

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4220775号  
(P4220775)

(45) 発行日 平成21年2月4日(2009.2.4)

(24) 登録日 平成20年11月21日(2008.11.21)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C 0 7 D 4 7 1 / 1 6</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	C O 7 D 4 7 1 / 1 6
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 3</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 K 3 1 / 5 3
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 5 1</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
<b>A 6 1 P 1 / 0 4</b>	<b>( 2 0 0 6 . 0 1 )</b>	A 6 1 P 1 / 0 4

請求項の数 9 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-515895 (P2002-515895)
(86) (22) 出願日	平成13年7月9日(2001.7.9)
(65) 公表番号	特表2004-505083 (P2004-505083A)
(43) 公表日	平成16年2月19日(2004.2.19)
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/021678
(87) 国際公開番号	W02002/010166
(87) 国際公開日	平成14年2月7日(2002.2.7)
審査請求日	平成16年9月8日(2004.9.8)
(31) 優先権主張番号	60/222, 451
(32) 優先日	平成12年8月2日(2000.8.2)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500195172
	リリー アイコス リミテッド ライアビ リティ カンパニー アメリカ合衆国 19801 デラウェア ウィルミントン オレンジ ストリート 1209
(74) 復代理人	100127502
	弁理士 篠田 賛治
(74) 代理人	100065868
	弁理士 角田 嘉宏
(74) 代理人	100106242
	弁理士 古川 安航
(74) 代理人	100110951
	弁理士 西谷 俊男

最終頁に続く

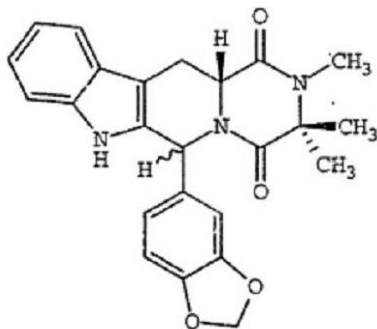
(54) 【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ阻害剤としての融合複素環式誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

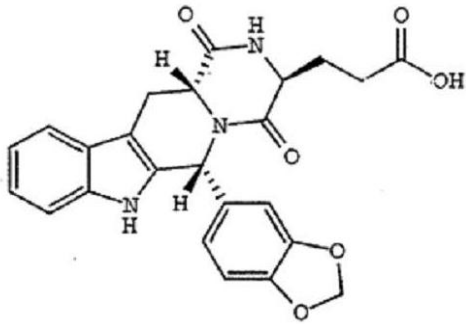
下記化学式

【化1】



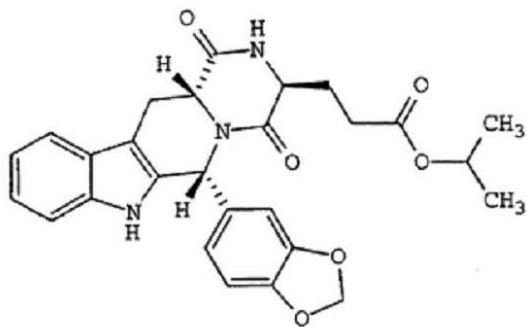


【化 6】



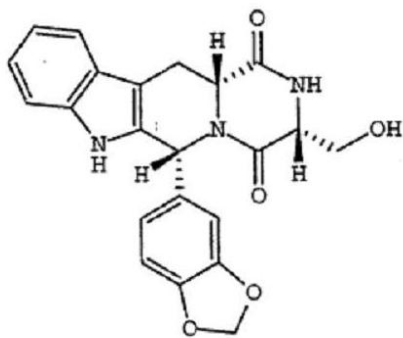
10

【化 7】



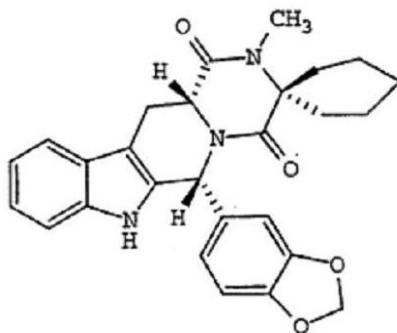
20

【化 8】



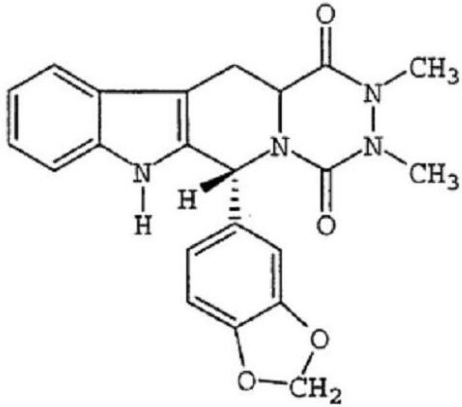
30

【化 9】



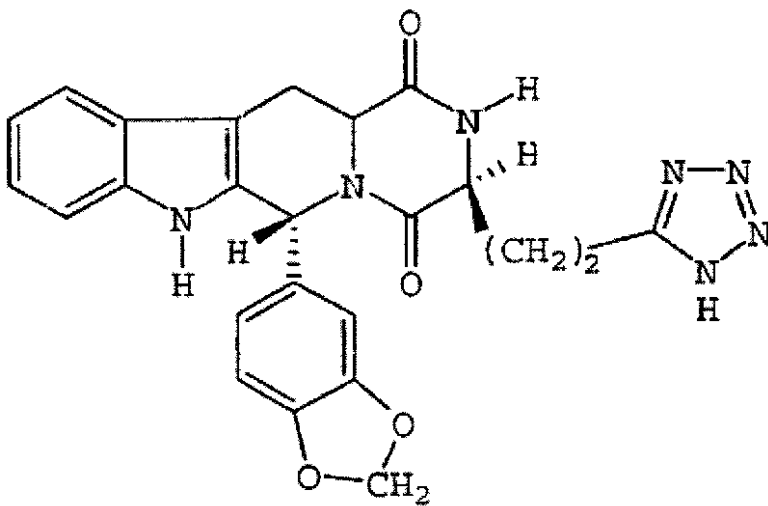
40

【化10】



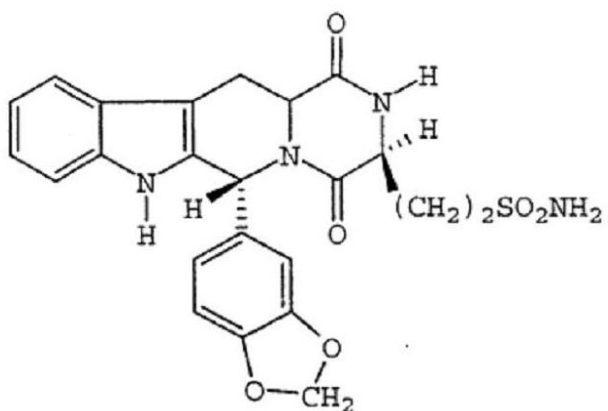
10

【化11】



20

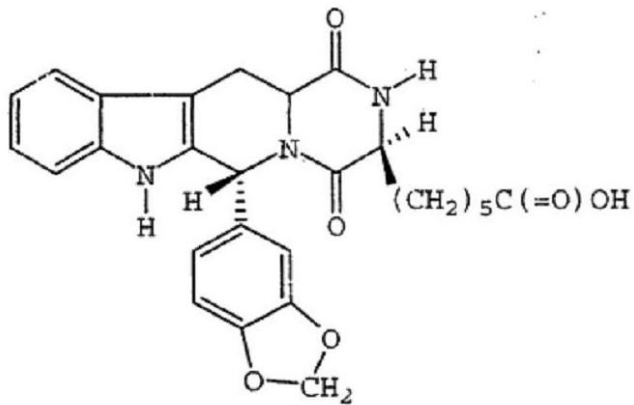
【化12】



30

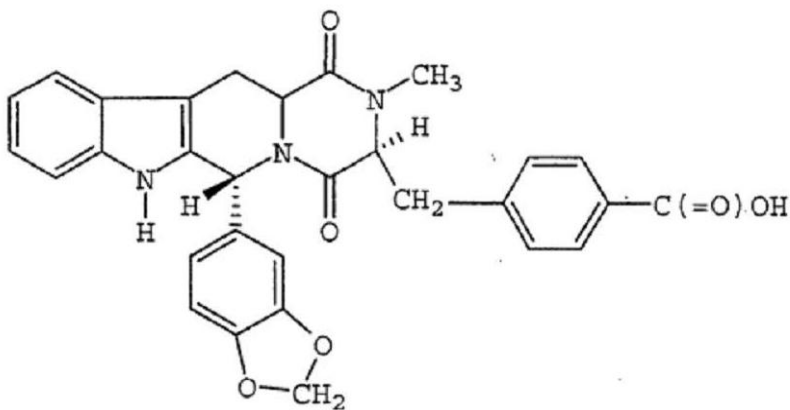
40

## 【化13】



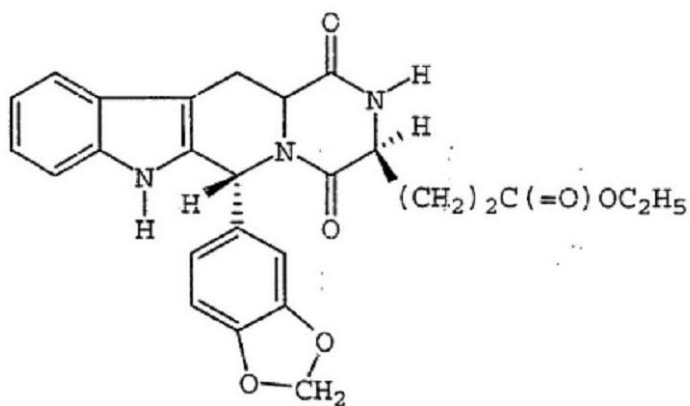
10

## 【化14】



20

## 【化15】



30

40

からなる群より選択される化合物、並びに、それらの薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。

## 【請求項2】

(3S, 6R, 12aR) - 3 - (4 - アミノブチル) - 6 - ベンゾ[1,3]ジオキサソール - 5 - イル - 2, 3, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ[1', 2': 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 1, 4 - ジオン、  
 ((3S, 6R, 12aR) - 6 - ベンゾ[1,3]ジオキサソール - 5 - イル - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a - オクタヒドロピラジノ[1', 2': 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 - イル) 酢酸 tert - ブチルエステル

50

、  
 ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 3 - ベンジ  
 ルオキシメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' :  
 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン、  
 ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -  
 ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸、  
 ( ( 3 R , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -  
 ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸、  
 ( 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 3 - ピラゾール -  
 1 - イルメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' :  
 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン、  
 ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 3 - ( 2 - アミノエチル ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソ  
 ール - 5 - イル - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' :  
 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン、  
 ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 3 - アミノメチル - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5  
 - イル - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' : 1 , 6 ]  
 ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン、  
 ( 3 R , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 3 - クロロ  
 メチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' : 1 , 6 ]  
 ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン、  
 2 - ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 ,  
 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' ,  
 2 ' : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) - N - ( 4 - ジメチルアミ  
 ノベンジル ) - アセトアミド、  
 ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 3 - [ 2 -  
 ( 4 メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 ,  
 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール  
 - 1 , 4 - ジオン、  
 2 - ( ( 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 - ジ  
 オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' :  
 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) - N - ( 2 - ピロリジン - 1 - イ  
 ル - エチル ) アセトアミド、  
 ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 3 - ピリジ  
 ン - 3 - イルメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン、  
 ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -  
 ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸メチルエステル、  
 ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -  
 ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸ヘブチルエステル、  
 ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -  
 ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸エチルエステル、  
 ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -  
 ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 '  
 : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 3 - イル ) 酢酸イソプロピルエステル、  
 ( ( 3 S , 6 R , 1 2 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 -

10

20

30

40

50

ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - オクタヒドロピラジノ [ 1', 2' : 1, 6 ] ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 3 - イル) 酢酸シクロペンチルエステル、  
( ( 3 S, 6 R, 12 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1, 4 -  
ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - オクタヒドロピラジノ [ 1', 2' : 1, 6 ] ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 3 - イル) 酢酸 2, 2, 2 - トリフルオロ  
エチルエステル、

3 - ( ( 3 S, 6 R, 12 a R ) - 6 - ベンゾフラン - 5 - イル - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - オクタヒドロピラジノ [ 1', 2' : 1, 6 ] ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 3 - イル) プロピオン酸 tert - ブチルエステル、  
( ( 3 S, 6 R, 12 a R ) - 6 - ベンゾフラン - 5 - イル - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - オクタヒドロピラジノ [ 1', 2' : 1, 6 ] ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 3 - イル) 酢酸 tert - ブチルエステル、

3 - ( ( 3 S, 6 R, 12 a R ) - 6 - ベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - オクタヒドロピラジノ [ 1', 2' : 1, 6 ] ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 3 - イル) プロピオン酸エチルエステル

からなる群より選択される化合物、並びに、それらの薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 の化合物を薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 4】

非ヒト雄性又は雌性動物を治療する方法であって、請求項 1 又は 2 の化合物を薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物の有効量を該動物に投与することを含み、該動物の状態が、安定狭心症、不安定狭心症、変異狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、悪性高血圧、褐色細胞腫、急性呼吸困難症候群、うっ血性心不全、急性腎不全、慢性腎不全、アテローム性動脈硬化、血管開放度が減少した状態、末梢血管疾患、血管障害、血小板血症、炎症性疾患、心筋梗塞、脳卒中、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、十二指腸潰瘍、腸の運動性の障害、経皮経腔後冠状動脈血管形成、頸動脈血管形成、バイパス術後移植片狭窄、骨粗鬆症、早産、前立腺肥大、及び、過敏性腸症候群からなる群より選択される方法。

【請求項 5】

非ヒト雄性動物の勃起不全を治療する方法であって、請求項 1 又は 2 の化合物を薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物の有効量を該動物に投与することを含む方法。

【請求項 6】

治療が経口治療である請求項 5 の方法。

【請求項 7】

非ヒト雌性動物の覚醒障害を治療する方法であって、請求項 1 又は 2 の化合物を薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物の有効量を該動物に投与することを含む方法。

【請求項 8】

治療が経口治療である請求項 7 の方法。

【請求項 9】

非ヒト雄性動物の勃起不全又は非ヒト雌性動物の覚醒障害を治療的又は予防的に処置するための方法であって、有効量の請求項 1 の化合物、並びに、それらの薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物を非ヒト動物に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野および背景)

本発明は、一連の化合物、化合物の調整方法、化合物を含む医薬組成物、及び、治療薬と

10

20

30

40

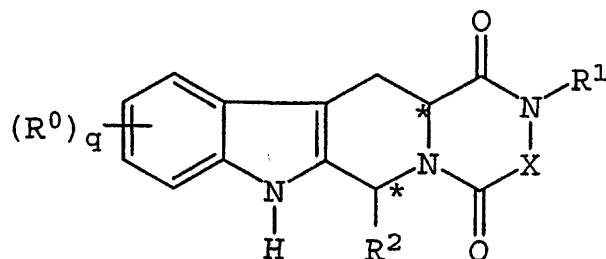
50

してそれらの使用に関する。特に、本発明は、環状グアノシン 3', 5'-モノホスフェート特異的ホスホジエステラーゼ (cGMP 特異的 PDE)、特に、PDE 5 の強力な選択的阻害剤である化合物に関する。また、そこでそのような阻害剤が有益であると考えられる、心血管障害及び勃起障害の治療を含む、様々な治療領域で有用性を有する化合物に関する。

(発明の詳細な説明)

本発明は、下記化学式 (I)

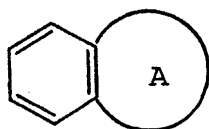
【化 2 3】



(I)

(ここで、 $R^0$ は、独立に、ハロ及び  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選択され；  
 $R^1$ は、水素、 $C_{1-6}$  のアルキル、 $C_{2-6}$  のアルケニル、 $C_{2-6}$  のアルキニル、ハロ  $C_{1-6}$  のアルキル、 $C_{3-8}$  のシクロアルキル、 $C_{3-8}$  のシクロアルキル  $C_{1-3}$  のアルキル、アリール  $C_{1-3}$  のアルキル、及び、ヘテロアリール  $C_{1-3}$  のアルキルからなる群より選択され；  
 $R^2$ は、ベンゼン、チオフェン、フラン、及び、ピリジンからなる群より選択される任意に置換された単環式芳香族環、並びに、任意に置換された二環式環

【化 2 4】



からなる群より選択され、ここで融合環 A は、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である 5 又は 6 員環であり、かつ炭素原子、並びに、任意に、酸素、イオウ、及び、窒素から選択される 1 つ若しくは 2 つのヘテロ原子を含み；

