



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I613201 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：104143514

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D471/14 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/26

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/082507

(71)申請人：重慶文理學院(中國大陸) CHONGQING UNIVERSITY OF ARTS AND SCIENCES (CN)

中國大陸

(72)發明人：陳中祝 CHEN, ZHONGZHU (CN)；徐志剛 XU, ZHIGANG (CN)；唐典勇 TANG, DIANYONG (CN)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

CN 102020522A

CN 103980275A

CN 104672288A

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 43 頁

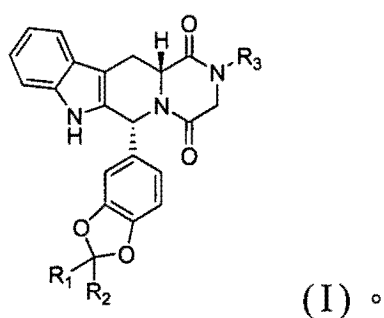
(54)名稱

新的 5 型磷酸二酯酶抑制劑及其醫藥應用

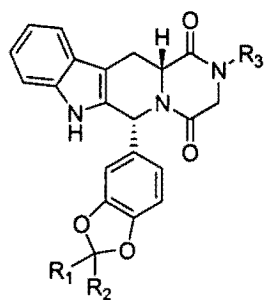
NOVEL INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 AND THEIR THERAPEUTIC USES

(57)摘要

本發明提供一種作為 5 型磷酸二酯酶抑制劑的通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽及其在治療及/或預防哺乳動物的與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態中的用途，

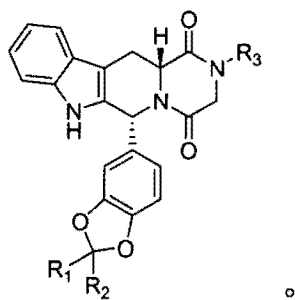


Disclosed is a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an inhibitor of phosphodiesterase type 5 and its therapeutic use in treating and/or preventing a disease or condition related with phosphodiesterase type 5 in a mammal wherein an inhibition of phosphodiesterase type 5 is considered beneficial



(I).

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

新的 5 型磷酸二酯酶抑制劑及其醫藥應用 / Novel
Inhibitors of Phosphodiesterase Type 5 and their Therapeutic
Uses

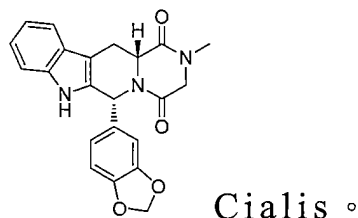
【技術領域】

【0001】本申請要求於 2015 年 6 月 26 日提交的第 PCT/CN2015/082507 號 PCT 專利申請的優先權，其全部內容以援引方式併入本文。

【0002】本發明係有關於醫藥領域，特別係有關於一種選擇性的 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑及其在治療及/或預防疾病或疾病狀態中的應用，其中這種抑制被認為是有益的。

【先前技術】

【0003】勃起功能障礙(ED)對男性心理和生理有著重要的影響。研究發現 PDE5 抑制劑能有效治療 ED。例如，禮來公司的希愛力(Cialis)，其化學結構如下所示：



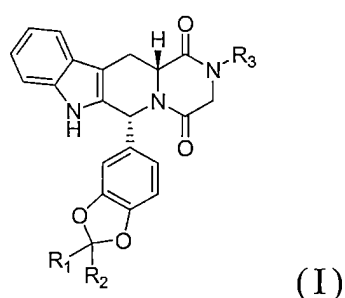
【0004】研究發現 PDE5 抑制劑均可以改善由多種原因造成的 ED，而且對於起效時間而言，各化合物之間的區別不大，但是就半衰期而言，各化合物之間的差異較大。例如，希愛力在人體內的半衰期長達 24~36 小時，而輝瑞製藥公司生產的萬

艾可和拜耳製藥公司生產的艾力達這兩種藥物的半衰期則僅為約 4~5 小時。

【0005】由於藥物的半衰期不同，不同年齡和不同體質的人會選擇具有不同半衰期的產品以滿足不同的需要。但是上述這三種藥物的半衰期之間存在著巨大的差異。因此，仍然亟需新的 5 型磷酸二酯酶抑制劑。

【發明內容】

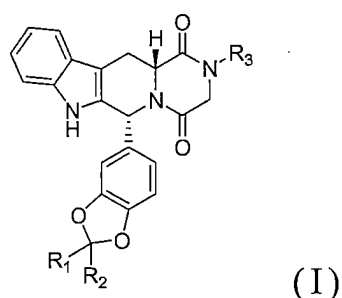
【0006】根據本發明一實施例，本發明提供一種以通式 (I) 表示的化合物或其藥物可接受的鹽，



【0007】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巰基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0008】根據本發明另一實施例，本發明提供一種藥物組

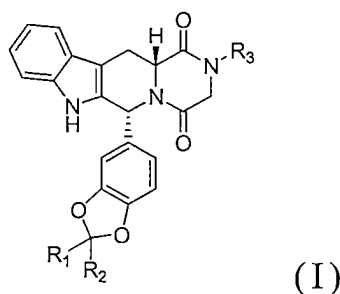
合物，包含以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽和藥物可接受的載體、賦形劑或稀釋劑，



(I)

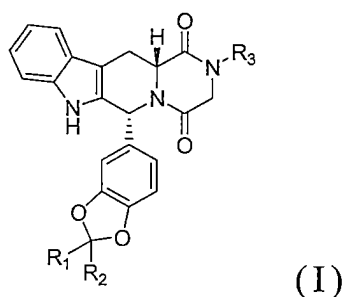
【0009】其中，R₁ 和 R₂ 獨立地選自氫原子或氘原子；R₃ 選自氫原子、-Q-OR₆、巯基或-Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；以及 R₆ 選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；前提是當 R₁ 和 R₂ 均為氫原子時，R₃ 為-Q-NR₄R₅，Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，R₄ 和 R₅ 中的一個為氫且另一個選自-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0010】根據本發明另一實施例，本發明提供一種以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物在製備用於治療及/或預防哺乳動物的與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態的藥物中的用途，其中抑制 5 型磷酸二酯酶被認為是有益的，



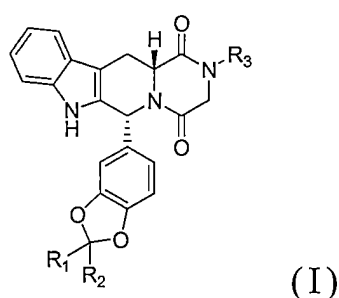
【0011】 其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0012】 根據本發明另一實施例，本發明提供一種預防及/或治療哺乳動物的與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態的方法，其中在所述疾病或疾病狀態中抑制 5 型磷酸二酯酶被認為是有益的，所述方法包括將治療有效量的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物對需要預防及/或治療的哺乳動物給藥，



【0013】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0014】根據本發明另一實施例，本發明提供一種用於預防及/或治療哺乳動物的與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物，其中在所述疾病或疾病狀態中抑制 5 型磷酸二酯酶被認為是有益的，



