

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5837278号  
(P5837278)

(45) 発行日 平成27年12月24日(2015.12.24)

(24) 登録日 平成27年11月13日(2015.11.13)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>A 6 1 K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/519
<b>A 6 1 P 15/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	15/08
<b>A 6 1 P 15/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	15/10
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00 1 1 1

請求項の数 17 (全 50 頁)

(21) 出願番号	特願2009-540267 (P2009-540267)	(73) 特許権者	507401225
(86) (22) 出願日	平成19年12月5日(2007.12.5)		イントラ・セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2010-511709 (P2010-511709A)		INTRACELLULAR THERAPIES, INC.
(43) 公表日	平成22年4月15日(2010.4.15)		アメリカ合衆国10032ニューヨーク州
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/024866		ニューヨーク、ブロードウェイ3960番
(87) 国際公開番号	W02008/070095	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成20年6月12日(2008.6.12)		弁理士 青山 稜
審査請求日	平成22年9月7日(2010.9.7)	(74) 代理人	100101454
審査番号	不服2013-13794 (P2013-13794/J1)		弁理士 山田 卓二
審査請求日	平成25年7月18日(2013.7.18)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	60/873, 104		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成18年12月5日(2006.12.5)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

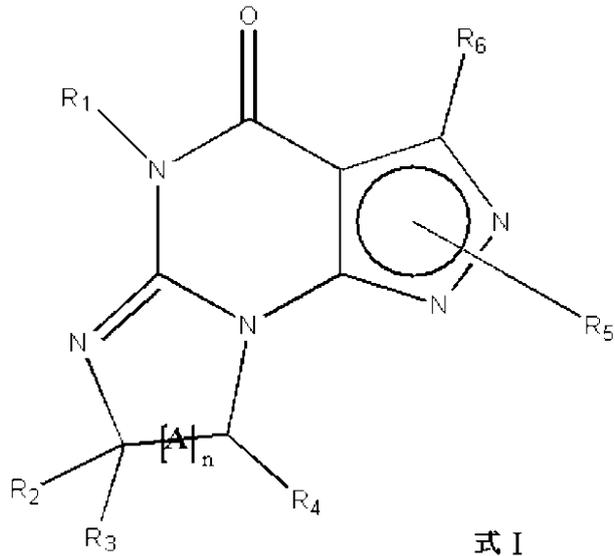
(54) 【発明の名称】 新規使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る女性性機能障害、運動性無月経、無排卵、月経前緊張症、早産、不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、またはエストロゲンにより誘導される子宮内膜増殖症の女性患者の病状、症状または障害の処置または予防のための、遊離形または薬学的に許容される塩形態のPDE1阻害剤を、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて、または関連して含む、医薬組成物であって、該PDE1阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式(I)

## 【化1】



10

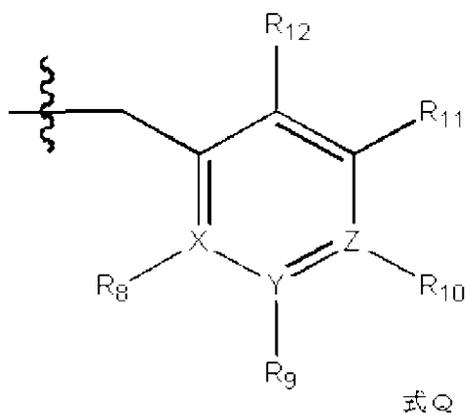
[ 式中、

( i ) R<sub>1</sub> は、H または C<sub>1-4</sub> アルキルであり；

20

( ii ) R<sub>4</sub> は、H または C<sub>1-4</sub> アルキルであり、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して、H もしくは C<sub>1-4</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキル、またはアリールアルキルであるか；または、R<sub>2</sub> は、H であり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> 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；( iii ) R<sub>5</sub> は、式 I のピラゾロ部分上の窒素のうち 1 個に結合し、置換ヘテロアリールアルキルであるか、または式 Q

## 【化2】



30

{ 式中、X、Y および Z は、独立して、N または C であり；R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、独立して、H またはハロゲンであり；そして、R<sub>10</sub> は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはチアジアゾリル、ジアゾリル (diazoly) 、トリアゾリル、テトラゾリル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、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る。ただし、X、Y または Z が、窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> または R<sub>10</sub> はそれぞれ、存在しない。} で示される部分であり、

( iv ) R<sub>6</sub> は、アリールアミノであり；そして

( v ) n = 0 または 1 であり；

40

50

(vi)  $n = 1$  のとき、A は、 $-C(R_{13}R_{14})-$  [ 式中、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、独立して、H もしくは  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキルまたはアリールアルキルである。 ] であり、

該アリールは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリールで置換されていてよく、

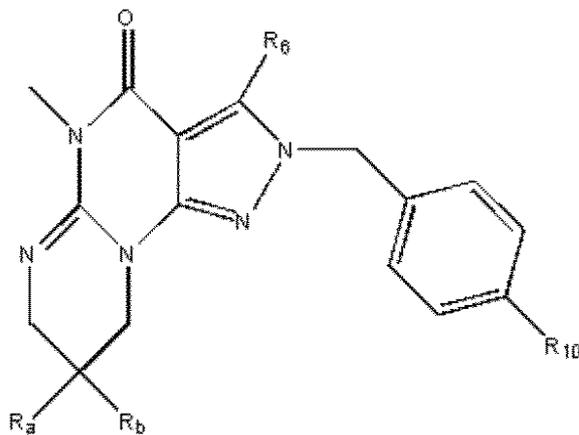
該ヘテロアリールは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。 ]

で示される化合物である、医薬組成物。

【請求項 2】

該 PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式 I I

【化 3】



式 I I

[ 式中、

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、H または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_6$  は、フェニルアミノノであり；

$R_{10}$  は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルであり、

該フェニルは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリールで置換されていてよく、

該ピリジルまたはチアジアゾリルは、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。 ]

で示される化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

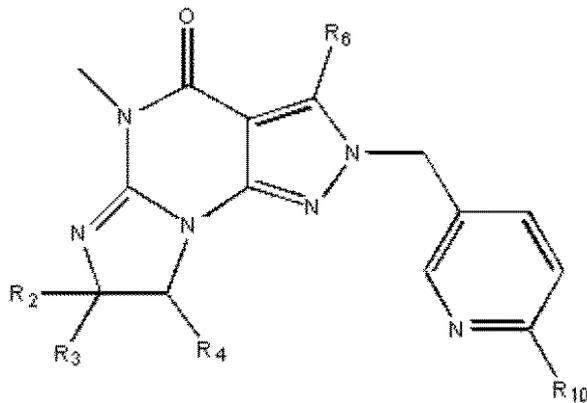
該 PDE 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式 I I I

10

20

30

## 【化4】



式III

[ 式中、

R<sub>2</sub> はHであり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；または、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> の少なくとも1個は、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、R<sub>4</sub> はHであるか；または、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はHであり、R<sub>4</sub> はC<sub>1-4</sub> アルキルであり；

R<sub>6</sub> は、フェニルアミノであり；

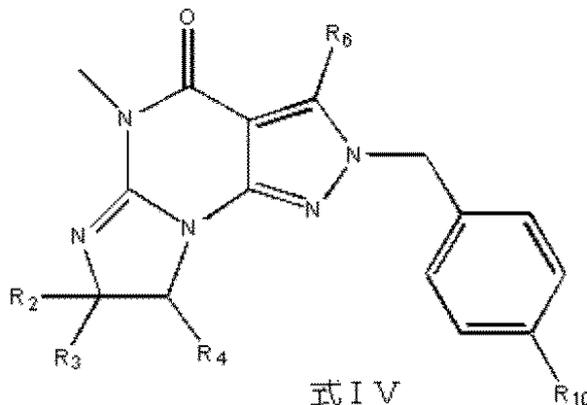
R<sub>10</sub> は、ハロアルキル、フェニル、ピリジル、またはチアジアゾリルであり、該フェニルは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリールで置換されていてよく、該ピリジルまたはチアジアゾリルは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。]

で示される化合物である、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

該PDE1阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式IV

## 【化5】



式IV

[ 式中、

R<sub>2</sub> はHであり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；または、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> のうち少なくとも1個は、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、R<sub>4</sub> はHであるか；または、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はHであり、R<sub>4</sub> はC<sub>1-4</sub> アルキルであり；

R<sub>6</sub> は、フェニルアミノであり；

R<sub>10</sub> は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルであり、

該フェニルは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリールで置換されていてよく、

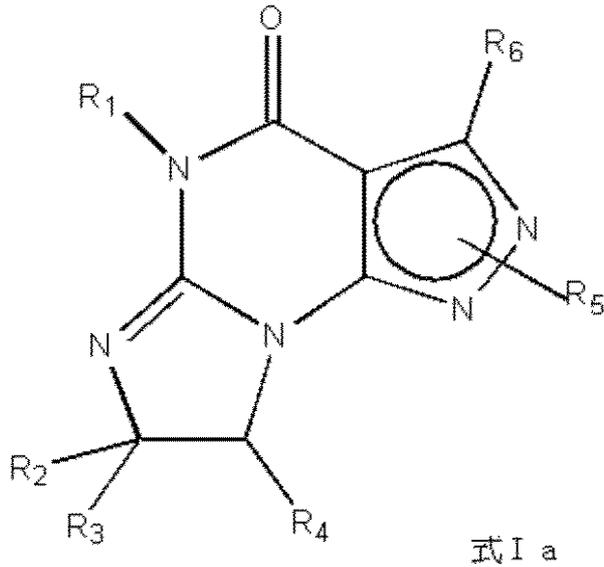
該ピリジルまたはチアジアゾリルは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。]

で示される化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

該 P D E 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式 I a

【化 6】



10

20

[ 式中、

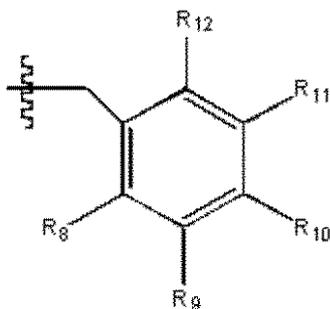
( i )  $R_1$  は、H または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

( ii )  $R_4$  は H 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、アリール、またはアリールアルキルであるか；

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

( iii )  $R_5$  は、式 I a のピラゾロ部分上の窒素のうち 1 個に結合し、式 B

【化 7】



式 B

40

[ 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  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、アリールカルボニル、またはヘテロアリールカルボニルである。]

で示される置換ベンジルであり、そして、

( iv )  $R_6$  は、アリールアミノであり、

50

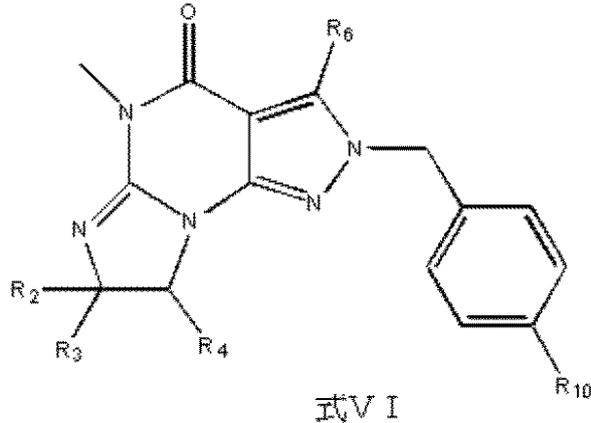
該アリールは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリールで置換されていてよく、  
該ヘテロアリールは、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。]

で示される化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

該 P D E 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式 V I

【化 8】



10

20

[ 式中、

R<sub>2</sub> は H であり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか；または、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それぞれメチルであり、R<sub>4</sub> は H であるか；または、R<sub>2</sub> および R<sub>4</sub> は H であり、R<sub>3</sub> はイソプロピルであり；

R<sub>6</sub> は、フェニルアミノであり；

R<sub>10</sub> は、フェニル、ピリジルまたはチアジアゾリルである。]

で示される化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

該 P D E 1 阻害剤が、c G M P または c A M P のホスホジエステラーゼにより仲介される加水分解を阻害する、請求項 1 - 6 のいずれか一項記載の医薬組成物。

30

【請求項 8】

該 P D E 1 阻害剤が、P D E 1 B 阻害剤である、請求項 1 - 7 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ホルモン補充治療剤をさらに含む、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

該ホルモン補充治療剤が、エストロゲン、エストラジオール、エストリオール、エストラジオールエステル、プロゲステロンおよびプロゲスチンから選択される、請求項 9 記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

該状態、疾患または障害が、女性性機能障害である、請求項 1 - 10 のいずれか一項記載の医薬組成物。

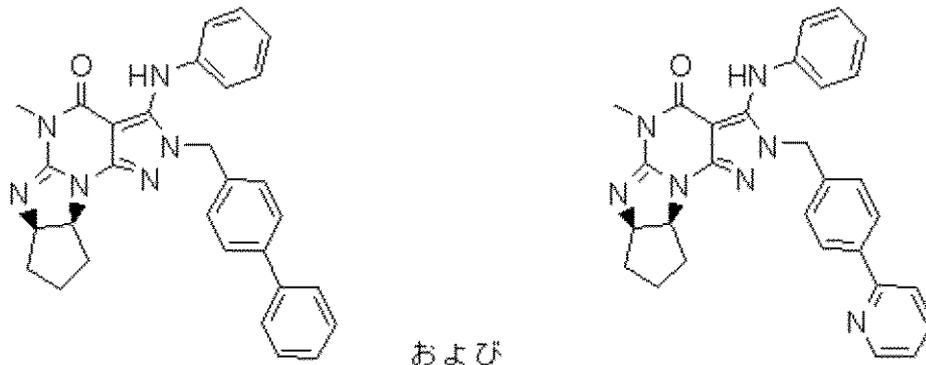
【請求項 12】

該状態、疾患または障害が、非ヒトメス哺乳動物における交尾に対する受容性の欠失である、請求項 1 - 11 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 13】

該 P D E 1 阻害剤が、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、以下の化合物：

## 【化9】



10

から選択される、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項14】

R<sub>10</sub>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、ハロC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリールで置換されているアリールである、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項15】

R<sub>10</sub>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、ハロC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシまたはC<sub>1-4</sub>カルボキシで置換されているヘテロアリールである、請求項1記載の医薬組成物。

20

## 【請求項16】

R<sub>6</sub>が、アリールアミノであり、該アリールがC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、ハロC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>カルボキシ、またはさらにアリールで置換されている、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項17】

R<sub>10</sub>が、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、ハロC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシまたはC<sub>1-4</sub>カルボキシで置換されているピリジルである、請求項6記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

30

## 【0001】

本出願は、2006年12月5日出願の米国仮特許出願番号第60/873,104号に優先権を主張し、その内容は、参照によりその全体を本明細書に包含させる。

## 【0002】

## 技術分野

本発明は、例えば、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る状態、特に女性性機能障害の処置方法における、ホスホジエステラーゼ1(PDE1)を阻害する、例えばドーパミンD1受容体細胞内経路および/またはプロゲステロンシグナル伝達経路のPDE1により仲介される抑制を阻止する化合物の新規使用に関する。

## 【背景技術】

40

## 【0003】

## 発明の背景

過去10年間の、勃起不全の処置におけるクエン酸シルディナフィル(Viagra(登録商標), Pfizer)の成功は、性機能不全薬の開発に多くの注意を引きつけている。しかしながら、主に、ホスホジエステラーゼ(PDE)V阻害剤を使用して平滑筋弛緩を促進し、海綿体における血流を増加させることにより、男性の性機能不全を処置することが焦点であった。

## 【0004】

ホスホジエステラーゼ(PDE)の11ファミリーが同定されているが、ファミリーIのPDEであるCa<sup>2+</sup>-カルモジュリン-依存性ホスホジエステラーゼ(CaM-PD

50

E)のみが、カルシウムおよび環状ヌクレオチド(例えば、cAMPおよびcGMP)シグナル伝達経路を仲介することが示されている。3個の既知のCaM-PDE遺伝子であるPDE1A、PDE1B、およびPDE1Cは全て、中枢神経系組織で発現される。PDE1Aは脳全体で発現され、海馬のCA1からCA3層および小脳で高レベルであり、線条体で低レベルである。PDE1Aはまた、肺および心臓でも発現される。PDE1Bは、主に線条体、歯状回、嗅索、および小脳で発現され、その発現は、高レベルのドーパミン作動性神経支配を有する脳領域と相関する。PDE1Bは主に中枢神経系で発現されるが、心臓でも検出され得る。PDE1Cは主に嗅上皮、小脳顆粒細胞および線条体で発現される。PDE1Cはまた、心臓および血管平滑筋でも発現される。

#### 【0005】

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

#### 【0006】

CaM-PDEは、故に、一酸化窒素、ノルアドレナリン、ニューロテンシン、CCK、VIP、セロトニン、グルタミン酸(例えば、NMDA受容体、AMPA受容体)、GABA、アセチルコリン、アデノシン(例えば、A2A受容体)、カンナビノイド受容体、ナトリウム利尿ペプチド(例えば、ANP、BNP、CNP)、DARPP-32、およびエンドルフィン細胞内シグナル伝達経路を含むが、これらに限定されない、基底核(線条体)におけるドーパミンにより調節されるシグナル伝達経路および他の細胞内シグナル伝達経路に影響を与え得る。

#### 【0007】

ホスホジエステラーゼ(PDE)活性、特にホスホジエステラーゼ1(PDE1)活性は、脳組織内で自発運動ならびに学習および記憶の調節因子として機能する。PDE1は、ドーパミンD1受容体、ドーパミンD2受容体、プロゲステロン受容体、一酸化窒素、ノルアドレナリン、ニューロテンシン、CCK、VIP、セロトニン、グルタミン酸(例えば、NMDA受容体、AMPA受容体)、GABA、アセチルコリン、アデノシン(例えば、A2A受容体)、カンナビノイド受容体、ナトリウム利尿ペプチド(例えば、ANP、BNP、CNP)、エンドルフィン細胞内シグナル伝達経路およびプロゲステロンシグナル伝達経路を含むが、これらに限定されない、好ましくは神経系における細胞内シグナル伝達経路の調節のための治療標的である。例えば、PDE1Bの阻害は、cGMPお

