

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4220776号
(P4220776)

(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 I

C O 7 D 471/14 (2006.01)

C O 7 D 471/14 1 O 1

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/14 1 O 2

A 6 1 K 31/4353 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4353

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 3 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-532442 (P2002-532442)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月17日 (2001.9.17)
 (65) 公表番号 特表2004-510774 (P2004-510774A)
 (43) 公表日 平成16年4月8日 (2004.4.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/042173
 (87) 国際公開番号 W02002/028859
 (87) 国際公開日 平成14年4月11日 (2002.4.11)
 審査請求日 平成16年8月24日 (2004.8.24)
 (31) 優先権主張番号 60/237, 240
 (32) 優先日 平成12年10月2日 (2000.10.2)
 (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) 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
 (74) 代理人 100114834
 弁理士 幅 慶司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(+)-5-ベンゾ^{*} [1,3]ジオキソール-5-イル-3-(ベンジルアミノメチル)-6,11-ジヒドロ
 -5H-インドリジノ [6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ [6,7-
 b] インドール-1-カルボン酸 ;

(+)-3-アミノメチル-5-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-
 インドリジノ [6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-ベンゾフラン-5-イル-3-ホルミル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ [6,7-b]
 インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ [1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ [6,7-b]
 インドール

(+)-5-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ [6,7-b] イン
 ドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ [1,3]ジオキソール-5-イル-3-エチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ
 [6,7-b] インドール-1,2-ジカルボン酸ジエチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ [1,3]ジオキソール-5-イル-3-エチル--6,11-ジヒドロ-5H-インドリジ
 ノ [6,7-b] インドール-1,2-ジカルボン酸 ;

(+)-(+) -5-ベンゾ^{*} [1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ [6
 ,7-b] インドール-1-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イル-メチル) アミド ;

10

20

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-イソプロピル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1,2-ジカルボン酸ジエチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-イソプロピル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸メチル-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミド ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(2-ピラゾール-1-イル-エチル)アミド ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-ヒドロキシメチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-イソプロピル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

10

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(1-オキシピペリジン-2-イルメチル)アミド ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1,2-ジカルボン酸ジエチルエステル ;

(+)-1-[1-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-イル)メタノイル]ピペリジン-4-カルボン酸 ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-ホルミル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(2-ピリジン-2-イル-エチル)アミド ;

20

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)アミド ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(2-ジメチルアミン-エチル)アミド ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-メチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボニトリル ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド ;

(+)-{[1-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-イル)メタノイル]メチルアミノ}酢酸 ;

30

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(2-アミノエチル)アミド ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)アミド ;

(+)-5-(4-メトキシフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸 ;

(+)-5-(4-メトキシフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸3,4-ジメトキシベンジルアミド ;

(+)-5-(4-メトキシフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)アミド ;

40

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸 ;

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-2-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-フェニル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-2-カルボン酸エチルエステル ;

(+)-5-フェニル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル ;

50

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-メチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ
[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル；

(+)-5-フェニル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-2-カルボン酸
；

(+)-5-フェニル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸
3,4-ジメトキシベンジルアミド；

(+)-5-(4-メトキシフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-
1-カルボン酸エチルエステル；

(+)-5-(4-メトキシフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-
2-カルボン酸エチルエステル；

10

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-エチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ
[6,7-b] インドール-1,2-ジカルボン酸ジメチルエステル；

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-メチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ
[6,7-b] インドール-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド；

(+)-5-p-トリル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸
エチルエステル；

(+)-5-(4-クロロフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-
カルボン酸エチルエステル；

(+)-5-ベンゾフラン-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-
カルボン酸エチルエステル；

20

(+)-5-ベンゾフラン-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-
カルボン酸；

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b]
インドール-1-カルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド；

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-ジメチルアミノメチル-6,11-ジヒドロ-5
H-インドリジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル；

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-エチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジ
ノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド；

(+)-3-エチル-5-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-6,11-ジヒドロ-5H-インドリ
ジノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル；

30

(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-エチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジ
ノ[6,7-b] インドール-2-カルボン酸エチルエステル；

