

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-523263

(P2005-523263A)

(43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 45/00

A61K 31/519

A61K 45/06

A61P 1/16

A61P 1/18

F 1

A61K 45/00

A61K 31/519

A61K 45/06

A61P 1/16

A61P 1/18

テーマコード(参考)

4C050

4C084

4C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-563565 (P2003-563565)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー ヨーク・イースト・42ンド・ストリート ・235
(86) (22) 出願日	平成15年1月21日 (2003.1.21)	(74) 代理人	100089705 弁理士 松本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月24日 (2004.9.24)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/000134	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02003/063875	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成15年8月7日 (2003.8.7)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	0202254.9		
(32) 優先日	平成14年1月31日 (2002.1.31)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】瘢痕化及び纖維症の治療におけるPDE5阻害剤の使用

## (57) 【要約】

本発明は、組織における瘢痕化又は纖維症の治療又は予防のための選択的サイクリックグアノシン3',5'-モノホスフェート タイプ5(cGMP PDE5)阻害剤(以後、PDE5阻害剤)の使用に関する。PDE5阻害剤には、特に、化合物シルデナフィルが含まれる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤、又はその医薬組成物で処置することを含む、患者における瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための方法。

## 【請求項 2】

瘢痕化及び／又は纖維症に関連した疾患が：

肺纖維症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患；感染、外傷、外科処置若しくは熱傷の後の皮膚及び角膜瘢痕化及び／又は纖維症；強皮症及び他の結合組織障害；心臓の纖維症；慢性閉塞性肺疾患；筋纖維症；腎纖維症；慢性皮膚潰瘍及び脂質皮膚硬化症；（あらゆる原因による）肺纖維症；外科処置後及び特発性（idiopathic）の癒着；皮膚の炎症性状態（苔癬状態及びそれに関連する状態も含まれる）；老化及び全ての老化関連変性障害（皮膚の老化も含まれる）；あらゆる病因（ウイルス性及び非ウイルス性肝炎が含まれる）による肝纖維症；肝硬変；慢性脾炎；慢性甲状腺炎；（あらゆる原因による）石灰沈着症；その病原が結合マトリックスの沈着／リモデリングに関連する状態（ガンも含まれる）から選択される、請求項 1 記載の方法。

10

## 【請求項 3】

瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための医薬の製造のための c G M P P D E 5 阻害剤の使用。

## 【請求項 4】

瘢痕化及び／又は纖維症に関連した疾患が：

肺纖維症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患；感染、外傷、外科処置若しくは熱傷の後の皮膚及び角膜瘢痕化及び／又は纖維症；強皮症及び他の結合組織障害；心臓の纖維症；慢性閉塞性肺疾患；筋纖維症；腎纖維症；慢性皮膚潰瘍及び脂質皮膚硬化症；（あらゆる原因による）肺纖維症；外科処置後及び特発性の癒着；皮膚の炎症性状態（苔癬状態及びそれに関連する状態も含まれる）；老化及び全ての老化関連変性障害（皮膚の老化も含まれる）；あらゆる病因（ウイルス性及び非ウイルス性肝炎が含まれる）による肝纖維症；肝硬変；慢性脾炎；慢性甲状腺炎；（あらゆる原因による）石灰沈着症；その病原が結合マトリックスの沈着／リモデリングに関連する状態（ガンも含まれる）から選択される、請求項 3 記載の使用。

20

## 【請求項 5】

前記阻害剤が経口投与又は局所投与される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用。

30

## 【請求項 6】

前記阻害剤が 1 0 0 n M 未満の I C 5 0 を有する、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用。

## 【請求項 7】

前記阻害剤が 1 0 0 0 を超える選択性比を有する、請求項 6 記載の方法又は使用。

## 【請求項 8】

前記阻害剤がシルデナフィルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用。

40

## 【請求項 9】

1 日あたりの投与量が 5～5 0 0 m g である、請求項 8 記載の方法又は使用。

## 【請求項 10】

1 日あたりの投与量が 1 0 ～ 1 0 0 m g である、請求項 9 記載の方法又は使用。

## 【請求項 11】

瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための医薬を製造するための、 P C P 及び／又は P D E 4 阻害剤と組み合わせた c G M P P D E 5 阻害剤の使用。

## 【請求項 12】

P D E 5 阻害剤を含む医薬組成物、瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための当該組成物の使用に関する指示書、及び容器を含む医薬パック。

50

**【請求項 1 3】**

PDE5阻害剤と、PCP阻害剤及び／又はPDE4阻害剤（uPA）との組合せ剤。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、瘢痕化及び／又は纖維症を減少又は防止するためのサイクリックグアノシン3'，5' - モノホスフェートタイプ5 cGMP PDE5阻害剤（以下、PDE5阻害剤）の使用に関する。PDE5阻害剤には、特に、化合物シルデナフィルが含まれる。

**【0002】**

本発明によると、瘢痕化及び／又は纖維症に関連する疾患の例には：肺纖維症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患；感染、外傷、外科処置若しくは熱傷の後の皮膚及び角膜瘢痕化及び／又は纖維症；強皮症及び他の結合組織障害；心臓の纖維症；慢性閉塞性肺疾患；筋纖維症；腎纖維症；慢性皮膚潰瘍及び脂質皮膚硬化症（lipdermatosclerosis）；（あらゆる原因による）肺纖維症；外科処置後及び特発性（idiopathic）の癒着；皮膚の炎症性状態（苔癬状態及びそれに関連する状態も含まれる）；老化及び全ての老化関連変性障害（皮膚の老化も含まれる）；あらゆる病因（ウイルス性及び非ウイルス性肝炎が含まれる）による肝纖維症；肝硬変；慢性膵炎；慢性甲状腺炎；（あらゆる原因による）石灰沈着症；その病原が結合マトリックスの沈着／リモデリングに関連する状態（ガンも含まれる）が、（必ずしもこれらに限定されないが）含まれる。

**【0003】**

本発明は、このような疾患状態の治療における一定の化合物の使用に関する。

**【背景技術】****【0004】**

開発途上国と先進国のいずれにおいても、瘢痕化及び／纖維症に関連する何らかの疾患の発生は資源の深刻な浪費である。これら疾患の結果を処理することを試みる国内的及び国際的公衆衛生プログラムの両方のための費用は相当なものである。従って、瘢痕化及び／又は纖維症に関連した疾患の作用を治療又は減少させるための手段を提供することが望ましい。

**【0005】**

アテローム性動脈硬化症のような瘢痕化及び／又は纖維症に関連した一定の疾患の進行は、平滑筋細胞（SMC）の蓄積／増殖に関与し得る。平滑筋細胞は、本質的に大部分膠原性である細胞外マトリックス微小分子を合成する。血栓症から心筋梗塞（MI）へのアテローム性動脈硬化症の進行は組織傷害につながる可能性があり、それは、瘢痕組織ターンオーバーと纖維組織形成のいずれをも引き起こし得る。組織傷害後の正常な創傷修復過程は纖維芽細胞の増殖を生じるが、纖維芽細胞の筋纖維芽細胞への分化が、組織纖維症の発達における初期の事象を特徴付け得る。筋纖維芽細胞が梗塞部位に長期に渡り存在すると、細胞外マトリックスタンパク質とプロテアーゼの不均衡も生じやすく、それは肥厚性瘢痕及び創傷形成を悪化し得る。

