

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6595011号
(P6595011)

(45) 発行日 令和1年10月23日 (2019. 10. 23)

(24) 登録日 令和1年10月4日 (2019. 10. 4)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 471/14 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 1 O 2

A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 15/10 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 15/10

請求項の数 7 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2017-564549 (P2017-564549)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月26日 (2015. 6. 26)
 (65) 公表番号 特表2018-517720 (P2018-517720A)
 (43) 公表日 平成30年7月5日 (2018. 7. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/082507
 (87) 国際公開番号 W02016/206097
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016. 12. 29)
 審査請求日 平成29年12月7日 (2017. 12. 7)

(73) 特許権者 519245448
 重▲慶▼迪康▲爾▼▲樂▼制▲藥▼有限公
 司
 中華人民共和國重慶市九龍坡区石橋鋪石楊
 路17号77-1、77-4号B3116
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 ▲陳▼ 中祝
 中華人民共和國402160重▲慶▼市永
 川区▲紅▼河大道319号

最終頁に続く

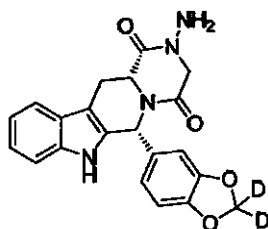
(54) 【発明の名称】 新規ホスホジエステラーゼ5阻害剤とその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：

【化1】



化合物DDC I-01

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体、賦形剤または希釈剤とを含む、ホスホジエステラーゼ5を阻害することが有益であ

ると考えられる、哺乳類のホスホジエステラーゼ 5 関連疾患または状態を治療および／または予防するための医薬組成物。

【請求項 3】

前記哺乳類はヒトである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ホスホジエステラーゼ 5 関連疾患または状態は勃起不全である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

経口投与、局所投与、筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、皮下投与、静脈内投与、または吸入投与のために用いられる、請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

経口投与のために用いられる、請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、糖衣丸剤、丸剤、顆粒剤、粉剤、液剤、エマルジョン、懸濁剤、分散体、シロップ剤、ゲル剤、またはエアゾール剤として調製される、請求項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬分野に関し、特に、選択的ホスホジエステラーゼ 5 (PDE 5) 阻害剤、並びに、疾患あるいは状態の治療および／または予防におけるその使用に関し、かつそのような阻害は有益であると考えられる。

20

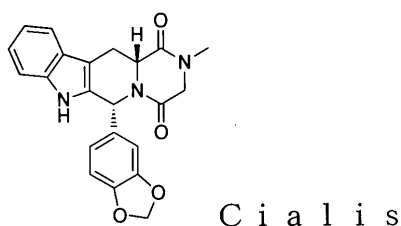
【背景技術】

【0002】

勃起不全 (ED) は、男性の心理および生理に対して大きな影響を与える。研究により、PDE 5 阻害剤は効果的に ED を治療できることを見出した。例えば、イーライリリー社 (Eli Lilly and Company) のシアリス (Cialis) が挙げられ、その化学構造は、次の通りである。

【化 1】

30



【0003】

研究により、様々な PDE 5 阻害剤は、いずれも様々な原因による ED を改善することができ、かつ、効果発現時間については、化合物同士に有意差がないが、半減期については、化合物同士に比較的大きな差異があることを見出した。例えば、シアリスのヒト体内における半減期は 24 ～ 36 時間であるが、ファイザー社製のバイアグラ (Viagra)、およびバイエル社製のレビトラ (Levitra) という 2 種の薬物の半減期はわずか約 4 ～ 5 時間である。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

薬物の半減期が異なるため、異なる年齢および異なる体質のヒトとしては、異なる半減期を有する製品を選択して異なるニーズを満たすようになる。しかしながら、上記のような 3 種類の薬物の半減期の間に大きい差異がある。このため、新規ホスホジエステラーゼ

50

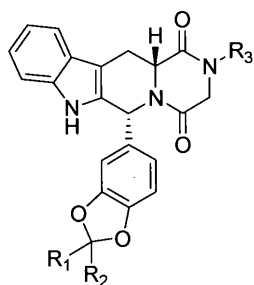
5 阻害剤は、依然として差し迫った課題となっている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一態様では、下記一般式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【化2】



(I)

10

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

20

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ、

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

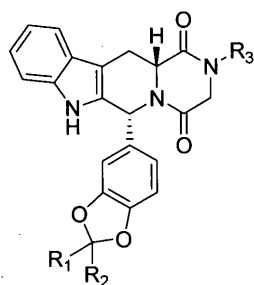
R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

30

【0006】

本発明の他の態様では、下記一般式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【化3】



(I)

40

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

50

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

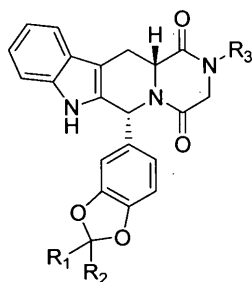
R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

10

【0007】

本発明の他の態様では、哺乳類のホスホジエステラーゼ5関連疾患または状態を治療および／または予防するための医薬の製造における下記一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいはその医薬組成物の使用に関し、その中で、ホスホジエステラーゼ5を阻害することが有益であると考えられる。

【化4】



20

(I)

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

30

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

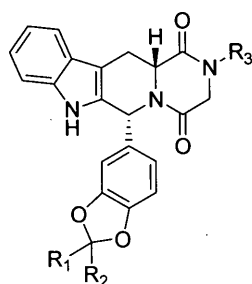
40

【0008】

本発明の他の態様では、哺乳類のホスホジエステラーゼ5関連疾患または状態を治療および／または予防する方法に関し、その中で、当該疾患または状態においてホスホジエステラーゼ5を阻害することが有益であると考えられ、当該方法には、当該予防および／または治療に必要な哺乳類に治療有効量の下記一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいはその医薬組成物を投与することを含む。

50

【化 5】



(I)

10

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

20

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

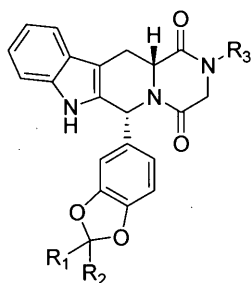
R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

【0009】

本発明の他の態様では、哺乳類のホスホジエステラーゼ5関連疾患または状態を治療および／または予防するための、下記一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいはその医薬組成物に関し、その中で、当該疾患または状態においてホスホジエステラーゼ5を阻害することが有益であると考えられる。

30

【化 6】



(I)

40

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

50

$S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

【0010】

10

また、本発明の一態様では、ホスホジエステラーゼ5活性の阻害方法に関し、その中で、当該方法は、上記のように定義された一般式(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を、体外でまたは体内でホスホジエステラーゼ5に接触することを含む。

【0011】

また、本発明の一態様では、上記のように定義された一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ホスホジエステラーゼ5阻害剤として用いる使用に関する。

【0012】

また、本発明の一態様では、上記のように定義された一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ヒトの勃起不全を治療および／または予防する薬物として用いる使用に関する。

20

【0013】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、PDE5に対して優れる阻害効果を持っており、かつ体内で適宜な半減期および生物代謝を有し、このため、臨床薬とする開発を容易に行う。

【0014】

以下、それぞれ開示された実施形態を全体的に理解するために、具体的な詳細を含んで説明したが、当業者は、これらの詳細の一部または複数の部分を用いずに他の方法、部品、材料などを用いても、これらの実施形態を実現することができると理解すべきである。

30

【0015】

特に断らない限り、本明細書および特許請求の範囲のすべてにわたって、用語「含む」および「含有する／備える」は、いずれも開放(オープンエンド)式の、包含式の意味、すなわち「…を含むがこれらに限定されない」として解釈されるべきである。