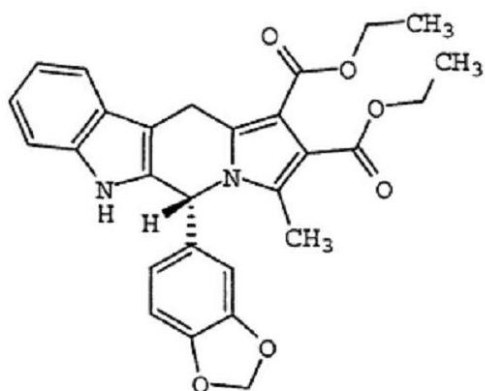
(+)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-エチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジ
ノ[6,7-b] インドール-1-カルボン酸エチルエステル；

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うる塩および溶媒和物
。

【請求項2】

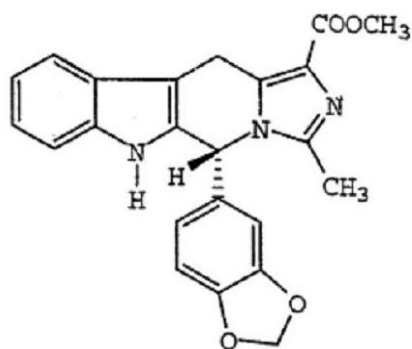
化学式

【化 1】



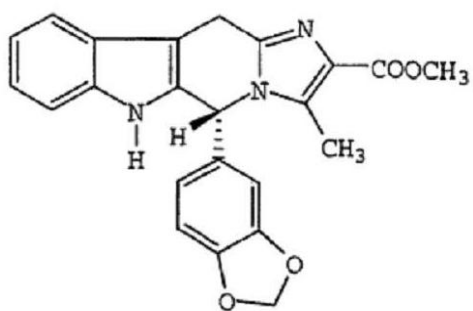
10

【化 2】



20

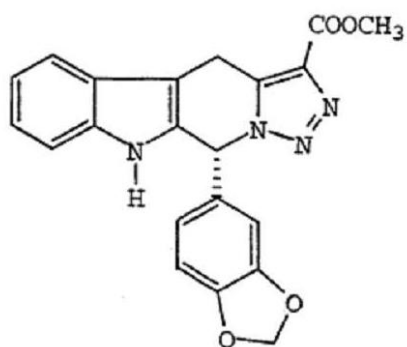
【化 3】



30

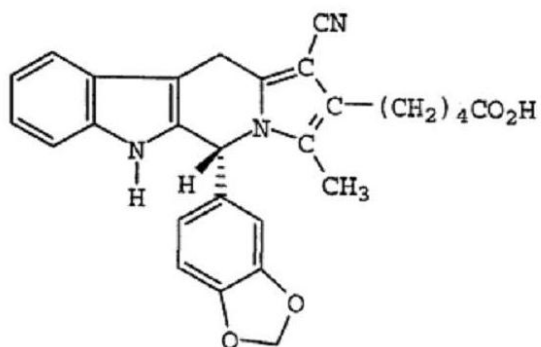
40

【化 4】



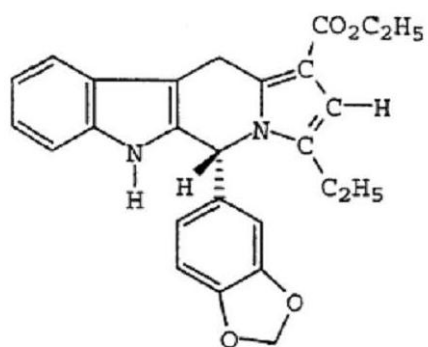
10

【化 5】



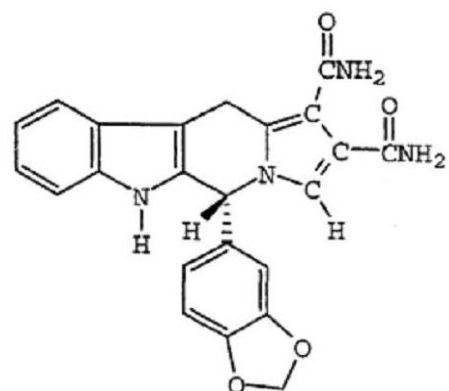
20

【化 6】



30

【化 7】

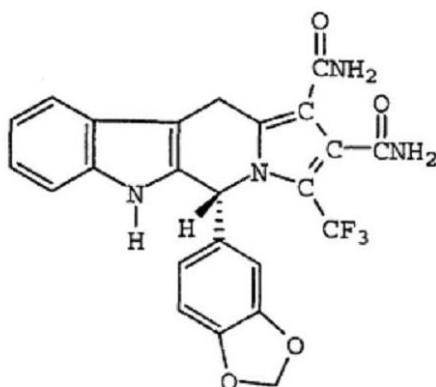


40

50

又は

【化 8】



10

で表される化合物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 の化合物を薬学的に許容しうる希釈剤または担体と共に含む医薬組成物