**【0006】**

瘢痕化及び／又は纖維症に関連した疾患を治療するための、それら疾患状態を治療できるか又は少なくとも改善できる化合物を提供することが望ましいであろう。

EPO930069は、瘢痕化を減少させるための組成物を開示している。これら組成物のうち、ホスホジエステラーゼ阻害剤も、創傷の瘢痕化を減少するといわれている。しかしながら、その文献中に記載されたホスホジエステラーゼ阻害剤は、広範囲の阻害剤であり、PDE5に特異的でない。従って、当該特許の阻害剤は、本発明の化合物と同じ治療効果を有さない点で不利であり得る。

**【0007】**

Redondo et al (British Journal of Pharmacology 1998, 124, 1455-1462) は、成人心臓纖維芽細胞によるコラーゲン合成に対する、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）とサイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害の効果についての検討を記載している

10

20

30

40

50

。ナトリウム利尿ペプチドレセプターの2つの主要なサブクラスが特定されており、これらのうちN P R - C タイプが最も支配的で、心臓纖維芽細胞におけるナトリウム利尿ペプチドレセプターの集団の70%を占める。その著者は、P D E 阻害剤であるザプリナスト (Zaprinast) が、それだけでは心臓纖維芽細胞増殖の制御において効果を有さないことを見出した。同様に、A N P もそれだけでは心臓纖維芽細胞増殖を制御しなかった。しかしながら、A N P とザプリナストの組合せは、限定された濃度範囲にわたりチミジン取り込み反応の濃度依存的阻害を引き起こし、その著者は、これをD N A 合成の間接的アッセイとして用いた。それら結果は、C - A N F 4 - 3 2 (N P R - C 特異的類似体) とザプリナストの組合せでは再現することができなかった。実はどこか他の文献ではザプリナストが非特異的P D E 阻害剤として作用すると記録されている（例えば、McMahon et al (doc 18) と Kukoretz et al (doc 3) を参照のこと）のに、その著者はザプリナストが特異的P D E 5 阻害剤であると記載していることにより、この検討に更なる疑いが投げかけられる。それは、P D E 5 よりも、P D E 6 に対して5倍強力であることも知られている。

10

20

30

40

50

#### 【0008】

Duncan et al (The FASEB Journal) は正常ラット腎臓の *in vitro* 検討を開示しており、その中で、結合組織成長因子 (connective tissue growth factor) が腫瘍細胞増殖因子ベータ (T G F - ) 誘発纖維芽細胞コラーゲン合成を媒介すること、及び、C T G F 合成又は作用の *in vivo* 遮断が、コラーゲン合成及び纖維芽細胞蓄積の両方を阻害することによってT G F - 誘発肉芽組織形成を減少させることが見出された。c A M P も C T G F それ自体により誘発されるコラーゲン合成を阻害したが、c G M P は効果を有さないと報告された。この論文は、P D E 5 はコラーゲン産生を阻害するという Redondo らによる仮説と矛盾する。従って、瘢痕化におけるc G M P の役割は、従来技術からは不明である。

#### 【0009】

組織ホメオスタシスの破壊に続く創傷治癒の過程は、協調的に結び付く重複した段階のカスケードに関与し、このカスケードには：炎症、肉芽組織形成、細胞外マトリックス沈着及び集合、及びターメーション (termination) が含まれる。ペプチド因子が、その過程に種々の方式で関与し、血小板機能、白血球走化性、サイトカイン合成及び血管形成を制御し、並びに、纖維芽細胞表現形の進行をもたらし、究極的に未熟な瘢痕組織の形成を引き起こす。それらペプチド因子は、これら過程を、纖維芽細胞の増殖する能力、及び定量的及び定性的にそれらの細胞外マトリックス成分産生プロファイルを変化させる能力を調節することにより制御する。創傷治癒カスケードの開始に関与することが知られている主な調節性因子の1つはT G F - である。

#### 【0010】

その文献には、酸化窒素が創傷治癒の速度を改善するといういくつかの示唆がある。c G M P P D E 5 阻害剤が酸化窒素由来c G M P の細胞内濃度を増加させ、それによって酸化窒素の効果を促進するということも知られている。これは、男性勃起不全症の治療におけるシルデナフィルの効力の原因である。

【非特許文献1】Redondo et al, British Journal of Pharmacology 1998, 124, 1455-1462

#### 【特許文献1】E P O 9 3 0 0 6 9

#### 【発明の開示】

#### 【0011】

理論に拘束されることを望まないが、抗瘢痕化効果は創傷治癒サイクルの適切な段階における特異的P D E 5 阻害に関連すると考えられる。これは、N O 媒介平滑筋弛緩のような適切なシグナルと共に生じ得る。他の因子も関与し得る。

#### 【0012】

驚くべきことに、かくして我々は、治癒している創傷にP D E 5 阻害剤を投与することが瘢痕組織形成の発生の減少をもたらし得ることを見出した。

我々は、心臓組織の纖維症の *in vivo* 観測から、正常な心臓組織と比較して過剰にタンパク質 PDE 5 が発現していることを見出した。筋纖維芽細胞として知られる纖維芽細胞の亜集団において PDE 5 が存在していることも確認した。従って、これら細胞における増大した PDE 5 発現は、組織纖維症をもたらす病理に関与し得る。全ての組織における纖維症をもたらすメカニズムは類似していると考えられており、従って、肝臓、腎臓、肺、脊髄、及び皮膚における纖維症の発生も同様に進行する。本発明によると、これら全ての（及び多くの他の）組織タイプの纖維状態は PDE 5 阻害により軽減されることがで  
き、このようにして、有意な治療的恩恵をもたらし得る。

## 【0013】

（ザプリナストの検討において Redondo によって例示されているような）非選択的 PDE 阻害や、ペントキシフィリン（弱く非選択的な PDE 阻害剤）を用いたデータは、これら薬剤が抗纖維症剤として振舞い得ることを示唆したが、先行技術においては、瘢痕化を予防又は減少させるための治療が選択的 PDE 5 阻害を基礎とし得ることは認識されていない。実際、先行技術においては瘢痕形成における cGMP の役割（そして従って PDE 5 の役割）に関して意見の争いがあるようである。

## 【0014】

本発明の第一の側面によると、患者を有効な量の cGMP PDE 5 阻害剤又はその医薬組成物で処置することを含む、患者において瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための方法が提供される。

## 【0015】

本発明の第二の側面によると、瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための医薬を製造するための cGMP PDE 5 阻害剤の使用が提供される。

本発明の第三の側面によると、組織における瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための cGMP PDE 5 阻害剤の使用が提供される。

## 【0016】

本発明の第四の側面によると、PDE 5 阻害剤を含む医薬組成物、瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するためのその組成物の使用に関する指示書、及び容器を含む医薬パックが提供される。

## 【0017】

上記側面の各々の態様において、本発明により治療され得る瘢痕化及び／又は纖維症に関連した疾患には：肺纖維症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患；感染、外傷、外科処置若しくは熱傷の後の皮膚及び角膜瘢痕化及び／又は纖維症；強皮症及び他の結合組織障害；心臓の纖維症；慢性閉塞性肺疾患；筋纖維症；腎纖維症；慢性皮膚潰瘍及び脂質皮膚硬化症；（あらゆる原因による）肺纖維症；外科処置後及び特発性の癒着；皮膚の炎症性状態（苔癬状態及びそれに関連する状態も含まれる）；老化及び全ての老化関連変性障害（皮膚の老化も含まれる）；あらゆる病因（ウイルス性及び非ウイルス性肝炎が含まれる）による肝纖維症；肝硬変；慢性睥炎；慢性甲状腺炎；（あらゆる原因による）石灰沈着症；その病原が結合マトリックスの沈着／リモデリングに関連する状態（ガンも含まれる）が含まれる。