【0015】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、

任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0016】 根據本發明又一實施例，本發明提供一種抑制 5 型磷酸二酯酶活性的方法，其中所述方法包括將上文定義的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽與 5 型磷酸二酯酶在體外或體內接觸。

【0017】 根據本發明又一實施例，本發明提供一種上文定義的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用作 5 型磷酸二酯酶抑制劑的用途。

【0018】 根據本發明又一實施例，本發明提供一種上文定義的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用作治療及/或預防人的勃起功能障礙的藥物的用途。

【0019】 本發明的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽對 PDE5 具有良好的抑制作用，其在體內具有適宜的半衰期和生物代謝，因此，易於開發為臨床藥物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0020】 在以下的說明中，包括某些具體的細節以對各個公開的實施例提供全面的理解。然而，本技術領域具有通常知識者會認識到，不採用一個或多個這些具體的細節，而採用其

它方法、元件、材料等的情況下可實現實施例。

【0021】除非本申請中另外要求，在整個說明書和其後的申請專利範圍中，詞語“包括”和“包含”應解釋為開放式的、含括式的意義，即“包括但不限於”。

【0022】在整個本說明書中提到的“一實施例”或“實施例”或“在另一實施例中”或“在某些實施例中”意指在至少一實施例中包括與該實施例所述的相關的具體參考要素、結構或特徵。因此，在整個說明書中不同位置出現的片語“在一實施例中”或“在實施例中”或“在另一實施例中”或“在某些實施例中”不必全部指同一實施例。此外，具體要素、結構或特徵可以任何適當的方式在一個或多個實施例中結合。

【0023】應當理解，在本發明說明書和附加的申請專利範圍中用到的單數形式的冠詞“一”(對應於英文“a”、“an”和“the”)包括複數的對象，除非文中另外明確地規定。還應當理解，術語“或”通常以其包括“及/或”的含義而使用，除非文中另外明確地規定。

定義

【0024】由表明在指定化學基團中發現的碳原子總數的簡化符號在前面標示本文中命名的某些化學基團。例如， C_1-C_6 烷基描述具有總數為 1 至 6 個碳原子的如下定義的烷基。簡化符號中的碳原子總數不包括可能存在於所述基團的取代基中的碳。

【0025】因此，除非另有相反的說明，否則說明書和所附申請專利範圍中所用的如下術語具有如下的含義：

【0026】“巯基”指-SH基。“氰基”指-CN基。“氨基”指-NH₂基。“羥基”指-OH基。“鹵素”指氟、氯、溴或碘。“羧基”指-COOH基。“磺酸基”指-SO₃H。“亞磺酸基”指-SO₂H。“烷基”指直鏈或支鏈的烴鏈基團，所述烴鏈基團僅由碳和氫原子組成、不含不飽和，具有1至6個碳原子，且透過單鍵與分子的其餘部分連接，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等等。除非本說明書中另外明確述及，烷基可任意地被一個或多個獨立地選自下列基團的取代基取代：烷基、鹵素、氰基、羥基、巯基、氨基、羧基、磺酸基或亞磺酸基等。

【0027】“亞烷基鏈”指僅由碳和氫組成、不含不飽和且具有1-6個碳原子、將分子的其餘部分與基團相連接的直鏈或支鏈的二價烴鏈，例如亞甲基、亞乙基、亞丙基、正亞丁基等等。亞烷基鏈可以透過該鏈中的一個碳或透過該鏈中的任意兩個碳與分子的其餘部分和基團連接。

【0028】“任意的”或“任意地”指隨後敘述的狀況可能出現或可能不出現，且該敘述包括所述事件或情形出現的情況及不會出現的情況。例如，“任意經取代的烷基”指所述烷基可能被取代或可能不被取代，且該敘述包括取代的烷基基團和未取代的烷基基團。

【0029】術語“載體”定義為有利於將化合物引入細胞或組織的化合物。例如，二甲基亞砷通常用作載體，這是因為它易於將某些化合物引入生物體的細胞或組織中。

【0030】術語“藥物可接受的載體”包括但不限於已經被國

家藥品食品管理局認可的而可用於人類或動物的任何佐劑、載體、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、香味增強劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、助懸劑、穩定劑、等滲壓劑、溶劑或乳化劑等對藥物組合物無副作用的各種形式的載體。

【0031】術語“藥物可接受的鹽”意指保留本發明的 PDE5 抑制劑的生物效應及性質且並非生物學上或其他方面不可接受的那些鹽。舉例而言，藥物可接受的鹽並不干擾本發明的作用劑抑制 PDE5 的有益作用，其包括“藥物可接受的酸加合鹽”和“藥物可接受的鹼加合鹽”。

【0032】術語“藥物可接受的酸加合鹽”指保持游離鹼鹼的生物學有效性和性質的那些鹽，所述酸加合鹽是在生物學或其它方面合適的並且是使用無機酸或有機酸來形成的，所述無機酸例如但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有機酸例如但不限於乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯羧酸、4-乙醯胺基苯羧酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、富馬酸、粘酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、煙酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、

水楊酸、4-氨基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

【0033】術語“藥物可接受的鹼加合鹽”指保持游離酸的生物學有效性和性質的那些鹽，所述鹼加合鹽在生物學或其它方面是合適的。向游離酸中加入無機鹼或有機鹼來製備這些鹽。由無機鹼衍生的鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等。優選的無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣和鎂鹽。由有機鹼衍生的鹽包括但不限於伯胺、仲胺和叔胺的鹽、包括天然存在的取代的胺在內的取代的胺的鹽、環胺和鹼性離子交換樹脂的鹽，例如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二環己胺、賴氨酸、精氨酸、組氨酸、咖啡因、普魯卡因、膽鹼、甜菜鹼、苄胺、苯乙二胺、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可哥鹼、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、嘧啶、*N*-乙基嘧啶、聚胺樹脂等等的鹽。

【0034】術語“哺乳動物”包括人和家畜，如實驗室動物與家庭寵物，如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬和家兔，以及非馴養動物，如野生動物等。

【0035】術語“藥物組合物”指本發明化合物與通常被本技術領域所接受的將生物活性化合物輸送至諸如人類等哺乳動物的介質所形成的製劑。這樣的介質包括所有藥物可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。藥物組合物有利於化合物向生物體的給藥。在本技術領域中存在多種方法對化合物或藥物組合物進行給藥，包括但不限於口服給藥、注射給藥、吸入給藥、腸胃外

給藥以及局部給藥。

【0036】術語“藥物可接受的”定義為不消除化合物的生物活性和性質的載體、賦形劑或稀釋劑。

【0037】術語“治療有效量”指當對哺乳動物，優選對人類給藥時，本發明的化合物足以有效治療哺乳動物的，優選人類的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的量。根據化合物、疾病狀態及其嚴重性、以及待治療的哺乳動物的年齡，構成“治療有效量”的本發明化合物的量將會不同，但是本技術領域具有通常知識者根據其自身的知識以及本公開可以依慣例確定本發明化合物的量。

