、ピリジル、例えば、2-ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；ここで、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は、場合により1個以上のハロ(例えば、FまたはCl)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)および/または-SHで置換されていてよく、ただし、X、YまたはXが窒素であるとき、 R_8 、 R_9 または R_{10} はそれぞれ存在せず；

20

(v) R_4 は

H、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)、 C_{3-8} シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジン-3-イル)、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリール(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)であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、場合によりハロ(例えば、4-フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば、4-ヒドロキシフェニル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは他のアリール基(例えば、ビフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよく；

30

(vi) R_{14} および R_{15} は独立してHまたは C_{1-6} アルキルである。]

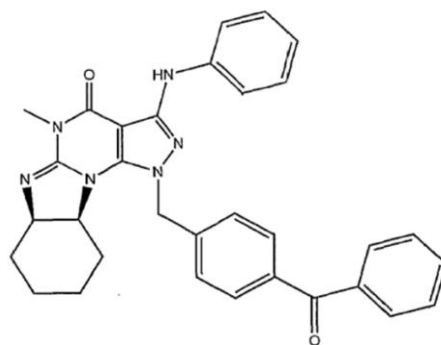
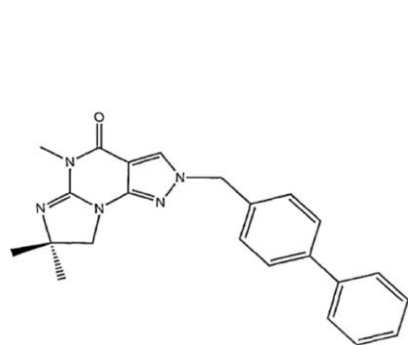
の化合物であるものを提供する。

【0039】

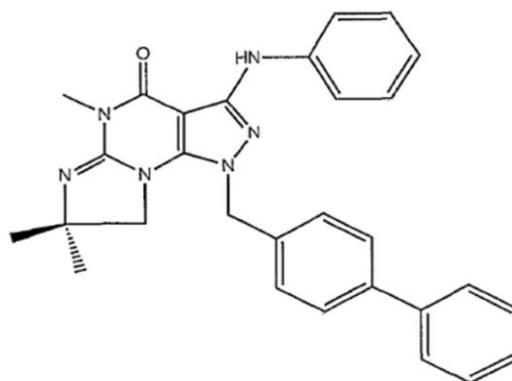
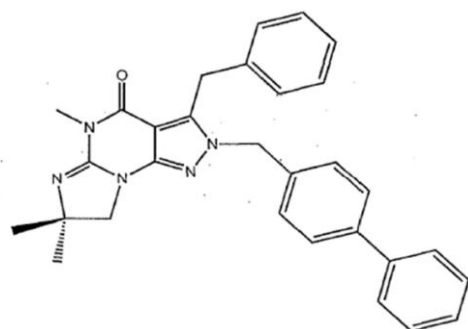
本発明は、さらに、前記式(例えば、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI)のいずれかのPDE1阻害剤の使用を提供し、ここで、化合物が次のいずれかから選択される。

40

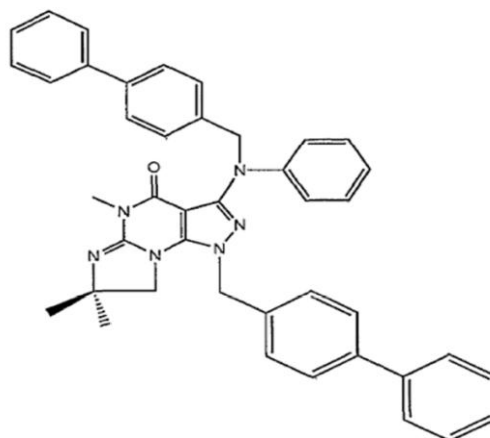
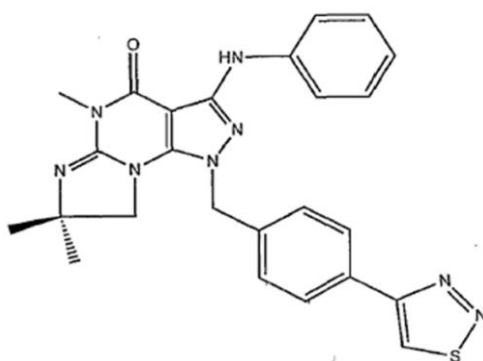
【化 2 1】



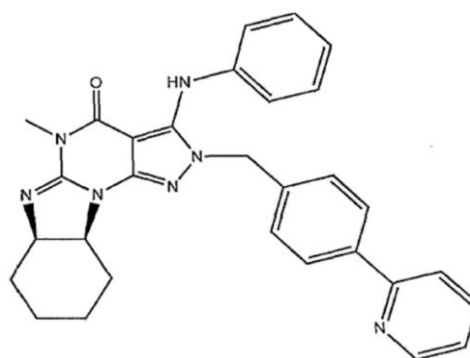
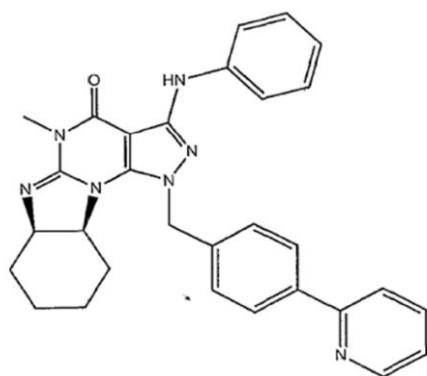
10



20

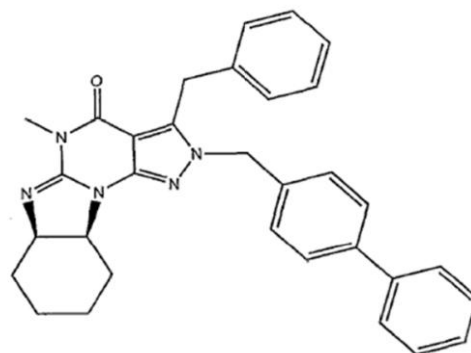
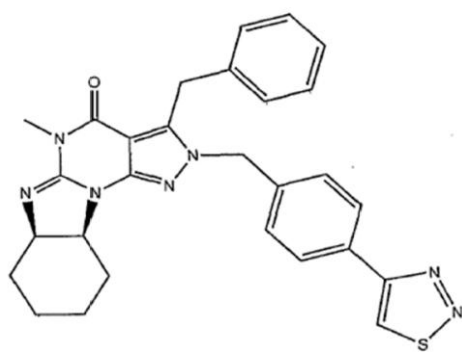


30

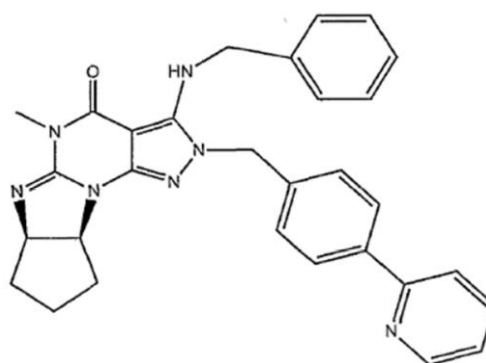
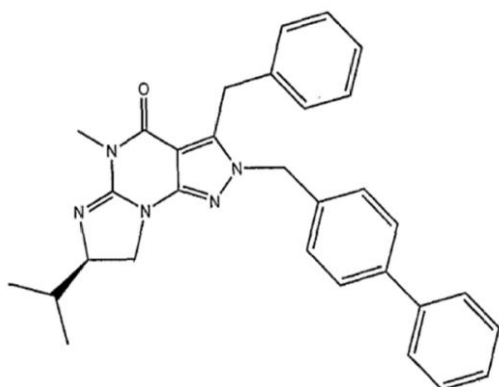


40

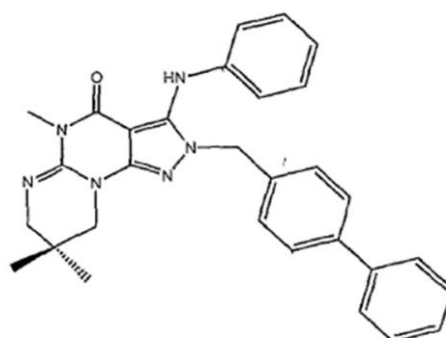
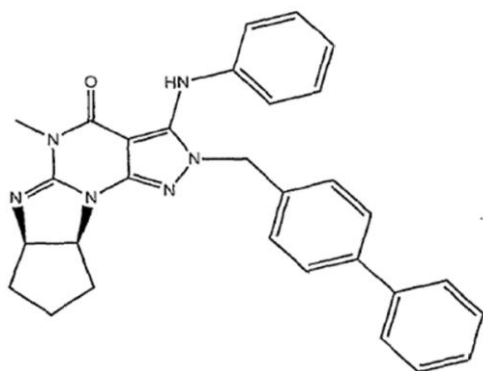
【化 2 2】



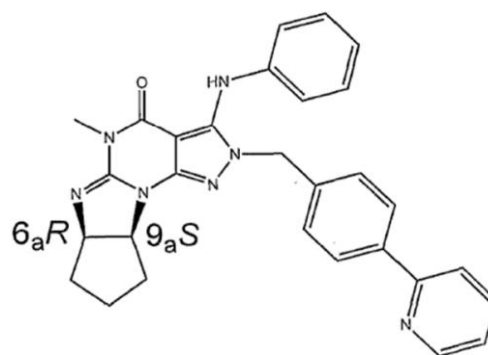
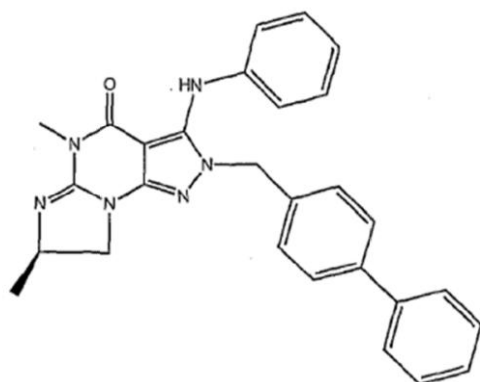
10



20

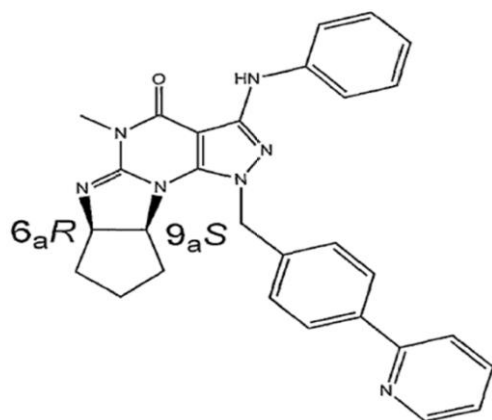


30

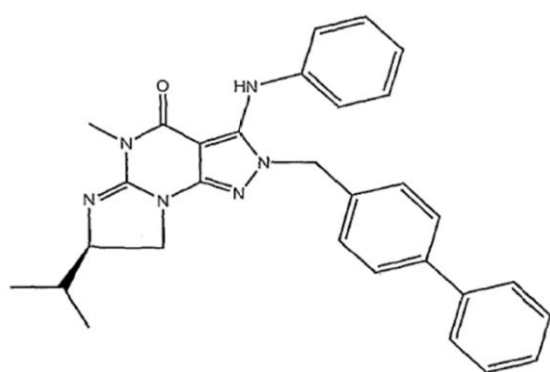


40

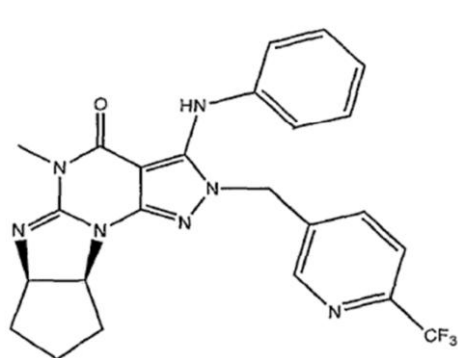
【化 2 3】



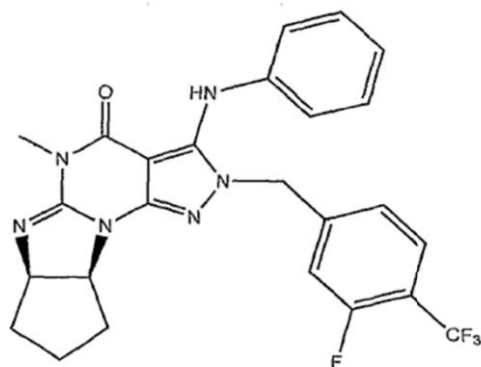
10



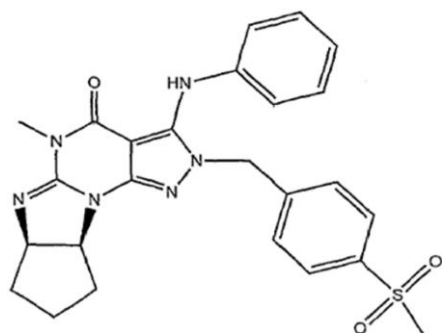
20



30



40



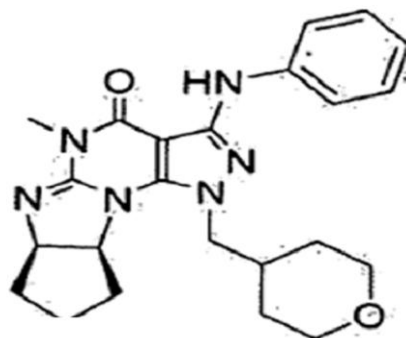
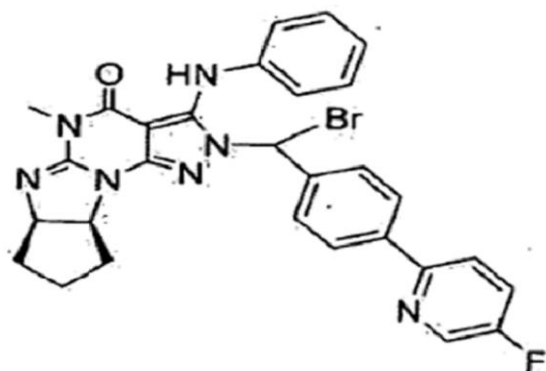
50