X は、 $NR^a$ 、O、S、 $CR^3R^4$ 、 $CH_2CR^3R^5$ 、及び、 $CR^3R^5CH_2$  からなる群より選択され；

$R^3$  は、水素、及び、 $C_{1-3}$  のアルキルからなる群より選択され；

または、 $R^1$  及び  $R^3$  は、ともに 5 又は 6 員環を有する 3 又は 4 からなるアルキル又はアルケニル鎖成分を表わし；

または、 $NR^a$ 、 $R^1$ 、及び、 $R^1$  が付加されている窒素は、5 又は 6 からなる複素環を形成し；

$R^4$  は、 $R^3$  が水素であり、 $R^4$  が  $C_{1-3}$  のアルキルと異なる条件で、 $C_{1-6}$  のアルキル、ハロ  $C_{1-4}$  のアルキル、アリール、ヘテロアリール、Het、 $C_{3-8}$  のシクロアルキル、 $OR^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^b$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=S)NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$  のアルキレン  $C(=O)OR^a$ 、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $OR^a$ 、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $SO_2NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$  のアルキレンアリール、 $C_{1-4}$  のアルキレンヘテロアリール、 $C_{1-4}$  のアルキレン Het、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $C(=O)C_{1-4}$  のアルキレン Het、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $C(=O)Het$ 、 $C_{1-4}$  のアルキレン  $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_{1-4}$

のアルキレンHet、 $C(=O)NR^a$ アルキレン $OR^b$ 、 $C(=O)NR^a$   $C_{1-4}$ のアルキレンHet、 $NR^a$   $C_{1-4}$ のアルキレン $NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^aR^b$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ のアルキル)<sub>2</sub>、及び、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ のアルキル)からなる群より選択され；

または、 $R^1$ 及び $R^4$ は、ともに、飽和又は不飽和である、5又は6員環を有する3又は4からなる炭素環又は複素環の鎖成分を表わし；

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、ともに5～7員環を有する4～6からなるアルキル又はアルケニル鎖成分を表わし；

$R^5$ は、水素、 $C_{1-6}$ のアルキル、八員 $C_{1-4}$ のアルキル、アリール、ヘテロアリール、Het、 $C_{3-8}$ のシクロアルキル、 $OR^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^b$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=S)NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ のアルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $OR^a$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $SO_2NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレンアリール、 $C_{1-4}$ のアルキレンヘテロアリール、 $C_{1-4}$ のアルキレンHet、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)C_{1-4}$ のアルキレンHet、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)Het$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ のアルキレンHet、 $C(=O)NR^a$ アルキレン $OR^b$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ のアルキレンHet、 $NR^aC_{1-4}$ のアルキレン $NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^aR^b$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ のアルキル)<sub>2</sub>、及び、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ のアルキル)からなる群より選択され；

$R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、水素、 $C_{1-8}$ のアルキル、アリール、ヘテロアリール、八員 $C_{1-6}$ のアルキル、 $C_{1-4}$ のアルキレンHet、アリール $C_{1-3}$ のアルキル、ヘテロアリール $C_{1-3}$ のアルキル、 $C_{1-4}$ のアルキレンアリール、 $C_{3-8}$ のシクロアルキル、 $C_{1-3}$ のアルキレンヘテロアリール、及び、Hetからなる群より選択され；

Hetは、飽和又は部分的に不飽和であり、酸素、窒素及びイオウから選択された少なくとも一つのヘテロ原子を含み、任意に1つ以上の $C_{1-6}$ のアルキル、 $NR^aR^b$ 及び $C(=O)OR^a$ で置換された4～7からなる複素環基であり；

qは0、1、2、3、又は、4である)

を有する化合物、並びに、それらの薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物(例えば、水和物)を提供する。

#### 【0002】

ここで用いられる場合、「アルキル」という用語は、指示された数の炭素原子を含有する直鎖及び分岐鎖炭化水素基、典型的には、メチル、エチル、並びに、直鎖及び分岐鎖プロピル及びブチル基を含む。炭化水素基は16までの炭素原子を含むことができる。「アルキル」という用語は、「架橋アルキル」、すなわち、 $C_6-C_{16}$ 二環式又は多環式炭化水素基、例えば、ノルボルニル、アダマンチル、ピシクロ[2.2.2]オクチル、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、ピシクロ[3.2.1]オクチル、又は、デカヒドロナフチルを含む。「シクロアルキル」という用語は、環状 $C_3-C_8$ 炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルで定義される。炭化水素基がそれぞれ炭素-炭素二重結合又は炭素-炭素三重結合を含んでいることを除いて、「アルケニル」及び「アルケニル」という用語は、「アルキル」という用語と同様に定義される。

#### 【0003】

「アルキレン」という用語は置換基を有するアルキル基を指す。例えば、「 $C_{1-3}$ アルキレンアリール」という用語は、1～3個の炭素原子を含み、かつアリール基で置換されているアルキル基を指す。ここで用いられる「アルケニレン」という用語は同様に定義され、指示された数の炭素原子及び炭素-炭素二重結合を含み、かつエチエニレンのような直鎖及び分岐鎖アルケニレン基を含む。

#### 【0004】

「八員」又は「八員ゲン」という用語は、ここでは、フッ素、臭素、塩素、及び、ヨウ素を含むように定義される。

#### 【0005】

10

20

30

40

50

「ハロアルキル」という用語は、ここでは、1つ以上のハロ置換基、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、又は、それらの組合せのいずれかで置換されているアルキル基と定義される。同様に、「ハロシクロアルキル」は1つ以上のハロ置換基を有するシクロアルキル基と定義される。

## 【0006】

「アリール」という用語は、ここでは、単独で、又は、組合せで、非置換であるか、又は、例えば、1つ以上、特に1~3のヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、カルボキシ(CO<sub>2</sub>H)、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル及びアルキルスルホニルを有する単環式又は多環式芳香族基、好ましくは単環式又は二環式芳香族基、例えば、フェニル又はナフチルと定義される。例示的なアリール基には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル等が含まれる。「アリールC<sub>1-3</sub>アルキル」及び「ヘテロアリールC<sub>1-3</sub>アルキル」という用語は、C<sub>1-3</sub>アルキル置換基を有するアリール又はヘテロアリール基として定義される。

10

## 【0007】

「ヘテロアリール」という用語は、ここでは、1つ若しくは2つの芳香族環を含み、かつ少なくとも1つの窒素、酸素、若しくは、イオウを芳香族環内に含む単環式又は二環式環系と定義され、これは非置換であるか、又は、例えば、1つ以上、特に1~3の、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、カルボキシ(CO<sub>2</sub>H)、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル及びアルキルスルホニルのような置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例には、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、トリアゾリル、テトラゾイル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イミジゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル及びチアジアゾリルが含まれる。

20

## 【0008】

「Het」という用語は、4~7からなるヘテロシクロアルキル基、例えば、限定されず、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル若しくはピペラジニルを含める。

30

## 【0009】

「アルコキシ」という用語は -ORと定義され、ここでRはアルキルである。

## 【0010】

「アルコキシアルキル」という用語は、水素が、アルコキシ基で置換されているアルキル基と定義される。「(アルキルチオ)アルキル」という用語は、同様に、酸素原子ではなくイオウ原子が存在することを除いて、定義される。

## 【0011】

「ヒドロキシ」という用語は -OHと定義される。

## 【0012】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキル基に付随するヒドロキシ基と定義される。

40

## 【0013】

「アミノ」という用語は -NH<sub>2</sub>と定義され、及び、「アルキルアミノ」という用語は -NR<sub>2</sub>と定義され、ここで少なくとも1つのRはアルキルであり、かつ第2のRはアルキル若しくは水素である。

## 【0014】

「アシルアミノ」という用語はRC(=O)Nと定義され、ここでRはアルキル又はアリールである。

## 【0015】

「アルキルチオ」という用語は -SRと定義され、ここでRはアルキルである。

50

## 【 0 0 1 6 】

「アルキルスルフィニル」という用語は $R-SO_2$ と定義され、ここでRはアルキルである。

## 【 0 0 1 7 】

「アルキルスルホニル」という用語は $R-SO_3$ と定義され、ここでRはアルキルである。

## 【 0 0 1 8 】

「ニトロ」という用語は $-NO_2$ と定義される。

## 【 0 0 1 9 】

「トリフルオロメチル」という用語は $-CF_3$ と定義される。

## 【 0 0 2 0 】

「トリフルオロメトキシ」という用語は $-OCF_3$ と定義される。

10

## 【 0 0 2 1 】

「シアノ」という用語は $-CN$ と定義される。

## 【 0 0 2 2 】

「スピロ」という用語は、ここで、テトラサイクリック環系の炭素原子に直接接合された2つの炭素原子を有する基を示す。

## 【 0 0 2 3 】

好ましい態様においては、 $R^4$ 及び $R^5$ は、 $C_{1-6}$ のアルキル、 $C_{1-6}$ のアルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=S)NR^aR^b$ 、 $R^3$ と結合したとき $C_{5-7}$ のスピロ、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $OR^a$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $SO_2NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレンヘテロアリアル、ハロ $C_{1-4}$ のアルキル、 $C_{1-4}$ のアルキレンHet、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)C_{1-4}$ のアルキレンHet、及び、 $C_{1-4}$ のアルキレンアリアルからなる群より選択され、かつ $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、 $C_{1-8}$ のアルキル、ハロゲン、 $C_{1-4}$ のアルキレンアリアル、Het、 $C_{1-4}$ のアルキレンHet、 $C_{3-8}$ のシクロアルキル、及び、ハロ $C_{1-6}$ のアルキルからなる群より選択される。Het、アリアル、及び、ヘテロアリアルは、1つ以上の $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aR^b$ 及び $C_{1-6}$ のアルキルで置換されることができ。

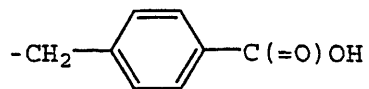
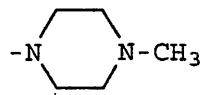
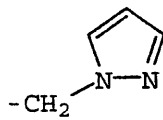
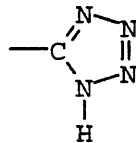
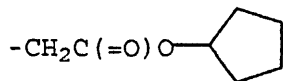
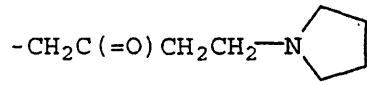
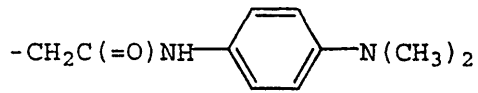
20

## 【 0 0 2 4 】

式(1)のより好ましい化合物の群において、Xは、 $CH_2CH_2$ 、NH、又は、 $NCH_3$ からなり； $R^3$ は、水素、又は、メチルからなり；かつ $R^4$ は、 $C_{1-4}$ のアルキル、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)NH_2$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $NH_2$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)OC_{1-7}$ のアルキル、 $C_{1-6}$ のアルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C_{1-3}$ のアルキレンOH、 $C_{1-4}$ のアルキレン $SO_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$ のアルキレン $OC_{1-3}$ のアルキレンアリアル、ハロ $C_{1-3}$ のアルキル、 $C_{1-3}$ のアルキレンアリアル、 $C_{1-4}$ のアルキレン $C(=O)OC_{1-3}$ のハロアルキル、

30

## 【化25】



10

20

30

40

からなる群より選択される。

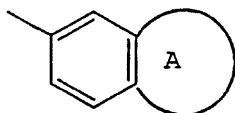
【0025】

別の好ましい態様においては、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、ともに結合し、5又は6からなるスピロ基を形成している。

【0026】

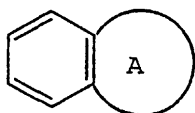
好ましい $\text{R}^2$ 基が

【化26】



二環式環

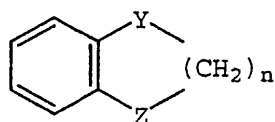
【化27】



10

(ここで、二環式環は、例えば、ナフタレン若しくはインデン、又は、複素環、例えば、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソキサゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、インドール、ベンゾチオフェン若しくはベンゾフランを表すことができる)、又は、

【化28】



20

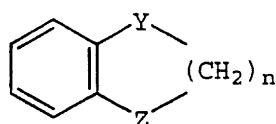
(ここで、nは整数1又は2であり、かつY及びZは、独立に、CH<sub>2</sub>、O、S、又は、NR<sup>a</sup>である)

によって表される。

【0027】

式(1)の化合物の好ましい群においては、R<sup>2</sup>は任意に置換された二環式環

【化29】

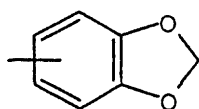


30

(ここで、nは1又は2であり、かつYとZは、お互いに、CH<sub>2</sub>又はOである)

によって表される。特に好ましいR<sup>2</sup>二環式環には、

【化30】

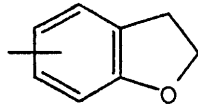


40

又は、

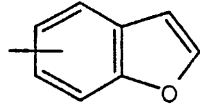
50

## 【化 3 1】



又は、

## 【化 3 2】

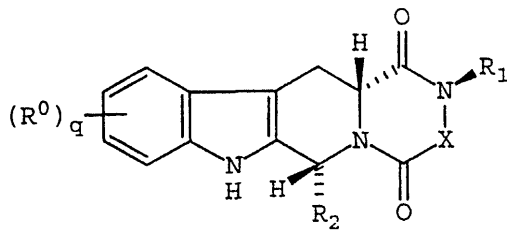


が含まれる。この化合物群内で、置換基の非限定的な例には、ハロゲン（例えば、塩素）、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル、エチル又は*i*-プロピル）、 $C_{1-3}$ アルコキシ（例えば、メトキシ又はエトキシ）、 $CO_2R^b$ 、ハロメチル（例えば、トリフルオロメトキシ）、シアノ、ニトロ及び $NR^aR^b$ がある。

## 【0028】

式(1)の一般的な範囲内にある化合物の特に好ましいサブクラスは、式(II)の化合物

## 【化 3 3】



(II)

並びに、それらの薬学的に許容し得る塩及び溶媒和物（例えば、水和物）によって表される。

## 【0029】

式(1)の化合物は1つ以上の非対称中心を含むことができ、したがって、立体異性体として存在することができる。本発明は、式(1)の化合物の個々の立体異性体の混合物及び別々のものを含む。式(1)の化合物は互変異性体形態で存在することもでき、本発明はそれらの個々の互変異性体の混合物及び別々のものの両者を含む。

## 【0030】

式(1)の化合物の薬学的に許容し得る塩は薬学的に許容し得る酸と共に形成される酸付加塩であり得る。適切な塩の例には、これらに限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及び*p*-トルエンスルホン酸塩が含まれる。式(1)の化合物は、塩基との薬学的に許容し得る金属塩、特に、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩をも提供することができる。例には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウム塩が含まれる。

## 【0031】

本発明の化合物はcGMP特異的PDE5の強力かつ選択的な阻害剤である。したがって、式(1)の化合物は治療における使用、特に、PDE5の選択的阻害が有益であると考えられる様

10

20

30

40

50

々な状態の治療について興味深いものである。

【0032】

ホスホジエステラーゼ (PDEs) は環状ヌクレオチド、例えば、環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 及び環状グアノシンーリン酸 (cGMP) の加水分解を触媒する。PDEsは少なくとも7つのアイソザイム・ファミリーに分類されており、多くの組織中に存在する (J.A. Beavo, *Physiol. Rev.*, 75, p.725 (1995))。

【0033】

PDE5の阻害は特に魅力的な標的である。PDE5の強力かつ選択的な阻害剤は血管拡張、弛緩及び利尿効果を提供し、これらのすべては様々な疾患状態の治療において有益である。この領域における研究は、cGMPの基本構造に基づいて、幾つかのクラスの阻害剤につながっている (E. Sybertz et al., *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 7, p.631 (1997))。

10

【0034】

PDE5阻害剤の生化学的、生理学的及び臨床的效果は、平滑筋、腎臓、止血、炎症及び/又は内分泌機能の調節が望ましい様々な疾患状態におけるそれらの有用性を示唆する。したがって、式(1)の化合物は、多くの障害、安定、不安定及び変異 (Prinzmetal) 狭心症、高血圧、肺性高血圧、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、急性及び慢性腎不全、アテローム性動脈硬化、血管開放度が減少した状態 (例えば、経皮経腔後冠状動脈若しくは頸動脈血管形成、又は、バイパス術後移植片狭窄)、末梢血管疾患、血管障害、例えば、Raynaud病、血小板血症、炎症性疾患、脳卒中、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、骨粗鬆症、早産、前立腺肥大、十二指腸潰瘍、男性の勃起不全、女性の性的不全、並びに、腸の運動性の障害を特徴とする疾患 (例えば、過敏性腸症候群) の治療における有用性を有する。

20

【0035】

特に重要な用途は、性交不能の一形態であり、かつ一般的な医学的問題である男性の勃起不全の治療である。性交不能は男性における性交する力の欠如と定義することができ、陰茎勃起若しくは射精又はその両者の達成の不能を含み得る。勃起不全の発生率は年齢と共に増加し、40歳を超える男性の約50%がある程度の勃起不全を患う。

【0036】

加えて、さらなる重要な用途は、女性の性的覚醒障害とも呼ばれる女性の覚醒障害の治療である。女性の覚醒障害は、性的行為の完了までの性的興奮の適切な潤滑/湿潤応答の獲得又は維持の再発性の不能と定義される。この覚醒応答は骨盤における血管収縮、腫潤滑、並びに、外部生殖器の拡張及び湿潤からなる。

30

【0037】

したがって、式(1)の化合物が男性の勃起不全及び女性の性的覚醒障害の治療において有用であることが想像される。したがって、本発明は、ヒトを含む、雄性動物における勃起不全及び雌性動物における覚醒障害を治療若しくは予防処置するための医薬の製造への、式(1)の化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩又はいずれかを含む医薬組成物の使用に関する。

