

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6549040号
(P6549040)

(45) 発行日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12

請求項の数 10 (全 42 頁)

(21) 出願番号 特願2015-558185 (P2015-558185)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月17日 (2014. 2. 17)
 (65) 公表番号 特表2016-513111 (P2016-513111A)
 (43) 公表日 平成28年5月12日 (2016. 5. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/016741
 (87) 国際公開番号 W02014/127331
 (87) 国際公開日 平成26年8月21日 (2014. 8. 21)
 審査請求日 平成29年2月14日 (2017. 2. 14)
 (31) 優先権主張番号 61/765, 804
 (32) 優先日 平成25年2月17日 (2013. 2. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 507401225
 イントラセルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
 INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC.
 アメリカ合衆国10016ニューヨーク州
 ニューヨーク、イースト・トゥウェンティ
 ナインス・ストリート430番、スイート
 900
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

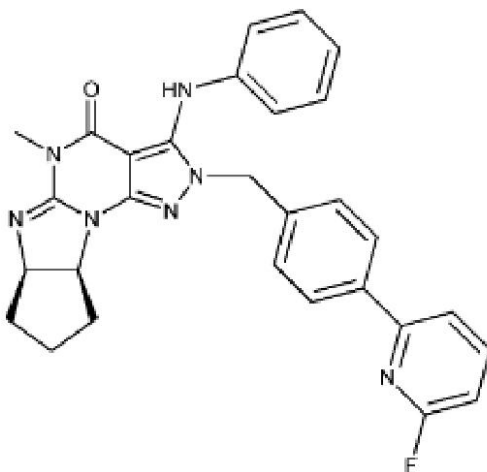
(54) 【発明の名称】 新規使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

PDE1阻害剤が、次の化合物

【化1】



10

である、PDE1阻害剤を含む、cGMP/PKG依存性シグナル伝達経路を調節することによって軽減しうる疾患または障害の処置または予防のための薬剤であって、ここで疾

20

患または障害が心肥大および心肥大により特徴付けられる高血圧からなる群から選択される、薬剤。

【請求項 2】

PDE 1 阻害剤が、cGMP / PKG (例えば心臓組織における) のホスホジエステラーゼ仲介加水分解を阻害し、ホスホジエステラーゼの阻害が心肥大を予防または処置する(例えば逆転させる)、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

PDE 1 阻害剤が PDE 1 A または PDE 1 C 阻害剤である、請求項 1 または 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

PDE 1 阻害剤が PDE 1 B 阻害剤である、請求項 1 または 2 に記載の薬剤。

【請求項 5】

心肥大の予防または処置のための、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 6】

PDE 1 阻害剤を PDE 5 阻害剤と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 7】

ホスホジエステラーゼの阻害が心肥大により特徴付けられる心血管疾患を予防または処置する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8】

ホスホジエステラーゼの阻害が心肥大により特徴付けられるうっ血性心不全を予防または処置する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 9】

ホスホジエステラーゼの阻害が心肥大により特徴付けられる肺高血圧を予防または処置する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 10】

PDE 1 阻害剤がアンギオテンシン II 受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年2月17日出願の米国仮出願番号 61 / 765,804 に基づく優先権を主張し、引用によりその内容の全体を本明細書に包含させる。

【0002】

発明の分野

本分野は、ある cGMP / PKG 仲介経路の混乱または損傷により特徴付けられる疾患または障害(例えば心臓組織における)の処置のためのホスホジエステラーゼ 1 (PDE 1) の阻害剤の投与に関する。本分野は、さらに、心血管疾患および関連障害、例えば、うっ血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および卒中の処置のためのホスホジエステラーゼ 1 (PDE 1) の阻害剤に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ホスホジエステラーゼ類(PDE)の 11 ファミリーが同定されているが、ファミリー I における PDE のみが、Ca²⁺ - カルモジュリンにより活性化され、カルシウムおよび環状ヌクレオチド(例えば cAMP および cGMP) シグナル伝達経路により仲介されることが示されている Ca²⁺ - カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ類(CaM - PDEs)である。3種の既知 CaM - PDE 遺伝子である PDE 1 A、PDE 1 B および PDE 1 C は、中枢神経系組織で発現される。PDE 1 A は脳にくまなく発現され、海馬

10

20

30

40

50

のCA1～CA3層および小脳で高レベルであり、線条体で低レベルである。PDE1Aはまた肺および心臓でも発現される。PDE1Bは主に線条体、歯状回、嗅索および小脳で発現され、その発現は、ドパミン作動性神経支配が高レベルの脳領域と相関する。

【0004】

PDE1Bは主に中枢神経系でも発現されるが、心臓でも検出され得る。PDE1Cは嗅上皮、小脳顆粒細胞、線条体、心臓および血管平滑筋で発現される。特に、ヒト心室における主PDE活性はPDE1である。そして、PDE1はヒト動脈性平滑筋細胞増殖を促進することが示されている。単球におけるcGMPにおけるその調節により、PDE1は肥大制御因子としての可能性を有する(Circ Res. 2009 November 6; 105(10): 931.)。一般に、心筋細胞、血管内皮平滑筋、線維芽細胞および運動神経にPDE1アイソフォームが豊富である。

10

【0005】

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ類は、これらの環状ヌクレオチドをそれぞれの不活性5'-リン酸(5'AMPおよび5'GMP)に加水分解することにより細胞内cAMPおよびcGMPシグナル伝達を下方制御する。cGMPは、多数の細胞機能を制御する中枢細胞内二次メッセンジャーである。心筋細胞において、cGMPは、一酸化窒素および心房ナトリウム利尿ペプチドの作用を仲介し、そのカウンターパートであるcAMPは、カテコラミンシグナル伝達を仲介する。各環状ヌクレオチドは、対応する一次標的化タンパク質キナーゼを有し、cAMPにはPKAおよびcGMPにはPKGである。PKA刺激は増強された収縮力と相関し、増殖を刺激でき、一方、PKGは心臓のブレーキとして作用し、cAMP-PKA-収縮性刺激に対抗し、肥大を阻止できる。重要なことに、これらのシグナル伝達カスケードの期間および強度が、環状ヌクレオチド類の産生だけでなく、またホスホジエステラーゼ類(PDEs)により触媒される加水分解によっても決定される。PDE制御は、かなり強力である - しばしばある環状ヌクレオチドの急性の上昇を数秒～数分でベースラインに抑制する。これはまた細胞内で区画化され、従って、特異的標的タンパク質が同じ“一般的”環状ヌクレオチドにより制御され得る。

20

【0006】

心疾患は典型的に慢性かつ進行性の疾患であり、毎年240万人を超える米国人が脂肪している。毎年約500,000例の新規心不全があり、おおよそ500万の患者が米国単独でこの疾患を有する。早期介入は、心機能の保全に最も有効である可能性がある。心疾患と関係する形態、細胞および分子リモデリングを予防ならびに逆転することが最も望ましい。心臓リスクの最も重要な指標は年齢、遺伝性因子、体重、喫煙、血圧、運動歴および糖尿病である。心臓リスクの他の指標は、典型的に血液検査を使用してアッセイされる対象の脂質プロファイルまたは心疾患または高血圧と関係するあらゆる他のバイオマーカーを含む。心臓リスクをアッセイする他の方法は、EKG負荷試験、タリウム負荷試験、EKG、CT走査、心エコー図、磁気共鳴画像法試験、非侵襲性および侵襲性動脈造影図および心臓カテーテル法を含むが、これらに限定されない。

30

【0007】

肺高血圧(PHまたはPHT)は、肺動脈、肺静脈および/または肺毛細血管の血圧上昇である。これは極めて重篤な状態であり、潜在的に息切れ、めまい、失神、運動耐容能減少、心不全、肺浮腫および死に至る。次のとおり世界保健機関により分類された5群のうちの一つであり得る。

40

WHO群I - 肺動脈性高血圧(PAH)

a. 特発性(IPAH)

b. 家族性(FPAH)

c. 他の疾患と関係する(APAH): コラーゲン血管疾患(例えば強皮症)、全身循環と肺循環の間の先天性短絡、門脈高血圧、HIV感染、薬物、毒素または他の疾患または障害。

d. 静脈または毛細血管疾患と関係する

肺動脈性高血圧は、肺に接続するおよび肺内の血管の血管収縮または拘縮を含む。これ

50

は、心臓が肺を通して血液をポンプ輸送することを困難にし、同程度に狭いパイプを水が流れることを、広いパイプと反対に困難にする。時間と共に、罹患した血管は、線維症として知られる過程において、硬くかつ厚くなる。これは、肺内の血圧をさらに上げ、血流を障害する。さらに、心臓の作業負荷増加は右心室の肥厚および拡張をもたらし、心臓が肺を通して血液をポンプ輸送する能力をさらに下げ、右心不全に至る。肺を通る血流が減るに連れて、心臓の左側が受容する血液が減る。この血液はまた正常より少ない酸素を運搬する。それゆえに、心臓の左側が、体の残りの部分に、特に身体活動性中に十分な酸素を供給するためにポンプ輸送することがさらに困難となる。

【 0 0 0 8 】

WHO群II - 左心疾患と関係する肺高血圧

10

- a. 心房性または心室性疾患
- b. 心臓弁疾患(例えば僧帽弁狭窄)

肺静脈高血圧(WHO群II)において、肺の血流に何らの閉塞がない可能性がある。その変わり、左心臓が心臓を出て体へと十分な血液をポンプにより排泄できず、肺から左心臓への静脈内への血液の貯留に至る(うっ血性心不全またはCHF)。これは、肺浮腫および胸水に至る。体液集積および肺の損傷は、低酸素症および結果としての肺動脈の血管収縮も生じ得て、従って病理は群IまたはIIIに似たものとなり得る。

【 0 0 0 9 】

WHO群III - 肺疾患および/または低酸素血症と関係する肺高血圧

20

- a. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、間質性肺疾患(ILD)
- b. 睡眠呼吸障害、肺胞低換気
- c. 高地への慢性暴露
- d. 発育性肺異常

低酸素性肺高血圧(WHO群III)において、低レベルの酸素が肺動脈の血管収縮または拘縮を起こし得る。これは、肺動脈性高血圧に類似する病態生理学に至る。

【 0 0 1 0 】

WHO群IV - 慢性血栓性および/または塞栓性疾患が原因の肺高血圧

- a. 近位または遠位肺動脈における肺塞栓症
- b. 腫瘍細胞または寄生虫のような他の問題の塞栓形成

慢性血栓塞栓性肺高血圧(WHO群IV)において、血管は血餅により遮断または狭窄される。またこれも肺動脈性高血圧と類似の病態生理学に至る。

30

【 0 0 1 1 】

WHO群V - 雑

【 0 0 1 2 】

肺高血圧の処置は極めて困難であることが証明されている。

末梢動脈の拡張により作用する降圧剤は肺脈管構造上にはしばしば無効である。例えば、カルシウムチャンネルブロッカーは、IPAHの患者の約5%にしか効かない。左心室機能は利尿剤、ベータブロッカー、ACE阻害剤などまたは僧帽弁または大動脈弁の修復/置換によりしばしば改善され得る。肺動脈性高血圧が存在するとき、処置はさらに困難であり、ライフスタイル変更を含み得て、ジゴキシン、利尿剤、経口抗凝血剤および酸素治療が一般的であるが、あまり有効ではない。肺動脈を標的とする新しい薬物は、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えばボセンタン、シタクスセンタン、アンプリセンタン)、ホスホジエステラーゼ5型阻害剤(例えばシルデナフィル、タダラフィル)、プロスタサイクリン誘導体(例えばエポプロステノール、トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト)および可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)アクティベーター(例えばシナシグアトおよびリオシグアト)を含む。PAHへの外科的手法は、右および左心房の間の連絡を測り、それにより心臓の右側の圧を軽減するが、血中低酸素レベル(低酸素症)は犠牲する心房中隔裂開術、肺移植および肺動脈内膜に添った大きな血餅を除去するための肺血栓動脈内膜切除術(PTE)を含む。心不全および急性心筋梗塞は、しばしば冠血管動脈における血栓症および/またはプラーク集積と関係する、一般的かつ重篤な状態である。

40

50

【0013】

心血管疾患または機能不全はまた典型的に骨格筋に影響すると考えられる疾患または障害とも関係し得る。このような疾患の一つはデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)であり、これは、骨格筋発達に主に影響するが、心機能不全および心筋症にも至り得る障害である。DMDは、筋ジストロフィーの劣性X染色体連鎖形態であり、男児3,600人に一人が罹患し、筋変性および最終的に死に至る。この障害は、細胞膜のジストログリカン複合体(DGC)に構造的安定性を提供する、筋肉組織内の重要な構造的成分であるタンパク質ジストロフィンをコードする、ヒトX染色体に存在するジストロフィン遺伝子の変異が原因である。両方の性別ともこの変異を担持し得るが、女性がこの疾患の徴候を示すことは稀である。