## 【0018】

cGMP PDE 5 イソ酵素に選択的に作用することにより組織における瘢痕化の発生を改善又は予防する治療薬剤は、現在は商業的に入手可能でない。

本発明の文脈において、PDE 5 阻害剤とは、cGMP PDE 5 イソ酵素の強力で選択的な阻害剤である、あらゆる化合物のことをいう。

## 【0019】

本発明の目的のためには、PDE 5 阻害剤は、少なくとも 25 倍、そして好ましくは少なくとも 30 倍の PDE 5 阻害に有利な選択性を示すことが必要である。

本発明による薬学的組合せ剤の使用に適する PDE 5 阻害剤は、以下に詳述される cGMP PDE 5 阻害剤である。本発明における使用のために特に好ましいものは、強力で選択的な cGMP PDE 5 阻害剤である。

10

20

30

40

50

## 【0020】

本発明による使用に適するcGMP PDE5阻害剤には、以下のものが含まれる：  
 E P - A - 0 4 6 3 7 5 6 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；E P - A - 0 5 2 6 0 0 4 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；公開された国際特許出願W O 9 3 / 0 6 1 0 4 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；公開された国際特許出願W O 9 3 / 0 7 1 4 9 中に開示されている異性体であるピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン類；公開された国際特許出願W O 9 3 / 1 2 0 9 5 中に開示されているキナゾリン-4-オン類；公開された国際特許出願W O 9 4 / 0 5 6 6 1 中に開示されているピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン類；公開された国際特許出願W O 9 4 / 0 0 4 5 3 中に開示されているプリン-6-オン類；公開された国際特許出願W O 9 8 / 4 9 1 6 6 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；公開された国際特許出願W O 9 9 / 5 4 3 3 3 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；E P - A - 0 9 9 5 7 5 1 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類；公開された国際特許出願W O 0 0 / 2 4 7 4 5 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；E P - A - 0 9 9 5 7 5 0 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類；公開された国際出願W O 9 5 / 1 9 9 7 8 中に開示されている化合物；公開された国際出願W O 9 9 / 2 4 4 3 3 中に開示されている化合物；及び公開された国際出願W O 9 3 / 0 7 1 2 4 中に開示されている化合物、  
 公開された国際出願W O 0 1 / 2 7 1 1 2 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；公開された国際出願W O 0 1 / 2 7 1 1 3 中に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；E P - A - 1 0 9 2 7 1 8 中に開示されている化合物、及びE P - A - 1 0 9 2 7 1 9 中に開示されている化合物。  
 10

## 【0021】

本発明による使用のための好ましいタイプVホスホジエステラーゼ阻害剤には、以下のものが含まれる：

1 - [ [ 3 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン - 5 - イル) - 4 - エトキシフェニル ] スルホニル ] - 4 - メチルピペラジンとしても知られる 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルホニル ) フェニル ] - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)(E P - A - 0 4 6 3 7 5 6 を参照のこと)；  
 5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルホリノアセチルフェニル ) - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(E P - A - 0 5 2 6 0 0 4 を参照のこと)；  
 3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 - n - プロポキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(W O 9 8 / 4 9 1 6 6 を参照のこと)；  
 3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(W O 9 9 / 5 4 3 3 3 を参照のこと)；  
 3 - エチル - 5 - { 5 - [ 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル ] - 2 - ( [ ( 1 R ) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエチル ] オキシ ) ピリジン - 3 - イル } - 2 - メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンとしても知られる(+) - 3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - 1 ( R ) - メチルエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(W O 9 9 / 5 4 3 3 3 を参照のこと)；  
 1 - { 6 - エトキシ - 5 - [ 3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - ( 2 - メトキシエチ 50

ル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル] - 4 - エチルピペラジンとしても知られる、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [ 2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27113、実施例 8 を参照のこと) ;

5 - [ 2 - イソブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27113、実施例 15 を参照のこと) ;

5 - [ 2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - フェニル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27113、実施例 66 を参照のこと) ;

5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27112、実施例 124 を参照のこと) ;

5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27112、実施例 132 を参照のこと) ;

(6R, 12aR) - 2 , 3 , 6 , 7 , 12 , 12a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 1 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン (IC - 351) 、即ち、公開された国際出願 WO 95 / 19978 の実施例 78 及び 95 の化合物、並びに実施例 1 、 3 、 7 、及び 8 の化合物 ;

1 - [ [ 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾ [ 5 , 1 - f ] - as - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルホニル] - 4 - エチルピペラジンとしても知られる、2 - [ 2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルホニル) フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [ 5 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - オン (ヴァルデナフィル) 、即ち、公開された国際出願 WO 99 / 24433 の実施例 20 、 19 、 337 及び 336 の化合物 ;

公開された国際出願 WO 93 / 07124 (エーザイ) の実施例 11 の化合物 ; 及び、 Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257 からの化合物 3 及び 14 。

### 【0022】

本発明に関連して有用な更に他のタイプの cGMP PDE5 阻害剤には以下のものが含まれる : 4 - ブロモ - 5 - (ピリジルメチルアミノ) - 6 - [ 3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ] - 3 (2H) ピリダジノン ; 1 - [ 4 - [ (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジンカルボン酸・モノナトリウム塩 ; (+) - シス - 5 , 6a , 7 , 9 , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニルメチル - 5 - メチル - シクロペンタ - 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 (3H) オン ; フラズロシリジン ; シス - 2 - ヘキシル - 5 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6a , 7 , 8 , 9 , 9a - オクタヒドロシクロペンタ [ 4 , 5 ] - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 - オン ; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 4 - ブロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 - (3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ) - 3 - (2H) ピリダジノン ; 1 - メチル - 5 (5 - モルホリノアセチル - 2 - n - プロポキシフェニル) - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ; 1 - [ 4 - [ (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジンカルボン酸・モノナトリウム塩 ; Pharmaprojects No. 4516 (グラクソ・ウェルカム) ; Pharmaprojects No. 5051 (バ

10

20

30

40

50

イエル) ; Pharmaprojects No. 5064 (協和発酵 ; WO 96/26940 参照のこと) ; Pharmaprojects No. 5069 (シェーリング・プラウ) ; GF - 196960 (グラクソ・ウェルカム) ; E - 8010 及び E - 4010 (エーザイ) ; Bay - 38 - 3045 及び 38 - 9456 (バイエル)、及び Sch - 51866。

## 【0023】

疑いを回避するため記載するが、引用され具体的に上記された公開特許明細書中に詳細に記載された上記の PDE5 阻害性化合物は本開示の一部を具体的に形成し、本出願の発明の主題の一部を表す。

## 【0024】

いざれの特定の cGMP PDE5 阻害剤の適切性も、文献の方法を用いてその効力と選択性を評価した後に、標準的薬学プラクティスに従ってその毒性、吸収、代謝、薬物動力学等を評価することによって容易に決定され得る。

## 【0025】

好ましくは、cGMP PDE5 阻害剤は、PDE5 に対する 100 nM 未満、より好ましくは 50 nM 未満、更により好ましくは 10 nM 未満の IC50 値を有する。

cGMP PDE5 阻害剤についての IC50 値は、確立された文献の方法論を用いて、例えば、EP0463756 - B1 及び EP0526004 - A1 に記載された様に測定され得る。

## 【0026】

好ましくは、本発明において用いられる cGMP PDE5 阻害剤は、PDE5 酵素について選択性である。好ましくは、それらは、PDE3 よりも選択性であり、より好ましくは、PDE3 及び PDE4 よりも選択性である。好ましくは、本発明の cGMP PDE5 阻害剤は、PDE3 よりも、より好ましくは PDE3 及び PDE4 よりも PDE5 に対して、25 より大きい、より好ましくは 30 より大きい、そして更により好ましくは 100 より大きい選択性比を有する。最も良好な阻害剤は、PDE3 よりも、より好ましくは PDE3 及び PDE4 よりも PDE5 に対して、好ましくは 300 倍よりも大きい選択性を示す。

