

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年12月29日 (29.12.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/206097 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 471/14 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/082507
- (22) 国际申请日: 2015年6月26日 (26.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 重庆文理学院 (CHONGQING UNIVERSITY OF ARTS AND SCIENCES) [CN/CN]; 中国重庆市永川区红河大道319号, Chongqing 402160 (CN)。
- (72) 发明人: 陈中祝 (CHEN, Zhongzhu); 中国重庆市永川区红河大道319号重庆文理学院新药创制中心, Chongqing 402160 (CN)。 徐志刚 (XU, Zhigang); 中国重庆市永川区红河大道319号重庆文理学院新药创制中心, Chongqing 402160 (CN)。 唐典勇 (TANG, Dianyong); 中国重庆市永川区红河大道319号重庆文理学院新药创制中心, Chongqing 402160 (CN)。
- (74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIM-

ITED); 中国北京市海淀区知春路甲48号盈都大厦A座19A, Beijing 100098 (CN)。

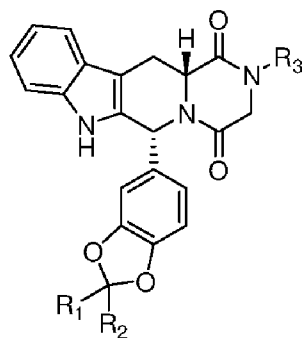
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NOVEL PHOSPHODIESTERASE TYPE-5 INHIBITOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 新的5型磷酸二酯酶抑制剂及其应用



(I)

(57) Abstract: Disclosed are a compound represented by general formula (I) as a phosphodiesterase type-5 inhibitor or pharmaceutically acceptable salt thereof and use thereof in treating and/or preventing diseases or disease states related to the phosphodiesterase type-5 in mammals.

(57) 摘要: 公开了作为5型磷酸二酯酶抑制剂的通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐及其在治疗和/或预防哺乳动物的与5型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态中的用途

WO 2016/206097 A1

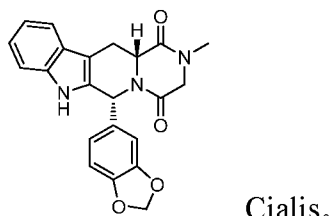
新的 5 型磷酸二酯酶抑制剂及其应用

技术领域

本申请涉及医药领域,尤其是涉及选择性的 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂及其在治疗和/或预防疾病或疾病状态中的应用,其中这种抑制被认为是有益的。

背景技术

勃起功能障碍(ED)对男性心理和生理有着重要的影响。研究发现 PDE5 抑制剂能有效治疗 ED。例如,礼来公司的希爱力(Cialis),其化学结构如下所示:

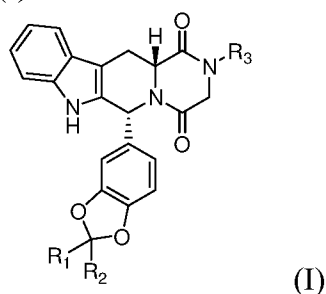


研究发现 PDE5 抑制剂均可以改善由多种原因造成的 ED,而且对于起效时间而言,各化合物之间的区别不大,但是就半衰期而言,各化合物之间的差异较大。例如,希爱力在人体内的半衰期长达 24~36 小时,而辉瑞制药公司生产的万艾可和拜耳制药公司生产的艾力达这两种药物的半衰期则仅为约 4~5 小时。

由于药物的半衰期不同,不同年龄和不同体质的人会选择具有不同半衰期的产品以满足不同的需要。但是上述这三种药物的半衰期之间存在着巨大的差异。因此,仍然亟需新的 5 型磷酸二酯酶抑制剂。

发明概述

一方面,本申请涉及由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

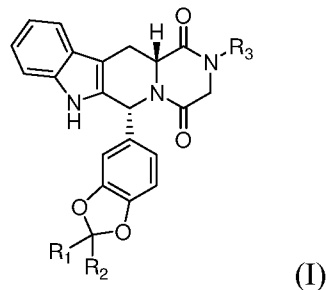
R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-H$ 、

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

R_6 选自氢原子、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 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 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ ；

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时， R_3 为 $-\text{Q}-\text{NR}_4\text{R}_5$ ， Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链， R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 。

另一方面，本申请涉及药物组合物，其包含由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐和药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂，



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子；

R_3 选自氢原子、 $-\text{Q}-\text{OR}_6$ 、巯基或 $-\text{Q}-\text{NR}_4\text{R}_5$ ；

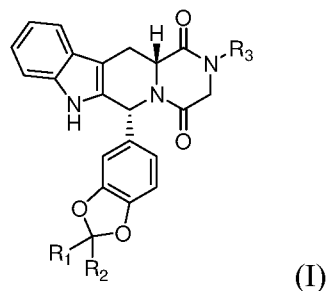
Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 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 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ ；以及

R_6 选自氢原子、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 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 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ ；

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时， R_3 为 $-\text{Q}-\text{NR}_4\text{R}_5$ ， Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链， R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 。

另一方面，本申请涉及由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防哺乳动物的与 5 型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态的药物中的用途，其中抑制 5 型磷酸二酯酶被认为是有益的，



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子；

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

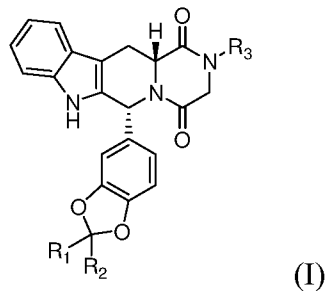
Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

另一方面, 本申请涉及预防和/或治疗哺乳动物的与 5 型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态的方法, 其中在该疾病或疾病状态中抑制 5 型磷酸二酯酶被认为是有益的, 该方法包括将治疗有效量的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物对需要该预防和/或治疗的哺乳动物给药,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氟原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

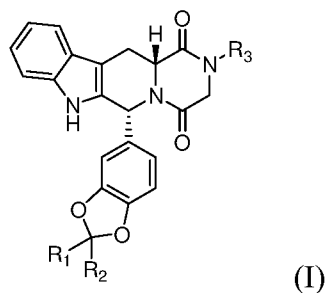
Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

另一方面, 本申请涉及用于预防和/或治疗哺乳动物的与 5 型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物, 其中在该疾病或疾病状态中抑制 5 型磷酸二酯酶被认为是有益的,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

再一方面, 本申请涉及抑制 5 型磷酸二酯酶活性的方法, 其中该方法包括将上文定义的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐与 5 型磷酸二酯酶在体外或体内接触。

再一方面, 本申请涉及上文定义的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐用作 5 型磷酸二酯酶抑制剂的用途。

再一方面, 本申请涉及上文定义的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐用作治疗和/或预防人的勃起功能障碍的药物的用途。

本申请的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐对PDE5具有良好的抑制作用, 其在体内具有适宜的半衰期和生物代谢, 因此, 易于开发为临床药物。

发明的详细说明

在以下的说明中, 包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而, 相关领域的技术人员会认识到, 不采用一个或多个这些具体的细节, 而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

除非本申请中另外要求, 在整个说明书和其后的权利要求书中, 词语“包括”和“包含”应解释为开放式的、含括式的意义, 即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具

体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本申请说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”（对应于英文“a”、“an”和“the”）包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。还应当理解，术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用，除非文中另外明确地规定。

定义

由表明在指定化学基团中发现的碳原子总数的简化符号在前面标示本文中命名的某些化学基团。例如，C₁-C₆烷基描述具有总数为1至6个碳原子的如下定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

因此，除非另有相反的说明，否则说明书和所附权利要求中所用的如下术语具有如下的含义：

“巯基”指-SH基。

“氰基”指-CN基。

“氨基”指-NH₂基。

“羟基”指-OH基。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“羧基”指-COOH基。

“磺酸基”指-SO₃H。

“亚磺酸基”指-SO₂H。

“烷基”指直链或支链的烃链基团，所述烃链基团仅由碳和氢原子组成、不含不饱和，具有1至6个碳原子，且通过单键与分子的其余部分连接，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等等。除非本说明书中另外明确述及，烷基可任选地被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：烷基、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、羧基、磺酸基或亚磺酸基等。