10

【0014】

DMDの患者は、X染色体連鎖ジストロフィン遺伝子の変異の結果として、タンパク質ジストロフィンを発現しない。さらに、ジストロフィン喪失は、重篤な骨格筋病態ならびに心筋症に至り、これは、うっ血性心不全および不整脈として顕在化する。機能的ジストロフィンタンパク質の不在は、神経型一酸化窒素(NO)シンターゼを含むジストロフィン関連タンパク質の発現減少および誤局在化に至ると考えら得る。nNOSシグナル伝達の混乱は、運動中の筋肉疲労および対立しない交感神経性血管収縮に至り、それにより、ジストロフィン欠損筋肉の収縮誘発損傷を増加させ得る。運動中の正常nNOSシグナル伝達の喪失は、DMDにおける重要な病原性機構で提案されている血管機能不全の中核である。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

現在、心血管疾患および障害(例えばうっ血性心疾患)および心機能不全または心筋症を生じ得る疾患および障害(例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィー)の処置の有効な方法についての要求は大きく満たされていない。心臓状態および機能不全の処置のための改善された治療組成物および方法が緊急に必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0016】

発明の要約

30

PDE1AおよびPDE1Cは心臓、血管および肺組織で豊富に発現されると考えられる。さらに、PDE1は、アテローム性動脈硬化症、心臓圧負荷ストレスおよび心不全のような慢性疾患状態ならびに硝酸薬への長期暴露に対する応答として上方制御されると考えられる。理論に縛られないが、本発明の化合物はcGMP/PKG仲介経路を調節できると考えられる。その結果、ここに開示するPDE1阻害剤は、PDE1アイソフォームが優性である体の領域、例えば、心臓、血管および肺組織において顕著な調節活性(例えばcGMPの増強)を有すると考えら得る。PDE1阻害剤は、安静時機能には相対的にわずかな影響しか有さなくてよいが、血管作動性アゴニストにより刺激された細胞における急性収縮性緊張を強力に調節する能力はむしろ維持する。

【0017】

40

例えば、PDE1は肥大型刺激により活性化された細胞における急性収縮性緊張を調節し得ると考えられる。その結果、理論に縛られないが、一つの態様において、ここに開示するPDE1阻害剤の適用または投与が、肥大型応答の予防に作用し、おそらく、存在する組織肥大を反転させると考えられる。

【0018】

理論に縛られないが、一つの態様において、選択的PDE1阻害剤、例えば、ここに記載する式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、XおよびXIの化合物が、心肥大へのcGMP/PKG関与の制御に関与し得る。先の研究により、細胞内Ca²⁺/CaM依存性シグナル伝達が、タンパク質ホスファターゼカルシニューリン、Ca²⁺/CaM依存性キナーゼII(CaMKII)のような種々のエフェクターにより、心筋細胞における不適

50

応肥大型遺伝子発現を促進することが示されている。いかなる理論にも拘束されないが、内在性cGMP/PKG依存性シグナル伝達はGq/11活性化を抑制し、Ca²⁺シグナル伝達を正常化することにより心肥大を負に制御できる可能性がある。Ca²⁺/CaMは、PDE1Aの活性化により、cGMPレベルおよびPKG活性を減少し得る。さらに、この過程は、増強された心筋細胞肥大に至り得る。さらに、心肥大中の神経液性または生体力学性ストレスによるPDE1A発現上方制御は、PDE1A活性を増強し、cGMP/PKGシグナル伝達を減弱する。従って、いかなる理論にも縛られないが、PDE1A阻害は、例えば、cGMP/PKGシグナル伝達の減弱を逆転または予防すると考えられる。それゆえに、ここに記載する好ましいPDE1阻害剤の投与は、心肥大を制御する可能性のある手段を提供し、延長線上で考えると種々の心血管疾患および障害の処置を提供する。

10

【0019】

従って、一つの態様において、本発明は、ホスホジエステラーゼI型の特異的阻害剤(例えばPDE1阻害剤、例えば、PDE1AまたはPDE1C阻害剤)(例えばここに記載する式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、Xおよび/またはXIのPDE1阻害剤)の投与による、心血管疾患および障害(例えばアテローム性動脈硬化症、肺動脈性高血圧、心筋梗塞)の処置または予防のための新規方法を提供する。

【0020】

一つの態様において、心血管疾患または障害は、高血圧、うっ血性心不全、狭心症、卒中、本態性高血圧、肺高血圧、二次性肺高血圧、孤立性収縮期高血圧、糖尿病と関係する高血圧、アテローム性動脈硬化症と関係する高血圧、腎血管高血圧、うっ血性心不全、狭心症、卒中からなる群から選択され得る。ある態様において、処置する心血管疾患または障害はcGMP/PKG依存性シグナル伝達障害と関係し得る。

20

【0021】

他の態様において、PDE1阻害剤(例えばここに記載する式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、Xおよび/またはXIのPDE1阻害剤)を、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストと組み合わせて投与し得る。本発明で使用するためのアンギオテンシンII受容体アンタゴニストの例は、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、サララシン、テルミサルタンおよびバルサルタンを含む。

30

【0022】

本発明はまた、筋ジストロフィー(例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィー)と関係する心血管疾患または障害の新規処置または予防方法も提供する。先に示したとおり、DMDは機能的ジストロフィンタンパク質の不在が原因であり、これが、神経型一酸化窒素(N₂O)シンターゼを含むジストロフィン関連タンパク質の発現減少および誤局在化をもたらす。nNOSシグナル伝達の混乱は、運動中の筋肉疲労および対立しない交感神経性血管収縮をもたらし、それにより、ジストロフィン欠損筋肉における収縮誘発損傷を増加させ得る。理論に縛られないが、運動中の正常nNOSシグナル伝達の喪失は、DMDにおける重要な病源性機構で提案されている血管機能不全の中核である。理論に縛られないが、ホスホジエステラーゼ類(例えばPDE1A、PDE1C)の阻害により(例えばここに記載する式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、Xおよび/またはXIのPDE1阻害剤の投与または使用により)、ここに記載する化合物の少なくとも1個の機構がジストロフィーの骨格および/または心臓筋肉における欠損したnNOSシグナル伝達を回避し、それにより、少なくとも、DMD患者で心臓アウトカムを潜在的に改善することが考慮される。

40

【0023】

一つの特定の態様において、本発明は、ここに記載するホスホジエステラーゼI型(PDE1阻害剤、例えば、ここに記載する式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、Xおよび/またはXIのPDE1阻害剤)の投与により軽減され得る、デュシェンヌ型筋ジストロフィーと関係する心機能不全の新規処置または予防方法を影響する。

50

【0024】

他の態様において、PDE 1 阻害剤を、ベッカー型、肢帯型、筋緊張性およびエメリ・ドレフュス型筋ジストロフィーからなる群から選択され得るタイプの筋ジストロフィーの患者に投与する。

【0025】

一つの態様において、本発明は、cGMPシグナル伝達(例えばcGMP/PKGシグナル伝達)障害と関係し得る心血管疾患または障害の処置を提供し、ここで、疾患または障害は狭心症、卒中、本態性高血圧、肺高血圧、二次性高血圧、孤立性収縮期高血圧、糖尿病と関係する高血圧、アテローム性動脈硬化症と関係する高血圧、腎血管高血圧、うっ血性心不全、狭心症、卒中、高血圧、線維症、炎症性疾患または障害、心肥大および結合組織疾患または障害(例えばマルファン症候群)から選択され得る。

10

【0026】

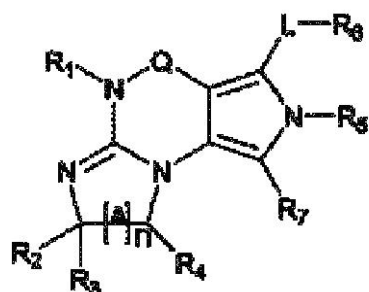
発明の詳細な記載

本発明の方法において使用するための化合物

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

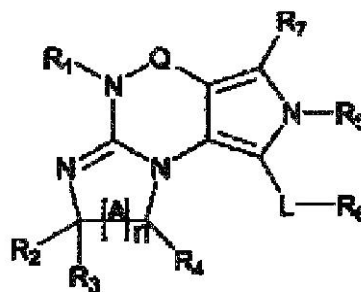
【化1】

20



式II-A

または



式II-B

30

〔式中、

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

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

(iii) R₁はHまたはC₁₋₄アルキル(例えばメチル)であり；

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

H

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

40

アリール、

ヘテロアリール、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシ、

(場合によりヘテロ)アリールC₁₋₆アルキルであるか；または

R₂およびR₃は一体となって3~6員環を形成する；

または

R₂はHであり、R₃およびR₄は一体となって、ジ-、トリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成し

(好ましいのは、R₃およびR₄が一体となってcis配置を有し、例えば、炭素担持R

50

₃ および R₄ がそれぞれ R および S 配置を有するときである) ;

または

【 0 0 2 7 】

(v) R₅ は

a) - D - E - F であって、ここで

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

E は単結合、C_{2 - 4} アルキニレン (例えば - C ≡ C -)、アリーレン (例えばフェニレン) またはヘテロアリーレン (例えばピリジレン) であり ;

F は H、

アリール (例えばフェニル)、

ヘテロアリール (例えばピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、

ハロ (例えば F、Br、Cl)、

ハロ C_{1 - 4} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、

- C(O) - R₁₅、

- N(R₁₆)(R₁₇) または

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

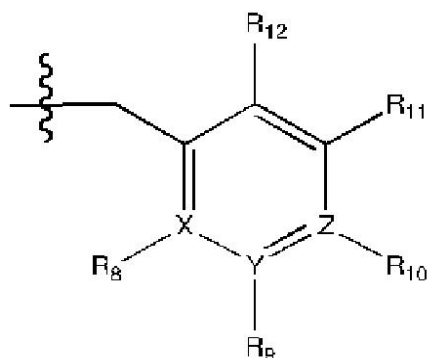
ここで、D、E および F は独立し、場合により 1 個以上のハロ (例えば F、Cl または Br)、C_{1 - 4} アルキル (例えばメチル)、ハロ C_{1 - 4} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、C_{1 - 4} アルコキシ (例えばメトキシ)、ヒドロキシ、C_{1 - 4} カルボキシまたはさらなるアリールまたはヘテロアリール (例えばビフェニルまたはピリジルフェニル) で置換されていてよく、

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

b) 例えば、ハロ C_{1 - 4} アルキルで置換されている置換ヘテロアリールアルキルであり ;

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

【 化 2 】



式A

10

20

30

40

50

の部分であり、ここで、X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり、R₁₀はハロゲン、

C₁₋₄ アルキル、

ハロC₁₋₄ アルキル(例えばトリフルオロメチル)

C₁₋₄ アルコキシ(例えばメトキシ)、

C₃₋₇ シクロアルキル、

ヘテロC₃₋₇ シクロアルキル(例えばピロリジニルまたはピペリジニル)、

C₁₋₄ ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イルまたはピリド-4-イル)またはチアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル(例えばイミダゾール-1-イル)、トリアゾリル(例えば1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル、

アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、

アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、

ヘテロアリールカルボニルまたは

アルコキシカルボニルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、独立して、場合により1個以上のC₁₋₄ アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ハロC₁₋₄ アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C₁₋₄ カルボキシ、-SHまたはさらなるアリール、ヘテロアリール(例えばビフェニルまたはピリジルフェニル)またはC₃₋₈ シクロアルキルで置換されていてよく、好ましくはR₁₀は、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい、例えば、場合によりハロまたはアルキルで置換されていてよいフェニル、ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり

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

【0028】

(vi) R₆は

H、

C₁₋₄ アルキル(例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソブチル)、

C₃₋₇ シクロアルキル(例えばシクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

ヘテロC₃₋₇ シクロアルキル(例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリド-4-イル)、

アリールC₁₋₄ アルキル(例えばベンジル)、

アリールアミノ(例えばフェニルアミノ)、

ヘテロアリールアミノ、

N,N-ジC₁₋₄ アルキルアミノ、

N,N-ジアアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリールC₁₋₄ アルキル)アミノ(例えばN-フェニル-N-(1,1'-ビフェン-4-イルメチル)アミノ)または

-N(R₁₈)(R₁₉)であり、

ここで、アリールおよびヘテロアリールは、場合により1個以上のC₁₋₄ アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ハロC₁₋₄ アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、C₁₋₄ カルボキシまたはさらなるアリール、ヘテロアリール(例えばビフェニルまたはピリジルフェニル)またはC₃₋₈ シクロアルキルで置換されていてよく；

(vii) R₇はH、C₁₋₆ アルキル(例えばメチルまたはエチル)、ハロゲン(例えばCl)

10

20

30

40

50

- 、 - N(R₁₈)(R₁₉)、ヒドロキシまたは C₁₋₆ アルコキシであり；
 (viii) n = 0 または 1 であり；
 (ix) n = 1 であるとき、A は - C(R₁₃ R₁₄) - であり、ここで、R₁₃ および R₁₄ は、独立して、H または C₁₋₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリール C₁₋₄ アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリール C₁₋₄ アルキルであるかまたは R₁₄ は R₂ または R₄ と架橋を形成でき；
 (x) R₁₅ は C₁₋₄ アルキル、ハロ C₁₋₄ アルキル、- OH または - O C₁₋₄ アルキル(例えば - O C H₃) であり；
 (xi) R₁₆ および R₁₇ は独立して H または C₁₋₄ アルキルであり；
 (xii) R₁₈ および R₁₉ は独立して

