

(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2012-510996

(P2012-510996A)

(43) 公表日 平成24年5月17日(2012.5.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 487/04 143	4C050
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C07D 487/04 CSP	4C086
<b>A61P 25/16 (2006.01)</b>	A61K 31/519	
<b>A61P 25/14 (2006.01)</b>	A61P 25/16	
<b>A61P 25/28 (2006.01)</b>	A61P 25/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-539523 (P2011-539523)	(71) 出願人	507401225 イントラセラー・セラピーズ・インコーポレイテッド INTRACELLULAR THERAPIES, INC. アメリカ合衆国10032ニューヨーク州 ニューヨーク、ブロードウェイ3960番
(86) (22) 出願日	平成21年12月7日 (2009.12.7)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月21日 (2011.7.21)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/006444	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 国際公開番号	W02010/065153	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 国際公開日	平成22年6月10日 (2010.6.10)		
(31) 優先権主張番号	61/120,438		
(32) 優先日	平成20年12月6日 (2008.12.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機化合物

## (57) 【要約】

本発明は、所望により置換されていてよい3 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - ( 1 H または 2 H ) - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オンおよびそれらの4 - イミノまたは4 - チオキソ誘導体、例えば3 - アミノ - 4 - ( チオキソまたはイミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オン、3 - アミノ - 4 - ( チオキソまたはイミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オン、3 - アミノ - 4 - ( チオキソまたはイミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オン、それらの製造方法、医薬としてのそれらの使用、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

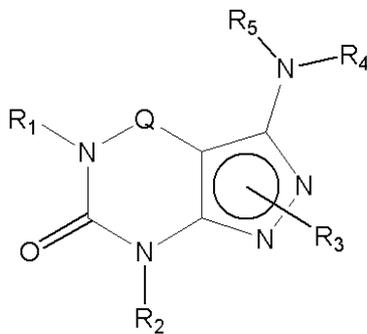
## 【請求項 1】

遊離形または塩形態の、3 - アミノ - ( 所望により、4 - イミノまたは4 - チオキソ )  
- 4 , 5 - ジヒドロ - ( 1 Hまたは2 H ) - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - オン。

## 【請求項 2】

遊離形または塩形態の、式 I I :

## 【化 1】



式 I I

10

20

[ 式中、

( i ) Q は、 - C ( = S ) - 、 - C ( = N ( R<sub>6</sub> ) ) - または - C ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> )  
- であり ;

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

( i i i ) R<sub>2</sub> は、

H、

C<sub>1 - 6</sub> 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 ) { ここで、該アルキル基は、所望により、1 個以上のハロ ( 例えば  
、フルオロ ) またはヒドロキシで置換されていてよい。 } ( 例えば、ヒドロキシ C<sub>1 - 6</sub>  
アルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロピ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ  
ピルである。 )、

30

ハロ C<sub>1 - 6</sub> 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 ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - C<sub>1 - 6</sub> 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 C<sub>0 - 6</sub> アルキル ( 例えば、フェニルまたはベンジル ) { ここで、該アリールは  
、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルコキシで置換されていてよい。 } ( 例えば、C<sub>1</sub>  
- 6 アルコキシアリール C<sub>0 - 6</sub> アルキル ( 例えば、4 - メトキシベンジル ) )、

40

ヘテロアリール C<sub>0 - 6</sub> アルキル ( 例えば、ピリジニルメチル ) { ここで、該ヘテロアリ  
ールは、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルコキシで置換されていてよい。 } ( 例えば  
、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシヘテロアリール C<sub>1 - 6</sub> アルキル ) ; または

- G - J { ここで、G は、単結合または C<sub>1 - 6</sub> アルキレン ( 例えば、メチレン ) であり  
、そして J は、C<sub>3 - 8</sub> シクロアルキルまたはヘテロ C<sub>3 - 8</sub> 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、ここで  
、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub>  
アルキルまたはアミノで置換されていてよい。 } ( 例えば、

- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - C<sub>3 - 8</sub> シクロアルキル ( 例えば、- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - シクロペ  
ンチル、- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - シクロヘキシルまたは - C<sub>0 - 4</sub> アルキル - シクロプロピ  
ル ) { ここで、該シクロアルキルは、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルキルまたはア

50

ミノで置換されていてよい。} (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<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロアルキル (例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - ピロリジニル、例えば - C<sub>0</sub> - 4 アルキルピロリジン - 3 - イル) {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、所望により、C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、メチル) で置換されていてよい。} (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<sub>3</sub> は、

1) - D - E - F {ここで、

D は、単結合、C<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、メチレン) またはアリール C<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、ベンジレンまたは - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) であり;

E は、

単結合、

C<sub>1</sub> - 4 アルキレン (例えば、メチレン、エチニレン、プロプ - 2 - イン - 1 - イレン)

、

C<sub>0</sub> - 4 アルキルアリーレン (例えば、フェニレンまたは - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - 、 - ベンジレン - または - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) {ここで、該アリーレン基は、所望によりハロ (例えば、Cl または F) で置換されていてよい。}、

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<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、- CH<sub>2</sub> N (H) - )、

アミノ (例えば、- N (H) - ) ;

所望により 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いてよい C<sub>3</sub> - 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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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)、

所望により N、S または O からなる群から選択される 1 個以上の原子を含んでいてよい C<sub>3</sub> - 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) であって、そして所望により 1 個以上の C<sub>1</sub> - 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<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、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) {ここで、該ヘテロアリールは、

所望により 1 個以上の C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ハロ (例えば、フルオロ) またはハロ C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換されていてよい。} ;

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、

- O - ハロ C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、- O - CF<sub>3</sub>)、

C<sub>1</sub> - 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)<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>)、

10

20

30

40

50

- C ( O ) - R<sub>13</sub> {ここで、R<sub>13</sub>は、- N ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> )、C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、メチル)、- O C<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、- O C H<sub>3</sub>)、ハロC<sub>1-6</sub>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<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) である。} ;

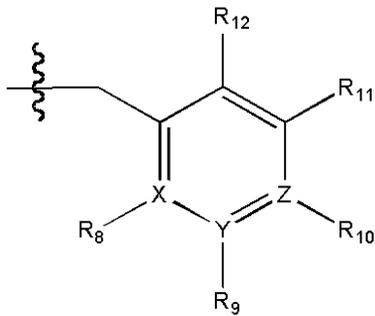
または

2) 置換ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル (例えばハロC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。) ;

または

3) 式 I I のピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、式 A

【化 2】



式A

[ 式中、

X、Y および Z は独立して、N または C であり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は独立して、H またはハロゲン (例えば、Cl または F) であり ; そして

R<sub>10</sub> は、

ハロゲン (例えば、フルオロまたはクロロ)、

C<sub>1-6</sub>アルキル、

C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、

ヘテロC<sub>3-8</sub>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<sub>1-6</sub>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)、

C<sub>1-6</sub>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、

C<sub>1-6</sub>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 ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) {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、所望により 1 個以上の C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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、- S H 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い。} であり、

好ましくは、R<sub>10</sub> は、フェニル、ピリジル、例えば 2 - ピリジル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、所望により 1 個以上の C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、トリフルオロ

10

20

30

40

50

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で置換されていてよく(例えば、ピフェニルまたはピリジルフェニル);  
ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>はそれぞれ存在しない。]

で示される部分であり、

(v) R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して:

H

C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-プロピル)、

C<sub>3-8</sub>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)、

C<sub>3-8</sub>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)、

-C<sub>0-6</sub>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-C<sub>0-6</sub>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){ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により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)、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたは別のアリール基(例えば、ピフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよい。}であり;

(vi) R<sub>6</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチルまたはエチル)またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルであり;

(vii) R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルである。]

で示される化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

化合物が、遊離形または塩形態の、式II:

[式中、

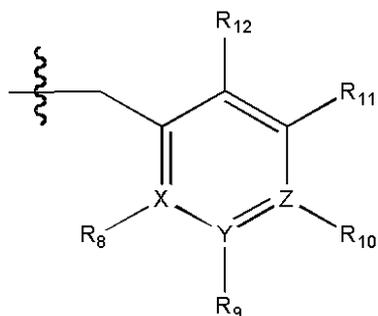
(i) Qは、-C(=S)-、-C(=N(R<sub>6</sub>))-または-C(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)-であり;

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

(iii) R<sub>2</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、2-メチルプロピルまたは2,2-ジメチルプロピル)であり{ここで、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ(例えば、フルオロ)またはヒドロキシで置換されていてよい。}(例えば、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、例えば1-ヒドロキシプロピ-2-イルまたは3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)であり、

(iv) R<sub>3</sub>は、式IIのピラゾロ部分の窒素のうち1個に結合し、式A

【化3】



式A

[式中、

X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立して、Hまたはハロゲン(例えば、ClまたはF)であり;そして

R<sub>10</sub>は、フェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジルであり、所望により1個以上の

C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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;

ただし、X、Y または Z が窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> または R<sub>10</sub> はそれぞれ存在しない。]

で示される部分であり;

(v) R<sub>4</sub> は H であり、そして R<sub>5</sub> は、所望により 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)、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは別のアリール基 (例えば、ビフェニル-4-イルメチル) で置換されていてよいフェニルであり;

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

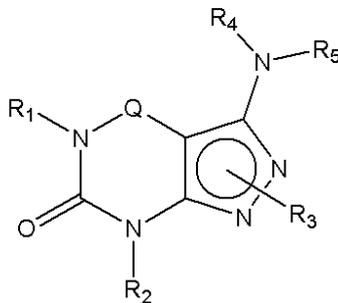
(vii) R<sub>14</sub> および R<sub>15</sub> は、独立して、H または C<sub>1</sub> - 6 アルキルである。]

で示される化合物である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

化合物が、遊離形または塩形態の、式 I

【化 4】



式 I

[ 式中、

(i) Q は、-C(=S)-、-C(=N(R<sub>6</sub>))- または -C(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)- であり;

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

(iii) R<sub>2</sub> は、

H、

C<sub>1</sub> - 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-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル) {ここで、該アルキル基は、所望によりハロ (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。} (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)、

所望により 1 個以上のアミノ (例えば、-NH<sub>2</sub>) で置換されていてよい -C<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 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 {ここで、該シクロアルキルは、所望により、N および O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含み、所望により C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換されていてよい。} (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)、

所望により C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、メチル) で置換されていてよい C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロアルキル (例えば、ピロリジニル、例えばピロリジン-3-イル)、例えば 1-メチルピロリジン-3-イル、

C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、シクロプロピルメチル)、

10

20

30

40

50

ハロ C<sub>1-6</sub> 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(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>) - C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、2 - (ジメチルアミノ)エチル、2 - アミノプロピル)、

ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、1 - ヒドロキシプロピル - 2 - イル)、

アリール C<sub>0-6</sub> アルキル (例えば、ベンジル)、

ヘテロアリール C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、ピリジニルメチル)、

C<sub>1-6</sub> アルコキシアリール C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、4 - メトキシベンジル) ;

- G - J {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、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) であり、所望により C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されている (例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イル)。}

であり ;

(iv) R<sub>3</sub> は、

1) - D - E - F であるか [ここで、

Dは、単結合、C<sub>1-6</sub> アルキレン (例えば、メチレン)、またはアリールアルキレン (例えば、ベンジレンまたは - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) であり ;

Eは、

単結合、

C<sub>1-4</sub> アルキレン (例えば、メチレン、エチニレン、プロピル - 2 - イン - 1 - イレン)

、

- C<sub>0-4</sub> アルキルアリーレン (例えば、フェニレンまたは - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - 、 - ベンジレン - または - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) {ここで、該アリーレン基は、所望によりハロ (例えば、Cl または F) で置換されている。}、

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<sub>1-6</sub> アルキレン (例えば、- CH<sub>2</sub> N(H) - )、

アミノ (例えば、- N(H) - ) ;

所望により 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<sub>3-8</sub> 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<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、イソプロピルまたはイソブチル)、

ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、

アリール (例えば、フェニル)、

所望により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル (例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、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、

所望により C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) で置換されている C<sub>3-8</sub> シクロアルキル、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、

所望により C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されているヘテロアリール (例えば、ピリジニル (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

10

20

30

40

50

ジアゾール) {ここで、該ヘテロアリールは、所望によりハロ(例えば、フルオロ)またはハロC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてよい。};

アミノ(例えば、-NH<sub>2</sub>)、

C<sub>1-6</sub>アルコキシ、

-O-ハロC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、-O-CF<sub>3</sub>)、

C<sub>1-6</sub>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)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、

-C(O)-R<sub>13</sub>、

-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)である。];

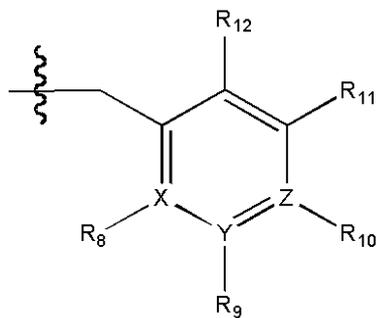
または

2) 置換ヘテロアリールアルキルであるか(例えば、ハロアルキルで置換されている。) 10

;または

3) 式Iのピラゾロ部分の窒素のうち1個に結合し、式A

【化5】



式A

[式中、

X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立して、Hまたはハロゲン(例えば、ClまたはF)であり;そして

R<sub>10</sub>は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、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)、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;好ましくは、フェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジルであり;

ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>はそれぞれ存在しない。]

で示される部分であり;

(v) R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して

H、

C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチル、イソプロピル)、

C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(例えば、シクロペンチル)、

C<sub>3-8</sub>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){ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望によりハロ(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<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、または別のアリール基(例えば、ビフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよい。}であり;

10

20

30

40

50

(v i)  $R_6$  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；

(v i i)  $R_{13}$  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り；そして

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

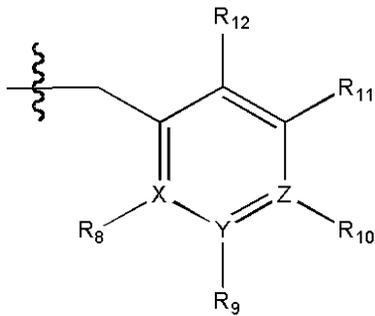
で示される化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

$R_3$  が、式 I のピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、式 A

【化 6】

10



式A

20

〔式中、

X、Y および Z は独立して、N または C であり、

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、独立して、H またはハロゲン（例えば、Cl または F）であり；そして

$R_{10}$  は、フェニルまたはピリジル、例えば 2-ピリジル、またはピロリジニルであって、所望により 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；

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

30

で示される部分である、請求項 1 - 4 の何れか一項記載の化合物。

【請求項 6】

$R_1$  が H または  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 - 5 の何れか一項記載の化合物。

【請求項 7】

$R_2$  が  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 - 6 の何れか一項記載の化合物。

【請求項 8】

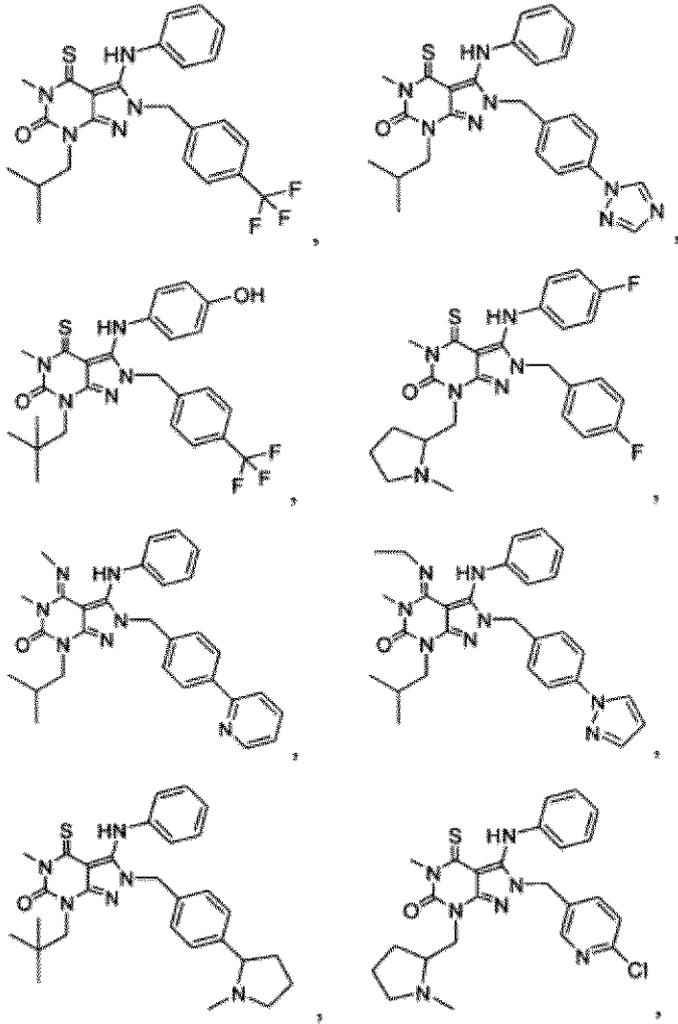
$R_4$  または  $R_5$  が、H、アリール（例えば、フェニル）およびヘテロアリールから選択され、ここで該アリールおよびヘテロアリールが、所望によりハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは別のアリール基で置換されていてよい、請求項 1 - 7 の何れか一項記載の化合物。

40

【請求項 9】

遊離形または塩形態の、以下：

【化 7】

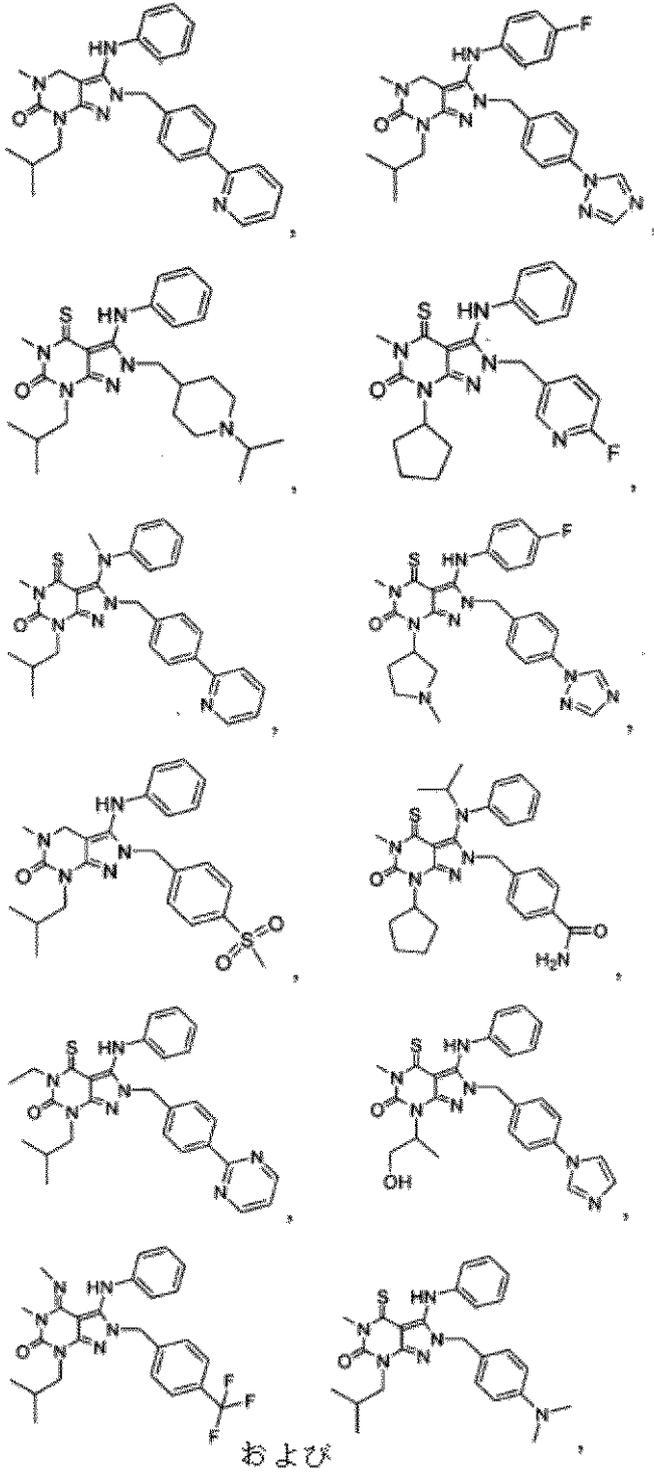


10

20

30

【化 8】

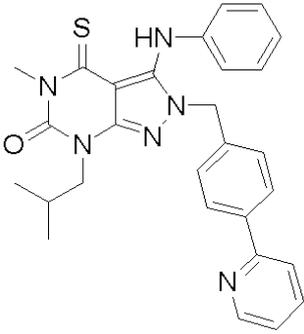


の何れかから選択される、請求項 1 - 8 の何れか一項記載の化合物。

【請求項 10】

該化合物が、遊離形または塩形態の、

## 【化 9】



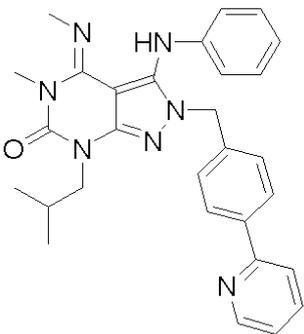
10

である、請求項 1 - 9 の何れか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

該化合物が、遊離形または塩形態の、

## 【化 1 0】



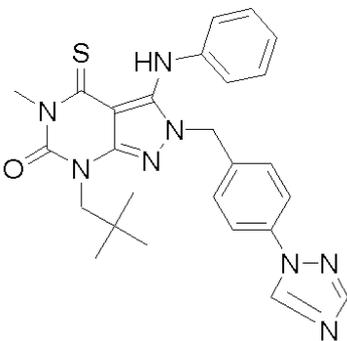
20

である、請求項 1 - 9 の何れか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

該化合物が、遊離形または塩形態の、

## 【化 1 1】



30

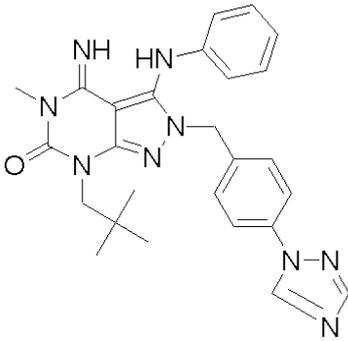
である、請求項 1 - 8 の何れか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

該化合物が、遊離形または塩形態の、

40

## 【化 1 2】



10

である、請求項 1 - 8 の何れか一項記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 - 1 3 の何れか一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混合して含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

