



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0094551
 (43) 공개일자 2010년08월26일

(51) Int. Cl.
C07D 403/10 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7014665
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월06일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2010년07월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/013410
 (87) 국제공개번호 WO 2009/073210
 국제공개일자 2009년06월11일
 (30) 우선권주장
 61/012,045 2007년12월06일 미국(US)

(71) 출원인
인트라-셀룰라 써레피스, 인코퍼레이티드.
 미국, 뉴욕 10032, 뉴욕, 브로드웨이 3960
 (72) 발명자
리 평
 미국 10032 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 3960
짜오 권
 미국 10032 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 3960
쥘 하이린
 미국 10032 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 3960
 (74) 대리인
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 유기 화합물

(57) 요약

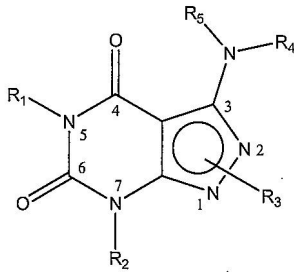
유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 1-치환 또는 2-치환 또는 7-(치환)-3-(임의로 헤테로)아릴아미노-[1H,2H]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체는 도파민 D1 수용체 세포내 경로의 질병, 예컨대 파킨슨병, 우울증, 기면증 및 예를 들면 정신분열증에서 인지 기능에 대한 손상 또는 프로게스테론 신호 전달 경로의 증강을 통해 개선될 수 있는 질병, 예를 들면 여성 성기능 장애를 비롯한 질환의 치료에 있어서 약품으로서, 특히 포스포디에스테라제 1 억제제로서 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 Q의 화합물:

화학식 Q



[상기 식 중,

(i) R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)이고;

(ii) R₂는 H,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필),

하나 이상의 아미노(예를 들면, -NH₂)로 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C₃₋₈헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리디닐, 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일,

C₃₋₈시클로알킬-C₁₋₆알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸),

C₁₋₆할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸),

C₀₋₆알킬아미노C₀₋₆알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸, 2-아미노프로필),

히드록시C₁₋₆알킬(예를 들면, 3-히드록시-2-메틸프로필),

아릴C₀₋₆알킬(예를 들면, 벤질),

헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸),

C₁₋₆알콕시아릴C₁₋₆알킬(예를 들면, 4-메톡시벤질), 또는

-G-J이며; 여기서

G는 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고;

J는 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일이고;

(iii) R₃은 (a) D-E-F이고, 여기서

4. D는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

5. E는 C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), C₁₋₆알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노C₁₋₆알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-

) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

6. F는

C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

아릴(예를 들면, 페닐),

C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 피페리딘, 피롤리딘), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

아미노(예를 들면, -NH₂),

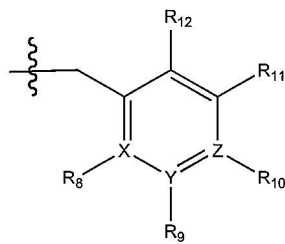
C₁₋₆알콕시, 또는

-O-할로C₁₋₆알킬(예를 들면, -O-CF₃)이거나;

(b) R₃은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 C₁₋₆할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

(c) R₃은 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

화학식 A



[상기 식 중,

X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로젠(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₁₋₆할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), C₁₋₆알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), C₁₋₆알킬 설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, C₁₋₆알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

(iv) R₄는 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl), 히드록실 또는 C₁₋₆알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

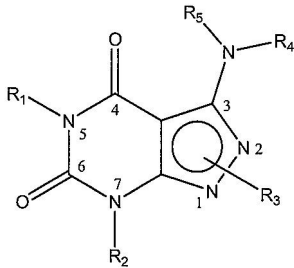
(v) R₅는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로헥틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;

여기서, "알킬", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Q-I의 화합물인 화합물:

화학식 Q-I



[상기 식 중,

(i) R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)이고;

(ii) R₂는 H, 알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필), 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸), 알킬아미노알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸), 히드록시알킬(예를 들면, 3-히드록시-2-메틸 프로필), 아릴알킬(예를 들면, 벤질), 헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸) 또는 알콕시아릴알킬(예를 들면, 4-메톡시벤질)이고;

(iii) R₃은 D-E-F이고, 여기서

1. D는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

2. E는 C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), C₁₋₆알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노C₁₋₆알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

3. F는

C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

아릴(예를 들면, 페닐),

C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

아미노(예를 들면, -NH₂),

C₁₋₆알콕시, 또는

-O-할로C₁₋₆알킬(예를 들면, -O-CF₃)이고,

단, -D-E-가 헤테로아릴알킬 또는 아릴알킬(예를 들면, 벤질)일 때, F는 아릴 또는 헤테로아릴이 아니고;

(iv) R₄는 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

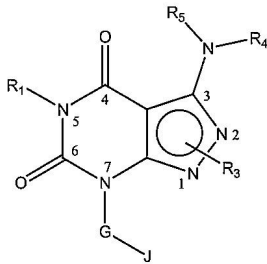
(v) R₅는 H, 알킬, 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;

여기서, "알킬", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 Q-II의 화합물인 화합물:

화학식 Q-II



[상기 식 중,

(i) R₁은 H 또는 알킬(예를 들면, 메틸)이고;

(ii) G는 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고;

(iii) J는 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일이거나;

-G-J는

하나 이상의 아미노(예를 들면, -NH₂)로 치환된 C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C₃₋₈헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘), 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일,

C₃₋₈시클로알킬-C₁₋₆알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸),

아미노C₁₋₆알킬(예를 들면, 2-아미노프로필)이고,

단, G가 단일 결합일 때, J는 비치환 시클로알킬이 아니고;

(iv) R₃은 (a) D-E-F이고, 여기서

1. D는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

2. E는 C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), C₁₋₆알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노C₁₋₆알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

3. F는

C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

아릴(예를 들면, 페닐),

C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 피페리딘, 피롤리딘), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

아미노(예를 들면, -NH₂),

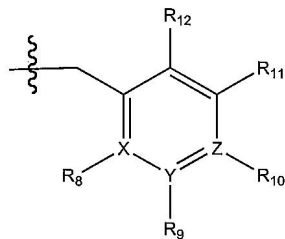
C₁₋₆알콕시, 또는

-O-할로C₁₋₆알킬(예를 들면, -O-CF₃)이거나;

(b) R₃은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

(c) R₃은 화학식 II의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

화학식 A



[상기 식 중,

X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로겐(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로겐, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), 알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), 알킬 설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, 알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

(v) R₄는 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl) 또는 히드록실로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

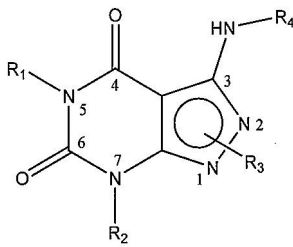
(vi) R₅는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로헥틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;

여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 Q-III의 화합물인 화합물:

화학식 Q-III



[상기 식 중,

(i) R₁은 H 또는 알킬(예를 들면, 메틸)이고;

(ii) R₂는 알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 이소프로필, 2,2-디메틸프로필)이고;

(iii) R₃은 (a) D-E-F이고, 여기서

1. D는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

2. E는 C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), C₁₋₆알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노C₁₋₆알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

3. F는

C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

아릴(예를 들면, 페닐),

C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 피페리딘, 피롤리딘), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

아미노(예를 들면, -NH₂),

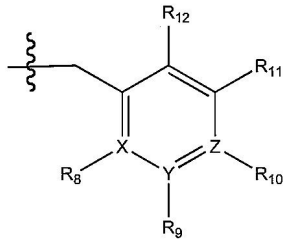
C₁₋₆알콕시, 또는

-O-할로C₁₋₆알킬(예를 들면, -O-CF₃)이거나;

(b) R₃은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

(c) R₃은 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

화학식 A



[상기 식 중,

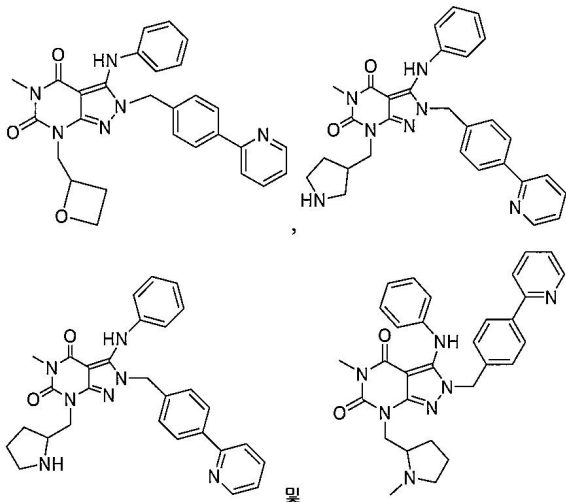
X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로겐(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로겐, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), 알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), 알킬 설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, 알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

(iv) R₄는 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl), 히드록시 또는 C₁₋₆알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

청구항 5

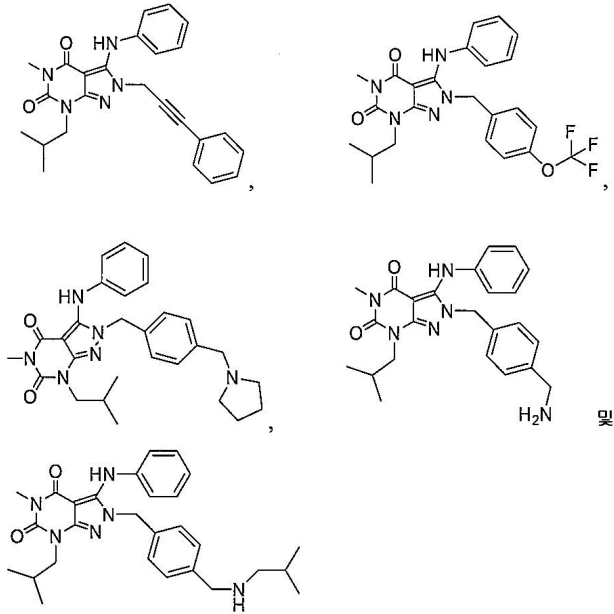
제1항에 있어서, 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의



로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,



로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

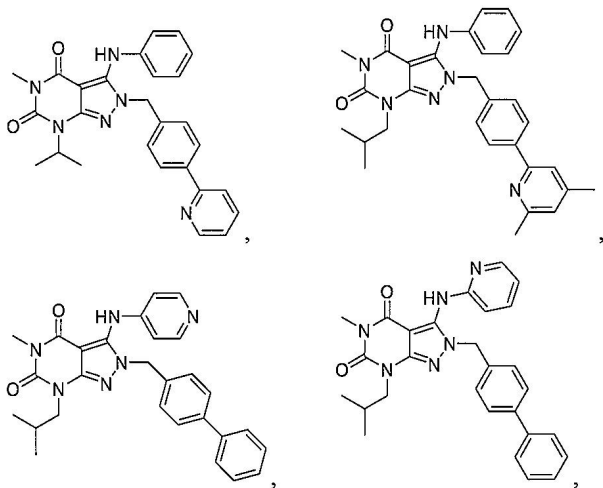
제1항에 있어서, 화학식 1.95로부터 선택되는 화합물.

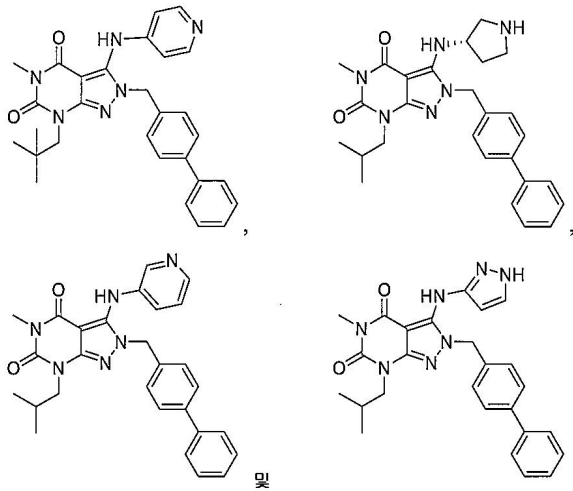
청구항 8

제1항에 있어서, 화학식 1.96으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의





로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

유리 형태 또는 약학적으로 허용되는 염 형태 또는 프로드럭 형태의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

유리 형태 또는 약학적으로 허용되는 염 형태 또는 프로드럭 형태의, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 PDE1 억제제 또는 제10항에 따른 약학 조성물을 치료를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는 도파민 D1 수용체 세포내 경로의 장애와 관련된 질환의 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 질환은 파킨슨병, 하지 불안증, 진전증, 이상운동증, 헌팅턴병, 알츠하이머병 및 약물 유발성 운동 장애; 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 양극성 장애, 불안, 수면 장애, 기면증, 인지 장애, 치매, 뚜렛 증후군, 자폐증, 취약 X염색체 증후군, 정신자극제 금단 증상 및/또는 약물 중독; 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 울혈성 심장 질환, 고혈압, 폐 고혈압 및/또는 성기능 장애; 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및/또는 알레르기 비염, 및 자가면역 및 염증 질환; 및/또는 여성 성기능 장애, 운동성 무월경, 무배란, 폐경, 폐경 증후군, 갑상선 기능 저하증, 월경진 증후군, 조산, 불임, 불규칙 월경 주기, 비정상 자궁 출혈, 골다공증, 다발성 경화증, 전립선 비대증, 전립선암, 갑상선 기능 저하증, 에스트로겐 유발성 자궁내막 과증식 또는 암증; 및/또는 PDE1을 발현하는 세포에서 cAMP 및/또는 cGMP의 낮은 수치(또는 cAMP 및/또는 cGMP 신호 전달 경로의 억제) 및/또는 도파민 D1 수용체 신호 전달 활성의 감소를 특징으로 하는 임의의 질환 또는 병증; 및/또는 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 임의의 질환 또는 병증 중 임의의 것이고, 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제10항에 따른 약학 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 병증은 파킨슨병인 치료 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 병증은 인지 장애인 치료 방법.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 병증은 기면증인 치료 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 중추 신경계 자극제, 모다피닐, 항우울제 및 감마 히드록시부티레이트로부터 선택되는 화합물 또는 화합물들을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 더 포함하는 치료 방법.

청구항 17

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 병증은 여성 성기능 장애인 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 에스트라디올, 에스트리올, 에스트라디올 에스테르, 프로게스테론 및 프로게스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 화합물들을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 더 포함하는 치료 방법.

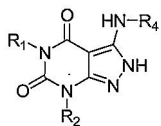
청구항 19

피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 화학식 X-R₃의 화합물(여기서, X는 이탈기이고, R₃은 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 기재한 바와 같음)과 반응시키는 단계, 및 이렇게 얻은 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 제조 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온은 하기 화학식 IIIc의 화합물인 제조 방법:

화학식 IIIc



[상기 식 중, R₁, R₂ 및 R₄는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 기재한 바와 같다].

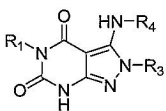
청구항 21

피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 화학식 X-R₂의 화합물(여기서, X는 이탈기이고, R₂는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 기재한 바와 같음)과 반응시키는 단계, 및 이렇게 얻은 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 제조 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온은 하기 화학식 IIh의 화합물인 제조 방법:

화학식 IIh



[상기 식 중, R₁, R₂ 및 R₄는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 기재한 바와 같다].

청구항 23

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 기재된 임의의 질환 또는 병증 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 2007년 12월 6일자에 출원된 미국 가출원 제61/012,045호로부터 우선권을 주장하고, 이의 내용은 참조문헌으로 본원에 포함된다.

[0002] [기술 분야]

[0003] 본 발명은 신규한 1-치환 또는 2-치환 또는 7-(치환)-3-(임의로 헤테로)아릴아미노-[1H,2H]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체 화합물, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약품 및 약학 조성물로서 사용되는 이의 용도에 관한 것이다. 예를 들면 도파민 D1 수용체 세포내 경로의 질병, 예컨대 파킨슨병, 우울증, 기면증 및 예를 들면 정신분열증에서 인지 기능에 대한 손상 또는 프로게스테론 신호 전달 경로의 증강을 통해 개선될 수 있는 질병, 예를 들면 여성 성기능 장애를 비롯한 질환의 치료에 있어서 포스포디에스테라제 1(PDE1)의 억제제로서 유용한 신규한 화합물이 특히 관심 있다.

배경 기술

[0004] 포스포디에스테라제(PDE)의 11개 패밀리가 확인되었지만, 패밀리 I에서 유일한 PDE인, Ca²⁺ 칼모듈린 의존 포스포디에스테라제(CaM-PDE)가 칼슘 및 환형 뉴클레오티드(예를 들면, cAMP 및 cGMP) 신호 전달 경로 둘 다를 매개하는 것으로 보인다. 3개의 공지된 CaM-PDE 유전자, PDE1A, PDE1B 및 PDE1C는 모두 중추 신경계 조직에서 발견된다. PDE1A는 해마의 CA1 내지 CA3 층 및 소뇌에서는 높은 수준으로 및 선조체에서는 낮은 수준으로 뇌 전체에 걸쳐 발견된다. 또한, PDE1A는 폐 및 심장에서 발견된다. PDE1B는 선조체, 치아이랑, 후각로 및 소뇌에서 주로 발견되고, 이의 발현은 도파민 신경분포가 높은 수준인 뇌 구역과 상관된다. PDE1B가 중추 신경계에서 주로 발견되더라도, 이는 심장에서 검출될 수 있다. PDE1C는 후상피, 소뇌 과립 세포 및 선조체에서 주로 발견된다. 또한, PDE1C는 심장 및 혈관 평활근에서 발견된다.

[0005] 환형 뉴클레오티드 포스포디에스테라제는 이 환형 뉴클레오티드를 이의 각각의 불활성 5'-모노포스페이트(5'AMP 및 5'GMP)로 가수분해함으로써 세포내 cAMP 및 cGMP 신호 전달을 감소시킨다. CaM-PDE는 뇌 세포에서, 특히 기저핵 또는 선조체로서 알려진 뇌 부분 내에서 신호 전달을 매개하는 중요한 역할을 담당한다. 예를 들면 NMDA형 글루타메이트 수용체 활성화 및/또는 도파민 D2 수용체 활성화에 의해 세포내 칼슘 농도가 증가되어, 칼모듈린 의존 키나아제 II(CaMKII) 및 칼시뉴린과 같은 이펙터가 활성화되고 CaM-PDE가 활성화됨으로써 cAMP 및 cGMP가 감소한다. 반면, 도파민 D1 수용체 활성화에 의해 뉴클레오티드 시클라아제가 활성화되어, cAMP 및 cGMP가 증가한다. 이로써, 이 환형 뉴클레오티드는 DARPP-32(도파민 및 cAMP 조절 인단백질) 및 cAMP 반응성 구성성분 결합 단백질(CREB)과 같은 다운스트림 신호 전달 경로 구성성분을 인산화하는 단백질 키나아제 G(PKG; cGMP 의존 단백질 키나아제) 및/또는 단백질 키나아제 A(PKA; cAMP 의존 단백질 키나아제)를 활성화시킨다. 이로써, 인산화된 DARPP-32는 단백질 포스페이트-1(PP-1)의 활성을 억제하여, 프로게스테론 수용체(PR)와 같은 기질 단백질의 인산화 상태를 증가시켜 생리학적 반응을 유도한다. 설치류에서의 시험은 도파민 D1 또는 프로게스테론 수용체의 활성화를 통해 cAMP 및 cGMP 합성을 유도하면 일부 설치류에서 교배에 대한 감수성과 관련되는 척추전만 반응을 비롯하여 다양한 생리학적 반응과 관련되는 프로게스테론 신호 전달을 증강시킨다는 것을 제시한다. 문헌[Mani, et al., Science (2000) 287: 1053]을 참조하고, 이의 내용은 참조문헌으로 본원에 포함된다.

[0006] 따라서, CaM-PDE는 기저핵(선조체)에서 도파민 조절 신호 전달 경로 및 다른 세포내 신호 전달 경로에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 산화 질소, 노르아드레날린, 뉴로텐신, CCK, VIP, 세로토닌, 글루타메이트(예를 들면, NMDA 수용체, AMPA 수용체), GABA, 아세틸콜린, 아데노신(예를 들면, A2A 수용체), 카나비노이드 수용체, 나트륨 배설 펩티드(예를 들면, ANP, BNP, CNP), DARPP-32 및 엔도르핀 세포내 신호 전달 경로에 영향을 미칠 수 있다.

