

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【公表番号】特表2017-523219(P2017-523219A)

【公表日】平成29年8月17日(2017.8.17)

【年通号数】公開・登録公報2017-031

【出願番号】特願2017-506712(P2017-506712)

【国際特許分類】

C 07 D	487/14	(2006.01)
A 61 K	31/519	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/04	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D	487/14	C S P
A 61 K	31/519	
A 61 P	9/00	
A 61 P	9/10	1 0 1
A 61 P	9/10	1 0 3
A 61 P	9/04	
A 61 P	9/12	
A 61 P	13/12	
A 61 P	21/04	
A 61 P	25/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 K	45/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月3日(2018.8.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

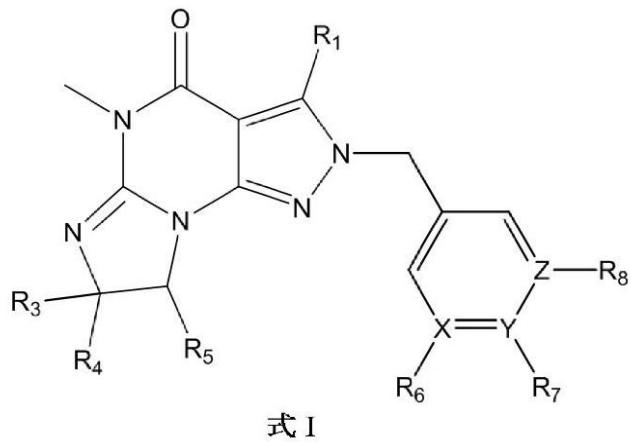
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離形態または塩形態の、式I：

【化1】



[式中、

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

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

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

(i v) R_6 、 R_7 および R_8 は、独立して、

H 、

$C_{1\sim 4}$ アルキル（例えば、メチル）、

ヒドロキシで置換されているピリド-2-イル、または

$-S(O)_2-NH_2$

であり；

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

で示される化合物。

【請求項 2】

R_3 、 R_4 および R_5 が、独立して、 H または $C_{1\sim 4}$ アルキルである、遊離形態または塩形態の、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R_3 および R_4 が、独立して、 $C_{1\sim 4}$ アルキル（例えば、メチル）であり、 R_5 が H である、遊離形態または塩形態の、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R_3 および R_4 がどちらもメチルであり、 R_5 が H である、遊離形態または塩形態の、請求項 1、2 または 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 が $-NH(R_2)$ であり、ここで、 R_2 がハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニルである、遊離形態または塩形態の、請求項 1~4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 が $-NH(R_2)$ であり、ここで、 R_2 がハロ（例えば、フルオロ）で置換されているフェニル、例えば 4-フルオロフェニルである、遊離形態または塩形態の、請求項 1~5 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

X、Yおよび/またはZの少なくとも1つがNであり、対応するR₆、R₇および/またはR₈が存在せず、残りのR₆、R₇および/またはR₈が、独立して、HまたはC₁~₄アルキル(例えば、メチル)である、遊離形態または塩形態の、請求項1~6いずれか1項記載の化合物。

【請求項 8】

XおよびZがNであり、YがCである、遊離形態または塩形態の、請求項1~7いずれか1項記載の化合物。

【請求項 9】

R₆およびR₈が存在せず、R₇がC₁~₄アルキル(例えば、メチル)である、遊離形態または塩形態の、請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

R₆およびR₈が存在せず、R₇がメチルである、遊離形態または塩形態の、請求項8記載の化合物。

【請求項 11】

(i) R₁が-NH(R₂)であり、ここで、R₂がハロ(例えば、フルオロ)で置換されていてもよいフェニルであり；

(i i) X、YおよびZの少なくとも1つがNであり；

(i i i) R₃、R₄およびR₅が、独立して、HまたはC₁~₄アルキルであるか；またはR₃がHであり、R₄およびR₅が一緒にになってトリメチレン架橋を形成し(好ましくは、R₄およびR₅が一緒にシス配置を有し、例えば、ここで、R₄およびR₅を担持している炭素がそれぞれR配置およびS配置を有する)；