以下の状態：パーキンソン病、下肢静止不能症、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病、および薬剤誘発性運動障害；鬱病、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、双極性障害、不安、睡眠障害、ナルコレプシー、認知障害(cognitive impairment)、認知症(dementia)、トゥレット症候群、自閉症、脆弱 X 症候群、精神刺激薬の使用中止、および/または薬物中毒；脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧、および/または性機能障害；喘息、慢性閉塞性肺疾患、および/またはアレルギー性鼻炎、ならびに自己免疫性および炎症性疾患；および/または、女性性機能障害、運動性無月経(exercise amenorrhoea)、無排卵、閉経、更年期症状、甲状腺機能低下症、月経前緊張症、早産、不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌、甲状腺機能低下症、エストロゲン誘導性子宮内膜増殖症もしくは癌腫；および/または、PDE 1 発現細胞における、cAMP および/もしくは cGMP の低レベル(または、cAMP および/もしくは cGMP シグナル伝達経路の障害)および/または減少したドーパミン D 1 受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる何らかの疾患または状態；および/または、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る何らかの疾患もしくは状態の何れかの処置または予防法であって、治療的有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 1 3 の何れか一項記載の化合物または請求項 1 4 記載の医薬組成物を、かかる処置を必要とする患者に投与することを含む、方法。

20

30

## 【請求項 1 6】

該状態がパーキンソン病である、請求項 1 5 記載の方法。

## 【請求項 1 7】

該状態が認知障害である、請求項 1 5 記載の方法。

## 【請求項 1 8】

該状態がナルコレプシーである、請求項 1 5 記載の方法。

## 【請求項 1 9】

中枢神経系刺激剤、モダフィニル、抗鬱剤、およびガンマヒドロキシ酪酸から選択される 1 個または複数個の化合物を、それを必要とする患者に投与することをさらに含む、請求項 1 8 記載の方法。

40

## 【請求項 2 0】

該状態が女性性機能障害である、請求項 1 5 記載の方法。

## 【請求項 2 1】

エストラジオール、エストリオール、エストラジオールエステル、プロゲステロンおよびプロゲスチンからなる群から選択される 1 個または複数個の化合物を、それを必要とする患者に投与することをさらに含む、請求項 2 0 記載の方法。

## 【請求項 2 2】

50

遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物の治療的有効量を、かかる処置を必要とする患者に局所投与することを含む、緑内障または高眼圧の処置方法。

【請求項 23】

遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物を含む、局所眼科適用のための医薬組成物。

【請求項 24】

遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、統合失調症、統合失調性情動障害、統合失調症様障害、精神異常、妄想性障害、ならびに急性躁病的症状および双極性障害のような躁病を含む精神病の処置または予防方法。

10

【請求項 25】

以下の疾患：パーキンソン病、下肢静止不能症、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病、および薬剤誘発性運動障害；鬱病、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、双極性障害、不安、睡眠障害、ナルコレプシー、認知障害(cognitive impairment)、認知症(dementia)、トゥレット症候群、自閉症、脆弱 X 症候群、精神刺激薬の使用中止、および/または薬物中毒；脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧、および/または性機能障害；喘息、慢性閉塞性肺疾患、および/またはアレルギー性鼻炎、ならびに自己免疫性および炎症性疾患；および/または、女性性機能障害、運動性無月経(exercise amenorrhoea)、無排卵、閉経、更年期症状、甲状腺機能低下症、月経前緊張症、早産、不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌、甲状腺機能低下症、エストロゲン誘導性子宮内膜増殖症もしくは癌腫；および/または、PDE1 発現細胞における、cAMP および/もしくは cGMP の低レベル(または、cAMP および/もしくは cGMP シグナル伝達経路の阻害)および/または減少したドーパミン D1 受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる何らかの疾患または状態；および/または、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る何らかの疾患もしくは状態、の何れかの処置または予防のための医薬の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物の使用。

20

【請求項 26】

緑内障または高眼圧の処置または予防のための医薬の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物の使用。

30

【請求項 27】

精神病、例えば統合失調症、統合失調性情動障害、統合失調症様障害、精神異常、妄想性障害、ならびに急性躁病的症状および双極性障害のような躁病の処置または予防的処置のための医薬の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物の使用。

【請求項 28】

請求項 16 - 24 の何れか一項記載の疾患または状態の処置における使用のための、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせるか、または結合して、遊離形または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 - 13 の何れか一項記載の化合物を含む、医薬組成物

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2008年12月6日出願の、米国仮特許出願第61/120,438号に基づく優先権を主張し、その内容は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【0002】

技術分野

本発明は、所望により置換されていてよい 3 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - ( 1 H または 2 H ) - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オンおよびそれらの 4 - イ

50

ミノまたは4-チオキソ誘導体、例えば、3-アミノ-4-(チオキソまたはイミノ)-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン、3-アミノ-4-(チオキソまたはイミノ)-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン、3-アミノ-4-(チオキソまたはイミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン、好ましくは下記の式Iの化合物、それらの製造方法、医薬としてのそれらの使用およびそれらを含む医薬組成物に関する。特に興味深いのは、例えば、パーキンソン病、鬱病、ナルコレプシー、および例えば統合失調症における認知機能の損傷のようなドーパミンD1受容体の細胞内経路の障害、または増強したプロゲステロン-シグナル伝達経路を介して改善され得る障害、例えば女性性機能障害、を伴う疾患の処置において、ホスホジエステラーゼ1 (PDE1)の阻害剤として有用な新規の化合物である。

10

#### 【背景技術】

#### 【0003】

#### 発明の背景

ホスホジエステラーゼ(PDE)の11ファミリーが同定されているが、ファミリーIのPDEであるCa<sup>2+</sup>-カルモジュリン-依存性ホスホジエステラーゼ(CaM-PDE)のみが、カルシウムおよび環状ヌクレオチド(例えば、cAMPおよびcGMP)シグナル伝達経路の両方を仲介することが示されている。3個の既知のCaM-PDE遺伝子であるPDE1A、PDE1B、およびPDE1Cは全て、中枢神経系組織で発現される。PDE1Aは脳全体で発現され、海馬のCA1から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、高レベルのドーパミン作動性神経支配を有す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、心臓においても検出され得る。PDE1Cは主に嗅上皮、小脳顆粒細胞および線条体で発現される。PDE1Cはまた、心臓および血管平滑筋でも発現される。

20

#### 【0004】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼは、これらの環状ヌクレオチドをそれぞれの不活性な5'-モノホスフェート(5'AMPおよび5'GMP)に加水分解することにより、細胞内cAMPおよびcGMPシグナル伝達を下方制御する。CaM-PDEは、特に基底核または線条体として公知の脳領域内での脳細胞におけるシグナル伝達の仲介に重要な役割を果たす。例えば、NMDA型グルタミン酸受容体活性化および/またはドーパミンD2受容体活性化は、増大した細胞内カルシウム濃度をもたらす、カルモジュリン依存性キナーゼII(CaMKII)およびカルシニューリンのようなエフェクターの活性化ならびにCaM-PDEの活性化をもたらす、結果として減少したcAMPおよびcGMPをもたらす。一方、ドーパミンD1受容体活性化は、ヌクレオチドシクラーゼの活性化をもたらす、結果として増加したcAMPおよびcGMPをもたらす。これらの環状ヌクレオチドは、次に、DARPP-32(ドーパミンおよびcAMPにより調節されるホスホタンパク質)およびcAMP応答配列結合タンパク質(CREB)のような下流のシグナル伝達経路要素をリン酸化する、タンパク質キナーゼA(PKA;cAMP依存性タンパク質キナーゼ)および/またはタンパク質キナーゼG(PKG;cGMP依存性タンパク質キナーゼ)を活性化する。リン酸化DARPP-32は、次に、リン酸化タンパク質-1(PP-1)の活性を阻害し、それによりプロゲステロン受容体(PR)のような基質タンパク質のリン酸化状態を増大させ、生理的応答の減少をもたらす。げっ歯動物での実験は、ドーパミンD1またはプロゲステロン受容体の活性化を介するcAMPおよびcGMP合成の低下が、いくつかのげっ歯動物における交尾受容性と関係する脊柱前弯応答(lordosis response)を含む、種々の生理的応答と関係するプロゲステロンシグナル伝達を増強することを示唆している。引用によりその内容が本明細書中に包含されるMani, et al., Science (2000) 287: 1053を参照。

30

40

#### 【0005】

CaM-PDEは、故に、一酸化窒素、ノルアドレナリン、ニューロテンシン、CCK

50

、VIP、セロトニン、グルタミン酸（例えば、NMDA受容体、AMPA受容体）、GABA、アセチルコリン、アデノシン（例えば、A2A受容体）、カンナビノイド受容体、ナトリウム利尿ペプチド（例えば、ANP、BNP、CNP）、DARPP-32、およびエンドルフィン細胞内シグナル伝達経路を含むが、これらに限定されない、基底核（線条体）におけるドーパミンにより調節されたシグナル伝達経路および他の細胞内シグナル伝達経路に影響を与え得る。

【0006】

ホスホジエステラーゼ（PDE）活性、特にホスホジエステラーゼ1（PDE1）活性は、脳組織内で自発運動および学習および記憶の調節因子として機能する。PDE1は、ドーパミンD1受容体、ドーパミンD2受容体、一酸化窒素、ノルアドレナリン、ニューロテンシン、CCK、VIP、セロトニン、グルタミン酸（例えば、NMDA受容体、AMPA受容体）、GABA、アセチルコリン、アデノシン（例えば、A2A受容体）、カンナビノイド受容体、ナトリウム利尿ペプチド（例えば、ANP、BNP、CNP）、エンドルフィン細胞内シグナル伝達経路およびプロゲステロンシグナル伝達経路を含むが、これらに限定されない、好ましくは神経系における細胞内シグナル伝達経路の調節のための治療標的である。例えば、PDE1Bの阻害は、分解からcGMPおよびcAMPを保護することによりドーパミンD1アゴニスト作用を増強するように作用し、同様にPDE1活性を阻害することによりドーパミンD2受容体シグナル伝達経路を阻害するはずである。細胞内カルシウムレベルの慢性的上昇は、多くの障害、特にアルツハイマー、パーキンソン病およびハンチントン病のような神経変性疾患、ならびに卒中および心筋梗塞をもたらす循環系の障害における細胞死と関係がある。故に、PDE1阻害剤は、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、鬱病、ナルコレプシーおよび認知障害のような、低下したドーパミンD1受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる疾患において有用な可能性がある。PDE1阻害剤はまた、女性性機能障害のようなプロゲステロンシグナル伝達の増強により軽減され得る疾患においても有用である。

10

20

【0007】

故に、PDE1活性、とりわけPDE1Aおよび/またはPDE1B活性を選択的に阻害する化合物が必要とされる。

【発明の概要】

【0008】

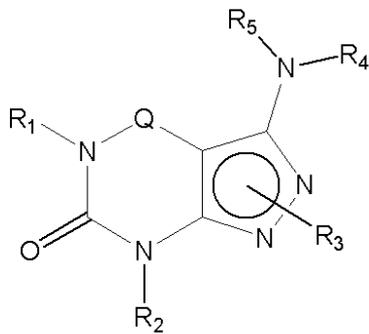
発明の概要

本発明は、遊離形または塩形態の、所望により置換されていてよい3-アミノ-（所望により、4-イミノまたは4-チオキソ）-4,5-ジヒドロ-（1Hまたは2H）-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6（7H）-オンならびにそれらの4-イミノおよび4-チオキソ誘導体、例えば、3-アミノ-4-（チオキソまたはイミノ）-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6（7H）-オン、3-アミノ-4-（チオキソまたはイミノ）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6（7H）-オンまたは3-アミノ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6（7H）-オン、好ましくは（所望により、1または2および/または5および/または7置換）-3-アミノ-（所望により、4-イミノまたは4-チオキソ）-4,5-ジヒドロ-（1Hまたは2H）-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン、より好ましくは式I I：

30

40

## 【化 1】



式 I I

10

[ 式中、

( i ) Q は、 - C ( = S ) - 、 - C ( = N ( R<sub>6</sub> ) ) - または - C ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - であり；

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

【 0 0 0 9 】

( i i i ) R<sub>2</sub> は、

20

H、

C<sub>1 - 6</sub> 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 ) { ここで、該アルキル基は、所望により、1 個以上のハロ ( 例えば、フルオロ ) またはヒドロキシで置換されていてよい。 } ( 例えば、ヒドロキシ C<sub>1 - 6</sub> アルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロピ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。 )、

ハロ C<sub>1 - 6</sub> 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 ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - C<sub>1 - 6</sub> 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 )、

30

アリール C<sub>0 - 6</sub> アルキル ( 例えば、フェニルまたはベンジル ) { ここで、該アリールは、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルコキシで置換されていてよい。 } ( 例えば、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシアリール C<sub>0 - 6</sub> アルキル ( 例えば、4 - メトキシベンジル ) )、

ヘテロアリール C<sub>0 - 6</sub> アルキル ( 例えば、ピリジニルメチル ) { ここで、該ヘテロアリールは、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルコキシで置換されていてよい。 } ( 例えば、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシヘテロアリール C<sub>1 - 6</sub> アルキル ) ; または

- G - J { ここで、G は、単結合または C<sub>1 - 6</sub> アルキレン ( 例えば、メチレン ) であり、そして J は、C<sub>3 - 8</sub> シクロアルキルまたはヘテロ C<sub>3 - 8</sub> 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、ここで、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルキルまたはアミノで置換されていてよい。 } ( 例えば、

40

- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - C<sub>3 - 8</sub> シクロアルキル ( 例えば、- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - シクロペンチル、- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - シクロヘキシルまたは - C<sub>0 - 4</sub> アルキル - シクロプロピル ) { ここで、該シクロアルキルは、所望により、1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルキルまたはアミノで置換されていてよい。 } ( 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<sub>0 - 4</sub> アルキル - C<sub>3 - 8</sub> ヘテロシクロアルキル ( 例えば、- C<sub>0 - 4</sub> アルキル - ピロリジニル、例えば - C<sub>0 - 4</sub> アルキルピロリジン - 3 - イル ) { ここで、該ヘテロシクロアルキルは、所望により、C<sub>1 - 6</sub> アルキル ( 例えば、メチル ) で置換されていてよい。 } ( 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、

50

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 ;

【 0 0 1 0 】

( i v ) R<sub>3</sub> は、

1) - D - E - F { ここで、

D は、単結合、C<sub>1 - 6</sub> アルキレン (例えば、メチレン) またはアリール C<sub>1 - 6</sub> アルキ  
レン (例えば、ベンジレンまたは - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) であり ;

E は、

単結合、

C<sub>1 - 4</sub> アルキレン (例えば、メチレン、エチニレン、プロプ - 2 - イニ - 1 - イレン) )

、  
C<sub>0 - 4</sub> アルキルアリーレン (例えば、フェニレンまたは - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - 、 - ベンジレン -  
または - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) { ここで、該アリーレン基は、所望によりハロ (例えば、C  
l または F ) で置換されていてよい。 }、

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<sub>1 - 6</sub> アルキレン (例えば、- CH<sub>2</sub> N ( H ) - )、

アミノ (例えば、- N ( H ) - ) ;

所望により 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いてよい C<sub>3 - 8</sub> 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<sub>1 - 6</sub> アルキル (例えば、イソプロピルまたはイソブチル) 、

ハロ C<sub>1 - 6</sub> アルキル (例えば、トリフルオロメチル) 、

アリール (例えば、フェニル) 、

所望により N、S または O からなる群から選択される 1 個以上の原子を含んでいてよい C

<sub>3 - 8</sub> シクロアルキル (例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、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、そ  
して所望により 1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> 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<sub>3 - 8</sub> シクロアルキル、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) { ここで、該ヘテロアリールは  
、所望により 1 個以上の C<sub>1 - 6</sub> アルキル、ハロ (例えば、フルオロ) またはハロ C<sub>1 -</sub>

<sub>6</sub> アルキルで置換されていてよい。 } ;

C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ、

- O - ハロ C<sub>1 - 6</sub> アルキル (例えば、- O - CF<sub>3</sub>) )、

C<sub>1 - 6</sub> 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 )<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>) )、

- C ( O ) - R<sub>1 3</sub> { ここで、R<sub>1 3</sub> は、- N ( R<sub>1 4</sub>) ( R<sub>1 5</sub>) )、C<sub>1 - 6</sub> アルキル  
(例えば、メチル) )、- OC<sub>1 - 6</sub> アルキル (例えば、- OCH<sub>3</sub>) )、ハロ C<sub>1 - 6</sub> 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<sub>1 4</sub>) ( R<sub>1 5</sub>) である。 } ;

または

10

20

30

40

50

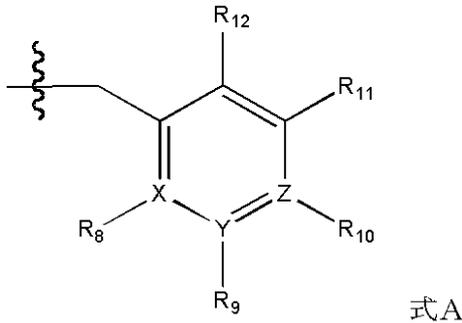
## 【 0 0 1 1 】

2) 置換ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル (例えばハロ  $C_{1-6}$  アルキルで置換されている。);

または

3) 式 I I のピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、そして式 A

## 【 化 2 】



10

〔 式中、

X、Y および Z は独立して、N または C であり、

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は独立して、H またはハロゲン (例えば、Cl または F) であり; そして

20

## 【 0 0 1 2 】

$R_{10}$  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ペリリジニル)、

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

30

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、所望により 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、

40

$C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル)、

アミノカルボニル、

-N( $R_{14}$ )( $R_{15}$ ) であり、

好ましくは、 $R_{10}$  は、フェニル、ピリジル、ペリリジニルまたはピロリジニルであり、

所望により上記の置換基、例えばハロまたはアルキルで置換されていてよく;

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

で示される部分であり、

## 【 0 0 1 3 】

(v)  $R_4$  および  $R_5$  は、独立して:

50

H

$C_{1-6}$  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)、

$C_{3-8}$  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)、

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

- $C_{0-6}$  アルキルアリアル (例えば、フェニルまたはベンジル) または - $C_{0-6}$  アルキルヘテロアリアル (例えば、ピリド-4-イル、ピリド-2-イルまたはピラゾール-3-イル) {ここで、該アリアルまたはヘテロアリアルは、所望により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)、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは別のアリアル基 (例えば、ピフェニル-4-イルメチル) で置換されていてよい。} であり;

(vi)  $R_6$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) または  $C_{3-8}$  シクロアルキルであり;

(vii)  $R_{14}$  および  $R_{15}$  は、独立して、Hまたは  $C_{1-6}$  アルキルである。] で示される化合物を提供する。

## 【0014】

特定の態様において、本発明はさらに下記の式IIの化合物を提供する:

2.1 式II (式中、Qは、-C(=S)-、-C(=N( $R_6$ ))-または-C( $R_{14}$ )( $R_{15}$ )-である。);

2.2 式IIまたは2.1 (式中、Qは、-C(=S)-である。);

2.3 式IIまたは2.1 (式中、Qは、-C(=N( $R_6$ ))-である。);

2.4 式II (式中、Qは、-C( $R_{14}$ )( $R_{15}$ )-である。);

2.5 式IIまたは2.1-2.4の何れか (式中、 $R_1$ は、Hまたは  $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) である。);

2.6 式IIまたは2.1-2.5の何れか (式中、 $R_1$ はHである。);

2.7 式IIまたは2.1-2.5の何れか (式中、 $R_1$ は、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) である。);

2.8 式IIまたは2.4-2.7の何れか (式中、 $R_2$ は、

H、

$C_{1-6}$  アルキル (例えば、イソプロピル、イソブチル、2-メチルブチルまたは2,2-ジメチルプロピル) {ここで、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ (例えば、フルオロ) またはヒドロキシで置換されていてよい。} (例えば、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  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)、

ハロ  $C_{1-6}$  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( $R_{14}$ )( $R_{15}$ )- $C_{1-6}$  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)、

アリアル  $C_{0-6}$  アルキル (例えば、フェニルまたはベンジル)、ここで、該アリアルは、所望により1個以上の  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてよく、例えば  $C_{1-6}$  アルコキシアリアル  $C_{0-6}$  アルキル (例えば、4-メトキシベンジル)、

ヘテロアリアル  $C_{0-6}$  アルキル (例えば、ピリジニルメチル) {ここで、該ヘテロアリアルは、所望により1個以上の  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてよい。} (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 {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、そして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、オキサタン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-2-イル) {ここで、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により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。} である。}、例えば、

10

20

30

40

50

- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル (例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - シクロペンチル、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - シクロヘキシルまたは - C<sub>0</sub> - 4 アルキル - シクロプロピル) {ここで、該シクロアルキルは、所望により1個以上のC<sub>1</sub> - 6 アルキルまたはアミノ (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) で置換されていてよい。}、

- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロアルキル (例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - ピロリジニル、例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキルピロリジン - 3 - イル) {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、所望によりC<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、メチル) で置換されていてよい。} (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) である。) ;

【0015】

2.9 式IIまたは2.4 - 2.8の何れか (式中、R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub> - 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) {ここで、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ (例えば、フルオロ) またはヒドロキシで置換されていてよい。} (例えば、ヒドロキシC<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば、1 - ヒドロキシプロプ - 2 - イルまたは3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)、

ハロC<sub>1</sub> - 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(R<sub>14</sub>) (R<sub>15</sub>) - C<sub>1</sub> - 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C<sub>0</sub> - 6 アルキル (例えば、フェニルまたはベンジル) {ここで、該アリールは、所望により1個以上のC<sub>1</sub> - 6 アルコキシで置換されていてよい。} (例えばC<sub>1</sub> - 6 アルコキシアリールC<sub>0</sub> - 6 アルキル (例えば、4 - メトキシベンジル))、

ヘテロアリールC<sub>0</sub> - 6 アルキル (例えば、ピリジニルメチル) {ここで、該ヘテロアリールは、所望により1個以上のC<sub>1</sub> - 6 アルコキシで置換されていてよい。} (例えば、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシヘテロアリールC<sub>1</sub> - 6 アルキル) ;

- G - J {ここで、Gは、単結合またはC<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、メチレン) であり、そしてJは、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルまたはヘテロC<sub>3</sub> - 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) {ここで、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により1個以上のC<sub>1</sub> - 6 アルキルまたはアミノで置換されていてよい。} である。}、例えば、

- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル (例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - シクロペンチル、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - シクロヘキシルまたは - C<sub>0</sub> - 4 アルキル - シクロプロピル) {ここで、該シクロアルキルは、所望により1個以上のC<sub>1</sub> - 6 アルキルまたはアミノで置換されていてよい。} (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<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロアルキル (例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - ピロリジニル、例えば - C<sub>0</sub> - 4 アルキルピロリジン - 3 - イル) {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、所望によりC<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、メチル) で置換されていてよい。} (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) である。) ;

【0016】

2.10 式IIまたは2.4 - 2.8の何れか (式中、R<sub>2</sub> はHである。) ;

2.11 式IIまたは2.4 - 2.9の何れか (式中、R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub> - 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、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ (例えば、フルオロ) またはヒドロキシで置換されていてよく、例えば、ヒドロキシC<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば1 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロブ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。 ) ;  
 2 . 1 2 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、  $C_{1-6}$  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 ) である。 ) ;  
 2 . 1 3 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、  $N(R_{14})(R_{15}) - C_{1-6}$  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 ) である。 ) ;