【0038】

「治療」という用語は、治療する状態又は症状の進行又は重篤度の防止、低減、停止、又は、逆転を含む。そのようなものとして、「治療」という用語は、適切さに応じて、医学的治療及び/又は予防管理の両者を含む。

40

【0039】

「式(1)の化合物」又はそれらの生理学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物は正味の化合物として、又は、いずれかを含む医薬組成物として投与できることも理解される。

【0040】

本発明の化合物は、主として、ヒトにおける性的不全、例えば、男性の勃起不全及び女性の覚醒障害の治療用であることが想像されるが、他の疾患状態の治療にも用いることができる。

【0041】

50

したがって、本発明のさらなる側面は、安定、不安定、及び、変異（Prinzmetal）狭心症、高血圧、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、急性呼吸困難症候群、急性及び慢性腎不全、アテローム性動脈硬化、血管開放度が減少した状態（例えば、PTCA後又はバイパス術後移植片狭窄）、末梢血管疾患、血管障害、例えば、Raynaud病、血小板血症、炎症性疾患、心筋梗塞の予防、脳卒中の予防、脳卒中、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、骨粗鬆症、早産、前立腺肥大、男性及び女性の勃起不全又は腸の運動性の障害を特徴とする疾患（例えば、IBS）の治療において使用するための式（1）の化合物を提供することである。

【0042】

本発明の別の側面によると、上記状態及び障害を治療するための医薬の製造への式（1）の化合物の使用が提供される。

10

さらなる側面においては、本発明は、ヒト又は非ヒト動物身体において上記状態及び障害を治療する方法であって、治療上有効な量の式（1）の化合物を該身体に投与することを含む方法を提供する。

【0043】

本発明の化合物は適切な経路、例えば、口腔、頬、吸入、舌下、直腸、膺、経尿道、鼻、局所、経皮（percutaneous）、すなわち、経皮（transdermal）、又は、非経口（静脈内、筋肉内、皮下、及び、環状動脈内を含む）投与によって投与することができる。非経口投与は、針及びシリンジを用いることによって、又は、POWDERJECT（商標）のような高压技術を用いることによって達成することができる。

20

【0044】

本発明の化合物の経口投与が好ましい経路である。経口投与は最も便利であり、かつ他の投与経路に關与する不利な点が回避される。嚥下障害又は経口投与後の薬物吸収の障害を患う患者に対しては、薬物を非経口的に、例えば、舌下又は頬で投与することができる。

【0045】

本発明において用いるのに適する化合物及び医薬組成物には、活性成分がその目的を達成するのに有効な量で投与されるものが含まれる。より具体的には、「治療上有効な量」は、治療を受ける被験者の発症の防止、又は、既存の症状の軽減に有効な量を意味する。有効量の決定は、特にここでは提供される詳細な開示に鑑み、十分に当該技術分野における熟練者の能力の範囲内にある。

30

【0046】

「治療上有効な用量」は、結果として所望の効果を達成する化合物の量を指す。そのような化合物の毒性及び治療効力は、例えばLD<sub>50</sub>（集団の50%に対して致死性である用量）及びED<sub>50</sub>（集団の50%において治療上有効である用量）を決定するための、細胞培養物又は実験動物における標準な薬学的手順によって決定することができる。毒性効果及び治療効果の間の比が治療指数であり、これはLD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>との比として表される。高い治療指数を示す化合物が好ましい。そのようなデータから得られるデータは、ヒトにおいて用いるための一続きの投与量の処方において用いることができる。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどないか、又は、全くなしにED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、用いられる投与形態、及び、利用される投与経路に依存して、この範囲内

40

【0047】

正確な処方、投与経路、及び、投与量は、個々の医師が患者の状態に照らして選択することができる。投与量及び間隔は、治療効果を維持するのに充分である活性部分の血漿レベルが提供されるように個別に調整することができる。

【0048】

投与される組成物の量は、治療を受ける被験者、被験者の体重、苦痛の重篤度、投与様式、及び、処方する医師の判断に依存する。

【0049】

具体的には、上で同定される状態及び障害の治療的若しくは予防的処置におけるヒトへの

50

投与について、式(1)の化合物の経口投与量は、一般には、平均的な成人患者(70kg)に対して1日約0.5~約1000mgである。したがって、典型的な成人患者に対して、個々の錠剤又はカプセルは、1回若しくは複数回用量で1日当たり1回若しくは数回投与するため、適切な薬学的に許容し得るピヒクル若しくは担体中に、0.2~500mgの活性化化合物を含む。静脈内、頬、又は舌下投与のための投与量は、典型的には、必要に応じて1回の用量当たり0.1~500mgである。実際には、個々の患者に最も適する正確な投薬計画は医師が決定し、投与量はその患者の年齢、体重及び応答に応じて変化する。上記投与量は平均的な事例を例示するものであるが、より多い、若しくは、より少ない投与量に利点がある個別の場合が存在し、それらは本発明の範囲内にある。

【0050】

ヒトでの使用については、式(1)の化合物は単独で投与することができるが、一般には、目的とする投与経路及び標準的な薬学的実務に関して選択される医薬担体と混合して投与される。したがって、本発明に従って用いるための医薬組成物を、通常の方法で、式(1)の化合物の薬学的に用いることができる調製品への処理を容易にする賦形剤及び助剤を含む1種類以上の生理学的に許容し得る担体を用いて処方することができる。

【0051】

これらの医薬組成物は、通常の方法、例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、磨砕、乳化、封入、エントラッピング、又は、凍結乾燥プロセスによって製造することができる。適切な処方を選択される投与経路に依存する。治療上有効な量の本発明の化合物を経口投与する場合、組成物は、典型的には、錠剤、カプセル、粉末、溶液、又は、エリキシルの形態である。錠剤形態で投与される場合、組成物は、さらに、ゼラチン又は佐剤のような固体担体を含むことができる。錠剤、カプセル、及び、粉末は約5~約95%の本発明の化合物、好ましくは約25~約90%の本発明の化合物を含む。液体形態で投与される場合、液体担体、例えば、水、石油、又は、動物若しくは植物起源の油を添加することができる。液体形態の組成物は、さらに、生理食塩水、デキストロス若しくは他の糖類溶液、又は、グリコールを含むことができる。液体形態で投与される場合、組成物は約0.5~約90重量%の本発明の化合物、好ましくは約1~約50%の本発明の化合物を含む。

【0052】

治療上有効な量の本発明の化合物を静脈内、皮膚、又は、皮下注射によって投与する場合、組成物は発熱物質非含有の非経口的に許容し得る水溶液の形態にある。pH、等張性、安定性等に関して適切である、そのような非経口的に許容し得る溶液の調製は、当該技術分野における技術のうちにある。静脈内、皮膚、又は、皮下注射に好ましい組成物は、典型的には、本発明の化合物に加えて、等張性ピヒクルを含む。

【0053】

経口投与については、式(1)の化合物を当該技術分野において公知の薬学的に許容し得る担体と組み合わせることによってこれらの化合物を容易に処方することができる。そのような担体は、治療を受ける患者が経口摂取するため、本発明の化合物を錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等として処方することを可能にする。経口用途の医薬調製品は、式(1)の化合物を固体賦形剤と共に添加し、任意に得られる混合物を粉砕し、かつ、所望であれば適切な助剤を添加した後、顆粒の混合物を処理して錠剤又は糖衣錠の核を得ることによって得ることができる。適切な賦形剤には、例えば、充填剤及びセルロース調製品が含まれる。所望であれば、崩壊剤を添加することができる。

【0054】

吸入による投与については、加圧パック又は噴霧器からのエアロゾル・スプレー提示の形態で、適切な噴霧剤を用いて、本発明の化合物を好都合に送達する。加圧エアロゾルの場合、秤量された量を送達するのに弁を用意することによって投与単位を決定することができる。化合物及び適切な粉末基剤、例えば、ラクトース又はデンプンの粉末混合物を含む、吸入器又は吹き入れ器において用いるための、例えばゼラチンの、カプセル及びカートリッジを処方することができる。

10

20

30

40

50

## 【0055】

注入、例えば、大量瞬時投与又は連続注入による非経口投与用に化合物を処方することができる。注入用の処方、保存剤を添加した単位投与形態で、例えば、アンプル又は多用量容器中に提示することができる。組成物は、油性若しくは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、又は、エマルジョンのような形態をとることができ、かつ懸濁剤、安定化剤、及び/又は、分散剤のような配合剤を含むことができる。

## 【0056】

非経口投与用の医薬処方、水溶性形態にある活性化合物の水溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁液を適切な油性注入懸濁液として調製することができる。適切な親油性溶媒又はビヒクルには、脂肪油又は合成脂肪酸エステルが含まれる。水性注入懸濁液は、その懸濁液の濃度を高める物質を含むことができる。任意に、この懸濁液は適切な安定化剤又は化合物の溶解度を高め、かつ高度に濃縮された溶液の調製を可能にする薬剤も含むことができる。その代わりに、本発明の組成物は、使用前に適切なビヒクル、例えば、無菌の発熱物質非含有水を用いて構成するための粉末形態であってもよい。

10

## 【0057】

本発明の化合物は直腸組成物、例えば、座剤、又は、例えば、通常の座剤基剤を含む、保持浣腸に処方することもできる。前述の処方に加えて、これらの化合物はデポー調製品として処方することもできる。そのような長期作用性処方、移植（例えば、皮下又は筋肉内）によって、又は、筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、これらの化合物は適切なポリマー性若しくは疎水性物質（例えば、許容し得る油中のエマルジョン）、又は、イオン交換樹脂、又は、可溶性の不十分な誘導體、例えば、可溶性の不十分な塩を用いて処方することができる。

20

## 【0058】

本発明の化合物の多くは薬学的に適合し得る対イオンとの塩として提供することができる。そのような薬学的に許容し得る塩基付加塩は、遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ適切な無機若しくは有機塩基との反応によって得られるものである。

## 【0059】

特に、式(1)の化合物は、賦形剤、例えば、デンプン若しくはラクトースを含む錠剤の形態で、又は、カプセル若しくはオビュール(ovule)中に単独で、若しくは、賦形剤と混合して、又は、香料若しくは着色料を含むエリキシル若しくは懸濁液の形態で、経口、頬、若しくは、舌下投与することができる。そのような液体調製品は、薬学的に許容し得る添加物、例えば、懸濁剤を用いて調製することができる。化合物は非経口的に、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、又は、環状動脈内に投与することもできる。非経口投与については、化合物は、血液と等張性である溶液を作製するために他の物質、例えば、塩又は単糖類、例えば、マンニトール若しくはグルコースを含むことができる無菌水溶液の形態で最良に用いられる。

30

## 【0060】

獣医学的用途については、式(1)の化合物又はそれらの非毒性塩を通常の獣医学的実務に従って適切に許容し得る処方として投与する。獣医師は、特定の動物に最も適する投薬計画及び投与経路を容易に決定することができる。

40

## 【0061】

したがって、本発明は、さらなる側面において、式(1)の化合物をそれらの薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物を提供する。さらに、式(1)の化合物を含む医薬組成物の調製方法であって、式(1)の化合物をそれらの薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に混合することを含む方法も本発明によって提供される。

## 【0062】

特定の態様において、本発明は、式(1)の化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩を薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に含有する、ヒトを含む雄性動物における勃起不全又は雌性動物における覚醒障害の治癒的又は予防的処置のための医薬組成物を含む。

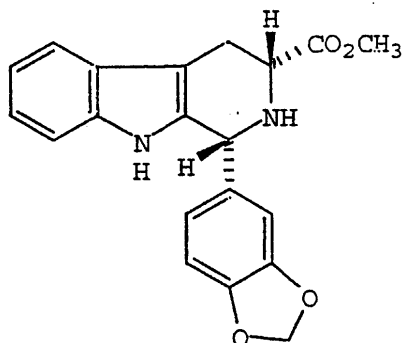
## 【0063】

50

式(1)の化合物は、当該技術分野において公知のあらゆる適切な方法によって、又は、本発明の一部を形成する以下のプロセスによって調製することができる。下記の方法において、 $R^0$ 、 $R^5$ 、 $R^a$ 及びXは上記構造式(1)において定義される通りである。特に、Daugan米国特許第5,859,006号(これは参照することによりここに組み込まれる)が構造式(11)の化合物の調製を開示する。

【0064】

【化34】



10

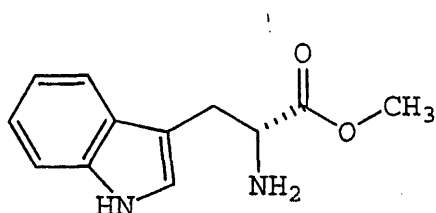
(III)

20

【0065】

簡潔に述べると、構造式(III)の化合物、すなわち、Daugan 米国特許第5,859,006号の中間体1及び2のシス異性体は、以下の反応スキームに従って調製された：

【化35】

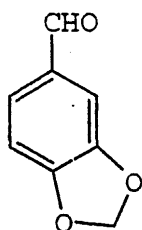


+

30

D-トリプトファンメチルエステル

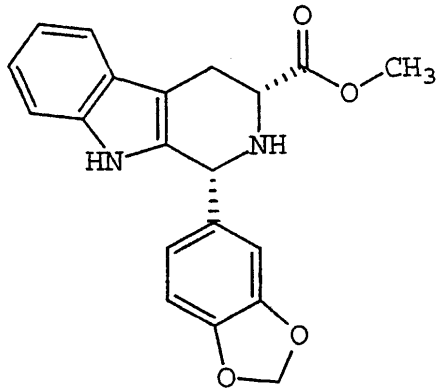
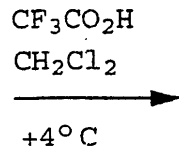
【化36】



40

ピペロナル

【化37】



10

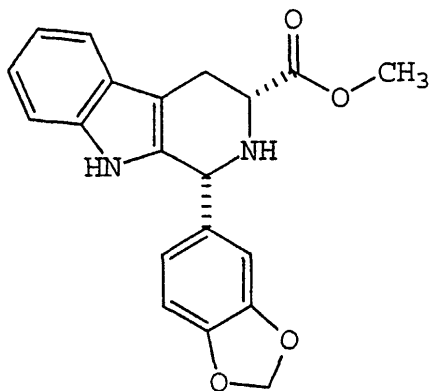
+

(42%)

20

(III) (シス異性体)

【化38】



(28%)

30

(トランス異性体)

構造式(1)の化合物は、適切なアルデヒドと、同様にトリプトファンエステルを反応させること、あるいは適切な $R^0$ 置換基で置換されたトリプトファンエステルにより調整され、望まれる $R^2$ 置換基を提供する。その後、構造式(1)の化合物を提供するために、得られた生成物は、適切なアミンとの反応によって環化される。環化反応はDaugan米国特許第5,859,006号で示される。

40

【0066】

構造式(1)の化合物の合成において、ベンジルクロロホルメート及びトリクロロエチルクロロホルメートのような保護化合物及び保護基は当該技術分野における熟練者に公知であり、使うことができる。そのような保護基は、例えば、T.W. Greene et al. "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition," John Wiley and Sons, Inc., NY, NY (1999)に記載されている。これらの保護基は、当業者に広く知られている塩基性、酸性、又は、水素の条件のもとで、合成の最終段階で除去される。化学反応の適切な操作及

50

び保護を使用することによって、構造式(1)の化合物の合成は、特に、ここで記載されたものに限定されず、下記に記載されたスキームと類似している方法で達成することができる。例えば、構造式(1)の化合物の構造は、R<sup>2</sup>の同一性を変化させるために適切なアルデヒドを使用することにより、又は、ハロ若しくはアルキルフェニル置換トリプトファンエステルを使用することより変化させることができる。

【0067】

式(1)の化合物は式(1)の他の化合物に変換することができる。したがって、例えば、置換ベンゼン環である場合、他の適切に置換された式(1)の化合物を調製することができる。適切な相互変換の例には、これらに限定されるものではないが、適切な手段による(例えば、還元剤、例えば、SnCl<sub>2</sub>、又は、パラジウム触媒、例えば、炭素付着パラジウムを用いる)OR<sup>a</sup>からヒドロキシ、又は、アミノから置換アミノ、例えば、標準的なアシル化若しくはスルホニル化条件を用いるアルキルアミンが含まれる。