【0016】

本明細書にわたって記載された「一実施形態」または「実施形態」、あるいは「別の実施形態において」または「いくつかの実施形態において」とは、少なくとも1つの実施形態に、当該実施形態に記載の関連する具体的な参照要素、構造、または特徴を含むことを意味する。したがって、明細書の全体にわたって異なる位置に記載の「一実施形態において」、「実施形態において(実施形態では)」、「他の実施形態において」または「いくつかの実施形態において」という語句は、必ずしも同じ実施形態を指すことではない。また、具体的な要素、構造または特徴は、任意の適当な方式で1つ以上の実施形態の中に組み合わせられる。

40

【0017】

本発明の明細書および添付の特許請求の範囲に用いられた単数形の冠詞「一」(「1つ(の)」、「1個(の)」)(英語の「a」、「an」、および「the」などに相当する)は、特に断らない限り、複数の対象(オブジェクト)が含まれていると理解すべきである。また、用語「または(あるいは／もしくは)」などは、特に断らない限り、通常「および／または」の意味を含んで用いられると理解すべきである。

【0018】

50

定義

本明細書に命名されたいくつかの化学基の前に、所定の化学基から発見された炭素原子の総数を示す簡略記号を表記する。例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル基は、総数で1つ～6つの炭素原子を有する下記のように定義されたアルキル基を表記する。簡略記号における炭素原子の総数は、前記基の置換基に存在し得る炭素を含まない。

【0019】

このため、特に断らない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に用いられる下記のような用語は、次の意味を持っている。

【0020】

「メルカプト基」は、 $-SH$ 基を指す。

10

「シアノ基」は、 $-CN$ 基を指す。

「アミノ基」は、 $-NH_2$ 基を指す。

「水酸基／ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

「ハロゲン」は、弗素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

「カルボキシ基」は、 $-COOH$ 基を指す。

「スルホン酸基」は、 $-SO_3H$ を指す。

「スルフィン酸基」は、 $-SO_2H$ を指す。

【0021】

「アルキル基」は、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖基を指し、前記炭化水素鎖基は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～6個の炭素原子を有し、かつ単結合により分子の残部に接続しており、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、1-メチルエチル基（イソプロピル基）、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、1, 1-ジメチルエチル基（*tert*-ブチル基）などである。本明細書において、特に断らない限り、アルキル基は、必要に応じてアルキル基、ハロゲン、シアノ基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシ基、スルホン酸基およびスルフィン酸基などからなる群より独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよい。

20

【0022】

「アルキレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、1～6個の炭素原子を有し、基を分子の残部に接続している直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、 n -ブチレン基などを指す。アルキレン鎖は、当該鎖における1個の炭素または任意の2個の炭素を介して分子の残部、および基に接続してもよい。

30

【0023】

「任意の」または「任意に／必要に応じて（*optionally*）」とは、その後に記載の状況が出現する可能性があり、または出現しない可能性があり、かつ当該記載には、前記事項または状況が出現する場合と出現しない場合とを含むことを指す。例えば、「任意に置換されるアルキル基」とは、当該アルキル基が置換されても置換されなくてもよく、かつ、当該記載に、置換されたアルキル基と置換されていないアルキル基とを含むことを指す。

【0024】

用語「担体」とは、化合物を細胞や組織に容易に取り込むことに有利な化合物を定義する。例えば、ジメチルスルホキシドが一般に担体として用いられ、これは、いくつかの化合物を容易に生物体の細胞または組織に取り込むためである。

40

【0025】

用語「薬学的に許容され得る担体」とは、既に中国国家食品薬品監督管理総局に許可された、ヒトや動物に用いることができる任意の佐剤（補助剤）、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防食剤、染料／着色剤、香味補強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張圧剤、溶剤または乳化剤などの医薬組成物に対する副作用がない様々な形式の担体を含むが、これらに限らない。

【0026】

50

用語「薬学的に許容され得る塩」とは、本発明のPDE5阻害剤の生物学的効果および性質を保持し、かつ生物学的にまたは他の面に許容され得ないことがない塩を意味する。例えば、薬学的に許容され得る塩は、本発明の作用物質（作用剤）がPDE5を阻害する有益な効果を妨げなく、それに「薬学的に許容され得る酸付加塩」および「薬学的に許容され得る塩基付加塩」を含む。

【0027】

用語「薬学的に許容され得る酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性および性質を維持する塩を指す。前記酸付加塩は、生物学的にまたはその他の面に適合で、無機酸または有機酸を用いて形成されたものであり、前記無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられるが、これらに限定されることなく、前記有機酸は、例えば、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、ベンゼンカルボン酸、4-アセトアミドベンゼンカルボン酸、樟脳酸、樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、粘液酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトアル酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノ基サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などが挙げられるが、これらに限定されることではない。

【0028】

用語「薬学的に許容され得る塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的有効性および性質を維持する塩を指す。前記塩基付加塩は、生物学的にまたはその他の面に適合である。遊離酸に無機塩基または有機塩基を加えてこれらの塩を作製する。無機塩基から誘導された塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限らない。好ましくは、無機塩がアンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。有機塩基から誘導された塩は、第1級アミン、第2級アミン、および第3級アミンの塩、自然に存在する置換アミンを含む置換アミンの塩、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチレンジアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、二(メチルアミノ)エタノール、2-二(メチルアミノ)エタノール、2-ジ(エチルアミノ)エタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、コリン、ベタイン、ベンジルアミン、ベンゼンエチレンジアミン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限らない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

【0029】

用語「哺乳類」とは、ヒトおよび家畜、例えば、猫、イヌ、豚、牛、羊、ヤギ、馬およびウサギのような実験動物および家庭のペット、並びに野生動物などの飼育慣らされていない動物を含むことを指す。

【0030】

用語「医薬組成物」とは、本発明の化合物と、通常当該技術分野に許容される生物活性化合物をヒトなどのような哺乳類に転送するための媒質とが形成された製剤を指す。前記

10

20

30

40

50

媒質には、あらゆる薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む。医薬組成物は、化合物が生体への投与に有利となっている。当該技術分野において、化合物や医薬組成物を投与するために、経口投与、注射投与、吸入投与、非経口投与および局所性投与を含む複数種類の方法が挙げられる、これらに限らない。

【0031】

用語「薬学的に許容され得る」は、化合物の生物活性および性質を除去しない担体、賦形剤または希釈剤を定義する。

【0032】

用語「治療有効量」とは、本発明の化合物を用いて、哺乳類（好ましくは、ヒト）に投与する場合、哺乳類（好ましくは、ヒト）の P D E 5 関連の疾患または状態を有効に治療するに足る量を指す。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、状態およびその重症度、並びに治療しようとする哺乳類の年齢によって異なるが、当業者はその自身の知識および本発明に基づき、慣例を参照して本発明の化合物の量を決定することができる。

10

【0033】

本明細書に記載の「治療する／治療を行う」または「治療」などは、関連疾患または病症に罹患している哺乳類（好ましくは、ヒト）における関連疾患または状態を治療することを包含し、且つ、

(I) 哺乳類において疾患または状態の発生を予防し、特に、当該哺乳類が前記状態に罹りやすいが、そのような状態に罹患していることがまだ診断されていない場合、予防することと、

20

(I I) 疾患または状態を阻害し、すなわちその発生を阻害することと、

(I I I) 疾患または状態を緩和し、すなわち疾患または状態を減退させることと、を含む。

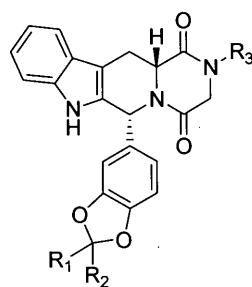
【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明の一態様では、下記一般式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【化7】

30



(I)

40

[式中、

R₁ および R₂ は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R₃ は、水素、-Q-OR₆、メルカプト基、および-Q-NR₄R₅ からなる群より選ばれ、Qは存在しないまたはC₁-C₆アルキレン鎖であり、

R₄ および R₅ は独立して、水素、任意に置換されるC₁-C₆アルキル基、-C(O)-C₁-C₆アルキル基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆アルキル基、および-S(O)-Hからなる群より選ばれ、かつ