## 【0027】

選択性比は、当業者により容易に測定され得る。PDE3 及び PDE4 酵素についての IC50 値は、確立された文献の方法論を用いて測定され得る。S A Ballard et al., Journal of Urology, 1998, vol. 159, p. 2164-2171 を参照のこと。

## 【0028】

治療として有効となるために、本発明の化合物は、好ましくは、経口で生物学的に利用可能なものである。経口生物学的利用能とは、経口投与された薬物が体循環に到達する割合のことをいう。薬物の経口生物学的利用能を決定する因子は、溶解性、膜透過性及び代謝安定性である。典型的には、先ず *in vitro* 手法により、次いで *in vivo* 手法によるスクリーニングカスケードが用いられて、経口生物学的利用能が決定される。

## 【0029】

溶解性、即ち、胃腸管 (GIT) の水性内容物による薬物の可溶化は、GIT を擬似するのに適切な pH で行われる *in vitro* 溶解度実験によって予測されうる。好ましくは、本発明の化合物は、50 mcg / mL の最小溶解度を有する。溶解度は、Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3-25, 1997 中に記載されているような、当該技術分野において公知の標準的手順によって測定されうる。

## 【0030】

膜透過性とは、GIT の細胞を通る化合物の通過性のことをいう。親油性は、これを予測するのに鍵となる特性であり、有機溶媒と緩衝液を用いる *in vitro* Log D<sub>7.4</sub> 測定によって規定される。好ましくは、本発明の化合物は、-2 ~ +4、より好ましくは、-1 ~ +2 の Log D<sub>7.4</sub> を有する。Log D は、J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42:144 中に記載されているような、当該技術分野において公知の標準的手順によって測定されうる。

10

20

30

40

50

## 【0031】

caco-2のような細胞単層アッセイは、p-グリコプロテインのような外向きフラックストransポーターの存在下における好ましい膜透過性の予測を実質的に与える。いわゆるcaco-2フラックスである。好ましくは、本発明の化合物は、 $2 \times 10^{-6}$  cm s<sup>-1</sup>、より好ましくは、 $5 \times 10^{-6}$  cm s<sup>-1</sup>より大きいcaco-2フラックスを有する。cacoフラックス値は、J Pharm. Sci, 1990, 79, 595-600中に記載されているような、当該技術分野において公知の標準的手順によって測定され得る。

## 【0032】

代謝安定性は、吸収過程の間にGIT又は肝臓が化合物を代謝する能力、つまり初回通過効果を取り扱うものである。ミクロソーム、肝細胞等のようなアッセイ系は、代謝傾向を予測させる。好ましくは、実施例の化合物は、そのアッセイ系において0.5未満の肝抽出率と釣り合う代謝安定性を示す。アッセイ系の例及びデータ操作の例が、Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36-44, Drug Met. Disp., 2000, 28, 1518-1523中に記載されている。

## 【0033】

上記過程の相互作用性の故に、ある薬剤がヒトにおいて経口で生物学的に利用可能であろうという更なる裏付けは、動物における *in vivo* 実験によって得られうる。絶対的生物学的利用能は、これら化合物を経口ルートによって別々に又は混合物で投与することによるこれら検討において測定される。絶対的測定（吸収されたものの%）のために、静脈ルートも用いられる。動物における経口生物学的利用能の評価の例は、Drug Met. Disp., 2001, 29, 82-87; J. Med Chem, 1997, 40, 827-879; Drug Met. Disp., 1999, 27, 221-226中に見出され得る。

## 【0034】

好ましくは、cGMP PDE5阻害剤はシルデナフィルである。

cGMP PDE5阻害剤は単独で投与することもできるが、ヒト治療においては、一般に、意図される投与経路や標準的薬学プラクティスに関して適切に選択された薬学的賦形剤、希釈剤又は担体との混合物で投与される。

## 【0035】

例えば、PDE5阻害剤は、即時、遅延、修飾、又は制御放出の用途のための錠剤、カプセル剤、オビュール剤 (ovules)、エリキシル剤、溶液剤、又は懸濁液剤の形態で、経口、バッカル又は舌下で投与されてもよく、それらには、着香料又は着色剤が含有されてもよい。

## 【0036】

そのような錠剤には、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム及びグリシンのような賦形剤、デンプン（好ましくはトウモロコシ、バレイショ、又はタピオカデンプン）、スターチグリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム及び一定の複合シリケートのような崩壊剤、及び、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ショ糖、ゼラチン、及びアラビアガムのような顆粒結合剤が含有されてもよい。更に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル及びタルクのような滑沢剤が含まれてもよい。

## 【0037】

類似のタイプの固体組成物が、ゼラチンカプセルの充填剤としても使用され得る。これに関する好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコール類が含まれる。水性懸濁液剤及び/又はエリキシル剤のためには、本発明のcGMP PDE5阻害剤は、種々の甘味料又は着香料、着色剤又は染料；乳化剤及び/又は懸濁剤；及び、水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリンのような希釈剤；及びその組み合わせと混合されてもよい。

## 【0038】

cGMP PDE5阻害剤は、非経口で、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内若

10

20

30

40

50

しくは皮下で投与されても、注入手法によって投与されてもよい。そのような非経口投与のためには、それらは滅菌水溶液の形態で最も良好に使用され、それには、他の物質、例えば、その溶液を血液と等張にするのに十分な塩又はグルコースが含有されてもよい。その水溶液は、必要であれば、適切に(好ましくは3~9のpHに)緩衝化されるべきである。滅菌条件下での適する非経口製剤の調製は、当業者にとって周知の標準的薬学的手法によって容易に達成される。

#### 【0039】

本明細書における次の投与量レベル及び他の投与量レベルは、約65~70kgの体重を有する平均的なヒト対象のためのものである。当業者は、子供や老人のようにその体重がこの範囲外になる対象について、必要とされる投与量レベルを容易に決定できるであろう。

10

#### 【0040】

そのような製剤中のcGMP PDE5阻害剤の投与量はその効力に依存するが、1日3回までの投与について1~500mgの範囲内であると予測され得る。ヒト患者への経口及び非経口投与のためには、cGMP PDE5阻害剤の1日あたりの投与量レベルは、通常5~500mg(単回又は分割投与で)である。シルデナフィルの場合、好ましい投与量は、1日1回、2回又は3回(好ましくは1回)で投与されうる10~100mg(例えば、10、25、50及び100mg)の範囲内である。しかしながら、正確な投与量は処方する医師によって決定されるものであり、そして患者の年齢及び体重、及び症状の重さに依存する。

20

#### 【0041】

従って、例えば、cGMP PDE5阻害剤の錠剤又はカプセル剤は、一度に1錠若しくは又は2錠以上で適宜投与するために、5mg~250mg(例えば、10~100mg)の活性化合物を含有しうる。医師は、いずれにしても、どの個々の患者に対しても最も適する実際の投与量を決定することになり、それは、特定の患者の年齢、体重及び反応によって変動する。上記投与量は、平均的ケースの例示である。もちろん、より高い投与量又はより低い投与量の範囲が相応である個別の例もありえ、そのようなものは本発明の範囲内である。