10

【0068】

構造式(1)の化合物は、次の4つに限定されない合成経路のうちの1つにしたがって製造される。

【0069】

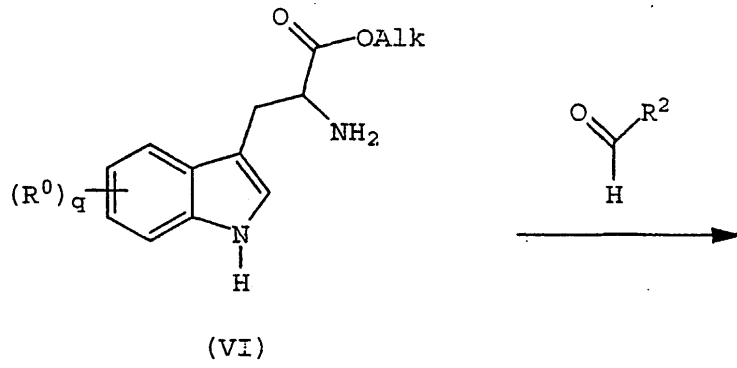
#### 方法A

一般式(IV)の1,2,3,4-テトラヒドロ- -カルボリンは、例えば、Daugan米国特許第5,859,006号及びA. Madrigal et al., J. Org.Chem., 63, page 2724 (1998)に記載されるようにPictet-Spengler反応によって調整される。その後、得られた第2アミンは、適切なアシル化条件のもとで、アミノ酸又は酸ハロゲン化物のいずれかと処理され、アミドエステルを形成する。ジケトピペラジン(1)を形成する輪環化は、エステルに対する分子内のアミン攻撃によって達成される。アミンは、第1アミン化合物(V)と反応する遊離基を有する適切な側鎖から生じる。

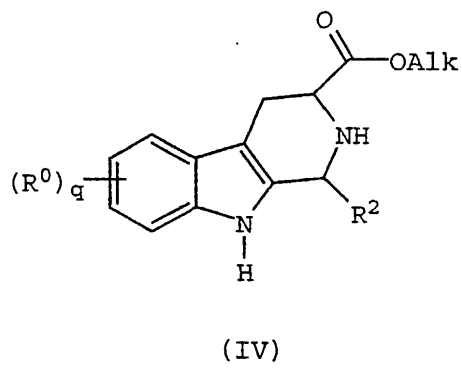
20

【0070】

【化39】



10



20

【 0 0 7 1 】

【 化 4 0 】

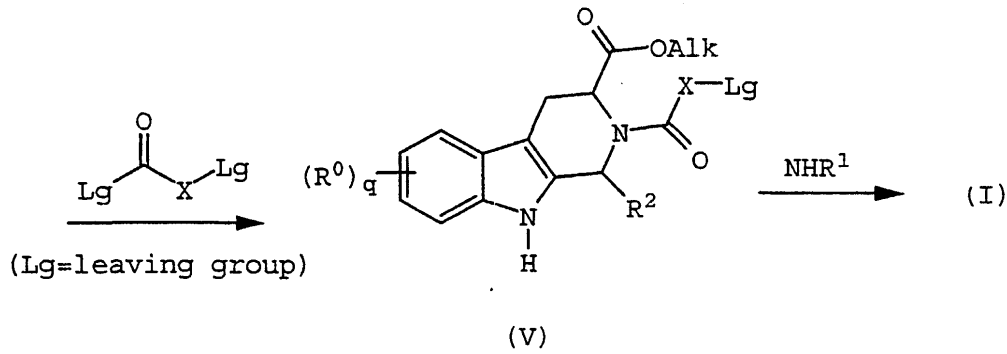
30



又は

【 化 4 1 】

40



10

【 0 0 7 2 】

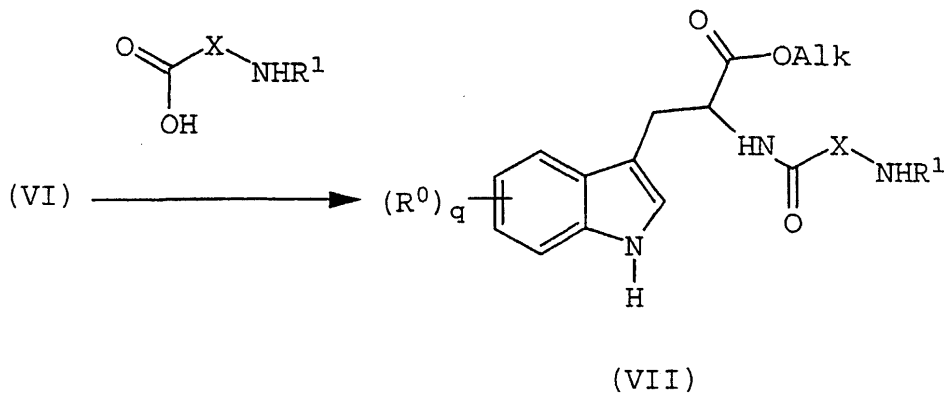
方法 B

ジケトピペラジン (I) も、典型的なペプチドカップリング条件下でアミノ酸とトリプトファンの反応によって N - アシルトリプトファンを形成する。ジケトピペラジン (I) を形成する環化は、エステルに対する分子内のアミン攻撃によって達成される。得られたピペラジンは、改良された Pictet-Spengler 条件下で (例えば、T.A. Miller et al., Bio org. Med. Chem. Lett., 8, p. 1065 (1998) 参照) アルデヒドと縮合し、 $\alpha$ -カルボリンを与える。

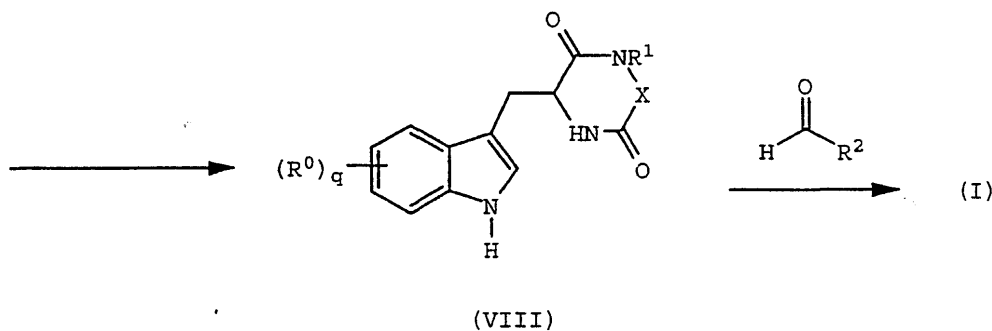
【 0 0 7 3 】

【 化 4 2 】

20



30



40

【 0 0 7 4 】

方法 C

$\alpha$ -カルボリン骨格も、W.M. Whaley et al., Org. React., VI, pp. 74-150 (1951) で示されるようにアシル化されたトリプトファンの脱水環化である Bischler-Napieralski 反応を使用して調整される。 $P_2O_5$  及び  $POCl_3$  は最も一般的な環化剤である。 $NaBH_4$  でのイミンの

50

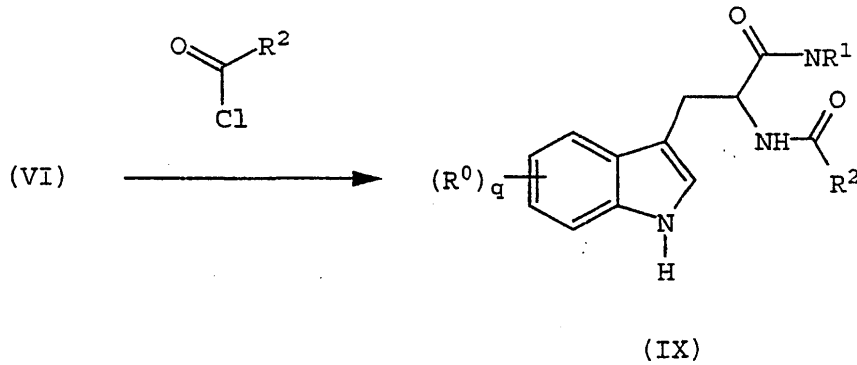
還元は、例えば 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - - カルボリンを産出する。

【 0 0 7 5 】

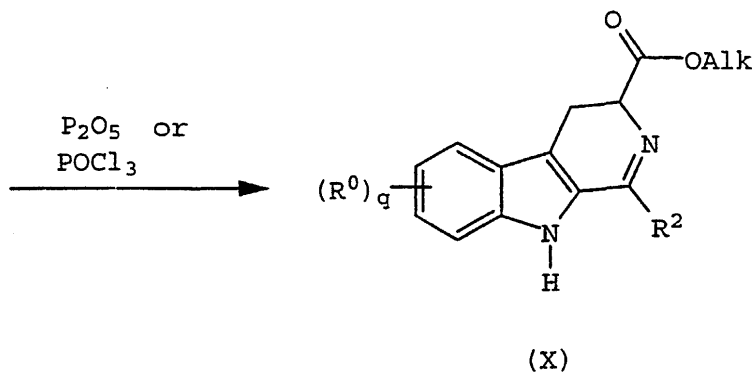
ラセミ化となることを回避する改良された方法は、最初にトリプトファンのアミンをアシル化し、例えば、Lawessonの試薬でのチオアミドへの転換に続くことを含んでいる。ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アシルとチオアミドの処理は、ハロゲン化イミニウムを提供する。下げられた温度でホウ素水素化ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ ) と粗ハロゲン化イミニウムの還元は、立体選択的に 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - - カロポリンを提供する。

【 0 0 7 6 】

【 化 4 3 】



10

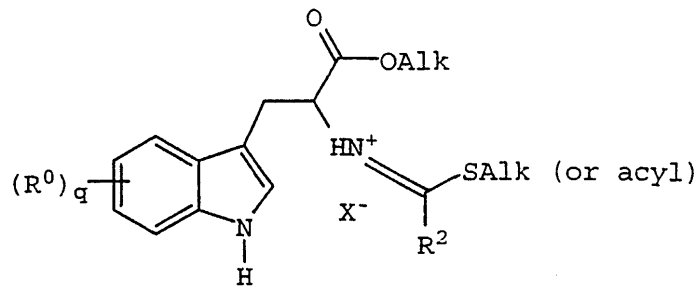


20

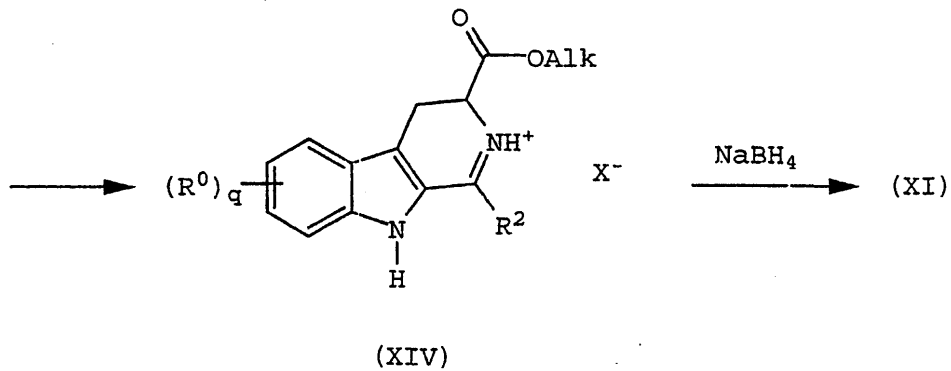
30

【 化 4 4 】

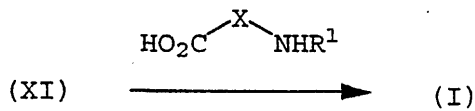




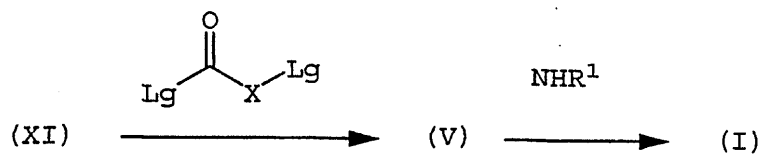
10



20



or



Lg=leaving group

30

【 0 0 7 7 】

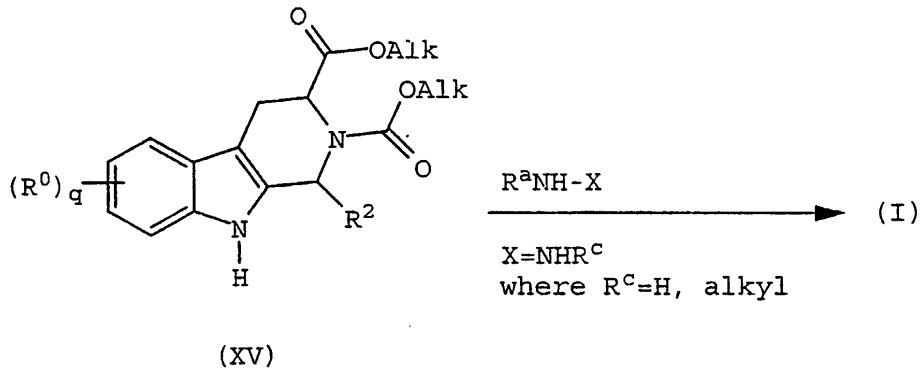
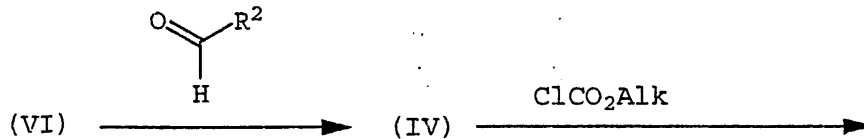
## 方法 D

さらに、 $\alpha$ -カルボリンは、クロロホルメートと処理され、2,3-ジカルボン酸ジエステルを形成する。例えば、ヒドラジンとジエステルの処理は、Xが窒素を含んでいる(K.Winterfield et al., Arch. Pharmaz, 304, 216 (1971)及びE.H. White et al., J. Org. Chem., 32, 1921 (1967)参照)とき、一般式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 7 8 】

【 化 4 7 】

40



10

20

## 【0079】

式(1)の化合物は、上記方法により、式(III)の適切な立体異性体から個々の立体異性体として、又は、式(III)の適切なラセミ化合物からラセミ混合物として調製することができる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、ラセミ化合物から、ラセミ混合物をそれらの構成立体異性体への分離について当該技術分野において公知の方法、例えば、Hypersilナフチル尿素のようなキラルカラムでのHPLC、又は、立体異性体の塩の分離を用いる分離によって調製することができる。本発明の化合物は、適切な溶媒からの結晶化、又は、その蒸発によって、溶媒分子に関して単離することができる。

## 【0080】

塩基性中心を含む式(1)の化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は通常の方法で調製することができる。例えば、遊離塩基の溶液を正味の、又は、適切な溶液中の適切な酸で処理し、得られる塩を濾過又は反応溶媒の真空下での蒸発によって単離する。薬学的に許容し得る塩基付加塩は、同様の方法で、式(1)の化合物の溶液を適切な塩基で処理することによって得ることができる。両タイプの塩は、イオン交換樹脂技術を用いて形成し、又は、相互変換することができる。したがって、本発明のさらなる側面によると、式(1)の化合物又は塩若しくは溶媒和物(例えば、水和物)を調製し、(i)塩形成、又は、(ii)溶媒和物(例えば、水和物)形成がそれに続く方法が提供される。

30

## 【0081】

以下、添付の例において、以下の略語を用いる：rt(室温)、min(分)、h(時間)、g(グラム)、mmol(ミリモル)、m.p.(融点)、eq(当量)、quant(定量)、L(リットル)、mL(ミリリットル)、 $\mu\text{L}$ (マイクロリットル)、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、Cbz(ベンジルカルバメート)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (ジクロロメタン)、 $\text{CHCl}_3$ (クロロホルム)、IPA(イソプロピルアルコール)、TFA(トリフルオロ酢酸)、EtOH(エタノール)、AcOH(酢酸)、EtOAc(酢酸エチル)、MeOH(メタノール)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (トリエチルアミン)、DMF(ジメチルホルムアミド)、EtOAc(酢酸エチル)、及び、THF(テトラヒドロフラン)。

40

## 【0082】

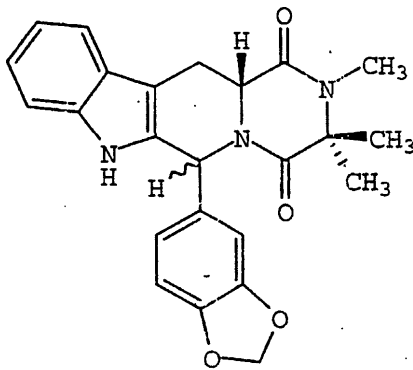
下記は、構造式(1)の化合物及びこれらいくつかの構造物への合成経路の特定の例を示す。

## 実施例1の調製

50

【 0 0 8 3 】

【 化 4 8 】



10

## 実施例 1

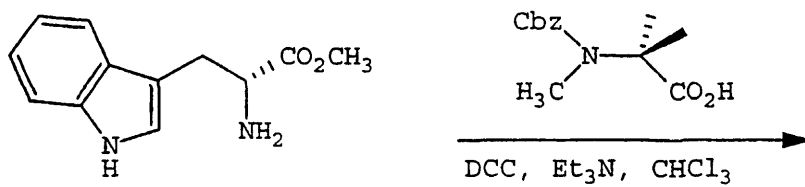
実施例1は、トリプトファンエステル(中間体1)から調整された。

実施例1を調整するために利用されたトリプトファンエステルは、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WIから商業的に入手可能である。中間体4から実施例1を提供するPictet-Spengler反応は、T.A. Miller et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 1065 (1998)、J.J. Teppe et al., J. Med. Chem., 39, 2188 (1996)、C.W. Ong et al., Aust. J. Chem., 43, 773 (1990) 及びR.H. Herbert et al., Tetrahedron Lett., 35, 5497 (1994)に示されている。