R₆ は、水素、任意に置換されるC₁-C₆アルキル基、-C(O)-C₁-C₆アルキル基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル基、-S(O)₂-H、-

50

S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、および - S (O) - H からなる群より選ばれ、

R₁ および R₂ のいずれも水素である場合、R₃ は - Q - NR₄ R₅ であり、Q は存在しないまたは C₁ - C₆ アルキレン鎖であり、R₄ および R₅ の中の一方は水素であり、かつ他方は - S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O)₂ - H、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、および - S (O) - H からなる群より選ばれることを前提とする。]

【0035】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、

R₁ および R₂ は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、

R₃ は、水素、- Q - OR₆、メルカプト基、および - Q - NR₄ R₅ からなる群より選ばれ、Q は存在しないまたは C₁ - C₆ アルキレン鎖であり、

R₄ および R₅ は独立して、水素、- C (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - H、- S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O)₂ - H、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O) - H、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C₁ - C₆ アルキル基からなる群より選ばれ、かつ

R₆ は、水素、- C (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - H、- S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O)₂ - H、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O) - H、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C₁ - C₆ アルキル基からなる群より選ばれる。

【0036】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、

R₁ および R₂ は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、

R₃ は、水素、- Q - OR₆、メルカプト基、- Q - NR₄ R₅ を表し、

Q は存在しないまたは C₁ - C₆ アルキレン鎖であり、前記アルキレン鎖は (CH₂)_n (n は 1 ~ 6 の整数である) で表され、

R₄ および R₅ は独立して、水素、非置換の C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - H、- S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O)₂ - H、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、および - S (O) - H からなる群より選ばれ、かつ

R₆ は、水素、非置換の C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - H、- S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O)₂ - H、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、および - S (O) - H からなる群より選ばれる。

【0037】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、

R₁ および R₂ は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、

R₃ は、水素、- Q - OR₆ および - Q - NR₄ R₅ からなる群より選ばれ、

Q は存在しないまたは C₁ - C₆ アルキレン鎖であり、その中で、前記アルキレン鎖は (CH₂)_n (n は 1 ~ 6 の整数である) で表され、

R₄ および R₅ は独立して、水素、非置換の C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - C₁ - C₆ アルキル基、- C (O) - H、- S (O)₂ - C₁ - C₆ アルキル基、- S (O)₂ - H、- S (O) - C₁ - C₆ アルキル基、および - S (O) - H からなる群より選ばれ、かつ

R₆ は、水素および非置換の C₁ - C₆ アルキル基からなる群より選ばれる。

【0038】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、

R_1 および R_2 は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、好ましくは、 R_1 および R_2 のいずれも重水素であり、

R_3 は $-Q-NR_4R_5$ より選ばれ、

Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)-H$ 、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メ
10
ルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C_1-C_6 アルキル基からなる群より選ばれる。

【0039】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、

R_1 および R_2 は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、 R_1 および R_2 のいずれも重水素であることが好ましく、

R_3 は $-Q-NR_4R_5$ より選ばれ、

Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、その中で、前記アルキレン鎖は $(CH_2)_n$ (n は 1～6 の整数である) で表され、
20

R_4 および R_5 は、独立して水素および非置換の C_1-C_6 アルキル基からなる群より選ばれる。

【0040】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、

R_1 および R_2 は、いずれも水素であり、

R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、

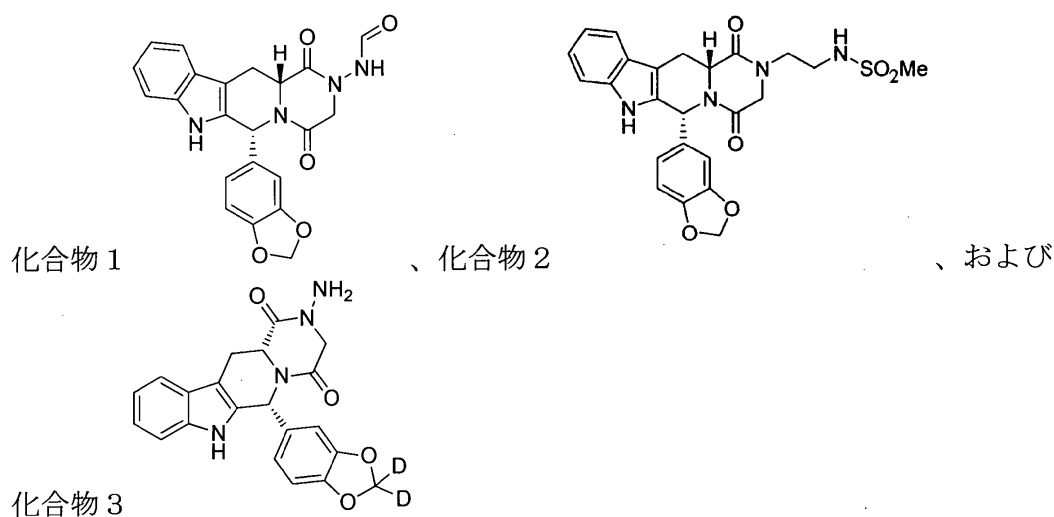
Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ か
30
らなる群より選ばれる。

【0041】

いくつかの実施形態において、本発明の一般式（I）で表される化合物は、次の化合物、すなわち

【化 8】



10

であることが好ましい。

【0042】

一般式 (I) で表される化合物は、強力かつ選択的な PDE5 阻害剤であり、それは、
体内で適当な半減期および生物代謝を有し、患者のニーズを満たすことができる。

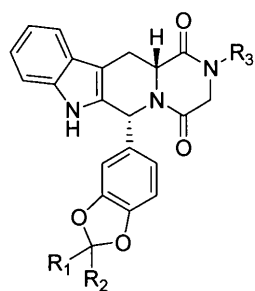
20

【0043】

医薬組成物

本発明の他の態様では、薬学的に許容され得る担体、賦形剤または希釈剤、および治療有効量の下記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物に関する。

【化 9】



(I)

30

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より
選ばれ、

40

Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在

50

しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

【0044】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、 R_1 および R_2 は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、 R_1 および R_2 のいずれも重水素であることが好ましく、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)-H$ 、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C_1-C_6 アルキル基からなる群より選ばれる。

【0045】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも重水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しなく、かつ R_4 および R_5 はいずれも水素である。

【0046】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれる。

【0047】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、経口投与、口腔投与、静脈注射、腹腔内注射、皮下注射、筋肉内注射、吸入投与、または表皮投与など（好ましくは、経口投与または口腔投与である）に適する薬物剤形として作製される。

【0048】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、タブレット、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、粉剤、液剤、エマルジョン、懸濁剤、分散体、シロップ剤、ゲル剤、またはエアゾール剤が挙げられるが、これらに限らない適当な剤形として作製される。

【0049】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容され得る界面活性剤、成膜物質、コーティング助剤、安定剤、着色料、矯味剤、芳香剤、香料、賦形剤、潤滑剤、崩壊剤、流動促進剤、溶解補助剤、充填剤、溶剤、希釈剤、懸濁化剤、浸透圧調節剤、緩衝剤、防食剤、抗酸化剤、甘味剤、着色剤および／または粘着剤をさらに含む。治療用の薬学的に許容され得る担体、賦形剤または希釈剤は、医薬分野においてよく知られており、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)」において記載されており、参照によりその内容の全てを本明細書に組み込まれる。

【0050】

本発明の医薬組成物は、既知の方法、例えば通常の混合、溶解、整粒、糖衣錠製造、研磨、乳化、カプセル化、包埋（封入）または錠剤化などの従来の操作法により製造することができる。

【0051】

このため、本発明によれば、用いられる医薬組成物は、通常法により1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤、担体、希釈剤および／または補助材料を用いて薬学的に製剤化することができる。適当な製剤は、選ばれた投与経路に依存する。当該技術分野における適当な製剤技術、担体および賦形剤のいずれも、医薬組成物の調製に用いることができる。