10

20

30

40

50

よび cAMP を分解から保護することによりドーパミン D1 アゴニスト作用を増強するように作用し、同様に PDE1 活性を阻害することによりドーパミン D2 受容体シグナル伝達経路を阻害し得る。故に、PDE1 阻害剤は、低下したドーパミン D1 受容体シグナル伝達活性により特徴付けられる疾患において有用な可能性がある。一般的に、WO03/020702 を参照。

【0008】

EP0201188 および EP0911333 (その内容は、参照により本明細書中に包含される) は、心血管疾患、勃起不全および他の障害の処置に有用であると主張されている、特定の 1, 3, 5, -置換 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン化合物を開示する。勃起障害および女性性機能障害が開示されるが、しかしながら、これらの化合物は、ドーパミン D1 受容体細胞内経路の障害を伴う疾患、特にプロゲステロンシグナル伝達経路と関係する疾患の処置に有用であるとは考えられず、また示唆もされない。PCT/US2006/33179 (その内容は、参照により本明細書中に包含される) は、ドーパミン D1 受容体細胞内経路の障害を伴う疾患の処置のための 1, 3, 5, -置換 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン化合物の使用を開示するが、女性性機能障害と関係するプロゲステロンシグナル伝達経路の増強におけるかかる化合物の使用を具体的に開示しない。PCT/US2006/022066 (その内容は、参照により本明細書中に包含される) は、7, 8 - ジヒドロ - [1H または 2H] - イミダゾ [1, 2 - a] ピラゾロ [4, 3 - e] ピリミジン - 4 (5H) - オンまたは 7, 8, 9 - トリヒドロ - [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) - オンである PDE1 阻害剤を開示するが、プロゲステロンシグナル伝達経路の増強のためのそれらの使用を具体的に開示しない。WO03/042216、U.S. 5, 939, 419、EP0538332、U.S. 5, 393, 755、U.S. 6, 969, 719 B2、Xia et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 4372 - 4377 および Ahn et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 2196 - 2210 (その内容は、参照により本明細書中に包含される) は、高血圧、心血管障害、性機能障害および他の cGMP - PDEV 関連障害の処置のために有用な置換ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン、ピリミド [2, 1 - b] プリン - 4 - オンおよびイミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 - オン類似体である PDE1 / PDE5 cGMP ホスホジエステラーゼ阻害剤を開示するが、特に女性性機能障害における、プロゲステロンシグナル伝達の増強のためのそれらの使用を具体的に開示しない。

【発明の概要】

【0009】

発明の概要

本発明は、プロゲステロンシグナル伝達経路の増強により改善され得る状態、例えば女性性機能障害の新規の処置または予防方法であって、有効量のホスホジエステラーゼ - 1 (PDE1) 阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。PDE1 阻害剤には、例えば、遊離形、塩形態もしくはプロドラッグ形態の、C<sub>2</sub> - <sub>9</sub> アルキルもしくは C<sub>3</sub> - <sub>9</sub> シクロアルキル、または所望により置換されていてよいヘテロアリアルアルキルもしくは置換アリアルアルキルで 1 位もしくは 2 位にて置換された、7, 8 - ジヒドロ - [1H または 2H] - イミダゾ [1, 2 - a] ピラゾロ [4, 3 - e] ピリミジン - 4 (5H) - オン、または 7, 8, 9 - トリヒドロ - [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) - オン (以下、例えば下記の PDE1 阻害剤)、または遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、1, 3, 5 - 置換 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (例えば下記の、PDE1 阻害剤も含まれる) が含まれる。

【0010】

PDE1 阻害剤にはまた、例えば、置換イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 - オン、例えば、(6aR, 9aS) - 2 (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 5, 6a, 7, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 (フェニルメチル) - シクロペント - [4, 5]

10

20

30

40

50

イミダゾ-[2,1-b]プリン-4(3H)-オン、(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-2,3-ビス(フェニルメチル)シクロペント-[4,5]イミダゾ-[2,1-b]プリン-4(3H)-オン、5'-メチル-2',3'-ビス(フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン-1,7'(8'H)-[3H]イミダゾ[2,1-b]プリン]-4'(5'H)-オン、または5'-メチル-2'-(ピフェニル-4-イルメチル)-3'-(フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン-1,7'(8'H)-[3H]イミダゾ[2,1-b]プリン]-4'(5'H)-オン(以下、例えば下記のPDE1阻害剤)が含まれる。これらの化合物は、ホスホジエステラーゼ1(PDE1)活性、とりわけPDE1B活性を選択的に阻害し、女性性機能障害のようなプロゲステロンシグナル伝達経路の増強により改善され得る状態の処置および予防に有用であることが見出される。

10

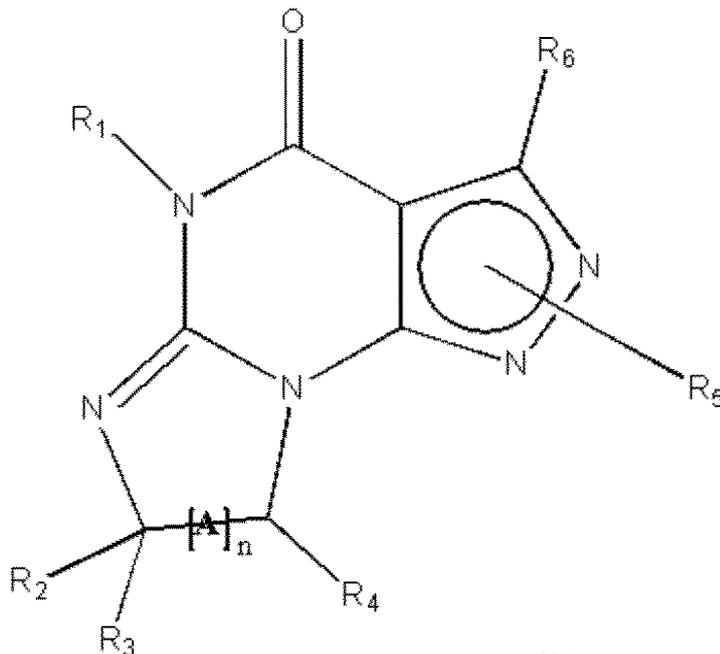
## 【0011】

発明の詳細な説明

本発明の方法において使用するための化合物

好ましくは、本明細書に記載の処置法において使用するためのPDE1阻害剤は、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態(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)の、式I:

## 【化1】



式I

20

30

[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、両方ともメチルであるか、または $R_2$ はHであり、そして $R_3$ は、イソプロピルである)、アリール、ヘテロアリール、(所望により、ヘテロ)アリールアルコキシ、または(所望により、ヘテロ)アリールアルキルであるか；

40

または

$R_2$  は、Hであり、 $R_3$ および $R_4$ は一体となって、ジ-、トリ-またはテトラメチレン架橋を形成し(好ましくは、 $R_3$ および $R_4$ は共に、シス配置であり、例えば $R_3$ および $R_4$ の炭素が、それぞれRおよびS配置である)；

(iii)  $R_5$  は、例えばハロアルキルで置換された、置換ヘテロアリールアルキルであ

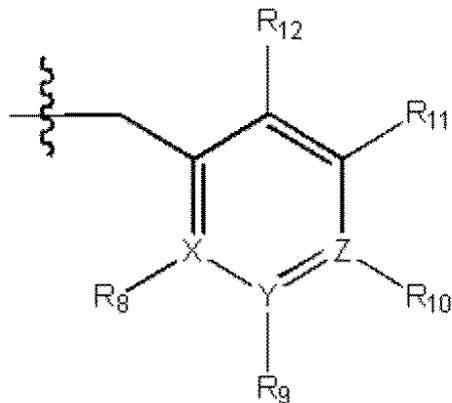
50

るか、または

【0012】

R<sub>5</sub>は、式Iのピラゾロ部分上の窒素のうち1個に結合し、式Q

【化2】



式Q

10

{式中、X、YおよびZは、独立して、NまたはCであり、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立して、Hまたはハロゲン（例えば、ClまたはF）であり、そしてR<sub>10</sub>は、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る（ただし、X、YまたはZが、窒素であるとき、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>またはR<sub>10</sub>はそれぞれ、存在しない。）。}で示される部分であり；

20

(iv) R<sub>6</sub>は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）、ヘテロアリールアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N,N-ジアリールアミノ、またはN-アリール-N-（アリールアルキル）アミノ（例えば、N-フェニル-N-（1,1'-ピフェン-4-イルメチル）アミノ）であり；そして

30

(v) n = 0または1であり；

(vi) n = 1のとき、Aは、-C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-{ここで、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、（所望により、ヘテロ）アリールアルコキシまたは（所望により、ヘテロ）アリールアルキルである。}である。]

で示される、7,8-ジヒドロ-[1Hまたは2H]-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-4(5H)-オン、または7,8,9-トリヒドロ-[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)-オンである。

40

【0013】

本発明はさらに、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、以下の式IのPDE1阻害剤の使用を提供する：

1.1：式I（式中、R<sub>1</sub>は、メチルであり、n = 0である。）；

1.2：式Iまたは1.1（式中、R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1-4</sub>アルキルであり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の少なくとも1個は、R<sub>3</sub>の炭素がキラルであるとき、それがR配置を有するような低級アルキルであり、例えばR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の両方がメチルであるか、または一方が、水素であり、他方がイソプロピルである。）；

1.3：式Iまたは1.1（式中、R<sub>4</sub>は、Hであり、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>の少なくとも1個

50

は、アリーールアルコキシである。) ;

1.4 : 式 I (式中、 $R_1$  は、メチルであり、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、H であり、 $n = 1$  であり、そして  $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、独立して、H または  $C_{1-4}$  アルキル (例えば、メチルまたはイソプロピル) である。) ;

1.5 : 式 I または 1.1 (式中、 $R_2$  は、H であり、 $R_3$  および  $R_4$  は一体となって、シス配置を有するトリ - もしくはテトラメチレン架橋を形成し、好ましくは  $R_3$  および  $R_4$  の炭素は、それぞれ R および S 配置を有する。) ;

1.6 : 式 I、1.1 または 1.5 (式中、 $R_5$  は、例えばハロアルキルでパラ置換された、置換ヘテロアリーールメチルである。) ;

1.7 : 式 I、1.1、1.2、1.3、1.4 または 1.5 (式中、 $R_5$  は、式 Q { 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、H であり、 $R_{10}$  は、フェニルである。} の部分である。) ;

1.8 : 式 I、1.1、1.2、1.3、1.4 または 1.5 (式中、 $R_5$  は、式 Q { 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、H であり、 $R_{10}$  は、ピリジルまたはチアジアゾリルである。} の部分である。) ;

1.9 : 式 I、1.1、1.2、1.3、1.4 または 1.5 (式中、 $R_5$  は、式 Q { 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、独立して、H またはハロゲンであり、 $R_{10}$  は、ハロアルキルである。} の部分である。) ;

1.10 : 式 I、1.1、1.2、1.3、1.4 または 1.5 (式中、 $R_5$  は、式 Q { 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、独立して、H であり、 $R_{10}$  は、アルキルスルホニルである。} の部分である。) ;

1.11 : 上記の式の何れか (式中、 $R_5$  は、ピラゾロ環上の 2 位の窒素に結合する。) ;

1.12 : 上記の式の何れか (式中、 $R_6$  はベンジルである。) ;

1.13 : 上記の式の何れか (式中、 $R_6$  は、フェニルアミノまたはフェニルアルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ) である。) ;

1.14 : 上記の式の何れか (式中、 $R_6$  はフェニルアミノである。) ;

1.15 : 上記の式の何れか (式中、X、Y および Z は、全て C である。) ;

1.16 : 上記の式の何れか (式中、X、Y および Z は、全て C であり、そして  $R_{10}$  は、フェニルまたは 2 - ピリジルである。) ; および / または

1.17 : 上記の式の何れか (ここで、該化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される (例えば、PDE1 により仲介される、とりわけ PDE1B により仲介される) cGMP の加水分解を、例えば実施例 1 に記載の通り、固定化 - 金属親和性粒子試薬 PDEアッセイにおいて、例えば 1  $\mu$ M 未満、好ましくは 25 nM 未満の IC<sub>50</sub> で阻害する。) ;

#### 【0014】

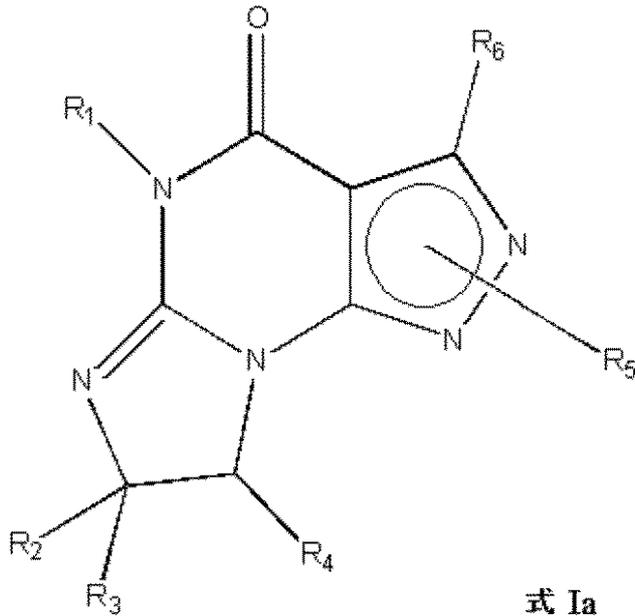
例えば、PDE1 阻害剤は、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態の、式 Ia

10

20

30

## 【化3】



{ 式中、

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

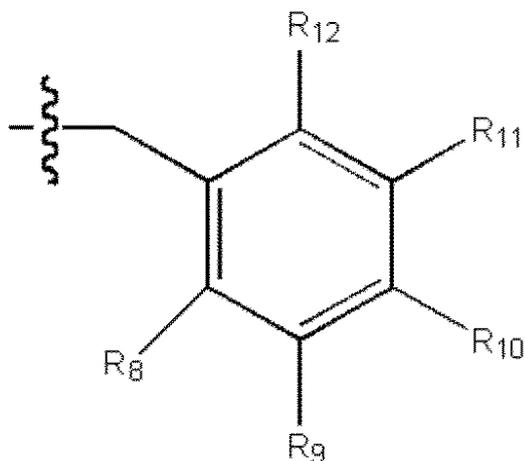
( ii ) R<sub>4</sub> は、H であり、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して、H または C<sub>1-4</sub> アルキル [ 例えば、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、両方ともメチルであるか、または R<sub>2</sub> は、H であり、そして R<sub>3</sub> は、イソプロピルである。 ]、アリールまたはアリールアルキルであるか ;

または、R<sub>2</sub> は、H であり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は一体となって、ジ -、トリ - またはテトラメチレン架橋を形成し [ 好ましくは、ここで、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、シス配置を有し、例えば、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> の炭素は、それぞれ R および S 配置を有する。 ] ;

【 0 0 1 5 】

( iii ) R<sub>5</sub> は、式 Ia のピラゾロ部分上の窒素のうち 1 個に結合し、式 B

【 化 4 】



式 B

{ 式中、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、独立して、H またはハロゲン ( 例えば、Cl または F ) であり ; そして、R<sub>10</sub> は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル ( 例えば、トリフルオロメチル )、アリール ( 例えば、フェニル )、ヘテロアリール ( 例えば、ピリジル ( 例えば、ピリド - 2 - イル )、またはチアジアゾリル ( 例えば、

10

20

30

40

50

1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル) )、アリアルカルボニル (例えば、ベンゾイル)、アルキルスルホニルまたはヘテロアリアルカルボニルである。) で示される置換ベンジルであり;そして、

(iv)  $R_6$  は、H、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル [例えば、ベンジル]、アリアルアミノ [例えば、フェニルアミノ]、ヘテロアリアルアミノ、アリアルアルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、N, N - ジアリアルアミノ、または N - アリアル - N - (アリアルアルキル) 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] である。}

で示される、7, 8 - ジヒドロ - [1H または 2H] - イミダゾ [1, 2 - a] ピラゾロ [4, 3 - e] ピリミジン - 4 (5H) - オンを含む。

10

【0016】

本発明はさらに、遊離形または塩形態の、以下の式 I a の PDE 1 阻害剤の使用を提供する:

2.1: 式 I a (式中、 $R_1$  はメチルである。);

2.2: 式 I a または 2.1 (式中、 $R_4$  は、H であり、 $R_2$  および  $R_3$  のうち少なくとも 1 個は、 $R_3$  の炭素がキラルであるとき、それが R 配置を有するような低級アルキルであり、例えば  $R_2$  および  $R_3$  が両方ともメチルであるか、または一方が水素であり、他方がイソプロピルである。);

2.3: 式 I a または 2.1 (式中、 $R_2$  は、H であり、 $R_3$  および  $R_4$  は一体となって、シス配置を有するトリ - もしくはテトラメチレン架橋を形成し、好ましくは  $R_3$  および  $R_4$  の炭素は、それぞれ R および S 配置を有する。);

20

2.4: 式 I a、2.1、2.2 または 2.3 (式中、 $R_5$  は、式 B { 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、H であり、そして  $R_{10}$  はフェニルである。} の部分である。);

2.5: 式 I a、2.1、2.2 または 2.3 (式中、 $R_5$  は、式 B { 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、H であり、そして  $R_{10}$  は、ピリジルまたはチアジアゾリルである。} の部分である。);

2.6: 式 I a、2.1、2.2、2.3、2.4 または 2.5 (式中、 $R_5$  は、ピラゾロ環上の 2 位の窒素に結合する。);

2.7: 式 I a、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5 または 2.6 (式中、 $R_6$  は、ベンジルである。);

30

2.8: 式 I a、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5 または 2.6 (式中、 $R_6$  は、フェニルアミノまたはフェニルアルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ) である。); および/または

2.9: 式 I a、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7 または 2.8 (ここで、該化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される (例えば、PDE 1 により仲介される、とりわけ PDE 1B により仲介される) cGMP の加水分解を、例えば実施例 1 に記載の通り、固定化 - 金属親和性粒子試薬 PDE アッセイにおいて、例えば 1  $\mu$ M 未満、好ましくは 25 nM 未満の IC<sub>50</sub> で阻害する。);

【0017】

40

別の態様において、PDE 1 阻害剤は、遊離形または塩形態の、

(i)  $R_1$  が、メチルであり;

(ii)  $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が、H であり;