20

【 0 0 8 4 】

【 化 4 9 】

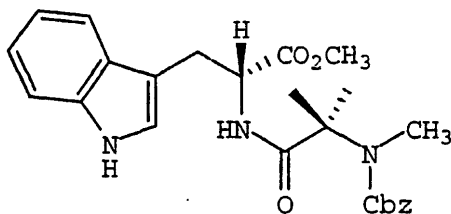


30

## 中間体 1

定量

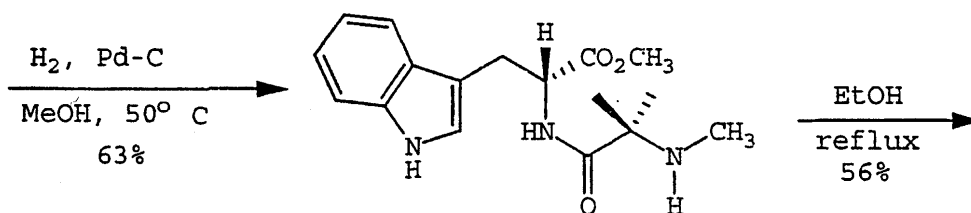
【 化 5 0 】



## 中間体 2

40

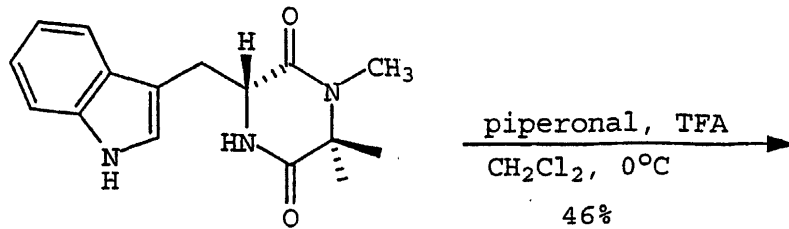
【 化 5 1 】



## 中間体 3

【 化 5 2 】

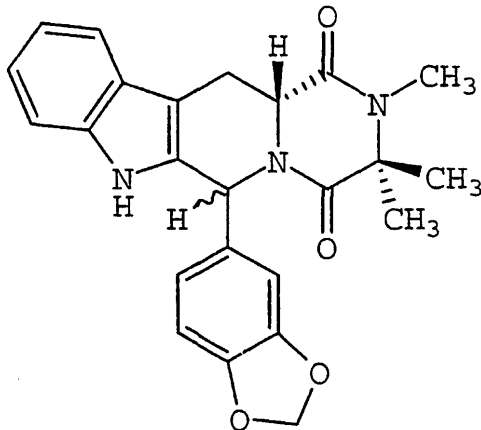
50



中間体 4

【化 5 3】

10



20

#### 実施例 1

(ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)

##### Cbzで保護されたアミド中間体 2 の調整

ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.8g、8.8 mmol)は、1つの容器中で窒素雰囲気下、0 で塩化メチレン(10ml)中でN - Cbz - N , 2 - ジメチルアラニン(2.0g、8.0 mmol)の溶液に添加された。得られた白色スラリーは、30分間、0 で攪拌された。その後、塩化メチレン(10 mL)中で中間体1(1.7g、8.0 mmol)とトリエチルアミン(1.3 mL、10 mmol)のスラリーは、5分以上かけて添加された。得られた白色スラリーは、室温にゆっくり暖められた。その後、合計6日間攪拌された。その後、スラリーは、減圧下で濾過された。そして、固体は、塩化メチレン(50 mL)で洗浄された。濾液は、減圧下で濃縮され、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって酢酸エチル/クロロホルム(1 : 9)で溶出して、精製され、黄色の油を提供し、白色半固体(3.76g、100%)としてCbzで保護されたアミド中間体 2 を提供した。: TLC  $R_f$  (1 : 4 酢酸エチル/クロロホルム) = 0 .35 ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO -  $d_6$ ) : 10.85 (s、1H)、7.76 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、7.46 (d、 $J=7.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.34 - 7.26 (m、5H)、7.12 (s、1H)、7.06 - 6.94 (m、2H)、4.88 - 4.83 (m、1H)、4.46 (q、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、3.53 (s、3H)、3.09 (t、 $J=6.5\text{Hz}$ 、2H)、2.89 (2、3H)、1.29 (s、3H)、1.23 (s、3H)ppm。

30

40

##### メチルアミン中間体 3 の調整

酢酸(10 mL)及びメタノール(50 mL)中の中間体2(3.7g、8.2mmol)の溶液は、触媒量の10%の炭素附着パラジウム(0.40g、50%wet)と処理された。そして、得られた混合物は、29時間、50 、水素雰囲気下で攪拌された。その後、反応混合物は、室温に冷却された。そして、パラジウム触媒はセライト栓を通して真空濾過によって除去された。濾液は、減圧下で濃縮され、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール/クロロホルム(1 : 9)で溶出して、精製され、黄色の油を提供し、琥珀色油 (1.65g、65%)として中間体 3 を提供した。: TLC  $R_f$  (1 : 9 メタノール/クロロホルム) = 0 .55 ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 8.17 (s、1H)、7.70 (d、 $J=7.9\text{Hz}$ 、1H)、7.59 (d、 $J=7.8\text{ Hz}$ 、2H)、7.3

50

5(d, J=7.7 Hz, 1H)、7.19 - 7.12 (m, 2H)、4.87 (q, J=5.3 Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.37 - 3.30 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、1.38 (s, 3H)、1.33 (s, 3H) ppm ; API MS m/z 318 (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>。

#### ジケトピペラジン中間体 4 の調整

エタノール(50 mL)中の中間体3(1.6g, 5.0 mmol)の懸濁液は、窒素雰囲気下で加熱され、リフラックスされた。そして、合計3日間攪拌された。溶媒は、減圧下で除去され、残留物を提供した。その残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール/クロロホルム(1:19)で溶出して、精製され、白色の泡(0.810g, 56%)としてジケトピペラジン中間体 4 を提供した。: mp 223 - 229 ; TLC R<sub>f</sub> (1:9 メタノール/クロロホルム) = 0.63 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.86 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.50 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.28(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.01 - 6.93 (m, 3H)、4.19 (s, 1H)、3.29 - 3.28 (m, 1H)、2.98 (dd, J=4.6, 14.2 Hz, 1H)、2.57 (s, 3H)、1.22 (s, 6H) ppm ; CI MS (メタン) m/z 286 (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup> ; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -26.5° (c=1.0, DMSO)。

10

#### 実施例 1 の調整

(12a, 12R) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 2 , 3 , 3 - トリメチル - 2 , 3 , 6 , 7 , 12 , 12a - ヘキサヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン

トリフルオロ酢酸(0.5 mL, 6.2 mmol)は、窒素雰囲気下、0 で塩化メチレン(10ml)中で中間体 4 (0.800g, 2.8 mmol)とピペロナル(0.505g, 3.4 mmol)の懸濁液に添加された。その後、溶液は、室温に暖められ、合計 2 2 時間攪拌された。反応混合物は、酢酸エチル(150 mL)で希釈され、飽和重炭酸ナトリウム(NaHCO<sub>3</sub>)溶液(100 mL)及び塩水(50 mL)で洗浄され、シリカゲル(5g)で処理され、その後、減圧下で溶媒は除去された。残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール/クロロホルム(1:49)で溶出して、精製され、白色粉末(0.534g, 46%, C6の 1:1 のシス体とトランス体のジアステレマー混合物)として実施例 1 を提供した。: mp 225 - 235 ; TLC R<sub>f</sub> (1:19メタノール/クロロホルム) = 0.87 ; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.08 (s, 2H)、8.37 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.46 (t, J=8.9 Hz, 2H)、7.28 (t, J=8.2 Hz, 2H)、7.02 - 6.95 (m, 4H)、6.80 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.48 (d, J=8.1 Hz, 1H)、6.15 (s, 1H)、5.98 (d, J=4.4 Hz, 2H)、4.19 (s, 2H)、3.22 (dd, J=3.9, 14.8 Hz, 2H)、3.00 - 2.89 (m, 2H)、2.70 (s, 3H)、2.62 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)、1.31 (s, 3H)、0.65 (s, 3H)、0.47 (s, 3H) ppm ; API MS m/z 418 (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H)<sup>+</sup> ; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -63.1° (C=0.50, CHCl<sub>3</sub>)。

20

30

【 0 0 8 5 】

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>について算出された分析値 : C, 69.05 ; H, 5.55 ; N, 10.07。実測 : C, 68.91 ; H, 5.56 ; N, 10.04。

【 0 0 8 6 】

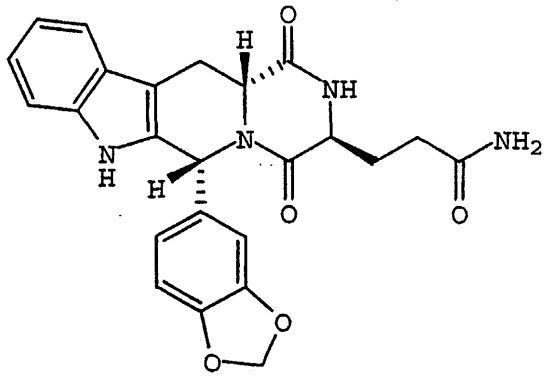
キラルHPLC分析 (Chiralcel ODカラム、250×4.6mm、保持時間=7.34分 ; 1:1イソプロパノール/ヘキサン ; 流速=0.5mL/分 ; 254nmでの検出器 ; 25 ) は、99.9%の純度を有する1つの主要ピークを示した。

40

【 0 0 8 7 】

#### 実施例 2 の調整

【 化 5 4 】



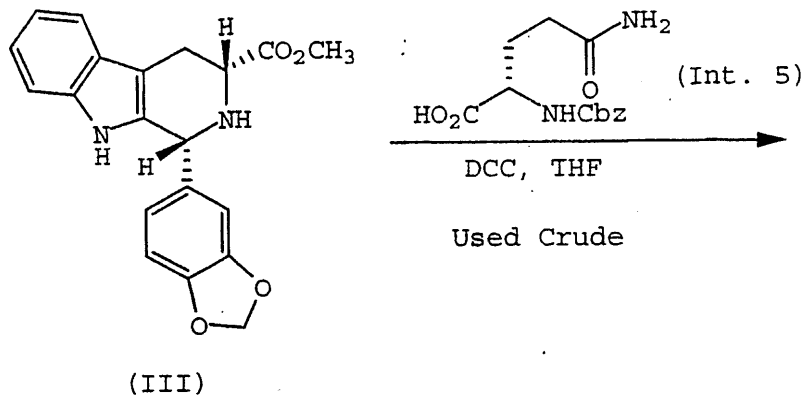
10

【0088】

実施例2は、下記に図示されるように、構造式(III)の化合物及びN-Cbz-L-グルタミンから調整された。

【0089】

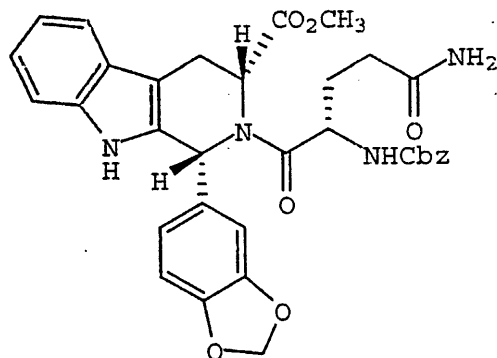
【化55】



20

(III)

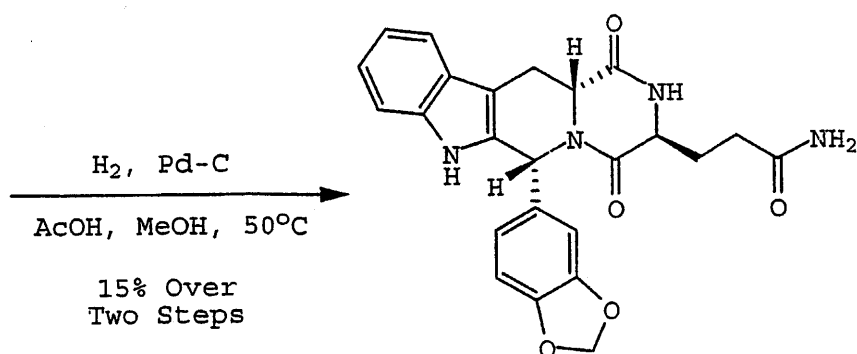
30



40

中間体6

【化56】



10

## 実施例 2

【0090】

## シス - カルボリンアミド中間体 6 の調整

一つの容器で、窒素雰囲気下、0 で THF (80 mL) 中の N - Cbz - L - グルタミン (中間体 5) (5.0g、17.8 mmol) の溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.4g、21.4 mmol) が、添加された。得られた白色スラリーは、30分間、0 で攪拌された。その後、一つの容器に、化合物 (III) (6.3g、17.8 mmol) が添加された。得られた琥珀色スラリーは、ゆっくり室温に暖められ、その後、48時間攪拌された。スラリーは、減圧下で濾過され、そして、固体は、塩化メチレン (500 mL) で洗浄された。濾液は、減圧下で濃縮され、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール/クロロホルム (1 : 9) で溶出して、一部分で精製された琥珀色の泡を提供し、オフホワイト色の泡 (4.6g) として中間体 6 を提供した。 : TLC  $R_F$  (9 : 1メタノール/クロロホルム) = 0.60。

20

## 実施例 2 の調整

3 - ( (3S, 6R, 12aR) - 6 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 12 , 12a - オクタヒドロピラジノ [ 1 ' , 2 ' : 1 , 6 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インド - 3 - イル ) プロピオナミド

メタノール (50 mL) 及び酢酸 (5 mL) 中の中間体 6 (4.6g、7.5mmol) の溶液は、触媒量の 10% の炭素付着パラジウム (500mg、50%wet) と処理された。そして、得られた混合物は、3時間、50 、水素雰囲気下で攪拌された。その後、反応混合物は室温に冷却された。そして、パラジウム触媒はセライト (10g) を通して真空濾過によって除去された。濾液は、減圧下で濃縮された。そして、残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール/クロロホルム (1 : 9) で溶出して、精製され、白色粉末 (二段階で 1.24g、15%) として実施例 2 を提供した。 : mp 78 - 82 ; TLC  $R_F$  (4 : 1クロロホルム/メタノール) = 0.58 ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、DMSO -  $d_6$ ) : 11.05 (s、1H)、8.57 (d、 $J=3.8$  Hz、1H)、7.52 (d、 $J=7.3$  Hz、1H)、7.30 (d、 $J=7.7$  Hz、1H)、7.23 (s、1H)、7.08 - 6.97 (m、2H)、6.78 (s、1H)、6.10 (s、1H)、5.92 (s、2H)、4.43 (dd、 $J=4.4$ 、11.4 Hz、1H)、3.83 - 3.80 (m、1H)、3.61 (dd、 $J=4.5$ 、15.8 Hz、1H)、3.32 (s、3H)、2.93 (dd、 $J=11.7$ 、15.8 Hz、1H)、2.17 (t、 $J=7.2$  Hz、2H)、1.94 (t、 $J=7.4$  Hz、2H) ppm ; A PI MS  $m/z$  447 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

30

40

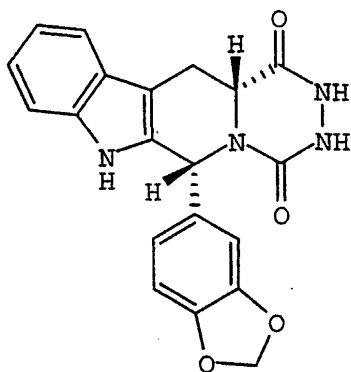
【0091】

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  について算出された分析値 : C、62.06 ; H、5.21 ; N、12.06。実測 : C、62.12 ; H、5.00 ; N、12.07。

実施例 2 類似物の相対立体化学は、一連の NOE 差実験によってシス異性体であると確認された。正の NOE は、4.45ppm の C12a のプロトンから 6.10ppm の C6 のプロトンまで増強する。正の NOE は、6.10ppm の C6 のプロトンから、4.45ppm の C12a のプロトンまで増強する。

## 実施例 3 の調整

【化 57】



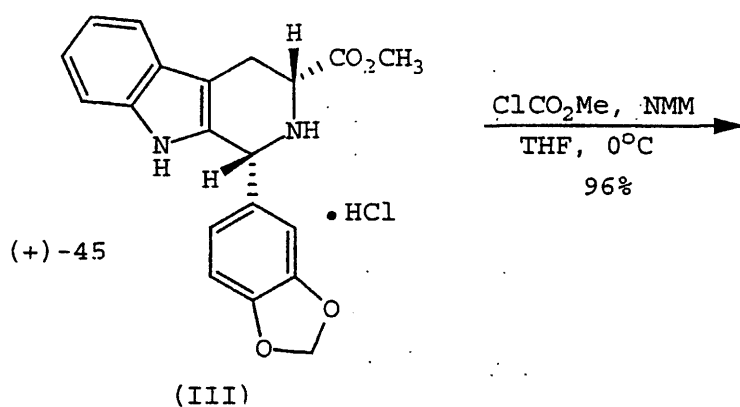
10

【0092】

実施例3は、次の合成経路によって化合物(III)の塩酸塩から調整された。実施例3の1,2,4-トリアジン-3,6-ジオンは、K. Winterfield et al., Arch. pharmaz., 304, 0.216 (1971)の方法によって調整された。