[0007] 포스포디에스테라제(PDE) 활성, 특히 포스포디에스테라제 1(PDE1) 활성은 보행 활성 및 학습 및 기억의 조절자로서 뇌 조직에서 기능한다. PDE1은 세포내 신호 전달 경로, 바람직하게는 도파민 D1 수용체, 도파민 D2 수용체, 산화 질소, 노르아드레날린, 뉴로텐신, CCK, VIP, 세로토닌, 글루타메이트(예를 들면, NMDA 수용체, AMPA 수용체), GABA, 아세틸콜린, 아데노신(예를 들면, A2A 수용체), 카나비노이드 수용체, 나트륨 배설 펩티드(예를 들면, ANP, BNP, CNP), 엔도르핀 세포내 신호 전달 경로 및 프로게스테론 신호 전달 경로를 비롯한 신경계에서의 세포내 신호 전달 경로의 조절을 위한 치료학적 표적이다. 예를 들면 PDE1B의 억제는 cGMP 및 cAMP가 분해되는 것을 방지하여 도파민 D1 효능제의 효과를 강화시키도록 작용해야 하고, 유사하게 PDE1 활성을 억제하여 도파민 D2 수용체 신호 전달 경로를 억제해야 한다. 만성적인 세포내 칼슘 수치 상승은 다양한 질병, 특히, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병과 같은 신경퇴행성 질환 및 뇌졸중 및 심근경색증을 유발하는 순환계의 질병에서 세포 사멸과 관련된다. 따라서, PDE1 억제제는 도파민 D1 수용체 신호 전달 활성의 감소를 특징으로 하는 질환, 예컨대 파킨슨병, 하지 불안증 증후군, 우울증, 기면증 및 인지 장애에서 강력하게 유용하다.

또한, PDE1 억제제는 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 질환, 예컨대 여성 성기능 장애에서 유용하다.

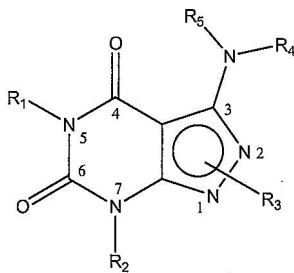
[0008] 따라서, PDE1 활성, 특히 PDE1B 활성을 선택적으로 억제하는 화합물이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 놀랍게도 포스포디에스테라제 1(PDE1) 활성, 예를 들면 PDE1A, PDE1B 및 PDE1C 활성, 특히 PDE1B 활성을 선택적으로 억제하는 것으로 밝혀진 신규한 화합물을 제공한다.

[0010] 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 Q의 피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체이다:

[0011] 화학식 Q



[0012]

[0013] [상기 식 중,

[0014] (i) R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)이고;

[0015] (ii) R₂는 H,

[0016] C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필),

[0017] 하나 이상의 아미노(예를 들면, -NH₂)로 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실,

[0018] C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C₃₋₈헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리디닐, 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일,

[0019] C₃₋₈시클로알킬-C₁₋₆알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸),

[0020] C₁₋₆할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸),

[0021] C₀₋₆알킬아미노C₀₋₆알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸, 2-아미노프로필),

[0022] 히드록시C₁₋₆알킬(예를 들면, 3-히드록시-2-메틸프로필),

[0023] 아릴C₀₋₆알킬(예를 들면, 벤질),

[0024] 헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸),

[0025] C₁₋₆알콕시아릴C₁₋₆알킬(예를 들면, 4-메톡시벤질), 또는

[0026] -G-J이며; 여기서

[0027] G는 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고;

[0028] J는 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일이고;

[0029] (iii) R₃은 (a) D-E-F이고, 여기서

[0030] 1. D는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

[0031] 2. E는 C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), C₁₋₆알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노C₁₋₆알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

[0032] 3. F는

[0033] C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

[0034] 아릴(예를 들면, 페닐),

[0035] C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

[0036] C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

[0037] 아미노(예를 들면, -NH₂),

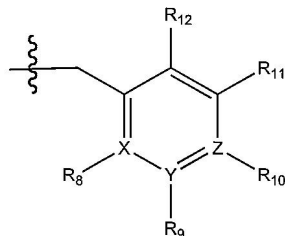
[0038] C₁₋₆알콕시, 또는

[0039] -O-할로C₁₋₆알킬(예를 들면, -O-CF₃)이거나;

[0040] (b) R₃은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 C₁₋₆할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

[0041] (c) R₃은 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

[0042] 화학식 A



[0043]

[0044] [상기 식 중,

[0045] X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로젠(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₁₋₆할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), C₁₋₆알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), C₁₋₆알킬 설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, C₁₋₆알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

[0046] (iv) R₁는 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl), 히드록실 또는 C₁₋₆알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

- [0047] (v) R₅는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;
- [0048] 여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].
- [0049] 본 발명은 하기한 바대로 화학식 Q의 화합물(하기 화학식 중 어느 하나에 따른 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태임)을 더 제공한다:
- [0050] 1.1. R₁이 H 또는 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)인 화학식 Q;
- [0051] 1.2. R₁이 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)인 화학식 Q;
- [0052] 1.3. R₁이 메틸인 화학식 Q;
- [0053] R₂가 H; C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필); 하나 이상의 아미노(예를 들면, -NH₂)로 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실; C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C₃₋₈헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘, 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일; C₃₋₈시클로알킬-C₁₋₆알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸); 할로C₁₋₆알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸); C₀₋₆알킬 아미노C₀₋₆알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸, 2-아미노프로필), 히드록시C₁₋₆알킬(예를 들면, 3-히드록시-2-메틸프로필); 아릴C₀₋₆알킬(예를 들면, 벤질), 헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸) 또는 알콕시아릴알킬(예를 들면, 4-메톡시벤질); 또는 -G-J(여기서, G는 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고, J는 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일)임), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.3 중 어느 하나;
- [0054] 1.4. R₂가 H인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.3 중 어느 하나;
- [0055] 1.5. R₂가 C₁₋₆ 알킬인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.3 중 어느 하나;
- [0056] 1.6. R₂가 이소프로필, 이소부틸, 2,2-디메틸프로필 또는 2-메틸부틸인 화학식 1.5;
- [0057] 1.7. R₂가 이소부틸인 화학식 1.5;
- [0058] 1.8. R₂가 2,2-디메틸프로필인 화학식 1.5;
- [0059] 1.9. R₂가 히드록시C₁₋₆ 알킬인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0060] 1.10. R₂가 3-히드록시-2-메틸프로필인 화학식 1.9;
- [0061] 1.11. R₂가 C₁₋₆알콕시아릴C₁₋₆알킬(예를 들면, C₁₋₆알콕시벤질)인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0062] 1.12. R₂가 p-메톡시벤질인 화학식 1.11;
- [0063] 1.13. R₂가 하나 이상의 아미노(예를 들면, -NH₂)로 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실인 화학식 Q 또는 화학식 1.1;
- [0064] 1.14. R₂가 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 1.13;
- [0065] 1.15. R₂가 2-아미노시클로펜틸인 화학식 1.13;
- [0066] 1.16. R₂가 2-아미노시클로헥실인 화학식 1.13;
- [0067] 1.17. R₂가 C₁₋₆할로알킬인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;

- [0068] 1.18. R_2 가 2,2,2-트리플루오로에틸인 화학식 1.17;
- [0069] 1.19. R_2 가 C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C_{3-8} 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리디닐, 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0070] 1.20. R_2 가 피롤리디닐(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 화학식 1.19;
- [0071] 1.21. R_2 가 1-메틸피롤리딘-3-일인 화학식 1.19;
- [0072] 1.22. R_2 가 C_{3-8} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸)인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0073] 1.23. R_2 가 시클로프로필메틸인 화학식 1.22;
- [0074] 1.24. R_2 가 C_{0-6} 알킬아미노 C_{0-6} 알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸, 2-아미노프로필)인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0075] 1.25. R_2 가 2-(디메틸아미노)에틸인 화학식 1.24;
- [0076] 1.26. R_2 가 2-아미노프로필인 화학식 1.24;
- [0077] 1.27. R_2 가 아릴 C_{0-6} 알킬(예를 들면, 벤질)인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0078] 1.28. R_2 가 벤질인 화학식 1.26;
- [0079] 1.29. R_2 가 헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸)인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0080] 1.30. R_2 가 피리딜메틸인 화학식 1.29;
- [0081] 1.31. R_2 가 -G-J이고, G가 단일 결합 또는 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고, J가 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 Q 또는 화학식 1.1~1.5 중 어느 하나;
- [0082] 1.32. G가 C_{1-6} 알킬렌인 화학식 1.31;
- [0083] 1.33. G가 메틸렌인 화학식 1.31;
- [0084] 1.34. G가 단일 결합인 화학식 1.31;
- [0085] 1.35. J가 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 1.31~1.34 중 어느 하나;
- [0086] 1.36. J가 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일인 화학식 1.31~1.34 중 어느 하나;
- [0087] 1.37. J가 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 1.31~1.34 중 어느 하나;
- [0088] 1.38. R_3 이 D-E-F인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0089] 1.39. D가 단일 결합, C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 $-CH_2C_6H_4-$)인 화학식 1.38;
- [0090] 1.40. D가 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)인 화학식 1.38;
- [0091] 1.41. D가 메틸렌인 화학식 1.38;
- [0092] 1.42. D가 아릴 C_{1-6} 알킬렌인 화학식 1.38;
- [0093] 1.43. D가 벤질렌인 화학식 1.38;
- [0094] 1.44. E가 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌

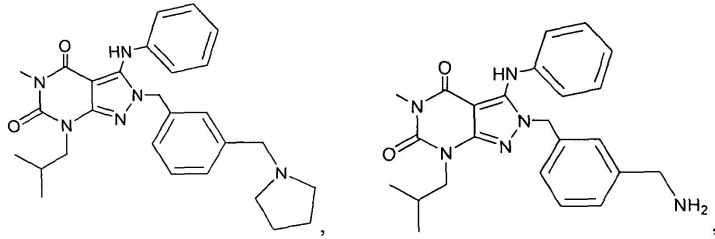
또는 $-C_6H_4-$), C_{1-6} 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 $-CH_2C_6H_4-$), 아미노 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, $-CH_2N(H)-$) 또는 아미노(예를 들면, $-N(H)-$)인 화학식 1.38~1.43 중 어느 하나;

- [0095] 1.45. E가 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌 또는 에틸렌)인 화학식 1.44;
- [0096] 1.46. E가 메틸렌인 화학식 1.44;
- [0097] 1.47. E가 에틸렌인 화학식 1.44;
- [0098] 1.48. E가 아미노 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, $-CH_2N(H)-$)인 화학식 1.44;
- [0099] 1.49. E가 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 $-C_6H_4-$)인 화학식 1.44;
- [0100] 1.50. E가 페닐렌 또는 $-C_6H_4-$ 인 화학식 1.44;
- [0101] 1.51. F가 C_{1-6} 알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필); 아릴(예를 들면, 페닐); C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일; C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로 C_{3-8} 시클로알킬(예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일; 아미노(예를 들면, $-NH_2$); C_{1-6} 알콕시; 또는 -O-할로 C_{1-6} 알킬(예를 들면, $-O-CF_3$)인 화학식 1.38~1.50 중 어느 하나;
- [0102] 1.52. F가 아릴(예를 들면, 페닐)인 화학식 1.51;
- [0103] 1.53. F가 페닐인 화학식 1.51;
- [0104] 1.54. F가 알콕시(예를 들면, 메톡시)인 화학식 1.51;
- [0105] 1.55. F가 메톡시인 화학식 1.51 또는 화학식 1.54;
- [0106] 1.56. F가 $-O-C_{1-6}$ 할로알킬(예를 들면, $-OCF_3$)인 화학식 1.51;
- [0107] 1.57. F가 $-OCF_3$ 인 화학식 1.51 또는 화학식 1.56;
- [0108] 1.58. F가 $-NH_2$ 인 화학식 1.51;
- [0109] 1.59. F가 C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로 C_{3-8} 시클로알킬(예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일인 화학식 1.51;
- [0110] 1.60. F가 피롤리딘-1-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.59;
- [0111] 1.61. F가 피롤리딘-2-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.59;
- [0112] 1.62. F가 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.59;
- [0113] 1.63. F가 피페리딘-2-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.59;
- [0114] 1.64. F가 1-메틸피페리딘-2-일 또는 1-에틸피페리딘-2-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.59;
- [0115] 1.65. F가 C_{1-6} 알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필)인 화학식 1.51;
- [0116] 1.66. F가 이소부틸인 화학식 1.51 또는 화학식 1.65;
- [0117] 1.67. F가 이소프로필인 화학식 1.51 또는 화학식 1.65;
- [0118] 1.68. F가 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸-1-일, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일인 화학식 1.51;
- [0119] 1.69. F가 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일)인 화학식 1.51 또는 화학식 1.68;

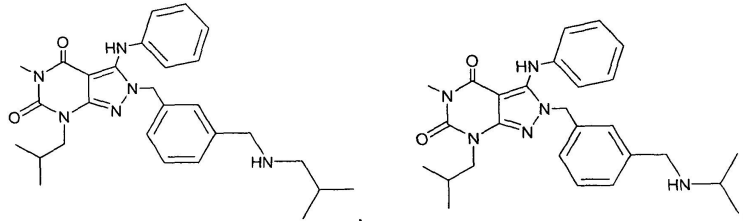
- [0120] 1.70. F가 C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 이미다졸릴인 화학식 1.51 또는 화학식 1.68;
- [0121] 1.71. F가 이미다졸-1-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.68;
- [0122] 1.72. F가 4-메틸이미다졸-1-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.68;
- [0123] 1.73. F가 1-메틸이미다졸-2-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.68;
- [0124] 1.74. F가 1,2,4-트리아졸-1-일인 화학식 1.51 또는 화학식 1.68;
- [0125] 1.75. R₃이 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 C₁₋₆할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬인 화학식 1.1~1.37 중 어느 하나;
- [0126] 1.76. R₃이 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 중 하나에 부착되고, 화학식 Q에서 상기 기재된 화학식 A의 부분인 화학식 1.1~1.37 어느 하나;
- [0127] 1.77. 화학식 A의 R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 페닐인 화학식 1.76;
- [0128] 1.78. R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 피리딜 또는 티아디졸릴인 화학식 1.76;
- [0129] 1.79. R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 2-피리딜인 화학식 1.76;
- [0130] 1.80. R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 4,6-디메틸피리드-2-일 또는 2-피롤리닐인 화학식 1.76;
- [0131] 1.81. X, Y 및 Z가 모두 C인 화학식 1.76;
- [0132] 1.82. R₄가 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl), 히드록시 또는 C₁₋₆알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0133] 1.83. R₄가 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 화학식 1.82;
- [0134] 1.84. R₄가 하나 이상의 할로, 히드록시 또는 C₁₋₆알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐)인 화학식 1.82 또는 화학식 1.83;
- [0135] 1.85. R₄가 하나 이상의 할로, 히드록시 또는 C₁₋₆알콕시로 임의로 치환된 페닐인 화학식 1.82 또는 화학식 1.83;
- [0136] 1.86. R₄가 페닐, 4-플루오로페닐, 4-히드록시페닐, 2-히드록시페닐, 2,4-디클로로페닐인 화학식 1.82 또는 화학식 1.83;
- [0137] 1.87. R₄가 헤테로아릴인 화학식 1.82 또는 화학식 1.83;
- [0138] 1.88. R₄가 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일인 화학식 1.82 또는 화학식 1.83;
- [0139] 1.89. R₄가 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 화학식 1.82 또는 화학식 1.83;
- [0140] 1.90. R₅가 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0141] 1.91. R₅가 H인 화학식 1.90;
- [0142] 1.92. R₅가 C₁₋₆알킬인 화학식 1.90;
- [0143] 1.93. 실시예 1~17 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물;
- [0144] 1.94. 하기 실시예 7, 실시예 8, 실시예 9, 실시예 15, 실시예 16 및 실시예 17의 화합물로부터 선택

되는 화합물;

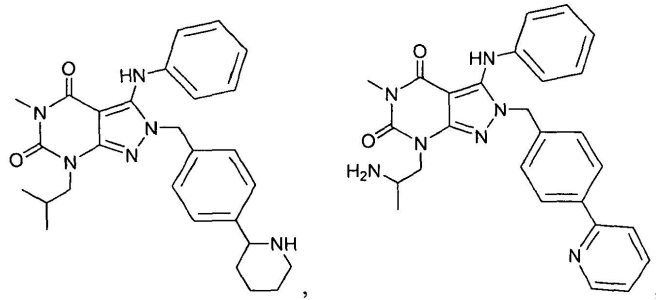
[0145] 1.95. 하기 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물:



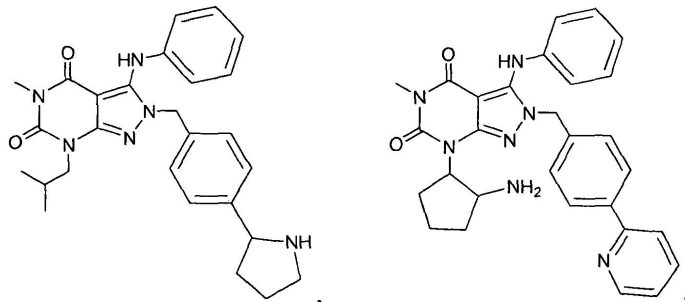
[0146]



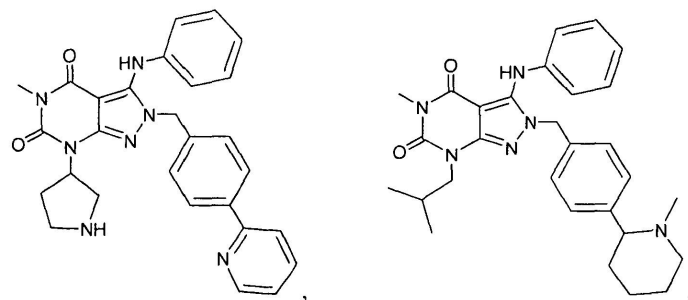
[0147]



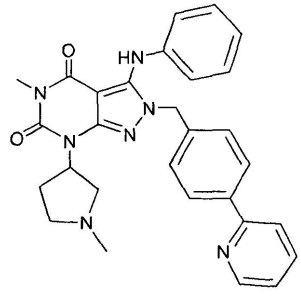
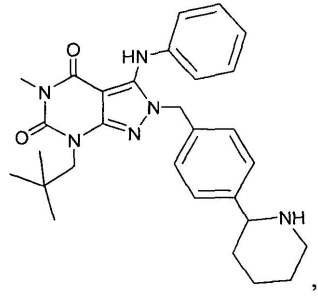
[0148]



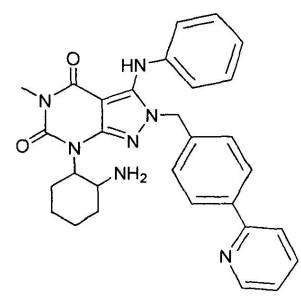
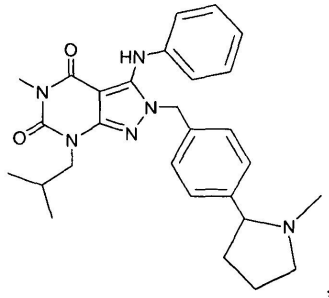
[0149]



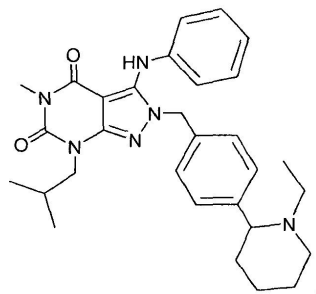
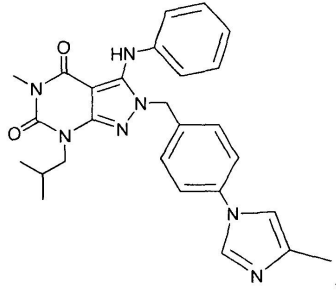
[0150]



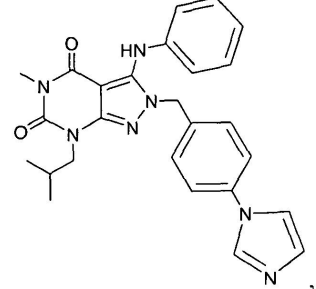
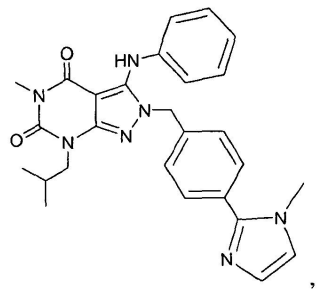
[0151]