“亚烷基链”指仅由碳和氢组成、不含不饱和且具有1-6个碳原子、将分子的其余部分与基团相连接的直链或支链的二价烃链，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等等。亚烷基链可以通过该链中的一个碳或通过该链中的任意两个碳与分子的其余部分和基团连接。

“任选的”或“任选地”指随后叙述的状况可能出现或可能不出现，且该叙述包括所述事件或情形出现的情况及不会出现的情况。例如，“任选取代的烷基”指所述烷基可能被取代或可能不被取代，且该叙述包括取代的烷基基团和未取代的烷

基基团。

术语“载体”定义为有利于将化合物引入细胞或组织的化合物。例如，二甲亚砜通常用作载体，这是因为它易于将某些化合物引入生物体的细胞或组织中。

术语“药物可接受的载体”包括但不限于已经被国家药品监督管理局认可的而可用于人类或动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗压剂、溶剂或乳化剂等对药物组合物无副作用的各种形式的载体。

术语“药物可接受的盐”意指保留本申请的 PDE5 抑制剂的生物效应及性质且并非生物学上或其他方面不可接受的那些盐。举例而言，药物可接受的盐并不干扰本申请的作用剂抑制 PDE5 的有益作用，其包括“药物可接受的酸加合盐”和“药物可接受的碱加合盐”。

术语“药物可接受的酸加合盐”指保持游离碱的生物学有效性和性质的那些盐，所述酸加合盐是在生物学或其它方面合适的并且是使用无机酸或有机酸来形成的，所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯羧酸、4-乙酰胺基苯羧酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、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、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、茶-1,5-二磺酸、茶-2-磺酸、1-羟基-2-茶甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟茶酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

术语“药物可接受的碱加合盐”指保持游离酸的生物学有效性和性质的那些盐，所述碱加合盐在生物学或其它方面是合适的。向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备这些盐。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。由有机碱衍生的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐、包括天然存在的取代的胺在内的取代的胺的盐、环胺和碱性离子交换树脂的盐，例如氨、异丙胺、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、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苄胺、苯乙二胺、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等等的盐。特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

术语“哺乳动物”包括人和家畜，如实验室动物与家庭宠物，如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马和家兔，以及非驯养动物，如野生动物等。

术语“药物组合物”指本申请化合物与通常被本领域所接受的将生物活性化合物输送至诸如人类等哺乳动物的介质所形成的制剂。这样的介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。药物组合物有利于化合物向生物体的给药。在本领域中存在多种方法对化合物或药物组合物进行给药，包括但不限于口服给药、注射给药、吸入给药、肠胃外给药以及局部给药。

术语“药物可接受的”定义为不消除化合物的生物活性和性质的载体、赋形剂或稀释剂。

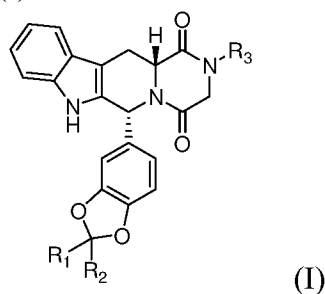
术语“治疗有效量”指当对哺乳动物，优选对人类给药时，本申请的化合物足以有效治疗哺乳动物的，优选人类的与 PDE5 相关的疾病或疾病状态的量。根据化合物、疾病状态及其严重性、以及待治疗的哺乳动物的年龄，构成“治疗有效量”的本申请化合物的量将会不同，但是本领域的技术人员根据其自身的知识以及本公开可以依惯例确定本申请化合物的量。

本文所用的“进行治疗”或“治疗”涵盖患有相关疾病或病症的哺乳动物，优选人类中治疗相关的疾病或疾病状态，并且包括：

- (I) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中发生，尤其是当该哺乳动物易感于所述疾病状态，但尚未被诊断出患有这种疾病状态时；
- (II) 抑制疾病或疾病状态，即阻止其发生；或者
- (III) 缓解疾病或疾病状态，即使疾病或疾病状态消退。

具体实施方案

一方面，本申请涉及由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐：



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子；

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ；

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中

R_1 和 R_2 均为氘原子或一个为氢原子且另一个为氘原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中

R_1 和 R_2 均为氘原子或一个为氢原子且另一个为氘原子;

R_3 表示氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基、 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, 所述亚烷基链由 $(CH_2)_n$ 表示, n 为1-6的整数;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、未取代的 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 选自氢原子、未取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中

R_1 和 R_2 均为氘原子或一个为氢原子且另一个为氘原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, 其中所述亚烷基链由 $(CH_2)_n$ 表示, n 为1-6的整数;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、未取代的 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 选自氢原子或未取代的 C_1-C_6 烷基。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐,

其中

R_1 和 R_2 均为氬原子或一个为氢原子且另一个为氬原子，优选 R_1 和 R_2 均为氬原子；

R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$ ；

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中，本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐，其中

R_1 和 R_2 均为氬原子或一个为氢原子且另一个为氬原子，优选 R_1 和 R_2 均为氬原子；

R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$ ；

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链，其中所述亚烷基链由 $(CH_2)_n$ 表示， n 为 1-6 的整数；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子或未取代的 C_1-C_6 烷基。

在某些实施方案中，本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐，其中

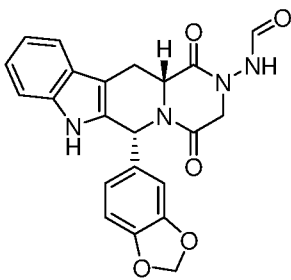
R_1 和 R_2 均为氢原子，

R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ，

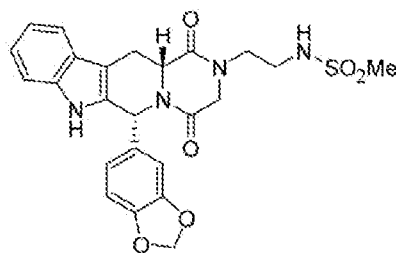
Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链，

R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

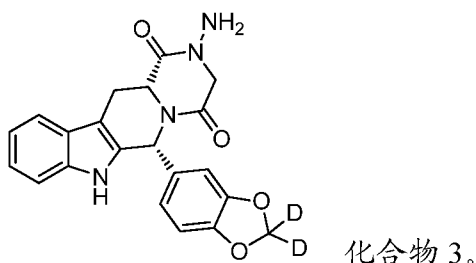
在某些实施方案中，本申请的通式(I)化合物优选为如下化合物：



化合物 1、



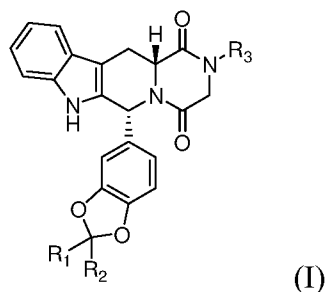
化合物 2 和



由通式(I)表示的化合物是强效的选择性PDE5抑制剂，其在体内具有适宜的半衰期和生物代谢，能够满足患者的需要。

药物组合物

另一方面，本申请涉及药物组合物，其包含药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂以及治疗有效量的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐：



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子；

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ；

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$ ；

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时， R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ，Q不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链， R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中，本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 均为氘原子或一个为氢原子且另一个为氘原子，优选 R_1 和 R_2 均为氘原子； R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$ ；Q不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羧基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中，当 R_1 和 R_2 均为氘原子时， R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ，Q不存在，且 R_4

和R₅均为氢。

在某些实施方案中，当R₁和R₂均为氢原子时，R₃为-Q-NR₄R₅，Q不存在或为C₁-C₆亚烷基链，R₄和R₅中的一个为氢且另一个选自-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆烷基或-S(O)-H。