(iii)  $n = 1$  であり、そして  $R_a$  および  $R_b$  が、独立して、H またはメチルであり;

(iv)  $R_5$  が、式 Q (式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  が、H であり、そして  $R_{10}$  が、フェニル、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) である。) で示される部分であり;

(v)  $R_6$  が、ベンジル、フェニルアミノまたはベンジルアミノである、式 I の化合物である。

【0018】

50

別の態様において、PDE1阻害剤は、遊離形または塩形態の、

(i)  $R_1$  が、メチルであり；

(ii)  $n = 0$  であり；

(iii)  $R_2$  が、Hであり、そして $R_3$ および $R_4$ が一体となって、トリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成するか[好ましくは、 $R_3$ および $R_4$ の炭素が、それぞれRおよびS配置を有する。]；または、 $R_2$ および $R_3$ の少なくとも1個が、メチル、イソプロピルまたはアリールアルコキシであり、 $R_4$ がHであるか；または、 $R_2$ および $R_3$ が、Hであり、そして $R_4$ が、 $C_{1-4}$ アルキルであり；

(iv)  $R_5$  が、例えば、ハロアルキルでパラ-置換された、置換ヘテロアリールメチルであるか；または

$R_5$  が、式Q(式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ が、Hまたはハロゲンであり、 $R_{10}$ が、ハロアルキル、フェニル、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)である。)で示される部分であり；そして

(v)  $R_6$  が、ベンジル、フェニルアミノまたはベンジルアミノである、式Iの化合物である。

【0019】

別の態様において、PDE1阻害剤は、遊離形または塩形態の、

(i)  $R_1$  がメチルであり；

(ii)  $R_2$  がHであり、 $R_3$ および $R_4$ が一体となって、トリ-またはテトラ-メチレン架橋を形成するか[好ましくは、 $R_3$ および $R_4$ の炭素が、それぞれRおよびS配置を有する]；または、 $R_2$ および $R_3$ が、それぞれメチルであり、 $R_4$ がHであるか；または、 $R_2$ および $R_4$ がHであり、 $R_3$ がイソプロピルであり[好ましくは、 $R_3$ の炭素が、R配置を有する。]；

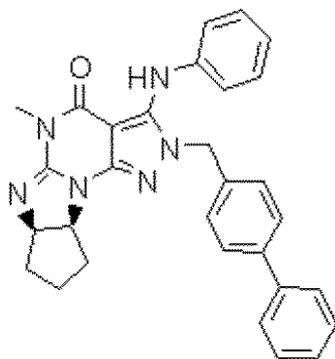
(iii)  $R_5$  が、式B(式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ が、Hであり、 $R_{10}$ が、ハロアルキル、フェニル、ピリジル(例えば、ピリド-2-イル)、またはチアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)である。)で示される部分であり；そして

(iv)  $R_6$  が、ベンジル、フェニルアミノまたはベンジルアミノである、式Iaの化合物である。

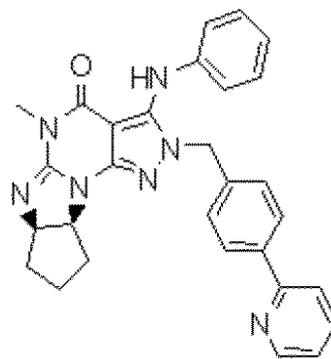
【0020】

別の態様において、PDE1阻害剤は、以下の化合物：

【化5】



化合物1



化合物2

から選択される式Iaの化合物である。

【0021】

例えば、PDE1阻害剤は、遊離形または塩形態の、式II、IIIおよびIV

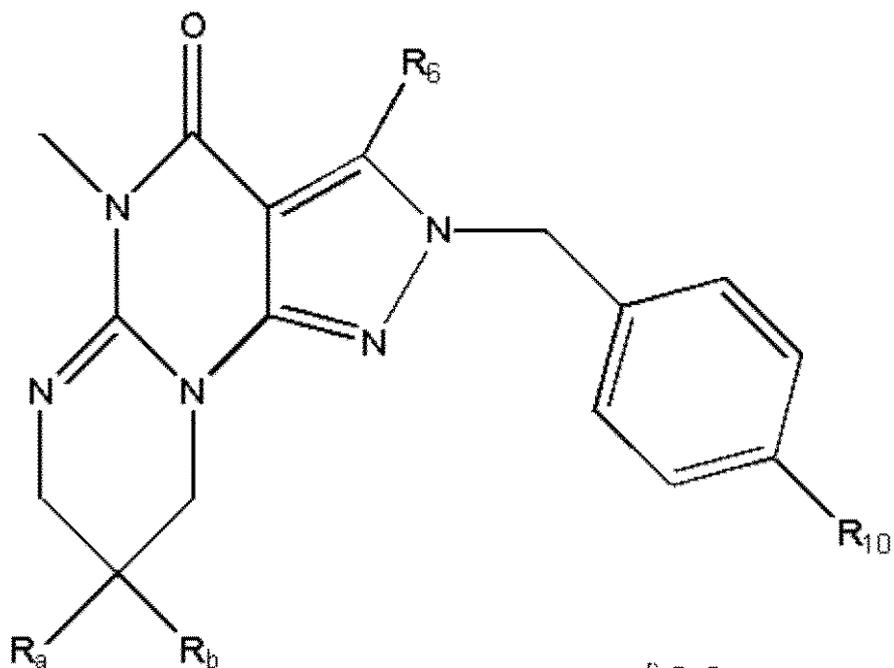
10

20

30

40

【化6】



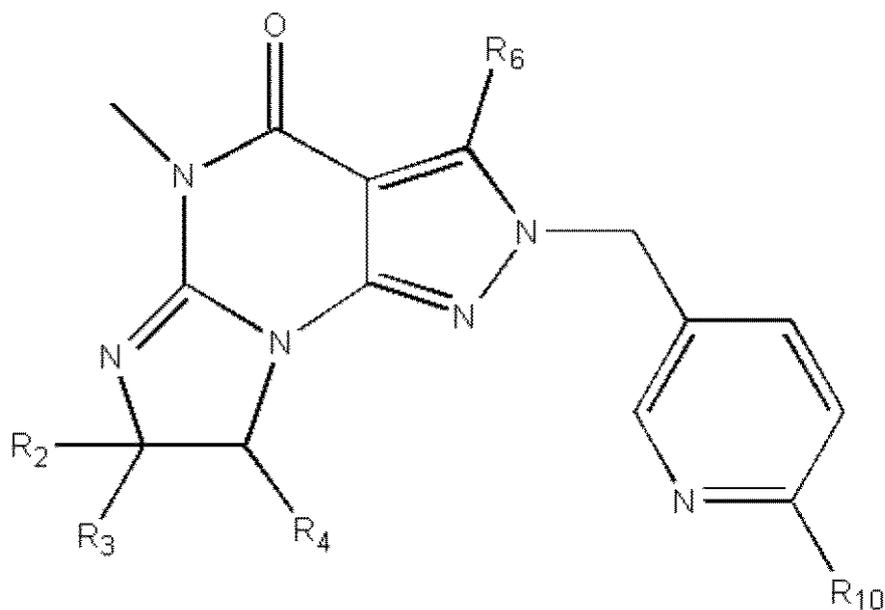
式 I I

〔式中、

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、H または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；R<sub>6</sub> は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり；R<sub>10</sub> は、フェニル、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）である。〕

【0022】

【化7】



式 I I I

〔式中、

R<sub>2</sub> は、H であり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋を形成するか〔好ましくは、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> の炭素は、それぞれ R および S 配置を有する

10

20

30

40

50

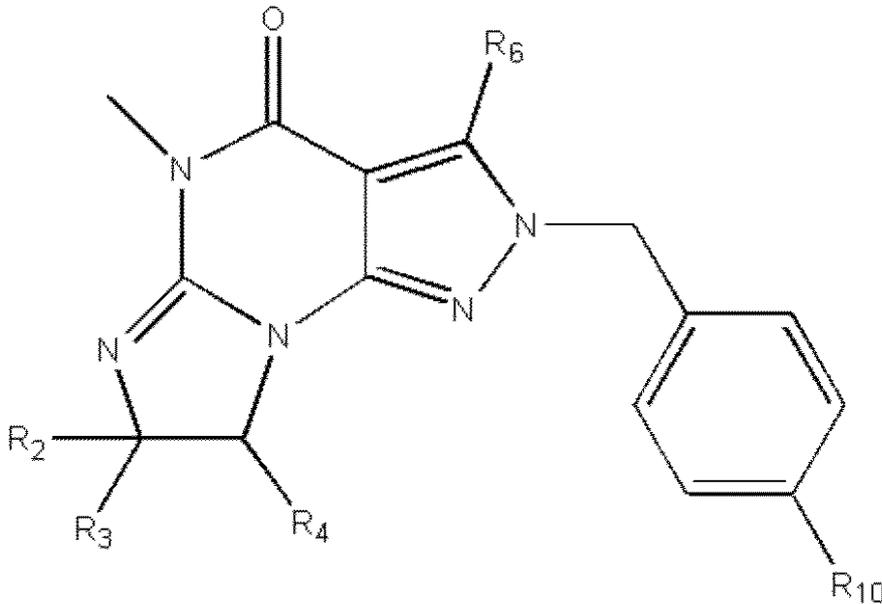
。 ] ; または、 $R_2$  および  $R_3$  の少なくとも 1 個は、メチル、イソプロピルまたはアリー  
ルアルコキシであり、 $R_4$  は H であるか ; または、 $R_2$  および  $R_3$  は H であり、 $R_4$  は  $C$   
 $_{1-4}$  アルキルであり ;

$R_6$  は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり ;

$R_{10}$  は、ハロアルキル、フェニル、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) である。 ]

【 0 0 2 3 】

【 化 8 】



式IV

〔 式中、

$R_2$  は、H であり、 $R_3$  および  $R_4$  は一体となって、トリ - またはテトラ - メチレン架橋  
を形成するか [ 好ましくは、 $R_3$  および  $R_4$  の炭素は、それぞれ R および S 配置を有する  
。 ] ; または、 $R_2$  および  $R_3$  の少なくとも 1 個は、メチル、イソプロピルまたはアリー  
ルアルコキシであり、 $R_4$  は H であるか ; または、 $R_2$  および  $R_3$  は、H であり、 $R_4$  は  
、 $C$   
 $_{1-4}$  アルキルであり ;

$R_6$  は、フェニルアミノまたはベンジルアミノであり ;

$R_{10}$  は、フェニル、ピリジル (例えば、ピリド - 2 - イル)、またはチアジアゾリル (例  
例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル) である。 ]

で示される化合物を包含する。

【 0 0 2 4 】

好ましい態様において、本明細書に記載の処置方法で用いるための P D E 1 阻害剤は、  
式 V :

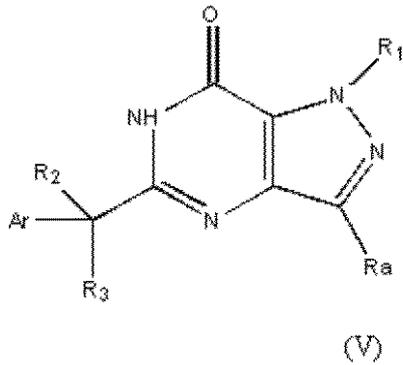
10

20

30

40

## 【化9】



10

[ 式中、

R<sub>a</sub> は、メチルまたは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；R<sub>1</sub> は、H または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

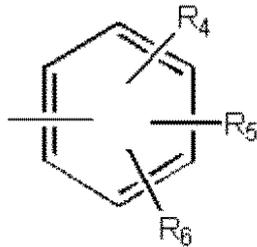
R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、H および C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから選択されるか、  
 または R<sub>2</sub> は、H または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、そして R<sub>3</sub> は、OH、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルカノイルオキシまたはフルオロであるか、または R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は一体となって、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであるか、または R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、カルボニル基であり；

20

【0025】

Ar は、(a)

【化10】



30

{ここで、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、それぞれ独立して、  
 H、

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - Z - 、

ハロ、

ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、

フェノキシ (所望により、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシから独立して選択される3個までの置換基により置換されていてよい)、

40

ニトロ、

ヒドロキシ、

ヒドロキシ - Z - 、

C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルカノイル、

アミノ、

アミノ - Z - 、

(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) NH、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> N - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) NH - Z - 、

50

- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> N - Z - 、  
 【0026】  
 - COOH、  
 - Z - COOH、  
 - COO (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、  
 - Z - COO (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカンスルホンアミド、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカンスルホンアミド - Z - 、  
 八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルカンスルホンアミド、  
 八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルカンスルホンアミド - Z - 、 10  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカンアミド、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカンアミド - Z - 、  
 HOOC - Z - NH - 、  
 HOOC - Z - NH - Z - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) OOC - Z - NH - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) OOC - Z - NH - Z - 、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - NH - SO<sub>2</sub> - NH - 、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - NH - SO<sub>2</sub> - NH - Z - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> - N - SO<sub>2</sub> - NH - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> - N - SO<sub>2</sub> - NH - Z - 、 20  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ CH = CH - Z - CONH - 、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ CH = CH CONH  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - SO<sub>2</sub> - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) - 、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - SO<sub>2</sub> - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) - Z - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) NH - Z - SO<sub>2</sub> - NH - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> N - Z - SO<sub>2</sub> - NH - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) NH - Z - SO<sub>2</sub> - NH - Z - 、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> N - Z - SO<sub>2</sub> - NH - Z - 、  
 ベンゼンスルホンアミド (所望により、八口、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコ  
 キシから独立して選択される3個までの置換基により置換されていてよい)、 30  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカノイル - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) - 、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカノイル - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) - Z - 、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル - CH (CH<sub>2</sub> OH) NH SO<sub>2</sub> - 、  
 - SO<sub>3</sub> H、  
 - SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、  
 H<sub>2</sub> NOC - CH (CH<sub>2</sub> OH) - NH SO<sub>2</sub> - 、  
 HOOC - Z - O - 、 および  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル) OOC - Z - O - 、  
 【0027】  
 または、所望により R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> のうち1個は、G - Het 基であり、他の R<sub>4</sub> 40  
 、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、独立して、上記の R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> 置換基から選択されてよく  
 ;  
 Z は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンであり、  
 G は、直接結合、Z、O、- SO<sub>2</sub> NH - 、SO<sub>2</sub> または - Z - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)  
 ) SO<sub>2</sub> - であり、  
 Het は、1、2、3 または 4 個の窒素ヘテロ原子；または、1 もしくは 2 個の窒素ヘテ  
 ロ原子および 1 個の硫黄ヘテロ原子もしくは 1 個の酸素ヘテロ原子、を含む 5 員または 6  
 員のヘテロ環式基であるか；または、該ヘテロ環式基は、フラニルもしくはチオフェニル  
 であり；ここで、該 Het 基は、飽和または部分的もしくは完全不飽和であり、所望によ  
 り 3 個までの置換基により置換されていてよく、各置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、オキ 50

ソ、ヒドロキシ、ハロおよびハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルから独立して選択される。}

【0028】

または、(b) 下記の二環式基：

ベンゾジオキサニル、

ベンゾジオキサニル、

ベンゾイミダゾリル、

キノリニル、

インドリル、

キナゾリニル、

イソキノリニル、

ベンゾトリアゾリル、

ベンゾフラニル、

ベンゾチオフェニル、

キノキサリニル、または

フタリジニルの何れか1個

(ここで、該二環式 Ar 基は、ベンゾ環部分からの隣接 - C (R<sub>2</sub> R<sub>3</sub>) - 基に結合し、該二環式 Ar 基のヘテロ環式部分は、所望により部分的もしくは完全に飽和であってよく、該基は、所望により1個以上のC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシで置換されていてよい。)

のうち何れか1個である。]

で示される、1, 3, 5 - 置換 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、または該化合物の薬学的に許容される塩、または該化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物である。

【0029】

例えば、本発明における使用のための PDE 1 阻害剤は、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、1, 3, 5, - 置換 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、特に、式 V または下記の式：

3. 2 : 式 V (式中、R<sub>a</sub> が、C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルキル基である。);

3. 3 : 式 V (式中、R<sub>a</sub> が、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である。);

3. 4 : 式 V (式中、R<sub>a</sub> が、C<sub>3</sub> アルキル基である。);

3. 5 : 式 V (式中、R<sub>a</sub> がメチルである。);

3. 6 : 式 V、3. 2、3. 3、3. 4 または 3. 5 (式中、R<sub>1</sub> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基である。);

3. 7 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>1</sub> が、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル基である。);

3. 8 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>1</sub> がメチル基である。);

3. 9 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>2</sub> が H である。);

3. 10 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>3</sub> が H である。);

3. 11 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> N -、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカンスルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミドから独立して選択される。);

3. 12 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、H、ジエチルアミノ、メタンズルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミドから独立して選択される。);

3. 13 : 上記の式の何れか (式中、Ar が、4 - ジエチルアミノフェニルである。);

3. 14 : 上記の式の何れか (式中、Ar が、2 - メタンズルホンアミドフェニルである。);

3. 15 : 上記の式の何れか (式中、Ar が、4 - ベンゼンスルホンアミドフェニルである。);

3. 16 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> のうち1個が、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> N - であり、そして R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> の他の2個が、H である。)

3. 17 : 上記の式の何れか (式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> のうち1個が、ジエチルアミ

10

20

30

40

50

ノであり、そして  $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  の他の 2 個が、H である。)