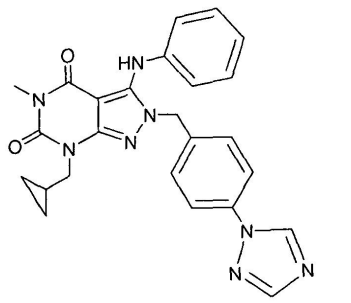
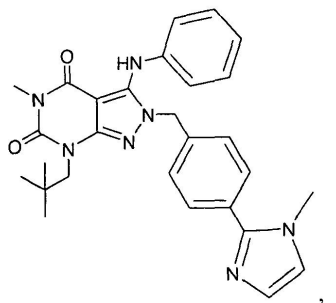
[0152]



[0153]



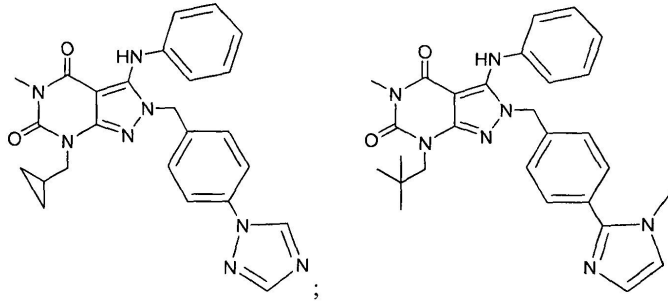
[0154]



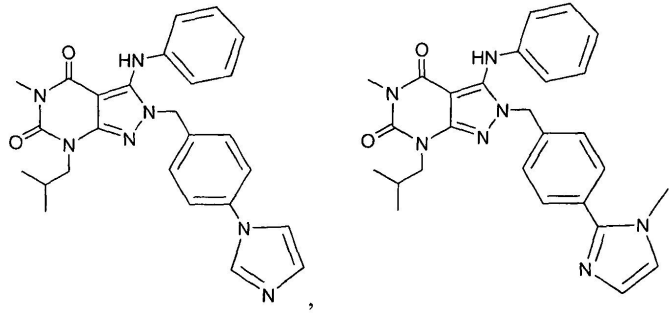
[0155]

[0156]

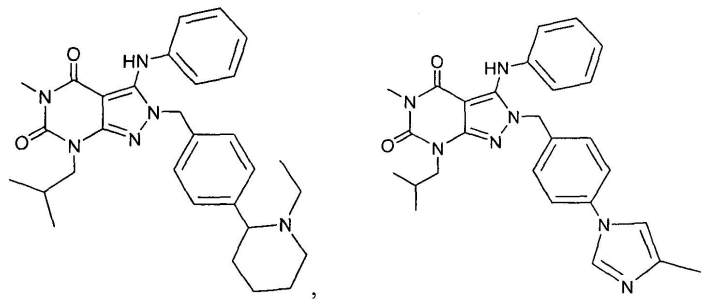
1.96. 하기 화합물 중 어느 하나로 부터 선택되는 화합물:



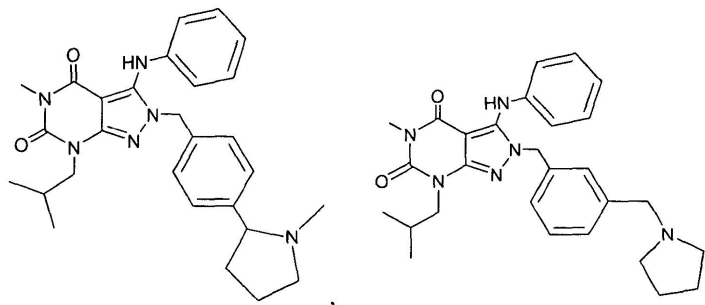
[0157]



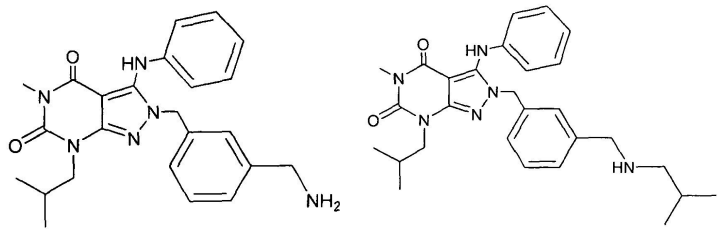
[0158]



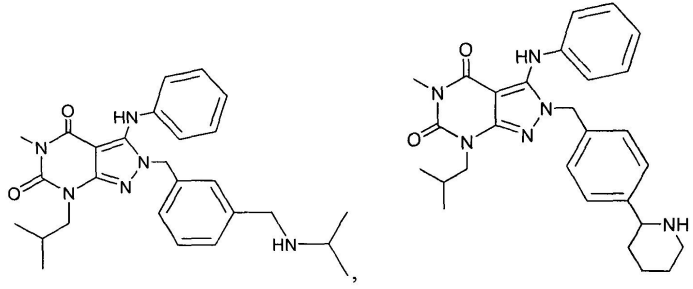
[0159]



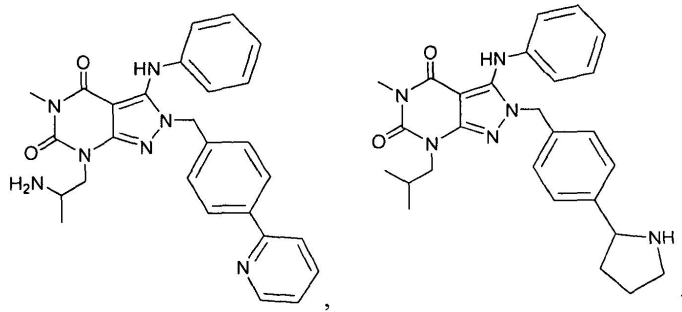
[0160]



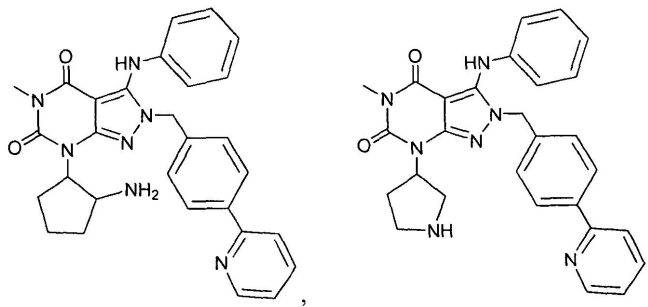
[0161]



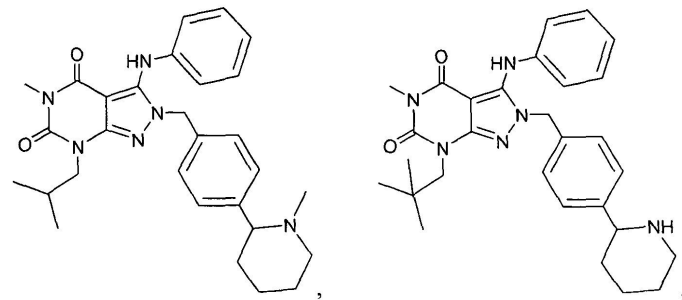
[0162]



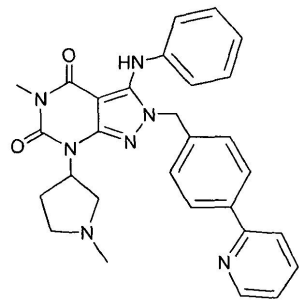
[0163]



[0164]



[0165]



[0166]

[0167]

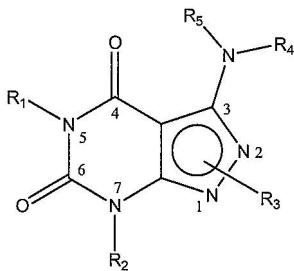
1.97. 화합물이 예를 들면 실시예 19에 기재된 바와 같은 고정화 금속 친화도 입자 시약 PDE 분석에서 예를 들면 1 μ M 미만, 바람직하게는 250 nM 미만, 바람직하게는 50 nM 미만, 더 바람직하게는 25 nM 미만의 IC₅₀로 cGMP의 포스포디에스테라제 매개(예를 들면, PDE1 매개, 특히 PDE1B 매개) 가수분해를 억제하는 상기 화

학식 중 어느 하나.

[0168] 추가 실시양태에서, 본 발명은 -D-E-가 헤테로아릴알킬 또는 아릴알킬(예를 들면, 벤질)일 때, F가 아릴 또는 헤테로아릴이 아니라는 조건을 수반하는 화학식 Q의 화합물 또는 1.1~1.56 중 어느 하나를 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 G가 단일 결합일 때, J가 시클로알킬이 아니라는 조건을 수반하는 화학식 Q의 화합물 또는 1.1~1.56 중 어느 하나를 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 R₁이 아릴(예를 들면, 페닐)이고, R₃이 화학식 A의 부분일 때, R₁₀이 5-플루오로피리드-2-일, 6-플루오로피리드-2-일, 4,6-디메틸피리드-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일 또는 1,2,4-트리아졸일이라는 조건을 수반하는 화학식 Q의 화합물 또는 1.1~1.56 중 어느 하나를 제공한다.

[0169] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 Q-I의 피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체이다:

[0170] 화학식 Q-I



[0171]

[0172] [상기 식 중,

[0173] (i) R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)이고;

[0174] (ii) R₂는 H, 알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필), 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸), 알킬아미노알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸), 히드록시알킬(예를 들면, 3-히드록시-2-메틸 프로필), 아릴알킬(예를 들면, 벤질), 헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸) 또는 알콕시아릴알킬(예를 들면, 4-메톡시벤질)이고;

[0175] (iii) R₃은 D-E-F이고, 여기서

[0176] 1. D는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

[0177] 2. E는 C₁₋₆알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), C₁₋₆알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노C₁₋₆알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

[0178] 3. F는

[0179] C₁₋₆알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

[0180] 아릴(예를 들면, 페닐),

[0181] C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸, 이미다졸, 피리딘), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

[0182] C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 피페리딘, 피롤리딘), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

[0183] 아미노(예를 들면, -NH₂),

[0184]

C₁₋₆알콕시, 또는

[0185]

-O-할로C₁₋₆알킬(예를 들면, -O-CF₃)이고,

[0186]

단, -D-E가 헤테로아릴알킬 또는 아릴알킬(예를 들면, 벤질)일 때, F는 아릴 또는 헤테로아릴이 아니고;

[0187]

(iv) R₄는 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

[0188]

(v) R₅는 H, 알킬, 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;

[0189]

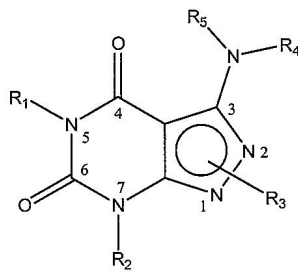
여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

[0190]

또한, 본 발명은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0191]

화학식 I



[0192]

[상기 식 중,

[0193]

(i) R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬(예를 들면, 메틸)이고;

[0195]

(ii) R₂는 H, 알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필), 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸), 알킬아미노알킬(예를 들면, 2-(디메틸아미노)에틸), 히드록시알킬(예를 들면, 3-히드록시-2-메틸 프로필), 아릴알킬(예를 들면, 벤질), 헤테로아릴알킬(예를 들면, 피리딜메틸) 또는 알콕시아릴알킬(예를 들면, 4-메톡시벤질)이고;

[0196]

(iii) R₃은 D-E-F이고, 여기서

[0197]

1. D는 단일 결합, 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

[0198]

2. E는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

[0199]

3. F는 알킬(예를 들면, 이소부틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-2-일, 1,2,4-트리아졸릴), 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일), 아미노(예를 들면, -NH₂), C₁₋₄알콕시 또는 -O-할로알킬(예를 들면, -O-CF₃)이고,

[0200]

단, -D-E가 헤테로아릴알킬 또는 아릴알킬(예를 들면, 벤질)일 때, F는 아릴 또는 헤테로아릴이 아니고;

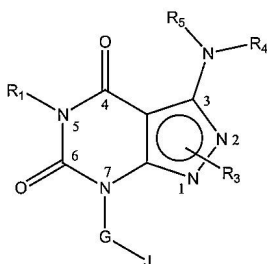
[0201]

(iv) R₄는 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

- [0202] (v) R₅는 H, 알킬, 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;
- [0203] 여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].
- [0204] 본 발명은 하기한 바대로 화학식 I의 화합물(하기 화학식 중 어느 하나에 따른 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태임)을 더 제공한다:
- [0205] 2.1. R₁이 메틸인 화학식 I;
- [0206] 2.2. R₂가 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I 또는 화학식 2.1;
- [0207] 2.3. R₂가 이소프로필, 이소부틸, 2,2-디메틸프로필 또는 2-메틸부틸인 화학식 2.2;
- [0208] 2.4. R₂가 히드록시 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I 또는 화학식 2.1;
- [0209] 2.5. R₂가 3-히드록시-2-메틸 프로필인 화학식 I 또는 화학식 2.1;
- [0210] 2.6. R₂가 C₁₋₆ 알콕시-벤질인 화학식 I 또는 화학식 2.1;
- [0211] 2.7. R₂가 p-메톡시벤질인 화학식 2.6;
- [0212] 2.8. R₂가 C₃₋₆ 시클로알킬인 화학식 I 또는 화학식 2.1;
- [0213] 2.9. R₂가 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 2.8;
- [0214] 2.10. R₂가 C₁₋₆ 할로알킬인 화학식 I 또는 화학식 2.1;
- [0215] 2.11. R₂가 2,2,2-트리플루오로에틸인 화학식 2.10;
- [0216] 2.12. R₃이 D-E-F이고, D가 단일 결합, 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴알킬렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0217] 2.13. R₃이 D-E-F이고, D가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0218] 2.14. R₃이 D-E-F이고, D가 메틸렌인 상기 화학식 I~2.11 중 어느 하나;
- [0219] 2.15. R₃이 D-E-F이고, D가 벤질렌인 상기 화학식 I~2.11 중 어느 하나;
- [0220] 2.16. R₃이 D-E-F이고, E가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌 또는 에틸렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌), 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌-), 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)인 상기 화학식 I~2.15 중 어느 하나;
- [0221] 2.17. R₃이 D-E-F이고, E가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌 또는 에틸렌)인 상기 화학식 I~2.16 중 어느 하나;
- [0222] 2.18. R₃이 D-E-F이고, E가 메틸렌인 상기 화학식 I~2.17 중 어느 하나;
- [0223] 2.19. R₃이 D-E-F이고, E가 에틸렌인 상기 화학식 I~2.17 중 어느 하나;
- [0224] 2.20. R₃이 D-E-F이고, E가 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-)인 상기 화학식 I~2.17 중 어느 하나;
- [0225] 2.21. R₃이 D-E-F이고, F가 알킬(예를 들면, 이소부틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-2-일, 1,2,4-트리아졸릴), 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일), 아민(예를 들면,

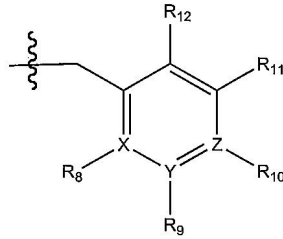
-NH₂), 알콕시(예를 들면, 메톡시) 또는 -O-할로알킬(-OCF₃)인 상기 화학식 I~2.20 중 어느 하나;

- [0226] 2.22. R₃이 D-E-F이고, F가 아릴(예를 들면, 페닐)인 상기 화학식 I~2.21 중 어느 하나;
- [0227] 2.23. R₃이 D-E-F이고, F가 페닐인 상기 화학식 I~2.22 중 어느 하나;
- [0228] 2.24. R₃이 D-E-F이고, F가 알콕시(예를 들면, 메톡시) 또는 -O-할로알킬(예를 들면, -OCF₃)인 상기 화학식 I~2.21 중 어느 하나;
- [0229] 2.25. R₃이 D-E-F이고, F가 메톡시인 상기 화학식 I~2.21 또는 화학식 2.24 중 어느 하나;
- [0230] 2.26. R₃이 D-E-F이고, F가 -OCF₃인 상기 화학식 I~2.21 또는 화학식 2.24 중 어느 하나;
- [0231] 2.27. R₃이 D-E-F이고, F가 -NH₂인 상기 화학식 I~2.21 중 어느 하나;
- [0232] 2.28. R₃이 D-E-F이고, F가 헥테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일)인 상기 화학식 I~2.21 중 어느 하나;
- [0233] 2.29. R₃이 D-E-F이고, F가 피롤리딘-1-일인 상기 화학식 I~2.21 또는 화학식 2.28 중 어느 하나;
- [0234] 2.30. R₃이 D-E-F이고, F가 알킬(예를 들면, 이소부틸)인 상기 화학식 I~2.21 중 어느 하나;
- [0235] 2.31. R₃이 D-E-F이고, F가 이소부틸인 상기 화학식 I~2.21 또는 화학식 2.30 중 어느 하나;
- [0236] 2.32. R₄가 아릴(예를 들면, 페닐), 헥테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헥테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 상기 화학식 I 중 어느 하나 또는 화학식 2.1~2.31 중 어느 하나;
- [0237] 2.33. R₄가 페닐인 상기 화학식 I 중 어느 하나 또는 화학식 2.1~2.32 중 어느 하나;
- [0238] 2.34. R₄가 헥테로아릴인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0239] 2.35. R₄가 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0240] 2.36. R₄가 헥테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0241] 2.37. R₅가 H인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0242] 2.38. 하기 실시예 7, 실시예 8, 실시예 9, 실시예 15, 실시예 16 및 실시예 17의 화합물로부터 선택 되는 화합물; 및/또는
- [0243] 2.39. 화합물이 예를 들면 실시예 19에 기재된 바와 같은 고정화 금속 친화도 입자 시약 PDE 분석에서 예를 들면 1 μM 미만, 바람직하게는 25 nM 미만의 IC₅₀로 cGMP의 포스포디에스테라제 매개(예를 들면, PDE1 매개, 특히 PDE1B 매개) 가수분해를 억제하는 상기 화학식 중 어느 하나.
- [0244] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 Q-II의 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체이다:
- [0245] 화학식 Q-II



[0246]

- [0247] [상기 식 중,
- [0248] (i) R_1 은 H 또는 알킬(예를 들면, 메틸)이고;
- [0249] (ii) G는 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고;
- [0250] (iii) J는 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일이거나;
- [0251] -G-J는
- [0252] 하나 이상의 아미노(예를 들면, $-NH_2$)로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실,
- [0253] C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C_{3-8} 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리디닐, 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일,
- [0254] C_{3-8} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸),
- [0255] 아미노 C_{1-6} 알킬(예를 들면, 2-아미노프로필)이고,
- [0256] 단, G가 단일 결합일 때, J는 비치환 시클로알킬이 아니고;
- [0257] (iv) R_3 은 (a) D-E-F이고, 여기서
- [0258] 1. D는 단일 결합, C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 $-CH_2C_6H_4-$)이고;
- [0259] 2. E는 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 $-C_6H_4-$), C_{1-6} 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 $-CH_2C_6H_4-$), 아미노 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, $-CH_2N(H)-$) 또는 아미노(예를 들면, $-N(H)-$)이고;
- [0260] 3. F는
- [0261] C_{1-6} 알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),
- [0262] 아릴(예를 들면, 페닐),
- [0263] C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,
- [0264] C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로 C_{3-8} 시클로알킬(예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,
- [0265] 아미노(예를 들면, $-NH_2$),
- [0266] C_{1-6} 알콕시, 또는
- [0267] -O-할로 C_{1-6} 알킬(예를 들면, $-O-CF_3$)이거나;
- [0268] (b) R_3 은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;
- [0269] (c) R_3 은 화학식 II의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:
- [0270] 화학식 A



[0271]

[0272]

[상기 식 중,

[0273]

X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로젠(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), 알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), 알킬 설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, 알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

[0274]

(v) R₁는 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl) 또는 히드록실로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

[0275]

(vi) R₅는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;

[0276]

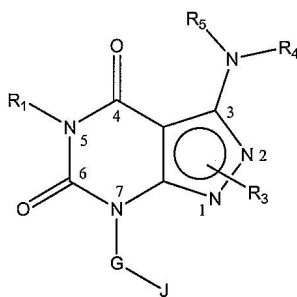
여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

[0277]

다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 II의 피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체이다:

[0278]

화학식 II



[0279]

[상기 식 중,

[0280]

(i) R₁은 H 또는 알킬(예를 들면, 메틸)이고;

[0281]

(ii) G는 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고;

[0282]

(iii) J는 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리딘-3-일, 피롤리딘-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일이고;

[0283]

단, G가 단일 결합일 때, J는 시클로알킬이 아니고;

[0284]

(iv) R₃은 (a) D-E-F이고, 여기서

[0285]

[0286] 1. D는 단일 결합, 알킬렌(예를 들면, 메틸렌), 아릴알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

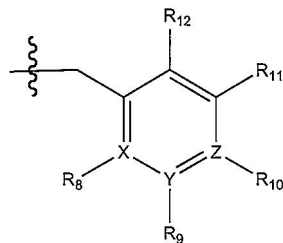
[0287] 2. E는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

[0288] 3. F는 알킬(예를 들면, 이소부틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-2-일, 1,2,4-트리아졸릴), 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일), 아미노(예를 들면, -NH₂), C₁₋₄알콕시 또는 -O-할로알킬(예를 들면, -O-CF₃)이거나;

[0289] (b) R₃은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

[0290] (c) R₃은 화학식 II의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

[0291] 화학식 A



[0292]

[0293] [상기 식 중,

[0294] X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로겐(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로겐, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), 알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), 알킬설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, 알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

[0295] (v) R₄는 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

[0296] (vi) R₅는 H, 알킬, 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸), 헤테로아릴, 아릴, p-벤질아릴(예를 들면, 비페닐-4-일메틸)이고;

[0297] 여기서, "알크", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].