【0038】本文所用的“進行治療”或“治療”涵蓋患有相關疾病或病症的哺乳動物，優選人類中治療相關的疾病或疾病狀態，並且包括：

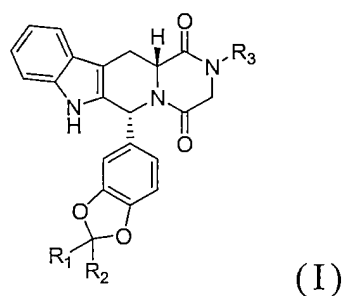
(I) 預防疾病或疾病狀態在哺乳動物中發生，尤其是當該哺乳動物易感於所述疾病狀態，但尚未被診斷出患有這種疾病狀態時；

(II) 抑制疾病或疾病狀態，即阻止其發生；或者

(III) 緩解疾病或疾病狀態，即使疾病或疾病狀態消退。

具體實施例

【0039】根據本發明一實施例，本發明提供一種以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽：



【0040】 其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0041】 在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式 (I) 表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子或一個為氫原子且另一個為氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、

-S(O)-C₁-C₆ 烷基或 -S(O)-H。

【0042】在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氖原子或一個為氫原子且另一個為氖原子；R₃ 表示氫原子、-Q-OR₆、巰基、-Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，所述亞烷基鏈由 (CH₂)_n 表示，n 為 1-6 的整數；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、未取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或 -S(O)-H；以及 R₆ 選自氫原子、未取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或 -S(O)-H。

【0043】在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氖原子或一個為氫原子且另一個為氖原子；R₃ 選自氫原子、-Q-OR₆ 或 -Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，其中所述亞烷基鏈由 (CH₂)_n 表示，n 為 1-6 的整數；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、未取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或 -S(O)-H；以及 R₆ 選自氫原子或未取代的 C₁-C₆ 烷基。

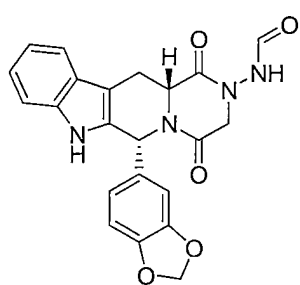
【0044】在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氖原子或一個為氫原子且另一個為氖原子，優選 R₁ 和 R₂ 均為氖原子；R₃ 選自 -Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆

烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 。

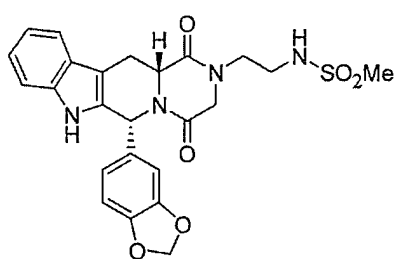
【0045】在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子或一個為氬原子且另一個為氬原子，優選 R_1 和 R_2 均為氬原子； R_3 選自 $-\text{Q}-\text{NR}_4\text{R}_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈，其中所述亞烷基鏈由 $(\text{CH}_2)_n$ 表示， n 為 1-6 的整數； R_4 和 R_5 獨立地選自氬原子或未取代的 C_1-C_6 烷基。

【0046】在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子， R_3 為 $-\text{Q}-\text{NR}_4\text{R}_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氬且另一個選自 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 。

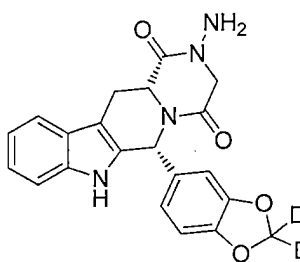
【0047】在某些實施例中，本發明的通式(I)化合物優選為如下化合物：



化合物 1、



化合物 2 和



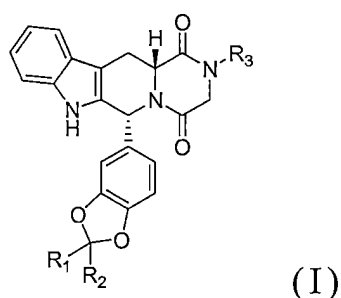
化合物 DDCI-01。

【0048】以通式(I)表示的化合物是強效的選擇性 PDE5 抑

制劑，其在體內具有適宜的半衰期和生物代謝，能夠滿足患者的需要。

藥物組合物

【0049】根據本發明另一實施例，本發明提供一種藥物組合物，包含藥物可接受的載體、賦形劑或稀釋劑以及治療有效量的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽：



【0050】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巰基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0051】在某些實施例中，本發明提供一種以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子或一個為氫原子且另一個為氬原子，優選 R_1 和 R_2 均為氬原子； R_3 選自 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和

R_5 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0052】在某些實施例中，當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均為氫。

【0053】在某些實施例中，當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0054】在某些實施例中，藥物組合物被製成適於口服給藥、口含給藥、靜脈內注射、腹腔內注射、皮下注射、肌內注射、吸入、或表皮給藥等的藥物劑型，首選口服給藥或口含給藥。

【0055】在某些實施例中，藥物組合物被製成合適的劑型，包括但不限於片劑、膠囊劑、錠劑、丸劑、顆粒劑、粉末劑、溶液劑、乳劑、混懸劑、分散體、糖漿劑、凝膠劑、或氣溶膠劑。

【0056】在某些實施例中，藥物組合物還含有藥物可接受的表面活性劑、成膜物質、包衣助劑、穩定劑、染料、矯味劑、芳香劑、香料、賦形劑、潤滑劑、崩解劑、助流劑、增溶劑、填充劑、溶劑、稀釋劑、助懸劑、滲透壓調節劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、甜味劑、著色劑及/或粘合劑。用於治療用途的藥物可接受的載體、賦形劑或稀釋劑在醫藥領域中是已知

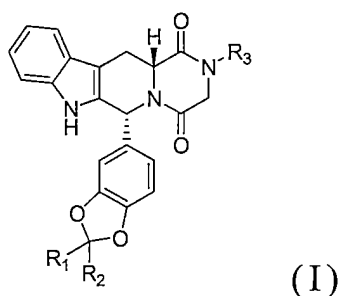
的，並且例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明頓製藥學)，18 th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)中由描述，本文將其全部內容引入作為參考。

【0057】本發明的藥物組合物可按已知的方法進行生產，例如，透過常規的混合、溶解、粒化、製造錠劑、研磨、乳化、包囊、截留或壓片等一般操作方法進行生產。

【0058】因此，根據本發明，所使用的藥物組合物可使用一種或多種藥物可接受的賦形劑、載體、稀釋劑及/或輔料以一般方法進行配製成藥學可用的製劑。合適的製劑取決於所選的給藥途徑。可以使用本技術領域中任何合適的製劑技術、載體和賦形劑。

治療用途和治療方法

【0059】根據本發明又一實施例，本發明提供一種以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物在製備用於治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的藥物中的用途，其中抑制 PDE5 被認為是有益的，



【0060】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氘原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巰基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、