(i v) R₆、R₇およびR₈が、独立して、HまたはC₁~₄アルキル(例えば、メチル)であり；

(v) ただし、X、Yおよび/またはZがNである場合、R₆、R₇および/またはR₈はそれぞれ存在せず；X、YおよびZが全てCである場合、R₆、R₇またはR₈の少なくとも1つは-S(O)₂-NH₂、またはヒドロキシで置換されているピリド-2-イルである、

遊離形態または塩形態の、請求項1記載の化合物。

【請求項 12】

R₃およびR₄が、独立して、C₁~₄アルキルであり、R₅がHである、遊離形態または塩形態の、請求項11記載の化合物。

【請求項 13】

R₃およびR₄がどちらもメチルであり、R₅がHである、遊離形態または塩形態の、請求項11または12記載の化合物。

【請求項 14】

XおよびZがNであり、YがCであり、R₇がC₁~₄アルキル(例えば、メチル)である、遊離形態または塩形態の、請求項11、12または13記載の化合物。

【請求項 15】

遊離形態または塩形態の、

3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5,7,7-トリメチル-2-((2-メチルピリジン-5-イル)メチル)-7,8-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン；

3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5,7,7-トリメチル-2-(ピリジン-3-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン；

3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5,7,7-トリメチル-2-(ピリジン-4-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン；

(6aR,9aS)-2-(4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-5-メ

チル - 3 - (フェニルアミノ) - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロシクロペンタ[4 , 5]イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(2H) - オン ;

4 - (((6aR , 9aS) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 7 , 8 , 9 a - ヘキサヒドロシクロペンタ[4 , 5]イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 2(6aH) - イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド ;

3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン ;

4 - ((3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 4 - オキソ - 4 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 2 - イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド ;

3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン ;

2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 3 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン ;

3 - エチル - 2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン ;

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項16】

遊離形態または塩形態の、3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 2 - ((2 - メチルピリジン - 5 - イル)メチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項17】

遊離形態または塩形態の、3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

遊離形態または塩形態の、3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項19】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項1～18いずれか1項記載の化合物と、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、心血管障害の処置に有用な他の治療剤(例えば、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE阻害剤)、中性エンドペプチダーゼ(NEPまたはネブリライシン)阻害剤および/またはホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害剤)の1つ以上を含む組合せ剤。

【請求項20】

請求項19記載の組合せ剤を、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたは合わせて含む、医薬組成物。

【請求項21】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項1～18いずれか1項記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたは合わせて含む、医薬組成物。

【請求項22】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項1～18いずれか1項記載の化合物を含む、医薬。

【請求項 2 3】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、心血管障害の処置に有用な他の治療剤（例えば、アンジオテンシンⅠ受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素（ACE阻害剤）、中性エンドペプチダーゼ（NEPまたはネプリライシン）阻害剤および/またはホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤）の1つ以上と同時に、別々に、または逐次的に投与するための、請求項21記載の医薬組成物または請求項22記載の医薬。

【請求項 2 4】

他の治療剤が遊離形態または薬学的に許容される塩形態のPDE5阻害剤である、請求項23記載の医薬組成物または医薬。

【請求項 2 5】

cGMP/PKG依存性シグナル伝達経路（例えば、心臓組織における）の調節（例えば、増強）によって寛解できる疾患または障害の治療または予防用の、請求項19記載の組合せ剤、請求項20記載の医薬組成物、または請求項23もしくは24記載の医薬組成物もしくは医薬。

【請求項 2 6】

疾患または障害が心血管障害である、請求項25記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 2 7】

疾患または障害が、肥大（例えば、心肥大）、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、鬱血性心不全、狭心症、高血圧症、本態性高血圧症、肺高血圧症、肺動脈高血圧症、二次性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧症、糖尿病関連高血圧症、アテローム性動脈硬化症関連高血圧症、腎血管性高血圧症からなる群から選択される、請求項25記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 2 8】