[0298] 본 발명은 하기한 바대로 화학식 II의 화합물(하기 화학식 중 어느 하나에 따른 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태임)을 더 제공한다:

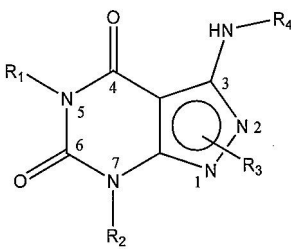
[0299] 3.1. R₁이 메틸인 화학식 II;

[0300] 3.2. G가 단일 결합 또는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)이고, J가 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 II 또는 화학식 3.1;

[0301] 3.3. G가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)인 화학식 II 또는 화학식 3.1 또는 화학식 3.2;

- [0302] 3.4. G가 메틸렌인 화학식 II 또는 화학식 3.1~3.3 중 어느 하나;
- [0303] 3.5. J가 알킬로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 II 또는 화학식 3.1~3.4 중 어느 하나;
- [0304] 3.6. J가 옥세탄-2-일, 피롤리인-3-일, 피롤리인-2-일인 화학식 II 또는 화학식 3.1~3.5 중 어느 하나;
- [0305] 3.7. J가 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 II 또는 화학식 3.1~3.5 중 어느 하나;
- [0306] 3.8. R₃이 D-E-F이고, D가 단일 결합, 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴알킬렌(예를 들면, -벤질렌-)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0307] 3.9. D가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0308] 3.10. R₃이 D-E-F이고, D가 메틸렌인 상기 화학식 II~3.9 중 어느 하나;
- [0309] 3.11. R₃이 D-E-F이고, D가 벤질렌인 상기 화학식 II~3.8 중 어느 하나;
- [0310] 3.12. R₃이 D-E-F이고, E가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에티닐렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)인 상기 화학식 II~3.11 중 어느 하나;
- [0311] 3.13. R₃이 D-E-F이고, E가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌 또는 에티닐렌)인 상기 화학식 II~3.12 중 어느 하나;
- [0312] 3.14. R₃이 D-E-F이고, E가 메틸렌인 상기 화학식 II~3.13 중 어느 하나;
- [0313] 3.15. R₃이 D-E-F이고, E가 에티닐렌인 상기 화학식 II~3.13 중 어느 하나;
- [0314] 3.16. R₃이 D-E-F이고, E가 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-)인 상기 화학식 II~3.12 중 어느 하나;
- [0315] 3.17. R₃이 D-E-F이고, F가 알킬(예를 들면, 이소부틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-2-일, 1,2,4-트리아졸릴), 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일), 아미노(예를 들면, -NH₂), C₁₋₄알콕시 또는 -O-할로알킬(예를 들면, -OCF₃)인 상기 화학식 II~3.16 중 어느 하나;
- [0316] 3.18. R₃이 D-E-F이고, F가 아릴(예를 들면, 페닐)인 상기 화학식 II~3.17 중 어느 하나;
- [0317] 3.19. R₃이 D-E-F이고, F가 페닐인 상기 화학식 II~3.18 중 어느 하나;
- [0318] 3.20. R₃이 D-E-F이고, F가 -O-알킬(예를 들면, 메톡시) 또는 -O-할로알킬(예를 들면, -OCF₃)인 상기 화학식 II~3.17 중 어느 하나;
- [0319] 3.21. R₃이 D-E-F이고, F가 메톡시인 상기 화학식 II~3.17 또는 화학식 3.20 중 어느 하나;
- [0320] 3.22. R₃이 D-E-F이고, F가 -OCF₃인 상기 화학식 II~3.17 또는 화학식 3.20 중 어느 하나;
- [0321] 3.23. R₃이 D-E-F이고, F가 -NH₂인 상기 화학식 II~3.17 중 어느 하나;
- [0322] 3.24. R₃이 D-E-F이고, F가 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일)인 상기 화학식 II~3.17 중 어느 하나;
- [0323] 3.25. R₃이 D-E-F이고, F가 피롤리딘-1-일인 상기 화학식 II~3.17 또는 화학식 3.24 중 어느 하나;
- [0324] 3.26. R₃이 D-E-F이고, F가 알킬인 상기 화학식 II~3.17 중 어느 하나;
- [0325] 3.27. F가 이소부틸인 상기 화학식 II~3.17 또는 화학식 3.26 중 어느 하나;

- [0326] 3.28. R_3 이 화학식 A의 부분이고, R_8 , R_9 , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H이고, R_{10} 이 페닐인 상기 화학식 II~3.7 중 어느 하나;
- [0327] 3.29. R_3 이 화학식 A의 부분이고, R_8 , R_9 , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H이고, R_{10} 이 피리딜 또는 티아디졸릴인 상기 화학식 II~3.7 중 어느 하나;
- [0328] 3.30. R_3 이 화학식 A의 부분이고, R_8 , R_9 , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 H이고, R_{10} 이 플루오로로 임의로 치환된 2-피리딜(예를 들면, 6-플루오로피리드-2-일)인 화학식 3.29;
- [0329] 3.31. X, Y 및 Z가 모두 C인 상기 화학식 II~3.7 또는 화학식 3.28-3.30 중 어느 하나;
- [0330] 3.32. R_4 가 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 상기 화학식 II~3.31 중 어느 하나;
- [0331] 3.33. R_4 가 페닐인 상기 화학식 II~3.32 중 어느 하나;
- [0332] 3.34. R_4 가 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일)인 상기 화학식 II~3.31 중 어느 하나;
- [0333] 3.35. R_4 가 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일인 상기 화학식 II~3.31 또는 화학식 3.34 중 어느 하나;
- [0334] 3.36. R_4 가 피롤리딘-3-일인 상기 화학식 II~3.31 또는 화학식 3.34 중 어느 하나;
- [0335] 3.37. R_5 가 H인 상기 화학식 중 어느 하나;
- [0336] 3.38. 하기 실시예 6, 12, 13 및 14의 화합물로부터 선택되는 화합물; 및/또는
- [0337] 3.39. 화합물이 예를 들면 실시예 19에 기재된 바와 같은 고정화 금속 친화도 입자 시약 PDE 분석에서 예를 들면 1 μ M 미만, 바람직하게는 25 nM 미만의 IC_{50} 로 cGMP의 포스포디에스테라제 매개(예를 들면, PDE1 매개, 특히 PDE1B 매개) 가수분해를 억제하는 상기 화학식 중 어느 하나.
- [0338] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 Q-III의 화합물이다:
- [0339] 화학식 Q-III



- [0340]
- [0341] [상기 식 중,
- [0342] (i) R_1 은 H 또는 알킬(예를 들면, 메틸)이고;
- [0343] (ii) R_2 는 알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 이소프로필, 2,2-디메틸프로필)이고;
- [0344] (iii) R_3 은 (a) D-E-F이고, 여기서
- [0345] 1. D는 단일 결합, C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 $-CH_2C_6H_4-$)이고;
- [0346] 2. E는 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페

닐렌 또는 $-C_6H_4-$, C_{1-6} 알킬아릴렌(예를 들면, $-벤질렌-$ 또는 $-CH_2C_6H_4-$), 아미노 C_{1-6} 알킬렌(예를 들면, $-CH_2N(H)-$) 또는 아미노(예를 들면, $-N(H)-$)이고;

[0347]

3. F는

[0348]

C_{1-6} 알킬(예를 들면, 이소부틸, 이소프로필),

[0349]

아릴(예를 들면, 페닐),

[0350]

C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜), 예를 들면 피리드-2-일, 이미다졸-1-일, 4-메틸이미다졸릴, 1-메틸이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-1-일,

[0351]

C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 헤테로 C_{3-8} 시클로알킬(예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐), 예를 들면 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 1-에틸피페리딘-2-일,

[0352]

아미노(예를 들면, $-NH_2$),

[0353]

C_{1-6} 알콕시, 또는

[0354]

$-O-$ 할로 C_{1-6} 알킬(예를 들면, $-O-CF_3$)이거나;

[0355]

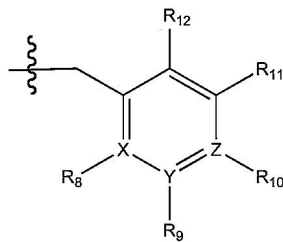
(b) R_3 은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

[0356]

(c) R_3 은 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

[0357]

화학식 A



[0358]

[0359]

[상기 식 중,

[0360]

X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R_8 , R_9 , R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 H 또는 할로겐(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R_{10} 은 할로겐, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), 알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), 알킬설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, 알콕시카르보닐(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R_8 , R_9 또는 R_{10} 은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

[0361]

(iv) R_4 는 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl), 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로 C_{3-6} 시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고;

[0362]

여기서, "알킬", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C_{1-6} 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C_{3-8} 시클로알킬을 의미한다.

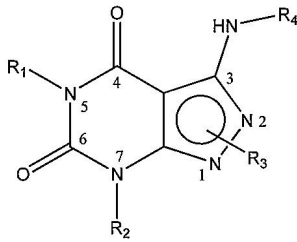
[0363]

추가 실시양태에서, 화학식 Q-III의 화합물은 R_4 가 비치환된 아릴(예를 들면, 페닐)이고, R_3 이 화학식 A의 부분일 때, R_{10} 이 5-플루오로피리드-2-일, 6-플루오로피리드-2-일, 4,6-디메틸피리드-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-

5-일 또는 1,2,4-트리아졸릴이라는 조건을 수반한다.

[0364] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 하기 화학식 III의 화합물이다:

[0365] 화학식 III



[0366]

[0367] [상기 식 중,

[0368] (i) R₁은 H 또는 알킬(예를 들면, 메틸)이고;

[0369] (ii) R₂는 알킬(예를 들면, 이소프로필, 이소부틸, 이소프로필, 2,2-디메틸프로필)이고;

[0370] (iii) R₃은 (a) D-E-F이고, 여기서

[0371] 1. D는 단일 결합, 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴알킬렌(예를 들면, 벤질렌 또는 -CH₂C₆H₄-)이고;

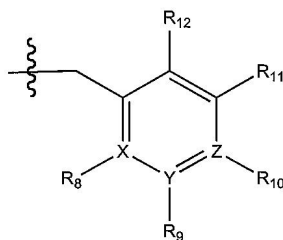
[0372] 2. E는 알킬렌(예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로프-2-인-1-일렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌 또는 -C₆H₄-), 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌- 또는 -CH₂C₆H₄-), 아미노알킬렌(예를 들면, -CH₂N(H)-) 또는 아미노(예를 들면, -N(H)-)이고;

[0373] 3. F는 알킬(예를 들면, 이소부틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-2-일, 1,2,4-트리아졸릴), 헤테로C₃₋₆시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일), 아미노(예를 들면, -NH₂), C₁₋₄알콕시 또는 -O-할로알킬(예를 들면, -O-CF₃)이거나;

[0374] (b) R₃은 치환된 헤테로아릴알킬, 예를 들면 할로알킬로 치환된 헤테로아릴알킬이거나;

[0375] (c) R₃은 화학식 I의 피라졸로 부분 상의 질소 원자 중 하나에 연결되고, 하기 화학식 A:

[0376] 화학식 A



[0377]

[0378] [상기 식 중,

[0379] X, Y 및 Z는 독립적으로 N 또는 C이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 H 또는 할로겐(예를 들면, Cl 또는 F)이고; R₁₀은 할로겐, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴, 예를 들면 피리딜(예를 들면, 피리드-2-일) 또는 예를 들면 티아디아졸릴(예를 들면, 1,2,3-티아디아졸-4-일), 디아졸릴, 트리아졸릴(예를 들면, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들면, 테트라졸-5-일), 알콕사디아졸릴(예를 들면, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸), 피라졸릴(예를 들면, 피라졸-1-일), 알킬설포닐(예를 들면, 메틸 설포닐), 아릴카르보닐(예를 들면, 벤조일) 또는 헤테로아릴카르보닐, 알콕시카르보닐

(예를 들면, 메톡시카르보닐), 아미노카르보닐; 바람직하게는 페닐 또는 피리딜, 예를 들면 2-피리딜이고; 단, X, Y 또는 X가 질소일 때, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 존재하지 않음]의 부분이고;

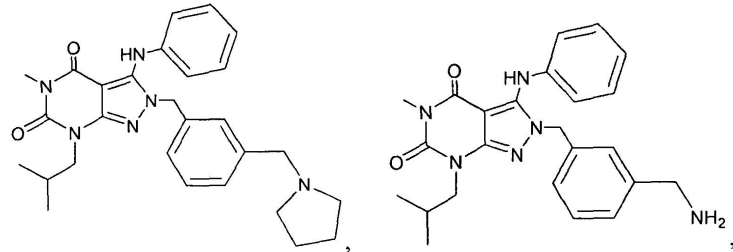
- [0380] (iv) R₄는 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고; 단, R₄가 아릴(예를 들면, 페닐)이고, R₃이 화학식 A의 부분일 때, R₁₀은 5-플루오로피리드-2-일, 6-플루오로피리드-2-일, 4,6-디메틸피리드-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일 또는 1,2,4-트리아졸일이고;
- [0381] 여기서, "알킬", "알킬", "할로알킬" 또는 "알콕시"는 C₁₋₆ 알킬을 의미하고, "시클로알킬"은 C₃₋₈시클로알킬을 의미한다].
- [0382] 본 발명은 하기한 바대로 화학식 III의 화합물을 더 제공한다:
- [0383] 4.1. R₁이 메틸인 화학식 III;
- [0384] 4.2. R₂가 C₁₋₆ 알킬인 화학식 III 또는 화학식 4.1;
- [0385] 4.3. R₂가 이소부틸, 2,2-디메틸 프로필 또는 2-메틸부틸인 화학식 III, 화학식 4.1 또는 화학식 4.2;
- [0386] 4.4. R₂가 히드록시 C₁₋₆ 알킬인 화학식 III 또는 화학식 4.1~4.3 중 어느 하나;
- [0387] 4.5. R₂가 3-히드록시-2-메틸 프로필인 화학식 III 또는 화학식 4.1~4.3 중 어느 하나;
- [0388] 4.6. R₂가 C₁₋₆ 알콕시-벤질인 화학식 III 또는 화학식 4.1;
- [0389] 4.7. R₂가 p-메톡시벤질인 화학식 4.6;
- [0390] 4.8. R₂가 C₃₋₆ 시클로알킬인 화학식 III 또는 화학식 4.1;
- [0391] 4.9. R₂가 시클로헥실 또는 시클로헥실인 화학식 4.8;
- [0392] 4.10. R₂가 C₁₋₆ 할로알킬인 화학식 III 또는 화학식 4.1;
- [0393] 4.11. R₂가 2,2,2-트리플루오로에틸인 화학식 4.10;
- [0394] 4.12. R₃이 화학식 A의 부분이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 페닐인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 중 어느 하나;
- [0395] 4.13. R₃이 화학식 A의 부분이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 피리딜 또는 티아디졸릴인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.12 중 어느 하나;
- [0396] 4.14. R₃이 화학식 A의 부분이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 2-피리딜인 화학식 III 또는 화학식 4.1~4.13 중 어느 하나;
- [0397] 4.15. R₃이 화학식 A의 부분이고, R₈, R₉, R₁₁ 및 R₁₂가 각각 H이고, R₁₀이 4,6-디메틸피리드-2-일 또는 2-피롤리닐인 화학식 III 또는 화학식 4.1~4.13 중 어느 하나;
- [0398] 4.16. X, Y 및 Z가 모두 C인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.15 중 어느 하나;
- [0399] 4.17. R₃이 D-E-F이고, D가 단일 결합, 알킬렌(예를 들면, 메틸렌) 또는 아릴알킬렌(예를 들면, -벤질-)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16 중 어느 하나;
- [0400] 4.18. R₃이 D-E-F이고, D가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.17 중 어느 하나;
- [0401] 4.19. R₃이 D-E-F이고, D가 메틸렌인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학

식 4.16~4.18 중 어느 하나;

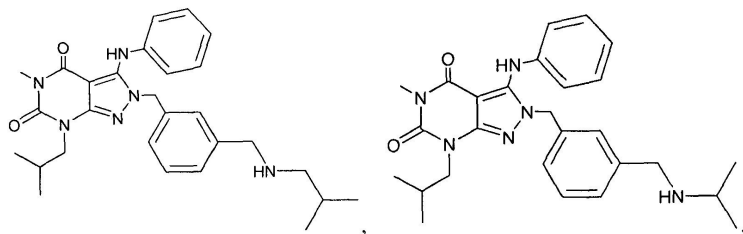
- [0402] 4.20. R_3 이 D-E-F이고, D가 벤질렌인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.16 중 어느 하나;
- [0403] 4.21. R_3 이 D-E-F이고, E가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌 또는 에틸렌), 아릴렌(예를 들면, 페닐렌), 알킬아릴렌(예를 들면, -벤질렌-), 아미노알킬렌(예를 들면, $-CH_2N(H)-$) 또는 아미노(예를 들면, $-N(H)-$)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.20 중 어느 하나;
- [0404] 4.22. R_3 이 D-E-F이고, E가 알킬렌(예를 들면, 메틸렌 또는 에틸렌)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.21 중 어느 하나;
- [0405] 4.23. R_3 이 D-E-F이고, E가 메틸렌인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.22 중 어느 하나;
- [0406] 4.24. R_3 이 D-E-F이고, E가 에틸렌인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.22 중 어느 하나;
- [0407] 4.25. R_3 이 D-E-F이고, E가 아미노알킬렌(예를 들면, $-CH_2N(H)-$)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.20 중 어느 하나;
- [0408] 4.26. R_3 이 D-E-F이고, F가 알킬(예를 들면, 이소부틸), 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-2-일, 1,2,4-트리아졸릴), 헤테로 C_{3-6} 시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일), 아민(예를 들면, $-NH_2$), 알콕시(예를 들면, 메톡시) 또는 -O-할로알킬($-OCF_3$)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 중 어느 하나;
- [0409] 4.27. R_3 이 D-E-F이고, F가 아릴(예를 들면, 페닐)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.26 중 어느 하나;
- [0410] 4.28. R_3 이 D-E-F이고, F가 페닐인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.27 중 어느 하나;
- [0411] 4.29. R_3 이 D-E-F이고, F가 알콕시(예를 들면, 메톡시) 또는 -O-할로알킬(예를 들면, $-OCF_3$)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 중 어느 하나;
- [0412] 4.30. R_3 이 D-E-F이고, F가 메톡시인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 또는 화학식 4.29 중 어느 하나;
- [0413] 4.31. R_3 이 D-E-F이고, F가 $-OCF_3$ 인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 또는 화학식 4.29 중 어느 하나;
- [0414] 4.32. R_3 이 D-E-F이고, F가 $-NH_2$ 인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 중 어느 하나;
- [0415] 4.33. R_3 이 D-E-F이고, F가 헤테로 C_{3-6} 시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-1-일)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 중 어느 하나;
- [0416] 4.34. R_3 이 D-E-F이고, F가 피롤리딘-1-일인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 또는 화학식 4.33 중 어느 하나;
- [0417] 4.35. R_3 이 D-E-F이고, F가 알킬(예를 들면, 이소부틸)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 중 어느 하나;
- [0418] 4.36. R_3 이 D-E-F이고, F가 이소부틸인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.11 또는 화학식 4.16~4.25 또는 화학식 4.35 중 어느 하나;