2 . 1 4 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、アリアル  $C_{0-6}$  アルキル ( 例えば、フェニルまたはベンジル ) であって、該アリアルは、所望により 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてよく、例えば、  $C_{1-6}$  アルコシアリアル  $C_{0-6}$  アルキル ( 例えば、 4 - メトキシベンジル ) である。 ) ;

2 . 1 5 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、ヘテロアリアル  $C_{0-6}$  アルキル ( 例えば、ピリジニルメチル ) であって、該ヘテロアリアルは、所望により 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてよく、例えば、  $C_{1-6}$  アルコキシヘテロアリアル  $C_{1-6}$  アルキルである。 ) ;

【 0 0 1 7 】

2 . 1 6 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、 - G - J { 式中、 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、そして 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、オキサタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル ) であって、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により 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く、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 ) { ここで、該シクロアルキルは、所望により 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く、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る。 }、

-  $C_{0-4}$  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 ) { ここで、該ヘテロシクロアルキルは、所望により  $C_{1-6}$  アルキル ( 例えば、メチル ) で置換されていてよい。 } ( 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 ) である。 ) ;

【 0 0 1 8 】

2 . 1 7 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、 - G - J { ここで、 G は単結合であり、そして 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 ( ここで、該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により 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。 ) である。 } ( 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 ) である。 ) ;

2 . 1 8 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、 - G - J { ここで、 G は、  $C_{1-6}$  アルキレン ( 例えば、メチレン ) であり、そして 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、オキサタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル ) であって、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、所望により 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。 } である。 ) ;

2 . 1 9 式 I I または 2 . 4 - 2 . 9 の何れか ( 式中、  $R_2$  は、  
 -  $C_{0-4}$  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 ) { ここで、該シクロアルキルは、所望により 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く、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る。 }、

10

20

30

40

50

- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロアルキル (例えば、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - ピロリジニル、例えば - C<sub>0</sub> - 4 アルキルピロリジン - 3 - イル) {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、所望により C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、メチル) で置換されていてよく、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 - メチルである。} である。) ;

【0019】

2.20 式 II または 2.4 - 2.9 の何れか (式中、R<sub>2</sub> は、2, 2 - ジメチルプロピルである。) ;

2.21 式 II または 2.4 - 2.9 の何れか (式中、R<sub>2</sub> はイソブチルである。) ;

2.22 式 II または 2.4 - 2.9 の何れか (式中、R<sub>2</sub> は、1 - ヒドロキシプロブ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。) ;

2.23 式 II または 2.4 - 2.9 の何れか (式中、R<sub>2</sub> はシクロペンチルである。) ;

2.24 式 II または 2.4 - 2.9 の何れか (式中、R<sub>2</sub> は、- C<sub>0</sub> - 4 アルキル - ピロリジニルであって、該ピロリジニルは、所望により 1 個以上の C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換されていてよく、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 - メチルである。) ;

【0020】

2.25 式 II または 2.4 - 2.24 の何れか (式中、R<sub>3</sub> は、- D - E - F :  
ここで、

D は、  
単結合、

C<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、メチレン)、または  
アリール C<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、ベンジレンまたは - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) であり ;

E は、  
単結合、

C<sub>1</sub> - 4 アルキレン (例えば、メチレン、エチニレン、プロブ - 2 - イニ - 1 - イレン)  
、

C<sub>0</sub> - 4 アルキルアリーレン (例えば、フェニレンまたは - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - 、- ベンジレン -  
または - CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - ) (式中、アリーレン基は、所望によりハロ (例えば、Cl または F) で置換されていてよい。) 、

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<sub>1</sub> - 6 アルキレン (例えば、- CH<sub>2</sub> N (H) - ) 、

アミノ (例えば、- N (H) - ) ;

所望により N、S または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子含んでいてよい C<sub>3</sub> - 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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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) 、

所望により N、S または O からなる群から選択される 1 個以上の原子を含んでいてよい C<sub>3</sub> - 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) 、かつ所望により 1 個以上の C<sub>1</sub> - 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<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、  
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

10

20

30

40

50

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）{ここで、該ヘテロアリールは  
 、所望により1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）またはハロC<sub>1-6</sub>  
 アルキルで置換されていてよい。}

10

C<sub>1-6</sub>アルコキシ、  
 -O-ハロC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、-O-CF<sub>3</sub>）、  
 C<sub>1-6</sub>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)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、  
 -C(O)-R<sub>13</sub>（式中、R<sub>13</sub>は、-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C<sub>1-6</sub>アルキル（  
 例え、メチル）、-OC<sub>1-6</sub>アルキル（例え、-OCH<sub>3</sub>）、ハロC<sub>1-6</sub>アルキ  
 ル（トリフルオロメチル）、アリール（例え、フェニル）またはヘテロアリールである  
 。）、  
 -N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)である。）；

## 【0021】

2.26 式2.25（式中、R<sub>13</sub>は、-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C<sub>1-6</sub>アルキル  
 （例え、メチル）、-OC<sub>1-6</sub>アルキル（例え、-OCH<sub>3</sub>）、ハロC<sub>1-6</sub>アル  
 キル（トリフルオロメチル）、アリール（例え、フェニル）、またはヘテロアリールで  
 ある。）；

20

2.27 式2.25（式中、Dは、C<sub>1-6</sub>アルキレン（例え、メチレン）であり、  
 Eは、所望により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いてよい  
 C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン（例え、ピペリジニレン）であり、そしてFは、C<sub>1-6</sub>アル  
 キル（例え、イソプロピルまたはイソブチル）であって、例えR<sub>3</sub>は、イソプロピ  
 ルピペリジン-1-イルメチルである。）；

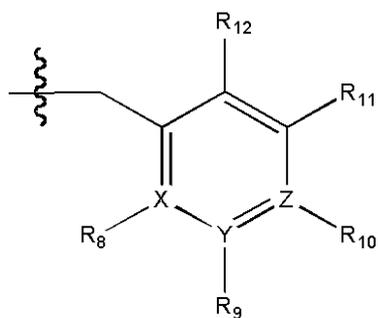
2.28 式IIまたは2.4-2.24の何れか（式中、R<sub>3</sub>は、例えハロC<sub>1-6</sub>  
 アルキルで置換された、置換ヘテロアリールC<sub>0-6</sub>アルキルである。）；

30

## 【0022】

2.29 式IIまたは2.4-2.24の何れか（式中、R<sub>3</sub>は、式IIのピラゾロ部  
 分の窒素のうち1個と結合し、そして式A：

## 【化3】



式A

40

〔式中、  
 X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、  
 R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立して、Hまたはハロゲン（例え、ClまたはF  
 ）であり；そして  
 R<sub>10</sub>は、  
 ハロゲン（例え、フルオロまたはクロロ）、

50

$C_{1-6}$  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）{ 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、所望により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、  
 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、  
 アミノカルボニル  
 -N( $R_{14}$ )( $R_{15}$ )であり；  
 好ましくは、 $R_{10}$ は、所望により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いフェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジルである。；  
 ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、 $R_8$ 、 $R_9$ または $R_{10}$ はそれぞれ、存在しない。]  
 で示される部分である。)；  
**【0023】**  
 2.30 式2.29（式中、X、Yおよび/またはZは、独立して窒素であり、そして $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ はHである。ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、 $R_8$ 、 $R_9$ および $R_{10}$ はそれぞれ、存在しない。）；  
 2.31 式2.29（式中、X、YおよびZはCであり、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ はHである。）；  
 2.32 式2.29、2.30または2.31（式中、 $R_{10}$ 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、所望により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い。}、

10

20

30

40

50

C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル)、  
アリアルカルボニル (例えば、ベンゾイル)、  
ヘテロアリアルカルボニル、

C<sub>1-6</sub> 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 (R<sub>14</sub>) (R<sub>15</sub>) である。) ;

【0024】

2.33 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、ハロゲン (例えば、フルオロまたはクロロ) である。) ;

2.34 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、トリフルオロメチル) である。) ;

2.35 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、C<sub>3-8</sub> シクロアルキルである。) ;

2.36 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル) である。) ;

2.37 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、アリアルカルボニル (例えば、ベンゾイル) である。) ;

2.38 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、ヘテロアリアルカルボニルである。) ;

2.39 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル) である。) ;

2.40 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、アミノカルボニルである。) ;

2.41 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、アリアル (例えば、フェニル) {ここで、該アリアルは、所望により 1 個以上の C<sub>1-6</sub> 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<sub>1-6</sub> 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アルもしくはヘテロアリアル (例えば、ピフェニル) で置換されていてよい。} である。) ;

【0025】

2.42 式 2.29 - 2.32 の何れかの何れか (式中、R<sub>10</sub> は、ヘテロアリアル (例えば、ピリジル (例えば、ピリド - 2 - イル)、または例えばチアジアゾリル (例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル、トリアゾリル (例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル (例えば、テトラゾール - 5 - イル)、アル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、該ヘテロアリアルは、所望により 1 個以上の C<sub>1-6</sub> 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<sub>1-6</sub> 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アルもしくはヘテロアリアル (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い。} である。) ;

2.43 式 2.29 - 2.33 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、トリアゾリル (例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) である。) ;

2.44 式 2.29 - 2.33 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、ピリジル (例えば、ピリド - 2 - イル) である。) ;

2.45 式 2.29 - 2.32 の何れか (式中、R<sub>10</sub> は、- N (R<sub>14</sub>) (R<sub>15</sub>) である。) ;

【0026】

2.46 式 II または 2.1 - 2.45 の何れか (式中、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、独立して、  
H、

C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル)、

10

20

30

40

50

C<sub>3</sub> - 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)、  
C<sub>3</sub> - 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)、

- C<sub>0</sub> - 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 - C<sub>0</sub> - 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) {ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により 1 個以上のハロ (例  
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<sub>1</sub> - 6  
アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは別のアリール基 (例えば、ピフェニル - 4 -  
イルメチル) で置換されていてよい。} である。);

2.47 式 I I または 2.1 - 2.46 の何れか (式中、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、上記の式  
I I の通りである。);

2.48 式 2.47 (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> は H である。);

2.49 式 2.47 または 2.48 (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例  
例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル) である。);

【0027】

2.50 式 2.47 - 2.49 の何れか (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> の何れかは、C<sub>3</sub> - 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) である。);

2.51 式 2.47 - 2.50 の何れか (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> の何れかは、C<sub>3</sub> - 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  
) である。);

2.52 式 2.47 - 2.51 の何れか (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> の何れかは、- C<sub>0</sub> -  
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 - C<sub>0</sub> - 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  
) であって、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により 1 個以上のハロ (例  
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<sub>1</sub> - 6  
アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは別のアリール基 (例えば、ピフェニル - 4 - イルメチ  
ル) で置換されていてよい。);

【0028】

2.53 式 2.47 (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> は、H または C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例  
例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル)、

C<sub>3</sub> - 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)、

C<sub>3</sub> - 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)、

- C<sub>0</sub> - 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 - C<sub>0</sub> - 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) であって、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により 1 個以上のハロ (例  
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<sub>1</sub> - 6  
アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは別のアリール基 (例えば、ピフェニル - 4 -  
イルメチル) で置換されていてよい。);

2.54 式 2.47 - 2.53 の何れか (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> の何れかは、フェニル  
であって、所望により 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  
例えば、4 - ヒドロキシフェニル)、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは別の  
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い。);

【0029】

2.55 式 2.47 - 2.53 の何れか (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> の何れかは、4 - フル  
オロフェニルである。);

2.56 式 2.47 - 2.53 の何れか (式中、R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> の何れかは、4 - ヒド

10

20

30

40

50

ロキシフェニルである。) ;

2.57 式2.47-2.53の何れか(式中、 $R_4$ または $R_5$ の何れかは、 $C_{3-8}$ 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)である。) ;

2.58 式2.47-2.53の何れか(式中、 $R_4$ はHであり、 $R_5$ は、フェニルであって、所望により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)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは別のアリール基(例えば、ビフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよい。) ;

2.59 上記の式の何れか(式中、 $R_6$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)または $C_{3-8}$ シクロアルキルである。) ;

2.60 上記の式の何れか(式中、 $R_6$ は $C_{3-8}$ シクロアルキルである。) ;

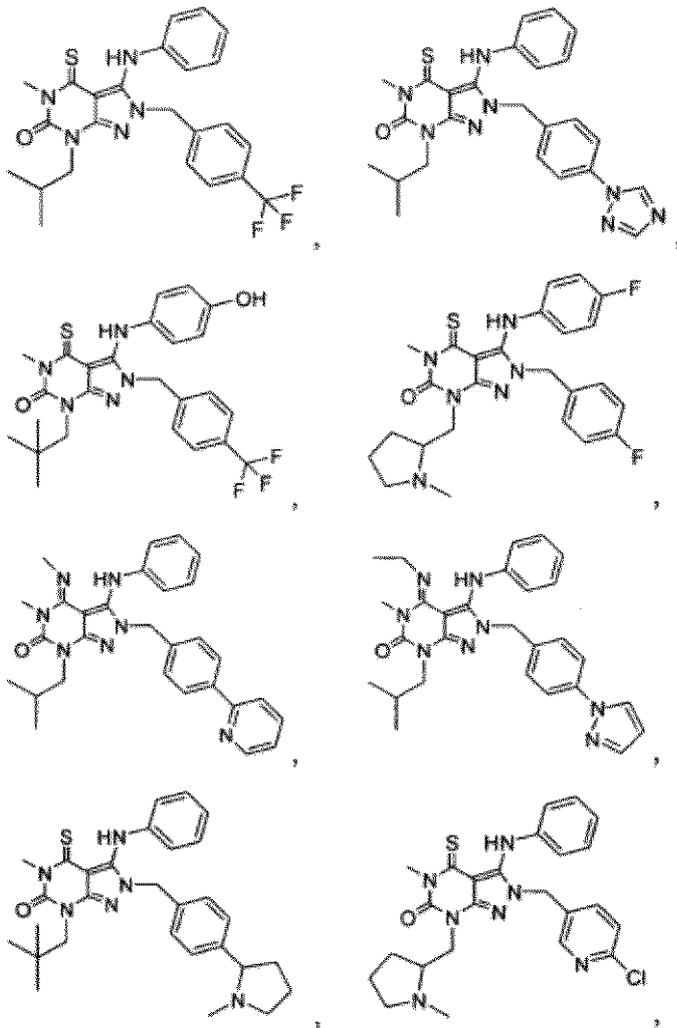
2.61 上記の式の何れか(式中、 $R_6$ はHである。) ;

2.62 上記の式の何れか(式中、 $R_6$ は、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)である。) ;

【0030】

2.63 上記の式の何れか(化合物は、以下 :

【化4】



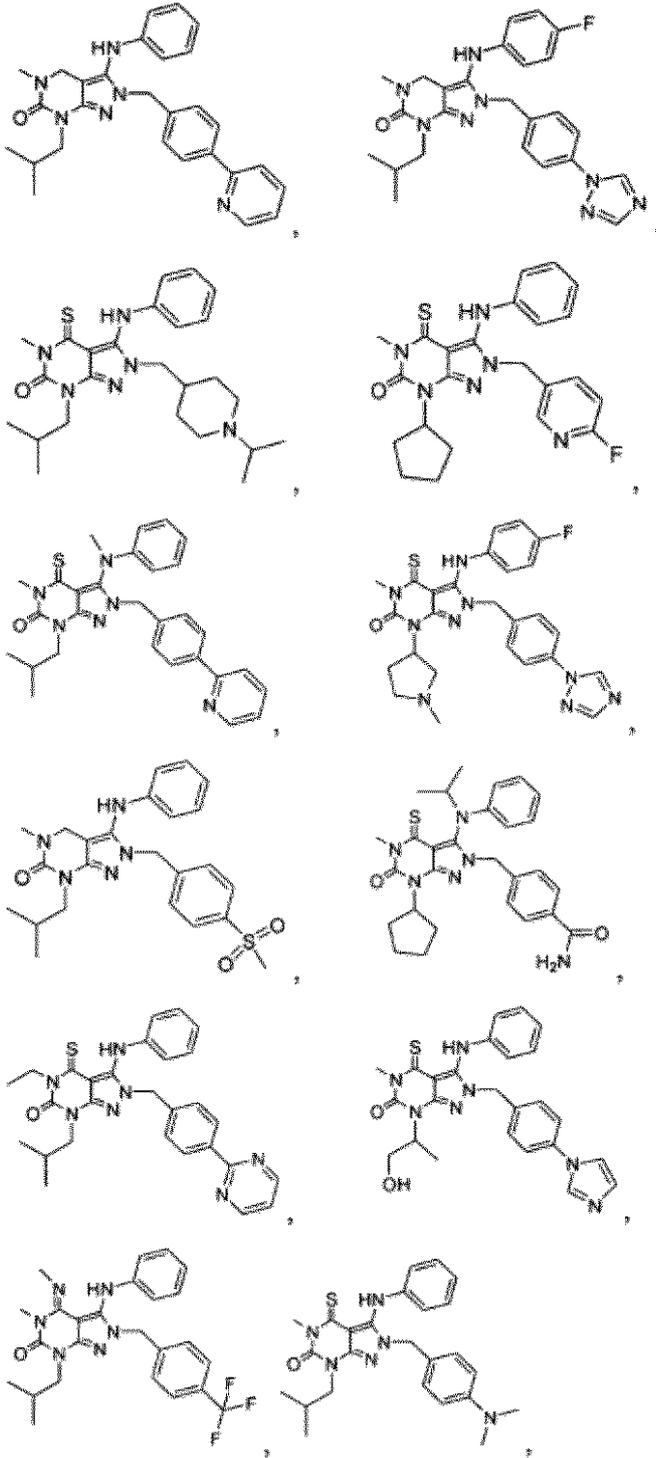
10

20

30

40

【化 5】



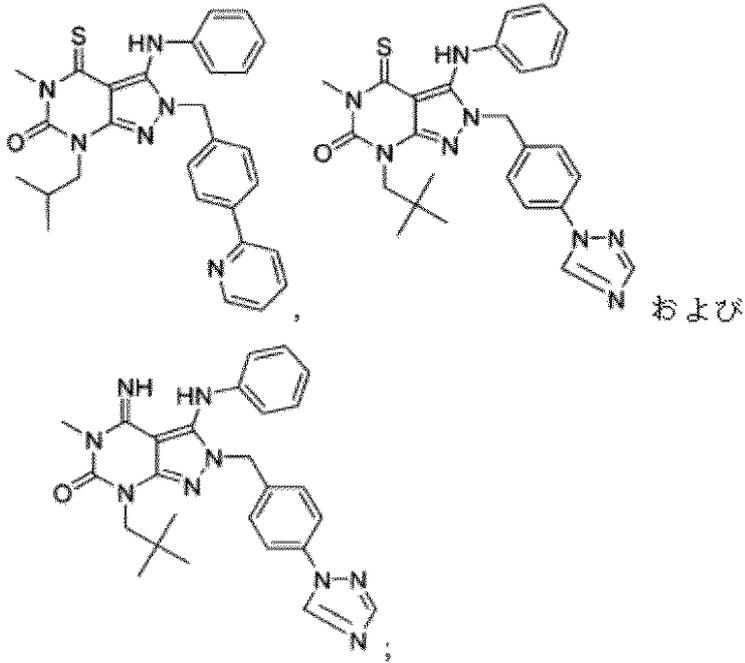
10

20

30

40

【化6】



10

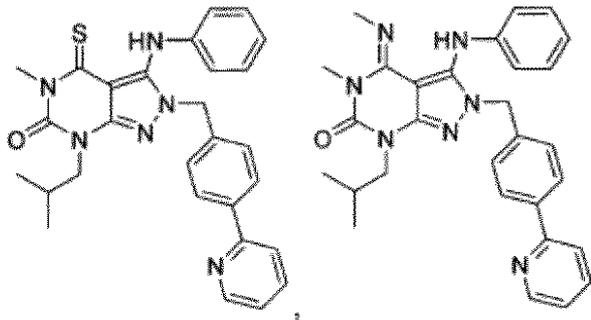
20

の何れかから選択される。)

【0031】

2.64 式2.1 - 2.62の何れか(化合物は、以下:

【化7】



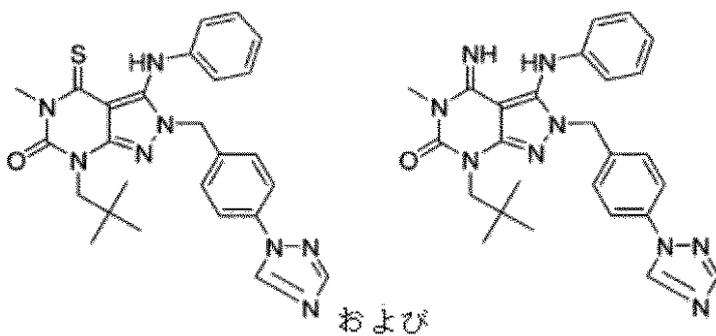
30

の何れかから選択される。)

【0032】

2.65 式2.1 - 2.62の何れか(式中、化合物は、以下:

【化8】



40

の何れかから選択される。)

【0033】

50

2.66 上記の式の何れか（化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される（例えば、PDE1により、とりわけPDE1Bにより仲介される）cGMPの加水分解を、例えば、実施例5に記載の通り、固定化金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて、例えば1 $\mu$ M未満、好ましくは500nM未満、好ましくは200nM未満のIC<sub>50</sub>で阻害する。）。

【0034】

別の局面において、本発明の化合物は、遊離形または塩形態の、式I I

[式中、

(i) Qは、-C(=S)-、-C(=N(R<sub>6</sub>))-または-C(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)-であり；

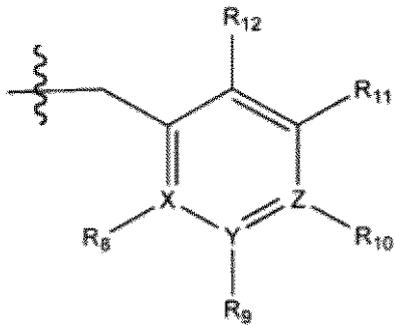
10

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

(iii) R<sub>2</sub>は、C<sub>1-6</sub>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、該アルキル基は、所望により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C<sub>1-6</sub>アルキル）で置換されていてよく、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）であり、

(iv) R<sub>3</sub>は、式I Iのピラゾロ部分の窒素のうち1個に結合し、そして式A

【化9】



式A

20

30

[式中、

X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立してHまたはハロゲン（例えば、ClまたはF）であり；そして

R<sub>10</sub>は、

ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、

C<sub>1-6</sub>アルキル、

C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、

ヘテロC<sub>3-8</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、

40

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、所望により1個以上のC<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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い。}

50

C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル)、  
アリアルカルボニル (例えば、ベンゾイル)、  
ヘテロアリアルカルボニル、