10

H、
 C₁₋₄ アルキル(例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソブチル)、
 C₃₋₈ シクロアルキル(例えばシクロヘキシルまたはシクロペンチル)、
 ヘテロ C₃₋₈ シクロアルキル(例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル)、
 アリール(例えばフェニル)または
 ヘテロアリール(例えばピリジル)であり、
 ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、場合により次の 1 個以上で置換されていてよく

ハロ(例えばフルオロフェニル、例えば、4-フルオロフェニル)、
 ヒドロキシ(例えばヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは 2-ヒ
 ドロキシフェニル)、

20

C₁₋₄ アルキル(例えばメチル)、
 ハロ C₁₋₄ アルキル(例えばトリフルオロメチル)、
 C₁₋₄ カルボキシまたは
 さらなるアリール、ヘテロアリール(例えばビフェニルまたはピリジルフェニル)または C₃₋₈ シクロアルキル、
 (xiii) R₂₀ は H、C₁₋₄ アルキルまたは C₃₋₇ シクロアルキルである。]

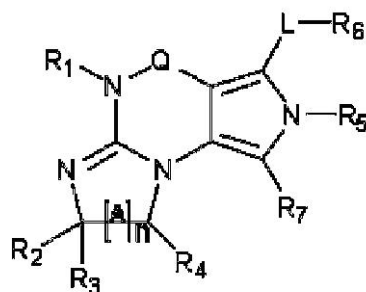
の化合物である。

【0029】

他の態様において、ここに記載する処置および予防方法で使用するための P D E 1 阻害
 剤は、遊離形態または塩形態の、式 I、例えば式 I - A および I - B

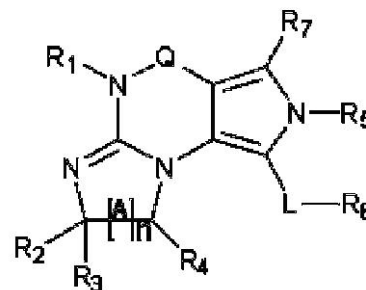
30

【化 3】



式 I - A

または



式 I - B

40

〔式中、

- (i) Q は C(=O)、C(=S)、C(=N(R₂₀)) または C H₂ であり；
 (ii) L は単結合、- N(H) -、- C H₂ -、- S -、- S(O) - または - S(O₂) - であり；
 (iii) R₁ は H または C₁₋₄ アルキル(例えばメチル)であり；
 (iv) R₄ は H または C₁₋₆ アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル)であり、R₂ および R₃ は独立して、
 H または場合によりハロまたはヒドロキシで置換されていてよい C₁₋₆ アルキル(例え

50

ばメチル、イソプロピル)(例えば R_2 および R_3 はいずれもメチルであるか、または R_2 がHであり、 R_3 がメチル、エチル、イソプロピルまたはヒドロキシエチルである)、
アリール、
ヘテロアリール、

(場合によりヘテロ)アリールアルコキシまたは

(場合によりヘテロ)アリール C_{1-6} アルキルであるか；

または

R_2 はHであり、 R_3 および R_4 は一体となって、ジ -、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し

(好ましいのは、 R_3 および R_4 が一体となって *cis* 配置を有し、例えば、炭素担持 R_3 および R_4 がそれぞれ *R* および *S* 配置を有するときである)；

【0030】

(v) R_5 は

a) - D - E - F であって、ここで

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

E は単結合、 C_{2-4} アルキニレン (例えば - C C -)、アリーレン (例えばフェニレン) またはヘテロアリーレン (例えばピリジレン) であり；

F はH、

アリール (例えばフェニル)、

ヘテロアリール (例えばピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド - 2 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)、

ハロ (例えば F、Br、Cl)、

ハロ C_{1-4} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、

- C(O) - R_{15} 、

- N(R_{16})(R_{17}) または

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

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

- メチルピロリジン - 3 - イル) であるか；または

b) 例えば、ハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキルであり；

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

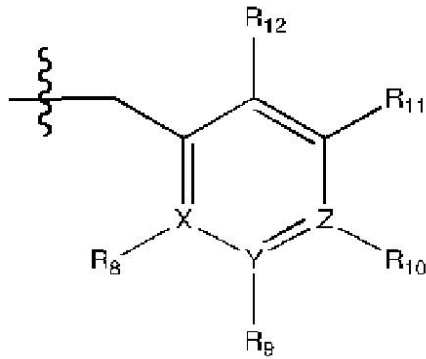
10

20

30

40

【化4】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり、 R_{10} はハロゲン、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル、

C_{1-4} ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)またはチアジアゾリル(例えば

1,2,3-チアジアゾール-4-イル))、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、

アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、

アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、

ヘテロアリールカルボニルまたは

アルコキシカルボニルであり；

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

；

【0031】

(vi) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリド-4-イル)、

アリール C_{1-4} アルキル(例えばベンジル)、

アリールアミノ(例えばフェニルアミノ)、

ヘテロアリールアミノ、

N,N-ジ C_{1-4} アルキルアミノ、

N,N-ジアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリール C_{1-4} アルキル)アミノ(例えばN-フェニル-N-(1,

1'-ビフェン-4-イルメチル)アミノ)または

-N(R_{18})(R_{19})であり；

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

ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよく；

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

(viii) $n = 0$ または1であり；

(ix) $n = 1$ であるとき、Aは-C(R_{13} R_{14})-であり、ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合により

ヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルキ

10

20

30

40

50

ルであり；

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

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

(xii) R_{18} および R_{19} は独立して H 、 C_{1-4} アルキルまたはアリール (例えばフェニル) であり、ここで、該アリールは場合により 1 個以上のハロ (例えばフルオロフェニル、例えば、4-フルオロフェニル) またはヒドロキシ (例えばヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは 2-ヒドロキシフェニル) で置換されていてよく

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

の化合物である。

10

【0032】

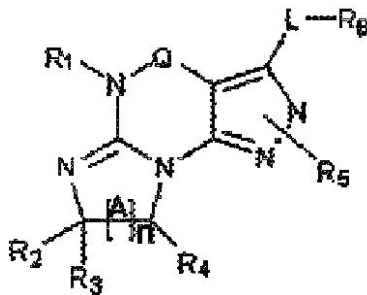
1.1 例えば、固定化金属親和性粒子試薬 PDE アッセイにおいて $1 \mu M$ 未満、好ましくは $750 nM$ 未満、より好ましくは $500 nM$ 未満、より好ましくは $50 nM$ 未満の IC_{50} で、cGMP のホスホジエステラーゼ介在 (例えば PDE 1 介在、特に PDE 1B 介在) 加水分解を阻害する、遊離形態または塩形態の前記のいずれかの式の化合物。

【0033】

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

20

【化 5】



30

式III

40

[式中、

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

(xv) L は単結合、 $-N(H)-$ 、 $-CH_2-$ であり；

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

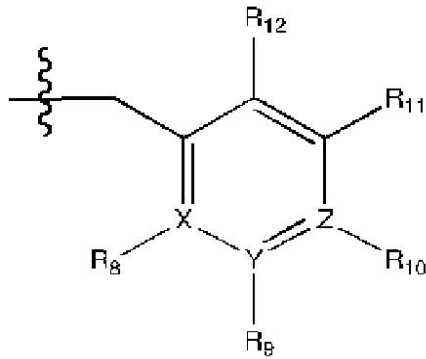
(xvii) R_4 は H または C_{1-6} アルキル (例えばメチル、イソプロピル) であり、 R_2 および R_3 は独立して；

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

50

、
 アリール、
 ヘテロアリール、
 (場合によりヘテロ)アリールアルコキシ、
 (場合によりヘテロ)アリールC₁₋₆アルキルまたは
 R₂およびR₃は一体となって3~6員環を形成する；
 または
 R₂はHであり、R₃およびR₄は一体となって、ジ-、トリ-またはテトラ-メチレン
 架橋を形成し
 (好ましいのは、R₃およびR₄が一体となってcis配置を有し、例えば、炭素担持R
 3およびR₄がそれぞれRおよびS配置を有するときである)； 10
 【0034】
 (xviii) R₅は
 d) -D-E-Fであって、ここで
 DはC₁₋₄アルキレン(例えばメチレン、エチレンまたはプロプ-2-イン-1-イレン)
 であり；
 Eは単結合、C₂₋₄アルキニレン(例えば-C≡C-)、アリーレン(例えばフェニレン)
 またはヘテロアリーレン(例えばピリジレン)であり；
 FはH、
 アリール(例えばフェニル)、 20
 ヘテロアリール(例えばピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド-2-イ
 ル、イミダゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル)、
 ハロ(例えばF、Br、Cl)、
 ハロC₁₋₄アルキル(例えばトリフルオロメチル)、
 -C(O)-R₁₅、
 -N(R₁₆)(R₁₇)、
 -S(O)₂R₂₁または
 場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃₋₇
 シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えばピロ
 リジン-3-イル)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルまたはモルホリニル)であり 30
 ；
 ここで、D、EおよびFは独立し、場合により次の1個以上で置換されていてよく：
 ハロ(例えばF、ClまたはBr)、
 C₁₋₄アルキル(例えばメチル)、
 ハロC₁₋₄アルキル(例えばトリフルオロメチル)、
 C₁₋₄アルコキシまたは
 C₁₋₄アルキル(例えば5-メチルピリド-2-イル)、
 例えば、Fは1個以上のハロ(例えば6-フルオロピリド-2-イル、5-フルオロピリ
 ド-2-イル、6-フルオロピリド-2-イル、3-フルオロピリド-2-イル、4-フ
 ルオロピリド-2-イル、4,6-ジクロロピリド-2-イル)で置換されているヘテロア
 リール、例えば、ピリジルであるか、 40
 またはFは1個以上のハロ(例えば4-フルオロフェニル)で置換されているアリール、例
 えば、フェニルであるか
 またはFは場合によりC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₃₋₇ヘテロシクロアル
 キル(例えばピロリジニル)(例えば1-メチルピロリジン-3-イル)であるか；
 または
 e) 例えば、ハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；
 f) 式IIIのピラゾロン部分の窒素に結合し、式A

【化6】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり、 R_{10} は：ハロゲン、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル、

het C_{3-7} シクロアルキル(例えばピロリジニルまたはピペリジニル)、

C_{1-4} ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)またはチアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル))、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、

アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、

アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、

ヘテロアリールカルボニルまたは

アルコキシカルボニル；

ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、独立し、場合により1個以上のハロ(例えばFまたはCl)、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、-SHで置換されていてよく；

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

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

【0035】

(xix) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリジル、例えば、ピリド-4-イル)、

アリール C_{1-4} アルキル(例えばベンジル)、

アリールアミノ(例えばフェニルアミノ)、

ヘテロアリールアミノ、

N,N-ジ C_{1-4} アルキルアミノ、

N,N-ジアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリール C_{1-4} アルキル)アミノ(例えばN-フェニル-N-(1,1'-ピフェン-4-イルメチル)アミノ)または

-N(R_{18})(R_{19})であり；

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

(xx) $n = 0$ または1であり；

(xxi) $n = 1$ であるとき、Aは $-C(R_{13}R_{14})-$ であり、ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(場合によりヘテロ)アリーール C_{1-4} アルコキシ、(場合によりヘテロ)アリーール C_{1-4} アルキルであるかまたは R_{13} または R_{14} は R_2 または R_4 と架橋を形成でき；

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

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

(xxiv) R_{18} および R_{19} は独立して

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-8} シクロアルキル、

ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル、

アリーール(例えばフェニル)または

ヘテロアリーールであり、

ここで、該アリーールまたはヘテロアリーールは場合により次の1個以上で置換されていてよく

ハロ(例えばフルオロフェニル、例えば、4-フルオロフェニル)、

ヒドロキシ(例えばヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは2-ヒドロキシフェニル)、

C_{1-6} アルキル、

ハロ C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} アルコキシ、

アリーール、

ヘテロアリーールまたは

C_{3-8} シクロアルキル；

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

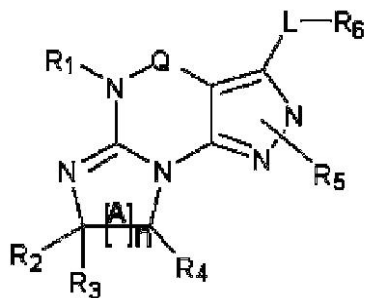
(xxvi) R_{21} は C_{1-6} アルキルである。]

の化合物を提供する。

【0036】

さらに別の他の態様において、本発明はまた、遊離形態または塩形態の、式IV

【化7】



式IV

〔式中、

10

20

30

40

50

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

または

R₂はHであり、R₃およびR₄は一体となって、ジ-、トリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成し