- [0419] 4.37. R_4 가 아릴(예를 들면, 페닐), 헤테로아릴(예를 들면, 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)이고; 단, R_4 가 아릴(예를 들면, 페닐)이고, R_3 이 화학식 A의 부분일 때, R_{10} 이 5-플루오로피리드-2-일, 6-플루오로피리드-2-일, 4,6-디메틸피리드-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일 또는 1,2,4-트리아졸릴인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.36 중 어느 하나;
- [0420] 4.38. R_4 가 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.37 중 어느 하나;
- [0421] 4.39. R_4 가 피롤리딘-3-일인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.38 중 어느 하나;
- [0422] 4.40. R_4 가 피리드-4-일, 피리드-2-일 또는 피라졸-3-일인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.37 또는 화학식 4.39 중 어느 하나;
- [0423] 4.41. R_4 가 아릴이고, 단, R_4 가 아릴(예를 들면, 페닐)이고, R_3 이 화학식 A의 부분일 때, R_{10} 이 5-플루오로피리드-2-일, 6-플루오로피리드-2-일, 4,6-디메틸피리드-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일 또는 1,2,4-트리아졸릴인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.37 또는 화학식 4.40 중 어느 하나;
- [0424] 4.42. R_4 가 페닐이고, 단, R_4 가 아릴(예를 들면, 페닐)이고, R_3 이 화학식 A의 부분일 때, R_{10} 이 5-플루오로피리드-2-일, 6-플루오로피리드-2-일, 4,6-디메틸피리드-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일 또는 1,2,4-트리아졸릴인 상기 화학식 III 중 어느 하나 또는 화학식 4.1~4.37 또는 화학식 4.40~4.41 중 어느 하나;
- [0425] 4.43. 하기 실시예 1~5 및 실시예 9~11의 화합물로부터 선택되는 화합물; 및/또는
- [0426] 4.44. 화합물이 예를 들면 실시예 19에 기재된 바와 같은 고정화 금속 친화도 입자 시약 PDE 분석에서 예를 들면 1 μ M 미만, 바람직하게는 25 nM 미만의 IC_{50} 로 cGMP의 포스포디에스테라제 매개(예를 들면, PDE1 매개, 특히 PDE1B 매개) 가수분해를 억제하는 상기 화학식 중 어느 하나.
- [0427] 본 발명은 하기한 바대로 유리 형태, 염 형태 또는 프로드럭 형태의 상기 기재된 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III의 화합물을 더 제공한다:
- [0428] 5.1. R_2 가 하나 이상의 아미노(예를 들면, $-NH_2$)로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬(예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실), 예를 들면 2-아미노시클로펜틸 또는 2-아미노시클로헥실인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III,
- [0429] 5.2. R_2 가 2-아미노시클로펜틸인 화학식 5.1;
- [0430] 5.3. R_2 가 2-아미노시클로헥실인 화학식 5.1;
- [0431] 5.4. R_2 가 2-아미노프로필인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III;
- [0432] 5.5. R_2 가 C_{1-6} 알킬(예를 들면, 메틸)로 임의로 치환된 C_{3-8} 헤테로시클로알킬(예를 들면, 피롤리딘, 예를 들면 피롤리딘-3-일), 예를 들면 1-메틸피롤리딘-3-일인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III;
- [0433] 5.6. R_2 가 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 피롤리딘(예를 들면, 피롤리딘-3-일)인 화학식 5.5;
- [0434] 5.7. R_2 가 1-메틸피롤리딘-3-일인 화학식 5.5;
- [0435] 5.8. R_2 가 C_{3-8} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬(예를 들면, 시클로프로필메틸)인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III;
- [0436] 5.9. R_2 가 시클로프로필메틸인 화학식 5.8;
- [0437] 5.10. R_4 가 하나 이상의 할로(예를 들면, F 또는 Cl), 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 아릴(예를 들면, 페닐)인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.9 중 어느 하나;

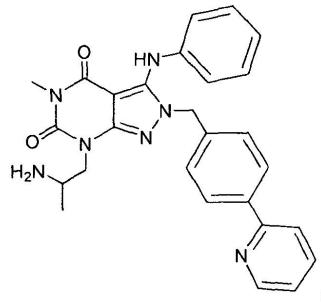
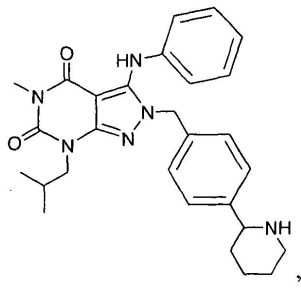
- [0438] 5.11. R₄가 하나 이상의 할로로 임의로 치환된페닐인 화학식 5.10;
- [0439] 5.12. R₄가 하나 이상의 플루오로 또는 클로로로 치환된 페닐인 화학식 5.10;
- [0440] 5.13. R₄가 하나 이상의 히드록시로 치환된 페닐인 화학식 5.10;
- [0441] 5.14. R₃이 D-E-F이고, F가 아미노인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0442] 5.15. R₃이 D-E-F이고, F가 이소프로필인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0443] 5.16. R₃이 D-E-F이고, F가 피페리디닐(예를 들면, 피페리딘-2-일)인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0444] 5.17. R₃이 D-E-F이고, F가 피롤리딘-2-일인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0445] 5.18. R₃이 D-E-F이고, F가 1-메틸피롤리딘-2-일인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0446] 5.19. R₃이 D-E-F이고, F가 1-메틸피페리딘-2-일 또는 1-에틸피페리딘-2-일인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0447] 5.20. R₃이 D-E-F이고, F가 이미다졸릴(예를 들면, 이미다졸-1-일)인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0448] 5.21. R₃이 D-E-F이고, F가 1-메틸이미다졸-2-일인 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 화학식 5.1~5.13 중 어느 하나;
- [0449] 5.22. 하기 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물:



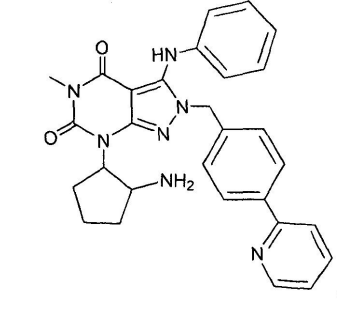
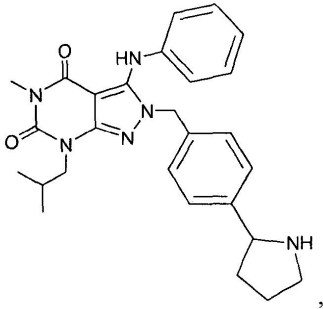
[0450]



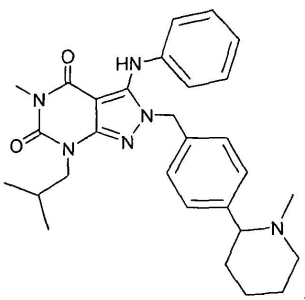
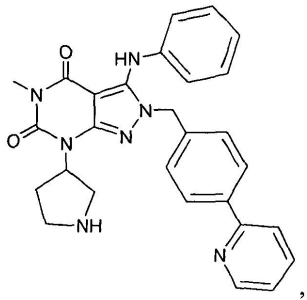
[0451]



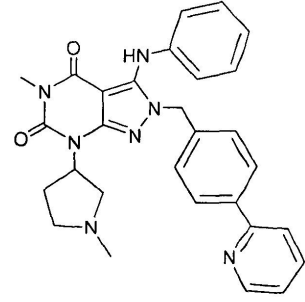
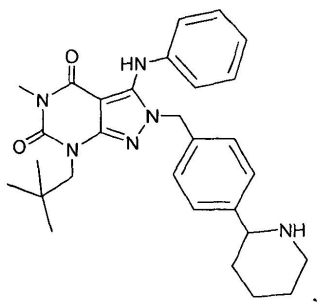
[0452]



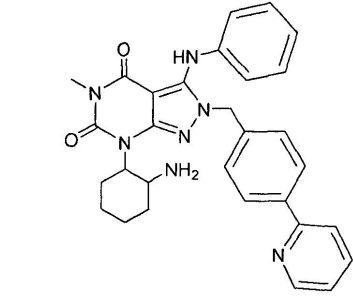
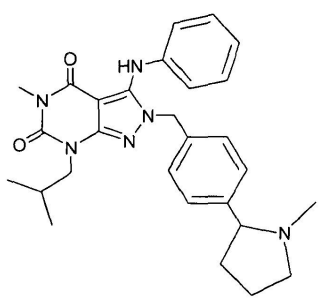
[0453]



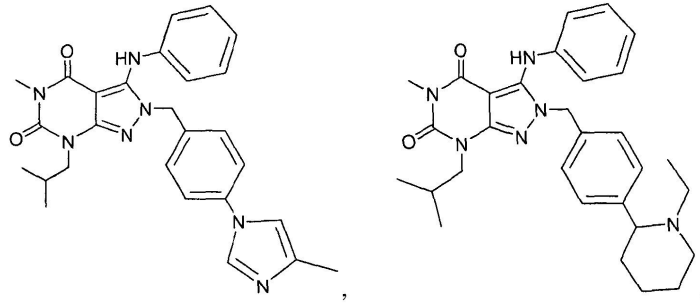
[0454]



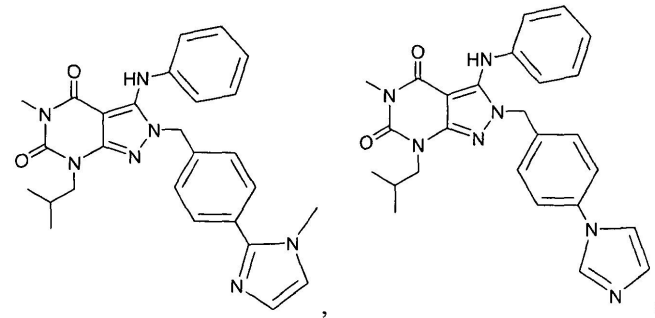
[0455]



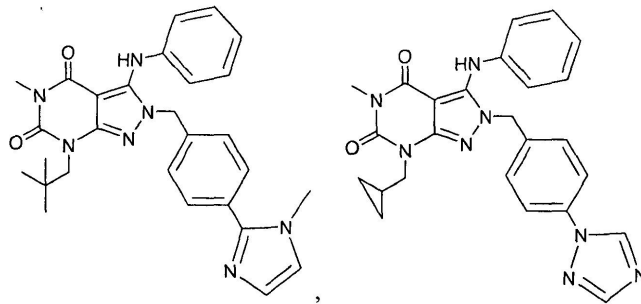
[0456]



[0457]

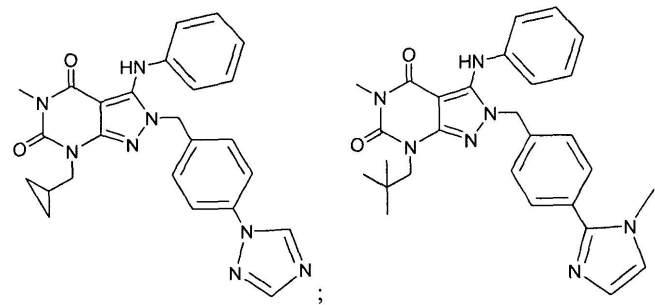


[0458]

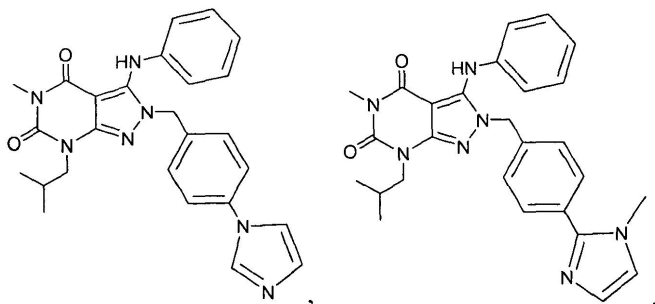


[0459]

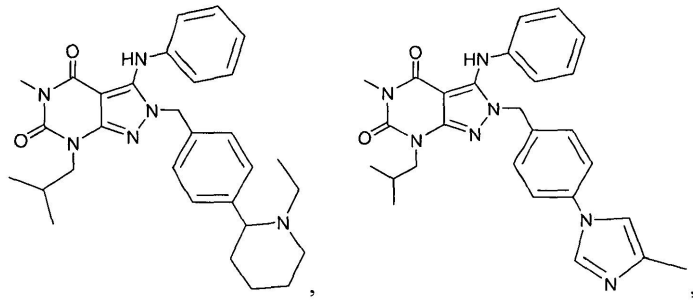
[0460] 5.23. 하기 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물:



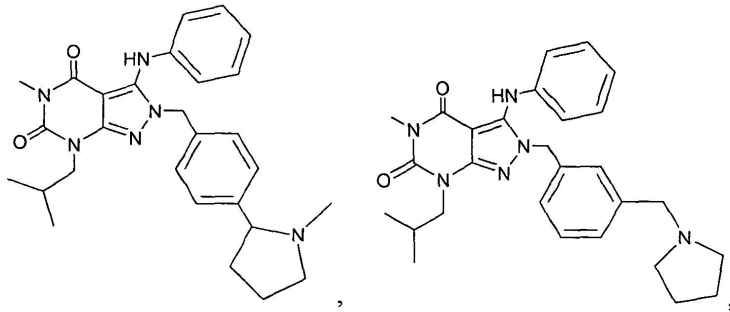
[0461]



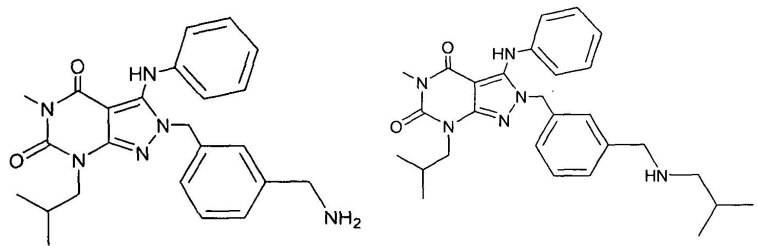
[0462]



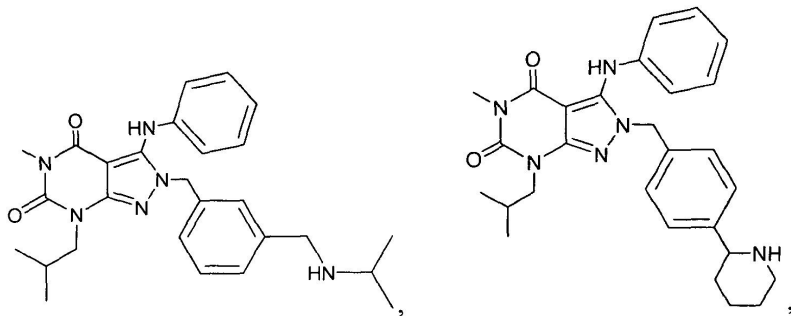
[0463]



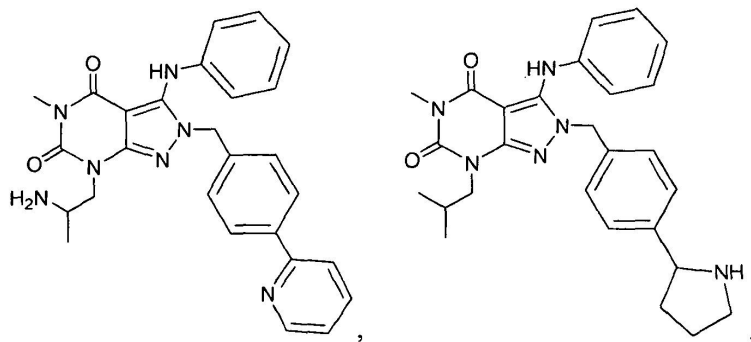
[0464]



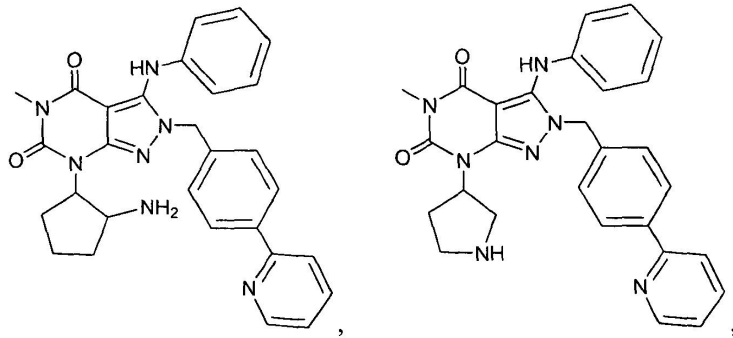
[0465]



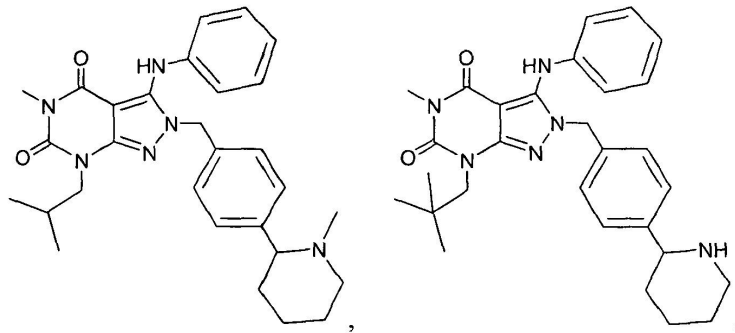
[0466]



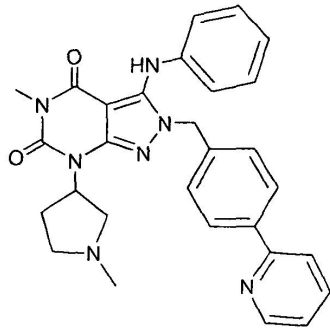
[0467]



[0468]



[0469]



[0470]

[0471] 5.24. 화합물이 예를 들면 실시예 19에 기재된 바와 같은 고정화 금속 친화도 입자 시약 PDE 분석에서 예를 들면 1 μM 미만, 바람직하게는 250 nM 미만, 바람직하게는 50 nM 미만, 더 바람직하게는 25 nM 미만의 IC_{50} 로 cGMP의 포스포디에스테라제 매개(예를 들면, PDE1 매개, 특히 PDE1B 매개) 가수분해를 억제하는 상기 화합식 중 어느 하나.

[0472] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 5.23으로부터 선택되는 화합물이다.

[0473] 문맥으로부터 달리 기재되어 있지 않거나 또는 명확하지 않은 경우, 본원의 다음의 용어는 하기의 의미를 갖는다:

[0474] (a) 본원에서 사용되는 "알킬"은 예를 들면 할로젠(예를 들면, 클로로 또는 플루오로), 히드록시 또는 카르복시로 임의로 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있고, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 선형 또는 분지형일 수 있는 포화 또는 불포화 탄화수소 부분, 바람직하게는 포화 탄화수소 부분이다.

[0475] (b) 본원에서 사용되는 "시클로알킬"은 예를 들면 할로젠(예를 들면, 클로로 또는 플루오로), 히드록시 또는 카르복시로 임의로 치환될 수 있고, 바람직하게는 3개 내지 9개의 탄소 원자를 가지며, 이들 탄소 원자 중 적어도 몇몇은 비방향족 1환형 또는 2환형 또는 가교된 환형 구조를 형성하는 포화 또는 불포화 비방향족 탄화수소 부분, 바람직하게는 포화 비방향족 탄화수소 부분이다.