疾患または障害が心肥大である、請求項25記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 2 9】

疾患または障害が脳卒中である、請求項25記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 3 0】

脳卒中が一過性虚血性発作によって特徴付けられる、請求項29記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 3 1】

心血管障害が筋ジストロフィーに伴うものである、請求項26記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 3 2】

心血管障害が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帶型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーおよびエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィーからなる群から選択される筋ジストロフィーによって生じる心血管機能不全である、請求項31記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【請求項 3 3】

疾患または障害が腎不全、線維症、炎症性疾患または障害、血管リモデリングおよび結合組織疾患または障害（例えば、マルファン症候群）である、請求項25記載の組合せ剤、医薬組成物または医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

発明の技術分野

本発明は、ある種のcGMP/PKG媒介経路（例えば、心臓組織または血管平滑筋に

おける)の混乱または該経路へのダメージによって特徴付けられる疾患または障害の処置に有用なホスホジエステラーゼ1(PDE1)の新規阻害剤に関する。本発明は、さらに、該阻害物を含む医薬組成物、ならびに心血管疾患および関連障害、例えば鬱血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および脳卒中の処置方法に関する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

肺高血圧症WHO群IIにおいて、肺の血流に何らの閉塞がない可能性がある。その代わり、左心臓が十分な血液を心臓から体へと効率的にポンプ輸送できず、これにより、肺から左心臓への静脈内の血液の貯留に至る(鬱血性心不全またはCHF)。これは、肺浮腫および胸水貯留を引き起す。肺への体液蓄積および損傷は、低酸素症、および、その結果としての肺動脈の血管収縮も生じる可能性があり、そのため、病理は群IまたはIIのものと似たものとなり得る。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

肺高血圧症の処置は極めて困難であることが証明されている。末梢動脈の拡張により作用する降圧剤は肺脈管構造にはしばしば無効である。例えば、カルシウムチャネルブロッカーは、IPAHの患者の約5%にしか効かない。左心室性機能は、しばしば、利尿剤、ベータブロッカー、ACE阻害剤などにより、または僧帽弁もしくは大動脈弁の修復/置換により、改善され得る。肺動脈高血圧症が存在するとき、処置はさらに困難であり、ライフスタイル変更を含み得、ジゴキシン、利尿剤、経口抗凝血剤および酸素療法が一般的であるが、あまり有効ではない。肺動脈を標的とする新しい薬物としては、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、ボセンタン、シタクセンタン、アンブリセンタン)、ホスホジエステラーゼ5型阻害剤(例えば、シルデナフィル、タダラフィル)、プロスタサイクリン誘導体(例えば、エポプロステノール、トレプロスチニル(treprostинil)、イロプロスト、ベラプロスト(beraprost))、および可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)アクティベーター(例えば、シナシグアトおよびリオシグアト)が挙げられる。PAHへの外科的手法としては、右心房と左心房の間の連絡を作り出すことにより心臓の右側の圧を軽減するが血中低酸素レベル(低酸素症)という代償を払う心房中隔裂開術;肺移植;および肺動脈の内膜と一緒に大きな血餅を除去するための肺血栓内膜切除術(PTE)が挙げられる。心不全および急性心筋梗塞は、しばしば冠動脈における血栓形成および/またはプラーク蓄積を伴う一般的かつ重篤な状態である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

特定の実施態様において、本発明は、以下のとおり、遊離形態または塩形態の、式Iの化合物(ただし、X、Yおよび/またはZがNである場合、R₆、R₇および/またはR₈がそれぞれ存在せず;X、YおよびZが全てCである場合、R₆、R₇またはR₈の少なくとも1つが-S(O)₂-NH₂、またはヒドロキシで置換されているピリド-2-イールである)を提供する:

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

1.2 R_1 が C_{1-4} アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である、式 I の化合物；

1.3 R_1 が $-NH(R_2)$ であり、ここで、 R_2 がハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニルである、式 I の化合物；

1.4 R_1 が $-NH(R_2)$ であり、ここで、 R_2 がフェニルである、式 I の化合物；

1.5 R_1 が $-NH(R_2)$ であり、ここで、 R_2 がハロ（例えば、フルオロ）で置換されているフェニル、例えば 4-フルオロフェニルである、式 I の化合物；

1.6 X、Y および Z が、独立して、N または C である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.7 X、Y および Z が全て C である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.8 X、Y および / または Z の少なくとも 1 つが N である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.9 X が N である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.10 Z が N である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.11 Y が N である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.12 X および Z が N であり、Y が C である、式 I または式 1.1 ~ 1.5 のいずれかの化合物；