在某些实施方案中，药物组合物被制成适于口服给药、口含给药、静脉内注射、腹腔内注射、皮下注射、肌肉注射、吸入、或表皮给药等的药物剂型，优选口服给药或口含给药。

在某些实施方案中，药物组合物被制成合适的剂型，包括但不限于片剂、胶囊剂、锭剂、丸剂、颗粒剂、粉末剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、分散体、糖浆剂、凝胶剂、或气溶胶剂。

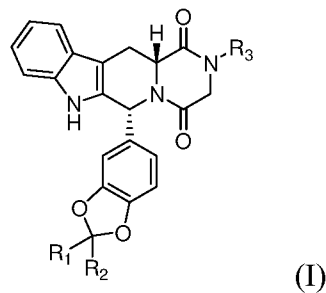
在某些实施方案中，药物组合物还含有药物可接受的表面活性剂、成膜物质、包衣助剂、稳定剂、染料、矫味剂、芳香剂、香料、赋形剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、增溶剂、填充剂、溶剂、稀释剂、助悬剂、渗透压调节剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、甜味剂、着色剂和/或粘合剂。用于治疗用途的药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂在医药领域中是公知的，并且例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿制药学)，18 th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)中由描述，本文将全部内容引入作为参考。

本申请的药物组合物可按已知的方法进行生产，例如，通过常规的混合、溶解、粒化、制造锭剂、研磨、乳化、包囊、截留或压片等常规操作方法进行生产。

因此，根据本申请，所使用的药物组合物可使用一种或多种药物可接受的赋形剂、载体、稀释剂和/或辅料以常规方法进行配制成药学可用的制剂。合适的制剂取决于所选的给药途径。可以使用本领域中任何合适的制剂技术、载体和赋形剂。

治疗用途和治疗方法

另一方面，本申请涉及由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物在制备用于治疗或/或预防哺乳动物的与 PDE5 相关的疾病或疾病状态的药物中的用途，其中抑制 PDE5 被认为是有益的，



其中

R₁ 和 R₂ 独立地选自氢原子或氘原子；

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R_1 和 R_2 均为氬原子或一个为氢原子且另一个为氬原子, 优选 R_1 和 R_2 均为氬原子; R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$; Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链; R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

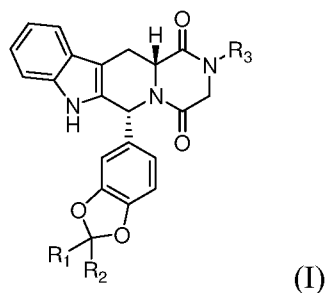
在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氬原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q不存在, 且 R_4 和 R_5 均为氢。

在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 所述哺乳动物为人。

在某些实施方案中, 所述与 PDE5 相关的疾病或疾病状态为勃起功能障碍。

又一方面, 本申请涉及治疗和/或预防哺乳动物的与 PDE5 相关的疾病或疾病状态的方法, 其中抑制 PDE5 被认为是有益的, 所述方法包括将治疗有效量的通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物对所述哺乳动物给药,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氬原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 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选自氢原子、任选取代的 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;

前提是当R₁和R₂均为氢原子时, R₃为-Q-NR₄R₅, Q不存在或为C₁-C₆亚烷基链, R₄和R₅中的一个为氢且另一个选自-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆烷基或-S(O)-H。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R₁ 和 R₂ 均为氘原子或一个为氢原子且另一个为氘原子, 优选 R₁ 和 R₂ 均为氘原子; R₃ 选自-Q-NR₄R₅; Q 不存在或为 C₁-C₆ 亚烷基链; R₄ 和 R₅ 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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。

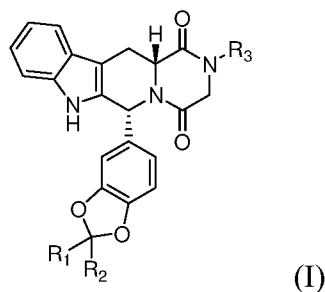
在某些实施方案中, 当R₁和R₂均为氘原子时, R₃为-Q-NR₄R₅, Q不存在, 且R₄和R₅均为氢。

在某些实施方案中, 当R₁和R₂均为氢原子时, R₃为-Q-NR₄R₅, Q不存在或为C₁-C₆亚烷基链, R₄和R₅中的一个为氢且另一个选自-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆烷基或-S(O)-H。

在某些实施方案中, 所述哺乳动物为人。

在某些实施方案中, 所述与 PDE5 相关的疾病或疾病状态为勃起功能障碍。

又一方面, 本申请涉及用于治疗 and/或预防哺乳动物的与 PDE5 相关的疾病或疾病状态的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物, 其中抑制 PDE5 被认为是有益的,



其中

R₁ 和 R₂ 独立地选自氢原子或氘原子;

R₃ 选自氢原子、-Q-OR₆、巯基或-Q-NR₄R₅;

Q 不存在或为 C₁-C₆ 亚烷基链;

R₄ 和 R₅ 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R_1 和 R_2 均为氬原子或一个为氢原子且另一个为氬原子, 优选 R_1 和 R_2 均为氬原子; R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$; Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链; R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

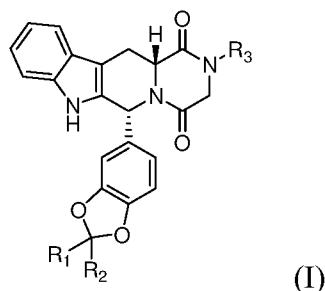
在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氬原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在, 且 R_4 和 R_5 均为氢。

在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 所述哺乳动物为人。

在某些实施方案中, 所述与PDE5相关的疾病或疾病状态为勃起功能障碍。

又一方面, 本申请涉及抑制PDE5活性的方法, 所述方法包括将通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐与PDE5在体外或在体内接触,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氬原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

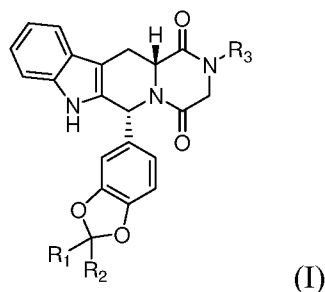
在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐,

其中 R_1 和 R_2 均为氬原子或一个为氢原子且另一个为氬原子, 优选 R_1 和 R_2 均为氬原子; R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$; Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链; R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氬原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在, 且 R_4 和 R_5 均为氢。

在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

另一方面, 本申请涉及用作 PDE5 抑制剂的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氬原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

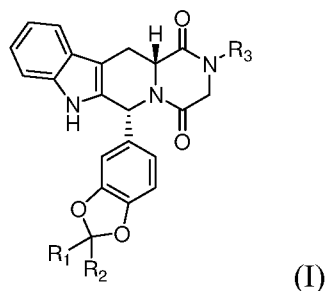
前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐, 其中 R_1 和 R_2 均为氬原子或一个为氢原子且另一个为氬原子, 优选 R_1 和 R_2 均为氬原子; R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$; Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链; R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中, 当 R_1 和 R_2 均为氬原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在, 且 R_4 和 R_5 均为氢。

在某些实施方案中，当 R_1 和 R_2 均为氢原子时， R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链， R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

又一方面，本申请涉及治疗人的勃起功能障碍的方法，所述方法包括将通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐或其药物组合物对人给药，



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氘原子；

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$ ；

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链；

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$ ；

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时， R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链， R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中，本申请涉及由所述通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 均为氘原子或一个为氢原子且另一个为氘原子，优选 R_1 和 R_2 均为氘原子； R_3 选自 $-Q-NR_4R_5$ ； Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链； R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

在某些实施方案中，当 R_1 和 R_2 均为氘原子时， R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在，且 R_4 和 R_5 均为氢。

在某些实施方案中，当 R_1 和 R_2 均为氢原子时， R_3 为 $-Q-NR_4R_5$ ， Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链， R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