(好ましいのは、R₃およびR₄が一体となってcis配置を有し、例えば、炭素担持R₃およびR₄がそれぞれRおよびS配置を有するときである)；

【0037】

(v) R₅は

a) -D-E-Fであって、ここで

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

Eは単結合、C₂₋₄アルキニレン(例えば-C≡C-)、アリーレン(例えばフェニレン)またはヘテロアリーレン(例えばピリジレン)であり；

FはH、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル、ジアゾリル、トリアゾリル、例えば、ピリド-2-イル、イミダゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル)、ハロ(例えばF、Br、Cl)、ハロC₁₋₄アルキル(例えばトリフルオロメチル)、-C(O)-R₁₅、-N(R₁₆)(R₁₇)、-S(O)₂R₂₁または場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃₋₇シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル(例えばピロリジン-3-イル)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルまたはモルホリニル)であり；

ここで、D、EおよびFは独立し、場合により次の1個以上で置換されていてよく；

ハロ(例えばF、ClまたはBr)、

C₁₋₄アルキル(例えばメチル)、

ハロC₁₋₄アルキル(例えばトリフルオロメチル)、

例えば、Fはヘテロアリール、例えば、

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

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

または

b) 例えば、ハロアルキルで置換されている、置換ヘテロアリールアルキル；

c) 式IVのピラゾロ部分の窒素に結合し、式A

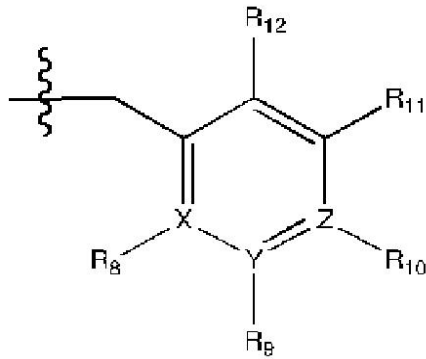
10

20

30

40

【化8】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり、 R_{10} は：ハロゲン、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル、

C_{1-4} ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)または

チアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル))、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、

アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、

アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、

ヘテロアリールカルボニルまたは

アルコキシカルボニルであり；

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

【0038】

(vi) R_6 は

H、

C_{1-4} アルキル、

C_{3-7} シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、

アリール(例えばフェニル)、

ヘテロアリール(例えばピリジル、例えば、ピリド-4-イル)、

アリール C_{1-4} アルキル(例えばベンジル)、

アリールアミノ(例えばフェニルアミノ)、

ヘテロアリールアミノ、

N,N-ジ C_{1-4} アルキルアミノ、

N,N-ジアリールアミノ、

N-アリール-N-(アリール C_{1-4} アルキル)アミノ(例えばN-フェニル-N-(1,1'-ビフェン-4-イルメチル)アミノ)または

-N(R_{18})(R_{19})であり；

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

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

(vii) $n = 0$ または 1 であり；

(viii) $n = 1$ であるとき、Aは-C(R_{13} R_{14})-であり、ここで、 R_{13} および R_{14} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アルコキシまたは(場合によりヘテロ)アリール C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

キルであり；

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

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

(xi) R_{18} および R_{19} は独立して H 、 C_{1-4} アルキルまたはアリール (例えばフェニル) であり、ここで、該アリールは場合により 1 個以上のハロ (例えばフルオロフェニル、例えば、4-フルオロフェニル) またはヒドロキシ (例えばヒドロキシフェニル、例えば、4-ヒドロキシフェニルまたは 2-ヒドロキシフェニル) で置換されていてよく

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

(xiii) R_{21} は C_{1-6} アルキルである。]

の化合物を提供する。

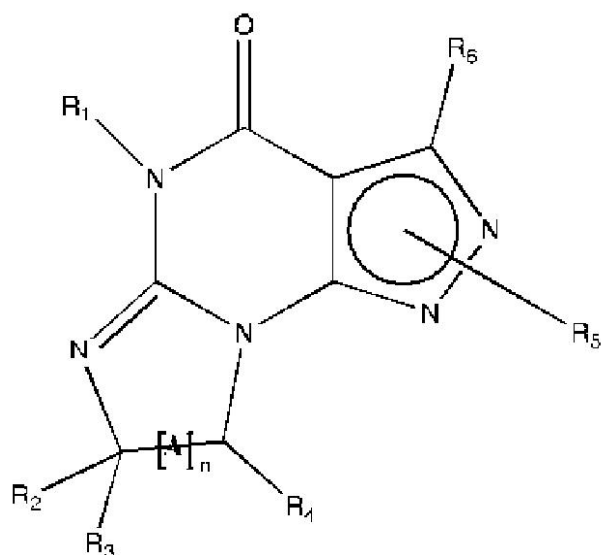
【0039】

さらに別の態様において、本発明は、出願人自身の公報のいずれかから選択され、その全体を引用により本明細書に包含させる US 2008-0188492A1、US 2010-0173878A1、US 2010-0273754A1、US 2010-0273753A1、WO 2010/065153、WO 2010/065151、WO 2010/065151、WO 2010/065149、WO 2010/065147、WO 2010/065152、WO 2011/153129、WO 2011/133224、WO 2011/153135、WO 2011/153136 および WO 2011/153138 のいずれかから選択される、ここに記載の処置および予防方法に使用するための、PDE1 阻害剤を提供する。

【0040】

さらに別の他の態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防方法で使用するための PDE1 阻害剤を提供し、それは、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体を含む遊離、塩またはプロドラッグ形態の、式 V

【化9】



式V

〔式中、

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

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

10

20

30

40

50

または

R_2 はHであり、 R_3 および R_4 は一体となって、ジ - 、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成し

(好ましいのは、 R_3 および R_4 が一体となって *c i s* 配置を有し、例えば、炭素担持 R_3 および R_4 がそれぞれ *R* および *S* 配置を有するときである) ;

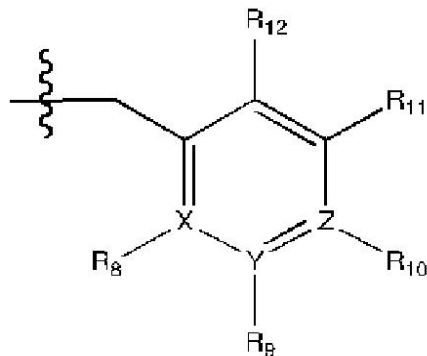
【 0 0 4 1 】

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

または

R_5 は式Vのピラゾロ部分の窒素に結合し、式A

【 化 1 0 】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは、独立して、NまたはCおよび R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり、 R_{10} はハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド - 2 - イル)またはチアジアゾリル(例えば1,2,3 - チアジアゾール - 4 - イル))、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、ヘテロアリールカルボニルまたはアルコキシカルボニルであり ;

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

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

(v) $n = 0$ または1であり ;

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

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

の化合物である。

【 0 0 4 2 】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防方法で使用するためのPDE1阻害剤を提供し、それは、遊離、塩または生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステルプロドラッグ形態の、式VI

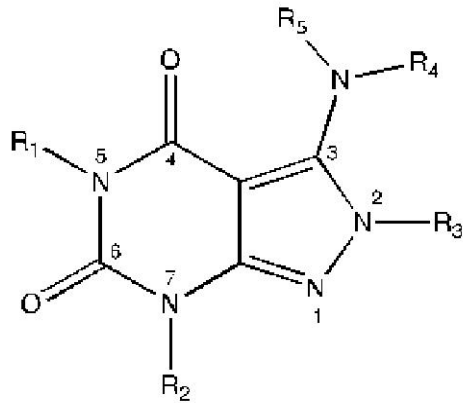
10

20

30

40

【化 1 1】

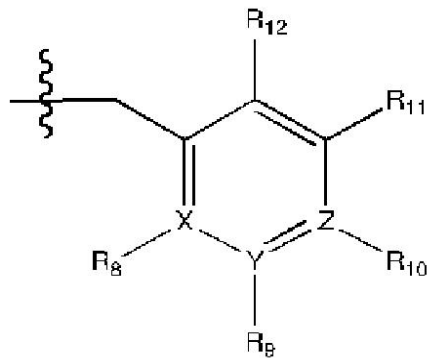


式VI

〔式中、

(i) R_1 はHまたはアルキルであり；(ii) R_2 はH、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアルコキシアリールアルキルであり；(iii) R_3 はヘテロアリールメチルまたは式A

【化 1 2】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは、独立して、NまたはCおよび R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は独立してHまたはハロゲンであり； R_{10} はハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニル；

(iv) R_4 はアリールまたはヘテロアリールであり；(v) R_5 はH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、p - ベンジルアリールであり；

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

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

の化合物である。

【0043】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防方法で使用するためのPDE1阻害剤を提供し、これは、遊離、塩またはプロドラッグ形態の、式VII

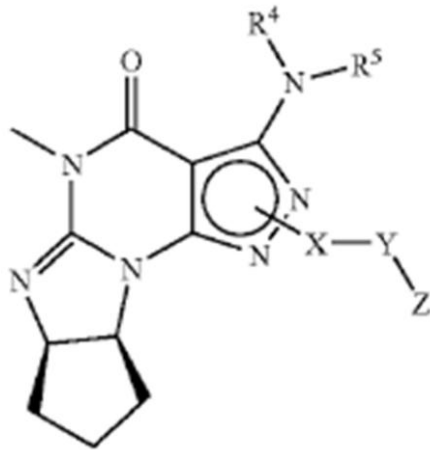
10

20

30

40

【化 1 3】



式 VII

〔式中、

(i) XはC₁ - 6 アルキレン(例えばメチレン、エチレンまたはプロプ - 2 - イン - 1 - イレン)であり；

(ii) Yは単結合、アルキニレン(例えば - C ≡ C -)、アリーレン(例えばフェニレン)またはヘテロアリーレン(例えばピリジレン)であり；

(iii) ZはH、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル、例えば、ピリド - 2 - イル)、ハロ(例えばF、Br、Cl)、ハロC₁ - 6 アルキル(例えばトリフルオロメチル)、- C(O) - R¹、- N(R²)(R³)または場合によりNまたはOからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含んでよいC₃ - 7 シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル)であり；

(iv) R¹はC₁ - 6 アルキル、ハロC₁ - 6 アルキル、- OHまたは- OC₁ - 6 アルキル(例えば - OCH₃)であり；

(v) R²およびR³は独立してHまたはC₁ - 6 アルキルであり；

(vi) R⁴およびR⁵は独立してH、C₁ - 6 アルキルまたは場合により1個以上のハロ(例えばフルオロフェニル、例えば、4 - フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えばヒドロキシフェニル、例えば、4 - ヒドロキシフェニルまたは2 - ヒドロキシフェニル)またはC₁ - 6 アルコキシで置換されていてよいアリール(例えばフェニル)であり；

(vii) ここで、X、YおよびZは独立し、場合により1個以上のハロ(例えばF、ClまたはBr)、C₁ - 6 アルキル(例えばメチル)、ハロC₁ - 6 アルキル(例えばトリフルオロメチル)で置換されていてよく、例えば、Zが1個以上のハロ(例えば6 - フルオロピリド - 2 - イル、5 - フルオロピリド - 2 - イル、6 - フルオロピリド - 2 - イル、3 - フルオロピリド - 2 - イル、4 - フルオロピリド - 2 - イル、4,6 - ジクロロピリド - 2 - イル)で置換されているヘテロアリール、例えば、ピリジルであり、ハロC₁ - 6 アルキル(例えば5 - トリフルオロメチルピリド - 2 - イル)またはC₁ - 6 - アルキル(例えば5 - メチルピリド - 2 - イル)であるかまたはZは1個以上のハロ(例えば4 - フルオロフェニル)で置換されているアリール、例えば、フェニルである。〕

の化合物である。

【0044】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防方法で使用するためのPDE 1 阻害剤を提供し、これは、遊離形態または塩形態の、式VIII

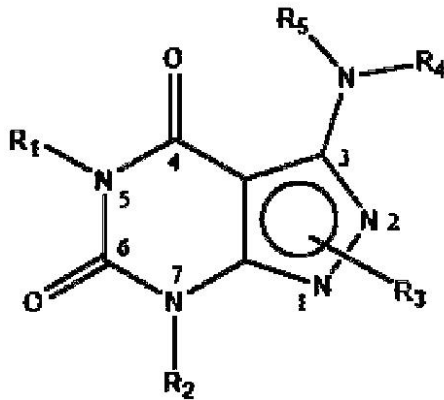
10

20

30

40

【化14】



式VIII

10

〔式中、

(i) R_1 は H または C_{1-6} アルキルであり；(ii) R_2 は

H、

 C_{1-6} アルキル、場合により 1 個以上のアミノで置換されているよい C_{3-8} シクロアルキル、場合により C_{1-6} アルキルで置換されているよい C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-6} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、

ヘテロアリールアルキル、

 C_{1-6} アルコキシアリール C_{1-6} アルキルまたは

- G - J であり、ここで

G は単結合またはアルキレンであり；

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

(iii) R_3 は

a) - D - E - F であり、ここで、

1. D は単結合、 C_{1-6} アルキレンまたはアリール C_{1-6} アルキレンであり；2. E は C_{1-6} アルキレン、アリーレン、 C_{1-6} アルキルアリーレン、アミノ C_{1-6} アルキレンまたはアミノであり；3. F は場合により C_{1-6} アルキルで置換されているよいヘテロ C_{3-8} シクロアルキルであり；(iv) R_4 は場合により 1 個以上のハロ、ヒドロキシ[[1]]または C_{1-6} アルコキシ[[,]]で置換されているよいアリール；ヘテロアリール；またはヘテロ C_{3-6} シクロアルキルであり；(v) R_5 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールまたは p-ベンジルアリールであり；ここで、“alk”、“アルキル”、“ハロアルキル”または“アルコキシ”は C_{1-6} アルキルを指し、“シクロアルキル”は C_{3-8} シクロアルキルを指す。]