【0040】

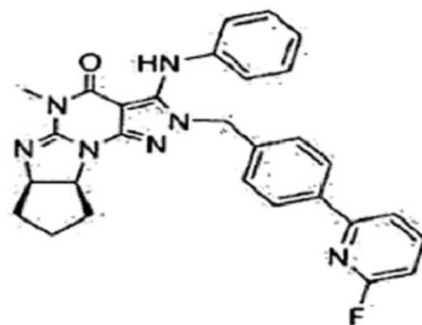
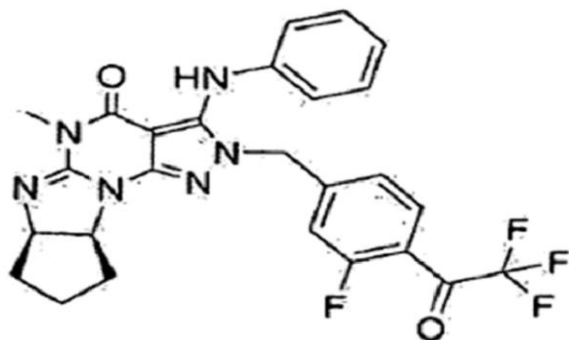
本発明は、さらに、前記式(例えば、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI)のいずれかの P D E 1 阻害剤の使用を提供し、ここで、化合物が次のいずれかから

選択される。

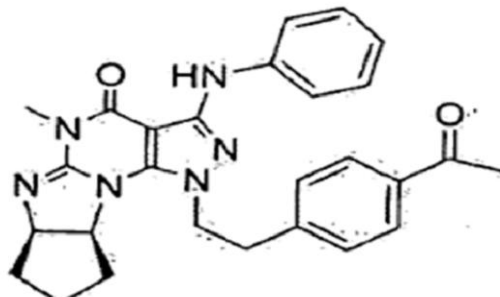
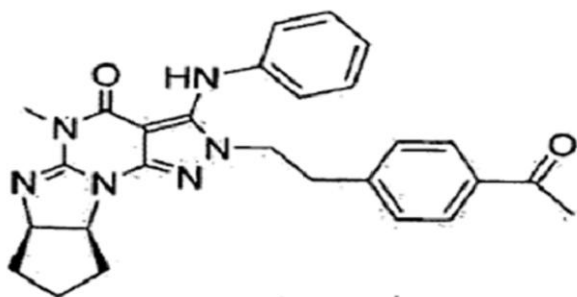
【化 2 4】



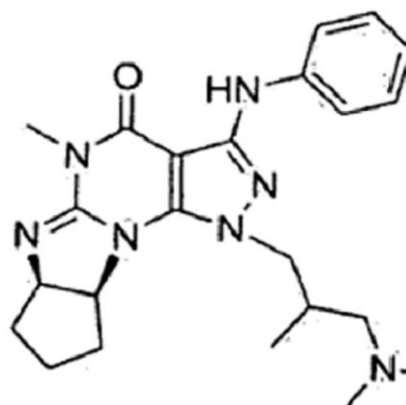
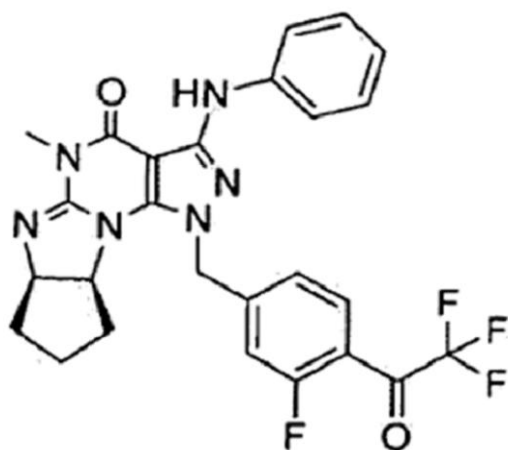
10



20

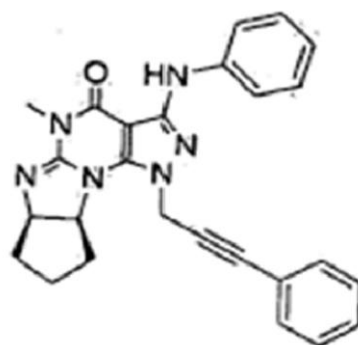
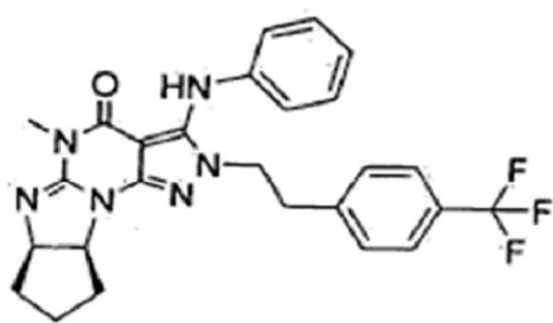


30

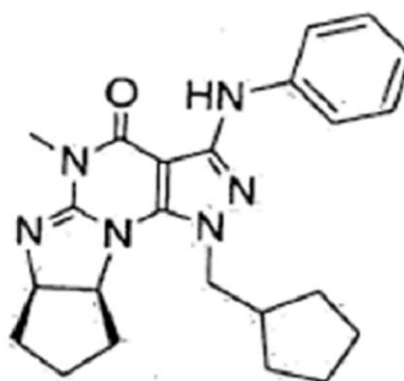
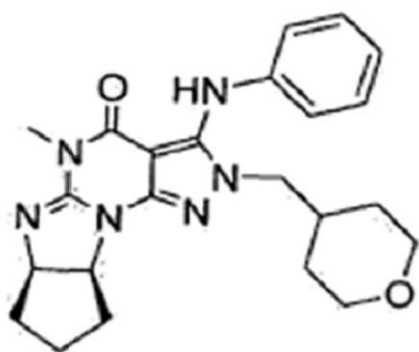


40

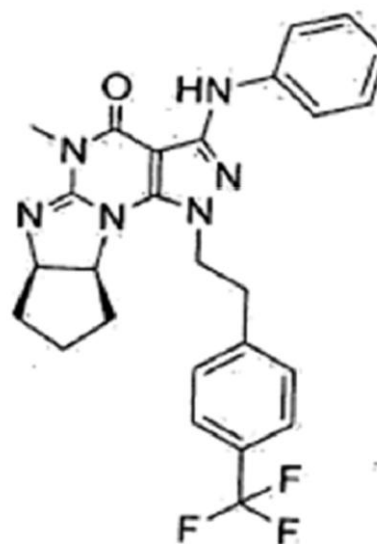
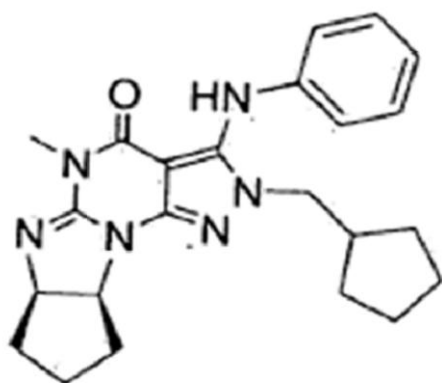
【化 2 5】



10



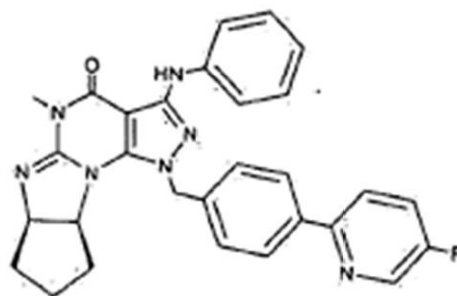
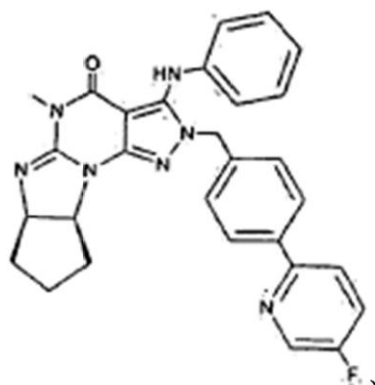
20



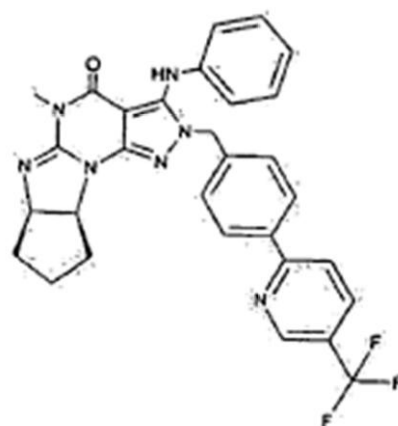
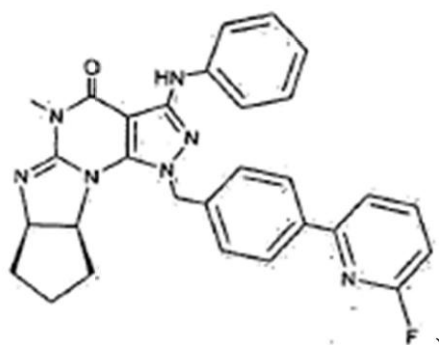
30

【 0 0 4 1 】

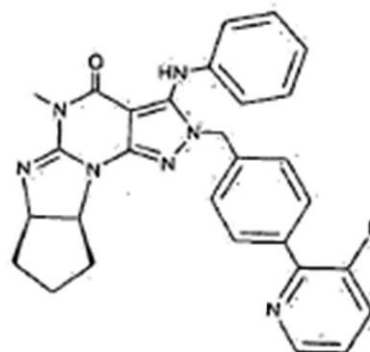
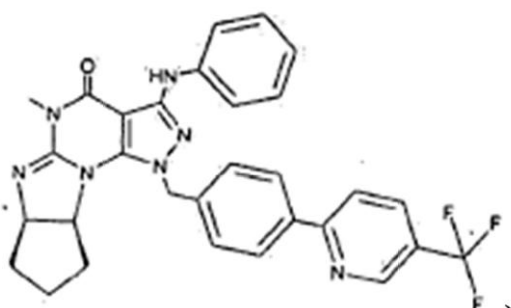
【化 2 6】



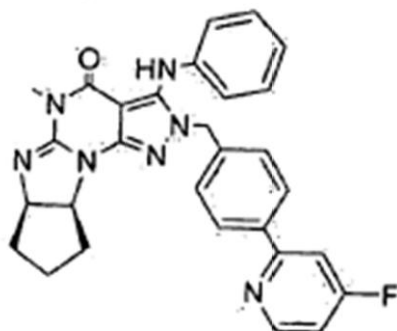
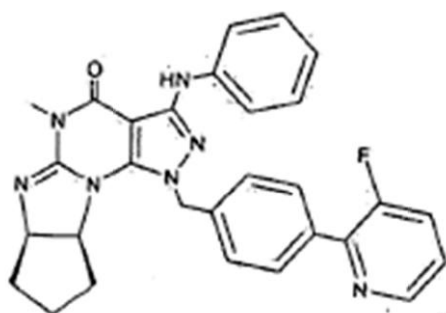
10