制剂、给药途径和有效剂量

本申请的另一方面涉及包含由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐的制

剂、给药途径及有效剂量。这样的制剂可用于治疗如上文所述的与 PDE5 相关的疾病或疾病状态。

本申请的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐可以以药物制剂的形式给予,包括适于口服给药(包括经颊给药及舌下给药)、局部给药或非经肠给药(包括肌内给药、皮内给药、腹膜内给药、皮下给药及静脉内给药)的那些药物制剂,或者所述化合物可以以适于通过雾化、吸入或吹入给药的形式来给药。关于药物递送系统的一般信息可见于 Ansel 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)) 中。

在多个方面,药物制剂包括:载体及赋形剂(包括但不限于,缓冲剂、碳水化合物、抗氧化剂、抑菌剂、螯合剂、助悬剂、增稠剂和/或防腐剂);水;油;生理盐水溶液;调味剂;着色剂;防粘剂;及其他药物可接受的添加剂、佐剂或粘合剂;接近生理条件所需的其他药物可接受的辅助物质,诸如 pH 缓冲剂、张力调节剂、乳化剂、湿润剂、防腐剂等。应认识到,尽管可使用本领域技术人员已知的任何适合载体来给予本申请的组合物,但载体的类型将视给药途径而变。

如本领域内所公知的,药物的浓度可进行调节,溶液的 pH 值进行缓冲,以及等渗性进行调节,从而与静脉内注射相容。

本申请的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐可在本领域内公知的适合媒介物中配制成无菌溶液或混悬液。药物组合物可通过常用的公知灭菌技术灭菌,或可经无菌过滤。所得水溶液可经包装以供原样使用,或经冻干,冻干的制剂在给药前与无菌溶液进行组合。

对于口服给药,可容易地通过将本申请的由通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐与本领域内公知的药物可接受的载体组合来配制。这样的载体能够使本申请的化合物配制成片剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊剂、糖锭、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、散剂、混悬剂、酏剂等,以供待治疗的患者口服摄取。

适用于本申请的药物组合物包括其中活性成分以有效量(即,可在个体中有效实现治疗和/或预防益处的量)存在的组合物。对特定应用有效的实际量应取决于所治疗的一种或多种病况、个体的状况、制剂及给药途径,以及本领域技术人员所知的其他因素。根据本文的公开内容,PDE5 抑制剂的量的确定在本领域技术人员的能力范围内,且可使用常规优化技术来确定。

可根据动物模型确定用于人类中的有效量。举例而言,用于人类的剂量可配制成实现在动物中已发现为有效的循环、肝脏、表面和/或胃肠浓度。本领域技术人员可确定供人类使用的有效量,特别是根据本文所述的动物模型实验数据。基于动物数据及其他类型的类似数据,本领域技术人员可确定本申请的组合物适于人类的有效量。

有效量在涉及本申请的 PDE5 抑制剂时一般意指由医学或制药技术中的各种

管理或咨询机构(例如 FDA、SDA)中的任一个或由制造商或供货商推荐或批准的剂量范围、给药途径、制剂等。

此外,可基于体外实验结果确定 PDE5 抑制剂的适当剂量。举例而言,作用剂抑制 PDE5 的体外效能提供了可用于开发实现类似生物学作用的有效体内剂量的信息。

现已一般地描述多种方面,这些方面通过参考以下实施例可更容易地理解,除非说明,否则实施例是以例示方式提供且不在进行限制。

实施例

实施例 1 化合物 3 的制备(编号: DDCI01)

步骤 1:

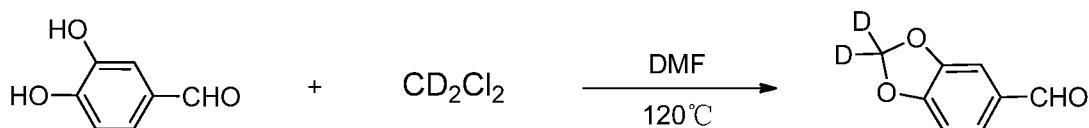


表 A

试剂	Mw.	eq.	Wt. 或 Vol.
3,4-二羟基苯甲醛	138	1.0eq	27.6g(0.2mol)
CD ₂ Cl ₂	87	3.0eq	50.0g(0.6mol)
Cs ₂ CO ₃	326	1.5eq	100g
KI	166	0.1eq	4.0g
DMF			200mL

向配备有回流冷凝器的 500mL 反应瓶中加入表 A 中所示的反应试剂和溶剂。在 N₂ 气氛中,于 120 °C 下回流反应 6h。经薄层色谱法(TLC)监测反应完全。将反应液冷却至室温后,过滤除去 Cs₂CO₃ 固体,用 CH₂Cl₂ 洗涤滤饼。在减压下将滤液浓缩至干,将所得剩余物用 CH₂Cl₂ 溶解,随后分别用水和饱和 NaCl 溶液各洗涤一次。有机相用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,减压浓缩至干,得到粗产品。将所得粗产品经硅胶柱色谱法纯化,得到 24.4g 纯产物,产率 80%。

步骤 2:

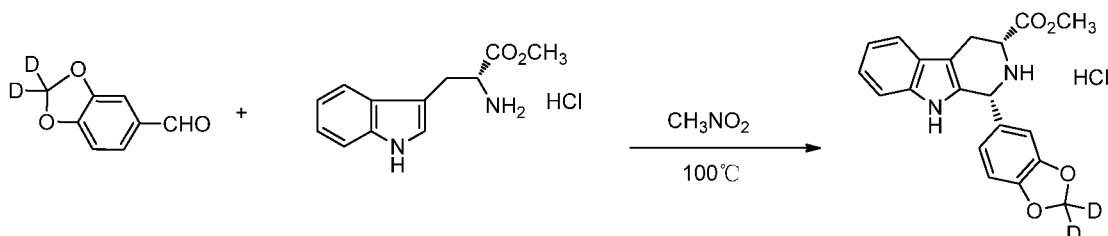


表 B

试剂	Mw.	eq.	Wt. 或 Vol.
得自步骤 1 的产品	152	1.0eq	24.4g(0.16mol)
D-色氨酸甲酯盐酸盐	255	1.0eq	41.0g(0.16mol)
CH ₃ NO ₂			200mL

向配备有回流冷凝器的 500mL 反应瓶中加入表 B 中所示的反应试剂和溶剂。在 100 °C 下回流搅拌反应 6h 后, 经 TLC 监测反应完全。将反应液冷却至室温, 随后冷却至 0 °C 并于 0 °C 下放置过夜。有固体沉淀出, 过滤, 滤饼先用少量 CH₃NO₂ 洗涤, 再用 CH₂Cl₂ 洗涤成白色。经干燥后, 得到产品 60g (白色粉末), 产率 96%。

步骤 3:

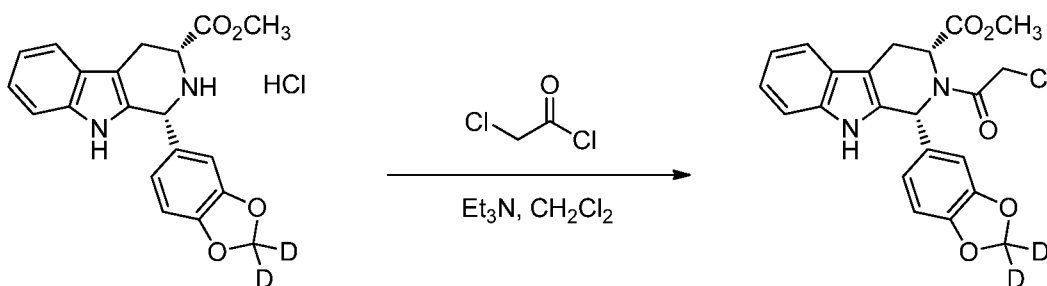


表 C

试剂	Mw.	eq.	Wt. 或 Vol.
得自步骤 2 的产品	389	1.0eq	44.0g(0.11mol)
Et ₃ N	101	3.0eq	45mL(0.33mol)
氯乙酰氯	113	1.5	17.0g(0.22mol)
CH ₂ Cl ₂			500mL