#### 【0042】

cGMP PDE5阻害剤は、鼻腔内に投与されても吸入によって投与されてもよく、そして、適する噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン；トリクロロフルオロメタン；ジクロロテトラフルオロエタン；1,1,1,2-テトラフルオロエタン又は1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンのようなハイドロフルオロアルカン；二酸化炭素又は他の適するガスを使用して、加圧容器、ポンプ、スプレー、又はネブライザーから与えられるドライパウダー吸入体又はエアロゾルスプレーの形態で都合よく送り込まれる。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送り込むためのバルブを提供することによって決定されうる。加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザーには、例えばエタノールと噴射剤の混合物を溶媒として使用するcGMP PDE阻害剤の溶液剤又は懸濁液剤が含有されてもよく、それには、更に滑沢剤、例えばソルビタントリオレートが含有されてもよい。吸入器又は注入器中で使用するためのカプセル及びカートリッジ(例えばゼラチンから作られる)は、cGMP PDE5阻害剤と、ラクトース又はデンプンのような適する粉末ベースとのパウダーミックスを含有するように製剤され得る。

30

40

#### 【0043】

エアロゾル又はドライパウダー製剤は、好ましくは、各々の計量された投与量若しくは“一吹きの量”が、患者へ送り込むための1~50mgのcGMP PDE5阻害剤を含有するようにしつらえられる。エアロゾルでの一日投与の全量は1~50mgの範囲内であり、その日全体を通じて1回で投与されても、より普通には分割で投与されてもよい。

#### 【0044】

また、cGMP PDE5阻害剤は、坐剤又はペッサリーの形態で投与されても良い。

cGMP PDE5阻害剤は、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、溶液剤、クリー

50

ム剤、軟膏剤又はダスティングパウダー剤の形態で局所に適用されてもよい。c G M P P D E 5 阻害剤は、例えば、スキンパッチを使用することによって、皮膚に又は経皮的に投与されてもよい。

【 0 0 4 5 】

皮膚への局所適用のために、c G M P P D E 5 阻害剤は、例えば、1 以上の鉛油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水を有する混合物中に懸濁又は溶解された当該阻害剤を含有する適する軟膏剤として製剤されてもよい。また、それらは、例えば、1 以上の鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート 60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水の混合物中に懸濁又は溶解された適するローション剤又はクリーム剤として製剤されてもよい。

10

20

40

50

【 0 0 4 6 】

c G M P P D E 5 阻害剤は、シクロデキストリンと組み合わせて使用されてもよい。シクロデキストリン類は、薬物分子と包摶複合体又は非包摶複合体を形成することが知られている。薬物 - シクロデキストリン複合体の形成は、薬物分子の溶解性、溶解速度、生物学的利用能及び / 又は安定性特性を修飾し得る。薬物 - シクロデキストリン複合体は、一般に殆どの投与形態及び投与ルートに有用である。薬物との直接的複合体形成の別のやり方として、シクロデキストリンが、補助的添加剤、例えば、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用されてもよい。 - 、 - 及び - シクロデキストリンが最も普通に使用され、適する例は、W O - A - 9 1 / 1 1 1 7 2、W O - A - 9 4 / 0 2 5 1 8 及びW O - A - 9 8 / 5 5 1 4 8 中に記載されている。

【 0 0 4 7 】

一般に、ヒトにおいては、c G M P P D E 5 阻害剤の経口投与は好ましいルートであり、最も便利である。受容者が嚥下障害又は経口投与後薬物吸収の障害を患う状況の下では、本薬剤は、非経口、舌下又はバッカルで投与されてもよい。

【 0 0 4 8 】

本発明のc G M P P D E 5 阻害剤は、1 以上の次のものと組み合わせて投与されてもよい：

i) - アドレノセプター、 - レセプター又は - ブロッカーとしても知られる - アドレナリン作動性レセプター・アンタゴニスト化合物。本発明における使用のために適する化合物には、次のものが含まれる：1998年6月14日に公開され、その - アドレナリン作動性レセプターに関する開示が参照により本明細書に組み込まれるP C T出願W O 9 9 / 3 0 6 9 7 に記載されており、選択的 <sub>1</sub> - アドレノセプター又は <sub>2</sub> - アドレノセプター及び非選択的アドレノセプターを包含する、 - アドレナリン作動性レセプター（適する <sub>1</sub> - アドレノセプターには、フェントラミン、フェントラミンメシレート、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、ダピプラゾール (dapiprazole)、フェノキシベンザミン、イダゾキサン (idazoxan)、エファラキサン (ef araxan)、ヨヒンビン、ラウォルフィア・アルカロイド、R e c o r d a t i 1 5 / 2 7 3 9、S N A P 1 0 6 9、S N A P 5 0 8 9、R S 1 7 0 5 3、S L 8 9 . 0 5 9 1、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル (abanoquil)及びプラゾシンが含まれる）；米国 6 , 0 3 7 , 3 4 6 [ 2 0 0 0 年 3 月 1 4 日 ] からの <sub>2</sub> - ブロッカー、ジベナミン、トラゾリン、トリマゾシン (trimazosin) 及びジベナミン；その各々が参照により本明細書に取り込まれる米国特許 4 , 1 8 8 , 3 9 0 号、4 , 0 2 6 , 8 9 4 号、3 , 5 1 1 , 8 3 6 号、4 , 3 1 5 , 0 0 7 号、3 , 5 2 7 , 7 6 1 号、3 , 9 9 7 , 6 6 6 号、2 , 5 0 3 , 0 5 9 号、4 , 7 0 3 , 0 6 3 号、3 , 3 8 1 , 0 0 9 号、4 , 2 5 2 , 7 2 1 号及び 2 , 5 9 9 , 0 0 0 号に記載された - アドレナリン作動性レセプター； <sub>2</sub> - アドレノセプターには、場合によりピルキサミン (pirxamine) のような強心剤 (cariotonic) の存在下での、クロニジン、パパベリン、パパベリン塩酸塩が含まれる；

ii) NO供与体 (NOアゴニスト) 化合物。本発明における使用のための適するNO供与

体化合物には、モノ-、ジ-若しくはトリ-ニトレートのような有機ニトレート類若しくは有機硝酸エステル類が含まれ、それらには、三硝酸グリセリン（ニトログリセリンとしても知られている）、イソソルビド・5-モノニトレート、イソソルビド・ジニトレート、ペントエリトリトール・テトラニトレート、四硝酸エリトリチル、ニトロプルシドナトリウム（SNP）、3-モルホリノシドノニミン（3-morpholinosydnonimine）モルシドミン、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン（SNAP）、S-ニトロソ-N-グルタチオン（SNO-GLU）、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、硝酸アミル、リンシドミン（linsidomine）、リンシドミンクロロハイドレート、（SIN-1）、S-ニトロソ-N-システイン、ジアゼニウムジオレート類（diazenium diolates）、（NONOエート）、1,5-ペンタンジニトレート、L-アルギネン（L-arginene）、薬用ニンジン、タイソウ、モルシドミン、Re-2047、公開されたPCT出願WO0012075中に記載されたNMI-678-11及びNMI-937のようなニトロシル化モキシシリート誘導体が含まれる；

iii) 血管拡張薬剤。本発明における使用のための適する血管拡張薬剤には、ニモデピン（nimodepine）、ピナシジル、シクランデレート、イソクスプリン、クロロプルマジン、ハロペリドール、Rec15/2739、トラゾドン、ペントキシフィリンが含まれる；

iv) トロンボキサンA2アゴニスト；

v) L-アルギニンのようなNO-合成酵素の基質；

vi) アムロジピンのようなカルシウムチャンネル遮断薬；

vii) ステロイド性又は非ステロイド性抗炎症薬剤；

viii) マトリックスマタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤、特にMMP-3、MMP-12及びMMP-13阻害剤；

ix) ウロキナーゼタイププラスミノーゲンアクチベーター（uPA）阻害剤；

x) PCP阻害剤；及び

xi) PDE4阻害剤。

#### 【0049】

本発明のPDE5阻害剤と組み合わせて創傷治療のために用いるために好ましい薬剤には：WO01/47901、GB0108097.7、PCT/IB01/02360及びGB0108102.5のもののようなPCP阻害剤が含まれる。