C<sub>1-6</sub> 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 (R<sub>14</sub>) (R<sub>15</sub>) であり；

好ましくは、R<sub>10</sub> は、フェニルまたはピリジル、例えば 2 - ピリジル、所望により 1 個以上の C<sub>1-6</sub> 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<sub>1-6</sub> 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アルもしくはヘテロアリアル (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い。

ただし、X、Y または X が窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> または R<sub>10</sub> はそれぞれ、存在しない。]

で示される部分であり、

【0035】

(v) R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、独立して、

H、

C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル)、

C<sub>3-8</sub> 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)、

C<sub>3-8</sub> 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)、

- C<sub>0-6</sub> アルキリアル (例えば、フェニルまたはベンジル) または - C<sub>0-6</sub> アル  
キルヘテロアリアル (例えば、ピリド - 4 - イル、ピリド - 2 - イルまたはピラゾール -  
3 - イル) {ここで、該アリアルまたはヘテロアリアルは、所望により 1 個以上のハロ (例  
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<sub>1-6</sub> アルコキシまたは別のアリアル基 (例えば、ピフェニル - 4 -  
イルメチル) で置換されていてよい。} であり；

(vi) R<sub>6</sub> は、H、C<sub>1-6</sub> アルキル (例えば、メチルまたはエチル) または C<sub>3-8</sub>  
シクロアルキルであり；

(vii) R<sub>14</sub> および R<sub>15</sub> は独立して、H または C<sub>1-6</sub> アルキルである。]

で示される化合物 (以下、式 I I (a)) である。

【0036】

他の局面において、本発明の化合物は、遊離形または塩形態の、式 I I :

[式中、

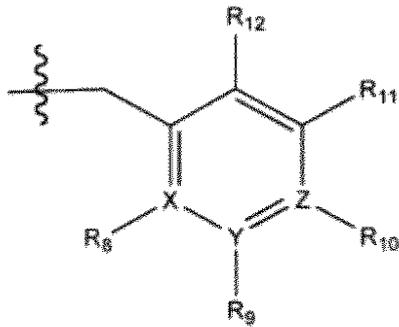
(i) Q は、- C (= S) -、- C (= N (R<sub>6</sub>)) - または - C (R<sub>14</sub>) (R<sub>15</sub>)  
- ;

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

(iii) R<sub>2</sub> は、C<sub>1-6</sub> 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) であり、ここで該アルキル基は、所望により、  
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 C<sub>1-6</sub> ア  
ルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロピル - 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く、

(iv) R<sub>3</sub> は、式 I I のピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、そして式 A

## 【化 1 0】



式 A

10

〔式中：

X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立して、Hまたはハロゲン（例えば、ClまたはF）であり；そして、R<sub>10</sub>は、フェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジル、またはピロリジニルであって、所望により1個以上のC<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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い。

20

ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>は、それぞれ存在しない。〕

で示される部分であり、

## 【0037】

(v) R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して：

H、

C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-プロピル）、

30

C<sub>3-8</sub>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）、C<sub>3-8</sub>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）、-C<sub>0-6</sub>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-C<sub>0-6</sub>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）{ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により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）、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ピフェニル-4-イルメチル）で置換されていてよい。}であり；

40

(vi) R<sub>6</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルであり；(vii) R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルである。〕

で示される化合物（以降、式II(b)）である。

## 【0038】

別の局面において、本発明の化合物は、遊離形または塩形態の、式II：

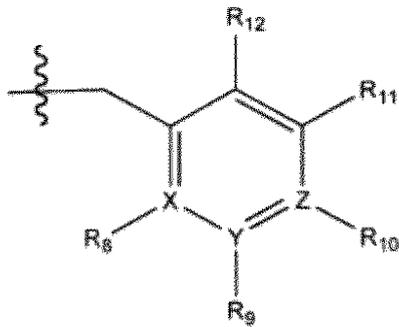
〔式中、

(i) Qは、-C(=S)-、-C(=N(R<sub>6</sub>))-または-C(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)-であり；(ii) R<sub>1</sub>は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

50

(iii)  $R_2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル（例えば、イソプロピル、イソブチル、2-メチルプロピルまたは2,2-ジメチルプロピル）であって、該アルキル基は、所望により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 $C_{1-6}$ アルキル、例えば、1-ヒドロキシプロピ-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く、

(iv)  $R_3$  は、式 I I のピラゾロ部分の窒素のうち1個に結合し、そして式 A  
【化 1 1】



式 A

10

20

{ 式中 :

X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ は、独立して、Hまたはハロゲン（例えば、ClまたはF）であり；そして

$R_{10}$ は、フェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジル、ピロリジニルであって、所望により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い；

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

30

で示される部分であり、

【0039】

(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、イソブチル、n-プロピル）、

$C_{3-8}$ 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）、

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

40

- $C_{0-6}$ 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- $C_{0-6}$ 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）{ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により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）、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ピフェニル-4-イルメチル）で置換されていてよい。}であり；

(vi)  $R_6$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり；

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

で示される化合物（以降、式 I I (c)）である。

【0040】

50

別の局面において、本発明の化合物は、遊離形または塩形態の、式 I I :

[ 式中、

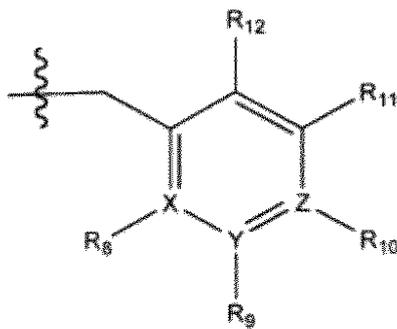
( i ) Q は、 - C ( = S ) - 、 - C ( = N ( R<sub>6</sub> ) ) - または - C ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - であり；

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

( i i i ) R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub> - 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、該アルキル基は、所望により 1 個以上のハロ ( 例えば、フルオロ ) またはヒドロキシで置換されていてよく ( 例えば、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば 1 - ヒドロキシプロピ - 2 - イルまたは 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル )、

( i v ) R<sub>3</sub> は、式 I I のピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、そして式 A

【化 1 2】



式 A

[ 式中、

X、Y および Z は、独立して、N または C であり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、独立して、H またはハロゲン ( 例えば、Cl または F ) であり；そして、

R<sub>10</sub> は、フェニルまたはピリジル、例えば 2 - ピリジル、またはピロリジニルであって、所望により 1 個以上の C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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い。

ただし、X、Y または Z が窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> または R<sub>10</sub> はそれぞれ、存在しない。]

で示される部分であり、

【0041】

( v ) R<sub>4</sub> は H であり、そして R<sub>5</sub> は：

H、

C<sub>1</sub> - 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 )、

C<sub>3</sub> - 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 )、

C<sub>3</sub> - 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 )、ペリリジニル ( 例えば、ペリリジン - 1 - イル )、モルホリニル )、

- C<sub>0</sub> - 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 - C<sub>0</sub> - 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 ) { ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望により 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 )、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは別のアリール基 ( 例えば、ピフェニル - 4 -

10

20

30

40

50

イルメチル)で置換されていてよい。}であり；

(v i)  $R_6$  は、H、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

(v i i)  $R_{14}$  および  $R_{15}$  は、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルである。]で示される化合物(以降、式 I I (d))である。

【0042】

別の局面において、本発明の化合物は、遊離形または塩形態の、式 I I :

[式中、

(i) Q は、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=N(R_6))-$  または  $-C(R_{14})(R_{15})-$  であり；

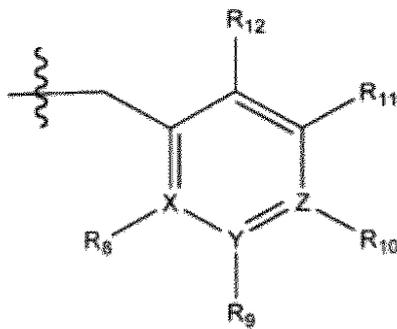
(i i)  $R_1$  は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

10

(i i i)  $R_2$  は、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、2-メチルブチルまたは2,2-ジメチルプロピル)であって、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ(例えば、フルオロ)またはヒドロキシで置換されていてよく(例えば、ヒドロキシ $C_{1-6}$ 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)、

(i v)  $R_3$  は、式 I I のピラゾロ部分の窒素のうち1個に結合し、式 A

【化13】



式 A

20

30

[式中、

X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、独立して、Hまたはハロゲン(例えば、ClまたはF)であり；そして、

$R_{10}$  は、フェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジル、またはピロリジニルであって、所望により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い。

40

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

で示される部分であり、

【0043】

(v)  $R_4$  はHであり、そして $R_5$ は、フェニルであって、所望により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)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは別のアリール基(例えば、ピフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよく；

(v i)  $R_6$  は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチルまたはエチル)であり；

(v i i)  $R_{14}$  および  $R_{15}$  は、独立して、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルである。]

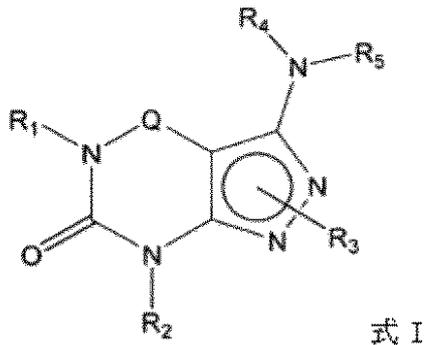
で示される化合物(以降、式 I I (e))である。

50

【 0 0 4 4 】

別の局面において、本発明の化合物は、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I :

【化 1 4 】



式 I

10

[ 式中、

( i ) Q は、 - C ( = S ) - 、 - C ( = N ( R<sub>6</sub> ) ) - または - C ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - であり ;

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

( i i i ) R<sub>2</sub> は、

H、

C<sub>1-6</sub> 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-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル ) { ここで、該アルキル基は、所望によりハロ ( 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。 } ( 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 )、

所望により 1 個以上のアミノ ( 例えば、-NH<sub>2</sub> ) で置換されていてよい C<sub>0-4</sub> アルキル - C<sub>3-8</sub> シクロアルキル ( 例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル )、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 ) { ここで、該シクロアルキルは、所望により、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いてよく、所望により C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてよい。 } ( 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 )、

所望により C<sub>1-6</sub> アルキル ( 例えば、メチル ) で置換されていてよい C<sub>3-8</sub> ヘテロシクロアルキル ( 例えば、ピロリジニル、例えばピロリジン-3-イル )、例えば 1-メチルピロリジン-3-イル、

C<sub>3-8</sub> シクロアルキル - C<sub>1-6</sub> アルキル ( 例えば、シクロプロピルメチル )、

ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル ( 例えば、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル )、

- N ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - C<sub>1-6</sub> アルキル ( 例えば、2- ( ジメチルアミノ ) エチル、2-アミノプロピル )、

ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> 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 C<sub>0-6</sub> アルキル ( 例えば、ベンジル )、

ヘテロアリール C<sub>1-6</sub> アルキル ( 例えば、ピリジニルメチル )、

C<sub>1-6</sub> アルコキシアリール C<sub>1-6</sub> アルキル ( 例えば、4-メトキシベンジル ) ;

- G - J { 式中、

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、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 ) であって、所望により C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてよく、例えば 1-メチルピロリジン-2-イルであり ;

20

30

40

50

## 【 0 0 4 5 】

( i v )  $R_3$  は、

1 ) - D - E - F { 式中 :

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、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、プロブ - 2 - イニ - 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  $-CH_2C_6H_4-$  ) ( 式中、アリーレン基は、所望によりハロ ( 例えば、Cl  
または F ) で置換されていてよい。 )、

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、 $-N(H)-$  ) ;

所望により 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いてよい  $C_{3-8}$  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 )、

所望により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでいてよい  $C_{3-8}$  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 ) であって、  
そして所望により  $C_{1-6}$  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  $C_{3-8}$  シクロアルキル、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、

所望により  $C_{1-6}$  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 ) { ここで該ヘテロアリールは、所望によりハロ ( 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。 } ;

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。 }

であるか ; または

## 【 0 0 4 6 】

2 ) 例えばハロアルキルで置換された、置換ヘテロアリールアルキルであるか ; または、

3 ) 式 I のピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、式 A

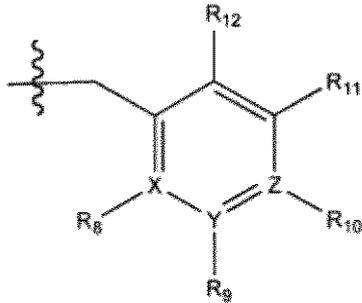
10

20

30

40

## 【化 1 5】



式 A

10

〔式中、

X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、そしてR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立して、Hまたはハロゲン（例えば、ClまたはF）であり；そして、R<sub>10</sub>は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール（例えば、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）、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；好ましくは、フェニルまたはピリジル、例えば2-ピリジルである。；ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>はそれぞれ、存在しない。）

20

で示される部分であり、

## 【0047】

(v) R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して、H、

30

C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル、イソプロピル）、

C<sub>3-8</sub>シクロアルキル（例えば、シクロペンチル）、

C<sub>3-8</sub>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）{ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、所望によりハロ（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<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたは別のアリール基（例えば、ピフェニル-4-イルメチル）で置換されていてよい。}であり；

(vi) R<sub>6</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル）またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルであり；

40

(vii) R<sub>13</sub>は、-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル）

、-OC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、-OCH<sub>3</sub>）、ハロC<sub>1-6</sub>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；そして、

(viii) R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルである。]

で示される化合物である。

## 【0048】

本発明はさらに、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、以下の式Iの化合物を提供する：

1.1 式I（式中、Qは、-C(=S)-である。）；

1.2 式I（式中、Qは、-C(=N(R<sub>6</sub>))-である。）；

50

- 1.3 式 I (式中、Q は、 $-C(R_{14})(R_{15})-$  である。) ;
- 1.4 式 I、または 1.1 - 1.3 の何れか (式中、 $R_3$  は、 $-D-E-F$  である。) ;
- 1.5 式 1.4 (式中、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、ベンジレンまたは  $-CH_2C_6H_4-$ ) である。) ;
- 1.6 式 1.4 (式中、D は単結合である。) ;
- 1.7 式 1.4 (式中、D は、 $C_{1-6}$  アルキレン (例えば、メチレン) である。) ;
- 1.8 式 1.4 (式中、D はメチレンである。) ;
- 1.9 式 1.4 (式中、D は、アリーラルキレン (例えば、ベンジレンまたは  $-CH_2C_6H_4-$ ) である。) ;
- 1.10 式 1.4 (式中、D は、ベンジレンまたは  $-CH_2C_6H_4-$  である。) ;
- 1.11 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、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、プロプ - 2 - イニ - 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  $-CH_2C_6H_4-$ ) (ここで、該アリーレン基は、所望によりハロ (例えば、Cl または F) で置換されていてよい。)、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、 $-N(H)-$ )、所望により 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いてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキレン (例えば、ピペリジニレン) である。) ;
- 1.12 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は単結合である。) ;
- 1.13 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、 $C_{1-4}$  アルキレン (例えば、メチレン、エチニレン、プロプ - 2 - イニ - 1 - イレン) である。) ;
- 1.14 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E はメチレンである。) ;
- 1.15 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E はエチニレンである。) ;
- 1.16 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E はプロプ - 2 - イニ - 1 - イレンである。) ;

10

20

30

40

50

## 【0049】

- 1.17 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、 $-C_{0-4}$  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、ここで該アリーレン基は、所望によりハロ (例えば、Cl または F) で置換されていてよい。) ;
- 1.18 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、フェニレンまたは  $-C_6H_4-$  である。) ;
- 1.19 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、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) である。) ;
- 1.20 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E はピリジニレンである。) ;
- 1.21 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E はピリミジニレンである。) ;
- 1.22 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、アミノ  $C_{1-6}$  アルキレン (例えば、 $-CH_2N(H)-$ ) である。) ;
- 1.23 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、アミノ (例えば、 $-N(H)-$ ) である。) ;
- 1.24 式 1.4 - 1.10 の何れか (式中、E は、所望により 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いてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキレン (例えば、ピペリジニレン) である。) ;

## 【0050】

- 1.25 式 1.4 - 1.24 の何れか (式中、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)、所望により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでいてよい  $C_{3-8}$  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) であって、そして所望により  $C_{1-6}$  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  $C_{3-8}$  シクロアルキル、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、ペペリジン - 2 - イル、1 - メチルペペリジン - 2 - イル、1 - エチルペペリジン - 2 - イル; 所望により  $C_{1-6}$  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 - 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)、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  $-S(O)_2CH_3$ )、 $C(O)-R_{13}$  または  $-N(R_{14})(R_{15})$  である。) ;

【0051】

1.26 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は H である。) ;

1.27 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、ハロ (例えば、F、Br、Cl) である。) ;

1.28 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F はフルオロである。) ;

1.29 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、イソプロピルまたはイソブチル) である。) ;

1.30 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F はイソプロピルである。) ;

1.31 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F はイソブチルである。) ;

1.32 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル (例えば、トリフルオロメチル) である。) ;

1.33 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F はトリフルオロメチルである。) ;

1.34 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F はアリアル (例えば、フェニル) である。) ;

1.35 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F はフェニルである。) ;

【0052】

1.36 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、所望により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含む  $C_{3-8}$  シクロアルキル (例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、ペペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、モルホリニル) であって、そして所望により  $C_{1-6}$  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  $C_{3-8}$  シクロアルキル、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イル)、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、ペペリジン - 2 - イル、1 - メチルペペリジン - 2 - イル、1 - エチルペペリジン - 2 - イルである。) ;

1.37 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。) ;

1.38 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、1 - メチルピロリジン - 2 - イルである。) ;

1.39 式 1.4 - 1.25 の何れか (式中、F は、所望により  $C_{1-6}$  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 - 2 - イル))、トリアゾリル (例えば、1, 2, 4 -

10

20

30

40

50

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){ここで、該ヘテロアリールは、所望によりハロ(例えば、フルオロ)またはハロC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてよい。}である。);

【0053】

1.40 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、所望によりハロ(例えば、フルオロ)で置換されていてよいピリド - 2 - イルである。);

1.41 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、6 - フルオロ - ピリド - 2 - イルである。);

1.42 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、ピリミジニル(例えば、ピリミジン - 2 - イル)である。);

1.43 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)である。);

1.44 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、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)である。);

1.45 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、C<sub>1-6</sub>アルキル - オキサジアゾリル(例えば、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル)である。);

1.46 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、アミノ(例えば、-NH<sub>2</sub>)である。);

1.47 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、C<sub>1-6</sub>アルコキシである。);

1.48 式1.4-1.25の何れか(式中、Fは、-O - ハロC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、-O - CF<sub>3</sub>)である。);

1.49 式1.1-1.25の何れか(式中、Fは、-C(O) - R<sub>13</sub>である。);

1.50 式1.1-1.25の何れか(式中、Fは、-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)である。);

1.51 式1.1-1.25の何れか(式中、Fは、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルである。);

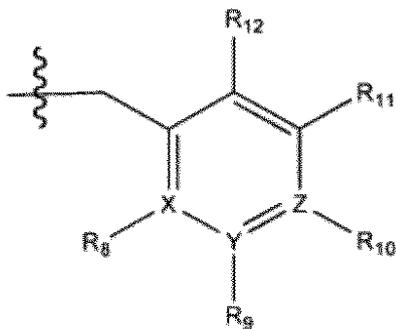
1.52 式1.1-1.25の何れか(式中、Fは、メチルスルホニルまたは-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。);

1.53 式Iまたは1.1-1.24の何れか(式中、R<sub>3</sub>は、例えばハロアルキルで置換された、置換ヘテロアリールアルキルである。);

【0054】

1.54 式Iまたは1.1-1.24の何れか(式中、R<sub>3</sub>は、式Iのピラゾロ部分の窒素のうち1個に結合し、式A

【化16】



式A

{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、そしてR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立して、Hまたはハロゲン(例えば、ClまたはF)であり;そして、

10

20

30

40

50

R<sub>10</sub> は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリアル（例えば、フェニル）、ヘテロアリアル（例えば、ピリジル（例えば、ピリド - 2 - イル）、または例えばチアジアゾリル（例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル）、ジアゾリル、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾール - 5 - イル）、アルコキサジアゾリル（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）、アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、アリアルカルボニル（例えば、ベンゾイル）、またはヘテロアリアルカルボニル、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、アミノカルボニル；好ましくは、フェニルまたはピリジル、例えば 2 - ピリジルである；ただし、X、Y または Z が窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> または R<sub>10</sub> はそれぞれ、存在しない。）

で示される部分である。）；

【0055】

1.55 式 1.54（式中、R<sub>3</sub> は、式 A（ここで、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、それぞれ H であり、そして R<sub>10</sub> はフェニルである。）で示される部分である。）；

1.56 式 1.54（式中、R<sub>3</sub> は、式 A（ここで、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、それぞれ H であり、そして R<sub>10</sub> はピリジルまたはチアジアゾリルである。）で示される部分である。）；

1.57 式 1.54（式中、R<sub>3</sub> は、式 A（ここで、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、それぞれ H であり、そして R<sub>10</sub> は、所望によりハロ（例えば、フルオロ）で置換されていてよいピリド - 2 - イルである。）で示される部分である。）；

1.58 式 1.54（式中、R<sub>3</sub> は、式 A（ここで、X、Y および Z は全て C である。）で示される部分である。）；

1.59 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> はピリミジニルである。）；

1.60 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> は 5 - フルオロピリミジニルである。）；

1.61 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> はピラゾール - 1 - イルである。）；

1.62 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> は 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルである。）

；

1.63 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> はアミノカルボニルである。）；

1.64 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> はメチルスルホニルである。）；

1.65 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> は 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルである。）；

1.66 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> は、5 - フルオロピリミジン - 2 - イルである。）

；

1.67 式 1.54（式中、R<sub>10</sub> はトリフルオロメチルである。）；

1.68 式 1.54（式中、R<sub>3</sub> は、式 A（ここで、X および Z は C であり、そして Y は N である。）で示される部分である。）；

【0056】

1.69 式 I または 1.1 - 1.68 の何れか（式中、R<sub>2</sub> は H；C<sub>1-6</sub> 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 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル）であって、該アルキル基は、所望によりハロ（例えば、フルオロ）またはヒドロキシで置換されていてよく（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）；所望により 1 個以上のアミノ（例えば、- NH<sub>2</sub>）で置換されていてよい - C<sub>0-4</sub> アルキル - C<sub>3-8</sub> シクロアルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル）、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、該シクロアルキルは、所望により、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いてよく、そして所望により C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてよい（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）；所望により C<sub>1-6</sub> アルキル（例えば、メチル）で置換されていてよい C<sub>3-8</sub>