-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；以及 R₆ 選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；前提是當 R₁ 和 R₂ 均為氫原子時，R₃ 為-Q-NR₄R₅，Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，R₄ 和 R₅ 中的一個為氫且另一個選自-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0061】在某些實施例中，所述藥物包含以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氖原子或一個為氫原子且另一個為氖原子，優選 R₁ 和 R₂ 均為氖原子；R₃ 選自-Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0062】在某些實施例中，所述藥物包含以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氖原子，R₃ 為-Q-NR₄R₅，Q 不存在，且 R₄ 和 R₅ 均為氫。

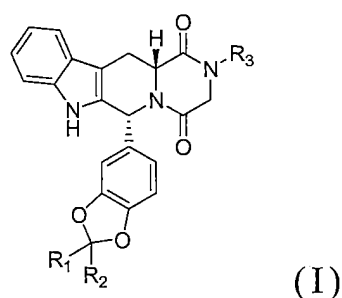
【0063】在某些實施例中，所述藥物包含以所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氫原子，R₃ 為-Q-NR₄R₅，Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，R₄ 和 R₅ 中的一個為氫且另一個選自-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0064】在某些實施例中，所述哺乳動物為人。

【0065】在某些實施例中，所述與 PDE5 相關的疾病或疾病

狀態為勃起功能障礙。

【0066】根據本發明又一實施例，本發明提供一種治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的方法，其中抑制 PDE5 被認為是有益的，所述方法包括將治療有效量的通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物對所述哺乳動物給藥，



【0067】其中，R₁ 和 R₂ 獨立地選自氫原子或氬原子；R₃ 選自氫原子、-Q-OR₆、巰基或-Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；以及 R₆ 選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；前提是當 R₁ 和 R₂ 均為氫原子時，R₃ 為-Q-NR₄R₅，Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，R₄ 和 R₅ 中的一個為氫且另一個選自-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0068】在某些實施例中，在治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的方法中使用如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R₁ 和 R₂ 均為氬原子或一個為氫原子且另一個為氬原子，優選 R₁ 和 R₂ 均為氬原子；

R_3 選自 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

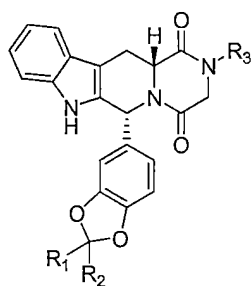
【0069】在某些實施例中，在治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的方法中使用如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氫原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均為氫。

【0070】在某些實施例中，在治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的方法中使用如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氫原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0071】在某些實施例中，在治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的方法中的所述哺乳動物為人。

【0072】在某些實施例中，在治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的方法中的所述與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態為勃起功能障礙。

【0073】根據本發明又一實施例，本發明提供一種用於治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物，其中抑制 PDE5 被認為是有益的，



(I)

【0074】 其中，R₁ 和 R₂ 獨立地選自氫原子或氖原子；R₃ 選自氫原子、-Q-OR₆、巯基或-Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；以及 R₆ 選自氫原子、任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H；前提是當 R₁ 和 R₂ 均為氫原子時，R₃ 為-Q-NR₄R₅，Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈，R₄ 和 R₅ 中的一個為氫且另一個選自-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0075】 在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用於治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態，其中 R₁ 和 R₂ 均為氖原子或一個為氫原子且另一個為氖原子，優選 R₁ 和 R₂ 均為氖原子；R₃ 選自-Q-NR₄R₅；Q 不存在或為 C₁-C₆ 亞烷基鏈；R₄ 和 R₅ 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C₁-C₆ 烷基、-C(O)-C₁-C₆ 烷基、-C(O)-H、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆ 烷基或-S(O)-H。

【0076】 在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物

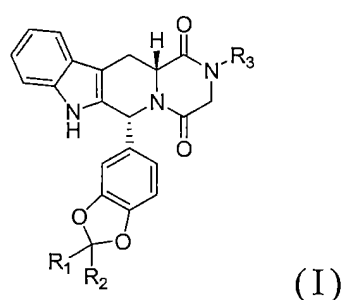
或其藥物可接受的鹽用於治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態，其中 R_1 和 R_2 均為氫原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均為氫。

【0077】在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用於治療及/或預防哺乳動物的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態，其中 R_1 和 R_2 均為氫原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0078】在某些實施例中，所述哺乳動物為人。

【0079】在某些實施例中，所述與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態為勃起功能障礙。

【0080】根據本發明又一實施例，本發明提供一種抑制 PDE5 活性的方法，所述方法包括將通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽與 PDE5 在體外或在體內接觸，



【0081】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氫原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巰基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、

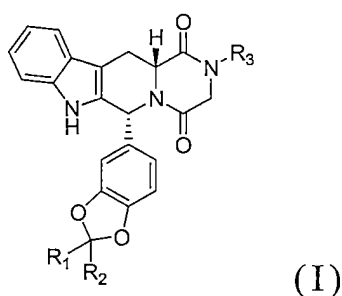
任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0082】在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用於抑制 PDE5 活性，其中 R_1 和 R_2 均為氖原子或一個為氫原子且另一個為氖原子，優選 R_1 和 R_2 均為氖原子； R_3 選自 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0083】在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用於抑制 PDE5 活性，其中 R_1 和 R_2 均為氖原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均為氫。

【0084】在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用於抑制 PDE5 活性，其中 R_1 和 R_2 均為氫原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0085】根據本發明又一實施例，本發明提供一種用作 PDE5 抑制劑的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，



【0086】 其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氬原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巰基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

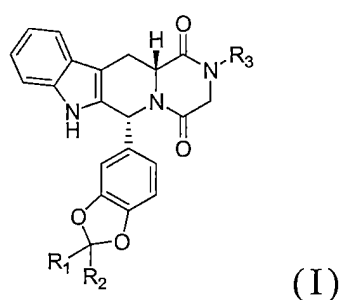
【0087】 在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用作 PDE5 抑制劑，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子或一個為氫原子且另一個為氬原子，優選 R_1 和 R_2 均為氬原子； R_3 選自 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0088】 在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用作 PDE5 抑制劑，其中 R_1 和 R_2 均為氬

原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均為氫。

【0089】在某些實施例中，如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽用作 PDE5 抑制劑，其中 R_1 和 R_2 均為氫原子， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0090】根據本發明又一實施例，本發明提供一種治療人的勃起功能障礙的方法，所述方法包括將通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽或其藥物組合物對人給藥，



【0091】其中， R_1 和 R_2 獨立地選自氫原子或氖原子； R_3 選自氫原子、 $-Q-OR_6$ 、巰基或 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；以及 R_6 選自氫原子、任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ ；前提是當 R_1 和 R_2 均為氫原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氫且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0092】在某些實施例中，在治療人的勃起功能障礙的方

法中使用如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子或一個為氬原子且另一個為氬原子，優選 R_1 和 R_2 均為氬原子； R_3 選自 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈； R_4 和 R_5 獨立地選自氬原子、被鹵素、氰基、羥基、氨基、巰基、羧基、磺酸基或亞磺酸基任意經取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

【0093】在某些實施例中，在治療人的勃起功能障礙的方法中使用如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均為氬。

【0094】在某些實施例中，在治療人的勃起功能障礙的方法中使用如下所述通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 均為氬原子時， R_3 為 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或為 C_1-C_6 亞烷基鏈， R_4 和 R_5 中的一個為氬且另一個選自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