向 1L 反应瓶中加入得自步骤 2 的产品、Et₃N、CH₂Cl₂ 后, 在室温下搅拌成澄清液, 再冰浴冷却到 0 °C, 缓慢滴加氯乙酰氯的 CH₂Cl₂ 溶液, 同时保持反应温度在 0 °C-5 °C。滴加完毕后, 继续在冰浴下 (0 °C-5 °C) 反应, 并经 TLC 监测直至反应完全。将反应液过滤, 滤饼用少量 CH₂Cl₂ 洗涤, 干燥, 得到白色固体 32.4g (含有 Et₃N.HCl, 但可以直接用于下一步反应中)。将滤液用 10% K₂CO₃ 溶液洗涤一次, 再用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 分层, 有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。残余物再用 CH₃OH:H₂O=4:1 重结晶, 得到棕黄色固体 31g。

步骤 4:

H).

实施例 3 化合物 2 的制备

除了省略步骤 1, 在步骤 2 中使用胡椒醛(即, 3,4-亚甲基二氧苯甲醛)代替得自步骤 1 的产品, 采用与实施例 1 类似的方法制备化合物 2.

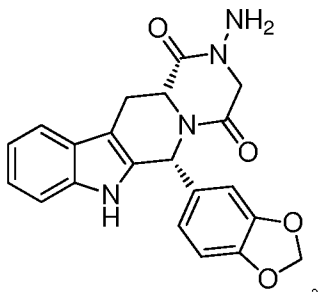
^1H NMR (500M, *d*-DMSO): δ 1 1.16 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 6.11 (s, 1 H), 5.91 (s, 2H), 4.41 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 17.2$ 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).

实施例 4: 对 PED5 的抑制

方法: 以 Sildenafil (S1431, selleck) 为正对照标定, 以均相时间能量共振转移 (Homogenous Time Resolve Fluoresce, HTF) 方法 (Cat. No. 62GM2PEB, Cisbio), 依样品对 PDE5A (E904, SIGMA-ALDRICH) 抑制能力的量效关系测得样品半数抑制浓度 IC_{50} .

样品	IC_{50} 值
Cialis	111.6nM
DDCI01	33.6nM
DDCI02 ^注	566.2nM

注: 化合物 DDCI02 的结构如下所示:



实施例 5: 药物代谢动力学研究

实验方法:

储备溶液配制: 称量 1.13 毫克 Cialis, 1.15 毫克 DDCI02 和 1.23 毫克 DDCI01, 并分别将它们溶解在 1.13、1.15、1.23 毫升的二甲基亚砜制成浓度为 1.00 毫克/毫升的储备液。

样品制备方法: 一步蛋白沉淀法

沉淀剂: 乙腈(含 5.00 纳克/毫升的维拉帕米)

标准曲线和质控样品制备: 转移 5.00 微升的标准曲线或质控工作液和 45.0 微升的空白血浆至一个 1.5 毫升的离心管。标准曲线样品的终浓度分别为 1.00、2.50、5.00、10.0、50.0、100、500 和 1000 纳克/毫升。质控样品的浓度分别为 2.50、5.00、50.0 和 800 纳克/毫升。稀释质控样品浓度为 5000 纳克/毫升。

血浆样品制备: 分别转移 100 微升的沉淀剂至 10.0 微升的待测样品、标准曲线样品和质控样品。经 3.00 分钟的涡旋震荡和 5.00 分钟的离心(12000 转/分钟)后, 吸取 10 微升上清液用于 LC-MS/MS 分析。

大鼠数: 每组 3 只大鼠,

给药方式: 口服给药,

采血时间点: 0 分钟, 15 分钟, 30 分钟, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h

实验结果:

DDCI01:

PK 参数		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

DDCI02

PK 参数		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

Cialis

PK 参数		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

药物代谢动力学结果表明 DDCI01 在 C_{max} 和 AUC 方面明显优于 Cialis 和 DDCI02, 并且在 SD 大鼠体内半衰期(t_{1/2})研究表明 DDCI01 比 cialis 稍短, 比 DDCI02 长。

实施例 6: 正常大鼠勃起功能药效学研究

大鼠血压及海绵体内压变化检测:

大鼠经 2% 戊巴比妥麻醉 (3 毫克/千克) 后, 分离右侧颈动脉, 通过 PE-50 硅胶导管与 Powerlab 记录仪的一个压力传感器相连, 记录动脉血压持续变化 (电刺激开始时大鼠血压开始迅速下降, 刺激结束血压很快恢复正常)。之后取下腹正中切口, 延长至阴囊纵膈, 暴露两侧阴茎脚, 在左侧阴茎脚插入 23 号套管针头, 通过 PE-50 硅胶导管与 Powerlab 记录仪的压力传感器相连, 导管内含有肝素生理盐水 (250 单位/毫升), 双侧电极刺激实验组左侧盆神经节海绵体神经发出段, 调整 Powerlab 系统使电刺激盆神经节的参数为波宽 2.56ms, 频率 7.98HZ, 电流 3mA, 持续时间 40s, 记录海绵体内压变化。

勃起功能检测: 大鼠单次口服给药, 给药后 2、6、24 小时通过电极刺激盆神经检测动物勃起功能, 记录刺激前后动脉血压变化值, 海绵体内压变化值/血压变化值, 刺激前后海绵体内压变化值, 刺激后大鼠阴茎消退时间。勃起功能主要评价指标为海绵体内压变化值, 阴茎海绵体消退时间。

表 1: 各实验组大鼠给药后 2 小时血压变化数据 (均值±标准差)

	刺激前血压 (mmHg) #	刺激后血压 (mmHg)	刺激前后血压差值 (mmHg)
阴性对照组	102.44 ± 13.66	52.17 ± 14.97	50.27 ± 5.17
他达那非组	100.98 ± 4.48	64.14 ± 9.86	36.85 ± 7.34 *
DDCI-01 低剂 量组	97.43 ± 11.45	63.89 ± 2.93	33.54 ± 13.57 *
DDCI-01 中剂 量组	96.49 ± 7.55	70.38 ± 7.82	26.12 ± 3.04 **
DDCI-01 高剂 量组	91.86 ± 21.57	60.97 ± 19.95	30.89 ± 4.09 *

注: 与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01。

#动物刺激前血压为给药后两小时检测值

表 2: 各实验组大鼠给药后 2 小时海绵体内压变化数据 (均值±标准差)

组别	刺激前海绵体内压 (mmHg)	刺激后海绵体内压 (mmHg)	刺激前后海绵体内压 差(mmHg)
阴性对照组	8.81 ± 3.06	26.55 ± 4.33	18.75 ± 4.48
他达那非组	7.38 ± 1.75	39.19 ± 8.58 *	31.82 ± 7.63 *
DDCI-01 低 剂量组	11.48 ± 4.57	42.86 ± 5.14 *	31.38 ± 3.09 *
DDCI-01 中 剂量组	8.49 ± 2.06	41.58 ± 7.94 *	33.09 ± 7.46 *
DDCI-01 高 剂量组	11.05 ± 3.25	52.25 ± 9.49 **	41.20 ± 9.83 **

注: 与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01。

表 3: 各实验组大鼠给药后 2 小时阴茎消退时间数据 (均值±标准差)

组别	刺激前后血压差值/海绵体内压差值	消退时间 (S)
阴性对照组	38.14 ± 13.17	9.75 ± 4.92
他达那非组	89.75 ± 33.30	40.50 ± 21.14 *
DDCI-01 低剂量组	105.52 ± 41.17 *	38.00 ± 10.42 *
DDCI-01 中剂量组	128.64 ± 35.20 *	40.75 ± 4.79 *
DDCI-01 高剂量组	136.85 ± 41.98 **	101.00 ± 21.56 **