20

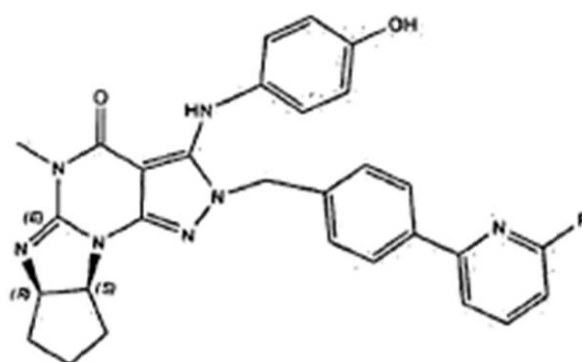
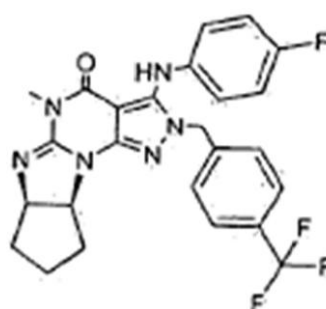
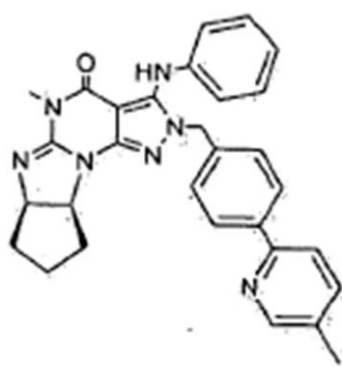
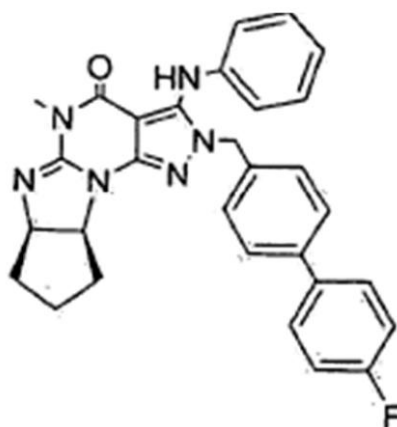
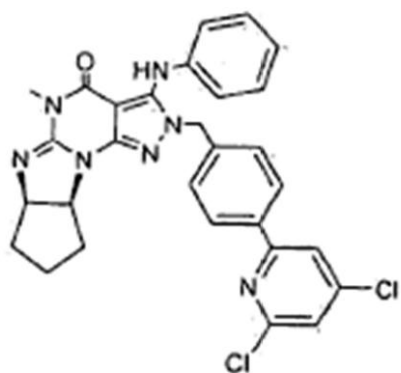


30

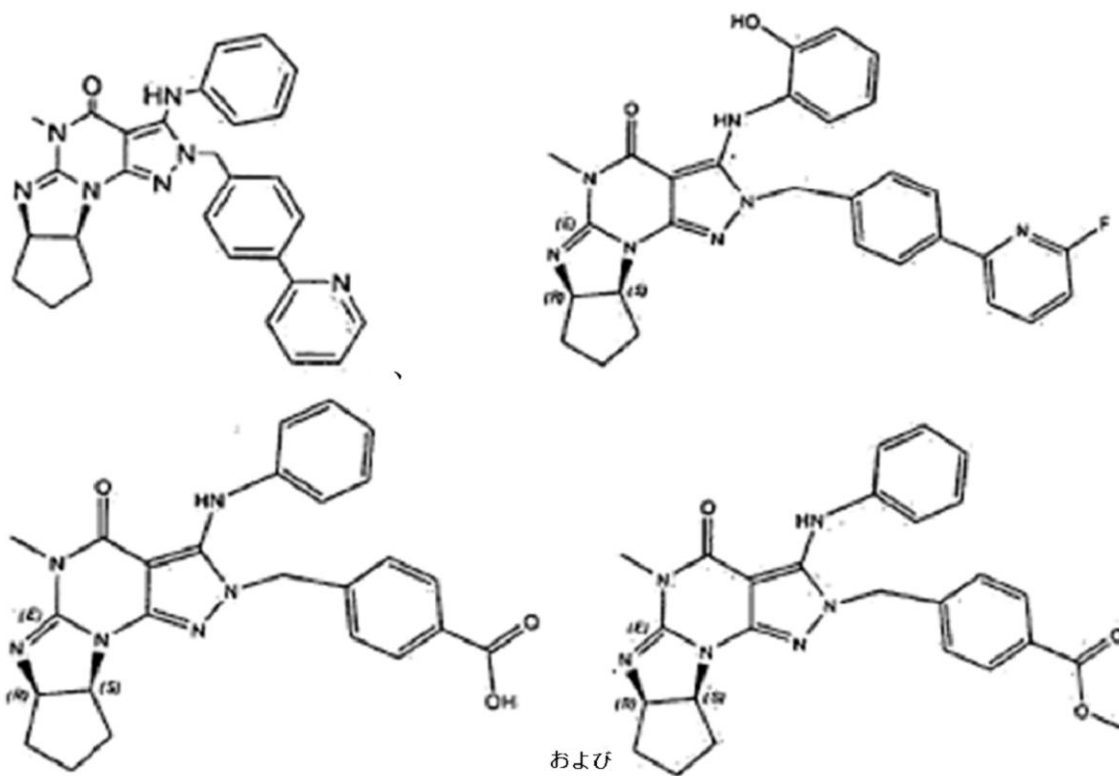


40

10



【化 2 8】



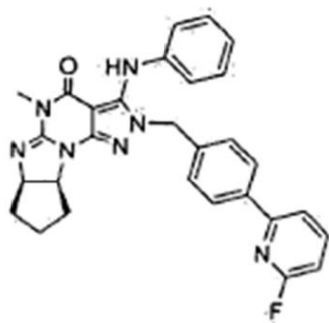
10

20

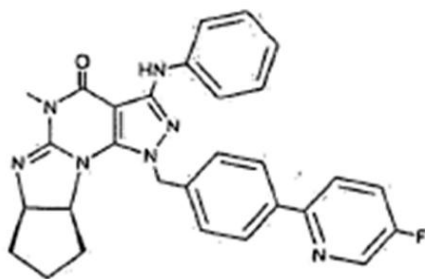
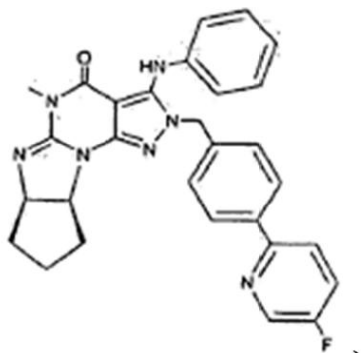
【 0 0 4 2 】

さらに別の態様において、本発明は、さらに、前記式(例えば、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI)のいずれかの P D E 1 阻害剤の使用を提供し、ここで、化合物が次のいずれかから選択される。

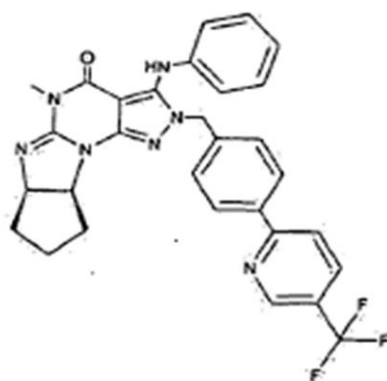
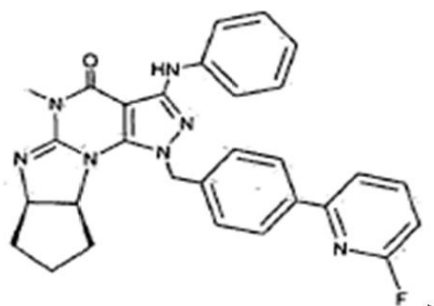
【化 29】



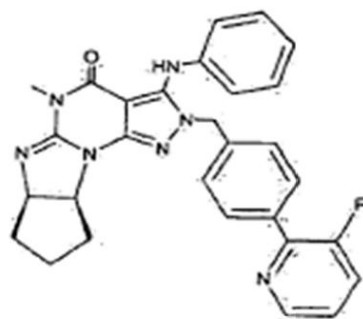
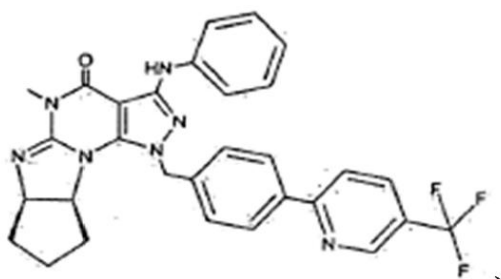
10



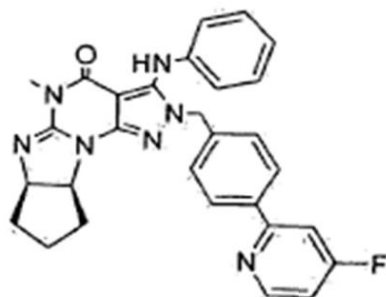
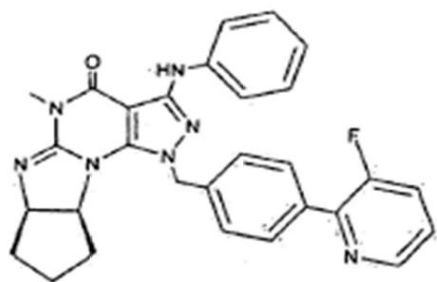
20



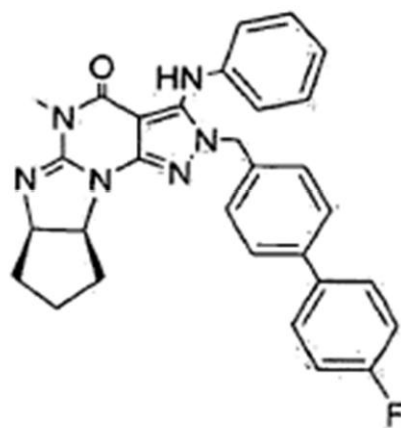
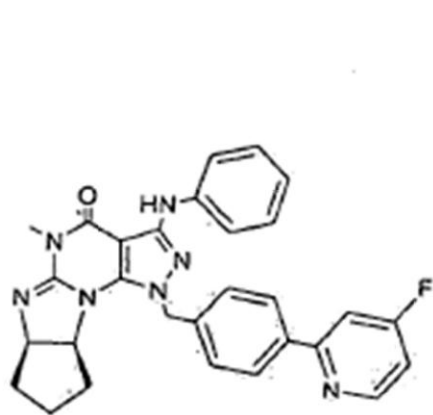
30



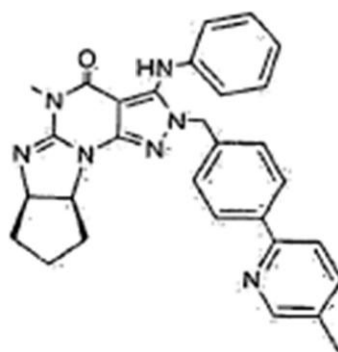
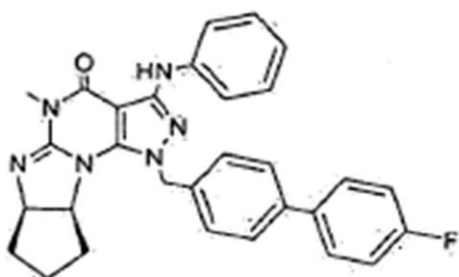
40



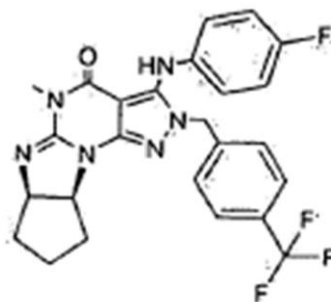
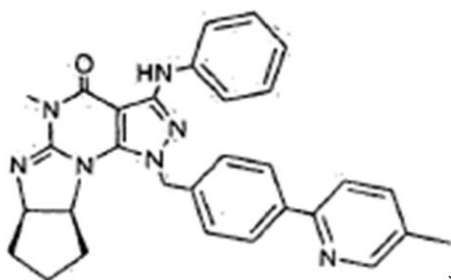
【化 3 0】



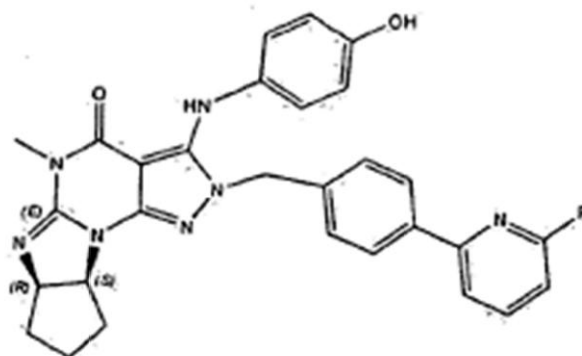
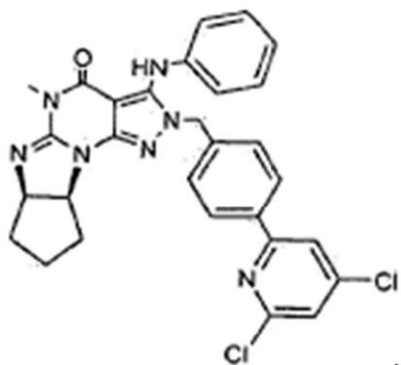
10