1.13 R_6 、 R_7 および R_8 が、独立して：

H、

C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）、

ヒドロキシで置換されているピリド-2-イル、または

$-S(O)_2-NH_2$

である、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.14 R_6 、 R_7 および R_8 の 1 つ以上が、独立して、H である、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.15 R_6 、 R_7 および R_8 が、独立して、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）である、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.16 R_6 、 R_7 および / または R_8 が、独立して、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）である場合、X、Y および / または Z が、それぞれ、C である（または N ではない）ことを条件とする、式 1.15 の化合物；

1.17 R_6 、 R_7 および R_8 が、独立して、H または C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）である、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.18 R_6 、 R_7 および R_8 が、独立して、ヒドロキシで置換されているピリド-2-イルである、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.19 R_7 が、ヒドロキシで置換されているピリド-2-イル（例えば、6-ヒドロキシピリド-2-イル）である、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.20 R_6 、 R_7 および / または R_8 が、独立して、ヒドロキシで置換されているピリド-2-イルである場合、X、Y および / または Z が、それぞれ独立して、C である（または N ではない）ことを条件とする、式 1.18 または 1.19；

1.21 R_6 、 R_7 および R_8 の 1 つ以上が、独立して、 $-S(O)_2-NH_2$ である、式 I または式 1.1 ~ 1.12 のいずれかの化合物；

1.22 R_6 、 R_7 および R_8 の少なくとも 1 つが、 $-S(O)_2-NH_2$ 、またはヒドロキシで置換されているピリド-2-イルである、式 I または 1.7 の化合物；

1.23 R_6 が存在せず、 R_7 および R_8 が H である、式 I または 1.9 の化合物；

1.24 R_8 が存在せず、 R_6 および R_7 が H である、式 I または 1.10 の化合物；

1.25 R_7 が存在せず、 R_6 および R_8 が H である、式 I または 1.11 の化合物；

1.26 R₆ および R₈ が存在せず、 R₇ が C_{1 - 4} アルキル（例えば、メチル）である、式 I または 1.12 の化合物；

1.27 R₆ および R₈ が存在せず、 R₇ がメチルである、式 I または 1.12 の化合物；

1.28 R₃、R₄ および R₅ が、独立して、H または C_{1 - 4} アルキルであるか；または R₃ が H であり、R₄ および R₅ が一緒にトリメチレン架橋を形成する（好ましくは、ここで、R₄ および R₅ が一緒にシス配置を有し、例えば、ここで、R₄ および R₅ を担持している炭素がそれぞれ R 配置および S 配置を有する）、式 I または式 1.1 - 1.27 のいずれかの化合物；

1.29 R₃、R₄ および R₅ が、独立して、H または C_{1 - 4} アルキルである、式 I または式 1.1 - 1.27 のいずれかの化合物；

1.30 R₃ および R₄ が、独立して、C_{1 - 4} アルキルであり、R₅ が H である、式 I または式 1.1 - 1.27 のいずれかの化合物；

1.31 R₃ および R₄ がどちらもメチルであり、R₅ が H である、式 I または式 1.1 - 1.27 のいずれかの化合物；

1.32 R₃ が H であり、R₄ および R₅ が一緒にトリメチレン架橋を形成する（好ましくは、ここで、R₄ および R₅ が一緒にシス配置を有し、例えば、ここで、R₄ および R₅ を担持している炭素がそれぞれ R 配置および S 配置を有する）、式 I または式 1.1 - 1.27 のいずれかの化合物；