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル、例えばピロリジン - 3 - イル）、例えば 1 - メチルピロリジン - 3 - イル； $C_{3-8}$ シクロアルキル -  $C_{1-6}$ アルキル（例えば、シクロプロピルメチル）；ハロ  $C_{1-6}$ 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）； $-N(R_{14})(R_{15}) - C_{1-6}$ アルキル（例えば、2 - (ジメチルアミノ)エチル、2 - アミノプロピル）；ヒドロキシ  $C_{1-6}$ アルキル（例えば、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、1 - ヒドロキシプロピ - 2 - イル）；アリール  $C_{0-6}$ アルキル（例えば、ベンジル）；ヘテロアリール  $C_{1-6}$ 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）； $-G - J$ （ここで、 $G$ は単結合であるか、またはアルキレン（例えば、メチレン）であって、 $J$ は、所望により  $C_{1-6}$ 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、オキセタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル）（例えば、(1 - メチルピロリジン - 2 - イル)）である。）；

【0057】

1.70 式 1.69（式中、 $R_2$ はHである。）；

1.71 式 1.69（式中、 $R_2$ は  $C_{1-6}$ 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 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル）であって、該アルキル基は、所望によりハロ（例えば、トリフルオロエチル）またはヒドロキシ（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）で置換されていてよい。）；

1.72 式 1.69（式中、 $R_2$ はイソブチルである。）；

1.73 式 1.69（式中、 $R_2$ は、3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである。）；

1.74 式 1.69（式中、 $R_2$ は、1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルである。）；

1.75 式 1.69（式中、 $R_2$ は、 $-C_{0-4}$ 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）であって、所望により1個以上のアミノ（例えば、 $-NH_2$ ）で置換されていてよく、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る{ここで、該シクロアルキルは、所望によりNおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含み、所望により  $C_{1-6}$ アルキル（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）で置換されていてよい。}）；

【0058】

1.76 式 1.69（式中、 $R_2$ は、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 - メチルである。）；

1.77 式 1.69（式中、 $R_2$ は、所望により  $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）で置換されていてよい  $C_{3-8}$ ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル、例えばピロリジン - 3 - イル）、例えば1 - メチルピロリジン - 3 - イルである。）；

1.78 式 1.69（式中、 $R_2$ は、1 - メチルピロリジン - 3 - イルである。）；

1.79 式 1.69（式中、 $R_2$ は、 $C_{3-8}$ シクロアルキル -  $C_{1-6}$ アルキル（例えば、シクロプロピルメチル）である。）；

1.80 式 1.69（式中、 $R_2$ は、 $-N(R_{14})(R_{15}) - C_{1-6}$ 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）である。）；

1.81 式 1.69（式中、 $R_2$ は、ヘテロアリール  $C_{1-6}$ アルキル（例えば、ピリジニルメチル）である。）；

1.82 式 1.69（式中、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ 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。）；

1.83 式 1.69（式中、 $R_2$ は、アリール  $C_{0-6}$ アルキル（例えば、ベンジル）である。）；

10

20

30

40

50

1.84 式 1.69 (式中、 $R_2$  は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。)  
;

【0059】

1.85 式 I または 1.1 - 1.68 の何れか (式中、 $R_2$  は、-G-J であって; G は、単結合またはアルキレン (例えば、メチレン) であり; そして、J は、所望により  $C_{1-6}$  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、オキセタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル)、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イルである。);

1.86 式 1.85 (式中、G は、アルキレン (例えば、メチレン) である。);

1.87 式 1.85 (式中、G は、メチレンである。);

1.88 式 1.85 (式中、J は、所望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 (例えば、オキセタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル)、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イルである。);

1.89 式 1.85 (式中、J は、オキセタン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イルである。);

1.90 式 1.85 (式中、J は、1 - メチルピロリジン - 2 - イルである。);

【0060】

1.91 上記の式の何れか (式中、 $R_4$  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)、 $C_{3-8}$  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)、またはアリーール (例えば、フェニル) またはヘテロアリーール (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) であって、該アリーールまたはヘテロアリーールは、所望によりハロ (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)、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、または  $C_{1-6}$  アルコキシもしくは別のアリーール基 (例えば、ピフェニル - 4 - イルメチル) で置換されていてよい。);

1.92 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、H である。);

1.93 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル、イソプロピル) である。);

1.94 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、イソプロピルである。);

1.95 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、 $C_{3-8}$  シクロアルキル (例えば、シクロペンチル) である。);

1.96 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、 $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキル (例えば、ピロリジン - 3 - イル) である。);

1.97 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、アリーール (例えば、フェニル) であって、所望によりハロ (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、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは別のアリーール基 (例えば、ピフェニル - 4 - イルメチル) で置換されていてよい。);

【0061】

1.98 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、4 - ヒドロキシフェニルである。);

1.99 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、4 - フルオロフェニルである。);

1.100 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、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) であって、所望によりハロ (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、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは別のアリーール基 (例えば、ピフェニル - 4 - イルメチル) で置換されていてよい。);

1.101 式 1.91 (式中、 $R_4$  または  $R_5$  の何れかは、フェニルである。);

1.102 上記の式の何れか (式中、 $R_6$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル

10

20

30

40

50

) または  $C_3 - 8$  シクロアルキルである。) ;

1.103 式 1.102 (式中、 $R_6$  は H である。) ;

1.104 式 1.102 (式中、 $R_6$  は、 $C_1 - 6$  アルキル (例えば、メチル) である。) ;

1.105 式 1.102 (式中、 $R_6$  は、メチルである。) ;

1.106 上記の式の何れか (式中、 $R^{1-3}$  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、 $-OCH_3$ )、 $C_1 - 6$  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る。) ;

【0062】

1.107 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、 $-N(R_{14})(R_{15})$  である。) ;

1.108 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、 $C_1 - 6$  アルキル (例えば、メチル) である。) ;

1.109 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、 $-OC_1 - 6$  アルキル (例えば、 $-OCH_3$ ) である。) ;

1.110 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、 $-OCH_3$  である。) ;

1.111 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、 $C_1 - 6$  アルキル (例えば、トリフルオロメチル) である。) ;

1.112 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、トリフルオロメチルである。) ;

1.113 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、アリール (例えば、フェニル) である。) ;

;

1.114 式 1.106 (式中、 $R^{1-3}$  は、ヘテロアリール (例えば、ピリジル) である。) ;

1.115 上記の式の何れか (式中、 $R_{14}$  および  $R_{15}$  は、独立して、H または  $C_1 - 6$  アルキル (例えば、メチル) である。) ;

1.116 式 I または 1.1 - 1.115 の何れか (式中、 $R_{14}$  または  $R_{15}$  の何れかは、独立して H である。) ;

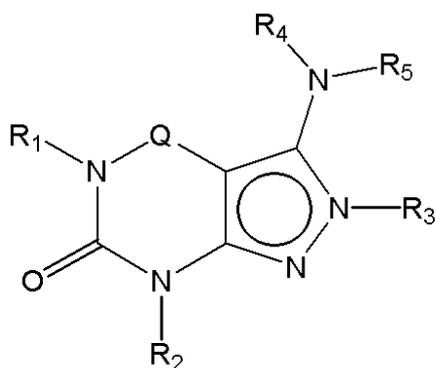
1.117 式 I または 1.1 - 1.115 の何れか (式中、 $R_{14}$  または  $R_{15}$  の何れかは、 $C_1 - 6$  アルキル (例えば、メチル) である。) ;

1.118 式 I または 1.1 - 1.115 の何れか (式中、 $R_{14}$  または  $R_{15}$  の何れかは、メチルである。) ;

【0063】

1.119 上記の式の何れか (ここで、式 I の化合物は、

【化 17】



である。) ;

1.120 上記の式の何れか (ここで、式 I の化合物は、

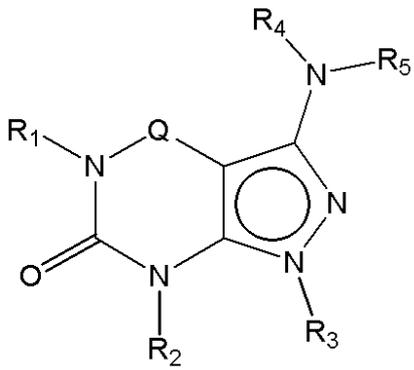
10

20

30

40

【化18】



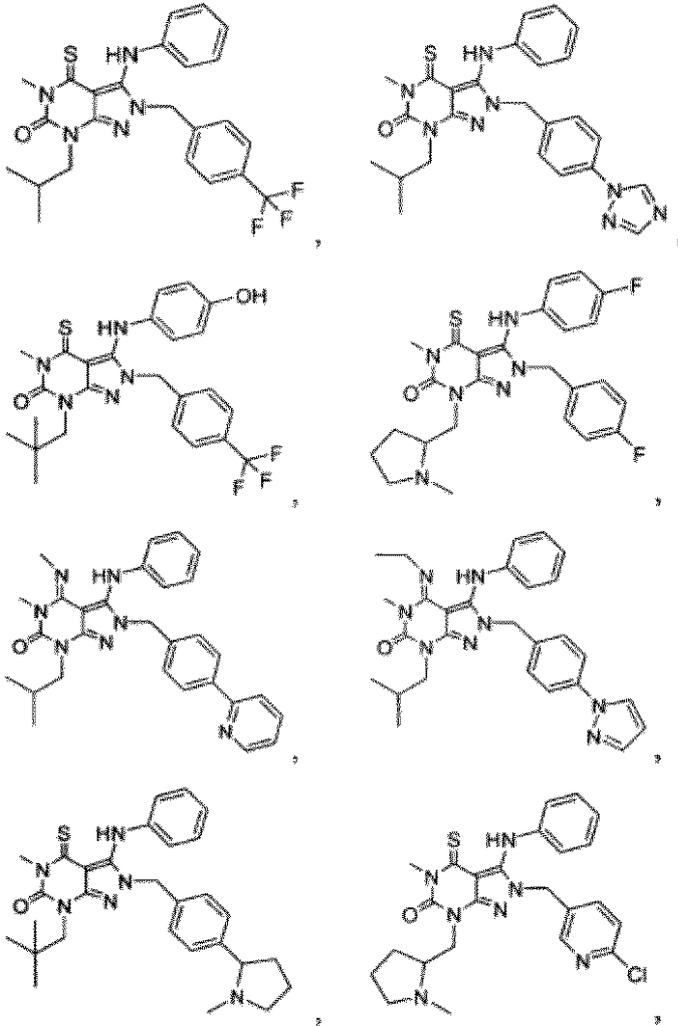
10

である。)

【0064】

1.121 上記の式の何れか(ここで、式Iの化合物は、以下:

【化19】

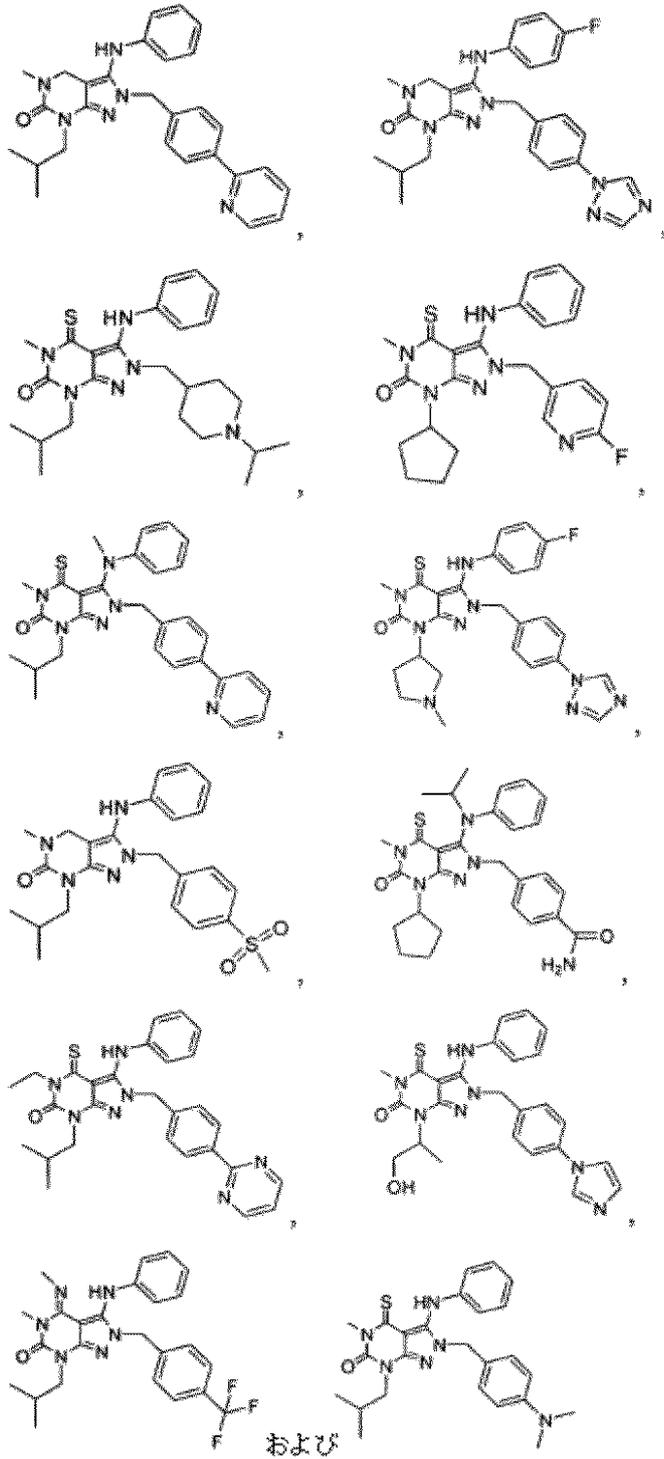


20

30

40

【化 2 0】



10

20

30

40

からなる群から選択される。) ;

【 0 0 6 5】

1. 122 上記の式の何れか(ここで、該化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される(例えば、PDE 1により、とりわけPDE 1Bにより仲介される)cGMPの加水分解を、例えば、実施例5に記載の通りの、固定化金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて、例えば1 μM未満、好ましくは500 nM未満、好ましくは200 nM未満のIC<sub>50</sub>で阻害する。)

【 0 0 6 6】

特定の態様において、本発明の化合物は、3-アミノ-4-(チオキソ)-4,5-ジ

50

ヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オン、例えば式 I または I I の化合物 ( 式中、Q は、C ( = S ) であり、残りの置換基は、上記の式の何れかに記載の通りである。 ) である。別の好ましい態様においては、遊離形または塩形態の、7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - ( フェニルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 4 - チオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オンまたは 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - ( フェニルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 4 - ( イミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オンである。さらに別の態様において、本発明の化合物は、2 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンジル ) - 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - ( フェニルアミノ ) - 4 - チオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 7 H ) - オンである。

10

【 0 0 6 7 】

さらに別の特定の態様において、本発明の化合物は、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I

[ 式中、

( i ) Q は、 - C ( = S ) - 、 - C ( = N ( R<sub>6</sub> ) ) - または - C ( R<sub>14</sub> ) ( R<sub>15</sub> ) - であり；

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

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

20

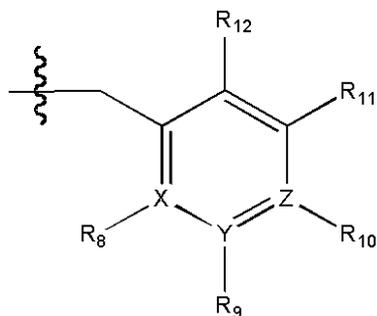
( i v ) R<sub>3</sub> は、例えばハロアルキルで置換された、置換ヘテロアリールアルキルであるか、または

【 0 0 6 8 】

R<sub>3</sub> は、ピラゾロ部分の窒素のうち 1 個に結合し、式 A

【 化 2 1 】

30



式A

40

[ 式中、

X、Y および Z は独立して、N または C であり、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は独立して、H またはハロゲン ( 例えば、Cl または F ) であり；そして

R<sub>10</sub> は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル ( 例えば、トリフルオロメチル )、アリール ( 例えば、フェニル )、ヘテロアリール ( 例えば、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

50

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;好ましくは、フェニルまたはピリジル、例えば2 - ピリジルである;ただし、X、YまたはZが窒素であるとき、 $R_8$ 、 $R_9$ または $R_{10}$ はそれぞれ存在しない。]

で示される部分であり、

(v)  $R_4$ は、アリール(例えば、フェニル)またはヘテロアリールであり;

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

(vii)  $R_6$ 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;

(viii)  $R_{13}$ 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り;そして

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

で示される化合物(以降、式I(i)の化合物)である。

#### 【0069】

さらに別の態様において、本発明の化合物は、本発明の化合物は、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、式I

[式中、

(i)  $R_1$ は、Hまたはアルキル(例えば、メチル)であり;

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

(iii)  $R_3$ は、D - E - F[ここで、

1. Dは、単結合、アルキレン(例えば、メチレン)、またはアリールアルキレン(例えば、ベンジレンまたは-CH $_2$ C $_6$ H $_4$ -)であり;

2. Eは、アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、プロパ - 2 - イニ - 1 - イレン)、アリーレン(例えば、フェニレンまたは-C $_6$ H $_4$ -)、アルキルアリーレン(例えば、-ベンジレン-または-CH $_2$ C $_6$ H $_4$ -)、アミノアルキレン(例えば、-CH $_2$ N(H)-)またはアミノ(例えば、-N(H)-)であり;そして

3. Fは、アルキル(例えば、イソブチル)、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリド - 2 - イル、1,2,4 - トリアゾリル)、ヘテロC $_{3-8}$ シクロアルキル(例えば、ピロリジン - 1 - イル)、アミノ(例えば、-NH $_2$ )、 $C_{1-6}$ アルコキシ、または-O - ハロアルキル(例えば、-O - CF $_3$ )である。]であり;

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

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

(vi)  $R_6$ 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;

(vii)  $R_{13}$ 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

10

20

30

40

50

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;そして  
(v i i i) R<sub>14</sub> および R<sub>15</sub> は、独立して、H またはアルキルである。(ここで、“alk”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は、C<sub>1-6</sub> アルキルを意味し、そして“シクロアルキル”は、他に特に記載がない限り、C<sub>3-8</sub> シクロアルキルを意味する。)]

で示される化合物(以降、式 I (i i) の化合物)である。

【0070】

他に具体的に記載がないか、または文脈から明らかでないとき、本明細書中、下記の用語は、以下の意味を有する:

(a) 本明細書で用いる“アルキル”は、飽和または不飽和の、好ましくは飽和の、好ましくは1ないし6個の炭素原子を有する炭化水素部分であって、直鎖または分枝鎖であってよく、そして所望により、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。

10

【0071】

(b) 本明細書で用いる“シクロアルキル”は、飽和または不飽和の、好ましくは飽和の、好ましくは3ないし8個の炭素原子を含み、それらの少なくとも数個が、非芳香族性単もしくは二環式、または架橋環状構造を形成する、非芳香族性炭化水素部分であって、そして所望により、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。該シクロアルキルは、所望により、N、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いてよく、該シクロアルキルは、所望により、ヘテロシクロアルキルであってよい。

20

【0072】

(c) “ヘテロシクロアルキル”は、他に特記しない限り、飽和または不飽和の、好ましくは飽和の、好ましくは3ないし9個の炭素原子を含み、それらの少なくとも数個が、非芳香族性単もしくは二環式、または架橋環状構造を形成する、非芳香族炭化水素部分(ここで、少なくとも1個の炭素原子は、N、OまたはSで置換される。)であって、該ヘテロシクロアルキルは、所望により、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。

【0073】

(d) 本明細書で用いる“アリール”は、単もしくは二環式芳香族炭化水素、好ましくはフェニルであり、所望により、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、またはさらに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い。

30

【0074】

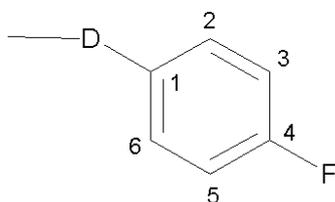
(e) 本明細書で用いる“ヘテロアリール”は、芳香族部分(ここで、芳香環を構成する原子の1個以上が、炭素ではなく硫黄または窒素である。)、例えばピリジルまたはチアジアゾリルであり、それは、所望により、例えばアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。

40

【0075】

(f) 式中、Eはフェニレンであって、番号付けは以下の通りである:

【化22】



【0076】

(g) 置換基末端が“ene”、例えばアルキレン、フェニレンまたはアリールアルキ

50

レンであるとき、該置換基は、架橋を意味するか、または2個の他の置換基と結合していることを意味する。故に、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、そしてアリーラルキレンは、 $-C_6H_4-CH_2-$ または $-CH_2-C_6H_4-$ であることを意図する。

【0077】

本発明の化合物は、遊離形または塩形態で、例えば酸付加塩として存在してよい。本明細書中、他に特記しない限り、“本発明の化合物”のような語句は、全ての形態、例えば遊離形または酸付加塩形態の化合物、または該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包含すると理解されるべきであって、本明細書に記載の化合物、例えば3-アミノ-4,5-ジヒドロ-(1Hまたは2H)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン、ならびにそれらの4-イミノおよび4-チオキソ誘導体、例えば、所望により置換されていてよい3-アミノ-4-(チオキソまたはイミノ)-4,5-ジヒドロ-(1Hまたは2H)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オンまたは3-アミノ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン、式Iの化合物、または1.1-1.122、式I(i)もしくはI(ii)の化合物の何れか、式IIの化合物、例えば2.1-2.72の何れかの化合物または式II(a)-II(e)の化合物の何れかが包含される。本発明の化合物は、医薬として使用するためのものであり、故に薬学的に許容される塩が好ましい。薬学的使用に適さない塩類は、例えば、遊離形の本発明の化合物またはそれら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、そのためそれらも包含される。

10

20

【0078】

本発明の化合物は、いくつかの場合に、プロドラッグ形態でも存在してよい。プロドラッグ形態は、体内で本発明の化合物に変換される化合物である。例えば、本発明の化合物がヒドロキシ(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性の、かつ許容されるエステル、例えば $C_{1-4}$ アルキルカルボン酸エステルを形成し得る。本明細書で用いる通り、“生理学的に加水分解性の、かつ許容されるエステル”は、生理学的条件下で加水分解されて、投与されるべき用量でそれ自体生理学的に許容される酸(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(カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)を産生する本発明の化合物のエステルを意味する。故に、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、かかる化合物のアシルエステルプロドラッグ、すなわち、化合物-O-C(O)- $C_{1-4}$ アルキルは、加水分解されて、一方で、生理学的に加水分解性のアルコール(化合物-OH)を、他方で酸(例えば、 $HOC(O)-C_{1-4}$ アルキル)を形成し得る。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、かかる化合物の酸エステルプロドラッグ(化合物-C(O)O- $C_{1-4}$ アルキル)は、加水分解されて、化合物-C(O)OHおよび $HO-C_{1-4}$ アルキルを形成し得る。上記より明らかである通り、該用語は慣用の薬学的プロドラッグ形態を包含する。