注: 与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01。

表4: 各实验组大鼠给药后6小时血压变化数据 (均值±标准差)

组别	刺激前血压 (mmHg)	刺激后血压 (mmHg)	刺激前后血压差值 (mmHg)
阴性对照组	95.97 ± 4.28	52.58 ± 1.62	43.40 ± 4.78
他达那非组	91.20 ± 28.48	58.14 ± 14.30	33.07 ± 17.13
DDCI-01 低剂 量组	95.73 ± 18.25	61.78 ± 17.93	33.95 ± 3.20
DDCI-01 中剂 量组	92.91 ± 19.51	61.03 ± 12.64	31.88 ± 7.39
DDCI-01 高剂 量组	76.38 ± 21.11	50.09 ± 22.36	26.29 ± 1.54

注: 与对照组比较, 均无显著性差异

表5: 各实验组大鼠给药后6小时海绵体内压变化数据 (均值±标准差)

组别	刺激前海绵体内压 (mmHg)	刺激后海绵体内压 (mmHg)	刺激前后海绵体内压 差(mmHg)
阴性对照组	8.78 ± 2.46	25.37 ± 3.87	16.59 ± 5.11
他达那非组	7.61 ± 1.53	41.76 ± 6.49 *	34.15 ± 6.99 *
DDCI-01 低 剂量组	8.98 ± 3.06	40.36 ± 5.92 *	31.38 ± 7.73 *
DDCI-01 中 剂量组	6.72 ± 3.14	40.21 ± 8.37 *	33.49 ± 8.09 *
DDCI-01 高 剂量组	9.20 ± 8.79	50.94 ± 11.12 **	41.74 ± 7.92 **

注: 与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01。

表6: 各实验组大鼠给药后6小时阴茎消退时间数据 (均值±标准差)

组别	刺激前后血压差值/海绵体内压差值	消退时间 (S)
阴性对照组	39.30 ± 15.86	9.50 ± 2.52
他达那非组	117.16 ± 42.07 *	44.25 ± 13.35 **
DDCI-01 低剂量组	94.70 ± 33.16 *	47.75 ± 11.79 *
DDCI-01 中剂量组	106.19 ± 16.03 *	48.00 ± 23.85 *
DDCI-01 高剂量组	159.65 ± 33.86 **	64.00 ± 19.37 **

注: 与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01。

表7: 各实验组大鼠给药后24小时血压变化数据 (均值±标准差)

组别	刺激前血压 (mmHg)	刺激后血压 (mmHg)	刺激前后血压差值 (mmHg)
阴性对照组	100.82 ± 10.18	61.53 ± 12.03	39.30 ± 3.70
他达那非组	112.26 ± 7.30	78.00 ± 2.68	34.26 ± 7.18
DDCI-01 低剂量组	108.36 ± 8.89	72.34 ± 12.33	36.03 ± 10.90
DDCI-01 中剂量组	102.18 ± 15.12	69.85 ± 12.70	32.33 ± 8.76
DDCI-01 高剂量组	94.16 ± 9.79	52.95 ± 14.12	41.21 ± 11.98

注: 与对照组比较, 均无显著性差异

表8: 各实验组大鼠给药后24小时海绵体内压变化数据 (均值±标准差)

组别	刺激前海绵体内压 (mmHg)	刺激后海绵体内压 (mmHg)	刺激前后海绵体内压差值 (mmHg)
阴性对照组	7.42 ± 2.26	27.02 ± 5.41	19.61 ± 3.44
他达那非组	7.63 ± 4.03	43.01 ± 6.19 **	35.38 ± 4.55 **
DDCI-01 低剂量组	12.91 ± 5.02	43.55 ± 5.05 **	30.65 ± 0.98 **
DDCI-01 中剂量组	8.41 ± 1.86	40.00 ± 5.56 **	31.58 ± 5.75 **
DDCI-01 高剂量组	9.41 ± 3.81	52.77 ± 2.07 **	43.36 ± 4.90 **

注: 与对照组比较 ** P<0.01。

表9: 各实验组大鼠给药后24小时阴茎消退时间数据 (均值±标准差)

组别	刺激前后血压差值/海绵体内压差值	消退时间 (S)
阴性对照组	49.67 ± 5.59	8.75 ± 1.71
他达那非组	107.99 ± 32.42	41.25 ± 10.34 *
DDCI-01 低剂量组	92.05 ± 31.72	23.75 ± 12.84
DDCI-01 中剂量组	106.03 ± 44.12	41.25 ± 14.50 *
DDCI-01 高剂量组	113.00 ± 38.23	60.75 ± 24.14 **

注：与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01。

表中所示的结果表明，在给予正常大鼠化合物 DDCI-01 后，低、中、高剂量可以显著增加海绵体内压差，延长阴茎消退时间，即该化合物能够明显增强正常大鼠勃起功能。实验中他达那非组给药剂量接近人体正常给药剂量，与 DDCI-01 低、中剂量组评价结果相近。

实施例 7 DDCI-01 生物有效性研究

化合物的配制及添加：用 DMSO 梯度稀释化合物；从 10mM 母液开始，用 DMSO 三倍稀释化合物 Cialis 和 DDCI-01。化合物稀释板（V96 MicroWell Plates）每孔加入 99 μ l 反应缓冲液，再分别加入 1 μ l 的化合物 DMSO 稀释液，充分混匀。反应板（96-well microplate）每孔加入 5 μ l 上述稀释好的化合物；化合物的终浓度为：10000, 3333, 1111, 370.4, 123.5, 41.2, 13.7, 4.6, 1.5, 0.51, 0.17 [nM]；

采用相关试剂盒评价化合物对多种磷酸二酯酶（PDE）活性的抑制作用。具体筛选结果如表 1 所示。

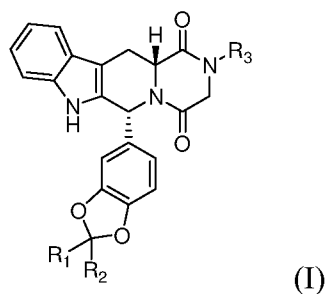
表 10 化合物对多种磷酸二酯酶活性的抑制作用。

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

结果显示，DDCI-01 其它 7 个 PDE 亚型的测定结果显示，DDCI-01 对 PDE6C（IC₅₀>10 μ M）和 PDE11A（IC₅₀=2.6 μ M）具有微弱的抑制作用，对 PDE1A、2A、3A、4A1A 和 7A 则无明显的抑制作用（在 10 μ M 时其对酶活性的抑制率为 0%）。

权利要求书

1. 通式(I)表示的化合物或其药物可接受的盐,



其中

R_1 和 R_2 独立地选自氢原子或氟原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、任选取代的 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 选自氢原子、任选取代的 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 $-S(O)-H$;

前提是当 R_1 和 R_2 均为氢原子时, R_3 为 $-Q-NR_4R_5$, Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链, R_4 和 R_5 中的一个为氢且另一个选自 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-H$ 、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-S(O)-H$ 。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中

R_1 和 R_2 均为氟原子或一个为氢原子且另一个为氟原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C_1-C_6 亚烷基链;

R_4 和 R_5 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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 $-S(O)-H$ 。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中

R_1 和 R_2 均为氟原子或一个为氢原子且另一个为氟原子;

R_3 选自氢原子、 $-Q-OR_6$ 、巯基或 $-Q-NR_4R_5$;

Q 不存在或为 C₁-C₆ 亚烷基链, 所述亚烷基链由(CH₂)_n表示, n 为 1-6 的整数;

R₄ 和 R₅ 独立地选自氢原子、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 选自氢原子、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。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中