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より

選ばれる。

【0056】

いくつかの実施形態において、前記哺乳類はヒトである。

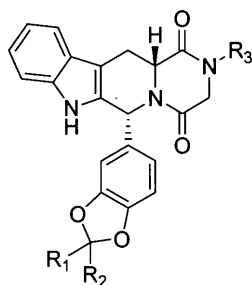
いくつかの実施形態において、前記 P D E 5 関連の疾患または状態は勃起不全である。

【0057】

また、本発明の一態様では、哺乳類の P D E 5 関連の疾患または状態を治療および／または予防する方法に関し、その中で、P D E 5 を阻害することが有益であると考えられ、前記方法には、治療有効量の下記一般式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいはその医薬組成物を前記哺乳類に投与することを含む。

【化 1 1】

10



(I)

20

[式中、

R₁ および R₂ は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R₃ は、水素、-Q-OR₆、メルカプト基、および-Q-NR₄R₅ からなる群より選ばれ、Qは存在しないまたはC₁-C₆アルキレン鎖であり、

R₄ および R₅ は独立して、水素、任意に置換されるC₁-C₆アルキル基、-C(O)-C₁-C₆アルキル基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆アルキル基、および-S(O)-Hからなる群より選ばれ、かつ

R₆ は、水素、任意に置換されるC₁-C₆アルキル基、-C(O)-C₁-C₆アルキル基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆アルキル基、および-S(O)-Hからなる群より選ばれ、

30

R₁ および R₂ のいずれも水素である場合、R₃ は-Q-NR₄R₅ であり、Qは存在しないまたはC₁-C₆アルキレン鎖であり、R₄ および R₅ の中の一方は水素であり、かつ他方は-S(O)₂-C₁-C₆アルキル基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆アルキル基、および-S(O)-Hからなる群より選ばれることを前提とする。]

【0058】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、R₁ および R₂ は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、R₁ および R₂ のいずれも重水素であることが好ましく、R₃ は-Q-NR₄R₅ より選ばれ、Qは存在しないまたはC₁-C₆アルキレン鎖であり、R₄ および R₅ は独立して、水素、-C(O)-C₁-C₆アルキル基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆アルキル基、-S(O)-H、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換されるC₁-C₆アルキル基からなる群より選ばれる。

40

【0059】

いくつかの実施形態において、R₁ および R₂ のいずれも重水素である場合、R₃ は-Q-NR₄R₅ であり、Qは存在しなく、かつR₄ および R₅ はいずれも水素である。

【0060】

いくつかの実施形態において、R₁ および R₂ のいずれも水素である場合、R₃ は-Q

50

—NR₄R₅であり、Qは存在しないまたはC₁—C₆アルキレン鎖であり、R₄およびR₅の中の一方は水素であり、かつ他方は—S(O)₂—C₁—C₆アルキル基、—S(O)₂—H、—S(O)—C₁—C₆アルキル基、および—S(O)—Hからなる群より選ばれる。

【0061】

いくつかの実施形態において、前記哺乳類はヒトである。

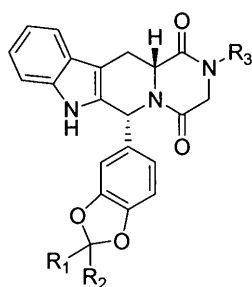
いくつかの実施形態において、前記PDE5関連の疾患または状態は勃起不全である。

【0062】

また、本発明の一態様では、哺乳類のPDE5関連の疾患または状態を治療および／または予防するための下記一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいはその医薬組成物に関し、その中で、PDE5を阻害することが有益であると

10

【化12】



(I)

20

[式中、

R₁およびR₂は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R₃は、水素、—Q—OR₆、メルカプト基、および—Q—NR₄R₅からなる群より選ばれ、Qは存在しないまたはC₁—C₆アルキレン鎖であり、

R₄およびR₅は独立して、水素、任意に置換されるC₁—C₆アルキル基、—C(O)—C₁—C₆アルキル基、—C(O)—H、—S(O)₂—C₁—C₆アルキル基、—S(O)₂—H、—S(O)—C₁—C₆アルキル基、および—S(O)—Hからなる群より選ばれ、かつ

30

R₆は、水素、任意に置換されるC₁—C₆アルキル基、—C(O)—C₁—C₆アルキル基、—C(O)—H、—S(O)₂—C₁—C₆アルキル基、—S(O)₂—H、—S(O)—C₁—C₆アルキル基、および—S(O)—Hからなる群より選ばれ、

R₁およびR₂のいずれも水素である場合、R₃は—Q—NR₄R₅であり、Qは存在しないまたはC₁—C₆アルキレン鎖であり、R₄およびR₅の中の一方は水素であり、かつ他方は—S(O)₂—C₁—C₆アルキル基、—S(O)₂—H、—S(O)—C₁—C₆アルキル基、および—S(O)—Hからなる群より選ばれることを前提とする。]

【0063】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、R₁およびR₂は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、R₁およびR₂のいずれも重水素であることが好ましく、R₃は—Q—NR₄R₅より選ばれ、Qは存在しないまたはC₁—C₆アルキレン鎖であり、R₄およびR₅は独立して、水素、—C(O)—C₁—C₆アルキル基、—C(O)—H、—S(O)₂—C₁—C₆アルキル基、—S(O)₂—H、—S(O)—C₁—C₆アルキル基、—S(O)—H、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換されるC₁—C₆アルキル基からなる群より選ばれる。

40

【0064】

いくつかの実施形態において、R₁およびR₂のいずれも重水素である場合、R₃は—

50

$Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しなく、かつ R_4 および R_5 はいずれも水素である。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中的一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれる。

【0066】

いくつかの実施形態において、前記哺乳類はヒトである。

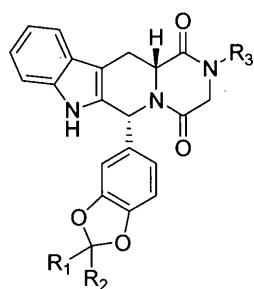
いくつかの実施形態において、前記PDE5関連の疾患または状態は勃起不全である。

10

【0067】

また、本発明の一態様では、下記一般式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を体外または体内でPDE5と接触することを含むPDE5活性の阻害方法に関する。

【化13】



20

(I)

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

30

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中的一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

40

【0068】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、 R_1 および R_2 は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、 R_1 および R_2 のいずれも重水素であることが好ましく、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 は独立して、水素、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)-H$ 、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C_1-C_6 アルキル基からなる群より選ばれる。

50

【0069】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも重水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しなく、かつ R_4 および R_5 はいずれも水素である。

【0070】

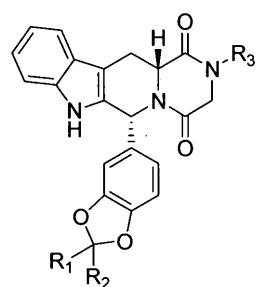
いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれる。

【0071】

10

また、本発明の一態様では、PDE5 阻害剤として用いられる下記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【化14】



(I)

20

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

30

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

【0072】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、 R_1 および R_2 は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、 R_1 および R_2 のいずれも重水素であることが好ましく、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 は独立して、水素、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)-H$ 、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C_1-C_6 アルキル基からなる群より選ばれる。

40

【0073】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも重水素である場合、 R_3 は

50

$Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しなく、かつ R_4 および R_5 はいずれも水素である。

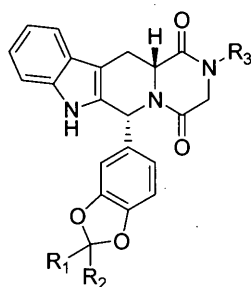
【0074】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれる。

【0075】

さらに、本発明の一態様では、下記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、またはその医薬組成物をヒトに投与することを含むヒトの勃起不全の治療方法に関する。

【化15】



(I)

[式中、

R_1 および R_2 は、独立して水素および重水素からなる群より選ばれ、

R_3 は、水素、 $-Q-OR_6$ 、メルカプト基、および $-Q-NR_4R_5$ からなる群より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、