【発明の詳細な説明】

(発明の属する技術分野および背景)

20

本発明は、一連の化合物、それら化合物の調製方法、それら化合物を含む医薬組成物、治療薬としての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'-1リン酸特異的ホスホジエステラーゼ(cGMP特異的PDE)、とりわけPDE5の強力な選択的阻害剤であり、心血管障害および勃起不全の治療を含む、そのような阻害が有益であると考えられる様々な治療領域において有用性を有する化合物に関する。

【0001】

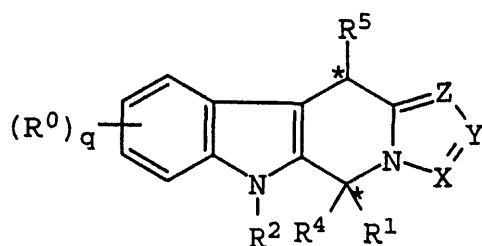
(発明の要約)

本発明は、一般構造式(I)：

【0002】

【化 7 8】

30



40

【0003】

(ここで、R⁰は

ハロ、

C₁₋₆アルキル、

アリール、

ヘテロアリール、

C₃₋₈シクロアルキル、

C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、

C₃₋₈シクロアルキルQ、

50

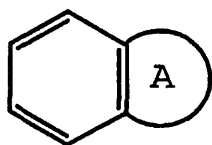
$C(=O)R^a$ 、
 $OC(=O)R^a$ 、
 $C(=O)OR^a$ 、
 C_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、
 C_{1-4} アルキレンHet、
 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、
 $C(=O)NR^aSO_2R^c$ 、
 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンHet、
 $C(=O)NR^aR^b$ 、
 $C(=O)NR^aR^c$ 、
 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^b 、
 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、
 OR^a 、
 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、
 OC_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、
 OC_{1-4} アルキレンHet、
 OC_{1-4} アルキレン OR^a 、
 OC_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^b$ 、
 NR^aR^b 、
 NR^aC_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、
 $NR^aC(=O)R^b$ 、
 $NR^aC(=O)NR^aR^b$ 、
 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル)₂、
 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、
 ニトロ、
 トリフルオロメチル、
 トリフルオロメトキシ、
 シアノ、
 $SO_2NR^aR^b$ 、
 SO_2R^a 、
 SOR^a 、
 SR^a 、および
 OSO_2CF_3 からなる群より独立して選択され；
 R^1 は任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された
 C_{3-8} シクロアルキル環、任意に置換された C_{3-8} ヘテロシクロアルキル環、任意に置換さ
 れた二環式環からなる群より選択され、
 【0004】
 【化79】

10

20

30

40



【0005】

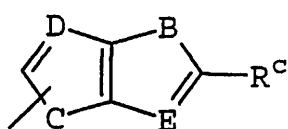
50

ここで融合環 A は飽和であるか、または部分的もしくは完全に不飽和である 5 または 6 員環であり、かつ炭素原子と酸素、イオウおよび窒素から任意に選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を含み、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルケニル、 C_{1-4} アルキレン H e t、 C_{1-3} アルキレン QR^a 、 C_{2-6} アルケニレン QR^a 、 C_{1-4} アルキレン QC_{1-4} アルキレン QR^a

【 0 0 0 6 】

【 化 8 0 】

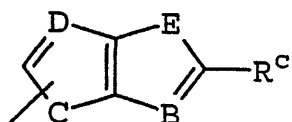
10



20

【 0 0 0 7 】

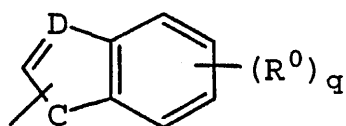
【 化 8 1 】



30

【 0 0 0 8 】

【 化 8 2 】



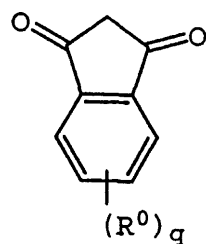
40

【 0 0 0 9 】

および

【 0 0 1 0 】

【 化 8 3 】



10

【 0 0 1 1 】

の構造を有するスピロ置換基を含み；

R^2 は水素、

C_{1-6} アルキル、

C_{3-8} シクロアルキル、

C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、

C_{2-6} アルケニル、

C_{1-3} アルキレンアリール、

アリール C_{1-3} アルキル、

$C(=O)R^a$ 、

アリール、

ヘテロアリール、

$C(=O)NR^aR^b$ 、

$C(=O)NR^aR^c$ 、

$C(=S)NR^aR^b$ 、

$C(=S)NR^aR^c$ 、

SO_2R^a 、

$SO_2NR^aR^b$ 、

$S(=O)R^a$ 、

$S(=O)NR^aR^b$ 、

$C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、

$C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het 、

$C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、

$C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、

1つまたは2つ以上の $SO_2NR^aR^b$ 、 NR^aR^b 、 $C(=O)R^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 CN 、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、