20



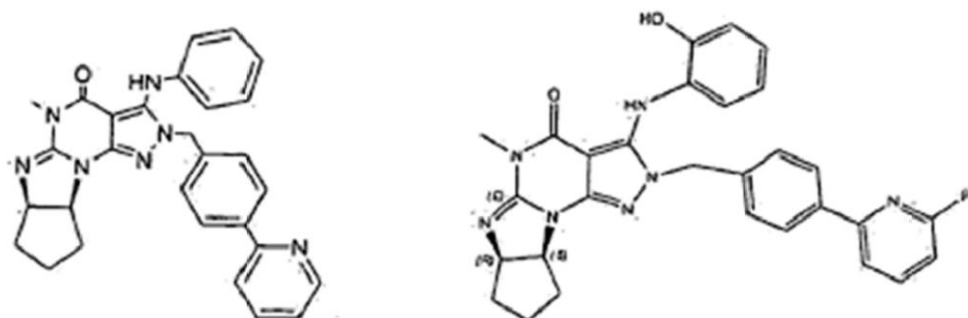
30



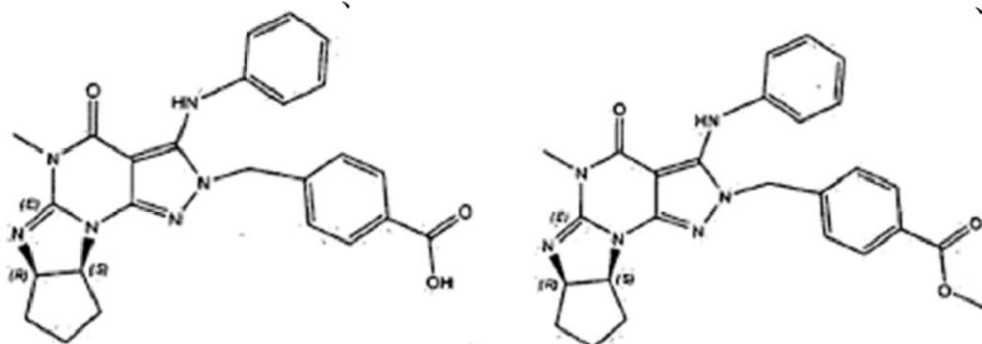
40

【 0 0 4 3】

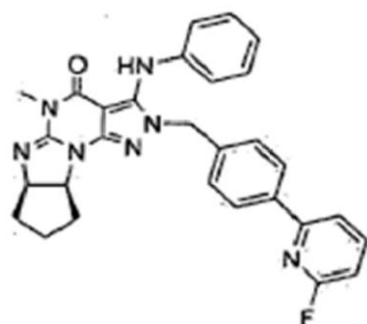
【化 3 1】



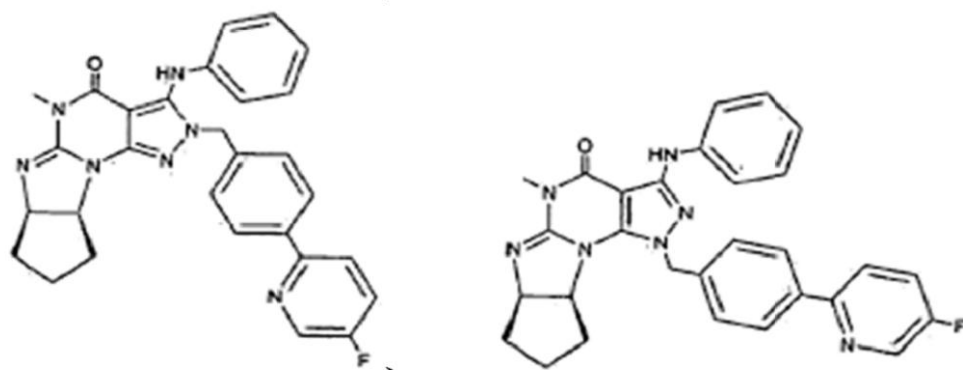
10



20

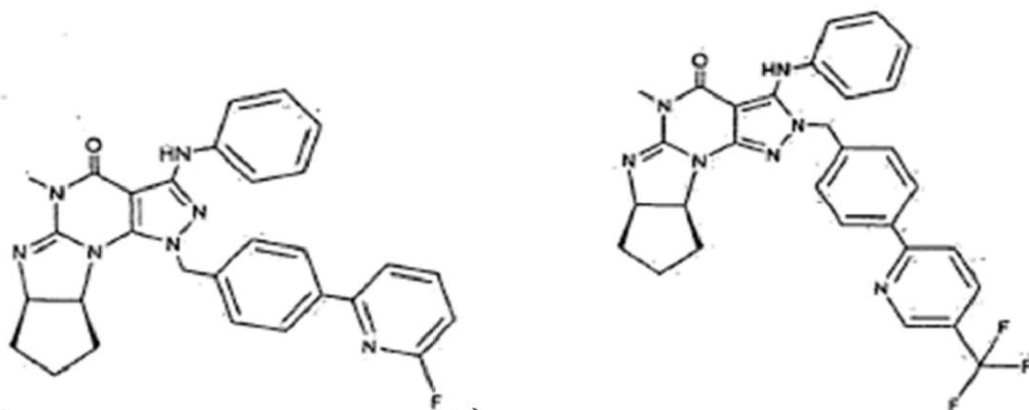


30

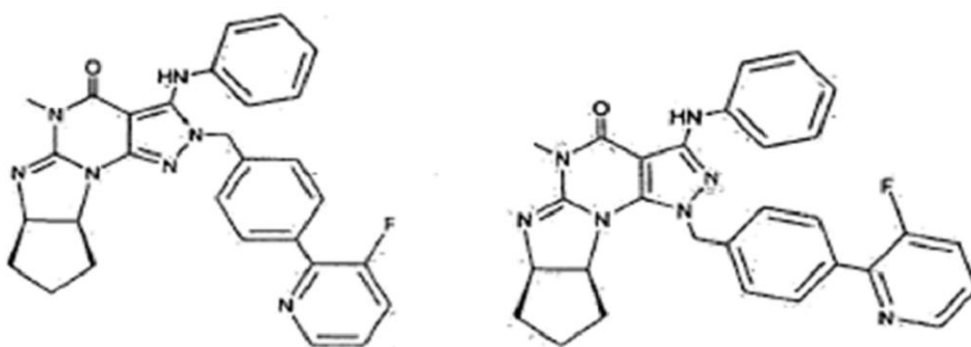


40

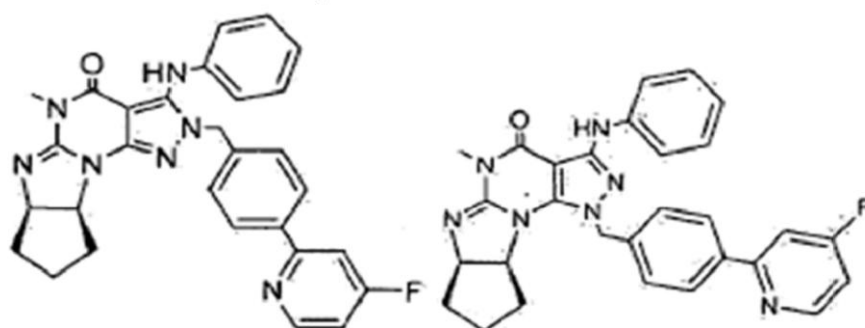
【化 3 2】



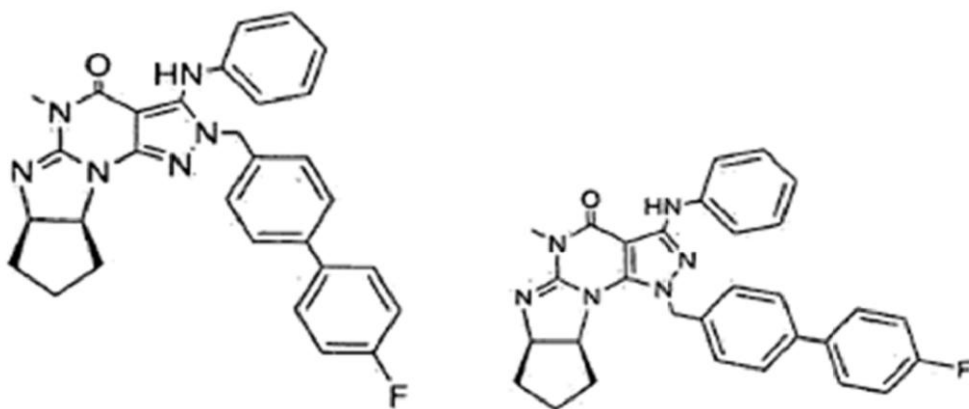
10



20

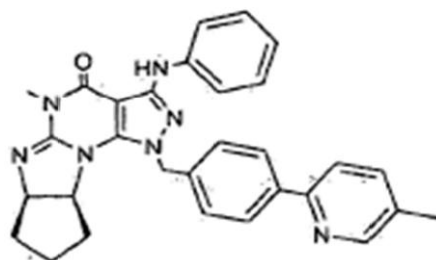
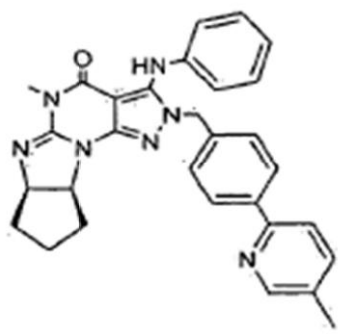


30

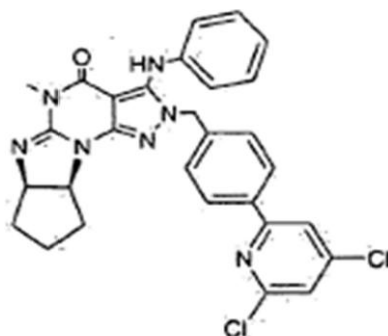
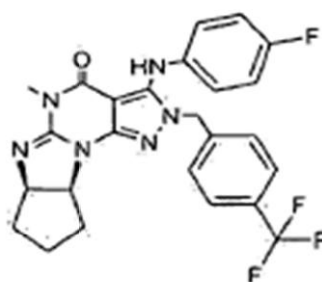


40

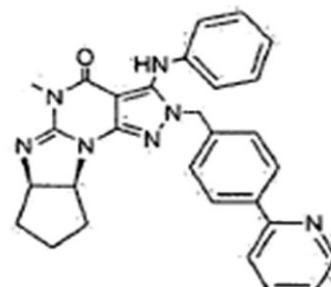
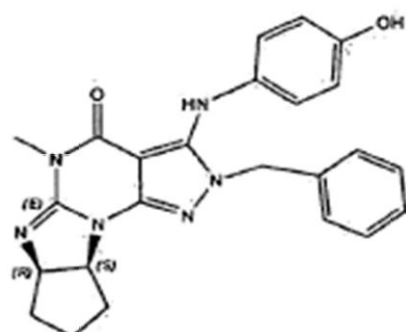
【化 3 3】



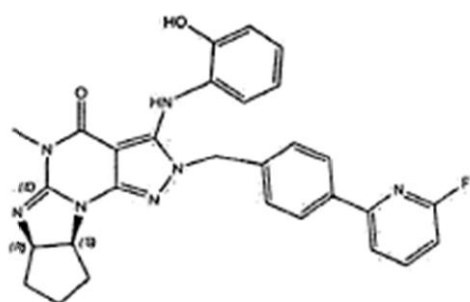
10



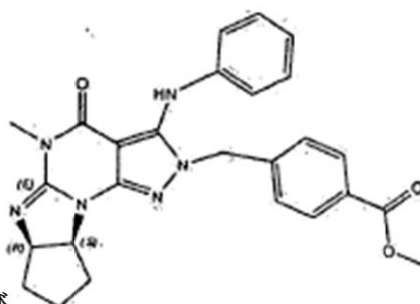
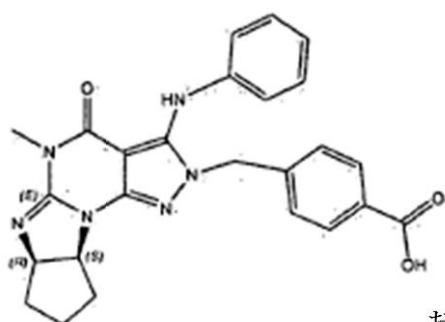
20