[0476] (c) "헤테로시클로알킬"은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 C_{3-6} 시클로알킬을 의미한다. 헤테로시클로알킬의 예로는 옥세탄, 피롤리딘, 3,4-디히드로-2H-피롤 및 테

트라히드로-2H-피란을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0477] (d) 본원에서 사용되는 "아릴"은 예를 들면 알킬(예를 들면, 메틸), 할로젠(예를 들면, 클로로 또는 플루오로), 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 히드록시, 카르복시 또는 추가의 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들면, 비페닐 또는 피리딜페닐)로 임의로 치환된 1환형 또는 2환형 방향족 탄화수소, 바람직하게는 페닐이다.
- [0478] (e) 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 예를 들면 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록시 또는 카르복시로 임의로 치환될 수 있는, 방향족 고리를 형성하는 원자들 중 하나 이상이 탄소가 아닌 황 또는 질소인 방향족 부분, 예를 들면 피리딜 또는 티아디아졸릴이다.
- [0479] (f) 언급의 용어를 위해, 본 발명의 화합물의 피라졸로-피리미딘 코어 상의 원자는 달리 기재되지 않은 한 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III에 도시된 순번에 따라 순번을 매겼다.
- [0480] 본 발명의 화합물은 본원에서 유리 형태 또는 염 형태로, 예를 들면 산 부가염으로서 존재할 수 있는 1-치환 또는 2-치환 또는 7-(치환)-3-(임의로 헤테로)아릴아미노-[1H,2H]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 유도체, 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 및/또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 및/또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 의미한다. 달리 기재되지 않은 한 본 명세서에서, "본 발명의 화합물"이란 어구는 임의의 형태, 예를 들면 유리 또는 산 부가염 형태 또는 (화합물이 산성 치환기를 함유하는 경우) 염기 부가염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 본 발명의 화합물은 약품으로서 사용하도록 의도되고, 따라서 약학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 따라서, 예를 들면 유리 형태의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단리 또는 정제하는 경우 약학 용도에 부적합한 염도 또한 포함된다.
- [0481] 또한, 본 발명의 화합물은 몇몇 경우에 프로드럭 형태로 존재할 수 있다. 프로드럭 형태는 체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 화합물이다. 예를 들면 본 발명의 화합물이 히드록시 또는 카르복시 치환기를 함유할 때, 이 치환기는 생리학적으로 가수분해 가능한 및 허용 가능한 에스테르를 형성할 수 있다. 본원에서 사용되는 "생리학적으로 가수분해 가능한 및 허용 가능한 에스테르"는 생리학적 조건 하에 가수분해 가능하여 (히드록시 치환기를 갖는 본 발명의 화합물의 경우에) 산 또는 (카르복시 치환기를 갖는 본 발명의 화합물의 경우에) 알코올을 생성하고, 그 자체가 투여되는 용량에서 생리학적으로 용인되는 본 발명의 화합물의 에스테르를 의히한다. 따라서, 이 용어는 약학적 프로드럭 형태를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0482] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법, 본 발명의 화합물을 제조하기에 유용한 신규한 중간체 및 하기 기재된 질환 및 질병의 치료(특히 도파민 D1 수용체 신호 전달 활성의 감소를 특징으로 하는 질환, 예컨대 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 자폐증, 취약 X염색체 증후군, ADHD, 하지 불안증 증후군, 우울증, 정신분열증의 인지장애, 기면증 및 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 질환, 예컨대 여성 성기능 장애의 치료)를 위한 본 발명의 화합물의 사용 방법을 제공한다.
- [0483] 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 유리, 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭 형태의 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0484] 본 발명의 화합물의 제조 방법
- [0485] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재되고 예시된 방법, 이와 유사한 방법 및 화학 분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 방법으로는 하기 기재된 방법을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 방법에 대한 출발 물질이 상업적으로 입수가능하지 않은 경우, 이를 공지된 화합물의 합성과 유사한 또는 비슷한 기술을 이용하여 화학 분야로부터 선택되는 절차에 의해 제조할 수 있다. 본원에 인용된 모든 참조문헌은 이의 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다.
- [0486] 본 발명의 화합물은 이의 거울상이성체, 부분입체이성체 및 라세미체 및 이의 다형, 수화물, 용매화물 및 착물을 포함한다. 본 발명의 범위 내의 일부 개별 화합물은 이중 결합을 포함할 수 있다. 본 발명에서 이중 결합의 표시는 이중 결합의 E 이성체 및 Z 이성체 둘 다를 포함하는 것을 의미한다. 또한, 본 발명의 범위 내의 일부 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있다. 본 발명은 광학적으로 순수한 거울상이성체 중 어느 하나 및 거울상이성체 조합 중 어느 하나의 용도를 포함한다.
- [0487] 용점은 부정확하고, (dec)는 분해를 나타낸다. 온도는 섭씨 온도(°C)로 표시하고, 달리 기재되지 않은 한, 조각

은 실온 또는 상온, 즉 18~25℃ 범위의 온도에서 수행한다. 크로마토그래피 실리카 겔에서의 플래쉬 크로마토그래피를 의미하고, 박층 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 플레이트에서 수행한다. NMR 데이터는 내부 표준물질로서 테트라메틸실란(TMS)에 비해 주요 진단, 양성자의 델타 값으로 ppm 단위이다. 신호 형상에 대해 통상의 약어를 사용한다. 결합 상수(J)는 Hz로 표시한다. 질량 스펙트럼(MS)의 경우, 동위원소 분할에 의해 다중 질량 스펙트럼 피크가 생기는 분자에 대해 최저 질량 주요 이온을 기록한다. 용매 혼합물 조성물은 부피(%) 또는 부피비로 표시한다. NMR 스펙트럼이 복잡한 경우, 진단, 신호만을 기록한다.

[0488] 용어 및 약어:

[0489] BuLi = n-부틸리튬,

[0490] Bu^tOH = tert-부틸 알콜,

[0491] CAN = 질산암모늄세륨(IV),

[0492] DIPEA = 디이소프로필에틸아민,

[0493] DMF = N,N-디메틸포름아미드,

[0494] DMSO = 디메틸 설펍사이드,

[0495] Et₂O = 디에틸 에테르,

[0496] EtOAc = 에틸 아세테이트,

[0497] equiv. = 당량(들),

[0498] h = 시간(들),

[0499] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피,

[0500] K₂CO₃ = 탄산칼륨,

[0501] LDA = 리튬 디이소프로필아미드,

[0502] MeOH = 메탄올,

[0503] NaHCO₃ = 중탄산나트륨,

[0504] NBS = N-브로모숙신이미드

[0505] NCS = N-클로로숙신이미드

[0506] NH₄OH = 수산화암모늄,

[0507] Pd₂(dba)₃ = 트리스[디벤질리덴아세톤]디팔라듐(0)

[0508] PMB = p-메톡시벤질,

[0509] POCl₃ = 옥시염화인,

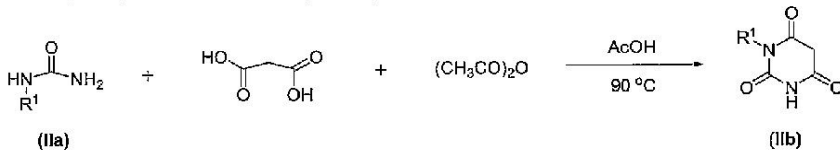
[0510] SOCl₂ = 염화티오닐,

[0511] TFA = 트리플루오로아세트산,

[0512] THF = 테트라히드로푸란.

[0513] 본 발명에서의 합성 방법을 하기 기재하였다. R 기에 대한 기호는 달리 기재되지 않은 한 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III 또는 화학식 III에 대해 상기 기재된 바와 같다.

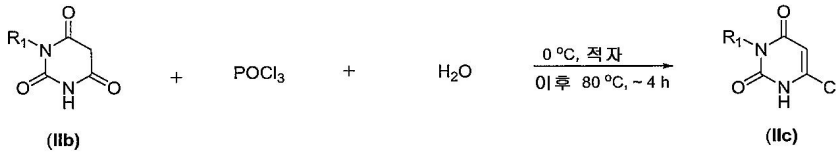
[0514] 본 발명의 양태에서, 화학식 IIa의 화합물을 디카르복실산, 아세트산 무수물 및 아세트산과 약 3 시간 동안 열로 혼합하면서 반응시킨 후, 냉각시켜 중간체 화학식 IIb의 화합물을 합성할 수 있다:



[0515]

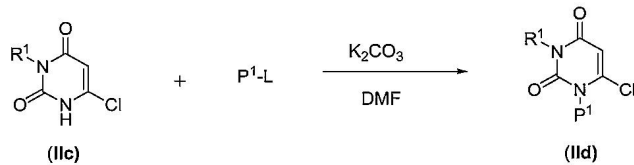
[0516] [여기서, R₁은 H 또는 C₁₋₄알킬[예를 들면, 메틸]임].

[0517] 예를 들면 화학식 IIb의 화합물을 예를 들면 염소화 화합물, 예컨대 POCl₃, 종종 소량의 물과 반응시키고 약 4 시간 동안 가열한 후, 냉각시켜 중간체 화학식 IIc의 화합물을 제조할 수 있다:



[0518]

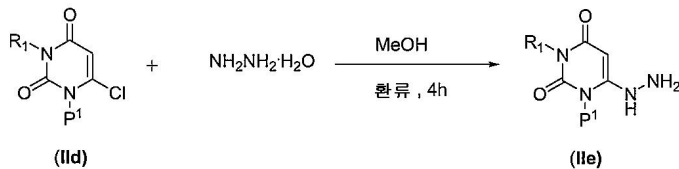
[0519] 화학식 IIc의 화합물을 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 DMF 및 염기, 예컨대 K₂CO₃ 중에 예를 들면 P¹-L 과 반응시켜 중간체 화학식 IId의 화합물을 형성할 수 있다:



[0520]

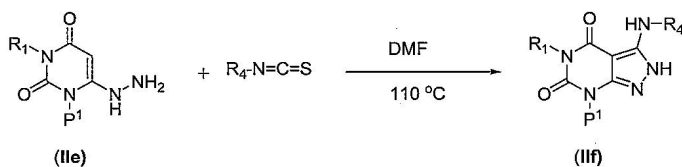
[0521] [여기서, P¹은 보호기[예를 들면, p-메톡시벤질 기(PMB)]이고; L은 이탈기, 예컨대 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트임].

[0522] 화학식 IId의 화합물을 용매, 예컨대 메탄올 중에 히드라진 또는 히드라진 수화물과 반응시키고 약 4 시간 동안 환류시킨 후, 냉각시켜 중간체 화학식 IIe의 화합물을 제조할 수 있다:



[0523]

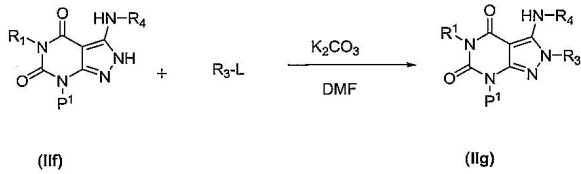
[0524] 화학식 IIe의 화합물을 용매, 예컨대 DMF 중에 예를 들면 아릴 이소티오시아네이트 또는 이소시아네이트와 반응시키고 약 2 일 동안 110 °C에서 가열한 후, 냉각시켜 중간체 화학식 IIf의 화합물을 합성할 수 있다:



[0525]

[0526] [여기서, R₄는 (헤테로)아릴 또는 (헤테로)아릴메틸[예를 들면, 페닐 또는 벤질]임].

[0527] 화학식 IIf의 화합물을 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 DMF 및 염기, 예컨대 K₂CO₃ 중에 예를 들면 R₃-L 과 반응시켜 중간체 화학식 IIg의 화합물을 형성할 수 있다:



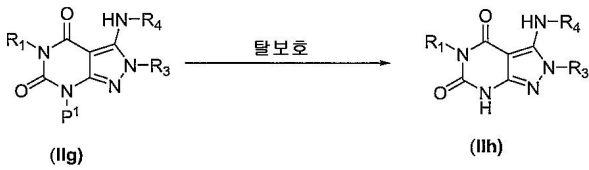
[0528]

[0529]

[여기서, R₃은 상기 정의한 바와 같고[예를 들면, -D-E-F 또는 화학식 A의 부분]; L은 이탈기, 예컨대 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트임].

[0530]

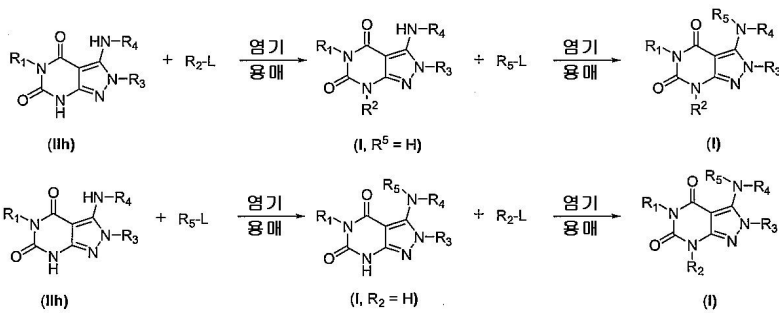
적절한 방법에 의해 보호기 P¹을 화학식 IIg의 화합물로부터 제거하여 중간체 화학식 IIh의 화합물을 합성할 수 있다. 예를 들면 P¹이 p-메톡시벤질 기인 경우, 실온에서 아니솔의 존재하에 AlCl₃에 의해 이를 제거할 수 있다:



[0531]

[0532]

화학식 IIh의 화합물을 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 DMF 및 염기, 예컨대 K₂CO₃ 중에 예를 들면 R₂-L 및/또는 R₅-L과 반응시켜 중간체 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다:



[0533]

[0534]

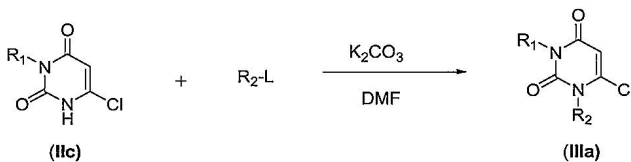
[여기서, R₂ 및 R₅는 상기 정의한 바와 같고[예를 들면, 시클로헥틸 기]; X는 이탈기, 예컨대 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트임].

[0535]

화학식 I의 화합물의 합성에 대한 대안적인 접근법이 존재한다.

[0536]

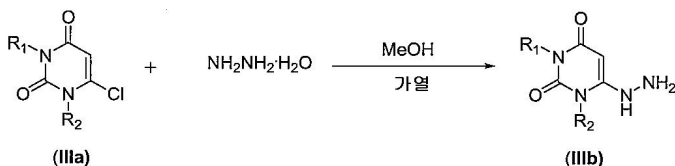
화학식 IIc의 화합물을 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 DMF 및 염기, 예컨대 K₂CO₃ 중에 예를 들면 R₂-L과 반응시켜 중간체 화학식 IIIa의 화합물을 형성할 수 있다:



[0537]

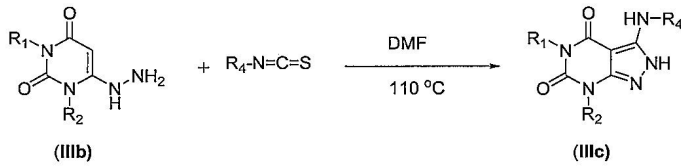
[0538]

화학식 IIIa의 화합물을 용매, 예컨대 메탄올 중에 히드라진 또는 히드라진 수화물과 반응시키고 대략 수 시간 동안 가열한 후, 냉각시켜 중간체 화학식 IIIb의 화합물을 제조할 수 있다:



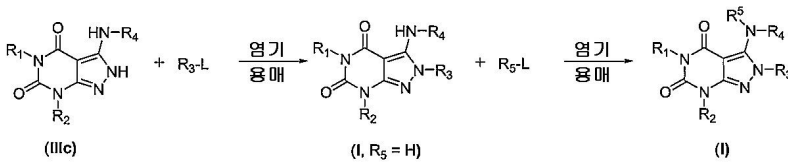
[0539]

[0540] 화학식 IIIb의 화합물을 용매, 예컨대 DMF 중에 예를 들면 아릴 이소티오시아네이트 또는 이소시아네이트와 반응시키고 110°C에서 약 2 일 동안 가열한 후, 냉각시켜 중간체 화학식 IIIc의 화합물을 합성할 수 있다:



[0541]

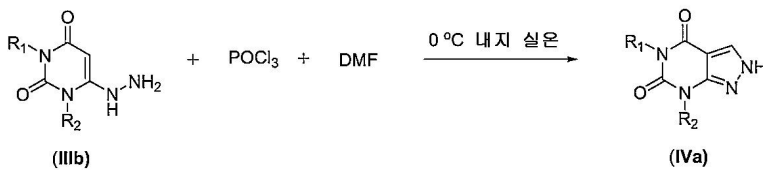
[0542] 화학식 IIIc의 화합물을 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 DMF 및 염기, 예컨대 K₂CO₃ 중에 예를 들면 R₃-L과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 얻은 화학식 I의 생성물(R₅ = H)을 염기 조건 하에 예를 들면 R₅-L과 더 반응시켜 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다:



[0543]

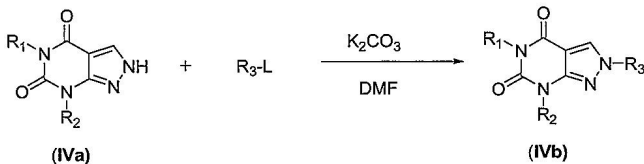
[0544] 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 제3 접근법은 하기 기재되어 있다.

[0545] 예를 들면 화학식 IIIb의 화합물을 POCl₃ 및 DMF와 반응시켜 중간체 화학식 IVa의 화합물을 형성할 수 있다:



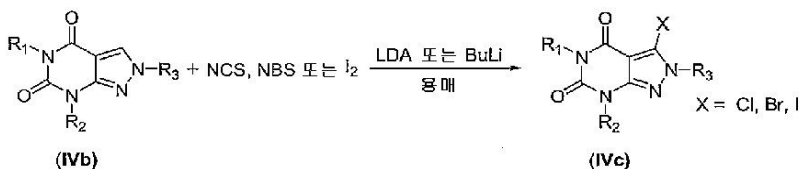
[0546]

[0547] 화학식 IVa의 화합물을 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 DMF 및 염기, 예컨대 K₂CO₃ 중에 예를 들면 R₃-L과 반응시켜 중간체 화학식 IVb의 화합물을 형성할 수 있다:



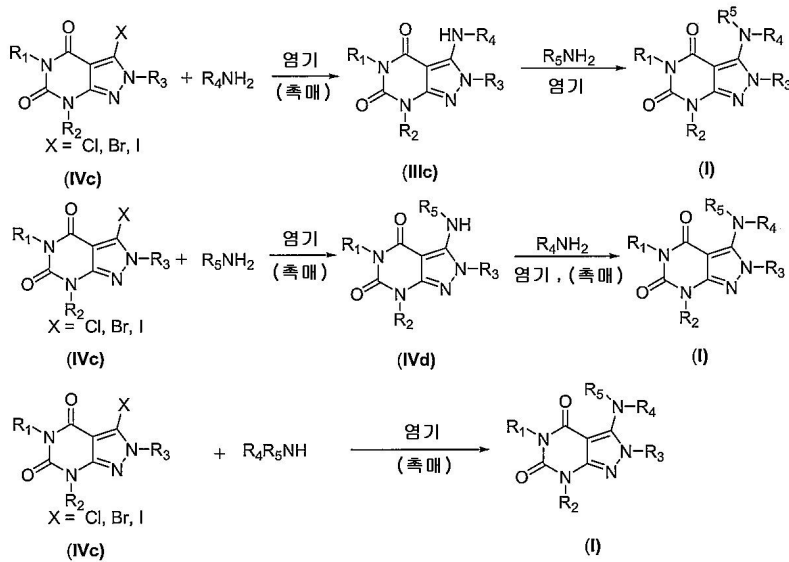
[0548]

[0549] 화학식 IVb의 화합물을 저온에서 용매, 예컨대 THF 및 염기, 예컨대 LDA 또는 BuLi 중에 예를 들면 NCS, NBS 또는 I₂와 반응시켜 중간체 화학식 IVc의 화합물을 형성할 수 있다:



[0550]

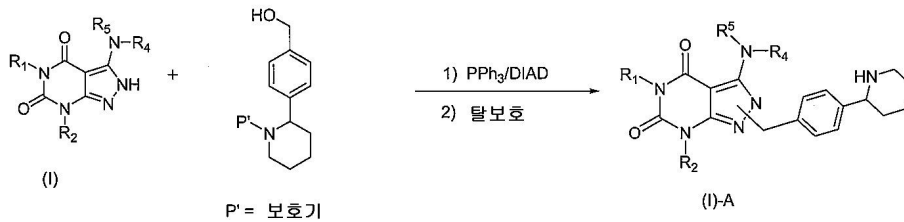
[0551] 염기 조건 하에 화학식 IVc, 화학식 IVd 또는 화학식 IIIc의 화합물의 아미노화에 의해 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 우수한 수율을 얻기 위해 적절한 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃이 필요할 수 있다:



[0552]

[0553]

또한, 중간체 화학식 I의 화합물을 예를 들면 트리페닐 포스핀의 존재하에 N-보호된 (헤테로시클로알킬)페닐)메탄올, 예를 들면 BOC-보호된 tert-부틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트와 반응시켜 본 발명의 화합물(여기서, R₃은 (헤테로시클로알킬)-벤질, 예를 들면 4-(피페리딘-2-일)벤질임)을 제조할 수 있다. 이후, 생성물을 탈보호하여 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다.



[0554]

[0555]

상기 화학식 I-A의 화합물을 환원 알킬화로 처리하여 본 발명의 화합물(여기서, R₃은 (알킬-헤테로시클로알킬)-벤질, 예를 들면 4-(1-메틸피페리딘-2-일)벤질임)을 제조할 수 있다.