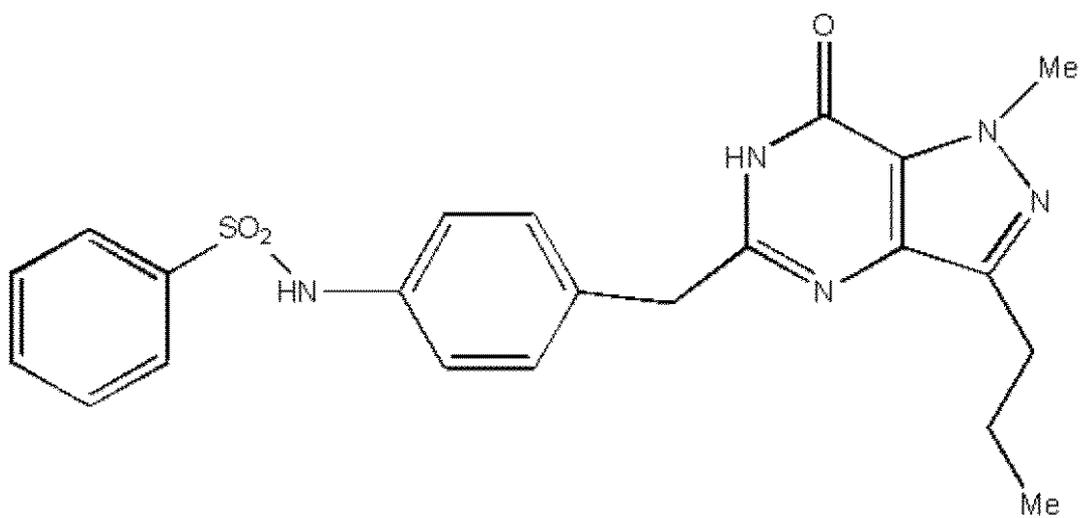
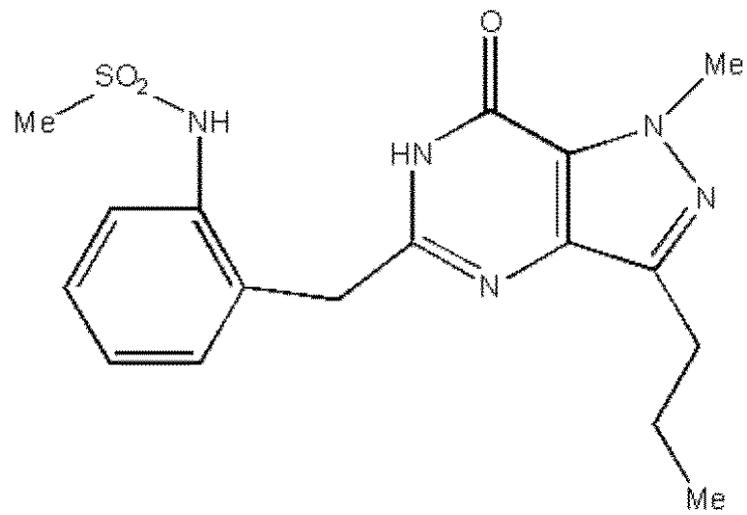
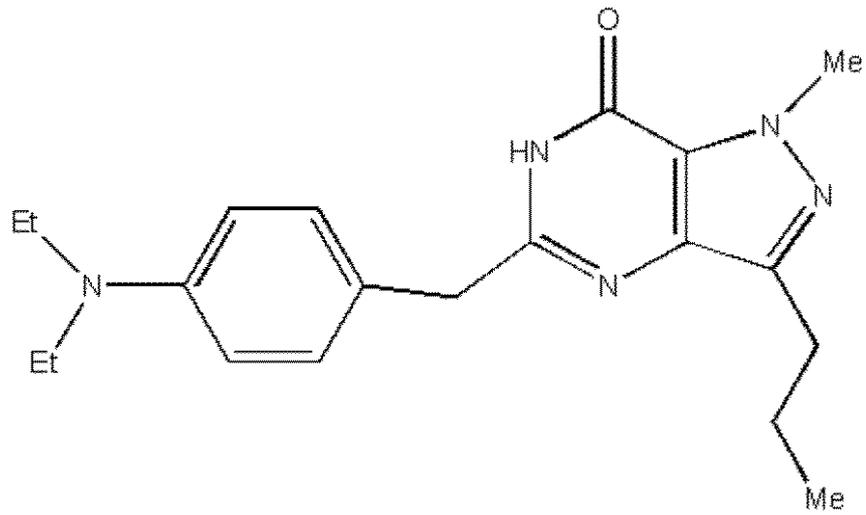
3.18 : 上記の式の何れか (式中、 $R_a$  がメチルである。);

3.19 : 上記の式の何れか (式中、 $R_a$  が、 $C_2 - C_6$  アルキルである。);

【0030】

3.20 : 上記の式の何れか (ここで、該化合物が、下記:

【化 1 1】



10

20

30

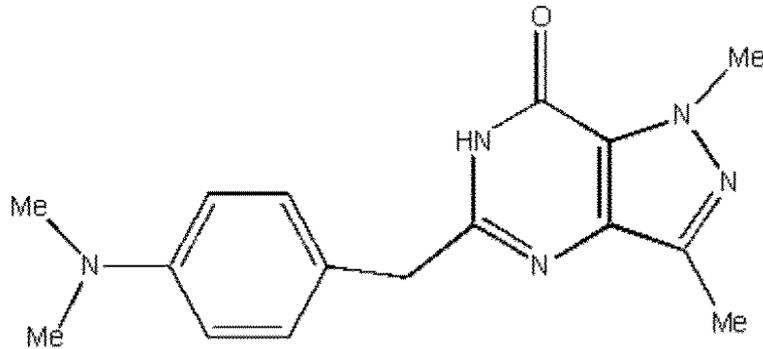
40

50

から選択される。)

【0031】

3.21: 上記の式の何れか(ここで、化合物が、遊離形または塩形態の、  
【化12】



10

である。)

【0032】

3.22: 遊離形または薬学的に許容される塩形態の、1,3,5-置換6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンである化合物、例えば、式Vの化合物または式3.2-3.21の何れかの化合物(ここで、該化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される(例えば、PDE1により仲介される、とりわけPDE1Bにより仲介される)cGMPの加水分解を、例えば下記の実施例1に記載の通り、固定化-金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて、例えば1μM未満、好ましくは25nM未満のIC<sub>50</sub>で阻害する。)

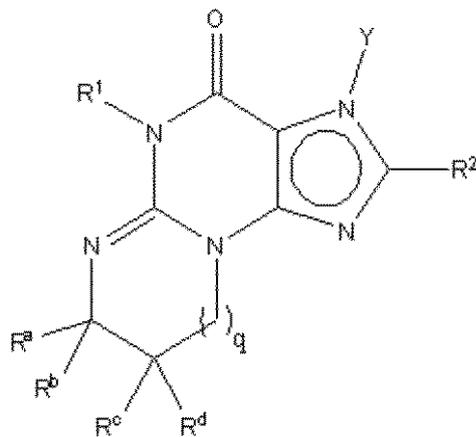
20

で示される化合物を包含する。

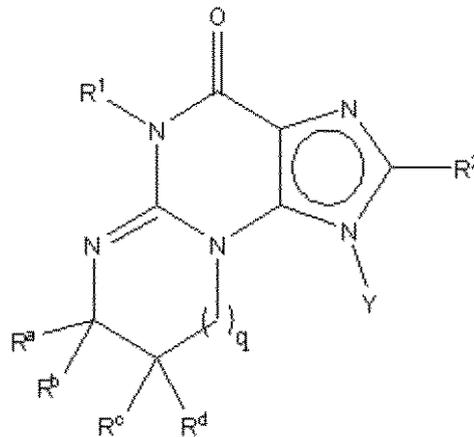
【0033】

別の態様において、本明細書に記載の処置法に使用するためのPDE1阻害剤は、遊離形、塩形態またはプロドラッグ形態(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)の、式VIIaまたはVIIb:

【化13】



式 VIIa



式 VIIb

30

40

[式中、

i) q = 0、1または2であり;

ii) R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、それぞれ独立して、H、アルキル、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基であり、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>のアルキル基は、それぞれ独立して、非置換

50

であるか、または1ないし5個の独立して選択される $R^3$ 部分(それは、同一または異なっていてよく、 $R^3$ 部分は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノ基からなる群から選択される。)で置換されており;

ここで、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ および $R^d$ のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、または1ないし5個の独立して選択される $R^4$ 部分(それは、同一または異なっていてよく、 $R^4$ 部分は、それぞれ独立して、ハロ、所望により置換されていてよいアリール(例えば、フェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリジル、ピロリル)、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル、モルホリン-4-イル、ピロール-1-イル)、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-OCF_3$ 、アシルオキシ、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 基、 $R^1$ のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同一炭素原子に結合する2個の水素が置換されるとき、カルボニル、ならびに $R^1$ のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同一炭素原子に結合する2個の水素が置換されるとき、 $=CR^8R^9$ からなる群から選択される。)で置換されており;

#### 【0034】

ここで、上記の $R^3$ および $R^4$ 部分のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、または1ないし5個の独立して選択される $R^{12}$ 部分(それは、同一または異なっていてよく、 $R^{12}$ 部分は、それぞれ独立して、ハロ、フェニル、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、 $-OCF_3$ 、アシルオキシ、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 基、 $R^3$ または $R^4$ のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同一炭素原子に結合する2個の水素が置換されるとき、カルボニル、ならびに $R^3$ または $R^4$ のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の同一炭素原子に結合する2個の水素が置換されるとき、 $=CR^8R^9$ からなる群から選択される。)で置換されているか;または

i i i)  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが両方とも結合する炭素と一体となって、4員ないし7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、そして $R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基であるか;または

i v)  $R^a$  および  $R^c$  は、それらが結合する個々の炭素と一体となって、4員ないし7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、そして $R^b$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、Hまたはアルキル基であり、好ましくは $R^a$  および  $R^c$  は一体となって、シス配置を有し、例えば $R^a$  および  $R^c$  の炭素が、それぞれRおよびS配置を有し;

v)  $R^2$  は、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミノスルホニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニルまたはアルキルアミノカルボニル基であり、

ここで、 $R^2$ のアルキル基は、それぞれ独立して、非置換であるか、または1ないし5個の独立して選択される $R^{13}$ 部分(それは、同一または異なっていてよく、 $R^{13}$ 部分は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アリール(例えば、フェニル、ナフチル)、ヘテロアリール(例えば、1H-イミダゾール-2-イル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジン-1-イル)、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基からなる群から選択される。)で置換され、

ここで、 $R^{13}$ のアリール基は、それぞれ独立して、非置換であるか、または1ないし5

10

20

30

40

50

個の独立して選択される  $R^4$  部分（それは、同一または異なっていてよい。）で置換され；

【 0 0 3 5 】

v i ) Y は、H、または ( i ) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基、もしくは ( i i ) ハロ、アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される 1 ないし 3 個の部分で置換されたアリール基、で置換されたアルキル基であり；

v i i )  $R^8$  は、それぞれ独立して、H、アルキルまたはアリールであり；

v i i i )  $R^9$  は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリールまたは  $-NR^{10}R^{11}$  であり；

i x )  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、 $R^{10}$  のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、それぞれ独立して、非置換であるか、または 1 ないし 5 個の  $R^{14}$  部分（それは、同一または異なっていてよく、または  $R^{14}$  部分は、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 $-C(O)OR^8$  および  $-C(O)NR^8R^8$  から独立して選択される。）で置換され；そして、

x )  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで  $R^{11}$  のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、それぞれ独立して、非置換であるか、または同一または異なっていてよい 1 ないし 5 個の  $R^{14}$  部分で置換される。]

で示される、置換イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 - オンである。

【 0 0 3 6 】

本発明はさらに、下記の、遊離形または塩形態の、式 V I I a または V I I b :

4 . 1 : 式 V I I a または V I I b ( 式中、 $q = 0$ 、1 または 2 である。 ) ;

4 . 2 : 式 V I I a または V I I b ( 式中、 $q = 0$  である。 ) ;

4 . 3 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 または 4 . 2 ( 式中、 $R^1$  はアルキルである。 ) ;

4 . 4 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 3 ( 式中、 $R^1$  はメチルである。 ) ;

4 . 5 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 4 ( 式中、 $R^a$  および  $R^c$  は、それらが結合する個々の炭素と一体となって、4 員ないし 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し、そして  $R^b$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、H またはアルキル基である。 ) ;

4 . 6 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 4 , ( 式中、 $R^a$  および  $R^c$  は、それらが結合する個々の炭素と一体となって、5 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、そして  $R^b$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、H である。 ) ;

4 . 7 : 式 4 . 1 - 4 . 4 ( 式中、 $R^a$  および  $R^c$  は、それらが結合する個々の炭素と一体となって、5 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、そして  $R^b$  および  $R^d$  は、それぞれ独立して、H である。 ) ;

4 . 8 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 7 ( 式中、 $R^2$  は、アルキルまたはハロアルキルである。 ) ;

4 . 9 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 7 ( 式中、 $R^2$  は、ビフェニル - 4 - イルメチルである。 ) ;

4 . 1 0 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 7 ( 式中、 $R^2$  は、ベンジルである。 ) ;

4 . 1 1 : 式 V I I a または V I I b または 4 . 1 - 4 . 7 ( 式中、 $R^2$  は、シクロペンチルメチルである。 ) ;

10

20

30

40

50

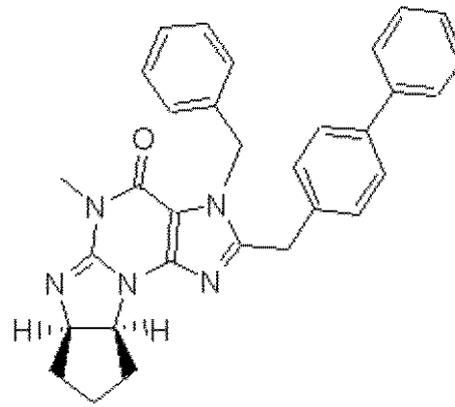
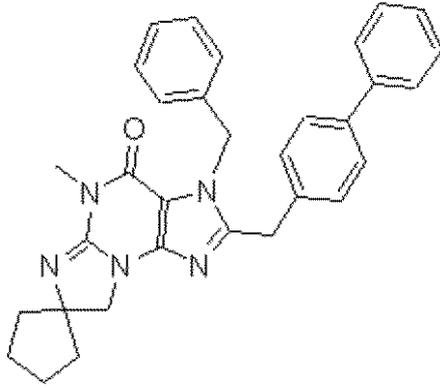
4.12: 式VII aまたはVII bまたは4.1-4.7(式中、 $R^2$ は、シクロプロピルメチルである。); および/または

4.13: 式VII aまたはVII bまたは4.1-4.12(式中、Yは、ベンジルである。);

【0037】

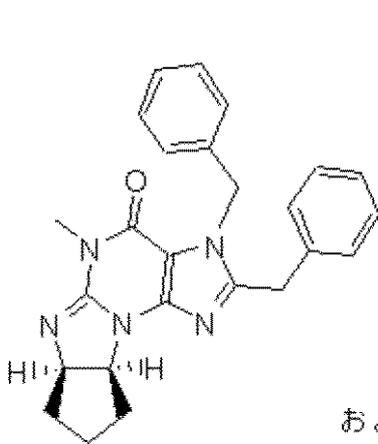
4.14: 上記の式の何れか(ここで、該化合物は、以下

【化14】

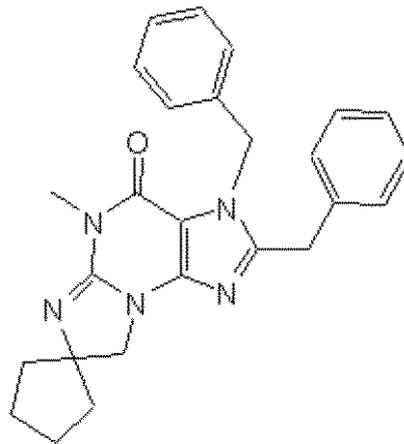


10

20



および

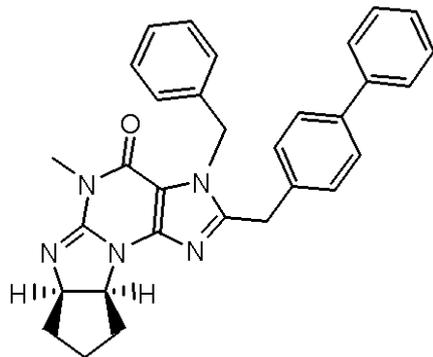


30

から選択される。)

4.15: 上記の式の何れか(ここで、該化合物が、

【化15】



40

である。)

【0038】

50

4.16: 遊離形または薬学的に許容される塩形態の、置換イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オンである化合物、例えば式VIIaの化合物または式4.1-4.15の何れかの化合物(ここで、該化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される(例えば、PDE1により仲介される、とりわけPDE1Bにより仲介される)cGMPの加水分解を、例えば下記の実施例1に記載の通り、固定化-金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて、例えば1 $\mu$ M未満、好ましくは25nM未満のIC<sub>50</sub>で阻害する。)で示されるPDE1阻害剤の使用を提供する。

【0039】

好ましくは、式VIIaまたはVIIbの化合物は、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、(6aR, 9aS)-5, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-2, 3-ビス(フェニルメチル)-シクロペント[4, 5]イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(3H)-オン、(6aR, 9aS)-2-(ピフェニル-4-イルメチル)-5, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペント[4, 5]イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(3H)-オン、5'-メチル-2', 3'-ビス(フェニルメチル)スピロ[シクロペンタン-1, 7'(8'H)-[3H]イミダゾ[2, 1-b]プリン]-4'(5'H)-オンおよび5'-メチル-2'-(ピフェニル-4-イルメチル)-3'-(フェニルメチル)スピロ-[シクロペンタン-1, 7'(8'H)-[3H]イミダゾ[2, 1-b]プリン]-4'(5'H)-オンからなる群から選択される。

【0040】

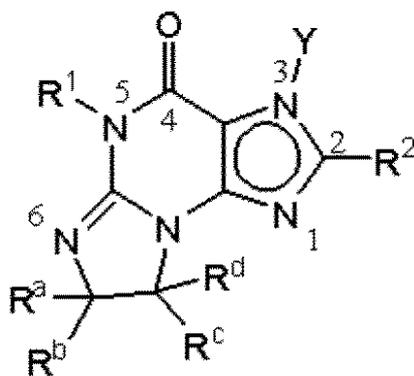
とりわけ好ましい態様において、式VIIaの化合物は、遊離形または塩形態の、(6aR, 9aS)-2-(ピフェニル-4-イルメチル)-5, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペント-[4, 5]イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(3H)-オンである。

【0041】

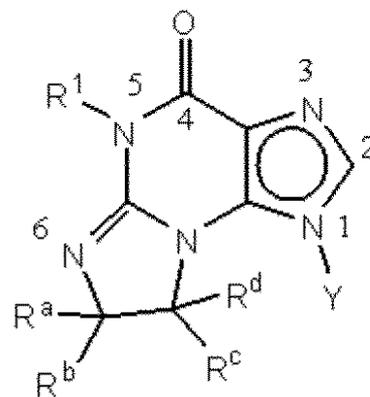
本明細書に記載の式VIIaまたはVIIbの置換イミダゾ[2, 1-b]プリン-4-オンの番号付けを、例示として下記に示す。

q = 0 のとき:

【化16】



式 VIIa



式 VIIb

q = 1 のとき:

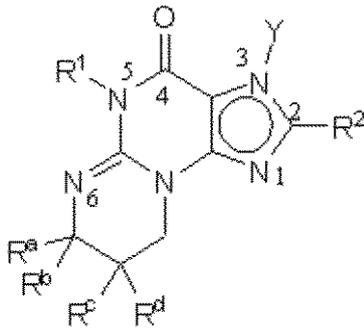
10

20

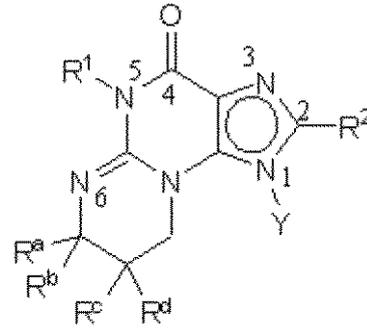
30

40

## 【化17】



式 VIIa



式 VIIb

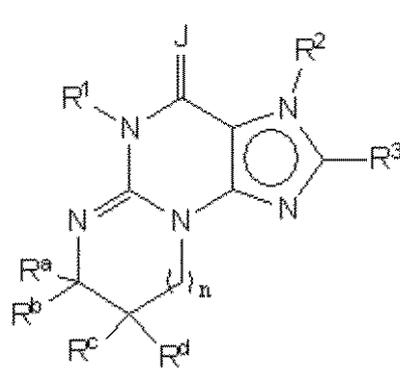
10

である。

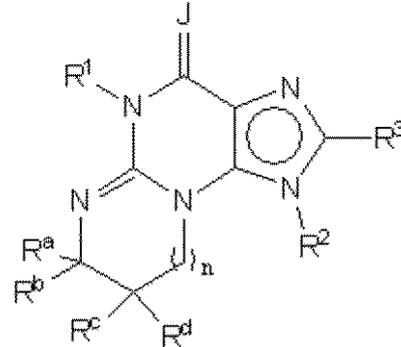
## 【0042】

別の態様において、本明細書に記載の処置法に用いるためのPDE1阻害剤は、遊離形または塩形態の、式VIIaまたはVIIb：

## 【化18】



式 VIIIa



式 VIIIb

20

〔式中、

Jは、酸素または硫黄であり、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキルまたはアリールもしくはヒドロキシで置換されたアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル、またはアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノで置換されたアルキル、または - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>TCOR<sup>20</sup> (ここで、mは、1ないし6の整数であり、Tは、酸素または - NH - であり、そしてR<sup>20</sup>は、水素、アリール、ヘテロアリール、アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリールで置換されたアルキルである。) であり；

40

## 【0043】

R<sup>3</sup>は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アミノスルホニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはアミノカルボニルまたはアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノで置換されたアルキルであり；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであるか；または、(R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>)もしくは(R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>)もしくは(R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>)は、5ないし7個の炭素原子の完全飽和環であるか、または(R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>)

50

<sup>b</sup>) は一体となって、また ( $R^b$  および  $R^c$ ) は一体となって、それぞれ5ないし7個の炭素原子の完全飽和環(ここで各環は、所望により、硫黄または酸素原子を含んでいてよく、かつ該環の炭素原子は、所望により1個以上の以下の基: アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルまたはヒドロキシ、カルボキシもしくはアルコキシカルボニルで置換されたアルキルで置換されていてよい)であるか; または、かかる飽和環は、隣接アリアル環を共有する2個の隣接炭素原子を有してよく; そして

$n$  は、0または1である。]

で示される化合物である。

【0044】

本発明はさらに、以下の、遊離形または塩形態の、式VII IaまたはVII IbのPDE1阻害剤の使用を提供する。

5.1: 式VII IaまたはVII Ib (式中、 $J = 0$ である。)

5.2: 式VII IaまたはVII Ibまたは5.1 (式中、 $R^1$  は、アルキルである。)

5.3: 式VII IaまたはVII Ib、5.1または5.2 (式中、 $R^2$  は、水素、ペンジル、4-クロロベンジル、シクロヘキシルメチルまたはトリメチルアセトキシメチルである。)

5.4: 式VII IaまたはVII Ib、5.1、5.2または5.3 (式中、 $R^3$  は、水素であるか、またはメチルもしくはエチルのようなアルキルである。)

5.5: 式VII IaまたはVII Ib、5.1、5.2、5.3または5.4 (式中、 $n$  は0である。); そして

5.6: 式VII IaまたはVII Ib、5.1、5.2、5.3、5.4または5.5 (式中、 $R^a$  および  $R^b$  は、飽和5員環を形成するか、または ( $R^b$  および  $R^c$ ) は、飽和5、6もしくは7員環を形成するか、または ( $R^a$  および  $R^b$ ) および ( $R^b$  および  $R^c$ ) は、それぞれ完全飽和環であり、各環が5または6個の炭素原子を含む。)

【0045】

本発明はさらに、以下から選択される、遊離形または塩形態の、式VII IaまたはVII IbのPDE1阻害剤の使用を提供する。

シス-5, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)シクロペンタ[4, 5]イミダゾ-[2, 1-b]プリン-4-オン;

7, 8-ジヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)-3H-イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(5H)-オン;

シス-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)-3H-ベンズイミダゾ[2, 1-b]プリン-4(5H)-オン;

5, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)ピリミド[2, 1-b]プリン-4(3H)-オン;

7, 8-ジヒドロ-8-フェニル-5-メチル-3-(フェニルメチル)-3H-イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(5H)-オン;

5', 7'-ジヒドロ-5'-メチル-3'-(フェニルメチル)スピロ[シクロヘキサン-1, 8'-(8H)イミダゾ-[2, 1-b]プリン]4'(3'H)-オン;

シス-5, 6a, 11, 11a-テトラヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)インデノ[1', 2': 4, 5]イミダゾ-[2, 1-b]プリン-4(3H)-オン;

5', 7'-ジヒドロ-2', 5'ジメチル-3'-(フェニルメチル)スピロ{シクロヘキサン-1, 7'-(8'H)-イミダゾ[2, 1-b]プリン}-4'-(3'H)-オン;

7, 8-ジヒドロ-2, 5, 7, 7, 8(R, S)-ペンタメチル-3H-イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(5H)-オン;

シス-5, 6a, 7, 11b-テトラヒドロ-5-メチル-3-(フェニルメチル)インデノ[2', 1', : 4, 5]イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(3H)-オン;

10

20

30

40

50

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ [4, 5] - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 - (3 H) - オン ;

5' - メチル - 3' - (フェニルメチル) - スピロ [シクロペンタン - 1, 7' - (8' H) - (3' H) イミダゾ [2, 1 - b] プリン] - 4 - (5' H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7 - テトラメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5' H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 7 (R) - フェニル - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3, 7 (R) - ビス (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

(±) - 7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 - エチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

6 a (S) - 7, 8, 9, 10, 10 a (R) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンズイミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

6 a (R) - 7, 8, 9, 10, 10 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンズイミダゾ - [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R) - イソプロピル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7 (R) - トリメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

**【0046】**

シス - 7, 7 a, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - シクロペンタ - [5, 6] ピリミド [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルプロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ - [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R) - (2 - メチルプロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ - [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R, S) - (メトキシカルボニル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (R, S) - (1 - プロピル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 (S) - (1 - メチルエチル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7, 8 (R, S) - ペンタメチル - 3 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2, 5, 7, 9 (R, S) - ペンタメチル - 3 - (フェニルメチル) - ピリミド [2, 1 - b] プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (R), 7, 8, 9, 9 a (S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 6 a (S), 7, 8, 9, 9 a (R) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ - [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (3 H) - オン ;

シス - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンズイミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (5 H) - オン ;

5', 7' - ジヒドロ - 2', 5' - ジメチル - 3' - (フェニルメチル)スピロ [シクロヘキサン - 1, 8 - (8 H) - イミダゾ [2, 1 - b] プリン] - 4 - (3' H) - オ

10

20

30

40

50

ン；

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロヘプト - [ 6, 7 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；  
シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペント - [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

シス - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンズイミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 - ( 5 H ) - オン；

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - エチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペント - [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

10

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (フェニルメチル)シクロペント - [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

シス - 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンズイミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 5 H ) - オン；

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチルシクロペンタ [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

20

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチルシクロペンタ [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

シス - 5, 6 a ( R ), 7, 8, 9, 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジ - メチルシクロペント [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

2', 5' - ジメチル - スピロ { シクロペンタン - 1, 7' - ( 8' H ) - ( 3' H ) - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン } - 4' ( 5' H ) - オン；

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 ( R ) - ( 1 - メチルエチル ) - 3 H - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 5 H ) - オン；

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 7 - テトラメチル - 3 H - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 5 H ) - オン；

30

【 0 0 4 7 】

7, 8 - ジヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 7 ( S ) - ( 1 - メチルエチル ) - 3 H - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 5 H ) - オン；

6 a ( R ), 7, 8, 9, 10, 10 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 H - ベンズイミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 5 H ) - オン；

5', 7' - ジヒドロ - 2', 5' - ジメチルスピロ { シクロヘキサン - 1, 7 - ( 8' H ) - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン } - 4' ( 3' H ) - オン；

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペンタ [ 4, 5 ] - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - チオン；

5, 6 a ( R ), 7, 8, 9, 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - (フェニルメチル)シクロペント - [ 4, 5 ]イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - チオン；

40

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - ( 4 - クロロフェニルメチル)シクロペンタ [ 4, 5 ] - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - (シクロヘキシルメチル)シクロペント [ 4, 5 ] - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

シス - 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチルメチル)シクロペント [ 4, 5 ] - イミダゾ [ 2, 1 - b ]プリン - 4 ( 3 H ) - オン；

5, 6 a ( R ), 7, 8, 9, 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - ジメチル - 3 - ( 4

50

- ブロモフェニルメチル) - シクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 5 , 6 a ( R ) - 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - メトキシフェニルメチル ) - シクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 , 3 , 5 - トリメチルシクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 - メチル - 3 - ( フェニルメチル ) - シクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチルチオ - 5 - メチル - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペンタ - [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- シス - 3 , 4 , 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - オクタヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペンタ - [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 2 - カルボン酸 ;
- シス - 3 , 4 , 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - オクタヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペンタ - [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 2 - カルボン酸、メチルエステル ;
- シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - ブロモ - 5 - メチル - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) オン ;
- シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - ( メチルアミノスルホニル ) - 5 - メチル - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) オン ;
- シス - 1 - シクロペンチル - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチルシクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 - ( 1 H ) オン ;
- シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 3 , 5 - ビス - ( フェニルメチル ) シクロペンタ ( 4 , 5 ) イミダゾ ( 2 , 1 - b ) プリン - 4 ( 3 H ) オン ;
- シス - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - 3 , 5 - ビス - ( フェニルメチル ) - 3 H - ベンズイミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) オン ;
- シス - 3 - シクロペンチル - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチルシクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ ( 2 , 1 - b ) プリン - 4 ( 3 H ) オン ;
- 5 ' - メチル - 3 ' - ( フェニルメチル ) スピロ [ シクロペンタン - 1 , 7 - ( 8 ' H ) - ( 3 ' H ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン ] - 4 - ( 5 H ) オン ;
- 2 ' , 5 ' - ジメチル - 3 ' - ( フェニルメチル ) - スピロ [ シクロペンタン - 1 , 7 - ( 8 ' H ) - ( 3 H ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン ] - 4 - ( 5 ' H ) オン ;
- 【 0 0 4 8 】**
- シス - 5 , 6 a , ( R ) 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペンタ [ 4 , 5 ] - イミダゾ ( 2 , 1 - b ) プリン - 4 ( 3 H ) オン ;
- シス - 3 - シクロペンチル - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - ジメチルシクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ - [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) オン ;
- 5 ' - メチル - 2 ' - トリフルオロメチル - 3 ' - ( フェニルメチル ) スピロ { シクロペンタン - 1 , 7 ' ( 8 ' H ) - ( 3 ' H ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン } - 4 - ( 5 ' H ) - オン ;
- 7 , 8 - ジヒドロ - 5 , 7 , 7 - トリメチル - 2 - トリフルオロメチル - 3 - ( フェニルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;
- ( + / - ) - シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 5 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 3 - ( フェニルメチル ) - シクロペンタ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 -

10

20

30

40

50

- b] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 ( + / - ) - 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( フェニルメチル ) - 3 H - ペンタレノ [ 6 a ' , 1 ' : 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 ( + ) - 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - フェニルメチル - 3 H - ペンタレノ [ 6 a ' , 1 ' : 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 ( - ) - 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - フェニルメチル - 3 H - ペンタレノ [ 6 a ' , 1 ' : 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 ( + / - ) 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 H - ペンタレノ [ 6 a ' , 1 ' : 4 , 5 ] - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 ( + ) - 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 H - ペンタレノ [ 6 a ' , 1 ' : 4 , 5 ] - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 ( - ) - 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 H - ペンタレノ [ 6 a ' , 1 ' : 4 , 5 ] - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 3 a - デカヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - ( 3 - フェニルメチル ) - ナフト [ 1 , 8 a - d ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) オン ;  
 7 ( R ) - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( フェニルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 7 ( R ) - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 7 ( S ) - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( フェニルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 7 ( S ) - シクロヘキシル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;  
 5 , 6 a ( R ) , 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - [ 3 - ( トリメチルアセトキシ ) メチル ] - シクロペント [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 5 , 6 a ( R ) , 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - ピリジルメチル ) シクロペント - [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
**【 0 0 4 9 】**  
 5 , 6 a ( R ) , 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) - エチル ] シクロペント [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 5 , 6 a ( R ) , 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - [ アセトキシメチル ] シクロペント - [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 . 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 , 5 , 6 a - トリメチル - 3 - ( フェニルメチル ) シクロペント - [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 ;  
 5 , 6 a ( R ) , 7 , 8 , 9 , 9 a ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 , 6 a - トリメチル - 3 - ( フェニルメチル ) - シクロペント [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;  
 5 , 6 a ( S ) , 7 , 8 , 9 , 9 a ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 , 6 a - トリメチル -

10

20

30

40

50

3 - (フェニルメチル) - シクロペント [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

シス - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - 2 , 5 , 7 - トリメチル - 3 - (フェニルメチル) - 3 H - ベンズイミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ;

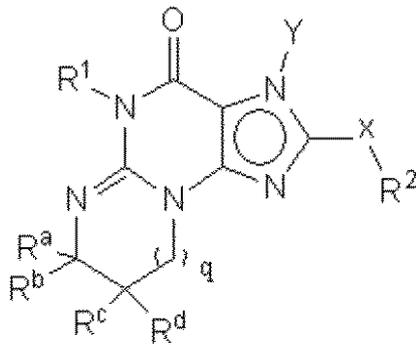
シス - 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 , 5 , 6 a - トリメチルシクロペント [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 3 H ) - オン ; または

シス - [ 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - 2 , 5 , 7 - トリメチル - 3 H - ベンズイミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 ( 5 H ) - オン ] .

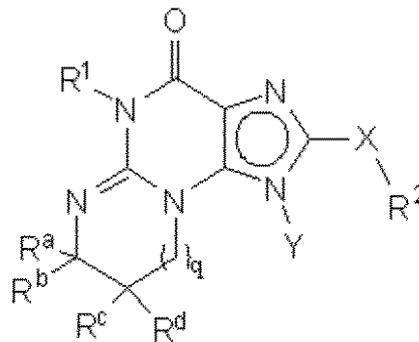
【 0 0 5 0 】

別の態様において、本明細書に記載の処置法に用いるための P D E 1 阻害剤は、遊離形またはその薬学的に許容される塩形態の、式 I X a または I X b

【 化 1 9 】



式 IXa



式 IXb

[ 式中、q = 0 または 1 であり ;

R<sup>1</sup> は、H、シクロアルキル、アルキル、R<sup>2 3</sup> - アルキル - または R<sup>2 6</sup> であり ;

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、互いに独立して、それぞれ H、アルキル、シクロアルキル、アリール、R<sup>2 2</sup> - アリール - または R<sup>2 4</sup> - アルキル - であるか ; または

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それらが両方とも結合する炭素と一体となって、4 ないし 7 員環を形成し、そして R<sup>c</sup> は、H または アルキル であるか ; または

R<sup>a</sup> および R<sup>c</sup> は、それらが結合する個々の炭素と一体となって、4 ないし 7 員環を形成し、そして R<sup>b</sup> は、H または アルキル であり ;

【 0 0 5 1 】

( i ) X は結合であり ;

Y は、アリール - アルキル または R<sup>2 2</sup> - アリール - アルキル - であり ; そして

R<sup>2</sup> は、モノハロアルキル、ポリハロアルキル であり ( ただし、それは、トリフルオロメチル、アジド、シアノ、オキシミノ、シクロアルケニル、ヘテロアリール、R<sup>2 2</sup> - ヘテロアリール - または R<sup>2 7</sup> - アルキル - ではない。 ) ;

( i i ) X は結合であり ;

Y は、アリール - アルキル または R<sup>2 2</sup> - アリール - アルキル - であり ; そして

R<sup>2</sup> は、H、ハロ、- CONHR<sup>6</sup>、- CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、アジド、シアノ、- C=N-OR<sup>6</sup>、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、R<sup>2 6</sup>、アミノスルホニル、アルキル または R<sup>2 3</sup> - アルキル - であり ;

( i i i ) X は、- O - または - S - であり ;

Y は、アリール - アルキル または R<sup>2 2</sup> - アリール - アルキル - であり ; そして

R<sup>2</sup> は、R<sup>2 6</sup>、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シ

10

20

30

40

50

クロアルケニルまたは  $R^{2\ 6}$  - アルキル - であり ;

( i v ) X は、 - O - または - S - であり ;

Y は、アリール - アルキルまたは  $R^{2\ 2}$  - アリール - アルキル - であり ; そして  
 $R^2$  は、アルキル、  $R^{2\ 6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは  $R^{2\ 8}$  - アルキル - であり ;