#### 【0050】

好ましくは、MMP阻害剤は、WO99/35124、EP931788、WO99/29667又はWO00/74681中に具体的又は一般的に開示されているもののようなMMP-3及び/又はMMP-13阻害剤である。特に好ましいMMP阻害剤は、WO99/35124、EP931788、WO99/29667及びWO00/74681の実施例のものである。

#### 【0051】

好ましくは、uPA阻害剤は、WO99/20608、EP1044967又はWO00/05214中に具体的又は一般的に開示されたものから選択される。特に好ましいuPA阻害剤は、WO99/20608、EP1044967及びWO00/05214の実施例のものである。

#### 【0052】

本明細書における治療についての全ての言及には、治癒的、緩和的及び予防的治療が含まれることが理解される。

#### 【実施例】

#### 【0053】

Fawcett et al (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000; 97: 3702-3707) の方法に従って、ヒトPDE5A1のアミノ酸残基1~12に対応するLIP-1 [MERAGPSFGQQR]ペプチドに対して、抗ヒトポリクローナル抗血清がウサギ中で生成され、アフィニティー精製された。LIP-1はPDE5A1に特有である。

#### 【0054】

10

20

30

40

50

ホルマリン固定パラフィン埋め込み組織の4 $\mu$ m切片が切断され、A P E S (3-アミノプロピルトリエトキシシラン)でコートされたスライド上に取り上げられ、そして60で1時間乾燥された。切片からロウが除かれ、水で戻され、その後にタンパク質分解抗原回復を、0.1%塩化カルシウム [pH 7-6] 中の0.1%トリプシン液中で、37、8分間行った。少し水で洗浄した後、内因性ペルオキシダーゼ活性が、9ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が蒸留水で100mlにされた溶液中で10分間インキュベートすることによって遮断された。切片は水道水中で洗浄され、次いでP B Sに移された。過剰の緩衝液がスライドから除かれて、試験切片が、P B S中で1:600に希釈されたL I P - 1抗体中で、1時間、室温でインキュベートされた。ネガティブコントロールは、一次抗体を省略することにより含められた。用いられたポジティブコントロール組織は、ヒト海綿体であった。免疫検出は、DAKO Rabbit Envision(商標)システムを用いて、基質色素体(赤/褐色染色)としての3-アミノ-9-エチルカルバゾール(3-AEC)と共に行われた。

10

## 【0055】

図1は、反応性であるが炎症を起こしていない皮膚の、皮膚創傷の端における切片を示す。細静脈の中膜における平滑筋細胞の陽性染色及び陰性纖維芽細胞は、治癒している創傷におけるP D E 5の発現を示す。過形成であるが損なわれていない扁平上皮1は陰性である。下にある真皮は、小さな又は大きな細静脈2を有する成熟した瘢痕組織を含有する。細静脈の中膜内の平滑筋細胞の陽性の濃い染色に注目されたい(本来の倍率は $\times 10$ )。

20

## 【0056】

図2は、第14日の治癒している潰瘍(左)と無傷の上皮(右)の間の境界から採取されたパラフィン切片である。細静脈の中膜内の平滑筋細胞(右)と、潰瘍の基部内の紡錘細胞(筋纖維芽細胞、左)の陽性染色も、やはり、P D E 5の発現を示す。過形成であるが損なわれていない扁平上皮(右)と壞死炎症性滲出物3は陰性である。細静脈4の中膜内の平滑筋細胞と、潰瘍5の基部内の紡錘細胞の陽性の濃い染色に注目されたい(本来の倍率は $\times 20$ )。

20

## 【0057】

図3は、治癒した潰瘍基部から採取されたパラフィン切片であり、そこでは、若い瘢痕組織の束が正常な皮膚構造にとって代わっている。紡錘細胞(筋纖維芽細胞)の内のいくつか(8)と、いくつかの血管構造の陽性染色も、やはり、P D E 5の発現を示す(本来の倍率は $\times 20$ )。

30

## 【0058】

図4は、図3の皮膚のパラフィン切片をより高倍率で見たものである。その切片は治癒した潰瘍基部から採取され、そこでは、若い瘢痕組織の束が正常な皮膚構造にとって代わっている。P D E 5の発現が、紡錘細胞(筋纖維芽細胞)のいくつか(9)と、薄い中膜を有する微細血管のいくつか(10)の陽性染色により示される(本来の倍率は $\times 40$ )。

。

## 【0059】

図5は、図4をより高倍率で見たものであり、図4の治癒した潰瘍基部から採取された切片を示し、そこでは、若い瘢痕組織の束が正常な皮膚構造にとって代わっている。無細胞のコラーゲン中に存在する紡錘細胞(筋纖維芽細胞)のいくつか(11)に陽性染色が存在する。これら紡錘細胞のいくつかの細胞質における免疫学的局在決定は、斑状の分布を有する。小さい細動脈内の中膜平滑筋細胞(12)の陽性染色はP D E 5の発現を示す。内張りの内皮細胞(13)の陰性染色が存在し、これはP D E 5がないことを示している(本来の倍率は $\times 60$ )。

40

## 【0060】

図6も、図4をより高倍率で見たものであり、比較的若い瘢痕組織の領域における治癒した潰瘍基部からの切片を示す。紡錘細胞(筋纖維芽細胞)のいくつか(14)と、小さい細動脈内の中膜平滑筋(中央)(15)の陽性染色も、やはり、P D E 5を示す。これ

50

ら紡錘細胞のいくつかにおいては、免疫学的局在決定は斑状の分布を有する（本来の倍率は $\times 60$ ）。

【0061】

次の製剤例は例示に過ぎず、本発明の範囲の限定を意図するものではない。活性成分とは、cGMP PDE5阻害剤を意味する。

製剤1：

錠剤が、次の成分を用いて製造される：

クエン酸シルデナフィル（50mg）が、セルロース（微結晶性）、二酸化ケイ素、ステアリン酸（ヒュームド）とブレンドされ、その混合物が圧縮されて錠剤が形成される。

製剤2：

点滴製剤は、活性成分（100mg）を等張生理食塩水（100ml）と混合することにより製造され得る。

製剤3：

局所製剤は、2重量%までの活性成分を、鉛油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ロウ及び水の1以上との混合物であってよい適する賦形剤と混合することにより製造され得る。