30



40



および

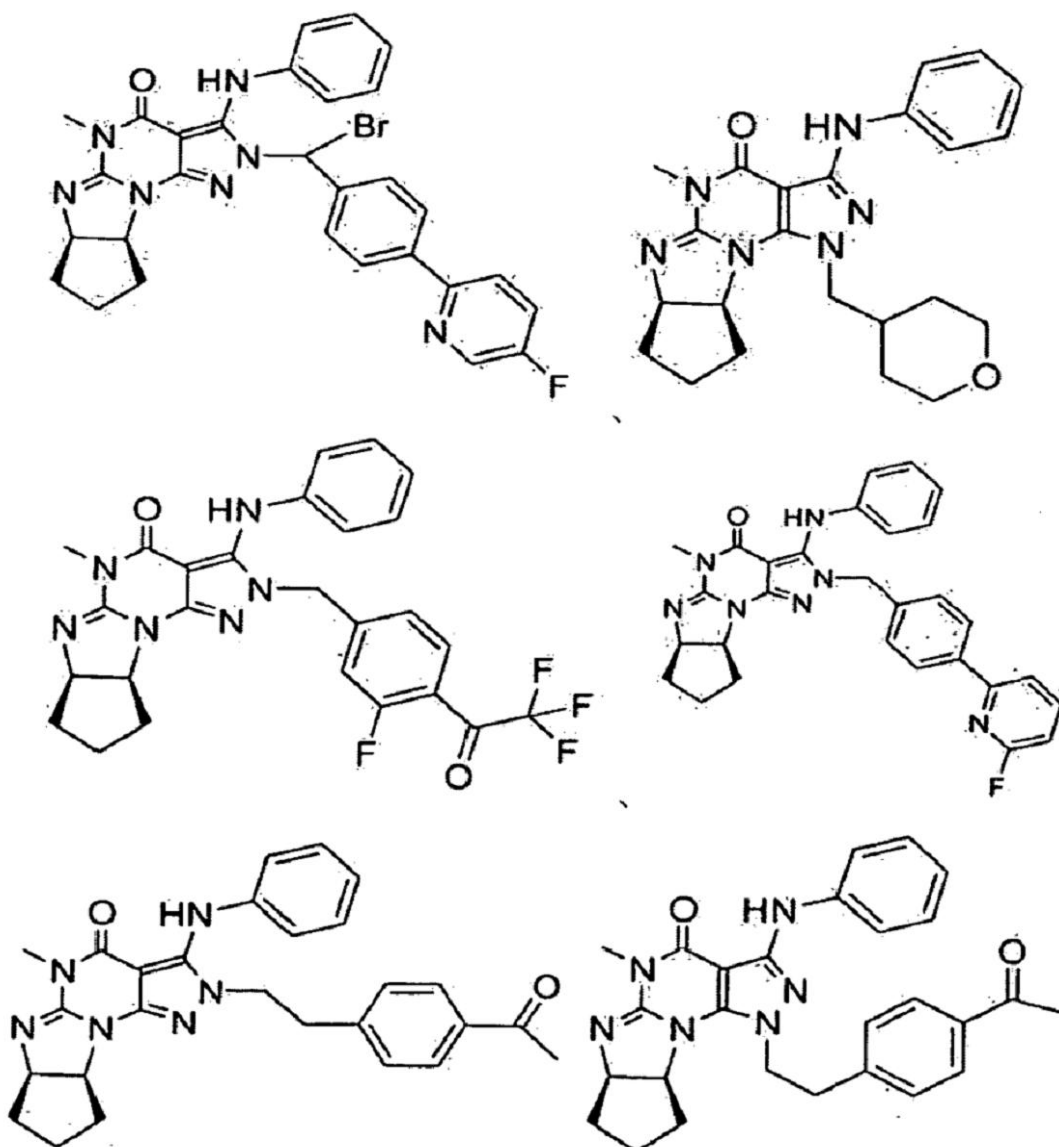
【0044】

さらに別の態様において、本発明は、さらに、前記式(例えば、式 I、II、III、IV、V

50

、VI、VII、VIII、IX、X、XI)のいずれかのPDE1阻害剤の使用を提供し、ここで、化合物が次のいずれかから選択される。

【化34】

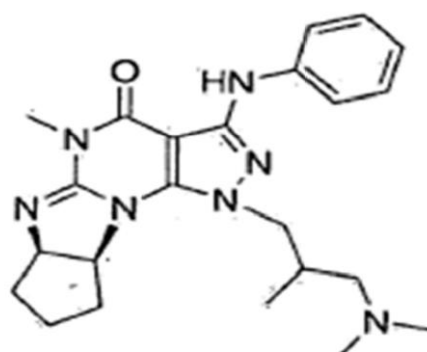
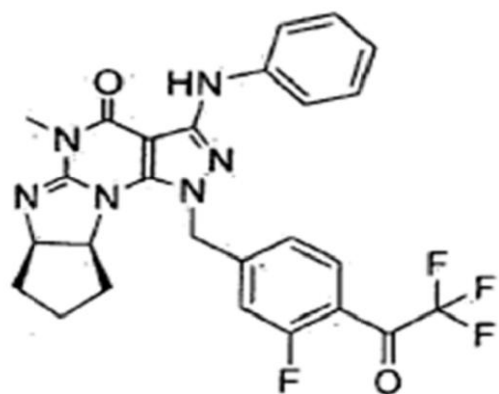


10

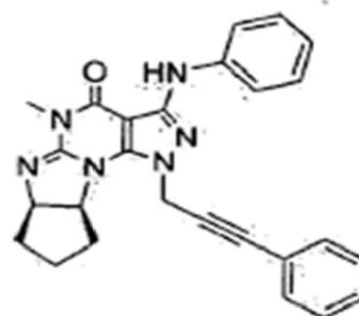
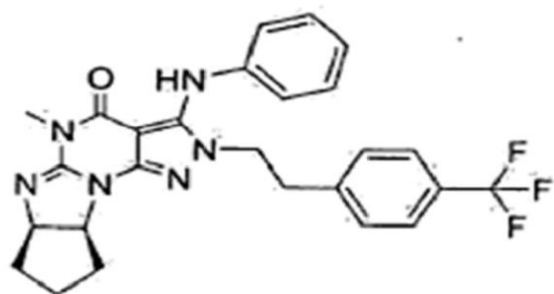
20

30

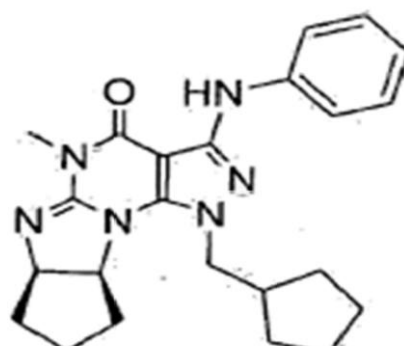
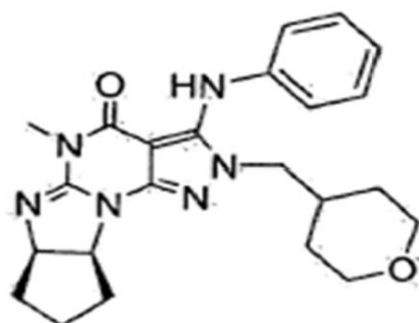
【化 3 5】



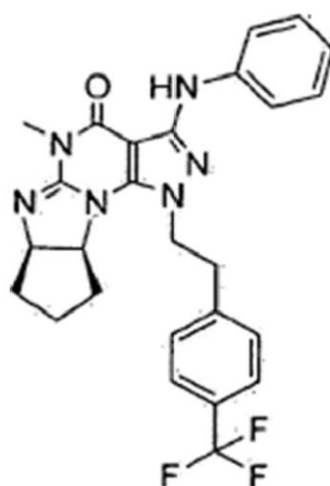
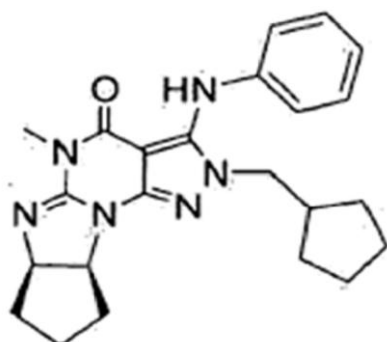
10



20

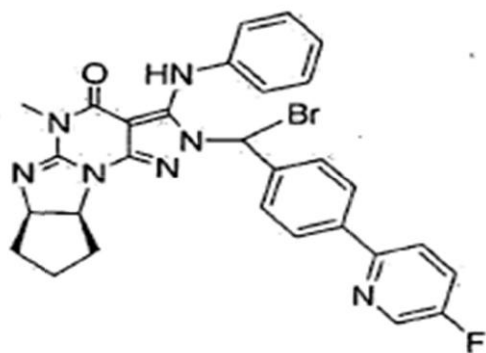


30

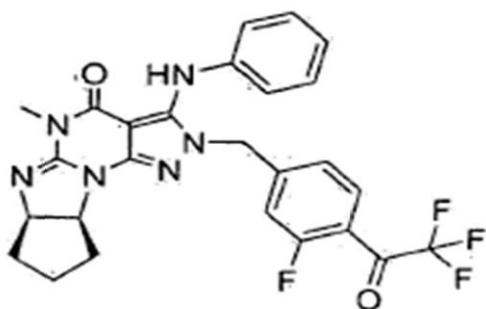


40

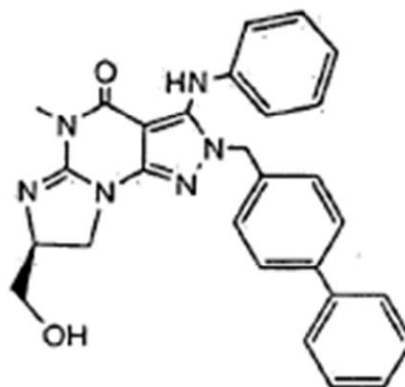
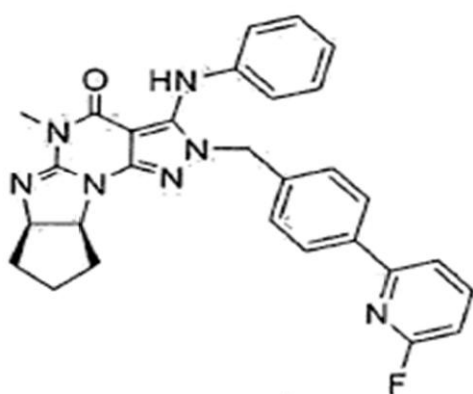
【化 3 6】



10



20

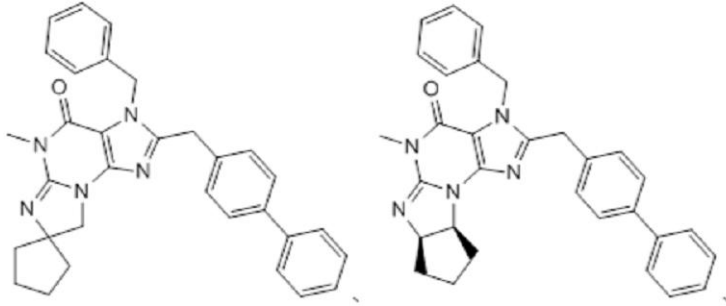


30

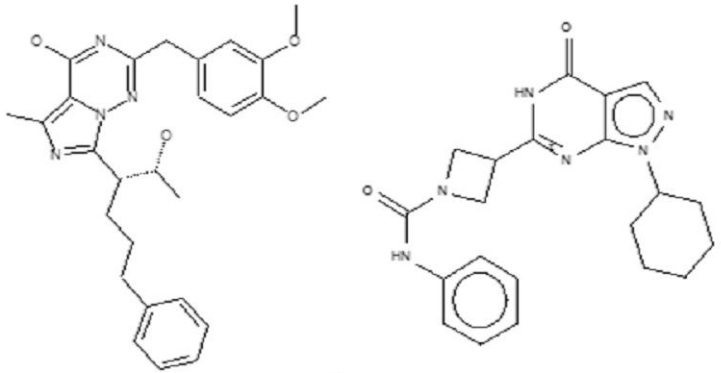
【 0 0 4 5 】

さらに別の態様において、選択的 P D E 1 阻害剤を、単独でまたは他の P D E 1 阻害剤 (例えば、式 I ~ XI のいずれか) と組み合わせて使用できる、次の化合物から選択する。

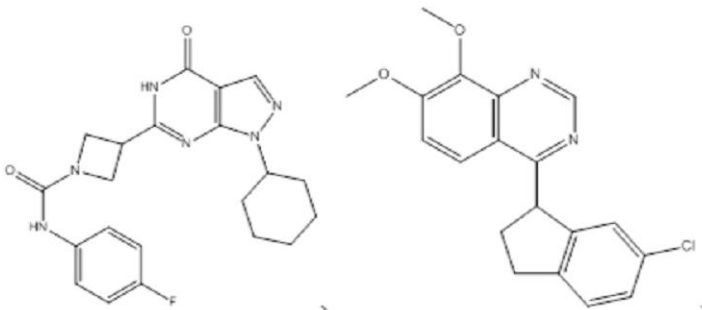
【化 3 7】



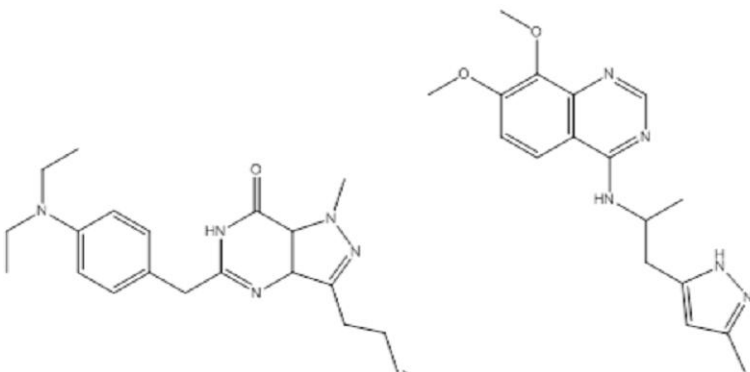
10



20



30



40

【0046】

一つの態様において、先の式(例えば、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI)のいずれかの選択的 PDE 1 阻害剤は、cGMP のホスホジエステラーゼ介在(例えば、PDE 1 介在、特に PDE 1 A または PDE 1 C 介在)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 アッセイで 1 μ M 未満、好ましくは 500 nM 未満、好ましくは 50 nM 未満および好ましくは 5 nM 未満の IC_{50} を有する。