製劑、給藥途徑和有效劑量

【0095】本發明的另一實施例提供包含以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽的製劑、給藥途徑及有效劑量。這樣的製劑可用於治療如上文所述的與 PDE5 相關的疾病或疾病狀態。

【0096】本發明的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽可以以藥物製劑的形式給予，包括適於口服給藥(包括經頰給藥及舌下給藥)、局部給藥或非經腸給藥(包括肌內給藥、皮內給藥、腹膜內給藥、皮下給藥及靜脈內給藥)的那些藥物

製劑，或者所述化合物可以以適於透過氣霧化、吸入或吹入給藥的形式來給藥。關於藥物遞送系統的一般資訊可見於 Ansel 等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))中。

【0097】在本發明一些實施例中，藥物製劑包括：載體及賦形劑(包括但不限於，緩衝劑、碳水化合物、抗氧化劑、抑菌劑、螯合劑、助懸劑、增稠劑及/或防腐劑)；水；油；生理鹽水溶液；調味劑；著色劑；防粘劑；及其他藥物可接受的添加劑、佐劑或粘合劑；接近生理條件所需的其他藥物可接受的輔助物質，諸如 pH 緩衝劑、張力調節劑、乳化劑、濕潤劑、防腐劑等。應認識到，儘管可使用本技術領域具有通常知識者已知的任何適合載體來給予本發明的組合物，但載體的類型將視給藥途徑而變。

【0098】如本技術領域內習知的，藥物的濃度可進行調節，溶液的 pH 值進行緩衝，以及等滲性進行調節，從而與靜脈內注射相容。

【0099】本發明的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽可在本技術領域內習知的適合媒介物中配製成無菌溶液或混懸液。藥物組合物可透過常用的習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。所得水溶液可經包裝以供原樣使用，或經凍乾，凍乾的製劑在給藥前與無菌溶液進行組合。

【0100】對於口服給藥，可容易地透過將本發明的以通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽與本技術領域內習知的藥物可接受的載體組合來配製。這樣的載體能夠使本發明的化合

物配製成片劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊劑、糖錠、液體劑、凝膠劑、糖漿劑、散劑、混懸劑、酏劑等，以供待治療的患者口服攝取。

【0101】適用於本發明的藥物組合物包括其中活性成分以有效量(即，可在個體中有效實現治療及/或預防益處的量)存在的組合物。對特定應用有效的實際量應取決於所治療的一種或多種病況、個體的狀況、製劑及給藥途徑，以及本技術領域具有通常知識者所知的其他因素。根據本文的公開內容，PDE5抑制劑的有效量的確定在本技術領域具有通常知識者的能力範圍內，且可使用一般優化技術來確定。

【0102】可根據動物模型確定用於人類中的有效量。舉例而言，用於人類的劑量可配製為實現在動物中已發現為有效的迴圈、肝臟、表面及/或胃腸濃度。本技術領域具有通常知識者可確定供人類使用的有效量，特別是根據本文所述的動物模型實驗資料。基於動物資料及其他類型的類似資料，本技術領域具有通常知識者可確定本發明的組合物適於人類的有效量。

【0103】有效量在涉及本發明的 PDE5 抑制劑時一般意指由醫學或製藥技術中的各種管理或諮詢機構(例如 FDA、SDA)中的任一個或由製造商或供應商推薦或批准的劑量範圍、給藥途徑、製劑等。

【0104】此外，可基於體外實驗結果確定 PDE5 抑制劑的適當劑量。舉例而言，作用劑抑制 PDE5 的體外效能提供了可用於開發實現類似生物學作用的有效體內劑量的資訊。

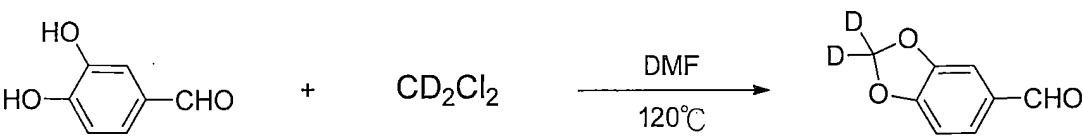
【0105】現已一般地描述多種方面，這些方面透過參考以

下實施例可更容易地理解，除非說明，否則實施例是以例示方式提供且不旨在進行限制。

實施例

實施例 1 化合物 DDCI-01 的製備

【0106】 步驟 1：

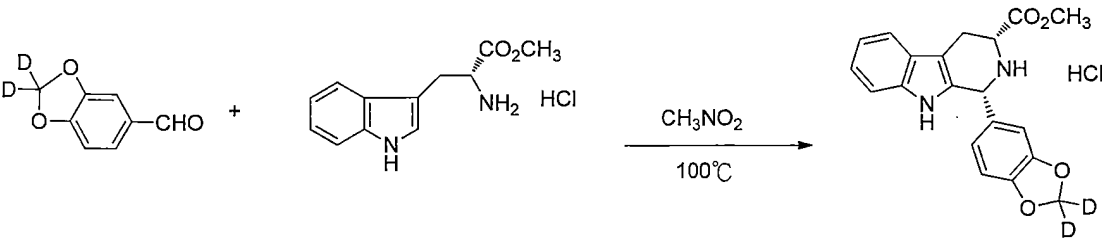


【0107】 表 A

試劑	Mw.	eq.	Wt.或 Vol.
3,4-二羥基苯甲醛	138	1.0eq	27.6g(0.2mol)
CD_2Cl_2	87	3.0eq	50.0g(0.6mol)
Cs_2CO_3	326	1.5eq	100g
KI	166	0.1eq	4.0g
DMF			200mL

【0108】 向配備有回流冷凝器的 500mL 反應瓶中加入表 A 中所示的反應試劑和溶劑。在 N_2 氣氛中，於 120°C 下回流反應 6h。經薄層色層分析法(TLC)監測反應完全。將反應液冷卻至室溫後，過濾除去 Cs_2CO_3 固體，用 CH_2Cl_2 洗滌濾餅。在減壓下將濾液濃縮至乾，將所得剩餘物用 CH_2Cl_2 溶解，隨後分別用水和飽和 NaCl 溶液各洗滌一次。有機相用無水 MgSO_4 乾燥，過濾，減壓濃縮至乾，得到粗產品。將所得粗產品經矽膠柱色層分析法純化，得到 24.4g 純產物，產率 80%。

【0109】 步驟 2：

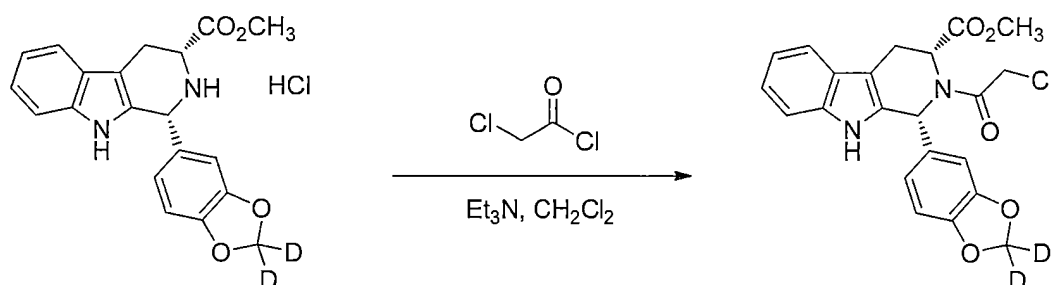


【0110】 表 B

試劑	Mw.	eq.	Wt.或 Vol.
得自步驟 1 的產品	152	1.0eq	24.4g(0.16mol)
D-色氨酸甲酯鹽酸鹽	255	1.0eq	41.0g(0.16mol)
CH ₃ NO ₂			200mL