の化合物である。

【0045】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防方法で使用するための PDE 1 阻害剤を提供し、これは、遊離形態または塩形態の、式 IX

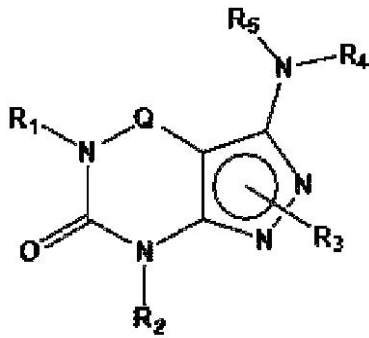
20

30

40

50

【化15】



式II

〔式中、

(i) Qは - C(=S)-、- C(=N(R₆))- または - C(R₁₄)(R₁₅)- であり；(ii) R₁ はHまたはC₁₋₆アルキル(例えばメチルまたはエチル)であり；(iii) R₂ は

H、

C₁₋₆アルキル(例えばイソプロピル、イソブチル、2-メチルブチルまたは2,2-ジメチルプロピル)であり、ここで、該アルキル基は場合により1個以上のハロ(例えばフルオロ)またはヒドロキシ(例えばヒドロキシC₁₋₆アルキル、例えば1-ヒドロキシプロ

10

20

プ-2-イルまたは3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)で置換されていてよい、

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

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

アリールC₀₋₆アルキル(例えばフェニルまたはベンジル)、ここで、該アリールは場合により1個以上のC₁₋₆アルコキシで置換されていてよく、例えば、C₁₋₆アルコキシアリールC₀₋₆アルキル(例えば4-メトキシベンジル)、

ヘテロアリールC₀₋₆アルキル(例えばピリジニルメチル)、ここで、該ヘテロアリールは場合により1個以上のアルコキシ(例えばC₁₋₆アルコキシヘテロアリールC₁₋₆アルキル)で置換されていてよく；

30

- G - Jであり、ここで、Gは単結合またはC₁₋₆アルキレン(例えばメチレン)であり、JはC₃₋₈シクロアルキルまたはヘテロC₃₋₈シクロアルキル(例えばオキサタン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-2-イル)であり、ここで、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は場合により1個以上の次のもので置換されていてよく

C₁₋₆アルキルまたはアミノ、例えば、

- C₀₋₄アルキル - C₃₋₈シクロアルキル(例えば - C₀₋₄アルキル - シクロペンチル、 - C₀₋₄アルキル - シクロヘキシルまたは - C₀₋₄アルキル - シクロプロピル)、ここで、該シクロアルキルは場合により1個以上のC₁₋₆アルキルまたはアミノ(例えば2-アミノシクロペンチルまたは2-アミノシクロヘキシル)で置換されていてよく

40

、
- C₀₋₄アルキル - C₃₋₈ヘテロシクロアルキル(例えば - C₀₋₄アルキル - ピロリジニル、例えば、 - C₀₋₄アルキルピロリジン-3-イル)ここで、該ヘテロシクロアルキルは場合により1個以上のC₁₋₆アルキル(例えばメチル)で置換されていてよく、例えば、1-メチルピロリジン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル-メチルまたは1-メチル-ピロリジン-3-イル-メチル)であり；

【0046】

50

(iv) R_3 は

1) - D - E - F であり、ここで

D は単結合、 C_{1-6} アルキレン (例えばメチレン) またはアリール C_{1-6} アルキレン (例えばベンジレンまたは $-CH_2C_6H_4-$) であり;

E は

単結合、

C_{1-4} アルキレン (例えばメチレン、エチニレン、プロプ - 2 - イン - 1 - イレン)、 C_{0-4} アルキルアリーレン (例えばフェニレンまたは $-C_6H_4-$ 、 $-$ ベンジレン - または $-CH_2C_6H_4-$) であり、ここで、アリーレン基は場合によりハロ (例えば Cl または F) で置換されていてよく、

ヘテロアリーレン (例えばピリジニレンまたはピリミジニレン)、

アミノ C_{1-6} アルキレン (例えば $-CH_2N(H)-$)、

アミノ (例えば $-N(H)-$);

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

F は H、

ハロ (例えば F、Br、Cl)、

C_{1-6} アルキル (例えばイソプロピルまたはイソブチル)、

ハロ C_{1-6} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、

アリール (例えばフェニル)、

場合により N、S または O からなる群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよく、場合により C_{1-6} アルキル (例えばメチルまたはイソプロピル) で置換されていてよい

C_{3-8} シクロアルキル (例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル)、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 2 - イル、1 - メチルピペリジン - 2 - イル、1 - エチルピペリジン - 2 - イル、

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

トリアゾリル (例えば 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル (例えばテトラゾール - 5 - イル)、アルキルオキサジアゾリル (例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール) であり、ここで、該ヘテロアリールは場合により 1 個以上の C_{1-6} アルキル、ハロ (例えばフルオロ) またはハロ C_{1-6} アルキルで置換されていてよく;

C_{1-6} アルコキシ、

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

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

- C(O) - R_{1-3} であり、ここで、 R_{1-3} は $-N(R_{1-4})(R_{1-5})$ 、 C_{1-6} アルキル (例えばメチル)、 $-OC_{1-6}$ アルキル (例えば $-OCH_3$)、ハロ C_{1-6} アルキル (トリフルオロメチル)、アリール (例えばフェニル) またはヘテロアリール;

- $N(R_{1-4})(R_{1-5})$ であるか;

または

2) 例えば、ハロ C_{1-6} アルキルで置換されている置換ヘテロアリール C_{1-6} アルキルであるか;

または

3) 式 I のピラゾロ部分の窒素に結合し、式 A

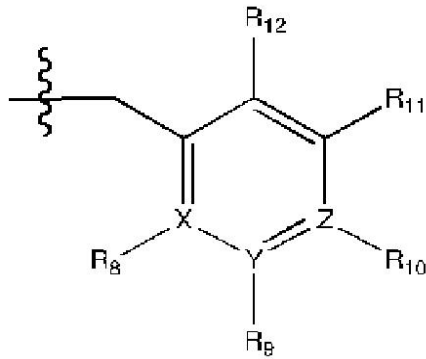
10

20

30

40

【化16】



式A

の部分であり、ここで、

X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、

R₈、R₉、R₁₁およびR₁₂は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり；

R₁₀は

ハロゲン(例えばフルオロまたはクロロ)、

C₁₋₆アルキル、

C₃₋₈シクロアルキル、

ヘテロC₃₋₈シクロアルキル(例えばピロリジニルまたはピペリジニル)、

ハロC₁₋₆アルキル(例えばトリフルオロメチル)、

アリール(例えばフェニル)またはヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)または例えば、チアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール-5-イル)、アルキルオキサジアゾリル(例えば5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えばピラゾール-1-イル)であり、

ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により1個以上のC₁₋₆アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ハロC₁₋₆アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、カルボキシ、-SHまたはさらなるアリールまたはヘテロアリール(例えばビフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよく、

C₁₋₆アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、

アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、

ヘテロアリールカルボニル、

C₁₋₆アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、

アミノカルボニル、

-N(R₁₄)(R₁₅)；

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

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

【0047】

(v) R₄およびR₅は独立して：

H、

C₁₋₆アルキル(例えばメチル、イソプロピル、イソブチル、n-プロピル)、

C₃₋₈シクロアルキル(例えばシクロペンチルまたはシクロヘキシル)、

C₃₋₈ヘテロシクロアルキル(例えばピロリジニル(例えばピロリジン-3-イルまたはピロリジン-1-イル)、ピペリジニル(例えばピペリジン-1-イル)、モルホリニル)、

10

20

30

40

50

ルまたはピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル - メチルまたは1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル - メチル) ;

【 0 0 4 9 】

(iv) R₃ は

1) - D - E - F であり、ここで

D は単結合、C₁ - 6 アルキレン(例えばメチレン)またはアリールアルキレン(例えば p - ベンジレンまたは - C H₂ C₆ H₄ -) であり ;

E は単結合、

C₁ - 6 アルキレン(例えばメチレン)、C₂ - 6 アルキニレン(例えばエチニレン、プロ
 プ - 2 - イン - 1 - イレン)、エチニレン、プロプ - 2 - イン - 1 - イレン)、- C o - 4
 アルキルアリーレン(例えばフェニレンまたは - C₆ H₄ - 、- ベンジレン - または - C
 H₂ C₆ H₄ -) であり、ここで、アリーレン基は場合によりハロ(例えば Cl または F)
 で置換されていてよく、ヘテロアリーレン(例えばピリジニレンまたはピリミジニレン)、
 アミノ C₁ - 6 アルキレン(例えば - C H₂ N(H) -)、アミノ(例えば - N(H) -) ;
 場合により N または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含んでよい C₃ - 8 シクロ
 アルキレン(例えばピペリジニレン) であり、

F は H、

ハロ(例えば F、Br、Cl)、C₁ - 6 アルキル(例えばイソプロピルまたはイソブチル)
 、ハロ C₁ - 6 アルキル(例えばトリフルオロメチル)、

アリール(例えばフェニル)、

場合により N または O からなる群から選択される少なくとも 1 個の原子を含んでよい C₃
 - 8 シクロアルキル(例えばシクロペンチル、N - シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロ
 リジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルまたはモルホリニル) であり、該シク
 ロアルキルは場合により C₁ - 6 アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル) で置換され
 っていてよく、例えば、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリ
 ジン - 2 - イル、ピペリジン - 2 - イル、1 - メチルピペリジン - 2 - イル、1 - エチル
 ピペリジン - 2 - イル、場合により C₁ - 6 アルキルで置換されていてよいヘテロアリー
 ル(例えばピリジル(例えばピリド - 2 - イル)、ピリミジニル(例えばピリミジン - 2 - イ
 ル)、チアジアゾリル(例えば 1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル)、ジアゾリル(例えば
 ピラゾリル(例えばピラゾール - 1 - イル)またはイミダゾリル(例えばイミダゾール - 1
 - イル、4 - メチルイミダゾリル、1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)、トリアゾリル(
 例えば 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール - 5 - イ
 ル)、アルコキサジアゾリル(例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール)、ピラゾ
 リル(例えばピラゾール - 1 - イル) であり、ここで、該ヘテロアリールは、場合によりハ
 ロ(例えばフルオロ) またはハロ C₁ - 6 アルキルで置換されていてよく、例えば、6 - フ
 ルオロピリド - 2 - イル ; アミノ(例えば - N H₂)、C₁ - 6 アルコキシ、- O - ハロ C
 1 - 6 アルキル(例えば - O - C F₃)、C₁ - 6 アルキルスルホニル(例えばメチルスル
 ホニルまたは - S(O)₂ C H₃)、

- C(O) - R₁₃、

- N(R₁₄)(R₁₅) ; または

【 0 0 5 0 】

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

3) 式 I のピロロ部分の窒素に結合し、式 A

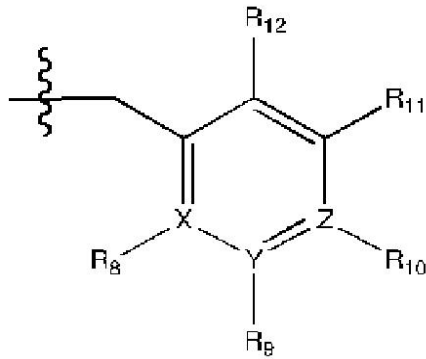
10

20

30

40

【化18】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは独立して、NまたはCであり、 R_8 、 R_9 、 R_{11} および R_{12} は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり； R_{10} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} アルコキシ(例えばメトキシ)、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロ C_{3-8} シクロアルキル(例えばピロリジニル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)または例えば、チアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル(例えばイミダゾリルまたはピラゾリル)、トリアゾリル(例えば1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール-5-イル)、アルコキサジアゾリル(例えば5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えばピラゾール-1-イル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)、ヘテロアリールカルボニル、

アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり；ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により1個以上の C_{1-6} アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、カルボキシ、-SHまたはさらなるアリールまたはヘテロアリール(例えばピフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよく、好ましくは R_{10} はフェニルまたはピリジル、例えば、場合により先に定義した置換基で置換されていてよい2-ピリジルであり；

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

【0051】

(v) R_4 および R_5 は独立してH、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル、イソプロピル)、 C_{3-8} シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル(例えばピロリジン-3-イル)、アリール(例えばフェニル)またはヘテロアリール(例えばピリド-4-イル、ピリド-2-イルまたはピラゾール-3-イル)であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは場合によりハロ(例えば4-フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば4-ヒドロキシフェニル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは他のアリール基(例えばピフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよく；

(vi) R_6 はH、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、-N(R_{16})(R_{17})、オキソ(例えば=O)または C_{3-8} シクロアルキルであり；