[0556]

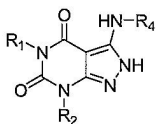
따라서, 본 발명은 예를 들면

[0557]

(i) 2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 예를 들면 염기 조건 하에 화학식 L-R₃의 화합물(여기서, L은 이탈기, 예를 들면 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트이고, R₃은 상기 기재한 바와 같고, 예를 들면 R₃은 D-E-F이거나 또는 R₃은 화학식 A의 부분임)과 반응시키는 단계[예를 들면, 2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온은 하기 화학식 IIIc의 화합물임], 및/또는

[0558]

화학식 IIIc



[0559]

[0560]

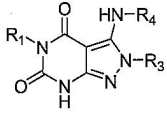
[상기 식 중, R₁, R₂ 및 R₄는 상기 정의한 바와 같거나 또는 R₂는 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III 또는 화학식 III과 관련하여 화학식 G-J를 가짐]

[0561]

(ii) 2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 예를 들면 염기 조건하에 화학식 L-R₂의 화합물(여기서, L은 이탈기, 예를 들면 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트이고, R₂는 상기 기재한 바와 같고, 예를 들면 R₂는 이소부틸, 메틸피롤리딘 또는 메틸옥세탄임)과 반응시키는 단계[예를 들면, 2H-피라졸로[3,4-

d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온은 하기 화학식 IIh의 화합물임]

[0562] 화학식 IIh



[0564] [상기 식 중, R₁, R₃ 및 R₄는 예를 들면 화학식 I과 관련하여 상기 정의한 바와 같음]

[0565] 를 포함하는 상기 기재된 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0566] 본 발명의 화합물의 사용 방법

[0567] 본 발명의 화합물은 예를 들면 환형 뉴클레오티드 합성의 유도물질, 예컨대 도파민 및 산화질소(NO)의 억제 또는 수치 감소로 인한 PDE1의 발현 증대 또는 cAMP 및 cGMP의 발현 감소의 결과로서 cAMP 및 cGMP 매개 경로의 붕괴 또는 이에 대한 손상을 특징으로 하는 질환의 치료에서 유용하다. PDE1B에 의한 cAMP 및 cGMP의 분해를 예방하여 cAMP 및 cGMP의 세포내 수치를 증가시킴으로써, 본 발명의 화합물은 환형 뉴클레오티드 합성 유도물질의 활성을 강화시킨다.

[0568] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 2.1~2.39, 3.1~3.39 또는 4.1~4.44 중 어느 하나를 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 하기의 병증 중 어느 하나 이상의 병증의 치료 방법을 제공한다:

[0569] (i) 신경퇴행성 질환; 파킨슨병, 하지 불안증, 진전증, 이상운동증, 헌팅턴병, 알츠하이머병 및 약물 유발성 운동 장애 포함;

[0570] (ii) 정신 질환; 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 양극성 장애, 불안, 수면 장애, 예를 들면 기면증, 인지 장애, 치매, 뚜렛 증후군, 자폐증, 취약 X염색체 증후군, 정신자극제 금단 증상 및 약물 중독 포함;

[0571] (iii) 순환 및 심혈관 질환; 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 울혈성 심장 질환, 고혈압, 폐 고혈압 및 성기능 장애 포함;

[0572] (iv) 호흡기 및 염증 질환; 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 알레르기 비염, 및 자가면역 및 염증 질환 포함;

[0573] (v) PDE1을 발현하는 세포에서 cAMP 및/또는 cGMP의 낮은 수치(또는 cAMP 및/또는 cGMP 신호 전달 경로의 억제)를 특징으로 하는 임의의 질환 또는 병증; 및/또는

[0574] (vi) 도파민 D1 수용체 신호 전달 활성의 감소를 특징으로 하는 임의의 질환 또는 병증.

[0575] 유사하게, 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 1.1~1.97 또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 병증(예를 들면, 하기의 병증) 중 하나 이상의 치료 방법을 제공한다:

[0576] (i) 신경퇴행성 질환; 파킨슨병, 하지 불안증, 진전증, 이상운동증, 헌팅턴병, 알츠하이머병 및 약물 유발성 운동 장애 포함;

[0577] (ii) 정신 질환; 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 양극성 장애, 불안, 수면 장애, 예를 들면 기면증, 인지 장애, 치매, 뚜렛 증후군, 자폐증, 취약 X염색체 증후군, 정신자극제 금단 증상 및 약물 중독 포함;

[0578] (iii) 순환 및 심혈관 질환; 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 울혈성 심장 질환, 고혈압, 폐 고혈압 및 성기능 장애 포함;

[0579] (iv) 호흡기 및 염증 질환; 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 알레르기 비염, 및 자가면역 및 염증 질환 포함;

[0580] (v) PDE1을 발현하는 세포에서 cAMP 및/또는 cGMP의 낮은 수치(또는 cAMP 및/또는 cGMP 신호 전달 경로의 억제)를 특징으로 하는 임의의 질환 또는 병증; 및/또는

- [0581] (vi) 도파민 D1 수용체 신호 전달 활성의 감소를 특징으로 하는 임의의 질환 또는 병증.
- [0582] 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 기면증에 대한 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 이러한 실시양태에서, PDE1 억제제는 단독 치료제로서 사용할 수 있지만, 또한 다른 활성 제제와 병용하여 또는 동시 투여의 경우 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 치료학적 유효량의
- [0583] (i) PDE1 억제제, 예를 들면 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 2.1~2.39, 3.1~3.39 또는 4.1~4.44 중 어느 하나, 및
- [0584] (ii) 예를 들면 (a) 중추 신경계 자극제-암페타민 및 암페타민 유사 화합물, 예를 들면 메틸페니데이트, 벡스트로암페타민, 메트암페타민 및 페몰린; (b) 모다피닐, (c) 항우울제, 예를 들면 3환계 항우울제(이미프라민, 데시프라민, 클로미프라민 및 프로트립틸린 포함) 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(플루오세틴 및 세르트랄린 포함); 및/또는 (d) 감마 히드록시부티레이트(GHB)로부터 선택되는 각성을 조장하거나 또는 수면을 조절하는 화합물
- [0585] 을 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 동시에, 순차로 또는 동기간에 투여하는 단계를 포함하는 기면증의 치료 방법을 더 포함한다.
- [0586] 또한, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 1.1~1.97 또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 기면증의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명은 치료학적 유효량의
- [0587] (i) PDE1 억제제, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 1.1~1.97 또는 5.1~5.24 중 어느 하나, 및
- [0588] (ii) 예를 들면 (a) 중추 신경계 자극제-암페타민 및 암페타민 유사 화합물, 예를 들면 메틸페니데이트, 벡스트로암페타민, 메트암페타민 및 페몰린; (b) 모다피닐, (c) 항우울제, 예를 들면 3환계 항우울제(이미프라민, 데시프라민, 클로미프라민 및 프로트립틸린 포함) 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(플루오세틴 및 세르트랄린 포함); 및/또는 (d) 감마 히드록시부티레이트(GHB)로부터 선택되는 각성을 조장하거나 또는 수면을 조절하는 화합물
- [0589] 을 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 동시에, 순차로 또는 동기간에 투여하는 단계를 포함하는 기면증의 치료 방법을 더 포함한다.
- [0590] 다른 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 2.1~2.39, 3.1~3.39 또는 4.1~4.44 중 어느 하나를 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 병증의 치료 또는 예방 방법을 더 제공한다. 유사하게, 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 병증의 치료 또는 예방 방법을 위해 유효량의 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III의 화합물 또는 1.1~1.97 또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 투여할 수 있다. 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 병증으로는 여성 생기능 장애, 2차 무월경(예를 들면, 운동성 무월경, 무배란, 폐경, 폐경 증후군, 갑상선 기능 저하증), 월경전 증후군, 조산, 불임, 예를 들면 유산 반복, 불규칙 월경 주기, 비정상 자궁 출혈로 인한 불임, 골다공증, 자가면역 질환, 다발성 경화증, 전립선 비대증, 전립선암 및 갑상선 기능 저하증을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들면 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해, 자궁 내막에 미치는 효과를 통해 착상을 조장하기 위해, 그리고 임신에 대한 면역 반응 또는 낮은 프로게스테론 기능으로 인해 유산하기 쉬운 여성에서 임신 유지를 보조하기 위해 PDE1 억제제를 사용할 수 있다. 또한, 예를 들면 본원에 기재된 신규한 PDE1 억제제는 예를 들면 폐경후 여성 및 에스트로겐 유발성 자궁내막 과증식 및 암중에서 에스트로겐/에스트라디올/에스트리올 및/또는 프로게스테론/프로게스틴과 병용되어 투여되는 호르몬 대체 요법의 유효성을 증대시키는 데 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 예를 들면 번식시키고자 하는 비인간 여성 포유동물에서 성적 감수성 및/또는 발정기를 유도하기 위해 동물 번식에서 유용하다.
- [0591] 이러한 실시양태에서, PDE1 억제제를 단독 치료제로서 상기 치료 또는 예방 방법에서 사용할 수 있지만, 또한 예를 들면 호르몬 대체 요법과 관련하여 다른 활성 제제와 병용하여 또는 동시 투여의 경우 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 치료학적 유효량의
- [0592] (i) PDE1 억제제, 예를 들면 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는

2.1~2.39, 3.1~3.39 또는 4.1~4.44 중 어느 하나, 및

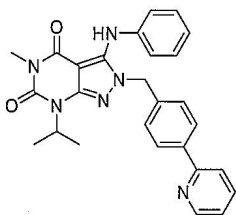
- [0593] (ii) 호르몬, 예를 들면 에스트로겐 및 에스트로겐 유사체(예를 들면, 에스트라디올, 에스트리올, 에스트라디올 에스테르) 및 프로게스테론 및 프로게스테론 유사체(예를 들면, 프로게스틴)로부터 선택되는 호르몬
- [0594] 을 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 동시에, 순차로 또는 동기간에 투여하는 단계를 포함하는 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 질병의 치료 방법을 더 제공한다.
- [0595] 다른 실시양태에서, 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 또는 1.1~1.97 또는 5.1~5.24 중 어느 하나의 PDE1 억제제를 단독 치료제로서 상기 치료 또는 예방 방법에서 사용할 수 있지만, 또한 예를 들면 호르몬 대체 요법과 관련하여 다른 활성 제제와 병용하여 또는 동시 투여의 경우 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 치료학적 유효량의
- [0596] (i) PDE1 억제제, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 Q-II 또는 화학식 Q-III 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 1.1~1.97 또는 5.1~5.24 중 어느 하나, 및
- [0597] (ii) 호르몬, 예를 들면 에스트로겐 및 에스트로겐 유사체(예를 들면, 에스트라디올, 에스트리올, 에스트라디올 에스테르) 및 프로게스테론 및 프로게스테론 유사체(예를 들면, 프로게스틴)으로부터 선택되는 호르몬
- [0598] 을 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에게 동시에, 순차로 또는 동기간에 투여하는 단계를 포함하는 프로게스테론 신호 전달의 증강에 의해 개선될 수 있는 질병의 치료 방법을 더 제공한다.
- [0599] 또한, 본 발명은 세포 또는 조직을 PDE1B 활성을 억제하기에 충분한, 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나의 양과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포 또는 조직에서 도파민 D1 세포내 신호 전달 활성을 증강 또는 강화시키는 방법을 제공한다.
- [0600] 또한, 본 발명은 세포 또는 조직을 PDE1B 활성을 억제하기에 충분한, 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나의 양과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포 또는 조직에서 프로게스테론 신호 전달 활성을 증강 또는 강화시키는 방법을 제공한다.
- [0601] 또한, 본 발명은 PDE1B(PDE1B 활성은 DARPP-32 및/또는 GluR1 AMPA 수용체의 인산화를 조절함)를 억제하기에 충분한 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 PDE1 관련 질병, 특히 PDE1B 관련 질병, 도파민 D1 수용체 세포내 신호 전달 경로 질병 또는 프로게스테론 신호 전달 경로의 증강에 의해 개선될 수 있는 질병의 치료 방법을 제공한다.
- [0602] 또한, 본 발명은
- [0603] (i) 예를 들면 임의의 방법에서 또는 상기 기재된 임의의 질환 또는 병증의 치료에서 사용하기 위한, 약품으로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 하나,
- [0604] (ii) 상기 기재된 임의의 질환 또는 병증을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나의 용도,
- [0605] (iii) 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 조합으로 또는 회합으로 포함하는 약학 조성물 및
- [0606] (iv) 상기 기재된 임의의 질환 또는 병증의 치료에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나를 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 조합으로 또는 회합으로 포함하는 약학 조성물
- [0607] 를 제공한다.

- [0608] 따라서, "치료" 및 "치료하는"이란 단어는 질환의 증상의 예방 및 치료 또는 개선 및 질환의 원인의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0609] 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나는 파킨슨병, 기면증 및 여성 성기능 장애의 치료에 특히 유용하다.
- [0610] 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 Q, 화학식 Q-I, 화학식 I, 화학식 Q-II, 화학식 II, 화학식 Q-III, 화학식 III의 화합물 또는 1.1~1.97, 2.1~2.39, 3.1~3.39, 4.1~4.44 또는 5.1~5.24 중 어느 하나는 단독 치료제로서 사용할 수 있지만, 또한 다른 활성 제제와 병용하여 또는 동시 투여의 경우 사용할 수 있다. 예를 들면 본 발명의 화합물이 D1 효능제, 예컨대 도파민의 활성을 강화시키므로, 이는 예를 들면 파킨슨병을 앓는 환자의 치료에 있어서 종래 도파민 약제, 예컨대 레보도파 및 레보도파 부가물(카르비도파, COMT 억제제, MAO-B 억제제), 도파민 효능제 및 항콜린제와 동시에, 순차로 또는 동기간에 투여할 수 있다. 또한, 예를 들면 본원에 기재된 신규한 PDE1 억제제를 또한 호르몬 대체 요법 또는 에스트로겐 유발성 자궁내막 과증식 또는 암종의 치료의 유효성을 증대시키기 위해 에스트로겐/에스트라디올/에스트리올 및/또는 프로게스테론/프로게스틴과 병용하여 투여할 수 있다.
- [0611] 본 발명을 실행하는 데 사용되는 투여량은 물론 예를 들면 치료하고자 하는 특정한 질환 또는 병증, 사용되는 특정한 본 발명의 화합물, 투여 방식 및 원하는 요법에 따라 변할 수 있다. 본 발명의 화합물을 경구로, 비경구로, 경피로 또는 흡입에 의해 임의의 적합한 경로에 의해 투여할 수 있지만, 바람직하게는 경구로 투여한다. 일반적으로, 예를 들면 상기 기재된 질환의 치료에 대한 성공적인 결과는 약 0.01 내지 2.0 mg/kg의 투여량으로 경구 투여에서 얻어진다는 것을 나타낸다. 더 큰 포유동물, 예를 들면 인간에서, 경구 투여에 대한 표시된 1일 투여량은 따라서 약 0.75 내지 150 mg 범위이고, 편리하게는 1회로 또는 2회 내지 4회 분할 용량으로, 1일마다 또는 서방형으로 투여된다. 따라서, 경구 투여에 대한 단위 제형은 예를 들면 약 0.2 내지 75 또는 150 mg, 예를 들면 약 0.2 또는 2.0 내지 50, 75 또는 100 mg의 본 발명의 화합물을 이에 대한 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함할 수 있다.
- [0612] 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 갈레노스파 의약 분야에서 공지된 종래 희석제 또는 부형제 및 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 따라서, 경구 제형은 정제, 캡슐제, 용제, 현탁제 등을 포함할 수 있다.

[0613] [실시예]

[0614] 실시예 1:

[0615] 7-이소프로필-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

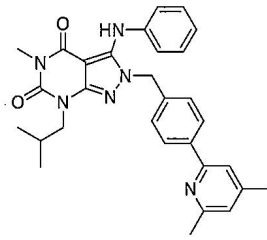


[0616]

[0617] 5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(25 mg, 0.0589 mmol), 이소프로필 요오다이드(0.0707 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.0707 mmol)를 함유하는 0.5~5 mL 반응 용기에 메틸에틸케톤(1.2 mL)을 첨가하였다. 밀봉 용기를 Biotage 마이크로파 장치에 넣고, 마이크로파 반응을 140℃에서 1 시간 동안 수행하였다. 이후, 얻은 미정제 생성물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물을 얻었다. MS (ESI) m/z 467.2 [M+H]⁺.

[0618] 실시예 2

[0619] 2-(4-(4,6-디메틸피리딘-2-일)벤질)-7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온



[0620]

[0621]

(a) 1-메틸피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온

[0622]

70℃에서 아세트산 180 ml 중의 말론산(80 g, 0.79 mol) 및 메틸우레아(50 g, 0.68 mol)의 용액에 아세트산 무수물(130 ml, 1.37 mol)을 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 90℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 에탄올 350 mL로 처리하여 황색의 고체를 침전시켰다. 고체를 에탄올리브타 재결정화하여 생성물 63.1 g을 결정질 고체(수율: 65.8%)로서 얻었다. m.p. = 131.2-133.1℃ [Lit.¹: m.p. = 130-131.5℃].

[0623]

(b) 6-클로로-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0624]

물(2.7 mL)을 0℃에서 POCl₃(95 mL) 중의 1-메틸피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온(14.2 g, 100 μmol)의 현탁액에 적가하였다. 이후, 반응 혼합물을 80℃에서 5 시간 동안 가열하였다. 생성된 갈색의 용액을 냉각시키고 POCl₃를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 MeOH로 처리하고 얻은 고체를 에탄올로부터 재결정화하여 생성물 11.5 g(수율: 71.6%)을 얻었다. m.p. = 279-282℃ (dec) [Lit.²: 280-282℃]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.10 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 12.4 (br, 1H).

[0625]

(c) 6-클로로-1-이소부틸-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0626]

무수 DMF(200 mL) 중의 6-클로로-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(3 g, 18.8 mmol), 이소부틸 요오다이드(5 mL, 43.5 mmol) 및 탄산칼륨(5.3 g, 38.4 mmol)의 혼합물을 50℃에서 8 시간 동안 가열하였다. 이소부틸 요오다이드(4.3 mL, 37.5 mmol)를 추가로 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 가열 여과 후, 여액을 감압하에 증발 건조시켰다. 얻은 오일을 추가로 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물 2.1 g(수율: 52%)을 얻었다.

[0627]

(d) 6-히드라지닐-1-이소부틸-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0628]

EtOH(8 mL) 중의 6-클로로-1-이소부틸-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(2.0 g 9.3 mmol)의 용액에 EtOH(3 mL) 중의 히드라진 1수화물(1.3 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 환류시킨 후, 냉각하였다. 다량의 AcOEt를 반응 혼합물에 첨가한 후, 냉각시키고 여과시켜 생성물 1.95 g을 황색의 고체(수율: 100%)로서 얻었다.

[0629]

(e) 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0630]

페닐 이소티오시아네이트(0.17 mL, 1.4 mmol)를 DMF(10 mL) 중의 6-히드라지닐-1-이소부틸-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(31 mg, 0.47 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 6 시간 동안 가열한 후, 증발시켜 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 추가로 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 20 mg(수율: 41%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (d, 2H), 7.16-7.43 (m, 5H), 7.61 (s, 1H). MS (FAB) m/z 314.3 [M+H]⁺.

[0631]

(f) 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0632]

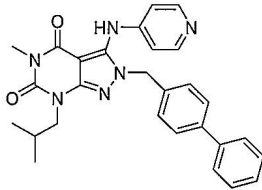
아세톤(2.5 mL) 중의 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(12.0 mg, 0.0383 mmol), 2-(4-(브로모메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.0383 mmol) 및 탄산칼륨(5.3 mg, 0.0383 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 직접 크로마토그래피로 정제하여 생성물 7.0 mg을 백색의 고체(수율: 38.0%)로서 얻었다. MS (ESI) m/z 530.3 [M+H]⁺.

[0633] (g) 2-(4-(4,6-디메틸피리딘-2-일)벤질)-7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0634] 디옥산(350 mL) 중의 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(41 mg, 0.077 mmol), 2-브로모-4,6-디메틸피리딘(14.3 mg, 0.077), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(3 mg) 및 1M NaHCO₃ 수용액(116 μl)의 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 0.45 μm 마이크로필터를 통해 여과시킨 후, 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 백색의 분말로서 얻었다. MS (ESI) m/z 509.2 [M+H]⁺

[0635] 실시예 3

[0636] 2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-3-(피리딘-4-일아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온



[0637] (a) 7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0639] IPA-드라이 아이스 욕을 냉각시키면서 무수 DMF(200 mL) 중의 6-히드라지닐-1-(4-메톡시벤질)-3-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(4.0 g, 14.5 mmol)의 용액에 POCl₃(16 mL)를 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 감압하에 제거하고 잔류물을 냉수로 매우 조심스럽게 처리하였다. 생성된 침전물을 여과시키고 물로 세척하여 순수한 생성물을 백색의 고체(3.74 g, 수율: 90%)로서 얻었다. MS (ESI) m/z 287.1 [M+H]⁺.