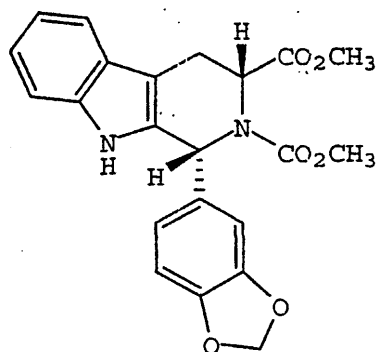
【0093】

【化58】



20

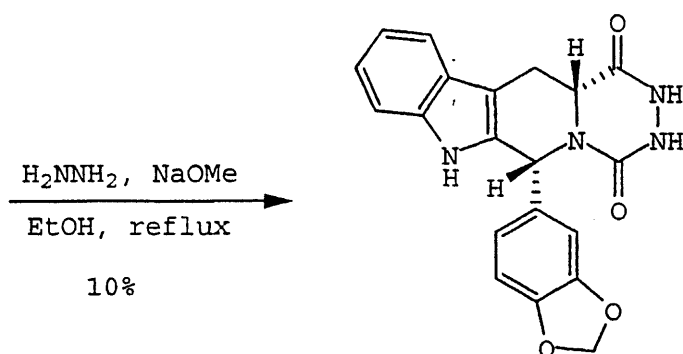
30



40

中間体7

【化59】



10

### 実施例 3

#### シス - カルボリンカルバメート中間体 7 の調整

メチルククロホルム (4.8 mL、62 mmol) が、窒素雰囲気下、0 °C で THF (150 mL) 中で化合物 (III) (20 g、52 mmol) 及び N - メチルモルフォリン (14.2 mL、129 mmol) の懸濁液に滴下により添加された。混合物は、室温にゆっくり暖められ、その後、3日間攪拌された。得られた混合物は、酢酸エチル (200 mL) で希釈され、塩水 (150 mL) で洗浄され、硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) 上で乾燥され、濾過された。その溶媒は、減圧下で除去され、琥珀色泡 (21g、96%) として、更なる精製をせずに使用にふさわしい中間体 7 を与えた。

#### 実施例 3 の調整

(5aR, 10R) - 10 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 5, 5a, 7, 8, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 7, 8, 9a, 11 - テトラベンゾ [b] フルオレン - 6, 9 - ジオン

メトオキシドナトリウム (5.2 mL、27 mmol、メタノール中 30% 溶液) は、エタノール (30 mL) 中で中間体 7 (5g、12 mmol) と無水ヒドラジン (0.5 mL、15 mmol) の混合物に滴下により添加された。混合物は、27時間、窒素雰囲気下、リフラックスしながら加熱された。懸濁液は、室温に冷却された。そして、オレンジ色固体は真空濾過によって除去された。その有機層は、減圧下で濃縮され、オレンジ色泡を得た。そのオレンジ色泡は、C - 18 のシリカゲルのリバースフェーズフラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール / 水 (1 : 2) で溶出して、精製され、オレンジ色油として粗生成物を提供した。その油は、さらに、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってメタノール / クロロホルム (1 : 4) で溶出して、精製され、黄色粉末 (0.465g、10%) として実施例 3 を提供した。: mp 188 - 194 °C ; TLC R<sub>F</sub> (1 : 4 メタノール / クロロホルム) = 0.37 ; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O) : 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.42 (t, J = 8.6 Hz, 1H)、7.30 - 7.23 (m, 2H)、7.00 (s, 1H)、6.23 - 6.83 (m, 1H)、6.04 (d, J = 11.1 Hz, 2H)、5.73 (s, 1H)、4.18 (dd, J = 7.0, 11.5 Hz, 1H)、3.51 (dd, J = 5.0, 11.4 Hz, 1H)、3.22 (t, J = 15.3 Hz, 1H) ppm ; API MS m/z 377 (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H)<sup>+</sup> ; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +44.7° (C = 0.5, メタノール)。

#### 【0094】

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O について算出された分析値 : C, 63.07 ; H, 4.37 ; N, 14.71。実測 : C, 63.06 ; H, 4.30 ; N, 14.71。

実施例 3 の相対立体化学は、一連の NOE 差実験によってシス異性体であると確認された。正の NOE は、3.57ppm の C12a のプロトンから 5.73ppm の C6 のプロトンまで増強する。ある正の NOE は、5.73ppm の C6 のプロトンから、3.57ppm の C12a のプロトンまで増強する。

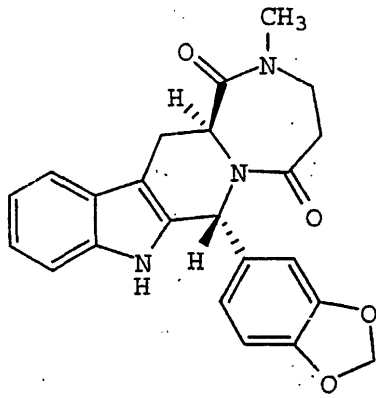
#### 実施例 4 の調整

#### 【化 60】

20

30

40



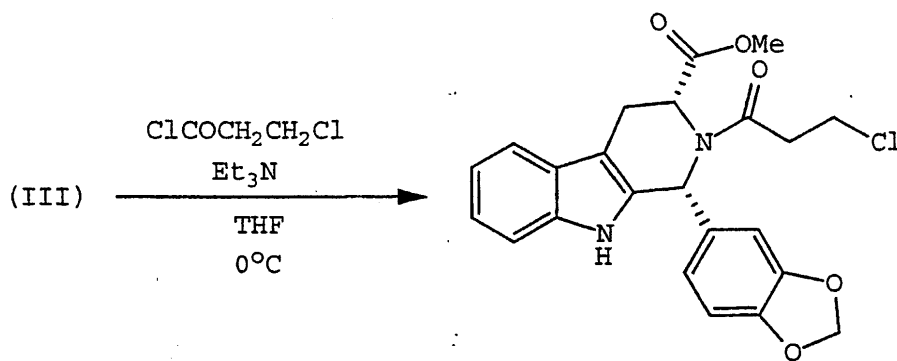
10

【0095】

実施例4の化合物は、以下の反応経路によって化合物(III)から調整された。

【0096】

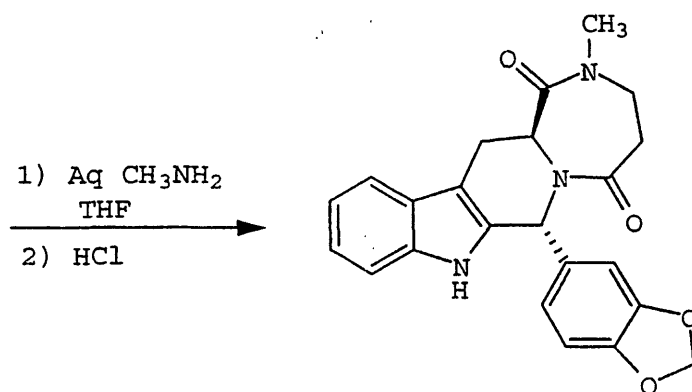
【化61】



20

中間体 8

【化62】



30

実施例 4

40

(+) - シス - 3 - クロロプロピオニル - - カルボリン中間体 8 の調整

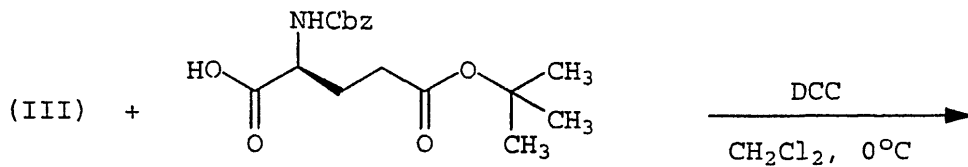
THF(100 mL)及び水(25 mL)中の化合物(III)(6.00g、15.5 mmol)及びトリエチルアミン(6.5 mL、46.5 mmol)の混合物に、3-クロロ-プロピオニル塩化物(1.9 mL、20.2 mmol)は、窒素雰囲気下、0 で滴下により添加された。得られた混合物は、室温に暖められ、そして、1.5時間撹拌された。その反応は、1NのHCl(40 mL)で停止され、そして、濃縮して、THFを除去した。残留物は、酢酸エチル(200 mL)で希釈され、その後、層分離された。有機層は、1NのHCl(50 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)、及び、飽和塩化ナトリウム(NaCl)(50 mL)で洗浄され、その後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥された。真空中の濾過及び濃縮は、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0-5% 酢酸エチル/塩化メチレン)によって精製された油を与えた。その生成物は、青白い黄色泡2.30g(33.6%)として得られた。: TLC R<sub>F</sub> (90

50

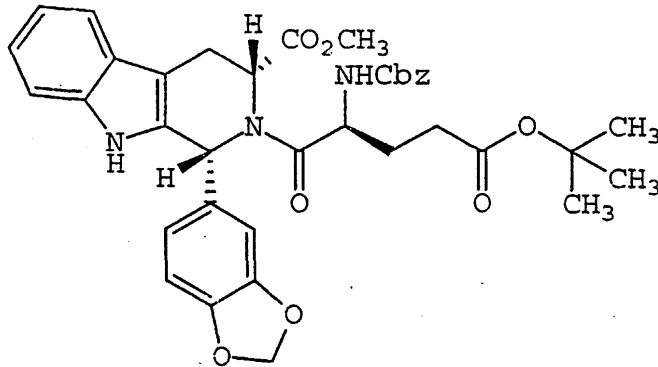


【 0 0 9 9 】

【 化 6 4 】



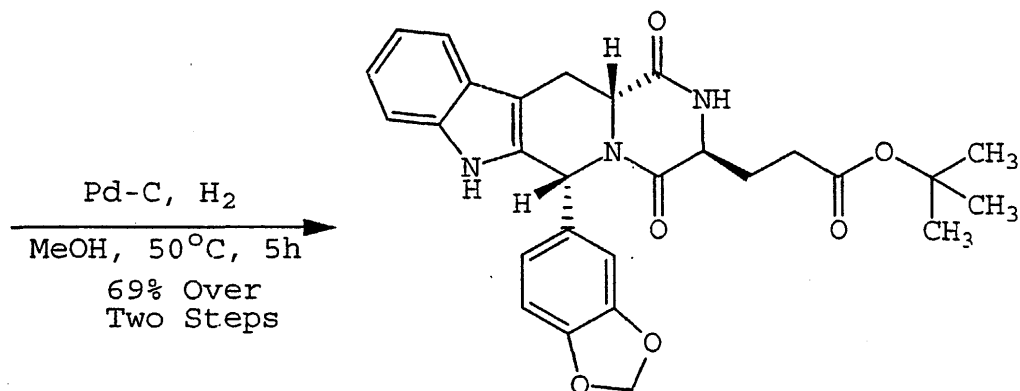
10



20

中間体 9

【 化 6 5 】



30

実施例 5

中間体 9 の調整

1つの容器で、0 で塩化メチレン(30 mL)中のL-Cbz-Y-tert-ブチルグルタミン酸(5.0g、14.8 mmol)の溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.09g、15 mmol)が、添加された。得られた白色スラリーは、30分間、0 で攪拌され、その後、化合物(III)が添加された。得られた黄色スラリーは、室温にゆっくり暖められ、合計18時間攪拌された。スラリーは、減圧下で濾過された。そして、固体は、塩化メチレン(5 x 10 mL)で洗浄された。濾液は、減圧下で濃縮された。そして、残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって塩化メチレン/酢酸エチル(3:1)で溶出して、精製され、更なる精製なしに使用される黄色固体(8.3g)として粗中間体9(少量のジシクロヘキシルカルボジイミドを含んでいる)を提供した。: TLC  $R_f$  (4:1 塩化メチレン/酢酸エチル) = 0.91。

40

実施例 5 の調整

3 - ( ( 3S, 6R, 12aR ) - 6 - ベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a - オクタヒドロピラジノ [ 1', 2' : 1, 6 ] ピリド [ 3, 4 - b ] インドール - 3 - イル - プロピオン酸 tert - ブチルエステル

50

中間体9は、メタノール(100 mL)に溶解され、触媒量の5%の炭素附着パラジウム(0.50g、約50% wet)で処理された。混合物は、6時間、50℃、水素雰囲気下で攪拌され、その後、パラジウム触媒は、メタノール(100 mL)で溶出して、セラライト栓を通して、真空濾過によって除去された。濾液は、減圧下で濃縮された。そして、残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって塩化メチレン/酢酸エチル(4:1)で溶出して、白色固体(5.1g、二段階で69%)として実施例5を提供した。この生成物の少量のロットは、-10℃で塩化メチレンでの再結晶によってさらに精製された。mp 222 - 227℃; TLC R<sub>F</sub>(4:1 塩化メチレン/酢酸エチル) = 0.40; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.74 (bs, 1H)、7.65 - 7.56 (m, 1H)、7.30 - 7.10 (m, 3H)、6.90 - 6.83 (m, 1H)、6.75 - 6.67 (m, 2H)、6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、5.19 (s, 1H)、5.89 (s, 1H)、5.86 (s, 1H)、4.41 (dd, J = 5.7 Hz, 4.1 Hz, 1H)、4.10 - 4.02 (m, 1H)、3.76 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H)、3.30 - 3.17 (m, 1H)、2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H)、2.28 - 2.00 (m, 2H)、1.44 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.8、168.7、167.9、147.9、136.5、135.6、132.9、126.3、122.6、120.6、120.2、118.6、111.2、108.3、107.3、106.3、101.2、81.2、57.2、55.4、55.2、31.3、29.4、28.1、28.8 ppm; API MS m/z 504 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> + H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +31.3° (C = 1.0、クロロホルム)。

【0100】

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>について算出された分析値: C、66.79; H、5.80; N、8.34。実測: C、66.27; H、5.74; N、8.30。

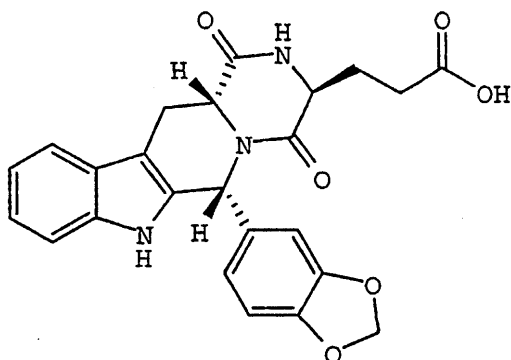
実施例5の相対立体化学は、NOE差実験(DMSO-d<sub>6</sub>)によってシス異性体であると確認された。正のNOEは、4.40ppmのC12aのプロトンから6.05ppmのC6のプロトンまで(1.3%)及び3.45ppmのC12のプロトン(3.3%)で増強する。

上述した方法によるHPLC分析は、99.1%の純度の1つの主なピークを示した。

#### 実施例6の調整

3-( (3S, 6R, 12aR) - 6 - ベンゾ[1,3]ジオキサソール - 5 - イル - 1,4 - ジオキソ - 1,2,3,4,6,7,12,12a - オクタヒドロピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール - 3 - イル) - プロピオン酸

【化66】

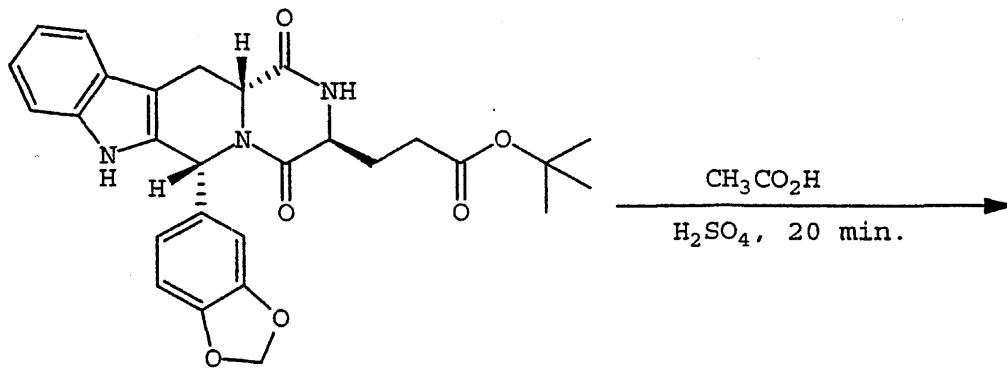


【0101】

実施例6は以下の反応によって実施例5から調整された。

【0102】

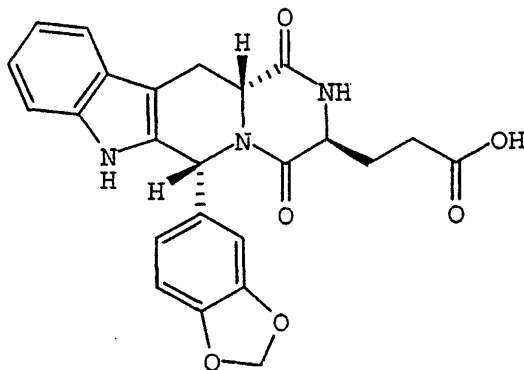
【化67】



10

## 実施例 5

【化 6 8】



20

## 実施例 6

酢酸 (11 mL) 中の実施例 5 (1.13g、2.25 mmol) の混合物に、濃硫酸 (0.30 mL) が滴下により添加された。得られた紫色溶液は、30 分間、室温で攪拌され、その後、水 (50 mL) が添加された。得られた白色スラリーは、30 分間、室温で攪拌された。固体は、真空濾過で収集され、そして、固体残留物は、酢酸及び水 (2:1、50 mL) の 70 の混合物で溶解された。その後、黄色溶液は、室温に冷却され、その後、付加水 (50 mL) が添加された。固体は、真空濾過によって収集され、一晩、70 で真空オーブンで乾燥され、白色固体 (188mg) として実施例 6 を生成した。その後、濾液は、酢酸エチルで抽出され、実施例 6 付加物 (550mg、合計収率 74%) を産出した。: mp 221 - 231 ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz、DMSO -  $d_6$ ) : 11.05 (s、1H)、8.62 (d、 $J=3.8$  Hz、1H)、7.52 (d、 $J=7.4$  Hz、1H)、7.29 (d、 $J=7.4$  Hz、1H)、7.12 - 6.92 (m、2H)、6.88 (s、1H)、6.78 (s、2H)、6.09 (s、1H)、5.92 (s、2H)、4.44 (dd、 $J=5.7$ 、4.4 Hz、1H)、3.92 - 3.79 (m、1H)、3.58 - 3.42 (m、1H)、3.02 - 2.88 (m、1H)、2.35 (t、 $J=7.3$  Hz、2H)、2.05 - 1.82 (m、2H) ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125MHz、DMSO -  $d_6$ ) : 173.7、168.7、167.7、147.0、146.0、137.2、136.1、134.1、125.7、121.1、119.0、118.8、118.0、111.2、108.0、106.8、104.5、100.8、55.5、54.6、54.3、29.6、28.4、22.9 ppm ; API MS  $m/z$  448 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$ )<sup>+</sup> ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6$  9.17° (C=0.5、DMSO)。