【0111】 向配備有回流冷凝器的 500mL 反應瓶中加入表 B 中所示的反應試劑和溶劑。在 100 下回流攪拌反應 6h 後，經 TLC 監測反應完全。將反應液冷卻至室溫，隨後冷卻至 0 並於 0 下放置過夜。有固體沉澱出，過濾，濾餅先用少量 CH₃NO₂ 洗滌，再用 CH₂Cl₂ 洗滌成白色。經乾燥後，得到產品 60g（白色粉末），產率 96%。

【0112】 步驟 3：



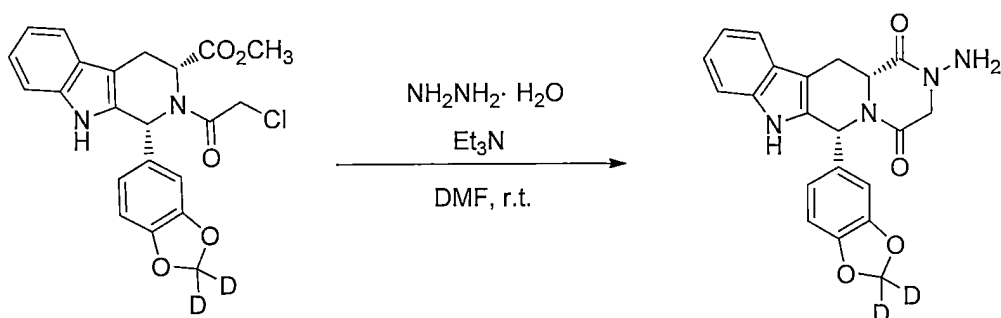
【0113】 表 C

試劑	Mw.	eq.	Wt.或 Vol.
得自步驟 2 的產品	389	1.0eq	44.0g(0.11mol)
Et ₃ N	101	3.0eq	45mL(0.33mol)
氯乙醯氯	113	1.5	17.0g(0.22mol)
CH ₂ Cl ₂			500mL

【0114】 向 1L 反應瓶中加入得自步驟 2 的產品、Et₃N、CH₂Cl₂ 後，在室溫下攪拌成澄清液，再冰浴冷卻到 0，緩慢滴加氯乙醯氯的 CH₂Cl₂ 溶液，同時保持反應溫度在 0-5。滴加完畢後，繼續在冰浴下（0-5）反應，並經 TLC 監測直至反應完全。將反應液過濾，濾餅用少量 CH₂Cl₂ 洗滌，乾燥，得到白色固體 32.4g（含有 Et₃N.HCl，但可以直接用於下一步反應

中)。將濾液用 10% K_2CO_3 溶液洗滌一次，再用飽和 $NaCl$ 溶液洗滌一次，分層，有機相用無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮至乾。殘餘物再用 $CH_3OH:H_2O=4:1$ 再結晶，得到棕黃色固體 31g。

【0115】 步驟 4：



【0116】 表 D

試劑	Mw.	eq.	Wt.或 Vol.
得自步驟 3 的產品	429	1.0eq	63.4g
Et_3N	101	3.0eq	60mL
水合肼	50	5.0eq	35g
DMF			400mL

【0117】 在室溫下，向 1L 反應瓶中加入得自步驟 3 的產品、 Et_3N 和 DMF 後，攪拌均勻，再緩慢滴加水合肼的 DMF 溶液，並室溫下將反應攪拌過夜。經 TLC 監測反應完全後，於冰水浴下向反應混合物中緩慢加入約 3 倍體積的純淨水，並劇烈攪拌 2h 後，靜置，過濾。濾餅用水洗滌，再用異丙醇洗滌，乾燥，得到粗產物。最後將粗產物用少量 $CHCl_3$ 回流 20min，過濾，乾燥，得到純的產品 35.5g。

【0118】 步驟 3 和步驟 4 兩步的總產率為 82%。

【0119】 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.

實施例 2 化合物 1 的製備

【0120】除了省略步驟 1，在步驟 2 中使用胡椒醛(即，3,4-亞甲基二氧苯甲醛)代替得自步驟 1 的產品，採用與實施例 1 類似的方法製備化合物 1。

【0121】 ^1H NMR (500M, *d*-DMSO): δ 1 1.06 (s, 1 H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 6.10 (s, 1 H), 5.84 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 3.87 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.46-3.40 (m, 1 H), 3.00 - 2.90 (m, 1 H).

實施例 3 化合物 2 的製備

【0122】除了省略步驟 1，在步驟 2 中使用胡椒醛(即，3,4-亞甲基二氧苯甲醛)代替得自步驟 1 的產品，採用與實施例 1 類似的方法製備化合物 2。

【0123】 ^1H NMR (500M, *d*-DMSO): δ 1 1.16 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.80 - 6.70 (m, 2H),

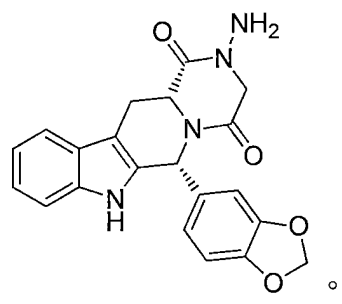
6.11 (s, 1 H), 5.91 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 1 1.5, 3.8 Hz, 1 H), 4.10 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 3.51-3.40 (m, 1 H), 3.21 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 1 H), 3.00-2.95(m, 4H).