(vii) R_7 はH、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル)または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、該シクロアルキルは場合により1個以上のオキソで置換されていてよく(例えば2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)；

(viii) R_{13} は-N(R_{14})(R_{15})、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル)、-OC C_{1-6} アルキル(例えば- OCH_3)、ハロ C_{1-6} アルキル(トリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)またはヘテロアリールであり；

10

20

30

40

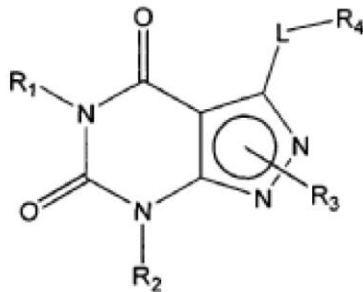
50

(ix) R_{14} および R_{15} は独立して H または C_{1-6} アルキルであり；
 (x) R_{16} および R_{17} は独立して H、 C_{1-6} アルキル、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは場合によりハロ(例えばフルオロ)、 C_{1-6} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい。)の化合物である。

【0052】

一つの態様において、本発明は、ここに記載する処置および予防方法で使用するための PDE1 阻害剤を提供し、これは、遊離形態または塩形態の、式 XI：

【化19】



式XI

〔式中、

(i) L は S、SO または SO₂ であり；(ii) R₂ は H または C_{1-6} アルキル(例えばメチルまたはエチル)であり；(iii) R₂ は

H、

C_{1-6} アルキル(例えばイソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル)であり、ここで、該アルキル基は場合によりハロ(例えばフルオロ)またはヒドロキシ(例えば1-ヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)で置換されていてよく、場合により1個以上のアミノ(例えば-NH₂)で置換されていてよい C_{0-4} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、例えば、2-アミノシクロペンチルまたは2-アミノシクロヘキシル)であり、ここで、該シクロアルキルは場合によりNおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでよく、かつ場合により C_{1-6} アルキル(例えば1-メチル-ピロリジン-2-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-2-イル-メチルまたは1-メチル-ピロリジン-3-イル-メチル)、場合により C_{1-6} アルキル(例えばメチル)で置換されていてよい C_{3-8} ヘテロシクロアルキル(例えばピロリジニル、例えば、ピロリジン-3-イル)、例えば、1-メチルピロリジン-3-イル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル(例えばシクロプロピルメチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えばトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル)、-N(R_{14})(R_{15})- C_{1-6} アルキル(例えば2-(ジメチルアミノ)エチル、2-アミノプロピル)、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル(例えば(例えば3-ヒドロキシ-2-メチル

プロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル)、アリール C_{0-6} アルキル(例えばベンジル)、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル(例えばピリジニルメチル)、 C_{1-6} アルコキシ

アリール C_{1-6} アルキル(例えば4-メトキシベンジル)で置換されていてよく；

-G-Jであり、ここで、Gは単結合またはアルキレンであり(例えばメチレン)；

Jは場合により C_{1-6} アルキル(例えば(1-メチルピロリジン-2-イル))で置換されて

いてよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル(例えばオキサタン-2-イル、

ピロリジン-3-イル、ピロリジン-2-イル)であり；

【0053】

(iv) R₃ は式 I のピラゾロ部分の窒素に結合し、式 A

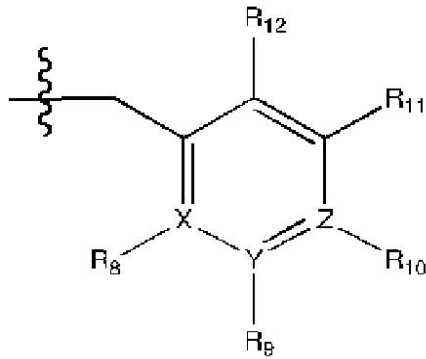
10

20

30

40

【化20】



式A

の部分であり、ここで、X、YおよびZは、独立して、NまたはCおよびR₈、R₉、R₁₁およびR₁₂は独立してHまたはハロゲン(例えばClまたはF)であり；R₁₀はハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ヘテロC₃₋₈シクロアルキル(例えばピロリジニルまたはピペリジニル)、ハロC₁₋₆アルキル(例えばトリフルオロメチル)、アリール(例えばフェニル)、ヘテロアリール(例えばピリジル(例えばピリド-2-イル)または例えば、チアジアゾリル(例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イル)、ジアゾリル、トリアゾリル(例えば1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例えばテトラゾール-5-イル)、アルコキサジアゾリル(例えば5-メチル-1,2,4-

オキサジアゾール)、ピラゾリル(例えばピラゾール-1-イル)、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)、アリールカルボニル(例えばベンゾイル)またはヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル)、アミノカルボニルであり；好ましくはフェニル、ピリジル、例えば、2-ピリジル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；ここで、アリール、ヘテロアリールシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは場合により1個以上のハロ(例えばFまたはCl)、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)および/または-SH(例えばトリフルオロメチル)および/または-SHで置換されていてよく、ただし、X、YまたはXが窒素であるならば、R₈、R₉またはR₁₀はそれぞれ存在せず；

(v) R₄は

H、C₁₋₆アルキル(例えばメチル、イソプロピル)、C₃₋₈シクロアルキル(例えばシクロペンチル)、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル(例えばピロリジン-3-イル)、アリール(例えばフェニル)またはヘテロアリール(例えばピリド-4-イル、ピリド-2-イルまたはピラゾール-3-イル)であり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは場合によりハロ(例えば4-フルオロフェニル)、ヒドロキシ(例えば4-ヒドロキシフェニル)、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシまたは他のアリール基(例えばピフェニル-4-イルメチル)で置換されていてよく；

(vi) R₁₄およびR₁₅は独立してHまたはC₁₋₆アルキルである。]

の化合物である。

【0054】

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

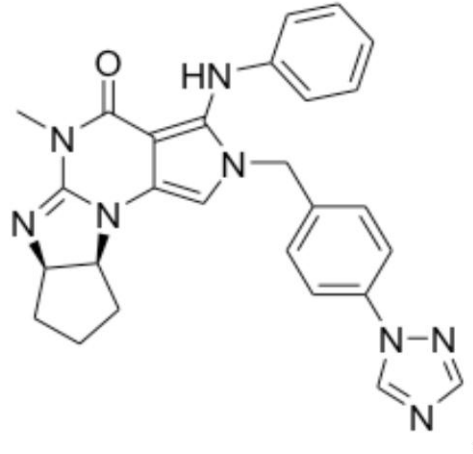
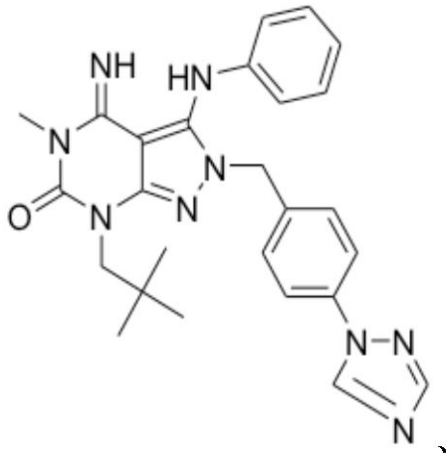
10

20

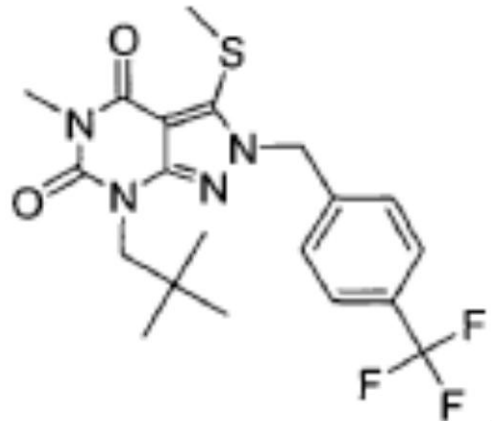
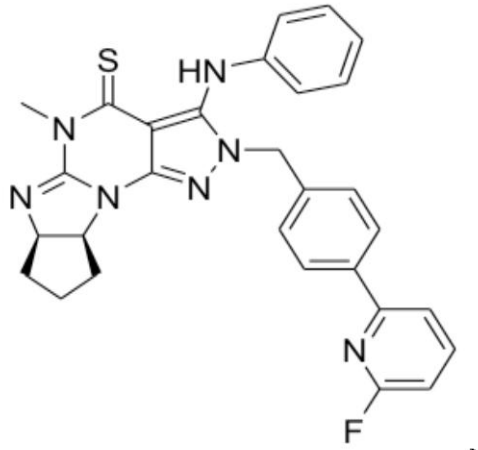
30

40

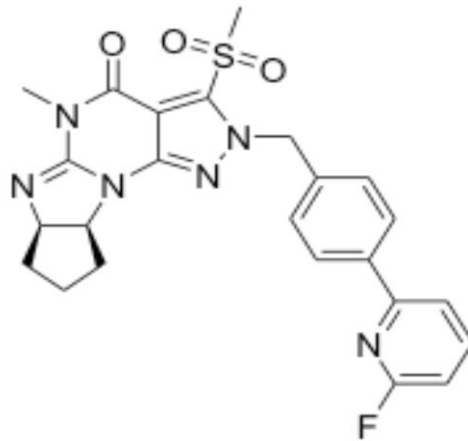
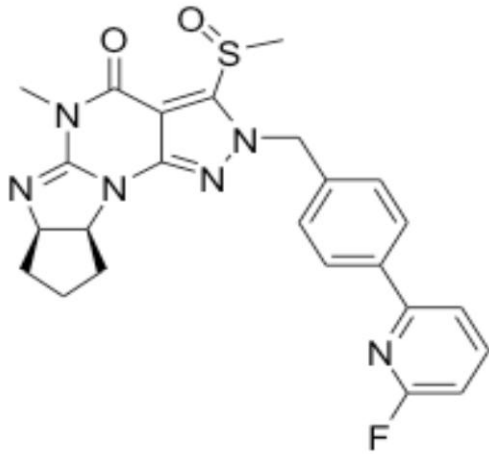
【化 2 1】



10



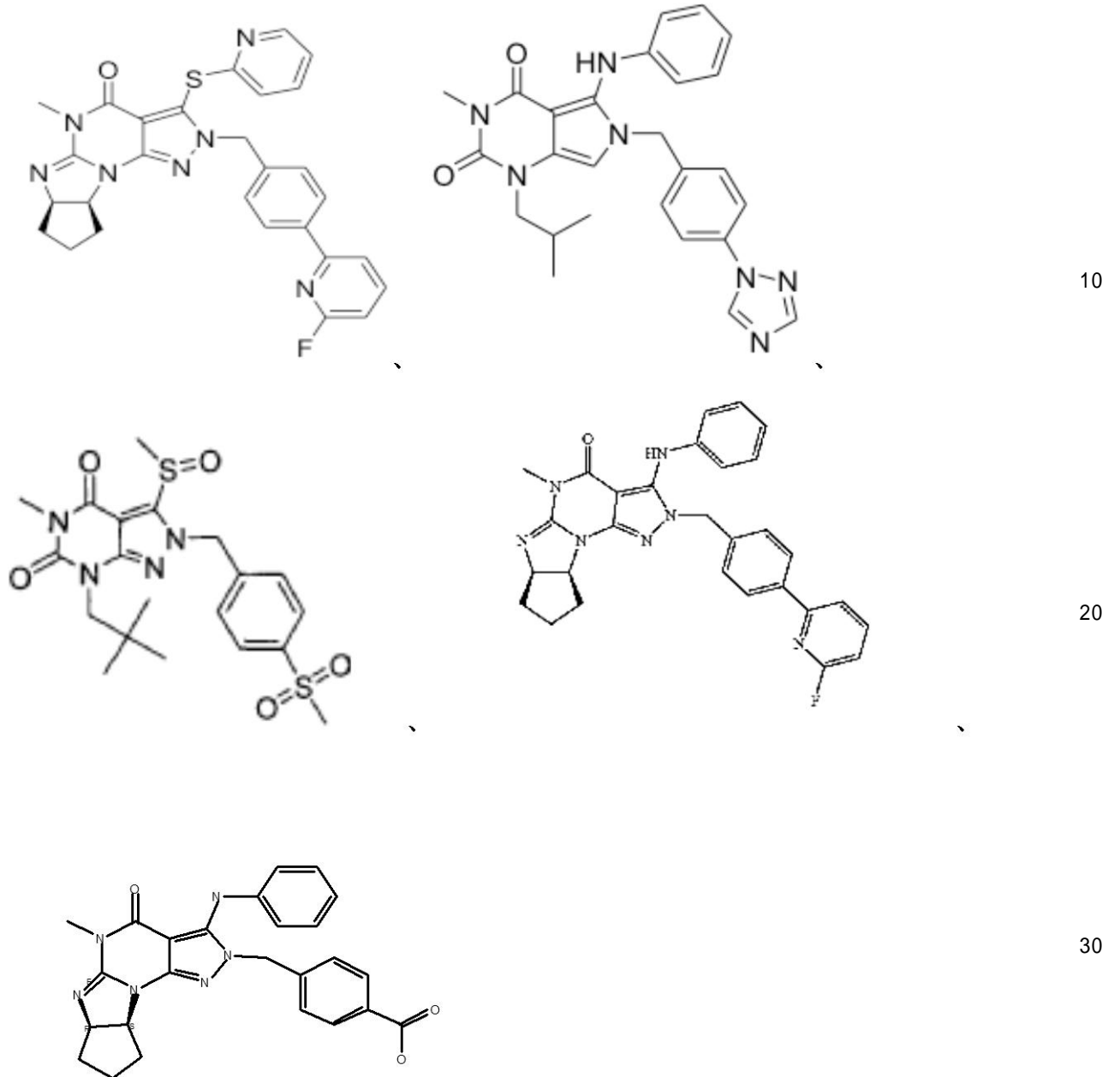
20



30

40

【化 2 2】



【0055】

一つの態様において、先の式(例えば式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI)のいずれかの選択的 PDE 1 阻害剤は、固定化金属親和性粒子試薬 PDE アッセイにおいて 1 μ M 未満、好ましくは 750 nM 未満、より好ましくは 500 nM 未満、より好ましくは 50 nM 未満の IC₅₀ で、cGMP のホスホジエステラーゼ介在(例えば PDE 1 介在、特に PDE 1 B 介在)加水分解を阻害する、遊離形態または塩形態の化合物である。