1.33 R₄ および R₅ が一緒に一緒にシス配置を有し、例えば、ここで、R₄ および R₅ を担持している炭素がそれぞれ R 配置および S 配置を有する）式 1.32 の化合物；

1.34 (i) R₁ が -N(R₂) であり、ここで、R₂ がハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば 4 - フルオロフェニルであり；

(ii) X、Y および Z の少なくとも 1 つが N であり；

(iii) R₃、R₄ および R₅ が、独立して、H または C_{1 - 4} アルキルであるか；または R₃ が H であり、R₄ および R₅ が一緒にトリメチレン架橋を形成し（好ましくは、ここで、R₄ および R₅ が一緒にシス配置を有し、例えば、ここで、R₄ および R₅ を担持している炭素がそれぞれ R 配置および S 配置を有する）、

(iv) R₆、R₇ および R₈ が、独立して、H または C_{1 - 4} アルキル（例えば、メチル）である、

式 I の化合物；

1.35 R₃、R₄ および R₅ が、独立して、H または C_{1 - 4} アルキル（例えば、メチル）である、式 I または 1.34 の化合物；

1.36 R₃ および R₄ が、独立して、C_{1 - 4} アルキルであり（例えば、R₃ および R₄ がメチルであり）、R₅ が H である、式 I または 1.34 または 1.35 の化合物；

1.37 R₁ が -N(R₂) であり、ここで、R₂ がハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてもよいフェニル、例えば 4 - フルオロフェニルであり；

X および Z が N であり、Y が C であり；

R₇ が C_{1 - 4} アルキル（例えば、メチル）であり；

R₃ および R₄ が C_{1 - 4} アルキル（例えば、メチル）であり；

R₅ が H である、

式 I の化合物；

1.38 3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5,7,7 - トリメチル - 2 - ((2 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 7,8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1,2 - a]ピラゾロ[4,3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン；

3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5,7,7 - トリメチル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 7,8 - ジヒドロ - 2H - イミダゾ[1,2 - a]ピラゾロ[4,3 - e]ピリミジン - 4(5H) - オン；

3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5,7,7 - トリメチル - 2 - (ピリジン - 4 -

イルメチル) - 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) - オン ;

(6aR , 9aS) - 2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 5 , 6a , 7 , 8 , 9 , 9a - ヘキサヒドロシクロペンタ[4 , 5]イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 4(2 H) - オン ;

4 - (((6aR , 9aS) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4 , 5 , 7 , 8 , 9a - ヘキサヒドロシクロペンタ[4 , 5]イミダゾ[1 , 2 - a]ピラゾロ[4 , 3 - e]ピリミジン - 2(6aH) - イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド ;

3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 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) - オン ;

4 - ((3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 4 - オキソ - 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 - 2 - イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド ;

3 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 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) - オン ;

2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 3 , 5 , 7 , 7 - テトラメチル - 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) - オン ;

3 - エチル - 2 - (4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 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) - オン

からなる群から選択される、上記式のいずれかによる化合物；

1.3.9 化合物が、cGMPのホスホジエステラーゼ媒介（例えば、PDE1媒介）加水分解を、例えば実施例11に記載されるような固定化金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて1μM未満、好ましくは75nM未満、好ましくは1nM未満のIC₅₀をもって阻害する、上記式のいずれか。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

したがって、第3の態様において、本発明は、cGMP/PKG依存性シグナル伝達経路（例えば、心臓組織における）の調節（例えば、増強）によって寛解し得る疾患または障害（例えば、心血管疾患または障害）の処置方法または予防方法であって、該処置または予防を必要とする患者に、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、本明細書に記載の式Iまたは式1.1～1.3.9のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

さらに別の実施態様において、本発明のPDE1阻害剤は、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、カプトブリル、エナラブリル、リシノブリル、ベナゼブリル(benazepril)、ラミブリル、キナブリル、ペリンドブリル(perindopril)、イミダブリル、トランドラブリルおよびシラザブリルからなる群から選択されるアンジオテンシン変換酵素