實施例 4：對 PED5 的抑制

【0124】 方法：以 Sildenafil (S1431 , selleck) 爲正對照標定，以均相時間分辨螢光(Homogenous Time Resolve Fluoresce, HTF) 方法 (Cat. No. 62GM2PEB, Cisbio) ，依樣品對 PDE5A (E904 , SIGMA-ALDRICH) 抑制能力的量效關係測得樣品半數抑制濃度 IC₅₀ 。

樣品	IC ₅₀ 值
Cialis	111.6nM
DDCI-01	33.6nM
DDCI-02 注	566.2nM

注：化合物 DDCI-02 的結構如下所示：



實施例 5：藥物代謝動力學研究

實驗方法：

【0125】 儲備溶液配製：稱量 1.13 毫克 Cialis, 1.15 毫克 DDCI-02 和 1.23 毫克 DDCI-01，並分別將它們溶解在 1.13、1.15、1.23 毫升的二甲基亞砜製成濃度爲 1.00 毫克/毫升的儲備液。

【0126】 樣品製備方法：一步蛋白沉澱法

【0127】 沉澱劑：乙腈(含 5.00 納克/毫升的維拉帕米)

【0128】 標準曲線和質控樣品製備：轉移 5.00 微升的標準曲線或質控工作液和 45.0 微升的空白血漿至一個 1.5 毫升的離心管。標準曲線樣品的終濃度分別為 1.00、2.50、5.00、10.0、50.0、100、500 和 1000 奈克/毫升。質控樣品的濃度分別為 2.50、5.00、50.0 和 800 奈克/毫升。稀釋質控樣品濃度為 5000 奈克/毫升。

【0129】 血漿樣品製備：分別轉移 100 微升的沉澱劑至 10.0 微升的待測樣品、標準曲線樣品和質控樣品。經 3.00 分鐘的渦旋震盪和 5.00 分鐘的離心（12000 轉/分鐘）後，吸取 10 微升上清液用於 LC-MS/MS 分析。

【0130】 大鼠數：每組 3 只大鼠，

【0131】 給藥方式：口服給藥，

【0132】 採血時間點：0 分鐘，15 分鐘，30 分鐘，1h，2h，4h，6h，8h，24h

實驗結果：

【0133】 DDCI-01：

PK 參數		PO-1	PO-2	PO-3	Mean	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

【0134】 DDCI-02

PK 參數		PO-7	PO-8	PO-9	Mean	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

【0135】 Cialis

PK 參數		PO-1	PO-2	PO-3	Mean	SD	RSD(%)
Dose	mg·kg ⁻¹	10.0					
K _{el}	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

【0136】 藥物代謝動力學結果顯示 DDCI-01 在 C_{max} 和 AUC 方面明顯優於 Cialis 和 DDCI-02，並且在 SD 大鼠體內半衰期 (t_{1/2})研究顯示 DDCI-01 比 cialis 稍短，比 DDCI-02 長。

實施例 6：正常大鼠勃起功能藥效學研究

大鼠血壓及海綿體內壓變化檢測：

【0137】 大鼠經 2%戊巴比妥麻醉（3 毫克/千克）後，分離右側頸動脈，透過 PE-50 矽膠導管與 Powerlab 記錄儀的一個壓力感測器相連，記錄動脈血壓持續變化（電刺激開始時大鼠血壓開始迅速下降，刺激結束血壓很快恢復正常）。之後取下腹正中切口，延長至陰囊縱膈，暴露兩側陰莖腳，在左側陰莖腳

插入 23 號套管針頭，透過 PE-50 矽膠導管與 Powerlab 記錄儀的壓力感測器相連，導管內含有肝素生理鹽水（250 單位/毫升），雙側電極刺激實驗組左側盆神經節海綿體神經發出段，調整 Powerlab 系統使電刺激盆神經節的參數為波寬 2.56ms，頻率 7.98HZ，電流 3mA，持續時間 40s，記錄海綿體內壓變化。

【0138】勃起功能檢測：大鼠單次口服給藥，給藥後 2、6、24 小時透過電極刺激盆神經檢測動物勃起功能，記錄刺激前後動脈血壓變化值，海綿體內壓變化值/血壓變化值，刺激前後海綿體內壓變化值，刺激後大鼠陰莖消退時間。勃起功能主要評價指標為海綿體內壓變化值，陰莖海綿體消退時間。

【0139】表 1：各實驗組大鼠給藥後 2 小時血壓變化資料（均值±標準差）

	刺激前血壓 (mmHg) #	刺激後血壓 (mmHg)	刺激前後血壓差值 (mmHg)
陰性對照組	102.44±13.66	52.17±14.97	50.27±5.17
他達那非組	100.98±4.48	64.14±9.86	36.85±7.34 *
DDCI-01 低劑量組	97.43±11.45	63.89±2.93	33.54±13.57 *
DDCI-01 中劑量組	96.49±7.55	70.38±7.82	26.12±3.04 **
DDCI-01 高劑量組	91.86±21.57	60.97±19.95	30.89±4.09 *

注：與對照組比較 * P<0.05，** P<0.01。

#動物刺激前血壓為給藥後兩小時檢測值

【0140】表 2：各實驗組大鼠給藥後 2 小時海綿體內壓變化資料（均值±標準差）

組別	刺激前海綿體內壓 (mmHg)	刺激後海綿體內壓 (mmHg)	刺激前後海綿體內 壓差(mmHg)
陰性對照組	8.81±3.06	26.55±4.33	18.75±4.48
他達那非組	7.38±1.75	39.19±8.58 *	31.82±7.63 *
DDCI-01 低劑量組	11.48±4.57	42.86±5.14 *	31.38±3.09 *
DDCI-01 中劑量組	8.49±2.06	41.58±7.94 *	33.09±7.46 *
DDCI-01 高劑量組	11.05±3.25	52.25±9.49 **	41.20±9.83 **

注：與對照組比較 * P<0.05，** P<0.01。

【0141】表 3：各實驗組大鼠給藥後 2 小時陰莖消退時間資料（均值±標準差）

組別	刺激前後血壓差值/海綿體內壓差值	消退時間 (S)
陰性對照組	38.14±13.17	9.75±4.92
他達那非組	89.75±33.30	40.50±21.14 *
DDCI-01 低劑量組	105.52±41.17 *	38.00±10.42 *
DDCI-01 中劑量組	128.64±35.20 *	40.75±4.79 *
DDCI-01 高劑量組	136.85±41.98 **	101.00±21.56 **

注：與對照組比較 * P<0.05，** P<0.01。

【0142】表 4：各實驗組大鼠給藥後 6 小時血壓變化資料（均值±標準差）

組別	刺激前血壓 (mmHg)	刺激後血壓 (mmHg)	刺激前後血壓差值 (mmHg)
陰性對照組	95.97±4.28	52.58±1.62	43.40±4.78
他達那非組	91.20±28.48	58.14±14.30	33.07±17.13
DDCI-01 低劑量組	95.73±18.25	61.78±17.93	33.95±3.20
DDCI-01 中劑量組	92.91±19.51	61.03±12.64	31.88±7.39
DDCI-01 高劑量組	76.38±21.11	50.09±22.36	26.29±1.54

注：與對照組比較，均無顯著性差異

【0143】表 5：各實驗組大鼠給藥後 6 小時海綿體內壓變化資料（均值±標準差）

組別	刺激前海綿體內壓 (mmHg)	刺激後海綿體內壓 (mmHg)	刺激前後海綿體內壓差 (mmHg)
陰性對照組	8.78±2.46	25.37±3.87	16.59±5.11
他達那非組	7.61±1.53	41.76±6.49 *	34.15±6.99 *
DDCI-01 低劑量組	8.98±3.06	40.36±5.92 *	31.38±7.73 *
DDCI-01 中劑量組	6.72±3.14	40.21±8.37 *	33.49±8.09 *
DDCI-01 高劑量組	9.20±8.79	50.94±11.12 **	41.74±7.92 **