40

【0056】

特に断らない限りまたは文脈から明らかではない限り、ここでの下記用語は次の意味を有する。

(a) ここで使用する“アルキル”は、好ましくは飽和の、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する、飽和または不飽和炭化水素基であり、これは直鎖でも分枝鎖でもよく、場合により、例えば、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシ

50

で一、二または三置換されていてよい。

【0057】

(b) ここで使用する“シクロアルキル”は、好ましくは飽和、好ましくは3～9個の炭素原子を含み、少なくともそのいくつかが非芳香族単または二環式または架橋環構造を形成する、飽和または不飽和非芳香族炭化水素基であり、これは、場合により、例えば、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。シクロアルキルが、場合によりNおよびOおよび/またはSから選択される1個以上の原子を含んでよいとき、該シクロアルキルはヘテロシクロアルキルでもあり得る。

【0058】

(c) “ヘテロシクロアルキル”は、特に断らない限り好ましくは飽和、好ましくは3～9個の炭素原子を含み、少なくともそのいくつかが非芳香族単または二環式または架橋環構造を形成する、飽和または不飽和非芳香族炭化水素基であり、ここで、少なくとも1個の炭素原子がN、OまたはSにより置き換えられており、該ヘテロシクロアルキルは、場合により、例えば、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。

10

【0059】

(d) ここで使用する“アリアル”は、場合により、例えば、アルキル(例えばメチル)、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、カルボキシまたはさらなるアリアルまたはヘテロアリアル(例えばピフェニルまたはピリジルフェニル)で置換されていてよい、単または二環式芳香族炭化水素、好ましくはフェニルである。

20

【0060】

(e) ここで使用する“ヘテロアリアル”は、芳香環を構成する1個以上の原子が炭素ではなく硫黄または窒素である芳香族基、例えば、ピリジルまたはチアジアゾリルであり、これは、場合により、例えば、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。

【0061】

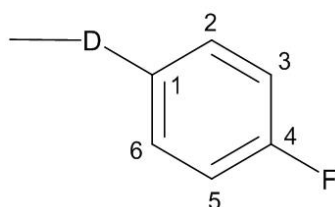
(f) 参照を容易にするため、本発明の化合物のピラゾロ-ピリミジンコアの原子は、特に断らない限り、式Iに示す番号付けに従い番号を付す。

【0062】

30

(g) Eがフェニレンであるとき、番号付けは次のとおりである。

【化23】



【0063】

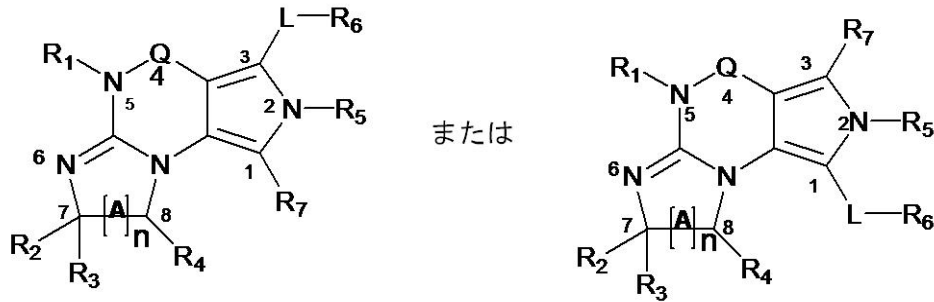
(h) 例えば、アルキレン、フェニレンまたはアリアルアルキレンのように“エン”で終わる置換基において、該置換基は、2個の他の置換基を架橋するまたは結合することを意図することは注意すべきである。それゆえに、メチレンは $-CH_2-$ を意図し、フェニレンは $-C_6H_4-$ を意図し、アリアルアルキレンは $-C_6H_4-CH_2-$ または $-CH_2-C_6H_4-$ を意図する。

40

【0064】

(i) 本発明の化合物は次のとおり番号付けする。

【化24】



10

【0065】

本発明の化合物、例えば、置換4,5,7,8-テトラヒドロ-2H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[3,4-e]ピリミジンまたは4,5,7,8,9-ペンタヒドロ-2H-ピリミド[1,2-a]ピロロ[3,4-e]ピリミジン、例えば、式I(式I-AおよびI-B)の化合物または式II(例えばII-AまたはII-B)の化合物は、遊離形態または塩形態で、例えば、酸付加塩で存在し得る。本明細書において、特に断らない限り、“本発明の化合物”のような用語は、あらゆる形態の化合物、例えば遊離または酸付加塩形態または該化合物が酸性置換基を含むとき、塩基付加塩形態を包含することを意図する。本発明の化合物は医薬としての使用が意図され、それゆえに、薬学的に許容される塩が好ましい。医薬用途に不適切な塩は、例えば、遊離の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の単離または精製に有用である可能性があり、それゆえにまた包含される。

20

【0066】

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

30

【0067】

本発明の化合物はプロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグ形態は、体内で本発明の化合物に変換する化合物である。例えば本発明の化合物がヒドロキシ置換基またはカルボキシ置換基を含むとき、これらの置換基は生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル類を形成し得る。ここで使用する“生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル”は、生理学的条件下で加水分解可能であり、投与される投与量で生理学的に耐容性である酸類(ヒドロキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)またはアルコール類(カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)を生じる、本発明の化合物のエステル類をimいする。それゆえに、本発明の化合物がヒドロキシ基、例えば、化合物-OHを含むとき、このような化合物のアシルエステルプロドラッグ、すなわち、化合物-O-C(O)-C₁₋₄アルキルは体内で加水分解されて、一方で生理学的に加水分解可能アルコール(化合物-OH)および他方で酸(例えばHOC(O)-C₁₋₄アルキル)を生じ得る。あるいは、本発明の化合物がカルボン酸、例えば、化合物-C(O)OHを含むとき、このような化合物の酸エステルプロドラッグ、化合物-C(O)O-C₁₋₄アルキルは加水分解されて、化合物-C(O)OHおよびHO-C₁₋₄アルキルを生じ得る。当然であるが、この

40

50

用語は、それゆえに、慣用の医薬プロドラッグ形態を包含する。

【0068】

他の態様において、本発明は、さらに、遊離または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物を、薬学的に許容される担体と混合して含む、医薬組成物を提供する。

【0069】

本発明の化合物はプロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグ形態は、体内で本発明の化合物に変換する化合物である。例えば本発明の化合物がヒドロキシ置換基またはカルボキシ置換基を含むとき、これらの置換基は生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル類を形成し得る。ここで使用する“生理学的に加水分解可能かつ許容されるエステル”は、生理学的条件下で加水分解可能であり、投与される投与量で生理学的に耐容性である酸類(ヒドロキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)またはアルコール類(カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合)を生じる、本発明の化合物のエステル類をimいする。それゆえに、本発明の化合物がヒドロキシ基、例えば、化合物-OHを含むとき、このような化合物のアシルエステルプロドラッグ、すなわち、化合物-O-C(O)-C₁₋₄アルキルは体内で加水分解されて、一方で生理学的に加水分解可能アルコール(化合物-OH)および他方で酸(例えばHOC(O)-C₁₋₄アルキル)を生じ得る。あるいは、本発明の化合物がカルボン酸、例えば、化合物-C(O)OHを含むとき、このような化合物の酸エステルプロドラッグ、化合物-C(O)O-C₁₋₄アルキルは加水分解されて、化合物-C(O)OHおよびHO-C₁₋₄アルキルを生じ得る。当然であるが、この用語は、それゆえに、慣用の医薬プロドラッグ形態を包含する。

【0070】

他の態様において、本発明は、さらに、遊離または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物を、薬学的に許容される担体と混合して含む、医薬組成物を提供する。

【0071】

本発明の化合物の製造方法

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

【0072】

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

【0073】

本発明の化合物は、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体およびラセミ体、ならびにその多形、水和物、溶媒和物および複合体を含む。本発明の範囲内のいくつかの化合物は、二重結合を含み得る。本発明での二重結合の表示は、二重結合のEおよびZ異性体の両者を含み得る。さらに、本発明の範囲内のいくつかの化合物は、1箇所以上の不斉中心を含み得る。本発明は、光学的に純粋な立体異性体のいずれかならびに立体異性体のあらゆる組み合わせを含む。

【0074】

本発明の化合物がその安定なおよび不安定な同位体を含むことも意図される。安定な同位体は、同じ種の豊富な核種(すなわち、元素)と比較して、1個の余分な中性子を含む非放射性同位体である。このような同位体を含む化合物の活性は保持され、このような化合

10

20

30

40

50

物はまた非同位体類似体の薬物動態の測定にも有用性があることが期待される。例えば、本発明の化合物のある位置の水素原子を重水素(非放射性的な安定な同位体)と置き換え得る。既知の安定な同位体の例は、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O を含むが、これらに限定されない。あるいは、同じ種の豊富な核種(すなわち、元素)と比較して、余分な中性子を含む放射性同位体である不安定な同位体、例えば、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F を、I、CおよびFの対応する豊富な核種と置き換え得る。本発明の化合物の有用な同位体の他の例は、 ^{11}C 同位体である。これらの放射性同位体は、本発明の化合物の放射性イメージングおよび/または薬物動態に有用である。

【0075】

融点は未補正であり、(dec)は分解を意味する。温度は摂氏度()で示し、特に断らない限り、操作は室温または環境温度、すなわち、 $18 \sim 25$ の範囲の温度で行う。クロマトグラフィーはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーを意味し、薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲルプレートで行う。NMRデータは、主構造決定的プロトンのデルタ値であり、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で示す。シグナルの形について慣用の略語を使用する。結合定数(J)はHzで示す。マススペクトル(MS)について、同位体分裂により複数マススペクトルピークが生じるとき、最低質量主要イオンを、分子について記載する。溶媒混合物組成は体積パーセンテージまたは体積比で示す。NMRスペクトルが複雑であるとき構造決定的シグナルのみ示す。

【0076】

用語および略語：

B u L i = n - ブチルリチウム

B u ^t O H = t e r t - ブチルアルコール、

C A N = 硝酸アンモニウムセリウム(IV)、

D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン、

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド、

D M S O = ジメチルスルホキシド、

E t ₂ O = ジエチルエーテル、

E t O A c = 酢酸エチル、

equiv. = 当量、

h = 時間、

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

M e O H = メタノール、

N B S = N - ブロモスクシンイミド

N C S = N - クロロスクシンイミド

N a H C O ₃ = 重炭酸ナトリウム、

N H ₄ O H = 水酸化アンモニウム、

P d ₂ (d b a) ₃ = トリス [ジベンジリデンアセトン] ジパラジウム(0)

P M B = p - メトキシベンジル、

P O C l ₃ = オキシ塩化リン、

S O C l ₂ = 塩化チオニル、

T F A = トリフルオロ酢酸、

T F M S A = トリフルオロメタンスルホン酸

T H F = テトラヒドロフラン。

【0077】

本発明の化合物の使用法

本発明の化合物は、例えば、ドーパミンおよび一酸化窒素(NO)のような環状ヌクレオチドの合成阻害またはレベル減少が原因のPDE1発現増加またはcGMP/PKG活性の発現減少の結果としての、cGMP/PKG仲介経路の混乱または損傷により特徴付けられる疾患の処置に有用である。PDE1Aの阻害により、例えば、この作用は、cGM

10

20

30

40

50

P / P K Gシグナル伝達(例えばc G M P 増強)の減弱を逆転または予防し、この作用が心肥大を調節すると考えられる。それゆえに、ここに記載する好ましいP D E 1 阻害剤、例えば、先に記載したP D E 1 阻害剤、例えば、式I a、I b、II a、II b、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XIの化合物の投与または使用は、心肥大を制御する(例えば心肥大を予防するおよび/または逆転させる)可能性のある手段を提供し、ある態様において、多様な心血管疾患および障害の処置を提供する。