( v ) X は、 - S O - または - S O<sub>2</sub> - であり ;

Y は、アリール - アルキルまたは  $R^{2\ 2}$  - アリール - アルキル - であり ; そして  
 $R^2$  は、アルキル、  $R^{2\ 6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは  $R^{2\ 8}$  - アルキル - であり ;

( v i ) X は、 - N R<sup>8</sup> - であり ;

Y は、アリール - アルキルまたは  $R^{2\ 2}$  - アリール - アルキル - であり ; そして  
 $R^2$  は、  $( R^{2\ 9} )_p$  - アルキル - 、シクロアルキル、  $( R^{3\ 0} )_p$  - シクロアルキル - 、シクロアルケニル、  $( R^{3\ 0} )_p$  - シクロアルケニル - 、ヘテロシクロアルキルまたは  $( R^{3\ 0} )_p$  - ヘテロシクロアルキル - であり ;

( v i i ) X は、 - N R<sup>8</sup> - であり ;

Y は、アリール - アルキルまたは  $R^{2\ 2}$  - アリール - アルキル - であり ; そして  
 $R^2$  は、アルキル、  $R^{2\ 6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルまたは  $R^{3\ 1}$  - アルキル - であり ; および

( v i i i ) X は、 - C C - であり ;

Y は、アリール - アルキルまたは  $R^{2\ 2}$  - アリール - アルキル - であり ; そして  
 $R^2$  は、アルキル、  $R^{2\ 6}$ 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたは  $R^{2\ 3}$  - アルキル - であり ;

【 0 0 5 2 】

ここで、

$R^6$  は、Hまたは  $R^7$  であり ;

$R^7$  は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり ;

$R^8$  は、ヘテロシクロアルキルまたは  $R^6$  であり ;

$R^{2\ 1}$  は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、フェニル、ニトロ、アミノスルホニル、シアノ、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、チオール、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシル、 - C ( O ) O R<sup>3\ 4</sup>、カルボキサミド、 - O C F<sub>3</sub> およびアシルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 - 6 個の置換基であり ;

$R^{2\ 2}$  は、アルキルおよび  $R^{2\ 1}$  からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 - 6 個の置換基であり ;

$R^{2\ 3}$  は、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シクロアルキルまたは  $R^{2\ 8}$  であり ;

$R^{2\ 4}$  は、シクロアルキルまたは  $R^{2\ 6}$  であり ;

$R^{2\ 5}$  は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは  $R^{2\ 6}$  であり ;

$R^{2\ 6}$  は、アリール、  $R^{2\ 2}$  - アリール - 、ヘテロアリールまたは  $R^{2\ 2}$  - ヘテロアリール - であり ;

$R^{2\ 7}$  は、シクロアルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリール、  $R^{2\ 2}$  - ヘテロアリール - 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアミノであり ;

$R^{2\ 8}$  は、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノまたは  $R^{2\ 5}$  であり ;

$R^{2\ 9}$  は、アルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノまたは  $R^{2\ 6}$  であり ;

$R^{3\ 0}$  は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノスルホニル、シアノ、モノハロアルキル、ポリハロアルキル、チオール、アルキルチオ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアシルオキシであり ;

10

20

30

40

50

$R^{31}$  は、シクロアルキルまたは  $R^{28}$  であり；

$R^{34}$  は、アルキル、アリール、アラルキルおよびヘテロアリールであり；そして

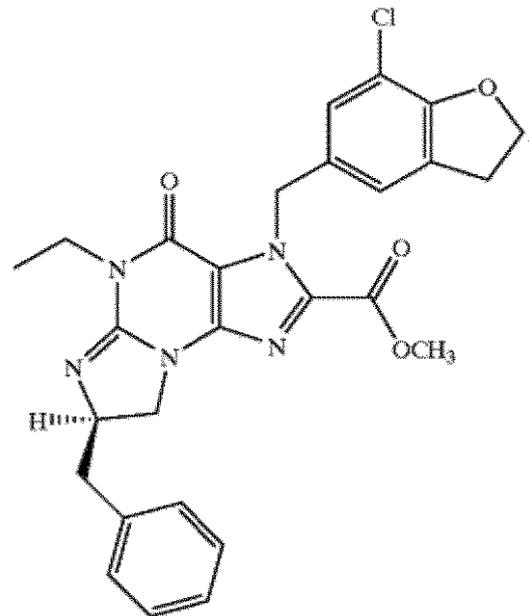
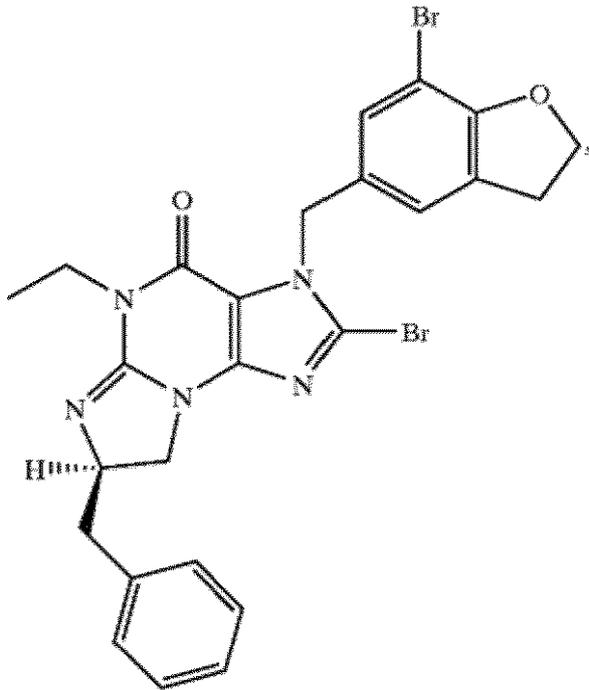
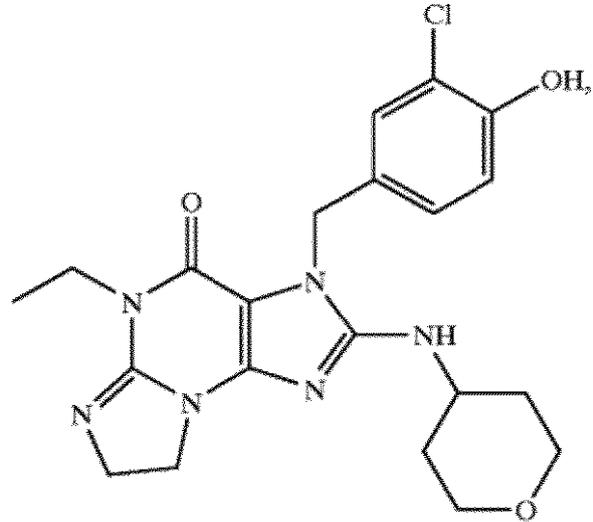
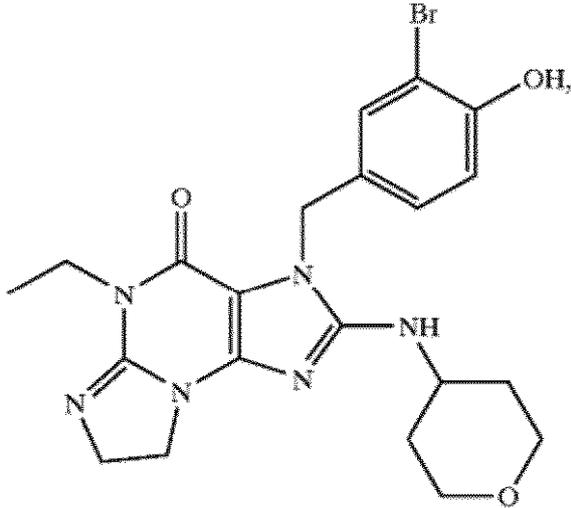
$p$  は、1ないし4である。]

で示される化合物である。

【0053】

6.1：本発明はさらに、以下から選択される、遊離形または塩形態の、式IXaまたはIXbのPDE1阻害剤の使用を提供する。

【化20】



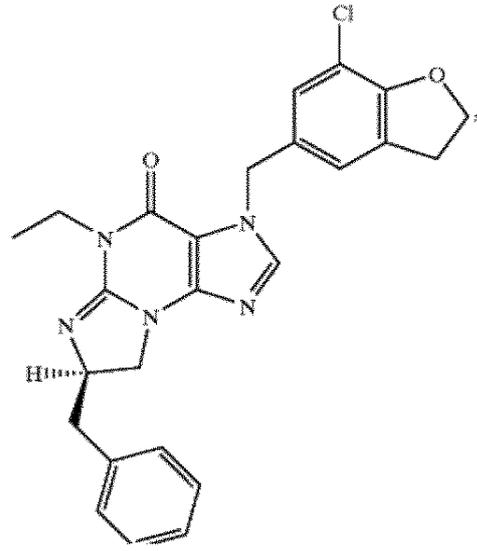
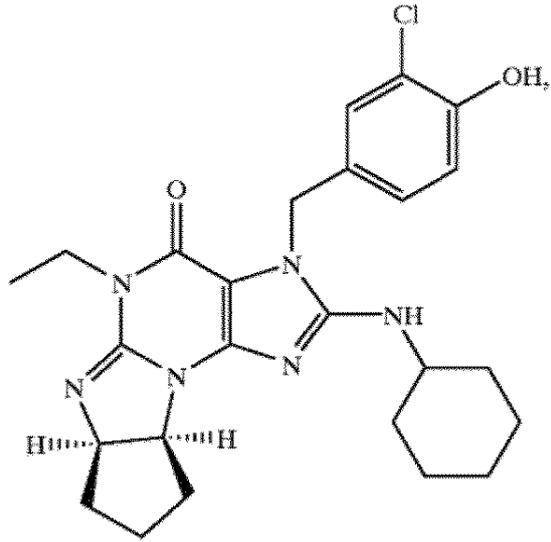
10

20

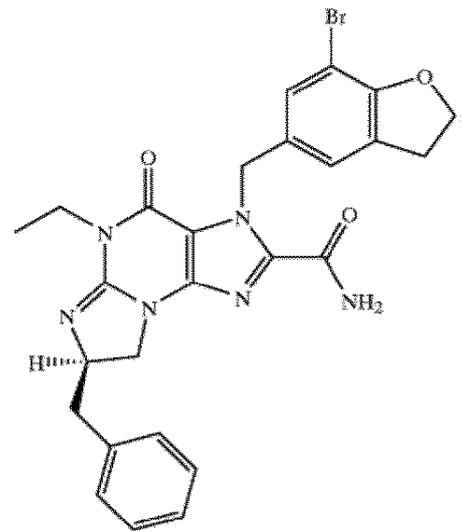
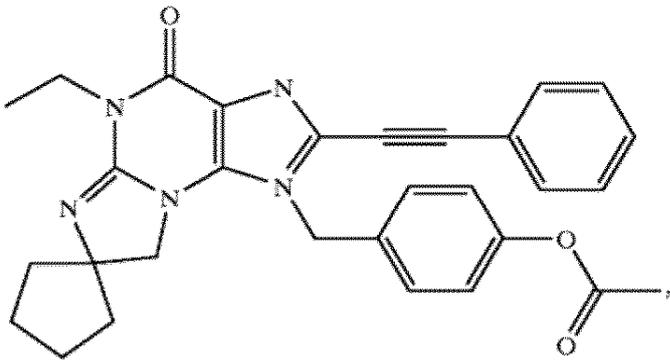
30

40

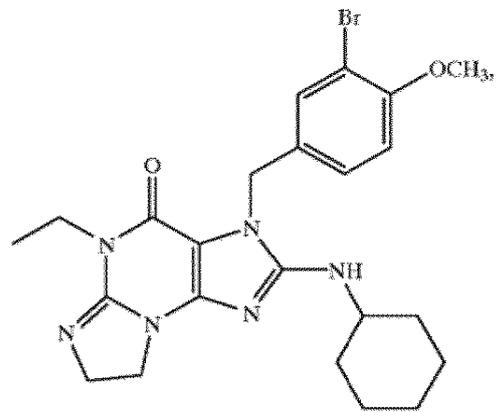
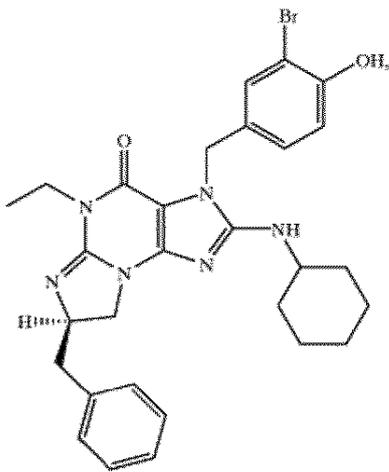
【化 2 1】



10



20

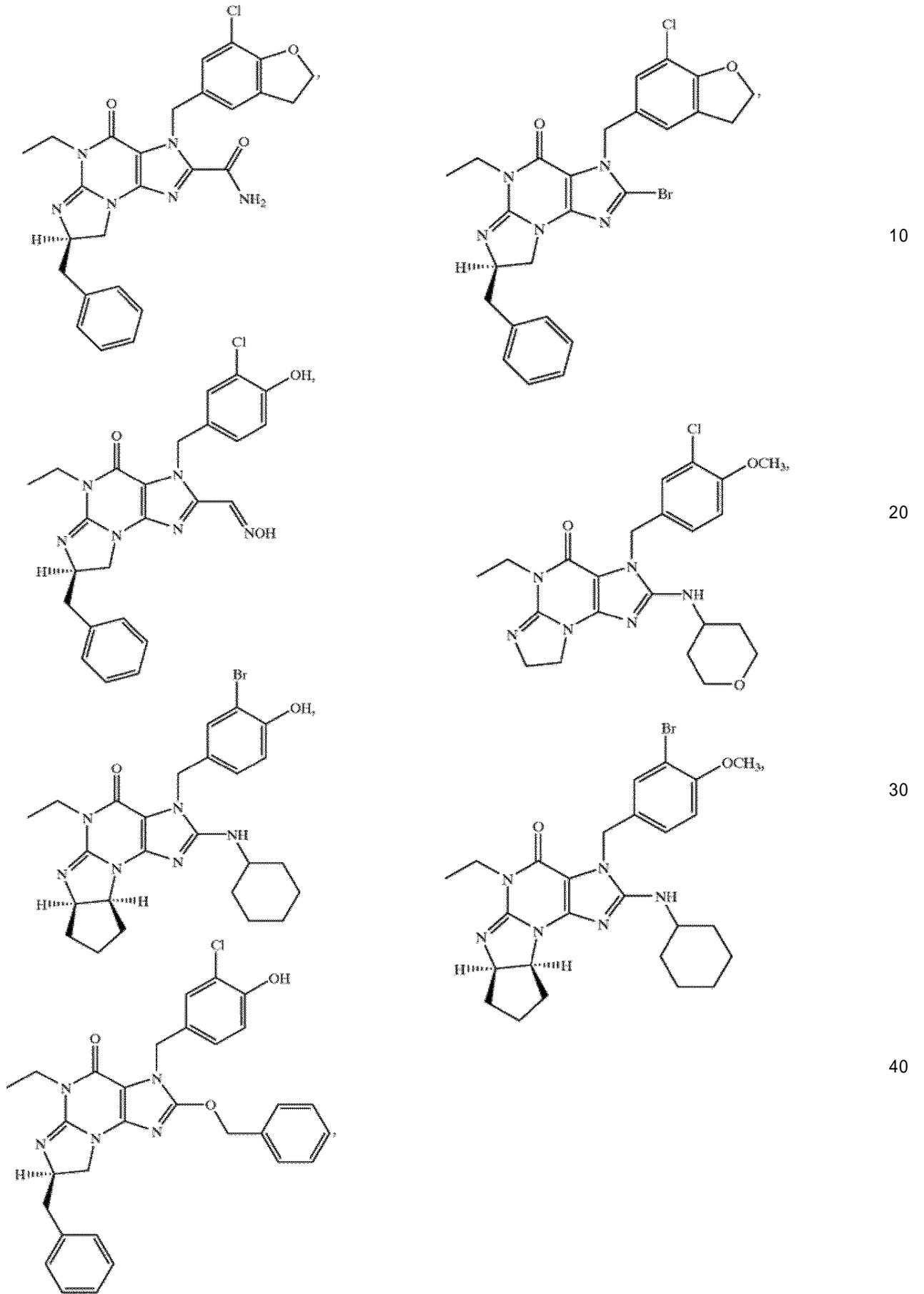


30

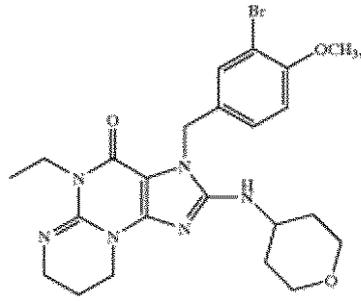
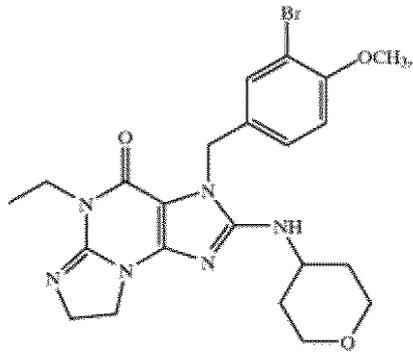
40

【 0 0 5 4 】

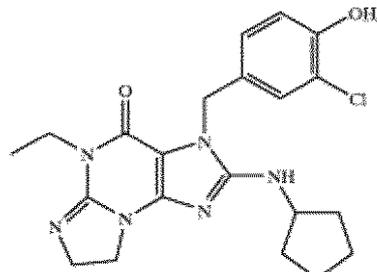
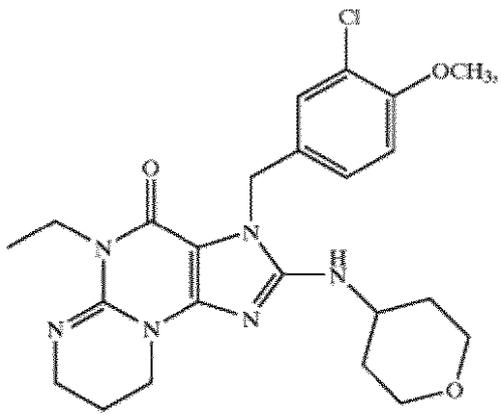
【化 2 2】