【0047】

他に特定しない限りまたは文脈から明らかではない限り、ここでの次の用語は、次の意

50

味を有する。

(a) ここで使用する“アルキル”は、好ましくは飽和の、好ましくは1～6個の炭素原子を有する、飽和または不飽和炭化水素基であり、これは、直鎖でも分枝鎖でもよく、場合により、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一、二または三置換されていてよい。

【0048】

(b) ここで使用する“シクロアルキル”は、好ましくは飽和の、好ましくは3～9個の炭素原子を有す、少なくともそのいくつかが非芳香族単環または二環または架橋環状構造を形成する、飽和または不飽和非芳香族炭化水素基であり、これは、場合により、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よい。シクロアルキルが場合によりNおよびOおよび/またはSから選択される1個以上の原子を含んでよいとき、該シクロアルキルはヘテロシクロアルキルでもあり得る。

10

【0049】

(c) “ヘテロシクロアルキル”は、特に断らない限り、好ましくは飽和の、好ましくは3～9個の炭素原子を含み、少なくともそのいくつかが非芳香族単環または二環または架橋環状構造を形成する、少なくとも1個の炭素原子がN、OまたはSに置き換えられている、飽和または不飽和非芳香族炭化水素基であり、このヘテロシクロアルキルは、場合により、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よい。

20

【0050】

(d) ここで使用する“アリール”は、場合により、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、ビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよい、単環または二環式芳香族炭化水素、好ましくはフェニルである。

【0051】

(e) ここで使用する“ヘテロアリール”は、芳香環を形成する原子の1個以上が炭素ではなく硫黄または窒素である芳香族基、例えば、ピリジルまたはチアジアゾリルであり、これは、場合により、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よい。

30

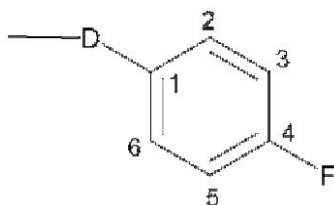
【0052】

(f) 参照しやすいように、本発明の化合物のピラゾロ-ピリミジンコアの原子は、特に断らない限り、式Iに記載する番号付けに従い番号付けする。

【0053】

(g) Eがフェニレンであるとき、番号付けは次のとおりである。

【化38】



40

【0054】

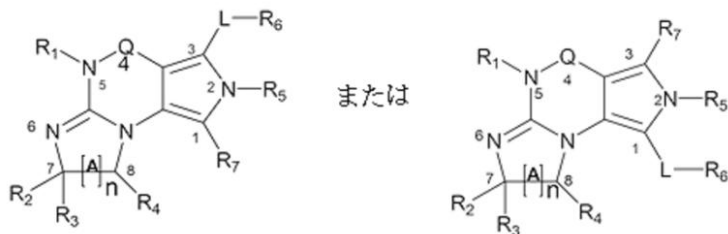
(h) 置換基が“エン”で終わるとき、例えば、アルキレン、フェニレンまたはアリールアルキレンであるとき、該置換基は、2個の他の置換基と架橋または連結することが意図される。それゆえに、メチレンは $-CH_2-$ であることを意図し、フェニレンは $-C_6H_4-$ であることを意図し、アリールアルキレンは $-C_6H_4-CH_2-$ または $-CH_2-C_6H_4-$ であることを意図する。

【0055】

(i) 本発明の化合物は、次のとおり番号付けすることを意図する。

50

【化 3 9】



【0056】

本発明の化合物、例えば、置換 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピロロ[3, 4 - e]ピリミジンまたは 4, 5, 7, 8, 9 - ペンタヒドロ - 2 H - ピリミド[1, 2 - a]ピロロ[3, 4 - e]ピリミジン、例えば、式 I (式 I - A および I - B) の化合物または式 II (例えば、II - A または II - B) の化合物は、遊離形態または塩形態で、例えば、酸付加塩類として存在し得る。本明細書では、特に断らない限り、“本発明の化合物”のような用語は、あらゆる形態の、例えば遊離形態もしくは酸付加塩形態の、または化合物が酸性置換基を含むとき、塩基付加塩形態の化合物を含むと解釈すべきである。本発明の化合物は医薬としての用途が意図され、それゆえに薬学的に許容される塩が好ましい。医薬用途に不適な塩類は、例えば、本発明の遊離化合物またはその薬学的に許容される塩類の単離または精製に有用である可能性があり、それゆえにまた包含される。

【0057】

ここに開示するあらゆる化合物を含む本発明の化合物、例えば、場合により置換されていてよい 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - (場合により 4 - チオキソまたは 4 - イミノ) - (1 H または 2 H) - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジンまたは 4, 5, 7, 8, 9 - ペンタヒドロ - (1 H または 2 H) - ピリミド[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン化合物、例えば、(1 または 2 および / または 3 および / または 5) - 置換 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン、4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン、4, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - (1 H または 2 H) - ピリミド[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - イミン、7, 8 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - チオンまたは 7, 8 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ[1, 2 - a]ピラゾロ[4, 3 - e]ピリミジン - 4 (5 H) - チオン化合物、例えば、ここに記載する式 III の化合物または式 IV の化合物は、遊離形態または塩形態で、例えば、酸付加塩類として存在し得る。

【0058】

本発明の化合物は、ある場合、プロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグ形態は、体内で本発明の化合物に変わる化合物である。例えば、本発明の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むとき、これらの置換基は生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル類を形成し得る。ここで使用する“生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル”は、生理的条件下で加水分解可能であり、投与される量でそれ自体生理学的に容認できる酸類(ヒドロキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)またはアルコール類(カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)を形成する、本発明の化合物のエステル類を意味する。それゆえに、本発明の化合物がヒドロキシ基を含むとき、例えば、化合物 - OH であるとき、このような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) - C₁₋₄ アルキルは、体内で加水分解されて、一方で生理学的に加水分解可能なアルコール(化合物 - OH)および他方で酸(例えば、HOC(O) - C₁₋₄ アルキル)を形成できる。あるいは、本発明の化合物がカルボン酸を含むとき、例えば、化合物 - C(O)OH であるとき、このような化合物の酸エステルプロドラッグ、すなわち、化合物 - C(O)O - C₁₋₄ アルキルは、体内で加水分解されて、化合物 - C(O)OH および HO - C₁₋₄ アルキルを形成できる。当然であるが、本用語は、それゆえに、慣用の医薬品プロドラッグ形態を包含する。

【 0 0 5 9 】

他の態様において、本発明は、さらに、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の本発明の化合物を薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 0 】

本発明の化合物は、ある場合、プロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグ形態は、体内で本発明の化合物に変わる化合物である。例えば、本発明の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むとき、これらの置換基は生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル類を形成し得る。ここで使用する“生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル”は、生理的条件下で加水分解可能であり、投与される量でそれ自体生理学的に容認できる酸類(ヒドロキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)またはアルコール類(カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)を形成する、本発明の化合物のエステル類を意味する。それゆえに、本発明の化合物がヒドロキシ基を含むとき、例えば、化合物 - OH であるとき、このような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) - C₁₋₄ アルキルは、体内で加水分解されて、一方で生理学的に加水分解可能なアルコール(化合物 - OH)および他方で酸(例えば、HOC(O) - C₁₋₄ アルキル)を形成できる。あるいは、本発明の化合物がカルボン酸を含むとき、例えば、化合物 - C(O)OH であるとき、このような化合物の酸エステルプロドラッグ、すなわち、化合物 - C(O)O - C₁₋₄ アルキルは、体内で加水分解されて、化合物 - C(O)OH および HO - C₁₋₄ アルキルを形成できる。当然であるが、本用語は、それゆえに、慣用の医薬品プロドラッグ形態を包含する。

10

20

【 0 0 6 1 】

他の態様において、本発明は、さらに、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の本発明の化合物を薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して含む、医薬組成物を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 6 2 】

本発明の化合物の製造法

本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩類は、ここに記載し、例示する方法を使用して、およびそれに類似する方法によりおよび化学分野で知られる方法により製造できる。このような方法は、下記のものを含むが、これらに限定されない。これらの方法のための出発物質は、市販されていなければ、既知化合物の合成に類するまたは準ずる技術を使用して、化学技術から選択される方法により製造し得る。

30

【 0 0 6 3 】

種々の出発物質および/または本発明の化合物は、US 2008 - 0188492 A1、US 2010 - 0173878 A1、US 2010 - 0273754 A1、US 2010 - 0273753 A1、WO 2010 / 065153、WO 2010 / 065151、WO 2010 / 065151、WO 2010 / 065149、WO 2010 / 065147、WO 2010 / 065152、WO 2011 / 153129、WO 2011 / 133224、WO 2011 / 153135、WO 2011 / 153136、WO 2011 / 153138 に記載の方法を使用して製造し得る。ここに引用する全ての文献は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

40

【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体、ならびにその多形、水和物、溶媒和物および複合体を含む。本発明の範囲内のある個々の化合物は、二重結合を含み得る。本発明における二重結合の描写は、二重結合の E および Z 異性体の両者を含むことを意図する。さらに、本発明の範囲内のある化合物は、1箇所以上の不斉中心を含み得る。本発明は、光学的に純粋な立体異性体のいずれかならびに立体異性体のあらゆる組み合わせの使用を含む。

【 0 0 6 5 】

50

本発明の化合物は、その安定なおよび不安定な同位体を含むことも意図される。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個の付加的中性子を含む、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維持され、このような化合物はまた非同位体アナログの薬物動態の測定にも有用であることが期待される。例えば、本発明の化合物のある位置の水素原子を重水素(非放射性である安定な同位体)に置き換え得る。知られる安定な同位体の例は、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O を含むが、これらに限定されない。あるいは、同じ種(すなわち、元素)の豊富な核種と比較して、さらなる中性子を含む放射性同位体である不安定な同位体、例えば、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F を、I、CおよびFの対応する豊富な種と置き換え得る。本発明の化合物の有用な同位体の他の例は ^{11}C 同位体である。これらの放射性同位体は、本発明の化合物の放射線画像診断および/または薬物動態試験に有用である。

10

【0066】

融点は未補正であり、(dec)は分解を示す。温度は摂氏度()で示す；特に断らない限り、操作は室温または环境温度、すなわち18~25の範囲の温度で行う。クロマトグラフィーはシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを意図し；薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲルプレート上で行う。NMRデータは、主要な特徴的プロトンのデルタ値であり、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で示す。シグナル形の慣用の略語を使用する。カップリング定数(J)はHzで示す。マススペクトル(MS)に関して、同位体分裂が複数マススペクトルピークをもたらすとき、分子について最低質量主イオンを報告する。溶媒混合物組成を体積パーセンテージまたは体積比で示す。NMRスペクトルが複雑であるとき、特徴的シグナルのみを記載する。

20

【0067】

用語および略語：

BuLi = n - ブチルリチウム、
 Bu^tOH = tert - ブチルアルコール、
 CAN = 硝酸アンモニウムセリウム(IV)、
 DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン、
 DMF = N, N - ジメチルホルムアミド、
 DMSO = ジメチルスルホキシド、
 Et₂O = ジエチルエーテル、
 EtOAc = 酢酸エチル、

30

equiv. = 当量

h = 時間、

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、

LDA = リチウムジイソプロピルアミド

MeOH = メタノール、

NBS = N - ブロモスクシンイミド

NCS = N - クロロスクシンイミド

NaHCO₃ = 重炭酸ナトリウム、

NH₄OH = 水酸化アンモニウム、

40

Pd₂(dba)₃ = トリス[ジベンジリデンアセトン]ジパラジウム(0)

PMB = p - メトキシベンジル、

POCl₃ = リンオキシクロライド、

SOCl₂ = 塩化チオニル、

TFA = トリフルオロ酢酸、

TfMSA = トリフルオロメタンスルホン酸

THF = テトラヒドロフラン。

【0068】

本発明の化合物の使用法

一つの態様において、本発明は方法Iを提供し、ここで、方法Iはさらに中枢神経系の

50

疾患、障害および損傷の予防および/または処置を含み、ここで、該方法は、細胞内 c A M P のレベルを調節するために有効量の P D E 1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)を投与することを含む。

【0069】

例えば、方法 I はまた次のものを含む。

1.1. P D E 1 阻害剤の投与が軸索成長または再生を増強するおよび/または神経変性状態におけるこのような細胞の喪失を遅延または回復させる、方法 I。

1.2. C N S 疾患、障害または損傷が、C N S の正常機能に直接的または間接的に影響する損傷である、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.3. C N S 疾患、障害または損傷が、構造的、身体的または器質的機能障害であり、身体的衝撃、例えば神経線維の挫滅、圧迫または伸展が原因であり得る、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.4. C N S 疾患、障害または損傷が脊髄損傷である、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.5. P D E 1 阻害剤が脊髄損傷の進行を遅延または停止させる、1.4の方法。