R_4 および R_5 は独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、かつ

R_6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル基、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれ、

R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれることを前提とする。]

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関し、その中で、 R_1 および R_2 は、いずれも重水素であり、または、その一方が水素でその他方が重水素であり、 R_1 および R_2 のいずれも重水素であることが好ましく、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ より選ばれ、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 は独立して、水素、 $-C(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)-H$ 、および任意にハロゲン、シアノ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホン酸基またはスルフィン酸基で置換される C_1-C_6 アルキル基からなる群より選ばれる。

【0077】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも重水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しなく、かつ R_4 および R_5 はいずれも水素である。

【0078】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のいずれも水素である場合、 R_3 は $-Q-NR_4R_5$ であり、 Q は存在しないまたは C_1-C_6 アルキレン鎖であり、 R_4 および R_5 の中の一方は水素であり、かつ他方は $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル基、および $-S(O)-H$ からなる群より選ばれる。

【0079】

製剤、投与経路および有効用量

本発明の他の一態様では、一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む製剤、投与経路および有効用量に関する。このような製剤は、上記した PDE 5 関連の疾患または状態を治療するために用いることができる。

10

【0080】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩は、経口投与（口腔投与および舌下投与を含む）、局所投与または非経口投与（筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、皮下投与および静脈内投与を含む）に適する薬物製剤を含む薬物製剤の形式で投与することができ、あるいは、前記化合物は、エアゾール化、吸入投与または吹送投与に適する形式で投与することができる。薬物送達システムについての一般情報は、「Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins、Baltimore Md. (1999))」に記載されている。

20

【0081】

複数の態様では、薬物製剤は、担体、および賦形剤（緩衝剤、炭素水化合物、抗酸化剤、静菌剤、キレート剤、懸濁化剤、増稠剤、および／または防食剤が挙げられるが、これらに限らない）、水、油、生理食塩水溶液、調味剤、着色剤、ブロッキング防止剤、並びにその他の薬学的に許容され得る添加剤、佐剤または粘着剤、生理学的条件に近似する必要な他の薬学的に許容され得る補助物質（例えば、pH緩衝剤、張力調整剤、乳化剤、湿潤剤、防食剤）などを含む。当業者に知られている任意の適当な担体を用いて本発明の組成物を投与することができるが、担体のタイプが投与経路によって変化することが認識されるべきである。

30

【0082】

当該技術分野で周知のように、静脈注射に適合するように、薬物の濃度を調整し、溶液のpH値を緩衝化し、等張性を調整することができる。

【0083】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩は、当該技術分野で周知の適当な媒介物において滅菌溶液または混懸濁液を調製することができる。医薬組成物は、従来の周知の滅菌技術で滅菌してもよく、または滅菌濾過してもよい。得られた水溶液は、そのまま用いるためにパッケージ化されてもよく、または凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥の製剤は、投与する前に滅菌溶液とを組み合わせる。

【0084】

経口投与のために、本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、当該技術分野で周知の薬学的に許容され得る担体とを組合せて容易に製剤化することができる。このような担体は、本発明の化合物を、治療待ちの患者の経口摂取に供するように、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、トローチ剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、散剤、懸濁剤、エリキシル剤等として製剤化することができる。

40

【0085】

本発明に好適な医薬組成物は、その中の活性成分が有効量（すなわち、個体において効果的に治療および／または予防する利点を達成可能な量）で含まれている組成物を含む。特定の使用に有効な実際用量は、治療される1種以上の病気状況、個体の状況、製剤および投与経路、並びに当業者によく知られている他の要素により決定されるべきである。本

50

明細書に記載の内容によれば、P D E 5 阻害剤の有効量は、当業者の能力範囲内で決定され、かつ通常の最適化手法を用いて決定することが可能である。

【0086】

動物モデルによりヒトに用いられる有効量を決定することができる。例えば、ヒトに用いられる用量は、動物において見出された循環、肝臓、表面および／または胃腸に有効な濃度に達するように調製してもよい。当業者は、ヒトに供する有効量を、特に本明細書に記載の動物モデルの実験データにより決定することができる。当業者は、動物データおよび他のタイプの同様なデータに基づき、ヒトに適する本発明の組成物の有効量を決定することができる。

【0087】

有効量とは、本発明のP D E 5 阻害剤に関する場合、一般的に、医学・薬学的な技術に関連する各種の管理または諮問機構（例えば、F D A、S D A）のいずれかまたは製造業者や供給業者から推奨または承認された用量範囲、投与経路、製剤等を意味する。

【0088】

なお、体外実験結果に基づいてP D E 5 阻害剤の適宜な用量を決定してもよい。例えば、作用剤のP D E 5 を阻害する体外効果は、同様な生物学的作用を実現する有効な体内用量を開発する情報を提供することができる。

【0089】

上記のように複数種類の態様を説明したが、これらの態様は、以下の実施例を参照してさらに理解されやすくなることができ、特に断らない限り、実施例は例示的に挙げられるが、本発明を制限するものではない。

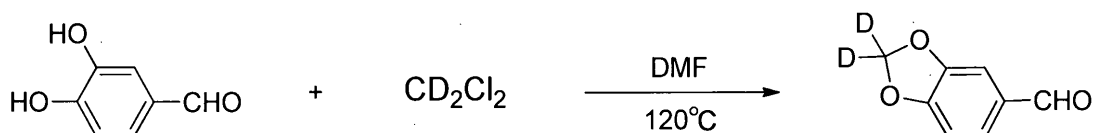
【実施例】

【0090】

実施例1 化合物3の製造（番号：D D C I 0 1）

ステップ1：

【化16】



【表1】

[表A]			
試薬	Mw.	e q.	W t. またはV o l.
3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド	138	1.0eq	27.6g (0.2mol)
CD_2Cl_2	87	3.0eq	50.0g (0.6mol)
Cs_2CO_3	326	1.5eq	100g
K I	166	0.1eq	4.0g
DMF			200mL

【0091】

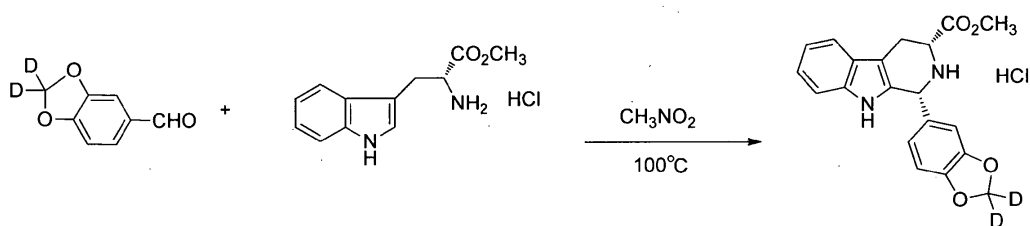
還流冷却器を備えた500mLの反応瓶の中に、表Aに示される反応試薬および溶剤を加えた。 N_2 雰囲気において、 $120^\circ C$ で6時間還流して反応させた。薄層クロマトグラフ法（TLC）により反応終了を監視した。反応液を室温まで冷却した後、過濾して Cs_2CO_3 固形物を除去し、 CH_2Cl_2 で濾過ケーキを洗浄した。減圧下で濾液を乾くまで濃縮し、得られた残渣を CH_2Cl_2 で溶解し、次に、水および飽和NaCl溶液でそれぞれ1回洗浄した。有機相を無水 $MgSO_4$ で乾燥して濾過し、乾くまで減圧濃縮し、

粗生成物を得た。得られた粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー法により精製され、収率80%で純粋な製品24.4gを得た。

【0092】

ステップ2：

【化17】



10

【表2】

【表B】

試薬	Mw.	eq.	Wt. または Vol.
ステップ1で得られた製品	152	1.0eq	24.4g (0.16mol)
D-トリプトファンメチル塩酸塩	255	1.0eq	41.0g (0.16mol)
CH ₃ NO ₂			200mL