30

【0079】

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法、および下記に記載の疾患および障害の処置(とりわけ、パーキンソン病、トゥーレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、ADHD、下肢静止不能症候群、鬱病、統合失調症における認知障害、ナルコレプシーのようなならびに女性性機能障害のような増強したプロゲステロン-シグナル伝達経路を介して改善され得る疾患、または精神病もしくは緑内障のような疾患もしくは障害のような、低下したドーパミンD1受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる疾患の処置)のための本発明の化合物の使用を提供する。このリストは、包括的であることを意図せず、以下に記載の他の疾患および障害を包含し得る。

40

【0080】

別の態様において、本発明はさらに、遊離形、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、例えば、3-アミノ-4,5-ジヒドロ-(1Hまたは2H)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オンならびにそれらの4-イ

50

ミノおよび4 - チオキソ誘導体、例えば、所望により置換されていてよい3 - アミノ - 4 - (チオキソまたはイミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 (7 H) - オン、所望により置換されていてよい3 - アミノ - 4 - (チオキソまたはイミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 (7 H) - オン、3 - アミノ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 (7 H) - オン、式 I の化合物、または 1 . 1 - 1 . 1 2 2、式 I ( i ) もしくは I ( i i ) の化合物の何れか、式 I I の化合物、例えば 2 . 1 - 2 . 7 2 の何れか、または式 I I ( a ) - I I ( e ) の化合物の何れかを、薬学的に許容される担体と混合して含む薬組成物を提供する。

【 0 0 8 1 】

本発明の詳しい説明

本発明の化合物の製造方法

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩類は、本明細書に記載および例示の方法を用いて、それと同様の方法により、また化学分野で公知の方法により製造され得る。かかる方法には、下記の方法が包含されるが、これらに限定されない。本明細書に記載の合成方法の説明において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間および後処理方法の選択を含む全ての提案される反応条件は、その反応の標準条件となるように選択されることが理解され、それは、当業者に容易に認識されるはずである。故に、時折、該反応は、高温で、または時間をより長くもしくは短くして行う必要があり得る。分子の種々の部分に存在する官能性が、提案される反応材および反応に適合しなければならないことは、有機合成の当業者に理解される。これらの方法のための出発物質が市販されていないとき、それらは、化学分野から選択される方法により、公知の化合物の合成法と同様または類似の技術を用いて製造され得る。特に、本発明の化合物の中間体および出発物質は、P C T / U S 2 0 0 7 / 0 7 0 5 5 1 に記載の方法および手法により製造され得る。本明細書中に引用される全ての文献は、参照によりその内容を本明細書中に包含される。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物は、それらのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体およびラセミ体、ならびにそれらの多形体である水和物、溶媒和物および複合体を包含する。本発明の範囲内のいくつかの個々の化合物は、二重結合を包含し得る。本発明において二重結合の記載は、二重結合の E および Z 異性体の両方を包含することを意味する。さらに、本発明の範囲内のいくつかの化合物は、1 個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何れかならびに立体異性体の何れかの組合せの使用を包含する。

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物は、それらの安定および不安定同位体を包含することも意図される。安定同位体は、豊富な同種の核種(すなわち、元素)に比べて1 個のさらなる中性子を含む非放射性同位体である。かかる同位体を含む化合物の活性は保持され得て、かつかかる化合物は、非同位性類似体の薬物動態を測定するのにも有用であり得ることが予期される。例えば、本発明の化合物のある位置の水素原子は、重水素(非放射性的安定同位体)で置換され得る。公知の安定同位体の例には、重水素、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$  が含まれるが、これらに限定されない。あるいは、豊富な同種の核種(すなわち、元素)に比べて複数のさらなる中性子を含む放射性同位体である不安定同位体、例えば、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$  は、対応する豊富な種の I、C および F と置換できる。本発明の化合物の有用な同位体の別の例は、 $^{11}\text{C}$  同位体である。これらの放射性同位体は、本発明の化合物の放射性イメージングおよび/または薬物動態学的研究に有用である。

【 0 0 8 4 】

融点は補正されておらず、( d e c ) は分解を示す。温度は、摂氏 ( ) で示し; 他に特記しない限り、操作は室温または环境温度、すなわち 1 8 - 2 5 の範囲の温度で行う。クロマトグラフィーは、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを意味し; 薄層クロマトグラフィー ( T L C ) は、シリカゲルプレート上で行う。N M R データは、主要構造プロトンのデルタ値であり、内部標準としてテトラメチルシラン ( T M S ) に対する百

10

20

30

40

50

万分率 (ppm) で示す。シグナル形について常套の略語を用いる。結合定数 (J) は、Hz で示す。質量スペクトル (MS) について、同位体分裂により複数の質量スペクトルピークが得られるとき、最低質量の主要イオンを分子について報告する。溶媒混合組成は、容量パーセントまたは容量比として示される。NMR スペクトルが複雑なとき、特徴的シグナルのみを記載する。

## 【0085】

用語および略語：

BuLi = n - ブチルリチウム

Bu<sup>t</sup>OH = tert - ブチルアルコール、

CAN = 硝酸セリウム (IV) アンモニウム、

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、

Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル、

EtOAc = 酢酸エチル、

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

NaHCO<sub>3</sub> = 重炭酸ナトリウム、

NH<sub>4</sub>OH = 水酸化アンモニウム、

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = 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、

POCl<sub>3</sub> = オキシ塩化リン、

SOCl<sub>2</sub> = 塩化チオニル、

TFA = トリフルオロ酢酸、

THF = テトラヒドロフラン。

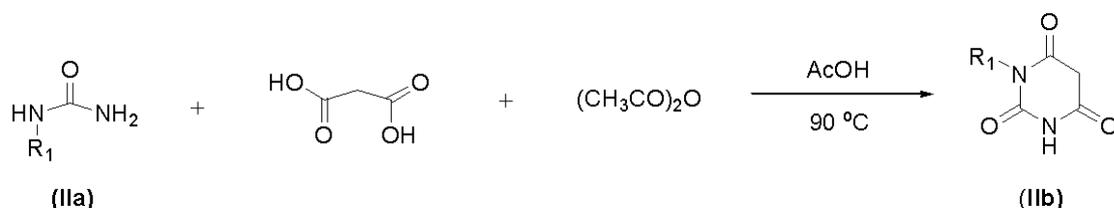
## 【0086】

本発明の合成方法を以下に説明する。R 基の意味は、他に特記しない限り、例えば、上記の式 I、I (i)、I (ii)、II、II (a) - II (e) の何れかに記載の通りである。

## 【0087】

本発明の一局面において、式 II b の中間化合物は、式 II a の化合物をジカルボン酸、酢酸無水物および酢酸と、約 3 時間加熱しながら混合して反応させ、その後冷却して合成され得る：

## 【化 23】



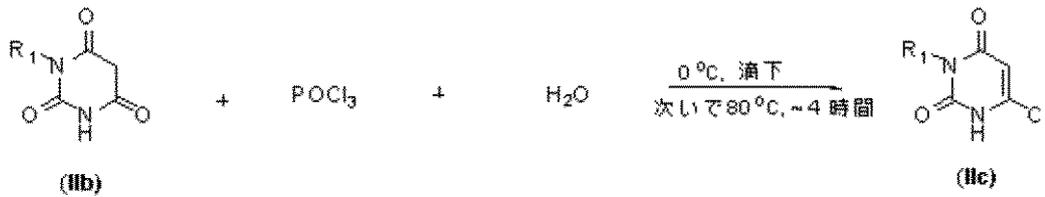
(式中、R<sub>1</sub> は、H または C<sub>1</sub> - 4 アルキル [例えば、メチル] である。)

## 【0088】

中間体 II c は、例えば、II b の化合物を、例えば、POCl<sub>3</sub> のような塩素化合物 (chlorinating compound)、時には少量の水と約 4 時間加熱しながら反応させて、その

後冷却して製造され得る。

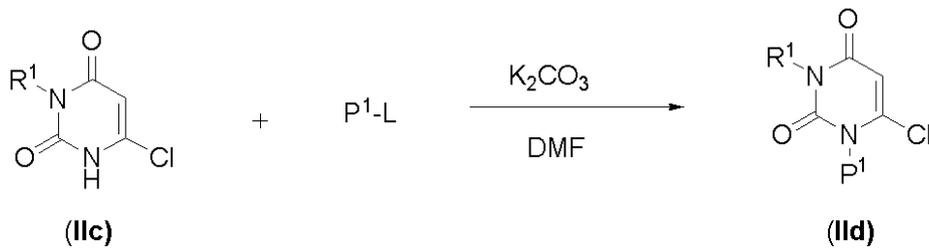
【化24】



【0089】

中間体 I I d は、I I c の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、P<sup>1</sup>-L および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> のような塩基と、室温でまたは加熱しながら反応させて形成され得る： 10

【化25】



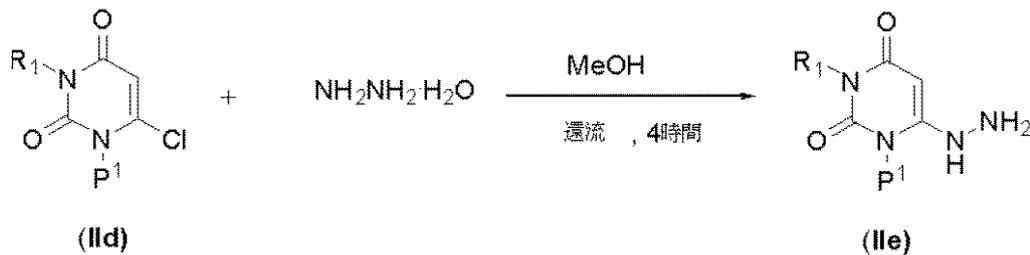
20

(式中、P<sup>1</sup> は、保護基 [例えば、p-メトキシベンジル基 (PMB)] であり；L は、ハロゲン、メシレート、またはトシレートのような脱離基である。)

【0090】

中間体 I I e は、I I d の化合物を、メタノールのような溶媒中、ヒドラジンまたはヒドラジン水和物と、約4時間還流させて反応させ、その後冷却して製造され得る。

【化26】

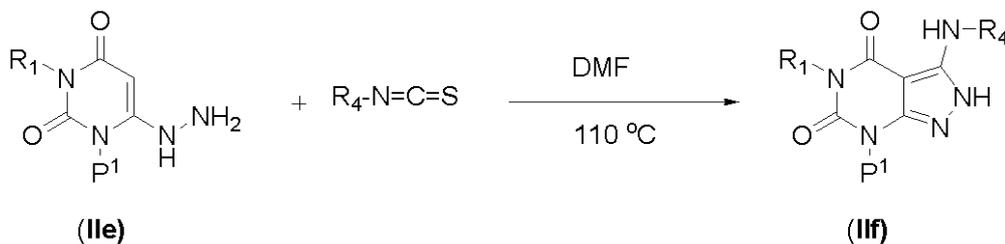


30

【0091】

中間体 I I f は、I I e の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、アリアルイソチオシアネートまたはイソシアネートと 110 で加熱しながら2日間反応させ、その後冷却して合成され得る：

【化27】



40

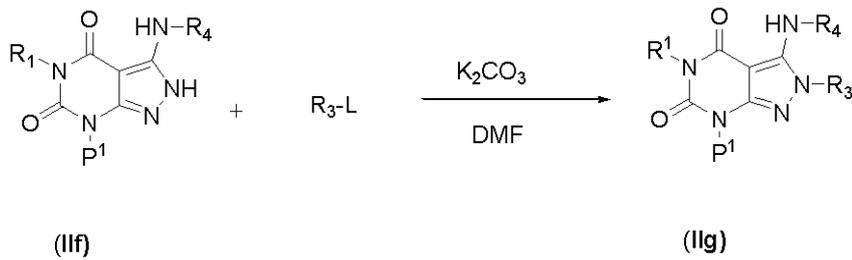
(式中、R<sub>4</sub> は、例えば、(ヘテロ)アリアルまたは(ヘテロ)アリアルメチル [例えば、フェニルまたはベンジル] である。)

【0092】

50

中間体 I I g は、I I f の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、 $R_3 - L$  および  $K_2CO_3$  のような塩基と、室温でまたは加熱しながら反応させて形成され得る：

【化 2 8】



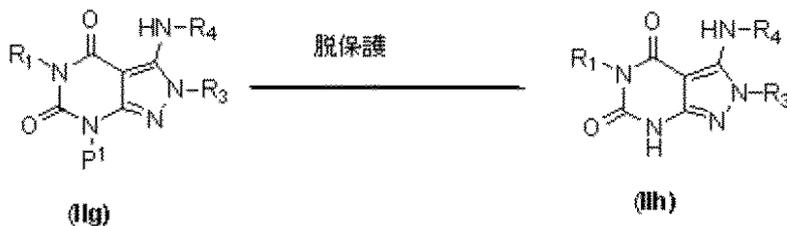
10

(式中、 $R_3$  は上記の式 I または I I に定義の通り [ 例えば、- D - E - F または式 A の基 ] であり；L は、ハロゲン、メシレート、またはトシレートのような脱離基である。)

【0093】

中間体 I I h は、適当な方法で保護基  $P^1$  を除去することにより I I g の化合物から合成され得る。例えば、 $P^1$  が p - メトキシベンジル基であるとき、それは、室温にてアニソールの存在下で  $AlCl_3$  を用いて除去され得る。

【化 2 9】



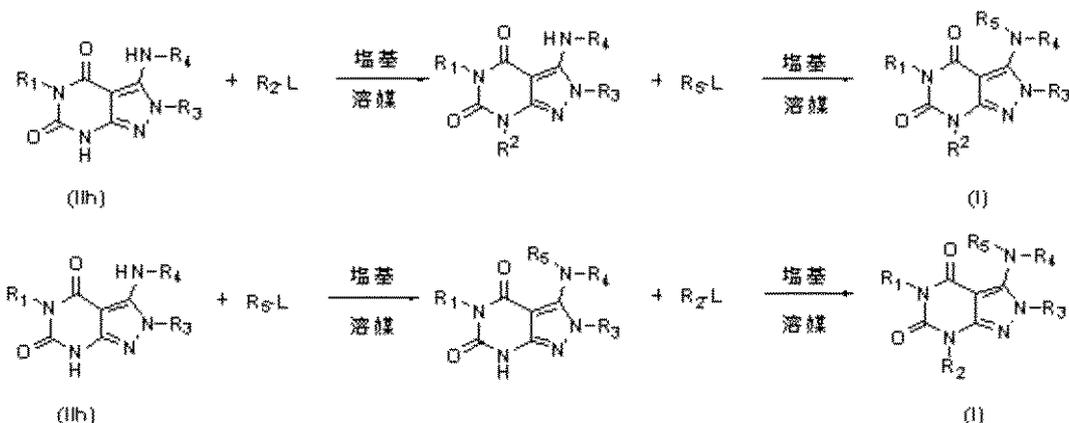
20

【0094】

中間体 I は、I I h の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、 $R_2 - L$  および / または  $R_5 - L$  および  $K_2CO_3$  のような塩基と、室温でまたは加熱しながら反応させて形成され得る：

30

【化 3 0】



40

(式中、 $R_2$  および  $R_5$  は、上記に定義の通りであり [ 例えば、 $R_2$  は、シクロペンチル基であり、 $R_5$  はフェニルである ] ；L は、ハロゲン、メシレート、またはトシレートのような脱離基である。)

【0095】

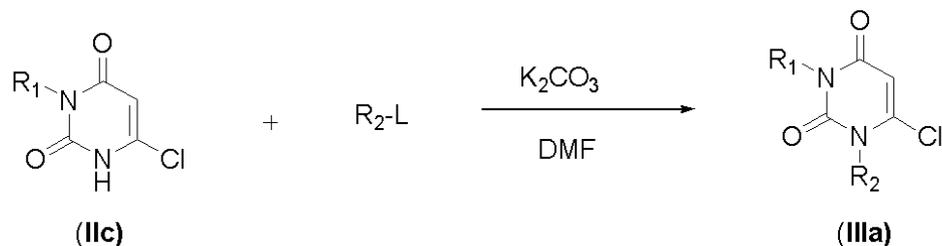
中間体 I の合成の別法がある。

50

## 【0096】

中間体 I I I a は、I I c の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、 $R_2 - L$  および  $K_2CO_3$  のような塩基と、室温でまたは加熱しながら反応させて形成され得る：

## 【化31】



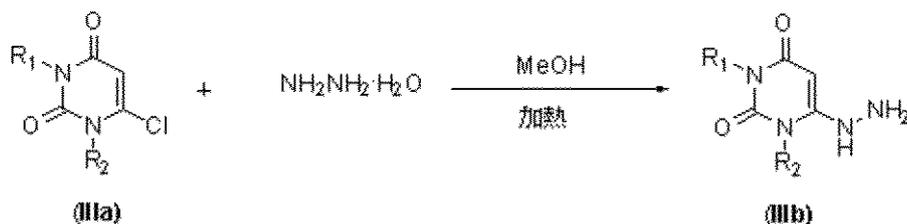
10

(式中、 $R_2$  は、本明細書に記載の式の何れかに定義の通りであり、 $L$  は、ハロゲン、メシレート、またはトシレートのような脱離基である。)

## 【0097】

中間体 I I I b は、I I I a の化合物を、メタノールのような溶媒中、ヒドラジンまたはヒドラジン水和物と約数時間加熱して反応させ、その後冷却して製造され得る。

## 【化32】



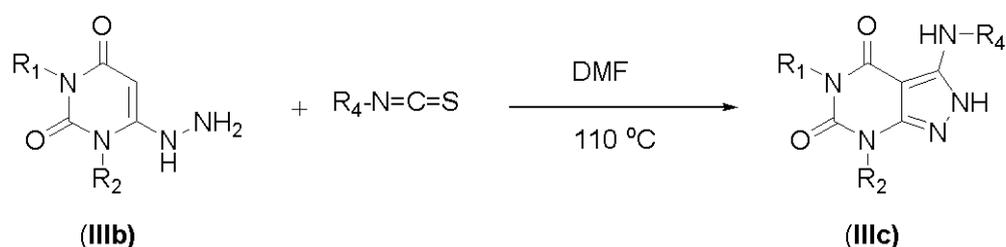
20

## 【0098】

中間体 I I I c は、I I I b の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、アールイソチオシアネートまたはイソシアネートと、110 で加熱しながら約2日間反応させ、その後冷却して合成され得る。

30

## 【化33】

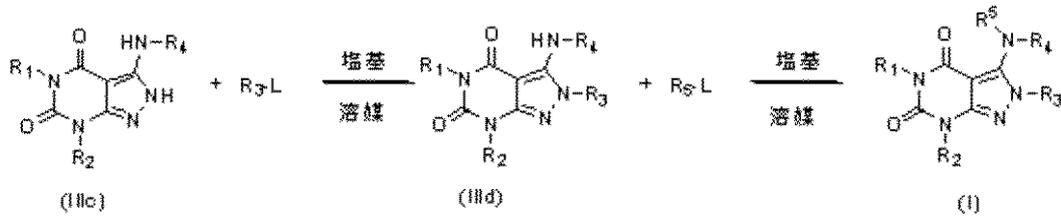


## 【0099】

化合物 I (中間体 I) は、I I I c の化合物を、例えば、DMF のような溶媒中、 $R_3 - L$  および  $K_2CO_3$  のような塩基と、室温でまたは加熱しながら反応させて形成され得る。得られた生成物 (I I I d) を、例えば、 $R_5 - L$  と塩基性条件下でさらに反応させて、化合物 I (ここで、 $R_5$  および  $R_3$  は、本明細書に記載の式の何れかに定義の通りであり、 $L$  は、ハロゲン、メシレートまたはトシレートのような脱離基である。)を得ることができる。

40

【化34】

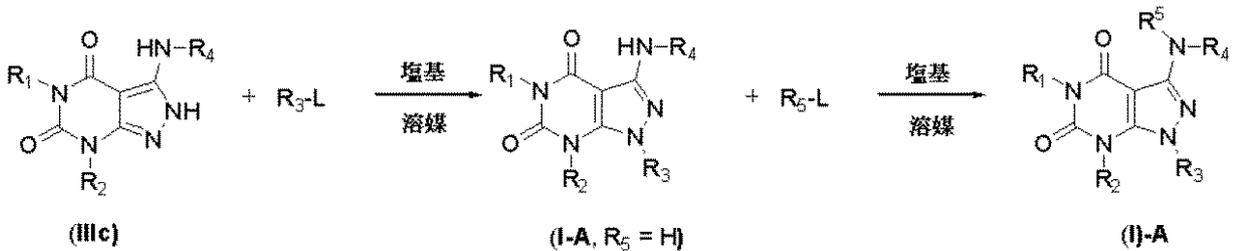


【0100】

下記の式(I) - Aの化合物は、上記の合成方法と同様の方法を用いて合成され得る。一般的に、N - 1置換化合物は、以下のN - アルキル化反応の少生成物(minor product)として得られる。

10

【化35】



20

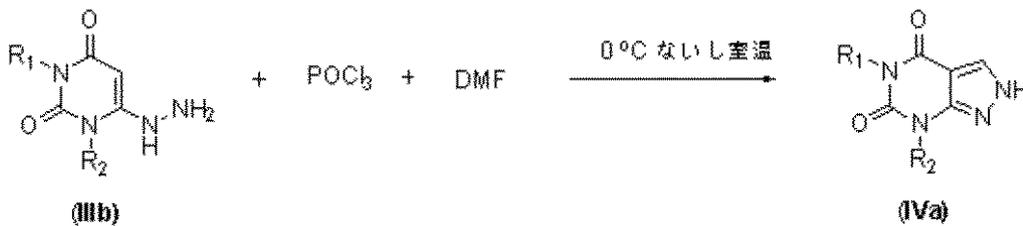
【0101】

化合物Iを製造する3番目の方法を以下に記載する。

【0102】

中間体IVaは、例えば、IIIbの化合物をPOCl<sub>3</sub>およびDMFと反応させて形成され得る。

【化36】

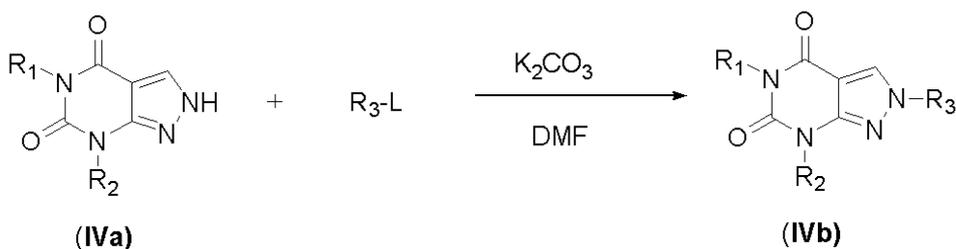


30

【0103】

中間体IVbは、IVaの化合物を、例えば、DMFのような溶媒中、R<sub>3</sub>-LおよびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基と、室温でまたは加熱しながら反応させて形成され得る。