注：與對照組比較 * P<0.05，** P<0.01。

【0144】表 6：各實驗組大鼠給藥後 6 小時陰莖消退時間資料（均值±標準差）

組別	刺激前後血壓差值/海綿體內壓差值	消退時間 (S)
陰性對照組	39.30±15.86	9.50±2.52
他達那非組	117.16±42.07 *	44.25±13.35 **
DDCI-01 低劑量組	94.70±33.16 *	47.75±11.79 *
DDCI-01 中劑量組	106.19±16.03 *	48.00±23.85 *
DDCI-01 高劑量組	159.65±33.86 **	64.00±19.37 **

注：與對照組比較 * P<0.05，** P<0.01。

【0145】表 7：各實驗組大鼠給藥後 24 小時血壓變化資料（均值±標準差）

組別	刺激前血壓 (mmHg)	刺激後血壓 (mmHg)	刺激前後血壓差值 (mmHg)
陰性對照組	100.82±10.18	61.53±12.03	39.30±3.70
他達那非組	112.26±7.30	78.00±2.68	34.26±7.18
DDCI-01 低劑量組	108.36±8.89	72.34±12.33	36.03±10.90
DDCI-01 中劑量組	102.18±15.12	69.85±12.70	32.33±8.76
DDCI-01 高劑量組	94.16±9.79	52.95±14.12	41.21±11.98

注：與對照組比較，均無顯著性差異

【0146】表 8：各實驗組大鼠給藥後 24 小時海綿體內壓變化資料（均值±標準差）

組別	刺激前海綿體內壓 (mmHg)	刺激後海綿體內壓 (mmHg)	刺激前後海綿體內壓差(mmHg)
陰性對照組	7.42±2.26	27.02±5.41	19.61±3.44
他達那非組	7.63±4.03	43.01±6.19 **	35.38±4.55 **
DDCI-01 低劑量組	12.91±5.02	43.55±5.05 **	30.65±0.98 **
DDCI-01 中劑量組	8.41±1.86	40.00±5.56 **	31.58±5.75 **
DDCI-01 高劑量組	9.41±3.81	52.77±2.07 **	43.36±4.90 **

注：與對照組比較 ** P<0.01。

【0147】 表 9：各實驗組大鼠給藥後 24 小時陰莖消退時間

資料（均值±標準差）

組別	刺激前後血壓差值/海綿體內壓差值	消退時間（S）
陰性對照組	49.67±5.59	8.75±1.71
他達那非組	107.99±32.42	41.25±10.34 *
DDCI-01 低劑量組	92.05±31.72	23.75±12.84
DDCI-01 中劑量組	106.03±44.12	41.25±14.50 *
DDCI-01 高劑量組	113.00±38.23	60.75±24.14 **

注：與對照組比較 * P<0.05，** P<0.01。

【0148】 表中所示的結果顯示，在給予正常大鼠化合物 DDCI-01 後，低、中、高劑量可以顯著增加海綿體內壓差，延長陰莖消退時間，即該化合物能夠明顯增強正常大鼠勃起功能。實驗中他達那非組給藥劑量接近人體正常給藥劑量，與 DDCI-01 低、中劑量組評價結果相近。

實施例 7 DDCI-01 生物有效性研究

【0149】 化合物的配製及添加：用 DMSO 梯度稀釋化合物；從 10mM 母液開始，用 DMSO 三倍稀釋化合物 Cialis 和 DDCI-01。化合物稀釋盤（V96 MicroWell Plates）每孔加入 99 μl 反應緩衝液，再分別加入 1 μl 的化合物 DMSO 稀釋液，充分混勻。反應盤（96-well microplate）每孔加入 5 μl 上述稀釋好的化合物；化合物的終濃度為：10000, 3333, 1111, 370.4, 123.5, 41.2, 13.7, 4.6, 1.5, 0.51, 0.17 [nM];

【0150】 採用相關試劑盒評價化合物對多種磷酸二酯酶（PDE）活性的抑制作用。具體篩選結果如表 1 所示。

【0151】表 10 化合物對多種磷酸二酯酶活性的抑制作用

PDE	IC50 (μ M)	
	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

【0152】結果顯示，DDCI-01 其它 7 個 PDE 亞型的測定結果顯示，DDCI-01 對 PDE6C ($IC_{50}>10\mu M$) 和 PDE11A ($IC_{50}=2.6\mu M$) 具有微弱的抑制作用，對 PDE1A、2A、3A、4A1A 和 7A 則無明顯的抑制作用(在 $10\mu M$ 時其對酶活性的抑制率為 0%)。

【符號說明】

無。

發明摘要

※ 申請案號： 104143514

※ 申請日： 104.12.24

※IPC 分類： C07D 41/44 (2006.01)

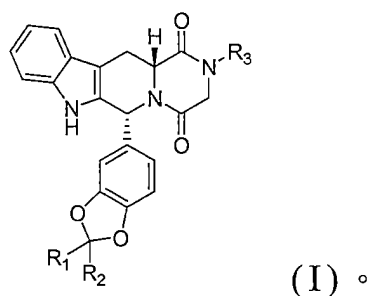
A61K 31/4985 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

新的 5 型磷酸二酯酶抑制劑及其醫藥應用 / Novel Inhibitors of Phosphodiesterase Type 5 and their Therapeutic Uses

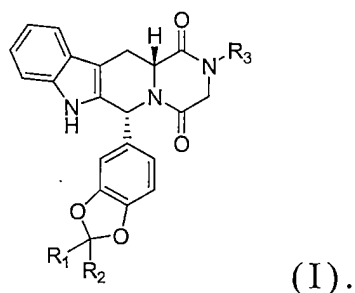
【中文】

本發明提供一種作為 5 型磷酸二酯酶抑制劑的通式(I)表示的化合物或其藥物可接受的鹽及其在治療及/或預防哺乳動物的與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態中的用途，



【英文】

Disclosed is a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an inhibitor of phosphodiesterase type 5 and its therapeutic use in treating and/or preventing a disease or condition related with phosphodiesterase type 5 in a mammal wherein an inhibition of phosphodiesterase type 5 is considered beneficial

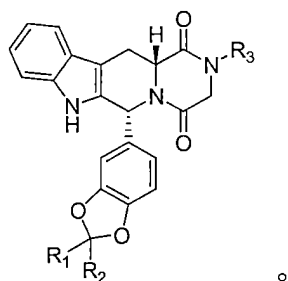


【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

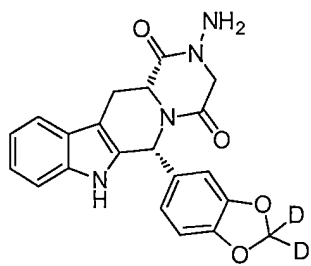
【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種化合物 DDCI-01 或其藥物可接受的鹽，



化合物 DDCI-01。

2. 一種藥物組合物，包含申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥物可接受的鹽以及藥物可接受的載體、賦形劑或稀釋劑。
3. 一種申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥物可接受的鹽或申請專利範圍第 2 項所述的藥物組合物在製備用於治療哺乳動物的與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態的藥物中的用途，其中所述與 5 型磷酸二酯酶相關的疾病或疾病狀態為勃起功能障礙。