【0078】

本発明の(例えば式I a、I b、II a、II b、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI)の選択的P D E 1 阻害剤は、マウスにおいて血漿における良好な経口利用能を示し、脳浸透は極めて少ない。好ましくは、化合物の半減期は2時間より短い。好ましくは $T_{m a x}$ は1時間より短い。本発明の選択的P D E 1 阻害剤を投与されたマウスにおける血液/血漿比は好ましくは.20未満である。

10

【0079】

例えば、式I a、I b、II a、II b、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XIの化合物を使用する、c G M P / P K Gシグナル伝達の増強により予防または改善し得る疾患および障害(例えば心血管疾患)は、狭心症、卒中、腎不全、本態性高血圧、肺高血圧、二次性高血圧、孤立性収縮期高血圧、糖尿病と関係する高血圧、アテローム性動脈硬化症と関係する高血圧、腎血管高血圧、うっ血性心不全、心筋、狭心症、卒中および腎不全、高血圧、炎症性疾患または障害、線維症、心肥大、血管リモデリングおよび結合組織疾患または障害(例えばマルファン症候群)を含むが、これらに限定されない。

20

【0080】

一つの態様において、ここに記載する本発明の化合物(例えば式I a、I b、II a、II b、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XIの化合物)は、一過性脳虚血発作(T I A)の処置または予防により、卒中の処置または予防に有用である。いかなる理論にも縛られないが、本化合物は、脳における血流の量および/または濃度を実際増加させることにより一過性脳虚血発作を予防または処置し得ると考えられる。ここに記載する化合物は、血液脳関門の顕著な通過がなく、脳の血流を増加させることが意図される。

【0081】

他の態様において、本発明は、さらに、次の疾患および障害のための本発明の化合物(例えば式I a、I b、II a、II b、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XIの化合物)の使用を提供する。デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィーおよびエメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー。一つの態様において、本発明の化合物は、前記タイプの筋ジストロフィーと関係する心機能不全の処置に有用である。一つの態様において、ここに記載する化合物は、潜在的に前記タイプの筋ジストロフィーと関係し得る心肥大を軽減しまたは逆転させ得る。

30

【0082】

ここで使用する“P D E 1 阻害剤”は、例えば、固定化金属親和性粒子試薬P D E アッセイにおいて1 μ M未満、好ましくは750 nM未満、より好ましくは500 nM未満、より好ましくは50 nM未満の $I C_{50}$ で、c G M P のホスホジエステラーゼ仲介(例えばP D E 1 仲介、特にP D E 1 B 仲介)加水分解を選択的に阻害する化合物をいう。

40

【0083】

用語“本発明の化合物”または“本発明のP D E 1 阻害剤”または類似用語は、ここに開示する任意かつ全ての化合物、例えば、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式Xまたは式XIの化合物を包含する。

【0084】

用語“処置”および“処置する”は、それに合うように、疾患の症状の予防および処置または改善ならびに疾患原因の処置を含むと理解すべきである。

【0085】

処置方法について、用語“有効量”は、特異的疾患または障害の処置のための治療有効量を含むことを意図する。

50

【 0 0 8 6 】

用語“肺高血圧”は肺動脈性高血圧を含むことを意図する。

【 0 0 8 7 】

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

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用する用語“含む”は開放末端であることを意図し、さらなる、付加的要素または方法工程を除外しない。

【 0 0 8 9 】

遊離または薬学的に許容される塩形態の本発明の、例えば、前記式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X および XI の化合物は唯一の治療剤として使用し得るが、他の活性剤との組み合わせまたは併用でも使用し得る。

【 0 0 9 0 】

本発明の実施に際して使用する投与量は、当然、例えば処置する特定の疾患または状態、使用する特定の本発明の化合物、投与方法および望む治療により変わる。本発明の化合物は、経口、非経腸、経皮または吸入を含むあらゆる適切な経路で投与し得るが、好ましくは経口投与する。一般に、例えば前記疾患の処置のための満足のいく結果は、約 0.01 ~ 2.0 mg / kg の程度の投与量での経口投与により得られることが示唆される。大型哺乳動物、例えばヒトにおいて、指示される経口投与のための 1 日量は、約 0.75 ~ 150 mg の範囲であり、簡便には 1 日 1 回または 2 ~ 4 回の分割量で、または徐放製形態で投与する。経口投与のための単位投与形態は、それゆえに、例えば本発明の化合物約 0.2 ~ 75 または 150 mg、例えば約 0.2 または 2.0 ~ 50、75 または 100 mg を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む。

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、慣用の希釈剤または添加物および製剤分野で知られる技術を使用して製剤し得る。例えば、経口投与形態は錠剤、カプセル剤、溶液剤、懸濁液剤などを含み得る。

【 実施例 】

【 0 0 9 2 】

実施例 1

I M A P ホスホジエステラーゼアッセイキットを使用するインビトロ P D E I B 阻害の測定

ホスホジエステラーゼ I B (P D E I B) は、環状グアノシンーリン酸 (c G M P) を 5' - グアノシンーリン酸 (5' - G M P) に変換するカルシウム / カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ酵素である。P D E I B はまた修飾 c G M P 基質、例えば蛍光分子 c G M P - フルオレセインを、対応する G M P - フルオレセインに変換できる。c G M P - フルオレセインからの G M P - フルオレセインの産生は、例えば、I M A P (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 固定化金属親和性粒子試薬を使用して定量できる。

【 0 0 9 3 】

簡単にいうと、I M A P 試薬は、G M P - フルオレセインに見られ、c G M P - フルオレセインに見られない遊離 5' - ホスフェートに高親和性で結合する。得られた G M P - フルオレセイン - I M A P 複合体は、c G M P - フルオレセインに比して大きい。大きく、ゆっくり転回している複合体に結合している小さなフルオロフォアは、それらが蛍光を発生して放出される光子が、蛍光を励起させるのに使用する光子と同じ極性を維持するため、未結合フルオロフォアと区別できる。

【 0 0 9 4 】

本ホスホジエステラーゼアッセイにおいて、I M A P と結合できず、それゆえに小さな蛍光極性を維持する c G M P - フルオレセインが、I M A P と結合したとき、蛍光極性化 (A m p) を大きく増加させる G M P - フルオレセインに変換させる。ホスホジエステラ

10

20

30

40

50

ーゼの阻害は、それゆえに、A m p の減少として測定される。

【 0 0 9 5 】

酵素アッセイ

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

【 0 0 9 6 】

アッセイ：次のホスホジエステラーゼ酵素を使用し得る。3',5'-環状-ヌクレオチド-特異的ウシ脳ホスホジエステラーゼ(Sigma, St. Louis, MO)(主に P D E I B)および例えば、H E K または S F 9 細胞において当業者が製造し得る組み換え完全長ヒト P D E I A および P D E I B (それぞれ r - h P D E I A および r - h P D E I B)。P D E I 酵素を、50%グリセロールで2.5 U/mlに再構成する。酵素1単位は、pH 7.5、30で1分あたり1.0 μmの3',5'-cAMPを5'-AMPに加水分解する。1部の酵素を1999部の反応緩衝液(30 μM C a C l ₂、10 U/mlのカルモジュリン(Sigma P 2277)、10mM T r i s - H C l pH 7.2、10mM M g C l ₂、0.1% B S A、0.05% N a N ₃)に添加して、最終濃度1.25mU/mlとする。99 μlの希釈酵素溶液を、平底96ウェルポリスチレンプレートの各ウェルに添加し、そこに100% D M S O に溶解した1 μlの試験化合物を添加する。化合物を混合し、酵素と10分、室温でプレインキュベートする。

【 0 0 9 7 】

F L - G M P 変換反応を、4部の酵素および阻害剤混合物と1部の基質溶液(0.225 μM)を384ウェルマイクロタイタープレート中で併せることにより開始させる。反応物を、暗所で室温で15分インキュベートする。60 μlの結合試薬(1:1800希釈の消泡剤を添加した結合緩衝液中の1:400希釈の I M A P ビーズ)を、384ウェルプレートの各ウェルに添加して反応停止させる。プレートを、室温で1時間インキュベートして、I M A P 結合を完了するまで進行させ、その後Envisionマルチモードマイクロプレートリーダー(PerkinElmer, Shelton, CT)に入れて、蛍光極性化(A m p)を測定する。

【 0 0 9 8 】

A m p の減少により測定した G M P 濃度減少は、P D E 活性阻害の指標である。I C ₅₀ 値を、0.0037nM~80,000nMの範囲の8~16濃度の化合物の酵素活性をパーセンテージで測定し、薬物濃度対A m Pをプロットし、これにより、I C ₅₀ 値を非線形回帰ソフトウェア(XLFit; IDBS, Cambridge, MA)を使用して概算することが可能となる。

【 0 0 9 9 】

本発明の化合物を、P D E 1 阻害活性について記載したまたは記載したものに類似するアッセイで試験する。

【 0 1 0 0 】

実施例 2

心肥大の阻止

本発明の選択的 P D E 1 阻害剤を、マウスをイソプロテレノールで処置したマウスモデルで試験する。このようなモデルは、心臓または心臓組織の拡張を含む疾患または障害、例えば、うっ血性心疾患の推定に有効であり得る。

【 0 1 0 1 】

マウスのイソプロテレノール処置は、本発明の選択的 P D E 1 阻害剤で処置していないマウスの心臓のサイズを増加させる。サイズは、心臓重量(g)/脛骨長(mm)により示す。3mg/kgで、本発明の選択的 P D E 1 阻害剤の投与は、イソプロテレノールで処置したマウスの心肥大を顕著に軽減する。本発明の選択的 P D E 1 阻害剤はまた10mg/kgの投与で心肥大を顕著に予防する。

【 0 1 0 2 】

実施例 3

細胞スクリーニングシステム

一次ヒト心筋細胞

一次ヒト心筋細胞は、適切な収縮力を達成するためのカルシウムと c A M P の相乗作用を含む、独特なシグナル伝達系を含む。c G M P は、心疾患の指標である肥大型応答を予防する細胞機能の重要なモジュレーターであり、P D E 1 C はこれらの細胞で豊富である。

【 0 1 0 3 】

本発明の選択的 P D E 1 阻害剤は培養中のヒト心筋細胞における c G M P を上昇させる。シルデナフィルと結び付けて測定したとき、本選択的 P D E 1 阻害剤は、c G M P の増強にシルデナフィルの約 1 0 0 倍強力である。このような効力は、種々の心血管適用における種々の適用を有し得る。

10

【 0 1 0 4 】

一次ヒト平滑筋細胞

一次ヒト平滑筋細胞は P D E 1 C ならびに P D E 3、4 を含む。その結果、一次ヒト平滑筋細胞は心疾患における病理の重要なメディエーターであり得る。

【 0 1 0 5 】

心房ナトリウム利尿ペプチド (A N P) はナトリウム利尿ペプチド受容体 - A (N P R A) に結合し、グアニリルシクラーゼドメインの活性化の引き金を引き、c G M P 産生を増加させ得るペプチドである。本発明の選択的 P D E 1 阻害剤での 3 0 分前処理後、血管大動脈平滑筋 (V A S M) 細胞における A N P 応答の増加がある。

20

【 0 1 0 6 】

好中球

心疾患進行中、心疾患 P D E 1 B の一部の炎症性要素は、好中球からマクロファージへの分化の過程の間に上方制御され得る。

【 0 1 0 7 】

不死化ヒト好中球株 (H L 6 0 細胞) を、マクロファージ分化 (炎症性) 過程の研究に使用する。H L 6 0 マクロファージにおいて、約 1 0 0 nM で、本発明の選択的 P D E 1 阻害剤は心房ナトリウム利尿ペプチド (A N F) の作用を増強し、ここで、c G M P 産生は、選択的 P D E 1 阻害剤を A N F と組み合わせて使用していない細胞と比較して増加する。

【 0 1 0 8 】

実施例 4

30

m d x マウスモデル

m d x マウスモデルを、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの筋変性および再生の理解のために使用する。

【 0 1 0 9 】

ジストロフィー m d x マウスは、点変異をそのジストロフィン遺伝子内に有する。この変異は、グルタミンアミノ酸を表すものからチミンアミノ酸を表すものにコドンを変更させる。この単アミノ酸変化が細胞の機構を停止させ、これが起こったとき、ジストロフィンの合成は早まって停止する (早熟停止コドンとしても知られる)。その結果、マウスは筋肉内に機能的ジストロフィンを有しない。

【 0 1 1 0 】

40

慢性投与と組み合わせて、本発明の選択的 P D E 1 阻害剤は、拡張期心不全の m d x マウスモデルにおける心保護作用を示す。

フロントページの続き

- (72)発明者 ローレンス・ピー・ウェノグル
アメリカ合衆国10032ニューヨーク州ニューヨーク、ブロードウェイ3960番
- (72)発明者 ロバート・デイビス
アメリカ合衆国10032ニューヨーク州ニューヨーク、ブロードウェイ3960番

審査官 高橋 樹理

- (56)参考文献 特表2012-510992(JP,A)
特表2011-506321(JP,A)
デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド, 2011年, 初版, URL, http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/japan/DMDweb03_02pass.pdf
Folia Pharmacol.Jpn., 2005年, Vol.126, p.121-127

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/519
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)