【化37】



40

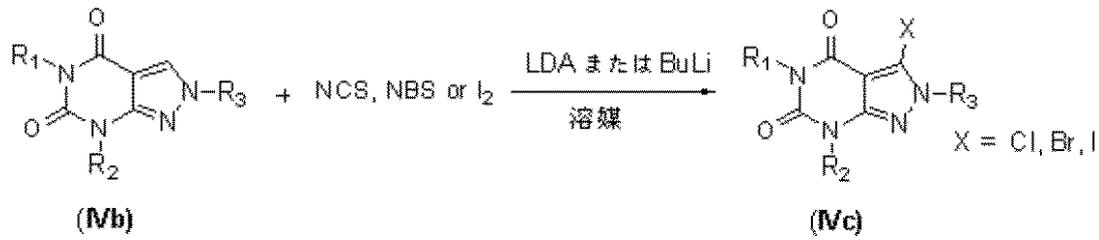
(式中、R<sub>3</sub>は、上記の本明細書に記載の式の何れかに定義の通りであり、Lは、ハロゲン、メシレートまたはトシレートのような脱離基である。)

【0104】

中間体IVcは、IVbの化合物を、例えば、THFのような溶媒中、NCS、NBSまたはI<sub>2</sub>およびLDAまたはBuLiのような塩基と、低温で反応させて形成され得る

50

## 【化38】

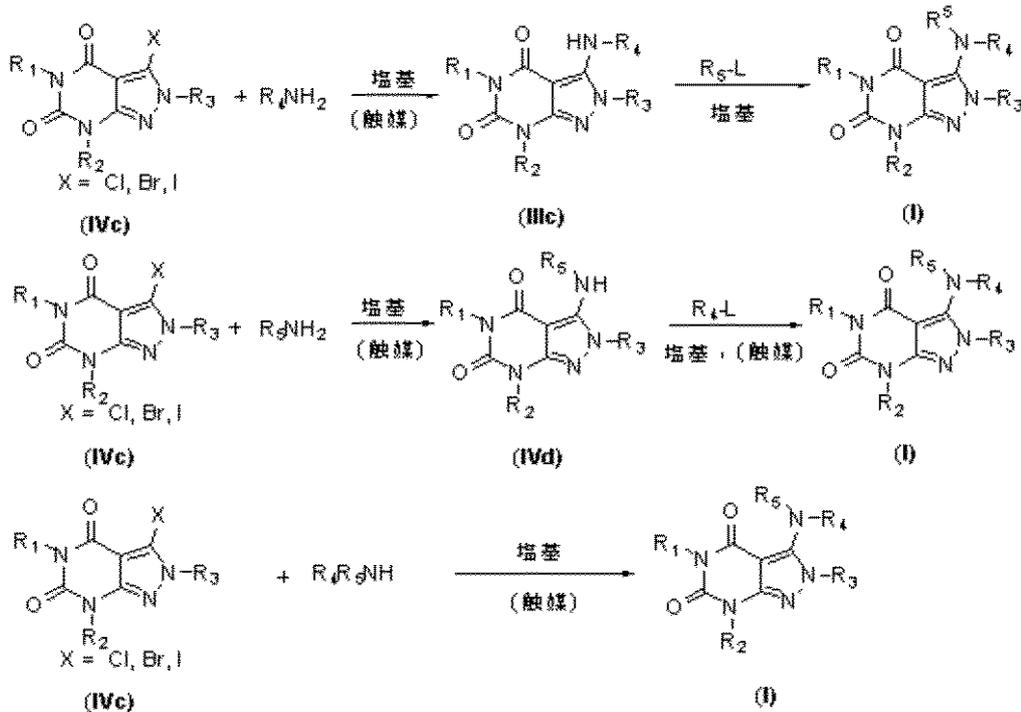


10

## 【0105】

化合物 I は、IVc、IVd、または IIIc を、例えば、塩基性条件下で、 $R_4NH_2$  または  $R_5NH_2$  でアミノ化させて形成され得る。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> のような適当な触媒が、特に、 $R_4NH_2$  または  $R_5NH_2$  がアリールアミンまたはヘテロアリールアミンであるとき、良好な収率で得るために必要とされ得る。

## 【化39】



20

30

## 【0106】

次いで、本発明の4-チオキソ化合物、例えば、式 I または II の化合物（式中、Q は C (=S) である。）は、中間体 I を P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> と、マイクロ波バイアル中、塩基、例えばピリジンの存在下で、例えばマイクロ波中、例えば約 150 までの高温に混合物を加熱して反応させて製造し得る。本発明の4-イミノ化合物、例えば、式 I または II の化合物（式中、Q は C (=N(R<sub>6</sub>)) である。）は、次に、例えば、THF のような溶媒中、HgCl<sub>2</sub> の存在下で、4-チオキソ誘導体を NH<sub>2</sub> (R<sub>6</sub>) と、例えば、マイクロ波中、例えば約 110 までの高温に混合物を加熱して反応させて、チオキソ誘導体（すなわち、式 I または II の化合物（式中、Q は X (=S) である。）から変換され得る。

40

## 【0107】

本発明の化合物、例えば、式 I または II の化合物（式中、Q は C (R<sub>14</sub>) (R<sub>15</sub>) である。）はまた、中間体 I を、還元剤、例えばジイソブチルアルミニウムヒドライド (DIBAL-H)、リチウムアルミニウムヒドライド、水素化ホウ素ナトリウム、好ましくは DIBAL-H と反応させて製造され得る。

50

## 【0108】

故に、本発明は、本発明の4-チオキソ化合物、例えば式IまたはIIの化合物(式中、Qは、上記の通りC(=S)である。)の製造方法であって、例えば、式Iの7-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-3-(N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>))-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンを、P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>と、塩基、例えばピリジンの存在下で、例えば、>50℃まで、例えば、>100℃まで、例えば、>150℃まで、例えば、マイクロ波中、約150℃までの高温に反応混合物を加熱しながら反応させることを含む製造方法を提供する。

## 【0109】

本発明はまた、本発明の4-イミノ化合物、例えば、下記の式IまたはIIの化合物(式中、式IのQは、C(=N(R<sub>6</sub>))である。)の製造方法であって、例えば、式IまたはIIの化合物(式中、Qは、C(=S)である。)をNH<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>)と、例えば、THFのような溶媒中、HgCl<sub>2</sub>の存在下で、マイクロ波中、例えば、>50℃まで、例えば、>75℃まで、例えば、>100℃まで、例えば、マイクロ波中、約110℃までの高温に反応混合物を加熱しながら反応させることを含む製造方法を提供する。

10

## 【0110】

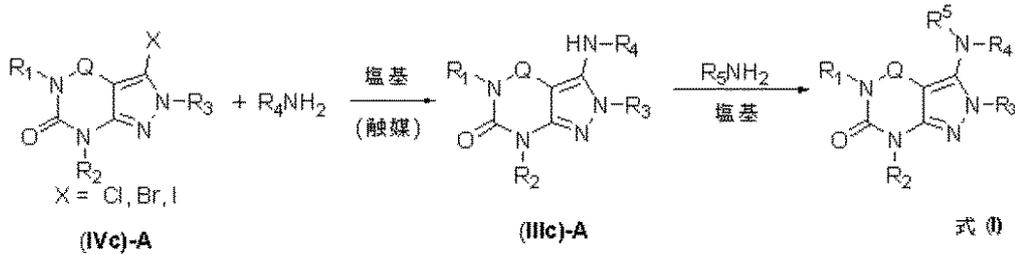
本発明はまた、本発明のピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン化合物、例えば、式IまたはIIの化合物(式中、QはCH<sub>2</sub>である。)の製造方法であって、中間体Iを還元剤、例えば、ジイソブチルアルミニウムヒドライド(DIBAL-H)、リチウムアルミニウムヒドライド、水素化ホウ素ナトリウム、好ましくはDIBAL-Hと反応させることを含む製造方法を提供する。

20

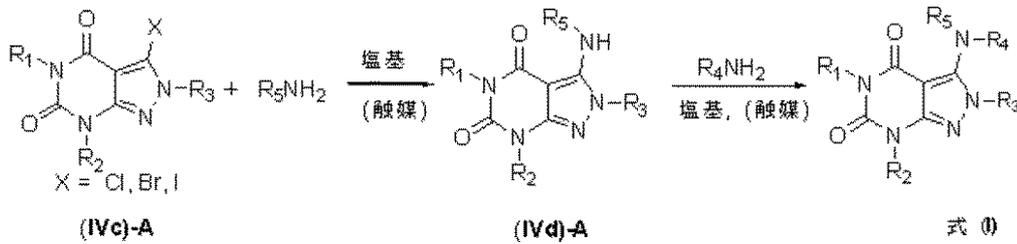
## 【0111】

あるいは、本発明の化合物、例えば、式IまたはIIの化合物(式中、Qは、C(=S)、C(=N(R<sub>6</sub>))またはCH<sub>2</sub>である。)を、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>および/またはR<sub>5</sub>の結合より先に製造できる。故に、本発明の化合物を下記の通りに製造できる。

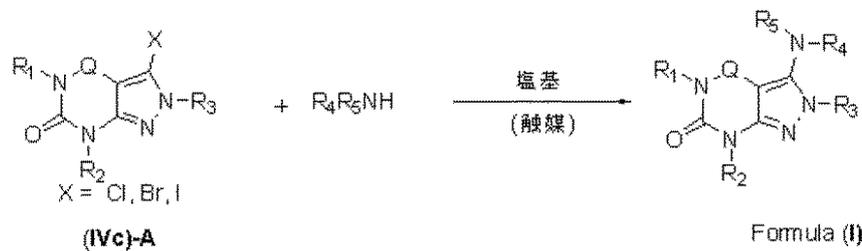
## 【化 4 0】



10



20



30

## 【 0 1 1 2 】

式 ( I ) の化合物は、塩基性条件下での I V c - A、I V d - A、または I I I c - A のアミノ化により形成され得る。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> のような適当な触媒が良好な収率で得るために必要とされ得る。

## 【 0 1 1 3 】

本発明の化合物の使用方法

本発明の化合物は、例えば、ドーパミンおよび一酸化窒素 ( NO ) のような環状ヌクレオチド合成の誘導因子の阻害または低下レベルにより増大した P D E 1 発現または減少した c A M P および c G M P 発現がもたらされるような、c A M P および c G M P 仲介経路の崩壊または損傷により特徴付けられる疾患の処置に有用である。c A M P および c G M P の分解を P D E 1 B により阻止することにより、c A M P および c G M P の細胞内レベルが増大するため、本発明の化合物は、環状ヌクレオチド合成誘導物質の活性を増強する。

40

## 【 0 1 1 4 】

本発明は、以下の状態：

( i ) パーキンソン病、下肢静止不能症、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病、および薬剤誘発性運動障害を含む神経変性疾患；

( i i ) 鬱病、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、双極性障害、不安、睡眠障害、例えばナルコレプシー、認知障害、認知症 ( dementia )、トゥレット症候群、自閉症、脆弱 X 症候群、精神刺激薬の使用中止、および薬物中毒を含む精神障害；

( i i i ) 脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧および性機能障害を含む

50

、循環器および心血管障害；

( i v ) 喘息、慢性閉塞性肺疾患、およびアレルギー性鼻炎、ならびに自己免疫性および炎症性疾患を含む、呼吸器および炎症性障害；

( v ) P D E 1 発現細胞における、c A M P および / または c G M P の低レベル ( または、c A M P および / または c G M P シグナル伝達経路の障害 ) により特徴付けられる何らかの疾患または状態；および / または

( v i ) 低下したドーパミン D 1 受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる何らかの疾患または状態、

の 1 種以上の処置方法であって、有効量の本発明の化合物、例えば式 I または 1 - 1 . 1 2 2 の何れかに記載の化合物、または本発明の化合物、例えば式 I または 1 - 1 . 1 2 2 の何れかに記載の化合物を含む組成物を、それを必要とするヒト患者または動物に投与することを含む方法を提供する。本方法はまた、有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I ( i ) または I ( i i ) の化合物を投与することを包含する。別の局面において、本発明は、治療的有效量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I I の化合物、例えば 2 . 1 - 2 . 7 2 の何れか、または式 I I ( a ) - I I ( e ) の何れかの化合物、または当該何れかの化合物を含む組成物を、それを必要とするヒト患者または動物に投与することを含む、上記の状態の処置方法を提供する。

#### 【 0 1 1 5 】

とりわけ好ましい態様において、本発明は、ナルコレプシーの処置または予防方法を提供する。この態様において、P D E 1 阻害剤は、単一の治療剤として用いられてよく、別の活性剤と併用または共投与して用いられてもよい。故に、本発明は、治療的有效量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、

( i ) 本発明の P D E 1 阻害剤、例えば、式 I または 1 . 1 - 1 . 1 2 2 または I ( i ) または I ( i i ) の何れかの化合物、および

( i i ) 例えば、( a ) 中枢神経系刺激剤 - アンフェタミンおよびアンフェタミン様化合物、例えばメチルフェニデート、デキストロアンフェタミン、メタンフェタミン、およびペモリン；( b ) モダフィニル、( c ) 抗鬱剤、例えば三環系薬 ( イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、およびプロトリプチリンを含む ) および選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( フルオキセチンおよびセルトラリンを含む ) ；および / または、( d ) ガンマヒドロキシ酪酸 ( G H B ) から選択される、覚醒を促進するか、または睡眠を調節する化合物

を、それを必要とするヒト患者または動物に同時、逐次または共投与することを含む、ナルコレプシーの処置法をさらに含む。別の態様において、本発明は、上記のナルコレプシーの処置または予防方法を提供する ( ここで、P D E 1 阻害剤は医薬組成物の形態である ) 。さらに別の態様において、上記のナルコレプシーの処置または予防方法は、治療的有效量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I I の化合物、例えば、2 . 1 - 2 . 7 2 の何れか、または式 I I ( a ) - I I ( e ) の何れかを、単一の治療剤として、または別の活性剤と併用投与または共投与することを含む。

#### 【 0 1 1 6 】

別の態様において、本発明は、有効量の、遊離形、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、例えば式 1 - 1 . 1 2 2 または式 I 、 I ( i ) または I ( i i ) の何れかに記載の化合物を、それを必要とするヒト患者または動物に投与することを含む、プロゲステロンシグナル伝達の増強により軽減され得る状態の処置または予防方法をさらに提供する。本発明はまた、治療的有效量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I I の化合物、例えば、2 . 1 - 2 . 7 2 の何れか、または式 I I ( a ) - I I ( e ) の何れかを投与することを含む、本明細書に記載の処置方法も提供する。プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る疾患または状態には、女性性機能障害、続発性無月経 ( 例えば、運動性無月経 ( exercise amenorrhoea ) 、無排卵、閉経、更年期症状、甲状腺機能低下症 ) 、月経前緊張症、早産、不妊症、例えば反復流産による不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、自己免疫疾患、多発性硬化症、前立

10

20

30

40

50

腺肥大、前立腺癌、および甲状腺機能低下症が含まれるが、これらに限定されない。例えば、プロゲステロンシグナル伝達の増強により、PDE 1 阻害剤は、子宮粘膜への影響を介して卵の着床を促進するため、および妊娠に対する免疫反応または低プロゲステロン機能により流産しやすい女性における妊娠の維持を補助するために用いられ得る。例えば本明細書に記載の新規のPDE 1 阻害剤はまた、例えば、閉経後の女性、ならびにエストロゲン誘導性子宮内膜増殖症および癌腫において、エストロゲン/エストラジオール/エストリオールおよび/またはプロゲステロン/プロゲスチンと併用して投与されて、ホルモン補充療法の効果を増強するのにも有用であり得る。本発明の方法はまた、家畜動物に、例えば、飼育された非ヒトメス哺乳動物に性的受容性 (sexual receptivity) および/または発情を誘発するのに有用である。

10

## 【0117】

この態様において、PDE 1 阻害剤は、単一の治療剤として上記の処置または予防方法に用いられてよく、他の活性剤と組み合わせて、または共投与して、例えばホルモン補充療法と併用して用いられてもよい。故に、本発明は、治療的有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、

(i) PDE 1 阻害剤、例えば、式 1.1 - 1.122 または式 I の何れかに記載の化合物、および

(ii) 例えば、エストロゲンおよびエストロゲン類似体 (例えば、エストラジオール、エストリオール、エストラジオールエステル)、ならびにプロゲステロンおよびプロゲステロン類似体 (例えば、プロゲスチン) から選択される、ホルモン

20

を、それを必要とするヒト患者または動物に同時、逐次または共投与することを含む、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る障害の処置方法をさらに含む。別の態様において、本発明は、PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 II の化合物、例えば、2.1 - 2.72 の何れか、または式 II (a) - II (e) の何れかである、上記の方法を提供する。

## 【0118】

本発明はまた、細胞または組織をPDE 1 B 活性の阻害に十分な量の本発明の化合物と接触させることを含む、該細胞または組織におけるドーパミンD 1 細胞内シグナル伝達活性を増強または促進する方法も提供する。

30

## 【0119】

本発明はまた、細胞または組織をPDE 1 B 活性の阻害に十分な量の本発明の化合物と接触させることを含む、該細胞または組織におけるプロゲステロンシグナル伝達活性を増強または促進する方法も提供する。

## 【0120】

本発明はまた、PDE 1 関連障害、とりわけPDE 1 B 関連障害、ドーパミンD 1 受容体細胞内シグナル伝達経路障害、またはプロゲステロンシグナル伝達経路の増強により軽減され得る障害の処置方法であって、PDE 1 B を阻害する (ここで、PDE 1 B 活性は、DARPP - 32 および/またはGluR1 AMPA 受容体のリン酸化を調節する。

) 本発明の化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法も提供する。

40

## 【0121】

上記の“本発明の化合物”は、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式 I の化合物、例えば、1.1 - 1.122、I (i) または I (ii) の何れか、または式 II の化合物、例えば、2.1 - 2.72 の何れか、または式 II (a) - II (e) の何れかを含む。

## 【0122】

別の局面において、本発明はまた、眼科適合性の担体中、治療的有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、本発明のホスホジエステラーゼ タイプ I (PDE 1) 阻害剤、例えば、式 I の化合物、例えば、1.1 - 1.122、I (i) または I (ii) の何れか、または式 II の化合物、例えば、2.1 - 2.72 の何れか、または式 II

50

(a) - I I ( e ) の何れかを、それを必要とする患者の眼に局所投与することを含む、緑内障または高眼圧の処置方法を提供する。しかしながら、該処置は、別法として全身の治療を含み得る。全身治療には、例えば、血流に直接達し得る処置、または経口投与方法が含まれる。

【 0 1 2 3 】

本発明はさらに、P D E 1 阻害剤を含む局所的眼科使用のための医薬組成物；例えば、本発明の、遊離形または眼科的に許容される塩形態の、P D E 1 阻害剤、例えば、式 I の化合物、例えば、1 . 1 - 1 . 1 2 2、I ( i ) または I ( i i ) の何れか、または式 I I の化合物、例えば、2 . 1 - 2 . 7 2 の何れか、または式 I I ( a ) - I I ( e ) の何れかを、眼科的に許容される希釈剤または担体と組み合わせるまたは共同して含む、点眼剤、懸濁液、クリームまたは軟膏、を提供する。

10

【 0 1 2 4 】

所望により、P D E 1 阻害剤は、緑内障または高眼圧の処置に有用な第二の薬剤と連続してまたは同時に投与され得る。2 個の活性剤が投与されるとき、治療的有効量の各薬剤は、単剤としての活性に必要とされる量以下であり得る。従って、閾値以下の量（すなわち、単剤としての効果に必要なレベル以下の量）が、治療的に有効であると考えられ、また、それを有効量と呼ぶこともあり得る。実際、異なる作用機序および異なる副作用プロファイルを有する異なる薬剤を投与することの利点は、何れかまたは両方の薬剤の投与量および副作用を低下させ、ならびに単剤療法としてそれらの活性を増強または促進し得る。

20

【 0 1 2 5 】

故に、本発明は、緑内障および高眼圧から選択される状態の処置方法であって、それを必要とする患者に、組合せ剤中、眼圧を低下させることが公知の薬剤の量および P D E 1 阻害剤の量は、該状態の処置に有効であるように、有効量の、例えば、眼圧を低下させることが公知の薬剤の閾値以下の量を、例えば、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、有効量の P D E 1 阻害剤、例えば、式 I の化合物、例えば、1 . 1 - 1 . 1 2 2、I ( i ) または I ( i i ) の何れか、または式 I I の化合物、例えば、2 . 1 - 2 . 7 2 の何れか、または式 I I ( a ) - I I ( e ) の何れかの閾値以下の量と、併用、同時または連続投与することを含む方法を提供する。一態様において、薬剤の一方または両方を眼へ局所的に投与する。故に、本発明は、眼圧を低下させることが公知の薬剤の低用量を、有効量の P D E 1 阻害剤と併用、同時または連続投与することにより、緑内障または高眼圧の処置の副作用を低減する方法を提供する。しかしながら、全身治療投与のような局所投与以外の方法も利用可能である。

30

【 0 1 2 6 】

P D E 1 阻害剤と併用するための任意のさらなる 1 個または複数の薬剤は、例えば、一般的に、プロスタグランジン、ピロカルピン、エピネフリンの注入、または例えばチモロールでの局所ベータ - ブロッカー処置、ならびに炭酸脱水酵素阻害剤、例えばアセタゾラミドの阻害剤の全身投与を含む、既存薬剤から選択される。フィゾスチグミンおよびエコチオパートのようなコリンエステラーゼ阻害剤も利用可能であり、ピロカルピンの効果と同様の効果を有する。故に、緑内障の処置に現在用いられる薬剤には、以下のものが含まれる。例えば、

40

1 . 房水 (aqueous humor) のぶどう膜強膜流出を増加させる、ラタノプラスト (キサラタン)、ピマトプラスト (ルミガン) およびトラボプラスト (トラバタン) のようなプロスタグランジン類似体。ピマトプラストはまた、索状流出も増加させる。

2 . 毛様体による房水産生を減少させる、チモロール、レボブノロール (ベタガン) およびベタキソロールのような局所ベータ - アドレナリン受容体アンタゴニスト。

3 . 体液産生を減少させ、ぶどう膜強膜流出を増加させる二重機序で作用する、プリモニジン (アルファガン) のような  $\alpha_2$  - アドレナリンアゴニスト。

4 . 小柱網および場合により恐らく  $\alpha_2$  - アゴニスト作用によるぶどう膜強膜流出経路を介する体液の流出を増大する、エピネフリンおよびジピペフリン (プロピン) のような低

50

選択性 (less-selective) 交感神経刺激剤。

5. 毛様筋の収縮、小柱網の引き締め、および房水の流出増大によって作用する、ピロカルピンのような縮瞳薬 (副交感神経興奮薬)。

6. 毛様体における炭酸脱水酵素の阻害により房水の分泌を低下させる、ドルゾラミド (トルソプト)、プリンゾラミド (エイソプト)、アセタゾラミド (ダイアモックス) のような炭酸脱水酵素阻害剤。