20

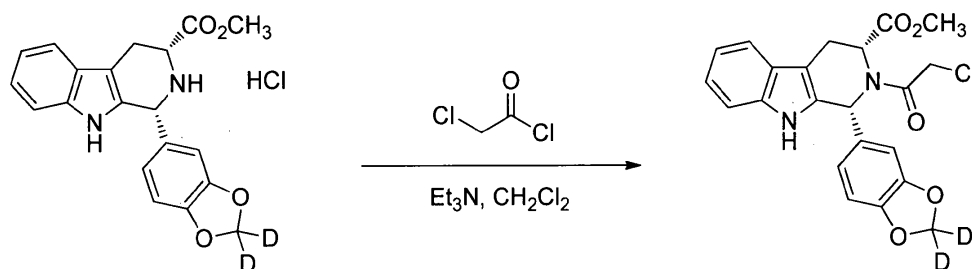
【0093】

還流冷却器を備えた500mLの反応瓶の中に、表Bに示される反応試薬および溶剤を加えた。100℃で還流攪拌して6時間反応させた後、TLCにより反応終了を監視した。反応液を室温まで冷却し、その後0℃まで冷却し、0℃で一晩放置した。固形物沈殿を産生し、濾過して濾過ケーキを先ず少量のCH₃NO₂で洗浄し、さらに白色になるようにCH₂Cl₂で洗浄した。乾燥を行った後、収率96%で製品60g（白い粉末）を得た。

【0094】

ステップ3：

【化18】



40

【表 3】

【表C】			
試薬	Mw.	eq.	Wt. または Vol.
ステップ2で得られた製品	389	1.0eq	44.0g (0.11mol)
Et ₃ N	101	3.0eq	45mL (0.33mol)
塩化クロロアセチル	113	1.5	17.0g (0.22mol)
CH ₂ Cl ₂			500mL

10

【0095】

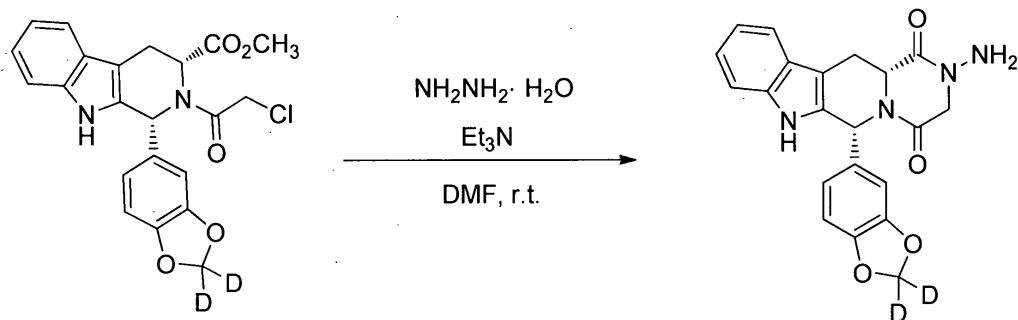
ステップ2で得られた製品、Et₃N、CH₂Cl₂を1Lの反応瓶に加えた後、室温で清澄液になるまで攪拌し、さらに氷浴で0℃まで冷却し、塩化クロロアセチルのCH₂Cl₂溶液をゆっくりと滴下しながら、反応温度を0℃～5℃に維持した。滴下終了後、氷浴(0℃～5℃)で反応を続け、かつTLCにより反応終了まで監視した。反応液を濾過し、濾過ケーキを少量のCH₂Cl₂で洗浄して乾燥し、白色固形物32.4g(Et₃N・HClを含有しているが、直接に次のステップの反応に用いられる)を得た。濾液を10% K₂CO₃溶液で1回洗浄し、さらに飽和NaCl溶液で1回洗浄し、層分けし、有機相を無水MgSO₄で乾燥して濾過し、乾くまで濃縮した。残渣をさらにCH₃OH:H₂O=4:1で再結晶して黄褐色固形物31gを得た。

20

【0096】

ステップ4:

【化19】



30

【表 4】

【表D】				
試薬	Mw.	eq.	Wt. or Vol.	
ステップ3で得られた製品	429	1.0eq	63.4g	
Et ₃ N	101	3.0eq	60mL	
ヒドラジン水和物	50	5.0eq	35g	
DMF			400mL	

40

【0097】

ステップ3で得られた製品、Et₃N、およびDMFを、室温で1Lの反応瓶に加えた後、均一に攪拌し、さらにヒドラジン水和物のDMF溶液をゆっくりと滴下し、そして室温で一晩反応して攪拌した。TLCにより反応終了を監視した後、氷浴で反応混合物に約3倍体積の純水を徐々に加え、かつ激しく2時間攪拌した後、静置して濾過した。濾過ケ

50

ーキを水で洗浄し、さらにイソプロパノールで洗浄して乾燥し、粗生成物を得た。最後に、粗生成物を少量の CHCl_3 で 20 分還流し、濾過して乾燥し、純粋な製品 35.5 g を得た。

ステップ 3 とステップ 4 との 2 つのステップの総収率は 82 % である。

【0098】

^1H NMR (d-DMSO, 400M) : 11.01 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.44 (dd, $J=11.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=16.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=16.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=15.6, 12.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (d-DMSO, 100M) : 166.76, 165.09, 147.53, 146.54, 137.56, 136.7, 134.50, 126.23, 121.73, 119.77, 119.35, 118.59, 111.79, 108.43, 107.40, 105.27, 56.05, 55.89, 53.81, 23.94.

【0099】

実施例 2 化合物 1 の製造

ステップ 1 を省略する他、ステップ 1 で得られた製品の代わりに、ステップ 2 においてピペロナル (すなわち、3, 4-メチレンジオキシベンズアルデヒド) を用い、実施例 1 と同様な方法で化合物 1 を製造した。

^1H NMR (500M, d-DMSO) : δ 11.06 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.33 (dd, $J=11.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H).

【0100】

実施例 3 化合物 2 の製造

ステップ 1 を省略する他、ステップ 1 で得られた製品の代わりに、ステップ 2 においてピペロナル (すなわち、3, 4-メチレンジオキシベンズアルデヒド) を用い、実施例 1 と同様な方法で化合物 2 を製造した。

^1H NMR (500M, d-DMSO) : δ 11.16 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.41 (dd, $J=11.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 4H).

【0101】

実施例 4 : PED5 への阻害

方法 : Sildenafil (S1431, selleck) を陽性対照として標定し、均一時間分解蛍光 (Homogenous Time Resolve Fluorescence : HTF) 方法 (Cat. No. 62GM2PEB, Cisbio) でサンプルの PED5A (E904, SIGMA-ALDRICH) への阻害能の用量効果関

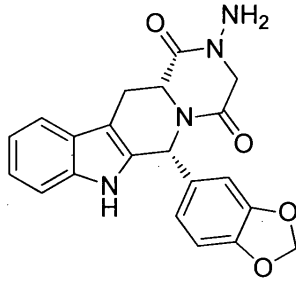
係によりサンプルの半数阻害濃度 IC_{50} 測定した。

【表 5】

サンプル	IC_{50} 値
Cialis	111.6 nM
DDCI01	33.6 nM
DDCI02 ^注	566.2 nM

注： 化合物 DDCI02 の構造は次の通りである。

【化 20】



【0102】

実施例 5： 薬物動態学的研究

実験方法：

原液の調製： Cialis 1.13 mg、DDCI02 1.15 mg、および DDCI01 1.23 mg を秤量し、これらをそれぞれジメチルスルホキシド 1.13 mL、1.15 mL、1.23 mL に溶解して濃度 1.00 mg/mL の原液を作製した。