R₁ 和 R₂ 均为氟原子或一个为氢原子且另一个为氟原子;

R₃ 选自氢原子、-Q-OR₆ 或-Q-NR₄R₅;

Q 不存在或为 C₁-C₆ 亚烷基链, 其中所述亚烷基链由(CH₂)_n表示, n 为 1-6 的整数;

R₄ 和 R₅ 独立地选自氢原子、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 选自氢原子或未取代的 C₁-C₆ 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中

R₁ 和 R₂ 均为氟原子或一个为氢原子且另一个为氟原子, 优选 R₁ 和 R₂ 均为氟原子;

R₃ 选自-Q-NR₄R₅;

Q 不存在或为 C₁-C₆ 亚烷基链;

R₄ 和 R₅ 独立地选自氢原子、被卤素、氰基、羟基、氨基、巯基、羧基、磺酸基或亚磺酸基任选取代的 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。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中

R₁ 和 R₂ 均为氟原子或一个为氢原子且另一个为氟原子, 优选 R₁ 和 R₂ 均为氟原子;

R₃ 选自-Q-NR₄R₅;

Q 不存在或为 C₁-C₆ 亚烷基链, 其中所述亚烷基链由(CH₂)_n表示, n 为 1-6 的整数;

R₄ 和 R₅ 独立地选自氢原子或未取代的 C₁-C₆ 烷基。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中

R₁和R₂均为氟原子;

R₃为-Q-NR₄R₅;

Q不存在；且
R₄和R₅均为氢。

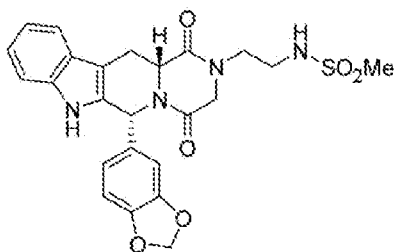
8. 如权利要求1所述的化合物，其中

R₁和R₂均为氢原子；

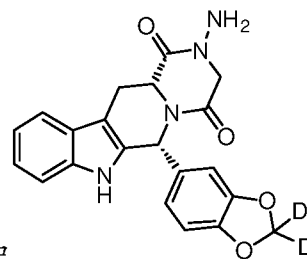
R₃为-Q-NR₄R₅；Q不存在或为C₁-C₆亚烷基链；

R₄和R₅中的一个为氢且另一个选自-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)₂-H、-S(O)-C₁-C₆烷基或-S(O)-H。

9. 如权利要求1所述的化合物，其中所述通式I化合物选自：



化合物2和



化合物3。

10. 药物组合物，其包含权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

11. 权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或权利要求10所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防哺乳动物的与5型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态的药物中的用途，其中抑制5型磷酸二酯酶被认为是有益的。

12. 治疗和/或预防哺乳动物的与5型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态的方法，其中在所述疾病或疾病状态中抑制5型磷酸二酯酶被认为是有益的，所述方法包括将权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或权利要求10所述的药物组合物对所述哺乳动物给药。

13. 用于治疗 and/或预防哺乳动物的与5型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态的权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或权利要求10所述的药物组合物，其中在所述疾病或疾病状态中抑制5型磷酸二酯酶被认为是有益的。

14. 如权利要求11-13项中任一项所述的用途、方法或化合物或药物组合物，其中所述哺乳动物为人。

15. 如权利要求 11-14 项中任一项所述的用途、方法或化合物或药物组合物，其中所述与 5 型磷酸二酯酶相关的疾病或疾病状态为勃起功能障碍。

16. 如权利要求 11-15 项中任一项所述的用途、方法或化合物或药物组合物，其中所述化合物或药物组合物用于口服给药、局部给药、肌内给药、皮内给药、腹膜内给药、皮下给药、静脉内给药或吸入给药，优选口服给药。

17. 如权利要求 11-16 项中任一项所述的用途、方法或化合物或药物组合物，其中所述化合物或药物组合物被配制为片剂、胶囊剂、锭剂、糖衣丸剂、丸剂、颗粒剂、粉末剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、分散体、糖浆剂、凝胶剂、或气溶胶剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/082507

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 12 relate to a diagnostic method practiced on the human/animal body. Thus, the subject matter of claim 6 is not required to be searched by this Authority. However, search is performed in the present report on the effects of the compounds related the present application.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/082507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/14 (2006. 01) i; A61K 31/195 (2006. 01) i; A61P 15/10 (2006. 01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; A61K 31/-; A61P 15/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, REGISTRY(STN), MARPAT(STN): PDE5, ED, erectile dysfunction, structural formula search based on formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/10166 A1 (LILLY ICOS LLC. et al.) 07 February 2002 (07.02.2002) the abstract, description, page 1, lines 5-16, claims 1-23	1-17
A	CN 1143963 A (LABORATOIRES GLAXO S.A, ACOS INC.) 26 February 1997 (26.02.1997) the abstract, claims 1-15	1-17
A	WO 2014/131855 A9 (FUNDACIóN PARA LA INVESTIGACIóN MeDICA APLIC) 13 November 2014 (13.11.2014) the abstract, description, page 1, paragraph 1, claims 1-37	1-17
A	ULLOA, Jeronimo et al., Detection of a Tadalafil Analogue as an Adulterant in a Dietary Supplement for Erectile Dysfunction, Journal of Sexual Medicine, vol. 12, no. 1, 17 November 2014 (17.11.2014), ISSN: 10. 1111/jsm. 12759, pages 152-157, the abstract, and figure 4	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">02 September 2015</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">29 September 2015</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">JIANG, Shichao</p> <p>Telephone No. (86-10) 82246761</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2015/082507

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KERN, Sara et al., Isolation and Structural Characterization of a New Tadalafil Analog (2-hydroxyethylnortadalafil) Found in a Dietary Supplement, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol 103, no. /, 05 November 2014 (05.11.2014), ISSN; 10. 1016/j. jpba. 2014. 10. 021, pages 99-103, the abstract, and figure 1	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/082507

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 02/10166 A1	07 February 2002	CA 2423357 A1	07 February 2002
		AU 7194801 A	13 February 2002
		US 2003207867 A1	06 November 2003
		US 7034027 B2	25 April 2006
		JP 4220775 B2	04 February 2009
		JP 2004505083 A	19 February 2004
		MXPA 03000887 A	05 April 2004
		EP 1305313 A1	02 May 2003
		CA 2423357 C	27 May 2008
		CN 1143963 A	26 February 1997
SV 1995000002 A	04 October 1995		
US 6127542 A	03 October 2000		
AU 689205 B2	26 March 1998		
SK 280879 B6	14 August 2000		
AU 7391298 A	20 August 1998		
IL 112384 D0	30 March 1995		
HR P950023 A2	30 April 1998		
CN 1070492 C	05 September 2001		
US 6025494 A	15 February 2000		
RU 2142463 C1	10 December 1999		
NO 2003002 I2	21 March 2005		
BG 100727 A	28 February 1997		
US 6369059 B1	09 April 2002		
EG 25852 A	10 September 2012		
AT 169018 T	15 August 1998		
JP 2004217674 A	05 August 2004		
PE 49495 A1	10 January 1996		
AU 707055 B2	01 July 1999		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/082507

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 0740668 A1	06 November 1996
		TW 378210 B	01 January 2000
		CZ 9602116 A3	11 June 1997
		PL 315559 A1	12 November 1996
		NL 300124 I1	01 July 2003
		LU 91017 I2	26 May 2003
		NL 300124 I2	03 November 2003
		IS 1888 B	01 September 2003
		TN SN95004 A1	06 February 1996
		CA 2181377 A1	27 July 1995
		CN 1045777 C	20 October 1999
		IS 4252 A	22 July 1995
		US 5859006 A	12 January 1999
		CZ 286566 B6	17 May 2000
		HU 9601982 D0	30 September 1996
		EE 03231 B1	15 October 1999
		HK 1013286 A1	19 May 2000
		JP 4347125 B2	21 October 2009
		NZ 279199 A	26 January 1998
		IN 183942 A1	20 May 2000
		JPH 09508113 A	19 August 1997
		DE 10399006 I2	06 May 2004
		US 6784179 B2	31 August 2004
		NO 963015 D0	19 July 1996
		LV 11690 B	20 June 1997
		FI 962927 A0	19 July 1996
		DE 10399006 I1	31 July 2003
		FI 962927 A	19 July 1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/082507