7. 緑内障および胃排出遅延の処置にも用いられる、フィゾスチグミン。

【0127】

例えば、本発明は、本発明の PDE 1 阻害剤、ならびに (i) プロスタノイド、ウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプラスト、またはピマトプラスト; (ii) プリモニジン、アプラクロニジン、またはジピペフリンのようなアルファアドレナリンアゴニスト、および (iii) ピロカルピンのようなムスカリンアゴニストから選択される薬剤、を含む医薬組成物を提供する。例えば、本発明は、遊離形または眼科的に許容される塩形態の、本発明の PDE - 1 阻害剤をピマトプラスト、アプリモニジン (abrimonidine)、プリモニジン、チモロール、またはそれらの組合せと共に、眼科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関連して含む、眼科用製剤を提供する。しかしながら、組合せの選択に加えて、当業者は、適当な選択的受容体サブタイプアゴニストまたはアンタゴニストを選択し得る。例えば、アドレナリンアゴニストに関して、当業者は、<sub>1</sub> アドレナリン受容体を選択的なアゴニスト、または例えばプリモニジンのような <sub>2</sub> アドレナリン受容体を選択的なアゴニストを選択し得る。アドレナリン受容体アンタゴニストに関して、当業者は、適当な治療用途に応じて <sub>1</sub>、<sub>2</sub>、または <sub>3</sub> の何れかに選択的なアンタゴニストを選択し得る。当業者はまた、M<sub>1</sub> - M<sub>5</sub> のような特定の受容体サブタイプに選択的なムスカリンアゴニストを選択し得る。

10

20

【0128】

PDE 1 阻害剤は、点眼液、クリームまたは軟膏を含む、眼科用組成物の形態で投与され得る。該眼科用組成物は、眼圧低下剤をさらに含む得る。

【0129】

さらに別の例において、開示した PDE - 1 阻害剤は、閾値以下の量の、ピマトプラスト点眼液、酒石酸プリモニジン点眼液、または酒石酸プリモニジン/マレイン酸チモロール点眼液であり得る眼圧低下剤を組み合わされ得る。

30

【0130】

上記の方法に加えて、PDE 1 阻害剤が、精神病、例えば、幻覚、偏執性妄想または異常な妄想、または支離滅裂な会話および思考、例えば、統合失調症、統合失調性情動障害、統合失調症様障害、精神異常、妄想性障害、ならびに急性躁病的症状および双極性障害のような躁病のような精神病的症状により特徴付けられる何れかの状態の処置に有用であることもまた、驚くべきことに発見されている。理論に捕らわれることなく、クロザピンのような定型および非定形の抗精神病薬は、主にドーパミン D<sub>2</sub> 受容体でそれらのアンタゴニスト活性を有すると考えられている。しかしながら、PDE 1 阻害剤は、主として、ドーパミン D<sub>1</sub> 受容体でのシグナル伝達の増強に作用する。D<sub>1</sub> 受容体シグナル伝達の増強により、PDE 1 阻害剤は、種々の脳領域、例えば、側坐核ニューロンおよび前頭前皮質において NMDA 受容体機能を増強し得る。この機能強化は、例えば、NR2B サブユニットを含む NMDA 受容体で見られ、例えば、Src およびキナーゼのタンパク質キナーゼ A ファミリーの活性化により起こり得る。

40

【0131】

故に、本発明は、有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、本発明のホスホジエステラーゼ - 1 (PDE 1) 阻害剤、例えば、式 I の化合物、例えば、1.1-1.122、I (i) または I (ii) の何れか、または式 II の化合物、例えば、2.1-2.72 の何れか、または式 II (a) - II (e) の何れかを、それを必要とする患者に投与することを含む、精神病、例えば、統合失調症、統合失調性情動障害、統合失調症様障害、精神異常、妄想性障害、ならびに急性躁病的症状および双極性障害のような躁

50

病の新規な処置方法を提供する。

【0132】

PDE1阻害剤は、単一治療剤として上記の予防的処置法に用いられ得るが、他の活性化剤と組み合わせて、または同時に投与しても用いられ得る。故に、本発明は、治療的有効量の、以下：

(i)遊離形または薬学的に許容される塩形態の、本発明のPDE1阻害剤、例えば、式Iの化合物、例えば、1.1-1.122、I(i)またはI(ii)の何れか、または式IIの化合物、例えば、2.1-2.72の何れか、または式II(a)-II(e)の何れか；ならびに

(ii)抗精神病薬、例えば、

定型の抗精神病薬、例えば、

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

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

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

非定型の抗精神病薬、例えば、

クロザピン(クロザリル)、オランザピン(ジプレキサ)、リスペリドン(リスパダール)、クエチアピン(セロクエル)、ジプラシドン(ジオドン)、アミスルプリド(ソリアン)、パリペリドン(インヴェガ)、アリピプラゾール(エビリファイ)、ピフェブルノックス；ノルクロザピン、

を、それを必要とする患者に、同時、逐次または共投与することを含む、精神病、例えば、統合失調症、統合失調性情動障害、統合失調症様障害、精神異常、妄想性障害、または躁病の処置法をさらに含む。

【0133】

特定の態様において、本発明の化合物は、特に統合失調症の処置または予防に有用である。

【0134】

本発明の化合物、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、例えば、式Iの化合物、例えば、1.1-1.122、I(i)またはI(ii)の何れか、または式IIの化合物、例えば、2.1-2.72の何れか、または式II(a)-II(e)の何れかは、特にパーキンソン病、統合失調症、ナルコレプシー、緑内障および女性性機能障害の処置に有用である。

【0135】

さらに別の局面において、本発明は、有効量のプロスタグランジン類似体、例えばピマトプラストを、有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の本発明のPDE1阻害剤、例えば、式Iの化合物、例えば、1.1-1.122、I(i)またはI(ii)の何れか、または式IIの化合物、例えば、2.1-2.72の何れか、または式II(a)-II(e)の何れかと、一時に、同時に、または連続して、それを必要とする患者の眼に投与することにより、まつげの伸張または成長促進の方法を提供する。

【0136】

さらに別の局面において、本発明は、治療的有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式Iの化合物、例えば、1.1-1.122、I(i)またはI(ii)の何れか、または式IIの化合物、例えば、2.1-2.72の何れか、または式II(a)-II(e)の何れかを、それを必要とする患者に投与することを含む、外傷性脳傷害の処置方法を提供する。外傷性脳傷害(TBI)には、局所性およびびまん性脳損傷の両方

10

20

30

40

50

を含む、原発性傷害ならびに続発性傷害が含まれる。続発性損傷は、炎症性応答により起こされるか、または悪化され、かつ最初の（原発性）傷害の後に進行する、別個の細胞内過程（例えば、活性酸素種による毒性、グルタミン酸受容体の過剰刺激、カルシウムの過剰流入ならびに炎症性上方制御）から生じる生物学的反応の、複数の、並列の、相互作用および相互依存的カスケードである。異常なカルシウムホメオスタシスは、灰白質および白質の両方における続発性傷害の進行の重要な要素であると考えられている。TBIに関しては、引用によりその全体が本明細書中に包含されるPark et al., CMAJ (2008) 178(9):1163 - 1170を参照のこと。研究は、cAMP - PKAシグナル伝達カスケードが、TBI後に下方制御され、cAMPレベルを上昇または回復するロリプラムのようなPDE - IV阻害剤の処置が、組織病理学的結果を改善し、TBI後の炎症を減少させることを明らかにした。本発明の化合物はPDE 1阻害剤であるため、これらの化合物はまた、例えば、外傷性脳傷害後のcAMPレベルおよび/またはカルシウムホメオスタシスの回復により、TBIの処置にも有用であると考えられる。

10

## 【0137】

本発明はまた、

(i) 医薬としての使用のための、例えば、何れかの方法または上記の何れかの疾患もしくは状態の処置における使用のための、本発明の化合物

(ii) 上記の何れかの疾患または状態の処置のための医薬の製造における本発明の化合物の使用、

(iii) 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組合せて、または関連させて含む医薬組成物、および

20

(iv) 上記の何れかの疾患または状態の処置に用いるために、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組合せて、または関連させて含む医薬組成物を提供する。

## 【0138】

故に、本発明は、以下の疾患：パーキンソン病、下肢静止不能症、振戦、ジスキネジア、ハンチントン病、アルツハイマー病、および薬剤誘発性運動障害；鬱病、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、双極性障害、不安、睡眠障害、ナルコレプシー、認知障害、認知症(dementia)、トゥレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、精神刺激薬の使用中止および/または薬物中毒；脳血管疾患、卒中、鬱血性心疾患、高血圧、肺高血圧および/または性機能障害；喘息、慢性閉塞性肺疾患、および/またはアレルギー性鼻炎、ならびに自己免疫性および炎症性疾患；および/または、女性性機能障害、運動性無月経(exercise amenorrhoea)、無排卵、閉経、更年期症状、甲状腺機能低下症、月経前緊張症、早産、不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌、甲状腺機能低下症、エストロゲン誘導性子宮内膜増殖症または癌腫；および/または、PDE 1発現細胞における、cAMPおよび/またはcGMPの低レベル（または、cAMPおよび/もしくはcGMPシグナル伝達経路の障害）および/または減少したドーパミンD1受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる何らかの疾患または状態；および/または、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る何らかの疾患もしくは状態の、有効量の本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物を、かかる処置を必要とする患者に投与することを含む、処置または予防のための医薬の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物、例えば、式Iの化合物、例えば、1.1 - 1.122、I(i)またはI(ii)の何れか、または式IIの化合物、例えば、2.1 - 2.64の何れか、または式II(a) - II(e)の何れかの使用を提供する。

30

40

## 【0139】

本発明はまた、以下：

a) 緑内障または高眼圧、

b) 精神病、例えば、幻覚、偏執性妄想または異常な妄想、または支離滅裂な会話および思考、例えば、統合失調症、統合失調性情動障害、統合失調症様障害、精神異常、妄想性

50

障害、ならびに急性躁病的症状および双極性障害のような躁病のような精神病的症状により特徴付けられる何れかの状態、または

c) 外傷性脳傷害

の処置または予防的処置のための医薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0140】

本発明はさらに、まつげの伸張および成長促進のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0141】

用語“処置”および“処置する”は、疾患の症状の予防および処置または改善ならびに疾患の原因の処置を包含することが理解されるべきである。

【0142】

本発明の化合物は、特に、パーキンソン病、ナルコレプシーおよび女性性機能障害の処置に有用である。

【0143】

処置方法に関して、用語“有効量”は、特定の疾患または障害を処置するために治療的有効量を含むことを意図する。

【0144】

用語“肺高血圧”とは、肺動脈高血圧を含むことを意図する。

【0145】

用語“患者”は、ヒトまたは非ヒト（すなわち、動物）患者が含まれる。特定の態様において、本発明は、ヒトおよび非ヒトの両方を包含する。別の態様において、本発明は、非ヒトを含む。他の態様において、該用語はヒトを包含する。

【0146】

本明細書に用いる用語“含む”は、それに制限されないことを意図し、さらなる記載されていない要素または工程を除くことを意図しない。

【0147】

本発明の化合物は、単一の治療剤として用いられ得るが、他の活性剤と併用して、または同時投与でも用いられ得る。例えば、本発明の化合物は、ドーパミンのようなD1アゴニストの活性を増強するため、それらは、例えば、パーキンソン病罹患患者の処置において、レポドパおよびレポドパ補助薬（カルビドパ、COMT阻害剤、MAO-B阻害剤）、ドーパミンアゴニスト、ならびに抗コリン剤のような常用のドーパミン作動薬と同時に、連続して、または一時に投与され得る。加えて、新規の本発明のPDE1阻害剤、例えば、本明細書に記載の本発明の化合物もまた、エストロゲン/エストラジオール/エストリオールおよび/またはプロゲステロン/プロゲステンと併用投与されて、ホルモン補充療法またはエストロゲン誘発性子宮内膜増殖症もしくは癌腫の処置の有効性を増強し得る。

【0148】

本発明の実施に用いられる投与量は、もちろん、例えば処置すべき特定の疾患または状態、用いられる特定の化合物、投与方法、および所望の治療によって変わり得る。本発明の化合物は、経口的、非経腸的、経皮的、または吸入を含む何らかの適当な経路で投与されてよく、好ましくは経口投与される。一般的に、例えば上記の疾患の処置について満足いく結果は、約0.01ないし2.0mg/kg量の投与量で経口投与して得られることが示される。従って、より大型哺乳動物、例えばヒトにおいて、経口投与のための表示される1日投与量は、約0.75ないし150mgの範囲で、都合よくは1日1回もしくは分割用量で2ないし4回、または持続放出形態で投与され得る。故に、経口投与のための単回投与量形態は、例えば、約0.2ないし75または150mg、例えば約0.2または2.0から、50、75または100mgまでの本発明の化合物を、その薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含み得る。

【0149】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤および製剤分野で公知

10

20

30

40

50

の技術を用いて製造され得る。故に、経口投与量形態には、錠剤、カプセル剤、溶液、懸濁液などが含まれ得る。

【実施例】

【0150】

実施例

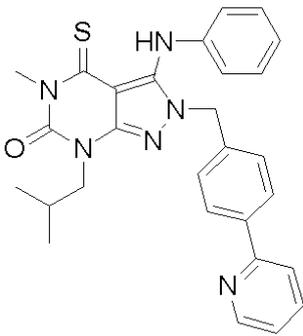
本発明の種々の化合物の合成方法を以下に記載する。他の本発明の化合物およびそれらの塩は、以下の方法と同様の方法を用いて、および/または発明の詳細な説明に一般的に記載の方法と同様の方法および化学分野で公知の方法により、製造され得る。

【0151】

実施例 1

7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 4 - チオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 (7 H) - オン

【化41】



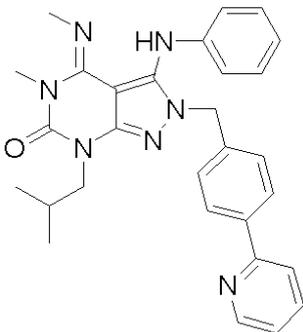
7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 6 (5 H, 7 H) - ジオン (116 mg, 0.241 mmol) および  $P_2S_{10}$  (214 mg, 0.284 mmol) を、Biotage マイクロ波バイアル中に入れ、次いで、2.3 mL のピリジンを加える。反応混合物を、マイクロ波中、150 にて 2.5 時間加熱する。ピリジンを、高真空下で除去する。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、43.4 mg の純粋な生成物を淡黄色固体として得る。MS (ESI)  $m/z$  497.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0152】

実施例 2 :

7 - イソブチル - 5 - メチル - 4 - (メチルイミノ) - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 (7 H) - オン

【化42】



【0153】

7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 4 - チオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピ

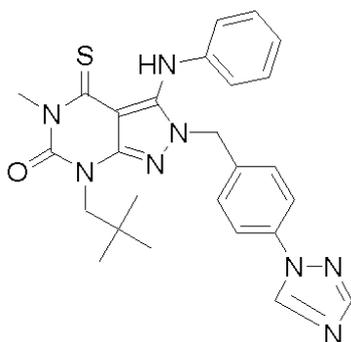
リミジン - 6 (7H) - オン (15 mg、0.030 mmol) および  $\text{HgCl}_2$  (16.4 mg、0.060 mmol) を THF 中に懸濁し、次いで、THF 中、2.0 M メチルアミン溶液 (240  $\mu\text{L}$ 、0.12 mmol) を添加する。反応混合物を、Biotage マイクロ波中、110 で5時間加熱する。通常の後処理後、該混合物を分取 (semi-preparative) HPLC により精製して、純粋な生成物を白色固体として得る。MS (ESI)  $m/z$  494.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0154】

実施例 3

2 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - (フェニルアミノ) - 4 - チオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 (7H) - オン

【化43】



10

20

【0155】

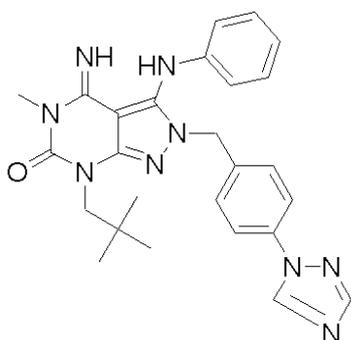
この化合物の合成は、2 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 (5H, 7H) - ジオンを 7 - イソブチル - 5 - メチル - 3 - (フェニルアミノ) - 2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 2H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 (5H, 7H) - ジオンの代わりに用いて実施例 1 と同様に行う。MS (ESI)  $m/z$  501.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0156】

実施例 4

2 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 4 - イミノ - 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 (7H) - オン

【化44】



30

40

【0157】

2 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 5 - メチル - 7 - ネオペンチル - 3 - (フェニルアミノ) - 4 - チオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 (7H) - オン (60 mg、0.12 mmol) および  $\text{HgCl}_2$  (65 mg、0.24 mmol) を、2 mL の、メタノール中、7 N  $\text{NH}_3$  中に懸濁する。反応混合物を、Biotage マイクロ波中、110 で3時間加熱する。通常の後処理後、該混合物を分取 HPLC により精製して、52 mg の純粋な生成物を

50

オフホワイト色固体として得る（収率：90%）。MS（ESI） $m/z$  484.3  
[M+H]<sup>+</sup>。

【0158】

#### 実施例 5

I M A Pホスホジエステラーゼアッセイキットを用いる、インビトロでのP D E 1 B阻害の測定

ホスホジエステラーゼ1 B（P D E 1 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 1 Bはまた、蛍光分子c G M P -フルオレセインのような修飾c G M P基質を、対応するG M P -フルオレセインに変換し得る。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は、例えばI M A P（Molecular Devices, Sunnyvale, CA）固定化金属親和性粒子試薬を用いて定量され得る。

【0159】

簡単には、I M A P試薬は、G M P -フルオレセインに見出され、c G M P -フルオレセインに見出されない、遊離5'-ホスフェートに高親和性で結合する。得られるG M P -フルオレセイン - I M A P複合体は、c G M P -フルオレセインに大きく相関する。大きな、ゆっくり崩壊する複合体中に結合された小さいフルオロフォアは、それらが発光するとき放出される光子が、蛍光を励起するのに用いられるのと同じ極性を有するため、非結合フルオロフォアと区別され得る。

【0160】

ホスホジエステラーゼアッセイにおいて、I M A Pと結合不可能であり、故に、ほとんど蛍光偏光を有しないc G M P -フルオレセインは、I M A Pと結合したとき、G M P -フルオレセインに変換され、蛍光偏光（ $m p$ ）の大幅な増加が得られる。故に、ホスホジエステラーゼの阻害は、 $m p$ の減少として検出される。

【0161】

#### 酵素アッセイ

材料：全ての化学物質は、Molecular Devices（Sunnyvale, CA）により市販される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）を除いて、Sigma - Aldrich（St. Louis, MO）により市販される。

アッセイ：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）は、50%グリセロールで2.5 U / mlに再構成される。1ユニットの酵素は、pH 7.5、30℃で、1分当たり、1.0  $\mu$ molの3', 5'-c A M Pを5'-A M Pに加水分解し得る。1部の酵素を1999部の反応緩衝液（30  $\mu$ M C a C l<sub>2</sub>、10 U / mlのカルモジュリン（Sigma P2277）、10 mM T r i s - H C l pH 7.2、10 mM M g C l<sub>2</sub>、0.1% B S A、0.05% N a N<sub>3</sub>）に添加して、最終濃度1.25 mU / mlを得る。99  $\mu$ lの希釈した酵素溶液を平底96ウェルの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中に溶解した1  $\mu$ lの試験化合物を添加する。選択した本発明の化合物を酵素と混合し、室温で10分間、予めインキュベートする。

【0162】

F L - G M P変換反応は、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1部の基質溶液（0.225  $\mu$ M）中、阻害剤混合物を合わせて開始される。反応液は、暗所にて室温で15分間インキュベートする。反応を、384ウェルプレートの各ウェルに60  $\mu$ lの結合試薬（1:1800希釈の消泡剤を添加した結合緩衝液中、1:400希釈のI M A Pビーズ）を添加して停止させる。プレートを室温で1時間インキュベートし、I M A P結合を完了まで促進させ、次いで、Envisionの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。

【0163】

低下した  $m p$ として測定されるG M P濃度の減少は、P D E活性の阻害の指標である。I C<sub>50</sub>値は、0.0037 nMないし80,000 nMの範囲の8ないし16種の濃

10

20

30

40

50

度での化合物の存在下で酵素活性を測定し、次いで、 $IC_{50}$  値を非線形回帰ソフトウェア (XLFit; IDBS, Cambridge, MA) を用いて概算するのを可能にする、 $mP$  に対する薬剤濃度をプロットして決定される。

【0164】

本発明の化合物は、選択され、かつ本アッセイで試験されて、 $PDE1$  阻害活性を示し得る。例示的化合物は、 $10 \mu M$  未満の  $IC_{50}$  活性を有することが示され、例えば、実施例 2 は、 $200 nM$  未満の  $IC_{50}$  を有することが示される。

【0165】

実施例 4

雌ラットにおける性反応に対する  $PDE1$  阻害剤の効果

雌ラットにおける脊柱前弯応答に対する  $PDE1$  阻害剤の効果は、Mani, et al., Science(2000) 287: 1053に記載の通りに測定される。卵巢摘除し、挿管した野生型ラットを  $2 \mu g$  のエストロゲンで刺激し、次いで 24 時間後に、プロゲステロン ( $2 \mu g$ )、本発明の  $PDE1$  阻害剤 ( $0.1 mg$ 、 $1.0 mg$  または  $2.5 mg$ ) またはゴマ油ビヒクル (対照) を脳室内 (i.c.v.) 注入して刺激する。該ラットを雄ラットの存在下で脊柱前弯応答について試験する。脊柱前弯応答を、前弯指数 (lordosis quotient) ( $LQ = \text{前弯症数} / 10 \text{マウント} \times 100$ ) により定量する。 $0.1 mg$  の本発明の化合物を投与されたエストロゲン前処理雌ラットの  $LQ$  は、プロゲステロンを投与されたエストロゲン前処理ラットと同程度であり、ビヒクルを投与されたエストロゲン前処理ラットよりも高い。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/06444
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/90 (2010.01) USPC - 514/262.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/262.1  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/262.1,249;544/256,330  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search terms: thioxo, imino, imidazo, pyrazolo, pyrimidin, ones, trihydro, pyrindio, Parkinson's, depression, narcolepsy, PDE1, PDE1A, PDEAB		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/143705 A2 (WENNOGLE et al) 13 December 2007 (13.12.2007); entire document, especially page 4, ln 1-5	1-5
Y	US 7,157,451 B2 (ATWAL et al) 02 January 2007 (02.01.2007); entire document, especially col 5, ln 60-65	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 "L" 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2010 (20.01.2010)		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">17 FEB 2010</div>
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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/06444

**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.: 6-28  
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:

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.:

**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.

## 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	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/26	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/26	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	5/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ベン・リ

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

(72)発明者 ローレンス・ピー・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

(72)発明者 ジャオ・ジュン

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

(72)発明者 ゼン・ハイリン

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) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG03 GG04 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA11

ZA12 ZA14 ZA15 ZA18 ZA34 ZA42 ZA59 ZA81 ZA97 ZB26

ZC06 ZC39 ZC42