1.6. P D E 1 阻害剤が軸索線維分解を遅延または停止させる、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.7. C N S 疾患、障害または損傷が運動神経外傷と関係する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.8. 疾患、障害または損傷が神経学的外傷および損傷、手術関連外傷および/または損傷、網膜損傷および外傷、てんかんと関係する損傷、脊髄損傷、脳損傷、脳手術、外傷関連脳損傷、脊髄損傷と関係する外傷、癌処置と関係する脳損傷、癌処置と関係する脊髄損傷、感染と関係する脳損傷、炎症と関係する脳損傷、感染と関係する脊髄損傷、炎症と関係する脊髄損傷、環境毒素と関係する脳損傷および環境毒素と関係する脊髄損傷からなる群から選択される、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.9. C N S 疾患、障害または損傷が、病気(例えば、パーキンソン病)、化学的不均衡または無酸素(例えば、卒中)、瘤または再灌流のような生理学的機能不全により破壊または分解され得る神経細胞または神経線維を含む、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.10. C N S 疾患、障害または損傷が神経変性障害である、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.11. 神経変性疾患、障害または損傷がアルツハイマー病、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、緑内障、前頭側頭性認知症、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、プリオン障害、ハンチントン病、多系統萎縮症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性筋性側索麻痺、脊髄小脳萎縮症、フリートライブ運動失調症、アミロイドーシス、代謝(糖尿病)関連障害、毒素関連障害、慢性 C N S 炎症、シャルコー・マリー・トゥース病、糖尿病性ニューロパチー、癌化学療法(例えば、ピンカアルカロイドおよびドキソルビシンによる)、卒中を伴う脳損傷および卒中を伴う虚血および三叉神経痛、舌咽神経痛、ベル麻痺、重症筋無力症、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、進行性筋萎縮症、遺伝性進行性延髄性筋萎縮、脱出性、破裂性または逸脱性椎間板症候群、頸椎症、神経叢障害、胸郭出口破壊症候群、例えば、鉛、アクリルアミド類、ガンマ-ジケトン類、二硫化炭素、ダブソン、マダニ類、ポルフィリン症およびギラン・バレー症候群が原因であるような末梢ニューロパチーを含むが、これらに限定されない神経変性と関係する種々の末梢神経障害性および神経学的障害を含むが、これらに限定されない神経学的障害からなる群から選択される、1.10の方法。

【0070】

1.12. C N S 疾患、障害または損傷が C N S 病変、発作(例えば、電撃性発作処置; てんかん発作)、放射線、化学療法および/または卒中または他の虚血性損傷である、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.13. P D E 1 阻害剤の投与を神経細胞および/またはグリア細胞の補充、置換および/または追加のために使用する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.14. P D E 1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)を、これを必要とする

対象または患者に投与する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.15. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)が細胞内 cAMP のレベルまたは発現を高める、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.16. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)が細胞内 cAMP のレベルまたは発現を下げる、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.17. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)が PKA または PKG の活性を調節する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.18. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)が PKA または PKG の活性を高める、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.19. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)の投与が cAMP および cGMP の両者のレベルを高める、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.20. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)の投与が細胞内 cAMP のレベルを上昇させ、細胞内 cAMP レベルのこの上昇が神経保護および / または神経再生特性を有する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.21. PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)の有効量を細胞内カルシウムレベルの上昇(例えば、慢性的上昇)と関係する疾患または障害を有する患者に投与することを含み、ここで、PDE1 阻害剤が該カルシウムレベルのさらなる上昇を阻止する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.22. PDE1 阻害剤を単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与する、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.23. 疾患、障害または損傷が運動神経と関係し、運動神経疾患、障害または損傷が多発性硬化症である、前記の方法 I 以降のいずれか。

1.24. PDE1 阻害剤を、多発性硬化症を処置するために他の活性剤と組み合わせて投与する、前記の方法 II 以降のいずれか。

1.25. 活性剤がインターフェロン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、ジレニア(登録商標)(フィンゴリモド)、Fampyra(登録商標)、免疫抑制剤およびコルチコイド類からなる群から選択される、2.11 の方法。

【0071】

他の態様において、本発明は方法 II を提供し、ここで、方法 II は末梢神経系(PNS)疾患、障害または損傷の処置または予防の組成物および方法を含み、該方法は、cAMP の細胞内レベルを高めるための有効量の PDE1 阻害剤の投与を含む。

【0072】

例えば、方法 II はまた次のものを含む。

2.1. PNS 疾患、障害または損傷が、CNS の正常機能に直接的または間接的に影響する損傷である、方法 II。

2.2. PDE1 阻害剤を、これを必要とする対象または患者に投与する、前記の方法 II 以降のいずれか。

2.3. PDE1 阻害剤が細胞内 cAMP のレベルまたは発現を上昇させる、前記の方法 I 以降のいずれか。

2.4. PDE1 阻害剤が(例えば、直接的または間接的に)PKA および / または PKG の活性を調節する、前記の方法 II 以降のいずれか。

2.5. PDE1 阻害剤(例えば、直接的または間接的に)が PKA および / または PKG の活性を高める、前記の方法 II 以降のいずれか。

2.6. PDE1 阻害剤の投与が cAMP および / または cGMP のレベルを高める、前記の方法 II 以降のいずれか。

2.7. PDE1 阻害剤の投与が細胞内 cAMP のレベルを高め、細胞内 cAMP レベルのこの上昇が神経線維を保護し、神経線維を再生または神経線維成長(例えば、軸索再生)を促進する、前記の方法 II 以降のいずれか。

2.8. 細胞内カルシウムレベルの上昇(例えば、慢性的上昇)と関係する疾患または障害を有する患者に PDE1 阻害剤(例えば、式 I ~ XI のいずれかの化合物)の有効量を投与す

10

20

30

40

50

ることを含む、前記の方法II以降のいずれか。

2.9. PDE 1 阻害剤を単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与する、前記の方法I以降のいずれか。

2.10. 活性剤がIGF (例えば、IGF - 1) またはステロイドから選択される、2.9の方法。

2.11. PNS 疾患、障害または損傷がニューロパチー (例えば、末梢ニューロパチー、自律神経ニューロパチーおよび単ニューロパチー)、坐骨神経痛、手根管症候群、多発ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、ヘルペス後神経痛および胸郭出口症候群からなる群から選択される、前記の方法II以降のいずれか。

【0073】

他の態様において、本発明は、方法IIIを提供し、ここで、方法IIIは、CNS 疾患または障害を、該疾患または障害を発症するリスクのある対象において予防する組成物および方法を含み、害方法は方法

1.) 対象からサンプルを得て；

2.) サンプルの細胞内カルシウムレベルを測定し；

3.) 該生物学的サンプルの細胞内カルシウムレベルと標準的基準を比較し；

4.) 標準的基準と比較した細胞内カルシウムレベルに基づき、患者がCNS 疾患または障害を発症するリスクにあるか否かを決定し；

5.) 対象の細胞内カルシウムに基づき、対象にPDE 1 阻害剤 (例えば、式I ~ XIのいずれかの化合物) を投与する (例えば、標準的基準と比較して高い細胞内カルシウムレベルを有するために、対象にPDE 1 阻害剤を投与する)

ことを含む。

【0074】

例えば、方法IIIはまた次のものを含む。

3.1. サンプルが生物学的サンプルである、方法III。

3.2. 患者の細胞内カルシウムレベルを化学蛍光プローブを使用して測定する、前記の方法III以降のいずれか。

3.3. 患者の細胞内カルシウムレベルが対照 (例えば、標準的基準) と比較して上昇している、前記の方法III以降のいずれか。

3.4. PDE 1 阻害剤を、対照 (例えば、標準的基準) と比較して高い細胞内カルシウムレベルを示す患者に投与する、前記の方法III以降のいずれか。

3.5. PDE 1 阻害剤の投与がCNS および / またはPNS 疾患または障害の発症を治験または予防し、CNS 疾患または障害が、上昇した (例えば、慢性的に上昇した) 細胞内カルシウムレベルと相関するものである、前記の方法III以降のいずれか。

3.6. PDE 1 阻害剤の投与が、個体がCNS および / またはPNS 疾患または障害を発症する可能性を減少させ、CNS および / またはPNS 疾患または障害が、上昇した (例えば、慢性的に上昇した) 細胞内カルシウムレベルと相関するものである (例えば、方法I以降および方法II以降に挙げた疾患、障害または損傷)、前記の方法III以降のいずれか。

3.7. 方法が、所望により患者のcAMPまたはcGMP細胞内レベルを測定することを含む、前記の方法III以降のいずれか。

3.8. PDE 1 阻害剤を単独でまたは他の活性剤と組み合わせて投与する、前記の方法II以降のいずれか。

3.9. PDE 1 阻害剤を、患者が対照対象と比較して、低いレベルのcAMPおよび / またはcGMPを有するために投与する、前記の方法III以降のいずれか。

【0075】

用語“本発明の化合物”または“本発明のPDE 1 阻害剤”は、ここに開示する任意かつ全ての化合物、例えば、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式Xまたは式XIおよびあらゆる下位式の化合物を包含する (例えば、式IIは、“式IIa および式IIbの両者を含むと解釈すべきである)。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

用語“処置”および“処置する”は、適宜、疾患の症状の予防および処置または改善ならびに疾患原因の処置を含むと解釈すべきである。

【 0 0 7 7 】

処置法に関して、ここで使用する用語“治療有効量”は、CNSまたはPNS疾患、障害または損傷を処置するまたは病理学的影響を軽減するのに十分な薬物(例えば、PDE 1阻害剤)の量をいう。例えば、PDE 1阻害剤の治療有効量は、例えば、cAMPまたはcGMPの細胞内レベルを上昇させ、カルシウムの細胞内レベルを低下させおよび/または神経再生を高めるのに十分な量であり得る。適切であるとき、治療有効量はまたCNSまたはPNS疾患または障害の発症の遅延または予防に必要なPDE 1阻害剤の量であり得る。

10

【 0 0 7 8 】

用語“患者”または“対象”はヒトまたは非ヒト(すなわち、動物)患者をいう。具体的態様において、本発明はヒトおよび非ヒトの両者を含む。他の態様において、本発明は非ヒトを含む。他の態様において、本用語はヒトを含む。

【 0 0 7 9 】

ここで使用する用語“対照対象”は、障害、症候群、疾患、状態および/または症状を有しないおよび/または有することが疑われない任意のヒトまたは非ヒト生物をいう。ここで使用する用語“標準的基準”は、対照集団における前もっての測定および結果の獲得をいう。

20

【 0 0 8 0 】

ここで使用する用語“生物学的サンプル”は、例えば、生物、体液、老廃物、細胞またはその細胞の一部、細胞株、生検、組織培養または細胞内カルシウム、cAMPまたはcGMPレベルを含む他の源から得られる、生物的物质を含む任意のサンプルを含み得る。

【 0 0 8 1 】

“神経原性剤”は、化学薬品または試薬として定義され、これは、該薬品または試薬の非存在下の、神経発生の量、程度または働きと比較して、インビボまたはエクビボまたはインビトロで神経発生の量または程度または働きを促進、刺激または他の点で増加できる。

【 0 0 8 2 】

ここで使用する“CNS損傷”は、例えば、網膜神経節細胞の損傷、外傷性脳損傷、卒中関連損傷、脳脳動脈瘤関連損傷、単麻痺、両麻痺、対麻痺、片麻痺および四肢麻痺、神経増殖性障害または神経障害性疼痛症候群を含む、脊髄損傷または外傷を含み得る。

30

【 0 0 8 3 】

ここで使用する“PNS損傷”は、例えば、脊髄または脳神経の損傷を含み得て、該損傷は、病変またはいくぶんかの急性または慢性外傷を含み得る。

【 0 0 8 4 】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の上に記載する本発明の化合物(例えば、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、XおよびXIのいずれか)は唯一の治療剤として使用し得るだけでなく、他の活性剤組み合わせて使用しても、共投与のために使用してもよい。

40

【 0 0 8 5 】

本発明の実施に際して使用する投与量は、当然、例えば処置する特定の疾患または状態、使用する特定の本発明の化合物、投与法および所望の治療により変わる。本発明の化合物を、経口的、非経腸的、経皮的または吸入を含む、任意の適切な経路で投与してよいが、好ましくは経口的に投与する。一般に、例えば、前記疾患の処置について満足いく結果が、約0.01~2.0mg/kgの程度の投与量の経口投与で得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトにおいて、経口投与の指示される1日投与量は、従って約0.75~150mgの範囲であり、好都合には1日1回または2~4回の分割投与量でまたは徐放形態で投与する。経口投与のための単位投与形態は、それゆえに、例えば約0.2~75

50

または 150 mg、例えば約 0.2 mg または 2.0 ~ 50 mg、75 mg または 100 mg の本発明の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含み得る。

【0086】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、ガレヌス分野で知られる慣用の希釈剤または添加物および技術を使用して製造し得る。それゆえに、経口投与形態は錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁液剤などを含み得る。