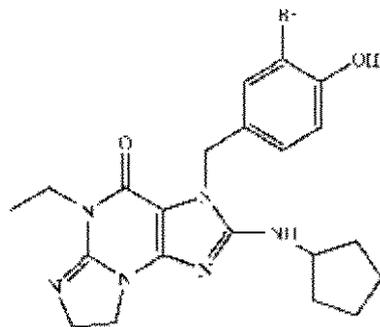
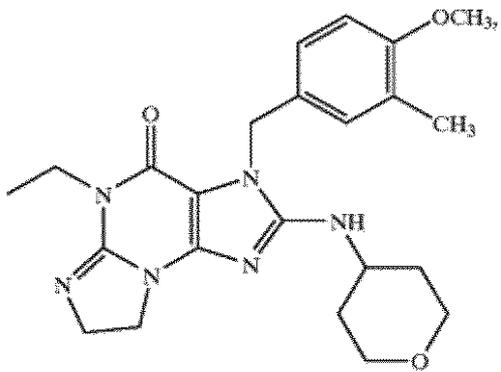
【化 2 3】



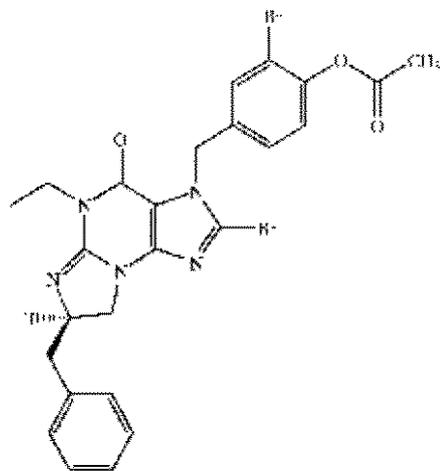
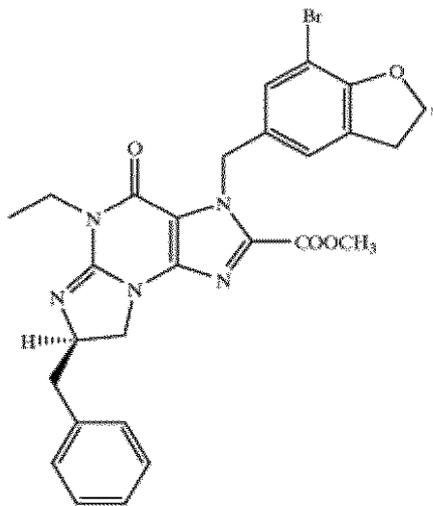
10



20

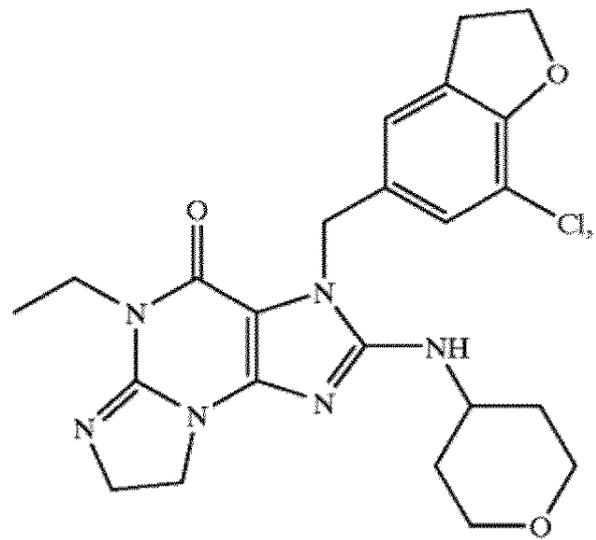
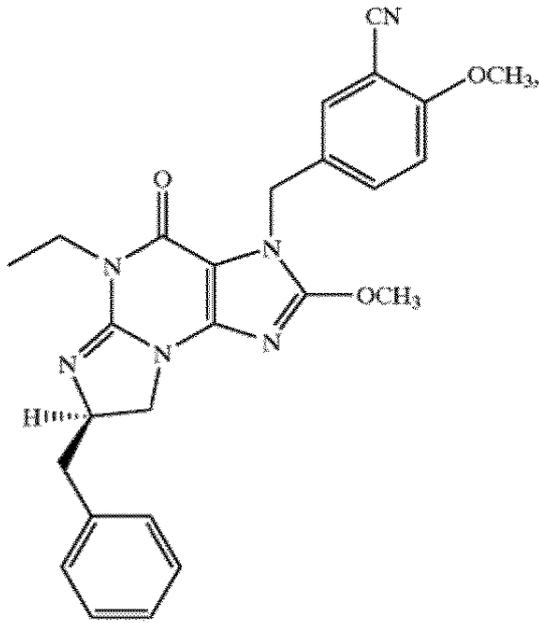


30

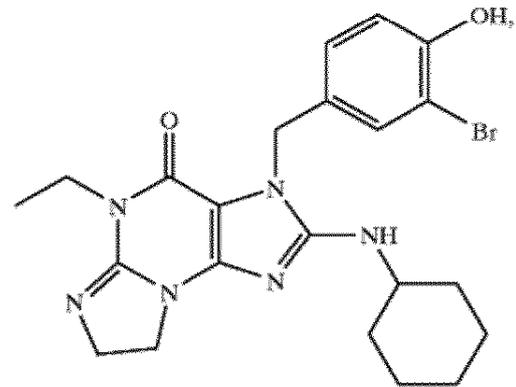
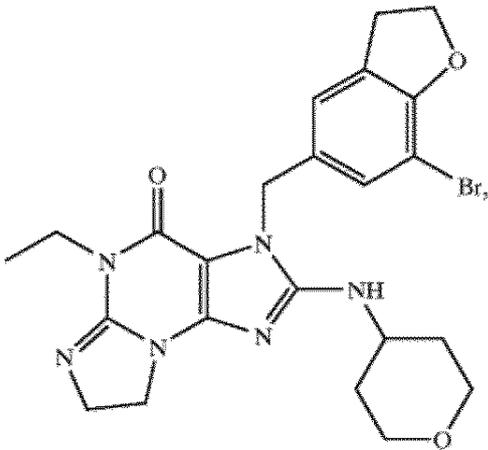


40

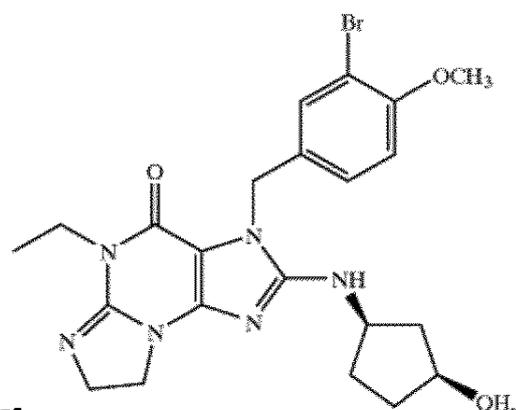
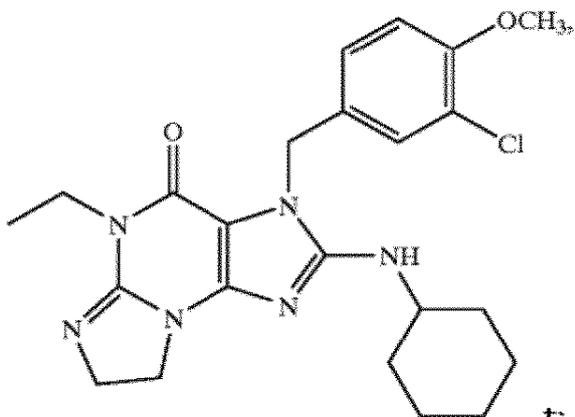
【化24】



10



20



30

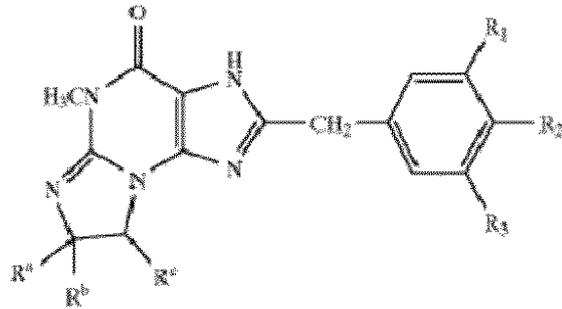
40

および

【0055】

別の態様において、本発明は、遊離形または薬学的に許容される塩形態の、式X：

## 【化 2 5】



式 X

〔式中：

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(ジ-低級アルキル)アミノ、4-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピロリル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニルおよびメトキシフェニルからなる群から独立して選択されるか；または、 $R_1$  および  $R_2$  は一体となって、メチレンジオキシであるか；または、 $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成し；そして

$R^a$  は、水素であり、 $R^b$  および  $R^c$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、5個の炭素の飽和環を形成するか；または、 $R^a$  は低級アルキルであり、 $R^b$  は水素または低級アルキルであり、そして  $R^c$  は水素であるか；または、 $R^a$ 、 $R^b$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、5-7個の炭素の飽和環を形成し、そして  $R^c$  は、水素であるか；または、 $R^a$  は水素であり、そして  $R^b$ 、 $R^c$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、テトラヒドロフラン環を形成するか；または、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、また  $R^b$  および  $R^c$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、それぞれ、5-7個の炭素の飽和環を形成する。]

で示される PDE1 阻害剤の使用を提供する。

## 【0056】

さらなる態様において、本発明は、以下の式 X の PDE1 阻害剤の使用を提供する。

7.1：式 X (式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(ジ-低級アルキル)アミノ、4-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピロリル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニルおよびメトキシフェニルからなる群から独立して選択されるか；または、 $R_1$  および  $R_2$  は一体となって、メチレンジオキシであるか；または、 $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成する。)

7.2：式 X または 7.1 (式中、 $R_1$  は、H、メトキシまたはトリフルオロメチルである。)

7.3：式 X または 7.1 または 7.2 (式中、 $R_1$  は H である。)

7.4：式 X または 7.1 - 7.3 のいずれか (式中、 $R_2$  は、H、ハロ(例えば、F、Cl)、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、メチルアミノ、フェニル、メトキシフェニル、 $-OCF_3$ 、3,4- $OCH_2O$ 、ピロリジン-1-イル、ピロール-1-イルおよびモルホリン-4-イルからなる群から選択される。)

7.5：式 X または 7.1 - 7.4 のいずれか (式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成する。)

7.6：式 X または 7.1 - 7.5 のいずれか (式中、 $R_3$  は、H またはメトキシである。)

7.7：式 X または 7.1 - 7.6 のいずれか (式中、 $R_3$  は H である。)

7.8：式 X または 7.1 - 7.7 のいずれか (式中、 $R^a$  は水素であり、 $R^b$  および  $R^c$

10

20

30

40

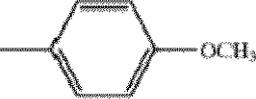
50

<sup>c</sup> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、5個の炭素の飽和環を形成するか；または、R<sup>a</sup> は低級アルキルであり、R<sup>b</sup> は、水素もしくは低級アルキルであり、そしてR<sup>c</sup> は水素であるか；または、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、5 - 7個の炭素の飽和環を形成し、そしてR<sup>c</sup> は水素であるか；または、R<sup>a</sup> は水素であり、そしてR<sup>b</sup> およびR<sup>c</sup> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、テトラヒドロフラン環を形成するか；または、R<sup>a</sup> およびR<sup>b</sup> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、またR<sup>b</sup> およびR<sup>c</sup> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、それぞれ5 - 7個の炭素の飽和環を形成する。)；

【0057】

7.9：式Xまたは7.1 - 7.8のいずれか（式中、R<sup>a</sup> は水素であり、R<sup>b</sup> およびR<sup>c</sup> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、5個の炭素の飽和環を形成し、ここでR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> は、以下の表に定義の通りである。）

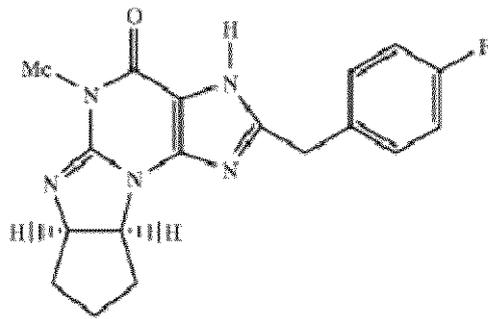
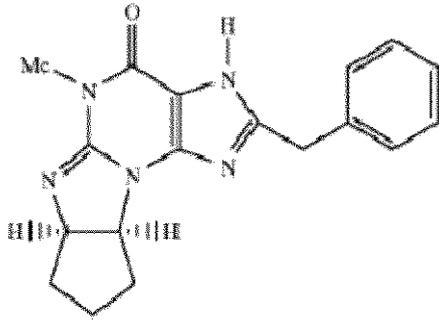
【表1】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
H	H	H
-OCH <sub>3</sub>	H	H
H	F	H
H	-OCH <sub>3</sub>	H
H	OH	H
H	-CH <sub>3</sub>	H
H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	H
-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H
-CF <sub>3</sub>	H	H
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H
H	-OCF <sub>3</sub>	H
H		H
H		H
H	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	H
H		H
H		H
R <sub>1</sub> およびR <sub>2</sub> は、それらが結合する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成する		H
H	Cl	H

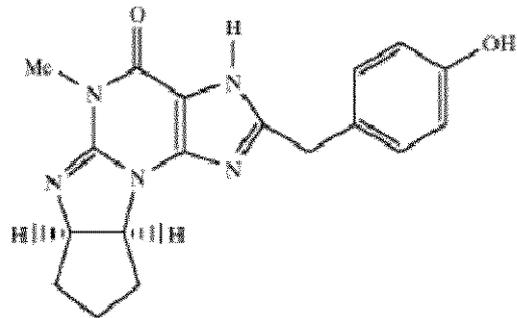
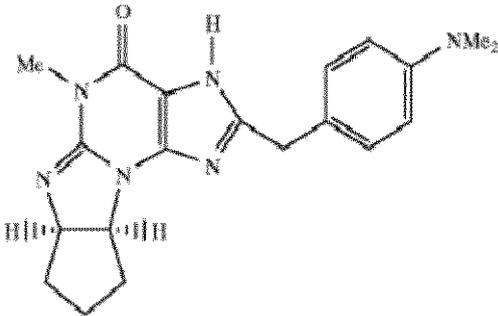
【0058】

7.10：以下からなる群から選択される、式Xまたは7.1 - 7.9のいずれか：

## 【化 2 6】

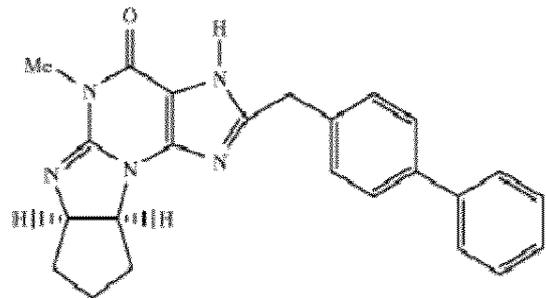
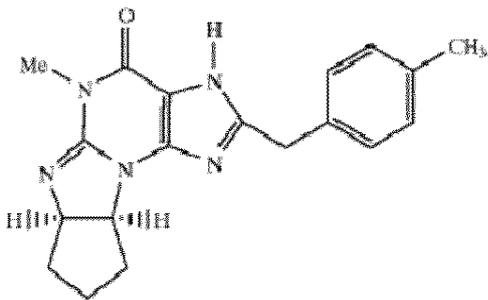


10

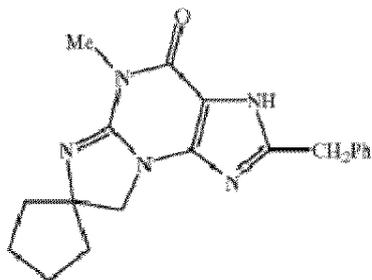


20

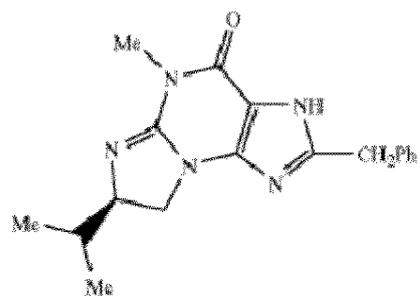
## 【化 2 7】



30



および



40

## 【0059】

7.11: 以下からなる群から選択される、遊離形または塩形態の、式 X または 7.1 - 7.9 のいずれか:

2'-ベンジル-5'-メチル-スピロ[シクロペンタン-1',7'(8'H)]-[3'H]-イミダゾ[2,1-b]プリン]-4'-(5'H)-オン;

50

2'-ベンジル-5,7,7-トリメチル-3H-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-(5H)-オン;

(+)-2-ベンジル-7,8-ジヒドロ-5-メチル-7-(1-メチルエチル)-1H-イミダゾ[2,1-b]-プリン-4(5H)-オン;

(+,-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-オクタヒドロ-5-メチル-2-(3,4-メチレン-ジオキシフェニルメチル)-3H-ペンタレン[6a,1:4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン;および

(+)-シス-6a,7,9,9a-テトラヒドロ-5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニルメチル]-3H-フロ[3',4':4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(5H)-オン