【図面の簡単な説明】

【0062】

本発明の有用性は、次の図面により示される。

【図1】図1は、10 $\times$ 倍率における皮膚のパラフィン切片の顕微鏡写真である。

【図2】図2は、20 $\times$ 倍率における皮膚のパラフィン切片の顕微鏡写真である。

【図3】図3は、20 $\times$ 倍率における皮膚のパラフィン切片の顕微鏡写真である。

【図4】図4は、40 $\times$ 倍率における皮膚のパラフィン切片の顕微鏡写真である。

【図5】図5は、60 $\times$ 倍率における皮膚のパラフィン切片の顕微鏡写真である。

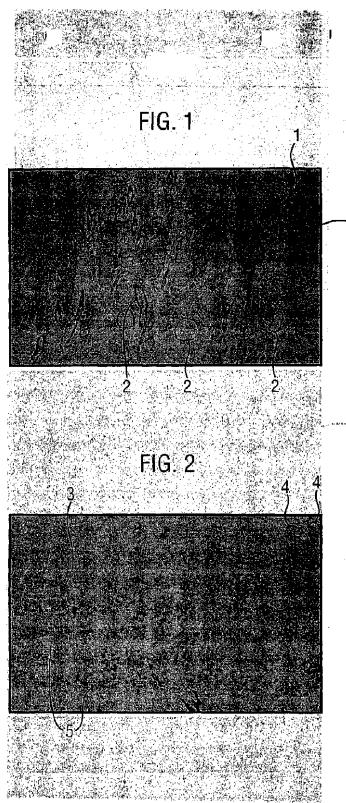
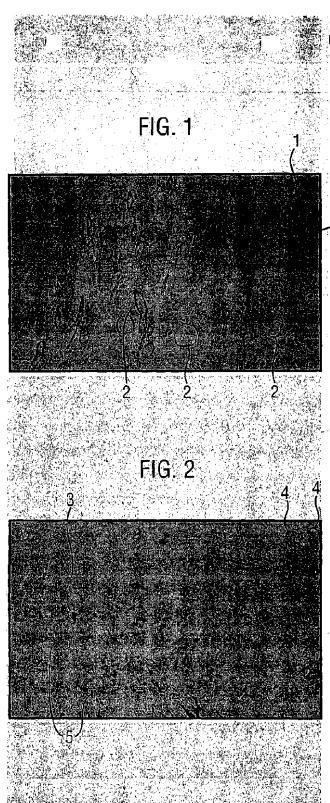
【図6】図6は、60 $\times$ 倍率における皮膚のパラフィン切片の顕微鏡写真である。

【図1】

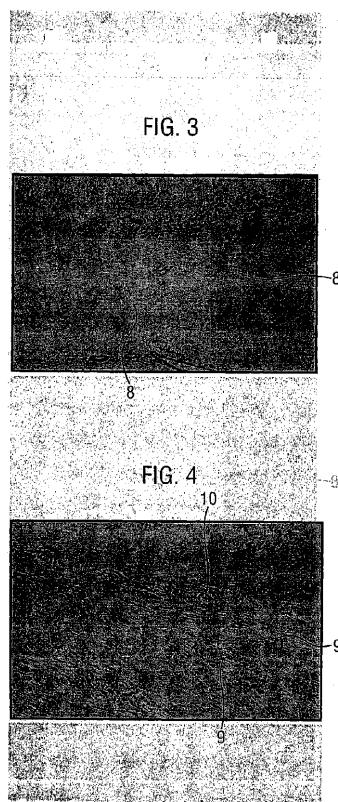
【図2】

10

20



【図3】



【図4】

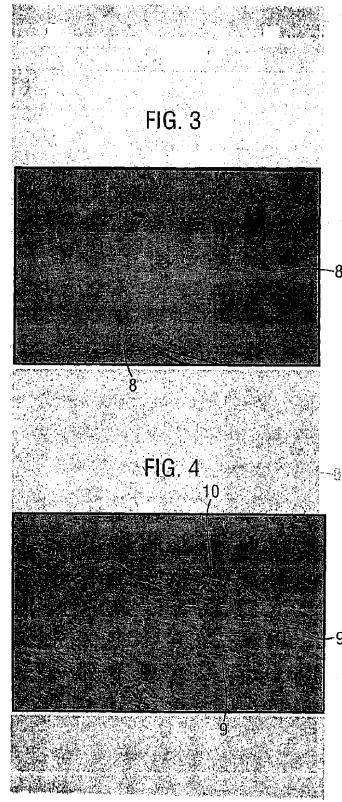


FIG. 3

FIG. 4

FIG. 3

FIG. 4

【図5】

FIG. 5

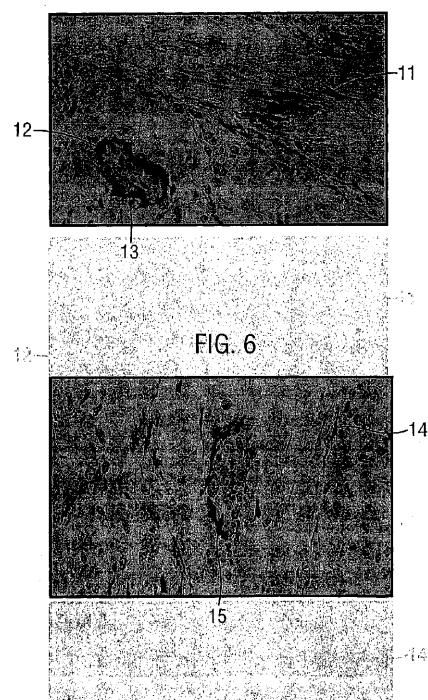


FIG. 6

【図6】

FIG. 5

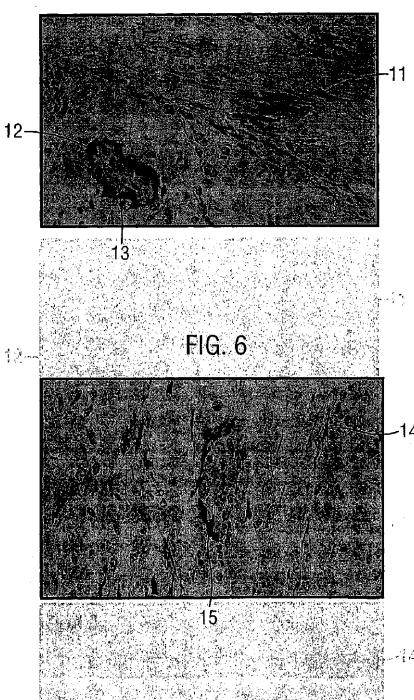
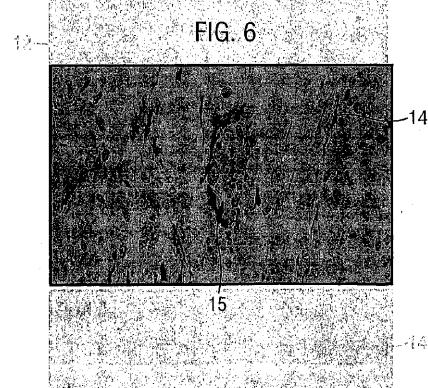


FIG. 6



15

15

**【手続補正書】**

【提出日】平成16年9月24日(2004.9.24)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

c G M P P D E 5 阻害剤を含む、瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための医薬組成物。

**【請求項2】**

瘢痕化及び／又は纖維症に関連した疾患が：

肺纖維症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患；感染、障害、外科処置若しくは熱傷の後の皮膚及び角膜瘢痕化及び／又は纖維症；強皮症及び他の結合組織障害；心臓の纖維症；慢性閉塞性肺疾患；筋纖維症；腎纖維症；慢性皮膚潰瘍及び脂質皮膚硬化症；(あらゆる原因による)肺纖維症；外科処置後及び特発性(idiopathic)の癒着；皮膚の炎症性状態(苔癬状態及びそれに関連する状態も含まれる)；老化及び全ての老化関連変性障害(皮膚の老化も含まれる)；あらゆる病因(ウイルス性及び非ウイルス性肝炎が含まれる)による肝臓纖維症；肝硬変；慢性肺炎；慢性甲状腺炎；(あらゆる原因による)石灰沈着症；その病原が結合マトリックスの沈着／リモデリングに関連する状態(ガンも含まれる)