【実施例】

【0087】

実施例 1

I M A P ホスホジエステラーゼアッセイキットを使用するインビトロ P D E I B 阻害測定
ホスホジエステラーゼ 1 B (P D E I B) は、環状グアノシンーリン酸 (c G M P) を 5 ' -
グアノシンーリン酸 (5 ' - G M P) に変換するカルシウム / カルモジュリン依存性ホス
ホジエステラーゼ酵素である。P D E I B はまた蛍光分子 c G M P - フルオレセインのよ
うな c G M P 基質を、対応する G M P - フルオレセインに変換もできる。c G M P - フル
オレセインからの G M P - フルオレセインの産生を、例えば、I M A P (Molecular Devic
es, Sunnyvale, CA) 固定化金属親和性粒子試薬を使用して定量できる。

【0088】

要約すれば、I M A P 試薬は遊離 5 ' - ホスフェートに高親和性で結合し、これは G M
P - フルオレセインでおこるが、c G M P - フルオレセインではおこらない。得られた G
M P - フルオレセイン - I M A P 複合体は c G M P - フルオレセインに比して大きい。大
きな、ゆっくり回転する複合体に結合した小さいフルオロフォアは、蛍光を発するときに
放出される光子が、蛍光の励起に使用した光子と同じ偏光を維持するため、未結合フルオ
ロフォアと区別できる。

【0089】

ホスホジエステラーゼアッセイにおいて、I M A P と結合できず、それゆえにほとんど
蛍光偏光を保持しない c G M P - フルオレセインを、I M A P と結合したとき、蛍光偏光
の大きな増大 (m p) を生じる G M P - フルオレセインに変換する。ホスホジエステラー
ゼの阻害は、それゆえに、m p の低下として測定される。

【0090】

酵素アッセイ

材料 : Molecular Devices (Sunnyvale, CA) から入手可能な I M A P 試薬 (反応緩衝液、結
合緩衝液、F L - G M P および I M A P ビーズ) 以外、全ての化学物質は Sigma-Aldrich (S
t. Louis, MO) から入手可能である。

アッセイ : 次のホスホジエステラーゼ酵素群を使用し得る : 当業者により、例えば、H E
K または S F 9 細胞で産生され得る、3 ' , 5 ' - 環状 - ヌクレオチド - 特異的ウシ脳ホ
スホジエステラーゼ (Sigma, St. Louis, MO) (主に P D E I B) および組み換え完全長ヒト
P D E 1 A および P D E 1 B (それぞれ r - h P D E 1 A および r - h P D E 1 B)。P D
E 1 酵素を、50 % グリセロールで 2.5 U / ml に再構成する。1 単位の酵素は、p H 7 .
5 で、30 で、1 分あたり 1.0 μmole の 3 ' , 5 ' - c A M P を、5 ' - A M P に加水
分解する。1 部の酵素を 1999 部の反応緩衝液 (30 μM C a C l ₂、10 U / ml のカル
モジュリン (Sigma P2277)、10 mM トリス - H C l p H 7.2、10 mM M g C l ₂
、0.1 % B S A、0.05 % N a N ₃) に添加し、1.25 mU / ml の最終濃度とする。99
μl の希釈酵素溶液を、平底 96 ウェルポリスチレンプレートの各ウェルに添加し、そこ
に 100 % D M S O に溶解した 1 μl の試験化合物を添加する。化合物を混合し、酵素と
、10 分、室温でブレインキュベートする。

【0091】

F L - G M P 変換反応を、384 ウェルマイクロタイタープレート中、4 部の酵素およ
び阻害剤ミックスと 1 部の基質溶液 (0.225 μM) を合わせるにより開始する。反応
物を、暗所で、室温で 15 分インキュベートする。384 ウェルプレートの各ウェルへの
60 μl の結合試薬 (1 : 1800 希釈の消泡剤を添加した結合緩衝液中の 1 : 400 希釈

の I M A P ビーズ)の添加により反応を停止させる。プレートを、室温で 1 時間インキュベートして、I M A P 結合を最後まで進行させ、Envisionマルチモードマイクロプレートリーダー(PerkinElmer, Shelton, CT)に入れて、蛍光偏光($m p$)を測定する。

【 0 0 9 2 】

$m p$ の低下として測定される G M P 濃度減少が、P D E 活性阻害の指標である。I C₅₀ 値を、非線形回帰ソフトウェア(XLFit; IDBS, Cambridge, MA)を使用した I C₅₀ 値の概算を可能とする、0.0037 nM ~ 80,000 nM の範囲の 8 ~ 16 濃度の化合物の存在下の酵素活性を測定し、薬物濃度対 $m p$ をプロットすることにより決定する。

【 0 0 9 3 】

実施例 2

選択的本発明の P D E 1 阻害剤は、ヒトミクロソーム安定性アッセイにおいてミクロソーム安定性を示す。前記選択的 P D E 1 阻害剤は、0.005 未満の K 値を示し、約 275 分の半減期 T_{1/2} を示す。

【 0 0 9 4 】

実施例 3

本発明の選択的 P D E 1 阻害剤は、血液脳関門を通過する能力を示す。適切なマウスモデルに 10 mg / Kg を注射後、前記選択的 P D E 1 阻害剤は、注射後約 0.5 時間以内に約 3 μM で検出可能である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/030412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/519 (2014.01)

USPC - 544/251

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8) - A61K 31/519; C07D 235/00, 487/12 (2014.01)

USPC - 514/257, 267; 544/251

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC - A61K 31/519; C07D 235/00, 487/12 (2014.09)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase, Google Patents, STN, Google Scholar, PubChem

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0237561 A1 (LI et al) 29 September 2011 (29.09.2011) entire document	1-3, 13, 18, 19
A	US 2011/0312978 A1 (DAVIS et al) 22 December 2011 (22.12.2011) entire document	1-3, 13, 18, 19
A	WO 2012/171016 A1 (LI et al) 13 December 2012 (13.12.2012) entire document	1-3, 13, 18, 19
A	WO 2013/024164 A1 (DE MAEYER et al) 21 February 2013 (21.02.2013) entire document	1-3, 13, 18, 19
A	TAKAHASHI et al. Measurement of Intracellular Calcium. Physiological Reviews 79(4): 1089-1125, 1999. [retrieved on 11.07.2014]. Retrieved from the Internet. <URL: http://physrev.physiology.org/content/79/4/1089.full-text.pdf+html >. entire document	1-3, 13, 18, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 October 2014

Date of mailing of the international search report

06 NOV 2014

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/030412

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 14-17, 20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

Claims 1-3, 13, 18, and 19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula II-A, as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a method for the prophylaxis or treatment of a CNS disorder or injury, wherein the method comprises the administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject, wherein the administration of the PDE1 inhibitor modulates the subject's level of intracellular cAMP, wherein the PDE1 inhibitor compound is compound of Formula II-A, as shown, wherein (i) Q is C(=O); (ii) L is a single bond; (iii) R1 is H; (iv) R4 is H and R2 and R3 are H; (v) R5 is g) -D-E-F, wherein: D is C1-4alkylene; E is a single bond; F is H; (vi) R6 is H; (vii) R7 is H; and (viii) n=0; in free or salt form.

See Extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 13, 18, 19

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/030412

<Continued from Box III: Observations where unity of invention is lacking>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-12, 18, and 19 are drawn to a method for the prophylaxis or treatment of nervous system disorder with a compound of Formula I-XI.

The first invention of Group I+ is restricted to a method for the prophylaxis or treatment of a CNS disorder or injury, wherein the method comprises the administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject, wherein the administration of the PDE1 inhibitor modulates the subject's level of intracellular cAMP, wherein the PDE1 inhibitor compound is compound of Formula II-A, as shown, wherein (i) Q is C(=O); (ii) L is a single bond; (iii) R1 is H; (iv) R4 is H and R2 and R3 are H; (v) R5 is g) -D-E-F, wherein: D is C1-4alkylene; E is a single bond; F is H; (vi) R6 is H; (vii) R7 is H; and (viii) n=0; in free or salt form. It is believed that claims 1-3, 13, 18, and 19, read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a method for the prophylaxis or treatment of a CNS disorder or injury, wherein the method comprises the administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject, wherein the administration of the PDE1 inhibitor modulates the subject's level of intracellular cAMP, wherein the PDE1 inhibitor compound is compound of Formula II-A, as shown, wherein (i) Q is C(=S); (ii) L is a single bond; (iii) R1 is H; (iv) R4 is H and R2 and R3 are H; (v) R5 is g) -D-E-F, wherein: D is C1-4alkylene; E is a single bond; F is H; (vi) R6 is H; (vii) R7 is H; and (viii) n=0; in free or salt form. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "*" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ compounds do not share a significant structural element that is responsible for the represented effect of prophylaxis or treatment of a CNS disease requiring the selection of alternatives for the compound Formulas I-A, I-B, II-A, II-B, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, XA, XB, and XI, and variables R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, Q, L, A, X, Y, Z, and n.

The Groups I+ share the technical features of a method for the prophylaxis and/or treatment of CNS or PNS disease, and/or disorder, and/or injury, wherein the method comprises administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject, wherein the administration of the PDE1 inhibitor modulates the subject's level of intracellular cAMP, wherein the PDE1 inhibitor is a compound of Formula I-XI, as shown, in free or salt form; a method of treatment or prophylaxis of a PNS disease, disorder or injury, wherein the method comprises administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject; and a method of prophylaxis of the development of a CNS disease, disorder in a subject that is at risk for developing a CNS disease or disorder, wherein the method comprises: 1.) obtaining a sample from the subject; 2.) measuring the levels of intracellular calcium from the sample; 3.) comparing the levels of intracellular calcium in the biological sample to a reference standard; 4) Determining whether a patient is at risk for developing a CNS disease or disorder based upon the level of intracellular calcium compared to the reference standard; 5.) Administering a PDE1 inhibitor (e.g., a compound of any of Formula I-XI) to a subject based upon the subject's levels of intracellular calcium put them at risk for the development of a CNS disease or disorder (e.g., administration of a PDE1 inhibitor to a subject because they have elevated intracellular calcium levels compared to the reference standard). However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2011/0237561 A1 to Li et al. teach a method for the prophylaxis and/or treatment of CNS disease, and/or disorder, and/or injury (Paras. [0524] and [0525], ... methods of treatment of ... Neurodegenerative diseases ...), wherein the method comprises administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject (Para. [0635], ... injection of ... PDE1 inhibitors of the present invention ...), wherein the administration of the PDE1 inhibitor modulates the subject's level of intracellular cAMP (Para. [0039], By preventing the degradation of cAMP and cGMP by PDE1B, thereby increasing intracellular levels of cAMP and cGMP, the compounds of the invention potentiate the activity of cyclic nucleotide synthesis inducers), wherein the PDE1 inhibitor is a compound of Formula II-A: as shown, wherein (i) Q is C(=O); (ii) L is -CH2-; (iii) R1 is C1 alkyl; (iv) R4 is H and R2 and R3 are C1alkyl (e.g., methyl); (v) R5 is g) -D-E-F, wherein: D is C1alkylene (e.g., methylene); E is a arylene (e.g., phenylene); F is haloC1alkyl (e.g., trifluoromethyl); (vi) R6 is aryl (e.g., phenyl); (vii) R7 is H; and (viii) n=0 (Para. [0242], first structure from top, as shown). Li et al. further teach determining whether a patient is at risk for developing a CNS disease or disorder based on the level of intracellular calcium (Para. [0006], Chronic elevation in intracellular calcium levels is linked to cell death in numerous disorders, particularly in neurodegenerative diseases ...).

Further, WO 2013/024184 A1 to De Maeyer et al. teach a method of treatment or prophylaxis of a PNS disease, disorder or injury, wherein the method comprises administration of an effective amount of a PDE1 inhibitor to a subject (Pg. 4, Lns. 18 and 20, ... PDE inhibitors ... Pentoxifylline ... peripheral nerve damage).

Furthermore, "Measurement of Intracellular Calcium" to Takahashi et al. teach a method of 1.) obtaining a sample from the subject; 2.) measuring the levels of intracellular calcium from the sample; and 3.) comparing the levels of intracellular calcium in the biological sample to a reference standard (Title, Measurement of Intracellular Calcium; Pg. 1095, Col. 2, Para. 1, ... accurate measurement of higher levels of [Ca2+] ... cells such as cultured neurons; Pg. 1101, Col. 1, Para. 3, ... measurements of [Ca2+] in excitable cells (e.g., neurons ...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End Box III: Observations where unity of invention is lacking>

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 27/06 (2006.01)		A 6 1 P 27/06		
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14		
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16		
A 6 1 P 21/02 (2006.01)		A 6 1 P 21/02		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	

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

(72) 発明者 ローレンス・ウェノグル

アメリカ合衆国 1 0 0 3 2 ニューヨーク州ニューヨーク、ブロードウェイ 3 9 6 0 番

F ターム (参考) 4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA062 ZA152 ZA162 ZA222 ZA332 ZA942 ZC202
 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16
 ZA22 ZA33 ZA94 ZC20 ZC41