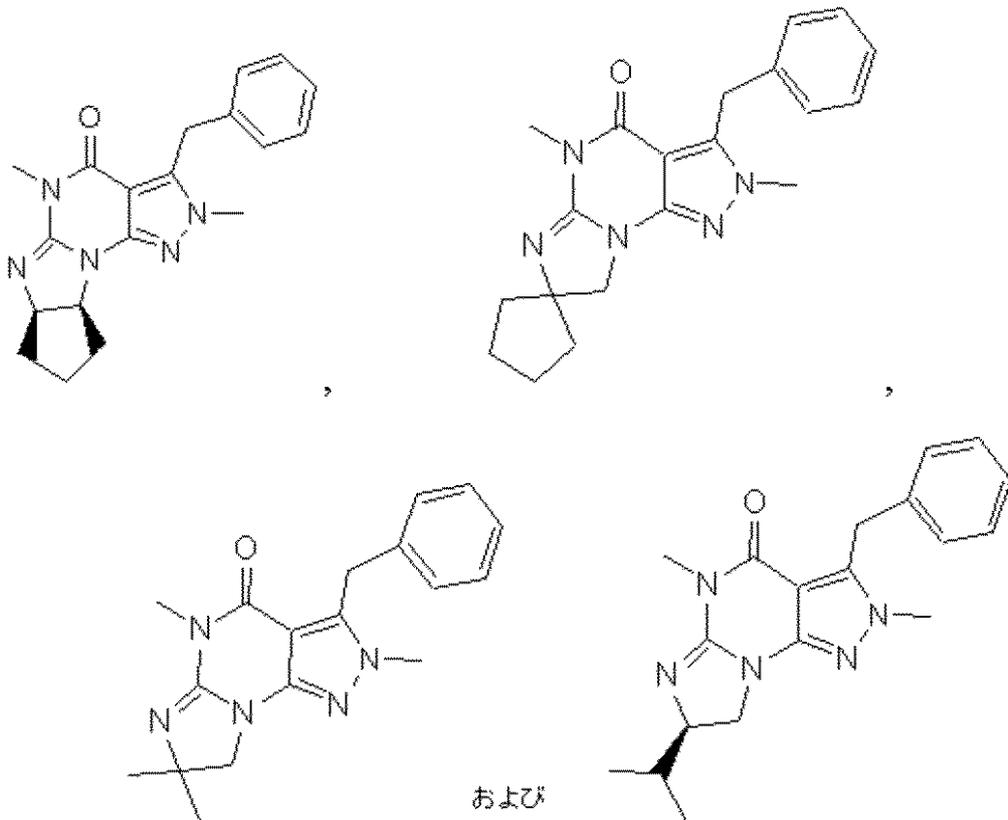
10

7.12:式Xまたは7.1-7.11(ここで、該化合物は、ホスホジエステラーゼにより仲介される(例えば、PDE1により仲介される、とりわけPDE1Bにより仲介される)cGMPの加水分解を、例えば実施例1に記載の通り、固定化-金属親和性粒子試薬PDEアッセイにおいて、例えば1 $\mu$ M未満、好ましくは25nM未満のIC<sub>50</sub>で阻害する。)

【0060】

別の態様において、本発明は、遊離形または塩形態の、以下から選択されるPDE1阻害剤の使用を提供する(式XI)。

【化28】



20

30

40

【0061】

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

a. 本明細書で用いる“アルキル”は、飽和または不飽和の、好ましくは飽和の、好ましくは1ないし7個の炭素原子を有する炭化水素部分であって、直鎖または分枝鎖であってよく、そして所望により、例えばハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ)、ヒドロキシまたはカルボキシで、一、二または三置換されていてよい。

【0062】

b. 本明細書で用いる“シクロアルキル”は、飽和または不飽和の、好ましくは飽和の

50

、好ましくは3ないし9個の炭素原子を含み、それらの少なくとも数個が、非芳香族性—もしくは二環式、または架橋環状構造を形成する、非芳香族炭化水素部分であって、そして所望により、例えばハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。

【0063】

c. 本明細書で用いる“ヘテロシクロアルキル”は、飽和または不飽和の、好ましくは飽和の、好ましくは3ないし9個の炭素原子、N、OまたはSからなる群から選択される少なくとも1個の原子を含み、それらの少なくとも数個が、非芳香族性—もしくは二環式、または架橋環状構造を形成する、非芳香族炭化水素部分であって、そして所望により、例えばハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ヒドロキシ、またはカルボキシで置換されていてよい。ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-1-イル）、モルホリニル（例えば、モルホリン-4-イル）である。

10

【0064】

d. 本明細書で用いる“アリール”は、単もしくは二環式芳香族炭化水素（例えば、フェニル、ナフチル）、好ましくはフェニルであり、所望により、例えばアルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、クロロまたはフルオロ）、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、カルボキシ、またはさらにアリールもしくはヘテロアリール（例えば、ピフェニルまたはピリジルフェニル）で置換されていてよい。

【0065】

e. 本明細書で用いる“ヘテロアリール”は、芳香族部分（ここで、芳香環を構成する原子の1個以上は、炭素ではなく硫黄または窒素である。）、例えばピリジル、チアジアゾリル、ピロリル（例えば、ピロール-2-イル）またはイミダゾリル（例えば、1H-イミダゾール-2-イル）であり、それは、所望により、例えばアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてよい。

20

【0066】

PDE1阻害剤は、遊離形または塩形態で、例えば酸付加塩として存在していてよい。本明細書中、他に特記しない限り、“PDE1阻害剤”のような語句は、全ての形態、例えば遊離形または酸付加塩形態の化合物、または該化合物が酸性置換基を含むとき、塩基付加塩形態の化合物を包含すると理解されるべきである。PDE1阻害剤は、医薬として使用するためのものであり、故に薬学的に許容される塩が好ましい。薬学的使用に適さない塩類は、例えば、遊離形のPDE1阻害剤またはそれらの薬学的に許容される塩の単離または精製のために有用であり得る。

30

【0067】

PDE1阻害剤は、ある場合に、例えば化合物が生理学的に加水分解性であり、かつ許容されるエステルを含むとき、プロドラッグ形態で存在してもよい。本明細書で用いる“生理学的に加水分解性であり、かつ許容されるエステル”は、生理学的条件下で加水分解されて、投与されるべき用量でそれ自体生理学的に許容される酸（ヒドロキシ置換基を有する本発明の化合物の場合）またはアルコール（カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合）を産生するPDE1阻害剤のエステルを意味する。故に、該用語は慣用の薬学的プロドラッグ形態を包含することが理解され得る。

40

【0068】

PDE1阻害剤の製造および形成方法、PDE1阻害剤を製造するために有用な新規の中間体、ならびに疾患の処置のためのPDE1阻害剤の使用方法は、一般的に、EP0201188（または、U.S. 4,666,908）およびEP0911333（または、U.S. 6,235,742）；PCT/US2006/022066；PCT/US2006/033179；WO03/042216（U.S. 6,943,171）；U.S. 6,969,719；U.S. 5,939,419；EP0538332（米国特許番号第5,393,755号）；Xia et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 4372-4377ならびにAhn et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 2196-2210（それらの全内容は、参照により本明細書中に包含される。）に記載される。

50

## 【 0 0 6 9 】

## 処置方法

本発明は、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る障害を有するヒトまたは動物対象においてそれを増強する方法であって、有効量の P D E 1 阻害剤、例えば下記の P D E 1 阻害剤、例えば式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I I a、V I I b、V I I I a、V I I I b、I X a、I X b、または式 1 . 2 - 1 . 1 7、2 . 1 - 2 . 9、もしくは 3 . 2 - 3 . 2 2、4 . 1 - 4 . 1 6、5 . 1 - 5 . 6、のいずれかの化合物を、それを必要とするヒトもしくは動物対象、好ましくはヒトに投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 0 7 0 】

プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る障害には、女性性機能障害、続発性無月経（例えば、運動性無月経、無排卵、閉経、更年期障害、甲状腺機能低下症）、月経前緊張症、早産、不妊症、例えば反復流産による不妊症、不規則な月経周期、異常子宮出血、骨粗鬆症、自己免疫疾患、多発性硬化症、前立腺肥大、前立腺癌、および甲状腺機能低下症が含まれるが、これらに限定されない。例えば、プロゲステロンシグナル伝達の増強により、P D E 1 阻害剤は、子宮内壁への影響を介して受精卵の着床を促進するため、および妊娠または低プロゲステロン機能に対する免疫応答により流産しやすい女性における妊娠の継続を補助するために用いられ得る。

## 【 0 0 7 1 】

例えば本明細書に記載の P D E 1 阻害剤はまた、例えば、閉経後の女性、およびエストロゲンにより誘導される子宮内膜増殖症および癌腫においてエストロゲン/エストラジオール/エストリオールおよび/またはプロゲステロン/プロゲスチンと併用投与されて、ホルモン補充療法の有効性を増大するのに有用であり得る。

## 【 0 0 7 2 】

本発明の方法はまた、動物の繁殖、例えば、食用の非ヒトメス哺乳動物における性的受容性の誘導および/または発情にも有用である。

## 【 0 0 7 3 】

P D E 1 阻害剤は、単一の治療剤として下記の処置または予防方法に用いられてよく、また他の活性剤と併用または共投与して、例えば、ホルモン補充療法と併用して用いられてもよい。故に、本発明は、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る障害の処置方法であって、治療的有効量の、

( i ) P D E 1 阻害剤、例えば式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I I a、V I I b、V I I I a、V I I I b、I X a または I X b、または式 1 . 2 - 1 . 1 7、2 . 1 - 2 . 9、3 . 2 - 3 . 2 2、4 . 1 - 4 . 1 6、5 . 1 - 5 . 6 のいずれか；ならびに ( i i ) 例えばエストロゲンおよびエストロゲン類似体（例えば、エストラジオール、エストリオール、エストラジオールエステル）、ならびにプロゲステロンおよびプロゲステロン類似体（例えば、プロゲスチン）から選択されるホルモンを、それを必要とする患者に同時、逐次または並行（contemporaneously）投与することを含む方法をさらに含む。

## 【 0 0 7 4 】

本発明はまた、プロゲステロンシグナル伝達の増強により改善され得る障害の処置方法であって、治療的有効量の

( i ) P D E 1 阻害剤、例えば式 X もしくは X I または 6 . 1 もしくは 7 . 1 - 7 . 1 2 のいずれか；

( i i ) ホルモン、例えばエストロゲンおよびエストロゲン類似体（例えば、エストラジオール、エストリオール、エストラジオールエステル）ならびにプロゲステロンおよびプロゲステロン類似体（例えば、プロゲスチン）から選択されるホルモン、を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 0 7 5 】

本発明はまた、

( i ) 上記の疾患もしくは状態の何れかの処置における、または上記の処置法において用いるための P D E 1 阻害剤

( i i ) 上記の疾患または状態を処置するための薬剤の製造における、または上記の処置法において使用するための薬剤の製造における、P D E 1 阻害剤の使用；ならびに

( i i i ) 上記の疾患または状態の処置における使用のため、または上記の処置法における使用のための、P D E 1 阻害剤を、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせ、または関連して含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 7 6 】

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

10

【 0 0 7 7 】

用語“ 増強したプロゲステロンシグナル伝達 ” は、基準と比較してプロゲステロン受容体の増大した活性化および / またはリン酸化を意味する。プロゲステロンシグナル伝達の増強は、細胞内 c A M P もしくは c G M P レベルまたは D A R R P - 3 2 リン酸化によるか、または P D E 1 阻害剤の存在または不存在下での動物モデルの脊柱前弯応答の分析により ( ここで、P D E 1 阻害剤の不存在下でのメス哺乳動物における脊柱前弯応答の増大は、増強したプロゲステロンシグナル伝達を示す。 )、測定することができる。

【 0 0 7 8 】

用語“ 女性性機能障害 ” は、当技術分野で公知であり、一般的に、性機能の障害を意味する。例えば、女性性機能障害は、女性患者が、性行為への受容性が低いか、低下したか、またはそれを欠き、性的興奮が低いか、またはそれを欠き、性行痛があり、そして性的絶頂が低頻度か、またはそれを欠くことを含むが、これらに限定されない症状を有する、状態または障害を意味し得る。

20

【 0 0 7 9 】

本明細書中、用語“ 患者 ” は、男性 ( オス )、女性 ( メス )、または両性の、もしくは性転換の男性 ( オス ) または女性 ( メス ) を意味する。

【 0 0 8 0 】

本発明の実施に用いられる投与量は、もちろん、例えば処置すべき特定の疾患または状態、用いられる特定の P D E 1 阻害剤、投与方法、および所望の治療によって変化し得る。P D E 1 阻害剤は、経口的、非経腸的、経皮的、または吸入を含む何らかの適当な経路で投与されてよく、好ましくは経口投与される。一般的に、例えば上記の疾患の処置について満足のいく結果は、約 0 . 0 1 ないし 2 . 0 m g / k g 量の投与量で経口投与して得られることが示される。より大型哺乳動物、例えばヒトにおいて、経口投与のための指示される 1 日投与量は、約 0 . 7 5 ないし 1 5 0 m g の範囲で、都合よくは 1 日 1 回もしくは分割用量で 2 ないし 4 回、または持続放出形態で投与され得る。故に、経口投与のための単位投与量形態は、例えば、約 0 . 2 ないし 7 5 または 1 5 0 m g、例えば約 0 . 2 または 2 . 0 ないし 5 0、7 5 または 1 0 0 m g の P D E 1 阻害剤を、その薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含み得る。

30

【 0 0 8 1 】

P D E 1 阻害剤を含む医薬組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤を用いて、製剤分野で公知の技術により製造され得る。故に、経口投与量形態には、錠剤、カプセル剤、溶液、懸濁液などが含まれ得る

40

【 実施例 】

【 0 0 8 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用いる、インビトロでの P D E 1 B 阻害の測定

ホスホジエステラーゼ 1 B ( P D E 1 B ) は、環状グアノシンーリン酸 ( c G M P ) を 5 ' - グアノシンーリン酸 ( 5 ' - G M P ) に変換するカルシウム / カルモジュリン依

50

存性ホスホジエステラーゼ酵素である。PDE1Bはまた、蛍光分子cGMP-フルオレセインのような修飾cGMP基質を、対応するGMP-フルオレセインに変換し得る。cGMP-フルオレセインからのGMP-フルオレセインの産生は、例えばIMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 固定化金属親和性粒子試薬を用いて定量され得る。

#### 【0083】

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

10

#### 【0084】

ホスホジエステラーゼアッセイにおいて、IMAPと結合することができず、故にほとんど蛍光偏光を有しないcGMP-フルオレセインは、IMAPと結合したとき、GMP-フルオレセインに変換され、蛍光偏光(m<sub>p</sub>)の大幅な増加が得られる。故に、ホスホジエステラーゼの阻害は、m<sub>p</sub>の減少として検出される。

#### 【0085】

##### 酵素アッセイ

材料：全ての化学物質は、Molecular Devices (Sunnyvale, CA) により市販されるIMAP試薬(反応緩衝液、結合緩衝液、FL-GMPおよびIMAPビーズ)を除いて、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) により市販される。

20

#### 【0086】

アッセイ：3', 5'-環状ヌクレオチド特異的ウシ脳ホスホジエステラーゼ(Sigma, St. Louis, MO)は、50%グリセロールで2.5 U/mlに再構成される。1単位の酵素は、pH 7.5、30℃で、1分当たり1.0 μmolの3', 5'-cAMPを5'-AMPに加水分解し得る。1部の酵素を1999部の反応緩衝液(30 μM CaCl<sub>2</sub>、10 U/mlのカルモジュリン(Sigma P2277)、10 mM Tris-HCl pH 7.2、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% BSA、0.05% NaN<sub>3</sub>)に添加して、最終濃度1.25 mU/mlを得る。99 μlの希釈した酵素溶液を平底96ウェルのポリスチレンプレートの各ウェルに添加し、そこに100% DMSO中に溶解した1 μlの試験化合物を添加する。該化合物を混合し、酵素と共に、10分間、室温で予めインキュベートする。

30

#### 【0087】

FL-GMP変換反応は、384ウェルマイクロタイタープレート中、4部の酵素および1部の基質溶液(0.225 μM)を含む阻害剤混合物を合わせて開始される。反応液を、暗所にて室温で15分間インキュベートする。反応を、384ウェルプレートの各ウェルに60 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、1:400希釈のIMAPビーズ)を添加して停止させる。プレートを室温で1時間インキュベートし、IMAP結合の進行を完了させ、その後、Envisionのマルチモードマイクロプレートリーダー(PerkinElmer, Shelton, CT)に入れて、蛍光偏光(m<sub>p</sub>)を測定する。

40

#### 【0088】

低下したm<sub>p</sub>として測定されるGMP濃度の減少は、PDE活性の阻害の指標である。IC<sub>50</sub>値は、0.0037 nMないし80,000 nMの範囲の8ないし16種の化合物濃度の存在下で酵素活性を測定し、その後、m<sub>p</sub>に対する薬剤濃度をプロットして決定され、それはIC<sub>50</sub>値を非線形回帰ソフトウェア(XLFit; IDBS, Cambridge, MA)を用いて概算するのを可能にする。

#### 【0089】

##### 実施例2

PDE1阻害剤は、メスラットにおいて性的反応に影響する

メスラットにおけるPDE1阻害剤の脊柱前弯応答への効果を、Mani, et al., Scienc

50

e (2000) 287: 1053に記載の通りに測定する。卵巢切除し、かつ挿管した野生型ラットを、 $2 \mu\text{g}$ のエストロゲンで刺激し、その24時間後に、プロゲステロン( $2 \mu\text{g}$ )、本発明のPDE1阻害剤( $0.1 \text{ mg}$ および $2.5 \text{ mg}$ )、またはゴマ油ビークル(対照)を脳室内(i.c.v.)注入する。該ラットを、オスラットの存在下で脊柱前弯応答について試験する。脊柱前弯応答を、脊柱前弯指数( $LQ = \text{脊柱前弯の数} / 10 \text{ マウント} \times 100$ )で定量する。化合物1または2(それぞれ $0.1 \text{ mg}$ )を受容するエストロゲン刺激したメスラットのLQは、75以上であり、プロゲステロンを受容するエストロゲン刺激したラットと同程度であり、ビークルを受容するエストロゲン刺激したラットよりも顕著に高い( $p < 0.001$ )。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100156144  
弁理士 落合 康
- (72)発明者 アレン・エイ・フィーンバーグ  
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 ローレンス・ピー・ウェンノグル  
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 シャロン・メイツ  
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

## 合議体

審判長 内藤 伸一  
審判官 齋藤 恵  
審判官 新留 素子

- (56)参考文献 特表2006-522151(JP,A)  
特開平11-217383(JP,A)  
特表平8-507068(JP,A)  
特表2013-231074(JP,A)  
特表平5-508647(JP,A)  
特開昭61-236778(JP,A)  
JOURNAL OF MEDICINAL Chemistry, 1997, Vol. 40,  
No. 26, p. 4372 - 4377  
JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2005, Vol. 70, No.  
. 7, p. 2824 - 2827  
JOURNAL OF UROLOGY, 2004, Vol. 171, No. 4 Supple  
ment, p. 428 #1622

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K45,31  
CA、REGISTRY(STN)