(ACE)阻害剤と組み合わせて投与され得る。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

カンドキサトリル、カンドキサトリラト、オマパトリラト(omapatrilat)、ゲムパトリラト(gempatrilat)およびサムパトリラトを含むいくつかのNEP阻害剤が知られている。カンドキサトリルは、ANPおよびcGMP両血漿中レベルを用量依存的に増加させることが示されており、安全であるが、安定な血圧低下効果を発揮しない。これは、NEP阻害のBK、ETおよびAng-I I分解に対する効果に起因すると考えられる。心不全患者におけるカンドキサトリル処置は、エンドセリンのレベルを有意に上昇させ、かくして、ANPの増加によって引き起こされる血圧効果を相殺することが示されている。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

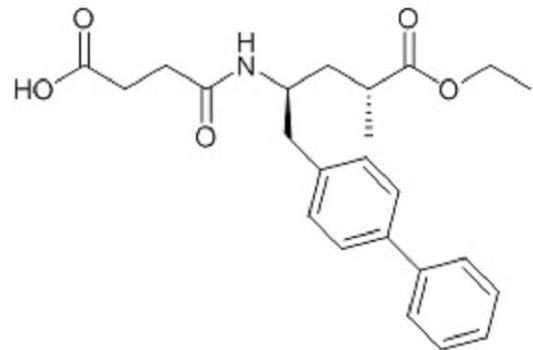
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

別の実施態様において、本発明に有用なNEP阻害剤は、遊離形態またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグの形態の、その好ましい実施態様においてはナトリウム塩形態の、AHU-377としても知られている3-[{1S,3R}-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-1-ブチルカルバモイル]プロピオン酸：

【化2】



である。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

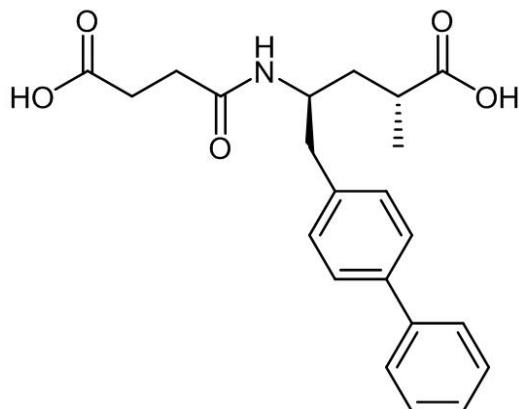
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

別の実施態様において、本発明に有用なNEP阻害剤は、遊離形態またはその薬学的に許容されるエステル、塩またはプロドラッグの形態の、LBQ-657としても知られている[{1S,3R}-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-1-ブチルカルバモイル]プロピオン酸：

【化3】



である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

別の実施態様において、本発明に用いるためのN.E.P.阻害剤は、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、下記のものから選択される：

S Q 2 8 , 6 0 3 ;
 N - [N - [(1 S) - カルボキシ - 3 - フェニルプロピル] - (S) - フェニルアラニル] - (S) - イソセリン ;
 N - [N - [((1 S) - カルボキシ - 2 - フェニル) エチル] - (S) - フェニルアラニル] - - アラニン ;
 N - [(2 S) - メルカプトメチル - 3 - (2 - メチルフェニル) - プロピオニル] メチオニン ;
 (シス - 4 - [[[1 - [2 - カルボキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) プロピル] - シクロペンチル] カルボニル] アミノ] - シクロヘキサンカルボン酸) ;
 チオルファン ; レトロ - チオルファン ; ホスホラミドン ; S Q 2 9 0 7 2 ;
 N - (3 - カルボキシ - 1 - オキソプロピル) - (4 S) - p - フェニルフェニルメチル) - 4 - アミノ - 2 R - メチルブタン酸エチルエステル ;
 (S) - シス - 4 - [1 - [2 - (5 - インダニルオキシカルボニル) - 3 - (2 - メトキシエトキシ) プロピル] - 1 - シクロペンタンカルボキサミド] - 1 - シクロヘキサンカルボン酸 ;
 3 - (1 - [6 - endo - ヒドロキシメチル - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタン - 2 - exo - カルバモイル] シクロペンチル) - 2 - (2 - メトキシエチル) プロパン酸 ;
 N - (1 - (3 - (N - t - ブトキシカルボニル - (S) - プロリルアミノ) - 2 (S) - t - ブトキシ - カルボニルプロピル) シクロペンタンカルボニル) - O - ベンジル - (S) - セリンメチルエステル ;
 4 - [[2 - (メルカプトメチル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル] アミノ] 安息香酸 ;
 3 - [1 - (シス - 4 - カルボキシカルボニル - シス - 3 - ブチルシクロヘキシル - r - 1 - カルバモイル) シクロペンチル] - 2 S - (2 - メトキシエトキシメチル) プロパン酸 ;
 N - ((2 S) - 2 - (4 - ビフェニルメチル) - 4 - カルボキシ - 5 - フェノキシバレリル) グリシン ;
 N - (1 - (N - ヒドロキシカルバモイルメチル) - 1 - シクロペンタンカルボニル) - L - フェニルアラニン ;
 (S) - (2 - ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチルアミ

ノ)メチルホスホン酸；
 (S)-5-(N-(2-(ホスホノメチルアミノ)-3-(4-ビフェニル)プロピオニル)-2-アミノエチル)テトラゾール；
 -アラニン；
 3-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-N-[ジフェノキシホスフィニル)メチル]-L-アラニル；
 N-(2-カルボキシ-4-チエニル)-3-メルカプト-2-ベンジルプロパンアミド；
 2-(2-メルカプトメチル-3-フェニルプロピオニアミド)チアゾール-4-イルカルボン酸；
 (L)-(1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ)カルボニル)-2-フェニルエチル)-L-フェニルアラニル)-アラニン；
 N-[N-[(L)-(1-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ]カルボニル)-2-フェニルエチル]-L-フェニルアラニル]-(R)-アラニン；
 N-[N-[(L)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]-L-フェニルアラニル]-(R)-アラニン；
 N-[2-アセチルチオメチル-3-(2-メチル-フェニル)プロピオニル]-メチオニンエチルエステル；
 N-[2-メルカプトメチル-3-(2-メチルフェニル)プロピオニル]-メチオニン；
 N-[(2S)-メルカプトメチル-3-(2-メチルフェニル)プロパノイル]-(S)-イソセリン；
 N-(S)-[3-メルカプト-2-(2-メチルフェニル)プロピオニル]-(S)-2-メトキシ-(R)-アラニン；
 N-[1-[[(1S)-ベンジルオキシ-カルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]シクロペンチルカルボニル]-(S)-イソセリン；
 N-[1-[[(1S)-カルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]シクロペンチルカルボニル]-(S)-イソセリン；
 1,1'-[ジチオビス-[(2S)-(2-メチルベンジル)-1-オキソ-3,1-プロパンジイル]]-ビス-(S)-イソセリン；
 1,1'-[ジチオビス-[(2S)-(2-メチルベンジル)-1-オキソ-3,1-プロパンジイル]]-ビス-(S)-メチオニン；
 N-(3-フェニル-2-(メルカプトメチル)-プロピオニル)-(S)-4-(メチルメルカプト)メチオニン；
 N-[2-アセチルチオメチル-3-フェニル-プロピオニル]-3-アミノ安息香酸；
 N-[2-メルカプトメチル-3-フェニル-プロピオニル]-3-アミノ安息香酸；
 N-[1-(2-カルボキシ-4-フェニルブチル)-シクロペンタン-カルボニル]-(S)-イソセリン；
 N-[1-(アセチルチオメチル)シクロペンタン-カルボニル]-(S)-メチオニンエチルエステル；
(3S)-[2-(アセチルチオメチル)-3-フェニル-プロピオニル]アミノ-カブロラクタム；
 N-(2-アセチルチオメチル-3-(2-メチルフェニル)プロピオニル)-メチオニンエチルエステル。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

実施例13：PDE1阻害のイソプロテレノール誘発心肥大に対する効果：

マウスがイソプロテレノールで処理されているマウスモデルにおいて、実施例2の化合物を試験する。かかるモデルは、心臓または心臓組織の拡張が関与する疾患または障害、例えば、鬱血性心疾患を推定するのに有用であり得る。