【0103】

サンプルの製造方法： ワンステップタンパク質沈殿法

沈殿剤： アセトニトリル（ペラパミル 5.00 ng/mL 含有）

検量線（標準曲線）および品質管理（QC）サンプルの製造： 検量線用または品質管理用標準溶液 5.00 μ L、およびブランク血漿 45.0 μ L を一つの 1.5 mL の遠心分離チューブに移動する。検量線サンプルの最終濃度は、それぞれ 1.00、2.50、5.00、10.0、50.0、100、500、および 1000 ng/mL である。品質管理サンプルの濃度は、それぞれ 2.50、5.00、50.0、および 800 ng/mL である。希釈した品質管理サンプル濃度は 5000 ng/mL にされた。

【0104】

血漿サンプルの製造： 10.0 μ L の被検サンプル、検量線サンプル、および品質管理サンプルのそれぞれに、沈殿剤 100 μ L を移した。3.00 分間ボルテックスして 5.00 分間遠心分離（12000 rpm）した後、上澄み液 10 μ L を吸引して LC-MS/MS 分析に使用した。

【0105】

ラットの数： 群ごとに 3 匹のラット、

投与形態： 経口投与、

採血時間点： 0 分間、15 分間、30 分間、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h

実験結果：

10

20

30

40

【表 6】

DDC I 0 1 :

PKパラメータ		PO-1	PO-2	PO-3	平均	SD	RSD (%)
Dose	mg·kg ⁻¹	10.0					
K _{el}	h ⁻¹	0.327	0.269	0.319	0.305	0.032	10
t _{1/2}	h	2.12	2.58	2.17	2.29	0.251	11
t _{max}	h	2.00	2.00	2.00	2.00	0	0
C _{max}	ng·mL ⁻¹	1304	1574	1528	1468.7	144	10
AUC _{0-t}	h·ng·mL ⁻¹	9970	11202	11080	10750	679	6.3
AUC _{0-inf}	h·ng·mL ⁻¹	9976	11221	11087	10761	683	6.3
AUMC _{0-t}	h·h·ng·mL ⁻¹	48497	50539	50911	49982	1300	2.6
AUMC _{0-inf}	h·h·ng·mL ⁻¹	48665	51065	51110	50280	1399	2.8
MRT _{PO}	h	4.88	4.55	4.61	4.68	0.174	3.7

【表 7】

DDC I 0 2

PKパラメータ		PO-7	PO-8	PO-9	平均	SD	RSD (%)
Dose	mg·kg ⁻¹	10.0					
K _{el}	h ⁻¹	0.143	0.221	0.216	0.193	0.0437	23
t _{1/2}	h	4.85	3.14	3.21	3.73	0.969	26
t _{max}	h	0.250	0.250	0.250	0.250	0	0
C _{max}	ng·mL ⁻¹	4583	4288	5171	4681	450	10
AUC _{0-t}	h·ng·mL ⁻¹	18125	15563	14723	16137	1772	11
AUC _{0-inf}	h·ng·mL ⁻¹	18576	15617	14794	16329	1989	12
AUMC _{0-t}	h·h·ng·mL ⁻¹	85428	56156	50008	63864	18926	30
AUMC _{0-inf}	h·h·ng·mL ⁻¹	99393	57718	52047	69719	25854	37
MRT _{PO}	h	5.35	3.70	3.52	4.19	1.01	24

【表 8】

C i a l i s							
PKパラメータ		PO-1	PO-2	PO-3	平均	SD	RSD (%)
Dose	mg・kg ⁻¹	10.0					
K _{e1}	h ⁻¹	0.200	0.197	0.346	0.248	0.0851	34
t _{1/2}	h	3.46	3.51	2.00	2.99	0.858	29
t _{max}	h	4.00	4.00	4.00	4.00	0	0
C _{max}	ng・mL ⁻¹	747	676	1356	926	374	40
AUC _{0-t}	h・ng・mL ⁻¹	8717	5993	11723	8811	2866	33
AUC _{0-inf}	h・ng・mL ⁻¹	8812	6051	11729	8864	2839	32
AUMC _{0-t}	h・h・ng・mL ⁻¹	53611	32747	71748	52702	19516	37
AUMC _{0-inf}	h・h・ng・mL ⁻¹	56364	34440	71915	54240	18828	35
MRT _{PO}	h	6.40	5.69	6.13	6.07	0.356	5.9

10

【0106】

薬物動態学的結果によれば、DDCIO1がC_{max}およびAUCの面においてC i a l i sよりも著しく優れること、また、SDラット体内における半減期（t_{1/2}）の研究によれば、DDCIO1がc i a l i sよりもやや短く、DDCIO2よりも著しく短いことが明らかにされた。

20

【0107】

実施例6： 正常ラットの勃起機能の薬力学研究

ラット血圧および海綿体内圧の変化の検出：

ラットを2%ペントバルビタール（3mg/kg）で麻酔した後、右側頸動脈を分離し、PE-50シリカゲルチューブを介してPowerlabレコーダーの一つの圧力センサとを接続することにより、動脈血圧の継続的な変化（電気刺激開始時にラット血圧が急速に低下し始め、刺激終了時に血圧がすぐに正常に戻った）を記録した。その後、下腹を切開し、陰嚢縦隔まで引き延ばして両側の陰茎脚を露出させ、左側の陰茎脚に23ゲージ針を挿入し、PE-50シリカゲルチューブを介してPowerlabレコーダーの圧力センサとを接続し、チューブ内にヘパリン生理食塩水（250U/mL）を含み、双極電極で実験群の左側骨盤神経節海綿体神経の出発部を刺激し、骨盤神経節への電気刺激パラメータがパルス幅2.56ms、周波数7.98Hz、電流3mA、持続時間40sになるようにPowerlabシステムを調整し、海綿体内圧（IPC）の変化を記録した。

30

【0108】

勃起機能検出：ラットへ単回経口投与し、投与後2、6、24時間には、電極で骨盤神経を刺激して動物の勃起機能を検出し、刺激前後の動脈血圧変化値、海綿体内圧変化値／血圧変化値、刺激前後の海綿体内圧変化値、刺激後のラット陰茎萎縮時間を記録した。勃起機能の主な評価パラメータは海綿体内圧変化値、陰茎海綿体萎縮時間である。

40

【0109】

【表 9】

[表 1] 各実験群のラットへの投与後 2 時間の血圧変化データ (平均値±標準偏差)

	刺激前の血圧 (mmHg) #	刺激後の血圧 (mmHg)	刺激前後の血圧差値 (mmHg)
陰性対照群	102.44±13.66	52.17±14.97	50.27±5.17
シアリス群	100.98±4.48	64.14±9.86	36.85±7.34 *
DDCI-01 低用量群	97.43±11.45	63.89±2.93	33.54±13.57 *
DDCI-01 中用量群	96.49±7.55	70.38±7.82	26.12±3.04 **
DDCI-01 高用量群	91.86±21.57	60.97±19.95	30.89±4.09 *

注： 対照群との比較 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

#動物刺激前の血圧は、投与後 2 時間の時の検出値である

10

【0110】

【表 10】

[表 2] 各実験群のラットへの投与後 2 時間の海綿体内圧変化データ (平均値±標準偏差)

群別	刺激前の海綿体内圧 (mmHg)	刺激後の海綿体内圧 (mmHg)	刺激前後の海綿体内圧差 (mmHg)
陰性対照群	8.81±3.06	26.55±4.33	18.75±4.48
シアリス群	7.38±1.75	39.19±8.58 *	31.82±7.63 *
DDCI-01 低用量群	11.48±4.57	42.86±5.14 *	31.38±3.09 *
DDCI-01 中用量群	8.49±2.06	41.58±7.94 *	33.09±7.46 *
DDCI-01 高用量群	11.05±3.25	52.25±9.49 **	41.20±9.83 **

注： 対照群との比較 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

20

【0111】

【表 11】

[表 3] 各実験群のラットへの投与後 2 時間の陰茎萎縮時間データ (平均値±標準偏差)