30

40

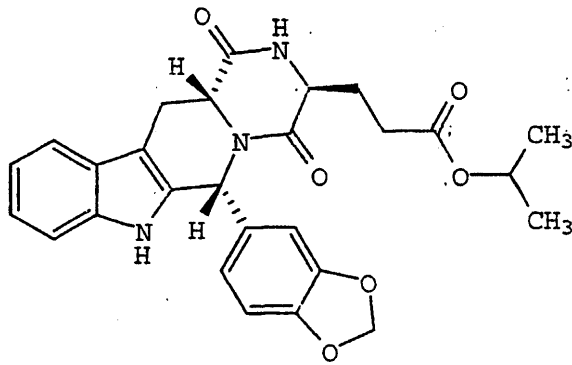
【 0 1 0 3】

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  について算出された分析値 : C、62.64 ; H、4.76 ; N、9.13。実測 : C、62.55 ; H、4.82 ; N、9.00。

## 実施例 7 の調整

3 - ( (3S, 6R, 12aR) - 6 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 1, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a - オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - イル ) - プロピオン酸イソプロピルエステル

【化 6 9】



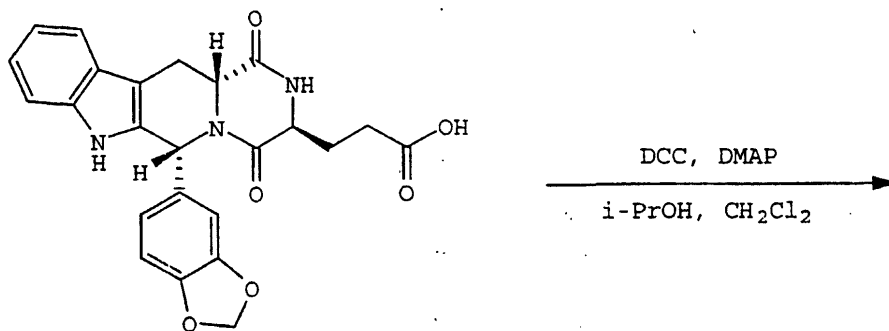
10

【0104】

実施例7は以下の反応によって実施例6から調整された。

【0105】

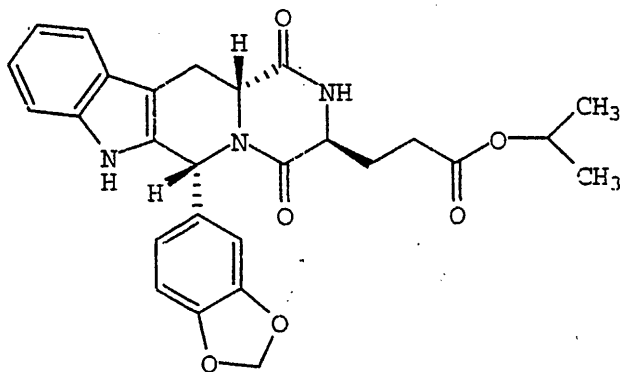
【化70】



20

実施例6

【化71】



30

実施例7

イソプロパノール(1.0 mL、13.10 mmol)及び塩化メチレン(10 mL)中で、実施例6(558mg、1.25 mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP、60mg、0.49 mmol)の溶液に、一つの容器で、窒素雰囲気下、0 で、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC、409mg、1.99 mmol)は添加された。得られた白色スラリーは、2日室温で撹拌された。白色スラリーは、減圧下で濾過された。その後、固体は塩化メチレン(3 x 10mL)で洗浄された。濾液は減圧下で濃縮された。そして、残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって塩化メチレン/酢酸エチル(4:1)で溶出して、精製され、残余のジシクロヘキシルカルボジイミドを含んでいる実施例7(450 mg)を提供した。この固体は塩化メチレン(4 mL)に溶解された。そして、溶液は-10 で一晩放置された。形成された白色結晶は、真空下、冷却された漏斗によって素早く濾過された。固体は冷却された塩化メチレン(2 x 1 mL)で洗浄された。その後、24時間、60 で真空オーブンの中で乾燥され、白色固体(186mg、30%)とし

40

50

て実施例7を提供した。： TLC  $R_F$  (4 : 1 塩化メチレン / 酢酸エチル) = 0.31 ;  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO -  $d_6$ ) : 11.05 (s, 1H)、8.60 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H)、7.53 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、7.30 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、7.12 - 6.93 (m, 2H)、6.87 (s, 1H)、6.78 (s, 2H)、6.09 (s, 1H)、5.92 (s, 2H)、4.87 (sep,  $J=6.2$  Hz, 1H)、4.44 (dd,  $J=5.7$ 、4.4 Hz, 1H)、3.90 - 3.79 (m, 1H)、3.55 - 3.47 (m, 1H)、3.02 - 2.87 (m, 1H)、2.45 - 2.30 (m, 2H)、2.03 - 1.87 (m, 2H)、1.22 - 1.05 (m, 6H) ;  $^{13}C$  NMR (125MHz, DMSO -  $d_6$ ) : 171.6、168.5、167.7、147.0、146.0、137.2、136.1、134.1、125.7、121.1、119.0、118.8、118.0、111.2、108.0、106.8、104.5、100.8、67.1、55.6、54.6、54.3、29.8、28.4、22.9、21.6ppm ; API MS  $m/z$  491 ( $C_{27}H_{27}N_3O_6 + H$ )<sup>+</sup> ; [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +47.3° (C=0.5、クロロホルム)。

10

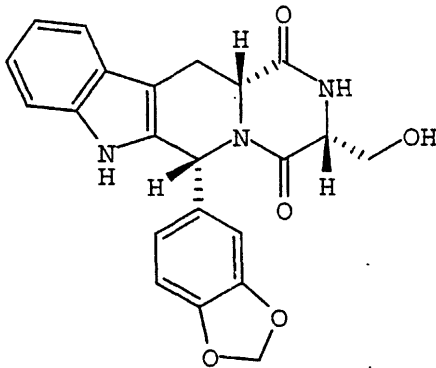
## 【0106】

$C_{27}H_{27}N_3O_6$  について算出された分析値 : C、66.25 ; H、5.56 ; N、8.58。実測 : C、65.85 ; H、5.63 ; N、8.54。

相対立体化学は、NOE差実験によってシス異性体であると確認された。正のNOEは、4.44ppmのC12aのプロトンから6.09ppmのC6のプロトンまで(1.8%)及び3.50ppmのC12のプロトン(2.7%)で増強する。

実施例8の調整

## 【化72】



20

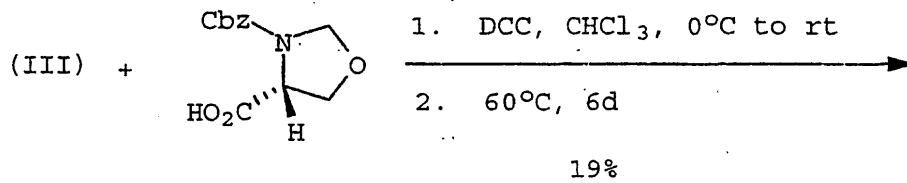
## 【0107】

実施例8の化合物は、以下の合成経路で示されるような化合物(III)及びN - Cbz - (R) - (+) - オキサゾリジンカルボン酸から調整された。

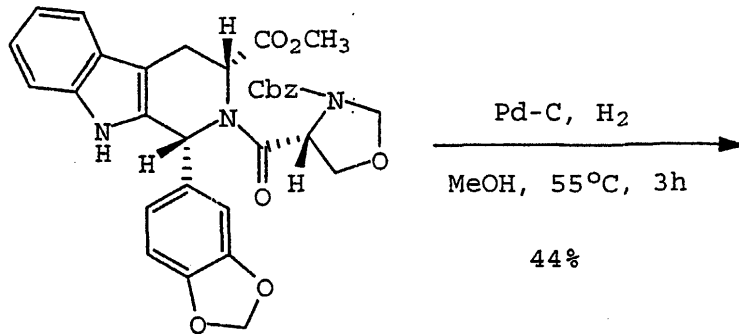
## 【0108】

## 【化73】

30

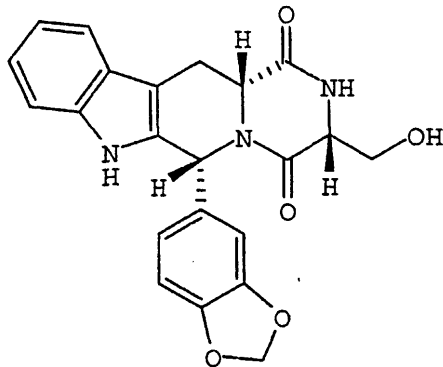


10



20

中間体 10  
【化 7 4】



30

#### 実施例 8

##### 中間体 10 の調整

クロロホルム (20 mL) 中の Cbz - (R) - (+) - オキサゾリジンカルボン酸 (1.3g, 5.1 mmol) の溶液に、一つの容器で、0 で、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.1g, 5.3 mmol) は添加された。得られた白色スラリーは 30 分間、0 で攪拌された。その後、化合物 (III) (1.7g, 5.0 mmol) は混合物に添加された。

40

得られた黄色スラリーは、室温で暖められた。その後、スラリーは 6 日間 60 で加熱された。その後、溶液は室温で冷却され、スラリー体積を 3 分の 1 へと減圧下で濃縮された。そして、生成した固体は真空濾過によって除去された。濾液は減圧下で濃縮された。そして、残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって塩化メチレン / アセトン (1 : 0 ~ 32 : 1) で溶出して、精製され、無色の固体 (0.56 g, 19%) として中間体 10 を提供した。

: TLC R<sub>F</sub> (32 : 1 塩化メチル / アセトン) = 0.34。

##### 実施例 8 の調整

(3R, 6R, 12aR) - 6 - ベンゾ [1, 3] ジオキソ - 5 - イル - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン

50

メタノール(50 mL)及び酢酸(15 mL)中で中間体9(0.55g、0.95 mmol)は、触媒量の10%炭素  
 附着パラジウム(0.08g、約10% wet)と処理された。混合物は、3時間、55℃、水素雰囲気  
 下で攪拌された。その後、パラジウム触媒は、メタノールで溶出して、セライト栓を通し  
 て真空濾過によって除去された。濾液は、減圧下で、濃縮され、フラッシュカラムクロマ  
 トグラフィーによって塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール(9:1:0.5)で溶出して、  
 精製され、黄色油を提供し、白色泡状固体(0.17 g、44%)として実施例8を産出した。 : mp  
 194 - 200℃ ; TLC  $R_F$  (8:1:0.5 塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール) = 0.43;  $^1\text{H}$   
 NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.87 (s, 1H)、7.58 (d, J=6.6 Hz, 1H)、7.29 - 7.25 (m  
 、2H)、7.20 - 7.12 (m, 2H)、6.82 (m, 1H)、6.73 - 6.64 (m, 3H)、6.16 (s, 1H)、  
 5.86 (d, J=5.7 Hz, 2H)、4.39 - 4.33 (m, 1H)、4.15 - 4.12 (m, 1H)、4.02 - 3.90 (m, 2H)、  
 3.75 - 3.69 (m, 1H)、3.28 - 3.19 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 16  
 8.7、148.6、147.3、136.7、135.6、132.9、126.5、122.8、120.4、120.1、118.8、111.4  
 、108.6、107.1、106.4、101.3、62.9、56.9、56.4、55.6、22.3ppm ; CI MS (メタン) m  
 /z 406 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$ )<sup>+</sup> ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58.7^\circ$  (C=0.15、メタノール)。

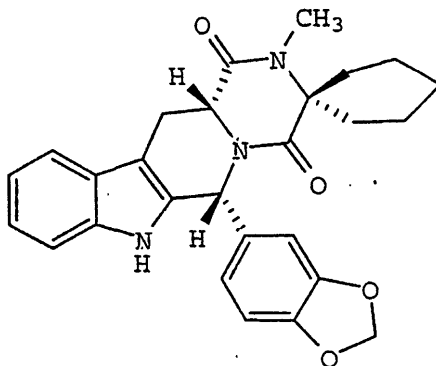
【0109】

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ について算出された分析値 : C、63.08 ; H、4.93 ; N、10.03。実測 :  
 C、63.17 ; H、4.90 ; N、9.79。

【0110】

#### 実施例9の調整

【化75】

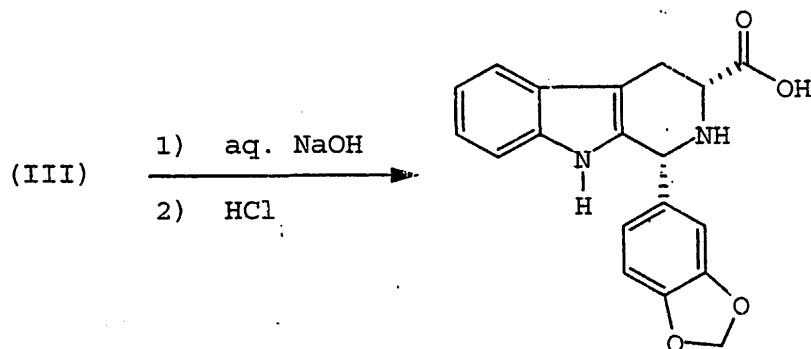


【0111】

実施例9の化合物は、次の合成経路によって、調整される。

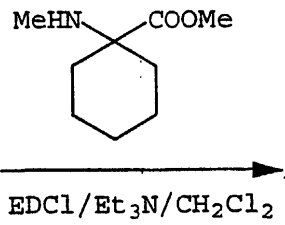
【0112】

【化76】



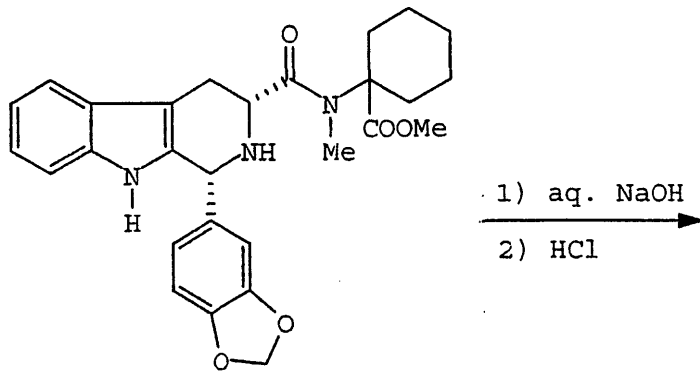
中間体11

【化77】



10

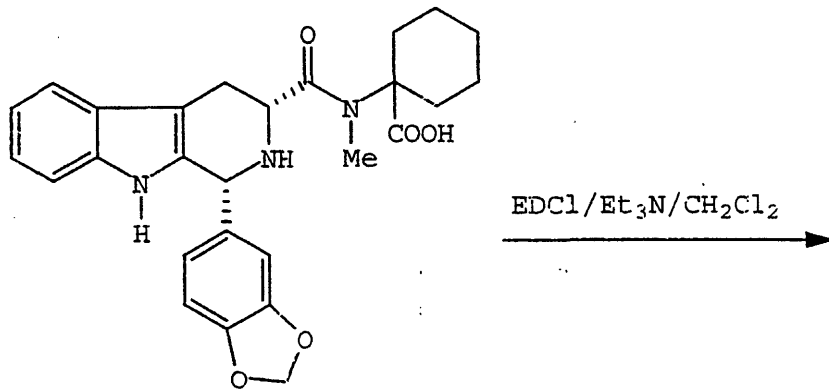
【化78】



20

中間体12

【化79】

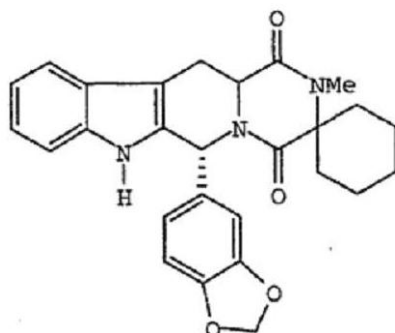


30

中間体13

【0113】

【化80】



40

実施例9

50

以下の実施例 10 - 37 は、実施例 1 - 9 と類似の方法によって調整された。

【表 1】

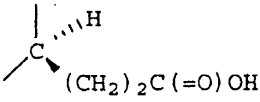
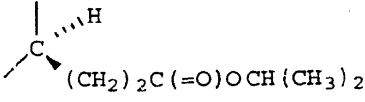
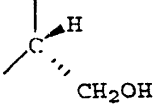
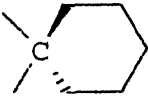
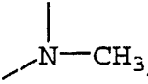
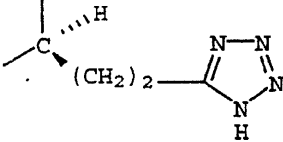
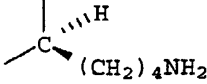
Example	X	R <sup>2</sup> 1)	R <sup>1</sup>
1		1	CH <sub>3</sub>
2		1	H
3		1	H
4		1	CH <sub>3</sub>
5		1	H