から選択される、請求項1記載の医薬組成物。

**【請求項3】**

前記阻害剤が経口投与又は局所投与される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

**【請求項4】**

前記阻害剤が100nM未満のIC50を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項5】**

前記阻害剤が1000を超える選択性比を有する、請求項4記載の医薬組成物。

**【請求項6】**

前記阻害剤がシルデナフィルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項7】**

1日あたりの投与量が5～500mgである、請求項6記載の医薬組成物。

**【請求項8】**

1日あたりの投与量が10～100mgである、請求項7記載の医薬組成物。

**【請求項9】**

c G M P P D E 5 阻害剤を、P C P 及び／又はP D E 4 阻害剤と組み合わせて含む、瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための医薬組成物。

**【請求項10】**

P D E 5 阻害剤を含む医薬組成物、瘢痕化を減少させるため及び／又は纖維症を治療するための当該組成物の使用に関する指示書、及び容器を含む医薬パック。

**【請求項11】**

P D E 5 阻害剤と、P C P 阻害剤及び／又はP D E 4 阻害剤( u P A )との組合せ剤。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/IB 03/00134												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/522 A61P17/02 A61K31/00														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 1 048 666 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 2 November 2000 (2000-11-02) page 3, line 49 - line 52 page 97, line 16 - line 56 table 1 ---</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-7,12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">DATABASE WPI Section Ch, Week 199929 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1999-347685 XP002236204 &amp; WO 99 26946 A (MOCHIDA PHARM CO LTD), 3 June 1999 (1999-06-03) abstract ---</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-5,12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18) page 12, line 34 - line 41 ---</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">2,5,12 -/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP 1 048 666 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 2 November 2000 (2000-11-02) page 3, line 49 - line 52 page 97, line 16 - line 56 table 1 ---	1-7,12	X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199929 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1999-347685 XP002236204 & WO 99 26946 A (MOCHIDA PHARM CO LTD), 3 June 1999 (1999-06-03) abstract ---	1-5,12	X	EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18) page 12, line 34 - line 41 ---	2,5,12 -/-
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	EP 1 048 666 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 2 November 2000 (2000-11-02) page 3, line 49 - line 52 page 97, line 16 - line 56 table 1 ---	1-7,12												
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199929 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1999-347685 XP002236204 & WO 99 26946 A (MOCHIDA PHARM CO LTD), 3 June 1999 (1999-06-03) abstract ---	1-5,12												
X	EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18) page 12, line 34 - line 41 ---	2,5,12 -/-												
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/>	Patent family members are listed in annex.											
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report													
3 April 2003	06/05/2003													
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Sindel, U												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/IB 03/00134

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 331 543 B1 (DE TEJADA INIGO SAENZ ET AL) 18 December 2001 (2001-12-18) claims 78,79 ----	1-5,12
X	WO 00 64424 A (UNIV WALES MEDICINE ;DORMER ROBERT LESLIE (GB); MCPHERSON MARGARET) 2 November 2000 (2000-11-02) page 1, line 2 - line 4 ----	1,3,5,12
A	WO 01 47901 A (BILLOTTE STEPHANE ;FISH PAUL VINCENT (GB); THOMSON NICHOLAS MURRAY) 5 July 2001 (2001-07-05) page 2, line 9 - line 30 page 20, line 10 - line 12 ----	11
A	US 6 174 845 B1 (RATTINGER GAIL BETH ET AL) 16 January 2001 (2001-01-16) column 4, paragraph 2 ----	11

International Application No. PCT/IB 03 00134

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-13

Present claims 1-12 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds disclosed on page 6, line 16 to page 7, line 5.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB 03/00134

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
2.  Claims Nos.: 1-13 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
  
  
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
  
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IB 03/00134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1048666	A 02-11-2000	AU 746883 B2 AU 1261799 A BR 9815070 A CA 2311947 A1 EP 1048666 A1 HU 0100083 A2 NO 20002696 A PL 340789 A1 US 6476021 B1 CN 1284075 T WO 9928319 A1 ZA 9810766 A		02-05-2002 16-06-1999 03-10-2000 10-06-1999 02-11-2000 28-08-2001 24-07-2000 26-02-2001 05-11-2002 14-02-2001 10-06-1999 25-05-1999
WO 9926946	A 03-06-1999	WO 9926946 A1 AU 5067098 A		03-06-1999 15-06-1999
EP 1092719	A 18-04-2001	BR 0004779 A CA 2323008 A1 EP 1092719 A2 JP 2001151778 A US 6503908 B1		29-05-2001 11-04-2001 18-04-2001 05-06-2001 07-01-2003
US 6331543	B1 18-12-2001	US 5958926 A US 5874437 A WO 9819672 A1 US 2003023087 A1 US 2002019405 A1 AU 6133499 A CA 2339189 A1 EP 1109543 A1 JP 2002523450 T WO 0012076 A1 US 6133272 A US 6221881 B1 US 6232321 B1 US 6197782 B1 US 6172060 B1 US 6197778 B1 US 6177428 B1 US 6172068 B1 US 6316457 B1 US 6211179 B1 US RE37234 E1 AU 722480 B2 AU 5196298 A EP 0941086 A1 JP 2001504457 T US 6472425 B1		28-09-1999 23-02-1999 14-05-1998 30-01-2003 14-02-2002 21-03-2000 09-03-2000 27-06-2001 30-07-2002 09-03-2000 17-10-2000 24-04-2001 15-05-2001 06-03-2001 09-01-2001 06-03-2001 23-01-2001 09-01-2001 13-11-2001 03-04-2001 19-06-2001 03-08-2000 29-05-1998 15-09-1999 03-04-2001 29-10-2002
WO 0064424	A 02-11-2000	AU 4133400 A EP 1194148 A2 WO 0064424 A2		10-11-2000 10-04-2002 02-11-2000
WO 0147901	A 05-07-2001	AU 1875601 A BR 0016717 A EP 1240152 A1 WO 0147901 A1 NO 20023058 A		09-07-2001 03-09-2002 18-09-2002 05-07-2001 23-08-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	nternational Application No
PCT/IB 03/00134	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0147901	A	TR	200201642 T2	21-11-2002
		US	2001021718 A1	13-09-2001
US 6174845	B1	16-01-2001	US 5965501 A	12-10-1999
			AU 736281 B2	26-07-2001
			AU 7640898 A	22-10-1998
			BR 9808438 A	23-05-2000
			CN 1272874 T	08-11-2000
			WO 9844086 A1	08-10-1998
			EP 0972008 A1	19-01-2000
			HU 0001728 A2	28-11-2000
			JP 2001517258 T	02-10-2001
			PL 335909 A1	22-05-2000
			ZA 9802612 A	27-09-1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/14	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 31/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 487/04	A 6 1 P 43/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 D 487/04	1 4 2

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 バット, リチャード・フィリップ

イギリス国ケント シーティー 13・9 エヌジェイ, サンドウィッ奇, ラムズゲート・ロード, フ  
アイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 フィリップス, スティーヴン・チャールズ

イギリス国ケント シーティー 13・9 エヌジェイ, サンドウィッ奇, ラムズゲート・ロード, フ  
アイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF02 FF05 GG03 HH04

4C084 AA17	AA18	MA02	MA52	MA55	NA14	ZA36	ZA40	ZA45	ZA59
ZA66	ZA75	ZA81	ZA89	ZA94	ZB11	ZB26	ZB32	ZB33	ZC20
ZC21	ZC52	ZC75							
4C086 AA01	AA02	CB05	MA01	MA02	MA03	MA04	MA52	MA55	NA14
ZA36	ZA40	ZA45	ZA59	ZA66	ZA75	ZA81	ZA89	ZA94	ZB11
ZB26	ZB32	ZB33	ZC20	ZC21	ZC52	ZC75			