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		HR P950023 B1	31 October 2000
		FI 113176 B	15 March 2004
		ES 2122543 T3	16 December 1998
WO 2014/131855 A9	13 November 2014	WO 2014131855 A1	04 September 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/082507

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/14(2006.01)i; A61K 31/195(2006.01)i; A61P 15/10(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D471/-; A61K31/-; A61P15/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, REGISTRY(STN), MARPAT(STN): 勃起功能障碍, 磷酸二酯酶, PDE5, ED, erectile dysfunction, 根据式(I)的结构式检索。</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/10166 A1 (LILLY ICOS LLC等) 2002年 2月 7日 (2002 - 02 - 07) 摘要: 说明书第1页第5-16行; 权利要求1-23。</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1143963 A (葛兰素惠尔康实验室有限公司) 1997年 2月 26日 (1997 - 02 - 26) 摘要: 权利要求1-15。</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014/131855 A9 (FUNDACI6N PARA LA INVESTIGACI6N M6DICA APLIC) 2014年 11月 13日 (2014 - 11 - 13) 摘要: 说明书第1页第1段; 权利要求1-37。</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ULLOA, Jeronimo et al. "Detection of a Tadalafil Analogue as an Adulterant in a Dietary Supplement for Erectile Dysfunction" Journal of Sexual Medicine, 第12卷, 第1期, 2014年 11月 17日 (2014 - 11 - 17), ISSN: 10.1111/jsm.12759, 第152-157页, 摘要, Figure 4.</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 02/10166 A1 (LILLY ICOS LLC等) 2002年 2月 7日 (2002 - 02 - 07) 摘要: 说明书第1页第5-16行; 权利要求1-23。	1-17	A	CN 1143963 A (葛兰素惠尔康实验室有限公司) 1997年 2月 26日 (1997 - 02 - 26) 摘要: 权利要求1-15。	1-17	A	WO 2014/131855 A9 (FUNDACI6N PARA LA INVESTIGACI6N M6DICA APLIC) 2014年 11月 13日 (2014 - 11 - 13) 摘要: 说明书第1页第1段; 权利要求1-37。	1-17	A	ULLOA, Jeronimo et al. "Detection of a Tadalafil Analogue as an Adulterant in a Dietary Supplement for Erectile Dysfunction" Journal of Sexual Medicine, 第12卷, 第1期, 2014年 11月 17日 (2014 - 11 - 17), ISSN: 10.1111/jsm.12759, 第152-157页, 摘要, Figure 4.	1-17
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	WO 02/10166 A1 (LILLY ICOS LLC等) 2002年 2月 7日 (2002 - 02 - 07) 摘要: 说明书第1页第5-16行; 权利要求1-23。	1-17															
A	CN 1143963 A (葛兰素惠尔康实验室有限公司) 1997年 2月 26日 (1997 - 02 - 26) 摘要: 权利要求1-15。	1-17															
A	WO 2014/131855 A9 (FUNDACI6N PARA LA INVESTIGACI6N M6DICA APLIC) 2014年 11月 13日 (2014 - 11 - 13) 摘要: 说明书第1页第1段; 权利要求1-37。	1-17															
A	ULLOA, Jeronimo et al. "Detection of a Tadalafil Analogue as an Adulterant in a Dietary Supplement for Erectile Dysfunction" Journal of Sexual Medicine, 第12卷, 第1期, 2014年 11月 17日 (2014 - 11 - 17), ISSN: 10.1111/jsm.12759, 第152-157页, 摘要, Figure 4.	1-17															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 9月 2日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 9月 29日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>蒋世超</p> <p>电话号码 (86-10)82246761</p>																

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	KERN, Sara et al. "Isolation and structural characterization of a new tadalafil analog (2-hydroxyethylnortadalafil) found in a dietary supplement" <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> , 第103卷, 第/期, 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05), ISSN: 10. 1016/j. jpba. 2014. 10. 021, 第99-103页, 摘要, Fig 1.	1-17

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求12的主题涉及疾病的治疗方法，属于不要求本单位进行检索的主题。但是，本报告基于本申请化合物所涉及的效果进行了检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求， 并且没有按照细则6. 4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/082507

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	02/10166	A1	2002年 2月 7日	CA	2423357	A1	2002年 2月 7日
				AU	7194801	A	2002年 2月 13日
				US	2003207867	A1	2003年 11月 6日
				US	7034027	B2	2006年 4月 25日
				JP	4220775	B2	2009年 2月 4日
				JP	2004505083	A	2004年 2月 19日
				MX	PA03000887	A	2004年 4月 5日
				EP	1305313	A1	2003年 5月 2日
				CA	2423357	C	2008年 5月 27日
CN	1143963	A	1997年 2月 26日	GB	9401090	D0	1994年 3月 16日
				SV	1995000002	A	1995年 10月 4日
				US	6127542	A	2000年 10月 3日
				AU	689205	B2	1998年 3月 26日
				SK	280879	B6	2000年 8月 14日
				AU	7391298	A	1998年 8月 20日
				IL	112384	D0	1995年 3月 30日
				HR	P950023	A2	1998年 4月 30日
				CN	1070492	C	2001年 9月 5日
				US	6025494	A	2000年 2月 15日
				RU	2142463	C1	1999年 12月 10日
				NO	2003002	I2	2005年 3月 21日
				BG	100727	A	1997年 2月 28日
				US	6369059	B1	2002年 4月 9日
				EG	25852	A	2012年 9月 10日
				AT	169018	T	1998年 8月 15日
				JP	2004217674	A	2004年 8月 5日
				PE	49495	A1	1996年 1月 10日
				AU	707055	B2	1999年 7月 1日
				EP	0740668	A1	1996年 11月 6日
				TW	378210	B	2000年 1月 1日
				CZ	9602116	A3	1997年 6月 11日
				PL	315559	A1	1996年 11月 12日
				NL	300124	I1	2003年 7月 1日
				LU	91017	I2	2003年 5月 26日
				NL	300124	I2	2003年 11月 3日
				IS	1888	B	2003年 9月 1日
				TN	SN95004	A1	1996年 2月 6日
				CA	2181377	A1	1995年 7月 27日
				CN	1045777	C	1999年 10月 20日
				IS	4252	A	1995年 7月 22日
				US	5859006	A	1999年 1月 12日
				CZ	286566	B6	2000年 5月 17日
				HU	9601982	D0	1996年 9月 30日
				EE	03231	B1	1999年 10月 15日
				HK	1013286	A1	2000年 5月 19日
				JP	4347125	B2	2009年 10月 21日
				NZ	279199	A	1998年 1月 26日
				IN	183942	A1	2000年 5月 20日
				JP	H09508113	A	1997年 8月 19日
				DE	10399006	I2	2004年 5月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/082507

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 6784179 B2	2004年 8月 31日
		NO 963015 D0	1996年 7月 19日
		LV 11690 B	1997年 6月 20日
		FI 962927 A0	1996年 7月 19日
		DE 10399006 I1	2003年 7月 31日
		FI 962927 A	1996年 7月 19日
		HR P950023 B1	2000年 10月 31日
		FI 113176 B	2004年 3月 15日
		ES 2122543 T3	1998年 12月 16日
WO 2014/131855 A9	2014年 11月 13日	WO 2014131855 A1	2014年 9月 4日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)