10

20

30

【表 2】

Example	X	R <sup>2</sup> 1)	R <sup>1</sup>
6		1	H
7		1	H
8		1	H
9		1	CH <sub>3</sub>
10		1	CH <sub>3</sub>
11		1	H
12		1	H

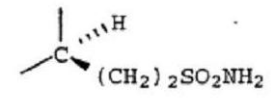
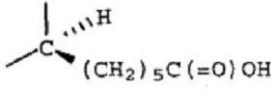
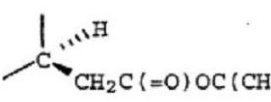
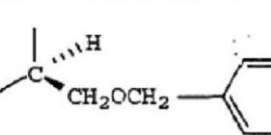
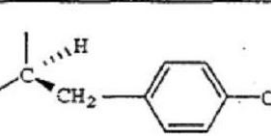
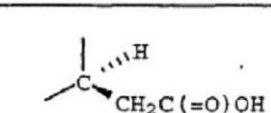
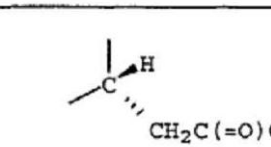
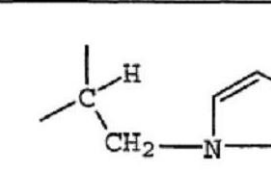
10

20

30

40

【表 3】

Example	X	R <sup>2</sup> 1)	R <sup>1</sup>
13		1	H
14		1	CH <sub>3</sub>
15		1	H
16		1	H
17		1	CH <sub>3</sub>
18		1	H
19		1	H
20		1	H

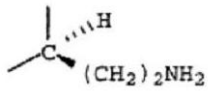
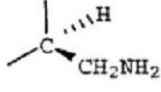
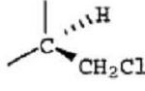
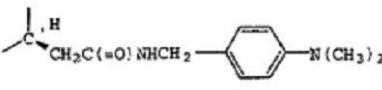
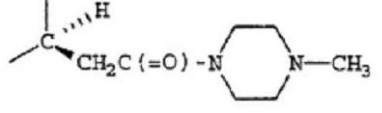
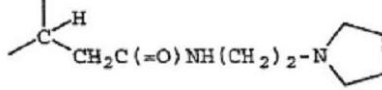
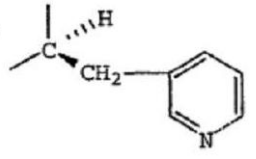
【表 4】

10

20

30

40

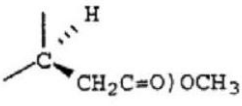
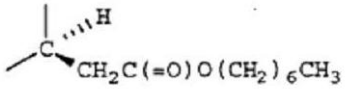
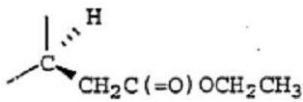
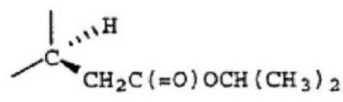
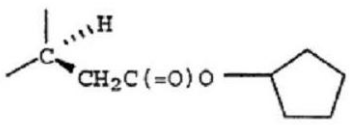
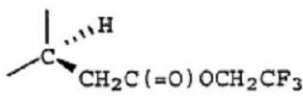
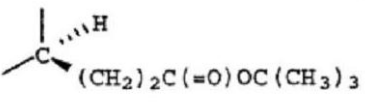
Example	X	R <sup>2</sup> 2)	R <sup>1</sup>
21		1	H
22		1	H
23		1	H
24		1	H
25		1	H
26		1	H
27		1	H

【表 5】

10

20

30

Example	X	R <sup>2</sup> 1)	R <sup>1</sup>
28		1	H
29		1	H
30		1	H
31		1	H
32		1	H
33		1	H
34		1	H

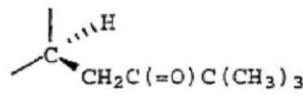
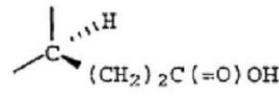
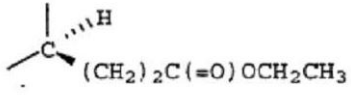
【表 6】

10

20

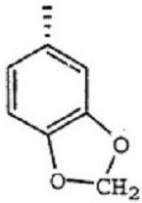
30

40

Example	X	R <sup>2</sup> 1)	R <sup>1</sup>
35		1	H
36		1	H
37		1	H

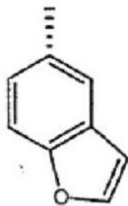
1) R<sup>2</sup> において指示 1 は

【化 8 1】



であり、指示 2 は、

【化 8 2】



である。

【0114】

本発明の化合物は経口投与用の錠剤に処方することができる。例えば、式(1)の化合物を、WO 96/38131(参照することによりここに組み込まれる)に記載される共沈殿法によってポリマー性担体との分散物に形成することができる。この共沈殿分散物を賦形剤と配合した後、任意にフィルムコーティングされる錠剤に圧縮することができる。

【0115】

構造式(1)の化合物を、PDE5を阻害する能力について試験した。PDE5の活性を阻害する化合物の能力はその化合物のIC<sub>50</sub>値、すなわち、酵素活性の50%阻害に必要な阻害剤の濃度に関連する。組換えヒトPDE5を用いて構造式(1)の化合物のIC<sub>50</sub>値を決定した。

【0116】

本発明の化合物は、典型的には、組換えヒトPDE5に対して約50 μM未満、好ましくは約25 μM未満、より好ましくは約15 μM未満のIC<sub>50</sub>値を示す。本発明の化合物は、典型的には、組換えヒトPDE5に対して約1 μM未満、しばしば約0.05 μM未満のIC<sub>50</sub>値を示す。本発明の

10

20

30

40

50

完全な利点を達成するには、本発明のPDE5阻害剤は約0.1nM～約15 $\mu$ MのIC<sub>50</sub>を有する。

#### 【0117】

組換えヒトPDEsの産生及びIC<sub>50</sub>の決定は当該技術分野において公知の方法によって達成することができる。例示的な方法を以下に説明する：

#### ヒトPDEsの発現

##### サッカロミセス・セレビスエ (Saccharomyces cerevisiae) (酵母) における発現

ヒトPDE1B、PDE2、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE5、及び、PDE7の組換え産生は、Price et al., Methods in Enzymology, 185, pp. 308 - 318 (1990) に記載される基本ADH2プラスミドから誘導され、組み込まれた酵母ADH2プロモーター及びターミネーター配列、並びに、サッカロミセス・セレビスエ宿主が1998年8月31日にバージニア州Manassaのアメリカン・タイプ・カルチャ・コレクションに受付番号ATCC 74465で寄託されたプロテアーゼ欠失株BJ2-54である酵母形質転換ベクターを用いたことを除いて、米国特許第5,702,936号(参照することによりここに組み込まれる)の実施例7に記載されるものと同様に行った。形質転換された宿主細胞を、痕跡量の金属及びビタミンを含有する2X SC-leu培地、pH6.2で成長させた。24時間後、YEP培地含有グリセロールを2X YET/3%グリセロールの最終濃度まで添加した。約24時間後、細胞を回収して洗浄し-70 で保存した。

##### ヒトホスホジエステラーゼの調製

##### ホスホジエステラーゼ活性の決定

調製品のホスホジエステラーゼ活性は以下のように決定した。木炭分離技術を用いるPDEアッセイを、本質的にはLoughneyら(1996)に記載される通りに行った。このアッセイにおいては、PDE活性が、存在するPDE活性の量に比例して[32P]cAMP又は[32P]cGMPを対応する[32P]5'-AMP又は[32P]5'-GMPに変換する。次に、[32P]5'-AMP又は[32P]5'-GMPを、ヘビ毒5'-ヌクレオチダーゼの作用によって遊離[32P]リン酸及び非標識アデノシン又はグアノシンに定量的に変換した。したがって、遊離される[32P]リン酸の量は酵素活性に比例する。アッセイは、30 で、40mMトリスHCl(pH8.0)、1 $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>、5mM MgCl<sub>2</sub>、及び、0.1mg/mLウシ血清アルブミン(BSA)(最終濃度)を含有する100 $\mu$ L反応混合物中で行った。PDE酵素は基質の総加水分解の<30%を生じる量で存在していた(線形アッセイ条件)。アッセイは基質(1mM[32P]cAMP又はcGMP)を添加することによって開始し、その混合物を12分間インキュベートした。次に、75 $\mu$ gのクロタルス・アトロックス(Crotalus atrox)ヘビ毒を添加し、インキュベーションを3分間継続した(合計15分)。200 $\mu$ Lの活性炭(0.1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、pH4中の25mg/mL懸濁液)を添加することによって反応を停止させた。遠心(750 $\times$ gで3分間)して木炭を沈降させた後、シンチレーションカウンターにおける放射能決定のために上清の試料を取り、PDE活性を算出した。

##### S.セレビスエからのPDE5の精製

細胞ペレット(29g)を、氷上で、等容積の溶解バッファ(25mMトリスHCl、pH8、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.25mM DTT、1mMベンズアミジン、及び、10 $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>)を用いて解凍した。細胞を、Microfluidizer(登録商標)(Microfluidics Corp.)において、窒素を20,000psiで用いて溶解した。溶解物を遠心し、0.45 $\mu$ M使い捨てフィルタを通して濾過した。その濾液を、Q SEPHAROSE Fast-Flowの150mLカラム(Pharmacia)に適用した。カラムを1.5容積のバッファA(20mMビス-トリスプロパン、pH6.8、1mM MgCl<sub>2</sub>、0.25mM DTT、10 $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>)で洗浄し、バッファA中の125mM NaClの段階的勾配、次いでバッファA中の125-1000mM NaClの直線勾配で溶出した。直線勾配からの活性画分をバッファB(20mMビス-トリスプロパン(pH6.8)、1mM MgCl<sub>2</sub>、0.25mM DTT、10 $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>、及び250mM KCl)中で180mLヒドロキシアパタイトカラムに適用した。積載後、カラムを2容積のバッファBで洗浄し、バッファB中の0-125mMリン酸カリウムの直線勾配で溶出した。活性画分をプールし、60%硫酸アンモニウムで沈殿させ、バッファC(20mMビス-トリスプロパン、pH6.8、125mM NaCl、0.5mM DTT、及び、10 $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>)に再懸濁させた。そのプールをSEPHACRYL(登録商標)S-300 HRの140mLカラムに適用し、バッファCで溶出した。活性画分を50%グリセロールまで希釈し、-20 で保存した。

## 【0118】

得られた調製品はSDS-PAGEで約85%の純度であった。これらの調製品は、タンパク質ミリグラム当たり毎分約3  $\mu\text{mol}$  cGMPの加水分解の特異的活性を有していた。

cGMP - PDEに対する阻害効果

本発明の化合物のcGMP - PDE活性を、Wells et al., Biochim. Biophys. Acta, 384, 430 (1975) から適合させた1工程アッセイを用いて測定した。反応媒体は50mMトリス - HCl、pH7.5、5mM酢酸マグネシウム、250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  5' - ヌクレオチダーゼ、1mM EGTA、及び、0.15  $\mu\text{M}$  8 - [ $\text{H}^3$ ] - cGMPを含んでいた。他に指示されない限り、用いた酵素はヒト組換えPDE5 (ICOS Corp., Bothell, Washington) であった。

## 【0119】

本発明の化合物を、アッセイにおいて最終的に2%で存在するようにDMSOに溶解した。インキュベーション時間は30分であり、その間、総基質変換は30%を超えなかった。

## 【0120】

試験した化合物の $\text{IC}_{50}$ 値を、典型的には10nM ~ 10  $\mu\text{M}$ の範囲の濃度を用いる濃度 - 応答曲線から決定した。標準方法論を用いる他のPDE酵素に対する試験は、本発明の化合物がcGMP特異的PDE酵素に対して選択的であることを示した。

生物学的データ

本発明による化合物は、典型的には、500nM未満 (例えば、0.5  $\mu\text{M}$ ) の $\text{IC}_{50}$ 値を示すことが見出された。本発明の代表的な化合物であるイン・ビトロ試験データは、以下の表のようになる。

## 【表7】

10

20

Table 1: In vitro Results	
Example	PDE5 IC <sub>50</sub> (nM)
1	161.0
2	1.2
3	113.0
4	593.0
5	0.6
6	1.0
7	0.2
8	28.0
12	0.03
15	8.6
16	9.5
18	9.2
19	20
20	600
21	420
22	80
23	10
24	90
25	80
26	50
27	90
28	10
29	30
30	8.6
31	7.8
32	7.0
33	9.0
34	7.5
35	20
36	7.7

【表 8】

Table 1: In vitro Results	
Example	PDE5 IC <sub>50</sub> (nM)
37	8.0

## 【 0 1 2 1 】

明らかに、前述される本発明の多くの変更及び変形をそれらの精神及び範囲から逸脱することなく行うことができ、したがって、添付の請求の範囲によって指示されるような限定のみが課されるべきである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/10
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/26 (2006.01)	A 6 1 P	25/26
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	471/20 (2006.01)	C 0 7 D	471/20

(74)代理人 100114834

弁理士 幅 慶司

(74)代理人 100122264

弁理士 内山 泉

(74)代理人 100125645

弁理士 是枝 洋介

(72)発明者 オーメ, マーク ダブリュ.

アメリカ合衆国 9 8 1 0 3 ワシントン シアトル 4 2 3 5 フランシス アベニュー 2 0  
3 番

(72)発明者 ソーヤー, ジェイソン スコット

アメリカ合衆国 4 6 2 2 0 インディアナ インディアナポリス ノース ウィンスロップ ア  
ベニュー 5 7 1 8

(72)発明者 シュルツ, リサ エム.

アメリカ合衆国 9 8 0 7 2 ワシントン ウッディンビル 第1 7 5 ストリート 1 6 1 1 0  
エヌ.イー.

(72)発明者 ドーガン, アライン クロード-マリー

フランス 9 1 9 4 0 レス ユリス アベニュー デ ケベック 2 5 ゼットエー デ コー  
タポフ センター デ ルシェルシェ グラクソ スミス クライン コータポフ

審査官 當麻 博文

(56)参考文献 米国特許第0 6 0 4 6 1 9 9 (U S , A )

特表2 0 0 2 - 5 4 3 1 2 8 ( J P , A )

特開2 0 0 0 - 3 3 6 0 4 3 ( J P , A )

特表平0 9 - 5 0 8 1 1 3 ( J P , A )

特開2 0 0 0 - 1 5 9 6 7 2 ( J P , A )

特表平 1 1 - 5 0 9 2 2 1 ( J P , A )

特表平 1 1 - 5 0 9 5 3 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 4 - 5 0 1 9 2 0 ( J P , A )

WANG, H. et al. , J. Med. Chem. , 2 0 0 0 年 4 月 2 0 日 , Vol.43/No.8 , p.1577-1585

WANG, H. et al. , Org. Lett. , 1 9 9 9 年 , Vol.1/NO.10 , p.1647-1649

FANTAUZZI, P.P. et al. , Tetrahedron Lett. , 1 9 9 8 年 3 月 1 2 日 , Vol.39/No.11 , p.129  
1-1294

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 471/16

A61K 31/33~33/44

A61P 1/04

A61P 1/10

A61P 1/12

A61P 7/04

A61P 9/04

A61P 9/10

A61P 9/12

A61P 11/00

A61P 11/02

A61P 11/06

A61P 13/08

A61P 13/12

A61P 15/00

A61P 15/10

A61P 19/10

A61P 25/26

A61P 27/06

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 43/00

C07D 471/20

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)

MARPAT(STN)