[0640] (b) 2-(비페닐-4-일메틸)-7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0641] DMF(25 mL) 중의 7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(1 g, 3.49 mmol), 비페닐메틸 브로마이드(0.91 g, 3.67 mmol) 및 K₂CO₃(1.45 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 물(100 mL)로 희석시킨 후, CH₂Cl₂로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 물로 2회 세척하고 증발 건조시켜 미정제 생성물 1.6 g을 얻었다. MS (ESI) m/z 453.2 [M+H]⁺.

[0642] (c) 2-(비페닐-4-일메틸)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0643] CH₂Cl₂(90 mL) 중의 2-(비페닐-4-일메틸)-7-(4-메톡시벤질)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온의 용액에 TFA(10 mL)를 실온에서 천천히 첨가한 후, 트리플루오로메탄설폰산(4 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고 0°C에서 차가운 미리 희석된 수산화암모늄(NH₃ 함량, 7%)을 첨가하여 얻은 잔류물을 염기성으로 만들었다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과시켰다. 여액을 증발 건조시켜 미정제 생성물을 거의 정량적 수율로 얻었다. MS (ESI) m/z 333.1 [M+H]⁺.

[0644] (d) 2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0645] 2-(비페닐-4-일메틸)-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(800 mg, 2.41 mmol), 이소부틸 요오다이드(556 μl, 4.81 mmol) 및 K₂CO₃(666 mg, 4.81 mmol)를 함유하는 20 mL 반응 용기에 메틸에틸케톤(20 mL)을 첨가하였다. 밀봉 용기를 Biotage 마이크로파 장치에 넣고, 마이크로파 반응을 140°C에서 1 시간 동안 수행하였다. 일상적인 후처리 후, 생성물 800 mg을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 389.2 [M+H]⁺.

[0646] (e) 2-(비페닐-4-일메틸)-3-요오도-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0647] 2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(203 mg, 0.523 mmol)을 무수 THF(5 mL) 중에 용해시킨 후, -78°C로 냉각시켰다. THF(600 μl) 중의 LDA 1.8 M 용액을 -78°C에서 격렬히

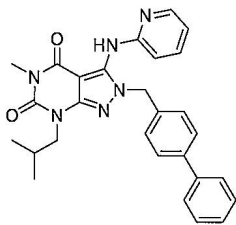
교반시키면서 적가하고 THF 중의 요오드(160 mg, 0.63 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 수 시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온시킨 후 켄칭하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액에 부은 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염화칼륨 수용액(1 M), 물로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감소된 진공 하에 제거하여 미정제 생성물을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 515.1 [M+H]⁺.

[0648] (f) 2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-3-(피리미딘-4-일아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0649] 2-(비페닐-4-일메틸)-3-요오도-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(13.6 mg, 0.026 mmol)을 무수의 탈기된 THF 중에 용해시킨 후, 4-피리딜 아민(13 mg, 0.132 mmol), Pd₂(dba)₃(12 mg, 0.013 mmol) 및 크산포스(Xantphos)(9 mg, 0.016 mmol)를 첨가한 후, ^tBuOK(7.5 mg, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 150℃에서 40 분 동안 가열하였다. 냉각시키고 여과시킨 후, 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다. MS (ESI) m/z 481.2 [M+H]⁺.

[0650] 실시예 4

[0651] 2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-3-(피리딘-2-일아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

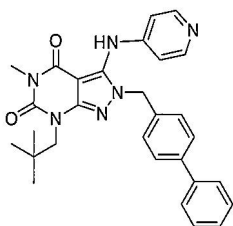


[0652]

[0653] 합성 방법은 실시예 3과 유사하고, 2-(비페닐-4-일메틸)-3-요오도-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 대신에 2-(비페닐-4-일메틸)-3-클로로-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 사용하고, 단계 (f)에서 4-피리딜 아민 대신에 2-피리딜 아민을 첨가하였다. MS (ESI) m/z 481.2 [M+H]⁺.

[0654] 실시예 5

[0655] 2-(비페닐-4-일메틸)-5-메틸-7-네오펜틸-3-(피리딘-4-일아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

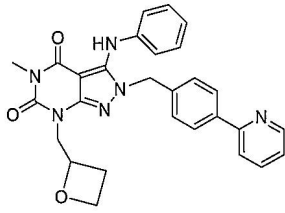


[0656]

[0657] 아세톤(0.6 mL) 중의 5-메틸-7-네오펜틸-3-(피리딘-4-일아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(20 mg, 0.061 mmol), p-비페닐메틸 브로마이드(80 mg, 0.31 mmol) 및 탄산칼륨(8.5 mg, 0.061 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 495.2 [M+H]⁺.

[0658] 실시예 6

[0659] 5-메틸-7-(옥세탄-2-일메틸)-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

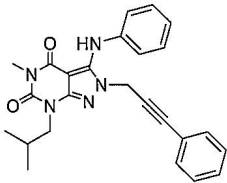


[0660]

[0661] 합성 방법은 실시예 1과 유사하고, 이소프로필 요오다이드 대신에 2-(요오도메틸)옥세탄을 사용하였다. MS (ESI) m/z 495.2 [M+H]⁺.

[0662] 실시예 7

[0663] 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(3-페닐프로프-2-인일)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

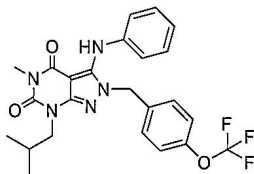


[0664]

[0665] DMF(1.5 mL) 중의 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(48.6 mg, 0.155 mmol), (3-브로모프로프-1-인일)벤젠(60.5 mg, 0.31 mmol) 및 탄산칼륨(42.8 mg, 0.31mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 0.45 μ m 마이크로필터를 통해 여과시키고 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 428.2 [M+H]⁺.

[0666] 실시예 8

[0667] 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

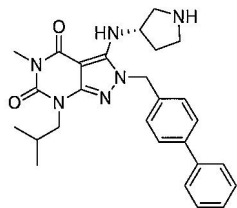


[0668]

[0669] 합성 방법은 실시예 7과 유사하고, (3-브로모프로프-1-인일)벤젠 대신에 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하였다. MS (ESI) m/z 488.1 [M+H]⁺.

[0670] 실시예 9

[0671] (S)-2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-3-(피롤리딘-3-일아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온



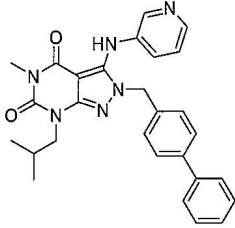
[0672]

[0673] 2-(비페닐-4-일메틸)-3-클로로-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(25 mg, 0.056 mmol)을 무수의 탈기된 THF 중에 용해시킨 후, (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(64 mg, 0.34 mmol), Pd₂(dba)₃(25 mg, 0.026 mmol) 및 크산포스(16 mg, 0.026 mmol)를 첨가한 후, ^tBuOK(7.5 mg, 0.067

mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 130℃에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석한 후, 탄산나트륨 수용액으로 3회 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂(v/v) 중의 50% TFA로 실온에서 6 시간 동안 처리하였다. TFA 및 용매를 증발시켜 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 얻었다. MS (ESI) m/z 473.2 [M+H]⁺.

[0674] 실시예 10

[0675] 2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-3-(피리딘-3-일아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

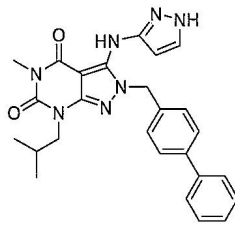


[0676]

[0677] 합성 방법은 실시예 3과 유사하고, 2-(비페닐-4-일메틸)-3-요오도-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 대신에 2-(비페닐-4-일메틸)-3-클로로-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 사용하고, 4-피리딜 아민 대신에 3-피리딜 아민을 첨가하였다. MS (ESI) m/z 481.2 [M+H]⁺.

[0678] 실시예 11

[0679] 3-(1H-피라졸-3-일아미노)-2-(비페닐-4-일메틸)-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

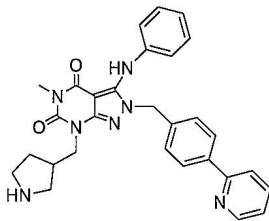


[0680]

[0681] 합성 방법은 실시예 3과 유사하고, 2-(비페닐-4-일메틸)-3-요오도-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온 대신에 2-(비페닐-4-일메틸)-3-클로로-7-이소부틸-5-메틸-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 사용하고, 4-피리딜 아민 대신에 1H-피라졸-3-아민을 첨가하였다. MS (ESI) m/z 470.2 [M+H]⁺.

[0682] 실시예 12

[0683] 5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-7-(피롤리딘-3-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

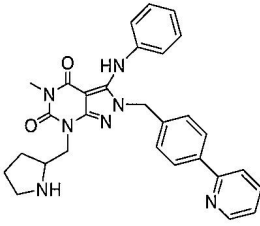


[0684]

[0685] 합성 방법은 실시예 1과 유사하고, 이소프로필 요오다이드 대신에 tert-부틸 3-(브로모메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하였다. 이후, 얻은 생성물을 실온에서 CH₂Cl₂ 중의 50% TFA로 처리하여 탈보호화하여 최종 생성물을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 508.2 [M+H]⁺.

[0686] 실시예 13

[0687] 5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-7-(피롤리딘-2-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

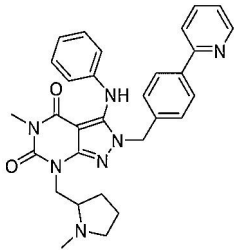


[0688]

[0689] 합성 방법은 실시예 12와 유사하고, tert-부틸 3-(브로모메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 2-(브로모메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하였다. MS (ESI) m/z 508.2 [M+H]⁺.

[0690] 실시예 14

[0691] 5-메틸-7-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

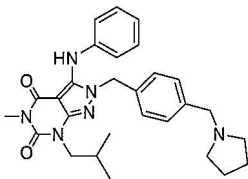


[0692]

[0693] 5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)벤질)-7-(피롤리딘-2-일메틸)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온을 CH₃OH(200 mL) 중에 용해시킨 후, 37% 로폼알데하이드(2.3 μl)를 실온에서 첨가하였다. 5 분 후, CH₃OH(100 mL) 중의 NaBH₃CN(1.8 mg, 0.028 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반 하였다. 상기 혼합물을 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 522.3 [M+H]⁺.

[0694] 실시예 15

[0695] 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온



[0696]

[0697] (a) 2-(4-(브로모메틸)벤질)-7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

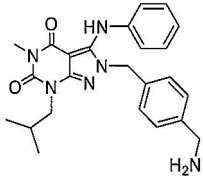
[0698] 합성 방법은 실시예 7과 유사하고, (3-브로모프로프-1-인일)벤젠 대신에 1,4-비스(브로모메틸)벤젠을 사용하였다. MS (ESI) m/z 496.2 [M+H]⁺.

[0699] (b) 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

[0700] THF 중의 2-(4-(브로모메틸)벤질)-7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(30 mg, 0.06 mmol), K₂CO₃(16 mg, 0.12 mmol) 및 피롤리딘(10 μl, 0.12 mmol)을 실온에서 2 일 동안 교반 하였다. 이후, 상기 혼합물을 HPLC로 정제하여 최종 생성물을 백색의 분말로서 얻었다. MS (ESI) m/z 487.3 [M+H]⁺.

[0701] 실시예 16

[0702] 2-(4-(아미노메틸)벤질)-7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

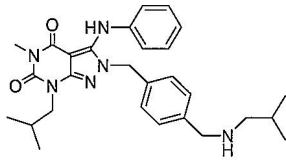


[0703]

[0704] 합성 방법은 실시예 15와 유사하고, 단계 (b)에서 피롤리딘 대신에 암모니아를 사용하였다. MS (ESI) m/z 433.2 [M+H]⁺.

[0705] 실시예 17

[0706] 7-이소부틸-2-(4-((이소부틸아미노)메틸)벤질)-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온

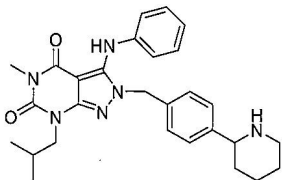


[0707]

[0708] 합성 방법은 실시예 15와 유사하고, 단계 (b)에서 피롤리딘 대신에 2-메틸프로판-1-아민을 사용하였다. MS (ESI) m/z 489.3 [M+H]⁺.

[0709] 실시예 18

[0710] 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피페리딘-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온



[0711]

[0712] (a) (4-(피페리딘-2-일)페닐)메탄올.

[0713] 무수 THF 2 ml 중의 LiAlH₄(72 mg, 1.8 mmol)의 현탁액에 0°C에서 THF 중의 메틸 4-(피페리딘-2-일)벤조에이트 히드록로라이드(250 mg, 0.98 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 0°C에서 물로 조심스럽게 퀀칭하였다. 여과시킨 후, 여액을 증발 건조시켜 미정제 생성물 187 mg을 백색의 고체로서 얻었고, 이를 다음 반응에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (ESI) m/z 192.1 [M+H]⁺.

[0714] (b) tert-부틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트.

[0715] 미정제 (4-(피페리딘-2-일)페닐)메탄올(187 mg)을 DMF 3 mL 중에 용해시킨 후, Boc 무수물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 염기성 알루미늄 클럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 200 mg을 투명한 오일로서 70% 전체 수율로 얻었다.

[0716] (c) tert-부틸 2-(4-((7-이소부틸-5-메틸-4,6-디옥소-3-(페닐아미노)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-2-일)메틸)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트.

[0717] tert-부틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(47 mg, 0.16 mmol)를 무수 THF 1 mL 중에 용해시킨 후, 트리페닐포스핀(42 mg, 0.16 mmol)를 첨가한 후, 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온(50 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78°C로 냉각시킨 후, DIAD(95%, 50 μl)를 천천히 첨가하였다. 반응을 완료시킨 후, 상기 혼합물을 염기성 알루미늄 클럼에서 정제하여 생성물

76 mg(수율: 81%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 587.3 [M+H]⁺.

[0718] (d) 7-이소부틸-5-메틸-3-(페닐아미노)-2-(4-(피페리딘-2-일)벤질)-2H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6(5H,7H)-디온.

[0719] tert-부틸 2-(4-((7-이소부틸-5-메틸-4,6-디옥소-3-(페닐아미노)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-2-일)메틸)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(76 mg)를 디클로로메탄 2 mL 중에 용해시킨 후, TFA(2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 몇 시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물 32 mg을 백색의 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 487.3 [M+H]⁺.

[0720] **실시예 19**

[0721] **IMAP 포스포디에스테라제 분석 키트를 사용한 시험관내 PDE1B 억제 평가**

[0722] 포스포디에스테라제 1B(PDE1B)는 환형 구아노신 모노포스페이트(cGMP)를 5'-구아노신 모노포스페이트(5'-GMP)로 전환시키는 칼슘/칼모듈린 의존 포스포디에스테라제 효소였다. 또한, PDE1B는 변형 cGMP 기질, 예컨대 형광 분자 cGMP-플루오레세인을 대응하는 GMP-플루오레세인으로 전환시킬 수 있었다. 예를 들면 IMAP(Molecular Devices, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재) 고정화 금속 친화도 입자 시약을 사용하여 cGMP-플루오레세인으로부터 GMP-플루오레세인의 생성을 정량화할 수 있었다.

[0723] 요약하면, IMAP 시약은 GMP-플루오레세인에서 발견되고 cGMP-플루오레세인에서 발견되지 않는 유리 5'-포스페이트에 고친화도로 결합하였다. 생성된 GMP-플루오레세인-IMAP 착체는 cGMP-플루오레세인에 비해 컷다. 대형의 저속 회전 착체와 결합된 소형 형광단을 비결합 형광단과 구별할 수 있는 데, 왜냐하면 이들이 형광하면서 방출되는 광자가 형광을 여기시키는 데 사용되는 광자와 동일한 극성을 보유하기 때문이었다.

[0724] 포스포디에스테라제 분석에서, IMAP에 결합하지 않고, 따라서 형광 편광을 거의 보유하지 않는 cGMP-플루오레세인을 GMP-플루오레세인으로 전환시키고, 이는 IMAP에 결합될 때, 형광 편광(Δmp)을 크게 증가하였다. 따라서, 포스포디에스테라제의 억제는 Δmp 가 감소하면서 검출되었다.

[0725] 효소 분석

[0726] 물질: Molecular Devices(미국 캘리포니아주 서니베일 소재)로부터 입수가능한 IMAP 시약(반응 완충액, 결합 완충액, FL-GMP 및 IMAP 비드)을 제외하고 모든 화학 물질은 Sigma-Aldrich(미국 미조리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수가능하였다.

[0727] 분석: 3',5'-시클릭-뉴클레오티드 특이적 소 뇌 포스포디에스테라제(Sigma, 미국 미조리주 세인트 루이스 소재)를 50% 글리세롤로 재구성하여 2.5 U/ml를 만들었다. 효소 1 단위는 pH 7.5 및 30°C에서 분당 3',5'-cAMP 1.0 μ mole을 5'-AMP로 가수분해시킬 것이다. 효소 1부를 반응 완충제(CaCl₂ 30 μ M, 칼모듈린(Sigma P2277) 10 U/ml, 트리스-HCl(pH 7.2) 10 mM, MgCl₂ 10 mM, 0.1% BSA, 0.05% NaN₃) 1999 부에 첨가하여 최종 농도를 1.25 mU/ml로 만들었다. 희석 효소 용액 99 μ l를 100% DMSO 중에 용해된 시험 화합물 1 μ l가 첨가된 평저 96웰 폴리 스티렌 플레이트에서 각 웰에 첨가하였다. 화합물을 혼합하고 실온에서 10 분 동안 효소와 함께 예비 항온처리 하였다.

[0728] 384웰 미량적정 플레이트에서 효소 및 억제제 혼합물 4 부와 기질 용액(0.225 μ l) 1 부를 합하여 FL-GMP 전환 반응을 개시시켰다. 암소에서 실온에서 15 분 동안 반응물을 항온처리하였다. 결합 시약(소포제의 1:1800 희석으로 보충된 결합 완충액에서 IMAP 비드의 1:400 희석) 60 μ l를 384웰 플레이트의 각 웰에 첨가하여 반응을 중지시켰다. 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 항온처리하여 IMAP 결합이 완료되게 한 후, Envision 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(PerkinElmer, 미국 코네티컷 주 웰톤 소재)에 배치시켜 형광 편광(Δmp)을 측정하였다.

[0729] Δmp 감소로 측정되는 GMP 농도 감소는 PDE 활성의 억제를 나타냈다. 0.0037 nM 내지 80,000 nM 범위의 화합물의 8 내지 16 농도의 존재하에 효소 활성을 측정한 후, 약물 농도 대 Δmp 를 플로팅하여, 비선형 회귀 소프트웨어(XLFit; IDBS, 미국 마이애미주 캠브리지 소재)를 이용하여 IC₅₀ 값을 평가하여 IC₅₀ 값을 측정하였다.

[0730] 본 발명의 화합물을 선택하고 PDE1 억제제 활성에 대해 이 분석에서 또는 유사한 분석에서 시험하였다. 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 5.22의 화합물은 일반적으로 IC₅₀ 값이 250 nM 미만인 것으로 밝혀졌다.

[0731] **실시예 16**

[0732] 암컷 랫트에서 성 반응에 미치는 PDE1 억제제 효과

[0733] 암컷 랫트에서 척추전만 반응에 미치는 PDE1 억제제의 효과를 문헌[Mani, et al., Science (2000) 287: 1053]에 기재된 바대로 측정하였다. 난소 적출되고 삽관된 야생형 랫트에 에스트로겐 2 μg 을 제공한 후, 24 시간 후 프로게스테론(2 mg), 본 발명의 PDE1 억제제(0.1 mg, 1.0 mg 또는 2.5 mg) 또는 참깨유 비히클(대조군)을 내대 뇌정맥(icv)으로 주사하였다. 수컷 랫트의 존재하에 척추전만 반응에 대해 랫트를 시험하였다. 척추전만 몫(LQ = 척추전만의 수/10회 올라탐 \times 100)에 의해 척추전만 반응을 정량화하였다. 본 발명의 화합물을 투여받는 에스트로겐 제공 암컷 랫트에 대한 LQ는 프로게스테론을 투여받는 에스트로겐 제공 랫트와 유사하고, 비히클을 투여받는 에스트로겐 제공 랫트의 경우보다 더 높은 것으로 관찰될 것이다.