群別	刺激前後の血圧差値/海綿体内圧差値	萎縮時間 (S)
陰性対照群	38.14±13.17	9.75±4.92
シアリス群	89.75±33.30	40.50±21.14 *
DDCI-01 低用量群	105.52±41.17 *	38.00±10.42 *
DDCI-01 中用量群	128.64±35.20 *	40.75±4.79 *
DDCI-01 高用量群	136.85±41.98 **	101.00±21.56 **

注： 対照群との比較 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

30

【0112】

40

【表 1 2】

[表 4] 各実験群のラットへの投与後 6 時間の血圧変化データ (平均値±標準偏差)

群別	刺激前の血圧 (mmHg)	刺激後の血圧 (mmHg)	刺激前後の血圧差値 (mmHg)
陰性対照群	95.97±4.28	52.58±1.62	43.40±4.78
シアリス群	91.20±28.48	58.14±14.30	33.07±17.13
DDCI-01 低用量群	95.73±18.25	61.78±17.93	33.95±3.20
DDCI-01 中用量群	92.91±19.51	61.03±12.64	31.88±7.39
DDCI-01 高用量群	76.38±21.11	50.09±22.36	26.29±1.54

注：対照群との比較、有意差がない

10

【0 1 1 3】

【表 1 3】

[表 5] 各実験群のラットへの投与後 6 時間の海綿体内圧変化データ (平均値±標準偏差)

群別	刺激前の海綿体内圧 (mmHg)	刺激後の海綿体内圧 (mmHg)	刺激前後の海綿体内圧差 (mmHg)
陰性対照群	8.78±2.46	25.37±3.87	16.59±5.11
シアリス群	7.61±1.53	41.76±6.49 *	34.15±6.99 *
DDCI-01 低用量群	8.98±3.06	40.36±5.92 *	31.38±7.73 *
DDCI-01 中用量群	6.72±3.14	40.21±8.37 *	33.49±8.09 *
DDCI-01 高用量群	9.20±8.79	50.94±11.12 **	41.74±7.92 **

注：対照群との比較 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

20

【0 1 1 4】

【表 1 4】

[表 6] 各実験群のラットへの投与後 6 時間の陰茎萎縮時間データ (平均値±標準偏差)

群別	刺激前後の血圧差値/海綿体内圧差値	萎縮時間 (S)
陰性対照群	39.30±15.86	9.50±2.52
シアリス群	117.16±42.07 *	44.25±13.35 **
DDCI-01 低用量群	94.70±33.16 *	47.75±11.79 *
DDCI-01 中用量群	106.19±16.03 *	48.00±23.85 *
DDCI-01 高用量群	159.65±33.86 **	64.00±19.37 **

注：対照群との比較 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

30

【0 1 1 5】

【表 15】

【表 7】各実験群のラットへの投与後 24 時間の血圧変化データ（平均値±標準偏差）

群別	刺激前の血圧 (mmHg)	刺激後の血圧 (mmHg)	刺激前後の血圧差値 (mmHg)
陰性対照群	100.82±10.18	61.53±12.03	39.30±3.70
シアリス群	112.26±7.30	78.00±2.68	34.26±7.18
DDCI-01 低用量群	108.36±8.89	72.34±12.33	36.03±10.90
DDCI-01 中用量群	102.18±15.12	69.85±12.70	32.33±8.76
DDCI-01 高用量群	94.16±9.79	52.95±14.12	41.21±11.98

注： 対照群との比較、有意差がない

10

【0116】

【表 16】

【表 8】各実験群のラットへの投与後 24 時間の海綿体内圧変化データ（平均値±標準偏差）

群別	刺激前の海綿体内圧 (mmHg)	刺激後の海綿体内圧 (mmHg)	刺激前後の海綿体内圧差 (mmHg)
陰性対照群	7.42±2.26	27.02±5.41	19.61±3.44
シアリス群	7.63±4.03	43.01±6.19 **	35.38±4.55 **
DDCI-01 低用量群	12.91±5.02	43.55±5.05 **	30.65±0.98 **
DDCI-01 中用量群	8.41±1.86	40.00±5.56 **	31.58±5.75 **
DDCI-01 高用量群	9.41±3.81	52.77±2.07 **	43.36±4.90 **

注： 対照群との比較 ** P<0.01。

20

【0117】

【表 17】

【表 9】各実験群のラットへの投与後 24 時間の陰茎萎縮時間データ（平均値±標準偏差）

群別	刺激前後の血圧差値／海綿体内圧差値	萎縮時間 (S)
陰性対照群	49.67±5.59	8.75±1.71
シアリス群	107.99±32.42	41.25±10.34 *
DDCI-01 低用量群	92.05±31.72	23.75±12.84
DDCI-01 中用量群	106.03±44.12	41.25±14.50 *
DDCI-01 高用量群	113.00±38.23	60.75±24.14 **

注： 対照群との比較 * P<0.05、** P<0.01。

30

40

【0118】

表に示されている結果から分かるように、正常ラットに化合物 DDCI-01 を投与した後、低用量、中用量、高用量では、海綿体内圧を大幅に増加し、陰茎萎縮時間を延長することができ、すなわち、当該化合物は正常ラット勃起機能を著しく向上させることができる。実験において、シアリス群の投与用量は、ヒトへの正常投与用量に近く、DDCI-01 低用量群、中用量群の評価結果と類似していた。

【0119】

実施例 7： DDCI-01 生物学的有効性研究

化合物の調製および添加： DMSO で化合物を段階希釈し、10 mM 母液から始め、

50

DMSOで化合物CialisおよびDDCI-01を3倍段階希釈した。化合物希釈用プレート（V96 MicroWell Plates）の各ウェルに、反応緩衝液99 μL を加え、さらに化合物DMSO希釈液1 μL をそれぞれ加えて十分に均一に混合した。反応プレート（96-well microplate）の各ウェルに、上記の希釈した化合物5 μL を加え、化合物の最終濃度は10000、3333、1111、370.4、123.5、41.2、13.7、4.6、1.5、0.51、0.17 [nM]であり、

関連するキットを用いて、複数種類のホスホジエステラーゼ（PDE）活性に対する化合物の阻害効果を評価した。具体的なスクリーニング結果を表1に示す。

【0120】

10

【表18】

【表10】複数種類のホスホジエステラーゼ活性に対する化合物の阻害効果

PDE	IC ₅₀ (μM)	
	Cialis (ref.)	DDCI-01
PDE1A	>10	>10
PDE2A	>10	>10
PDE3A	>10	>10
PDE3A	>10	>10
PDE4A	>10	>10
PDE6C	12.53	14.67
PDE7A	>10	>10
PDE11A	1.60	2.64

20

【0121】

上記結果によれば、DDCI-01その他の7つのPDEイソ型の測定結果は、DDCI-01がPDE6C（IC₅₀>10 μM ）およびPDE11A（IC₅₀=2.6 μM ）に対して弱い阻害効果を持っており、PDE1A、2A、3A、4A1Aおよび7Aに対して明らかな阻害効果を持っていない（10 μM の時にその酵素活性に対する阻害率は0%である）ことを示した。

30

フロントページの続き

(72)発明者 徐 志▲剛▼

中華人民共和国402160重▲慶▼市永川区▲紅▼河大道319号

(72)発明者 唐 典勇

中華人民共和国402160重▲慶▼市永川区▲紅▼河大道319号

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2004-513072 (JP, A)

特表2009-502961 (JP, A)

特表平09-508113 (JP, A)

国際公開第2007/146124 (WO, A2)

ULLOA, J. et al., Detection of a Tadalafil Analogue as an Adulterant in a Dietary Supplement for Erectile Dysfunction, Journal of Sexual Medicine, 2015年, 12(1), pp. 152-157

SHI, X. et al., Highly stereoselective Pictet-Spengler reaction of D-tryptophan methyl ester with piperonal: convenient syntheses of Cialis(Tadalafil), 12a-epi-Cialis, and their deuterated analogues, Tetrahedron: Asymmetry, 2008年, 19(4), pp. 435-442

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus/REGISTRY (STN)