C_{1-4} アルキレン NR^aR^b および OC_{1-4} アルキレン NR^aR^b で置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、

C_{1-4} アルキレン Het 、

C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、

C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、

C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、

C_{1-4} アルキレン $C(=O)NR^aR^b$ 、

C_{1-4} アルキレン OR^a 、

C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、

C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、

C_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、

C_{1-4} アルキレン $C(=O)R^a$ および

C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群より選択

20

30

40

50

され ;

X、YおよびZはNとC R³から独立して選択され ;

R³は

水素、

C₁₋₁₀アルキル、

C₂₋₁₀アルケニル、

C₂₋₁₀アルキニル、

アリール、

ヘテロアリール、

アリールC₁₋₃アルキル、

C₁₋₃アルキレンアリール、

C(=O)OR^a、

C(=O)NR^aR^c、

C₁₋₄アルキレンNR^aR^b、

ハロ、

NO₂、

CF₃、

CF₃O、

OR^a、

OC(=O)R^a、

OC₁₋₄アルキレンC(=O)R^a、

C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)R^a、

C(=O)NR^aSO₂R^c、

C(=O)C₁₋₄アルキレンHet、

C₂₋₆アルキレンNR^aR^b、

C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンOR^b、

C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンHet、

OC₂₋₄アルキレンNR^aR^b、

OC₁₋₄アルキレンCH(OR^a)CH₂NR^aR^b、

OC₂₋₄アルキレンOR^a、

OC₂₋₄アルキレンNR^aC(=O)OR^b、

NR^aR^b、

NR^aC₁₋₄アルキレンNR^aR^b、

NR^aC(=O)R^b、

NR^aC(=O)NR^aR^b、

N(SO₂C₁₋₄アルキル)₂、

NR^a(SO₂C₁₋₄アルキル)、

SO₂NR^aR^b、

OSO₂トリフルオロメチル、

C(=O)R^a、

C₁₋₃アルキレンOR^a、

CNおよび

C₁₋₆アルキレンC(=O)R^aからなる群より独立して選択され ;

R⁴とR⁵は水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、C₁₋₃アルキレンHet、C₃₋₈シクロアルキルおよびC₃₋₈ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され ;

R^aは水素、C₁₋₆アルキル、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリールおよびC₁₋₃アルキレンヘテロアリールからなる群より選択され ;

R^bは水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリールおよびヘテロアリールからなる群よ

10

20

30

40

50

り独立して選択され；

R^C は水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-6} アルキレンアリール、 C_{1-6} アルキレンH e t、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、H e t、 C_{1-3} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン $C(=O)OR^a$ および C_{1-3} アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

または R^a と R^C は5もしくは6員環を形成するために共に用いられ、任意に少なくとも1個のヘテロ原子を含み；

R^d は何も官能基が存在しない、または水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリールおよび C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群より選択され；

QはO、Sまたは NR^a であり；

BはO、Sまたは NR^d であり；

CはO、Sまたは NR^a であり；

Dは CR^a またはNであり；

Eは CR^a 、 $C(R^a)_2$ または NR^d であり；

H e tは酸素、窒素またはイオウからなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、任意に C_{1-4} アルキルまたは $C(=O)OR^a$ で置換された、飽和であるか、または部分的もしくは完全に不飽和である5または6員のヘテロ環を表し；

Qは0、1、2、3または4である)を有する化合物、並びにその薬学的に許容しうる塩および水和物に向けられる。

【0012】

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有する直鎖および分岐炭化水素基、典型的にはメチル、エチル、直鎖および分岐鎖プロピルおよびブチル基を含む。炭化水素基は16個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、例えばノルボニル、アダマンチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、またはデカヒドロナフチルといった C_6-C_{16} 二環式または多環式炭化水素基を含む。「シクロアルキル」という用語は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、およびシクロペンチルといった環状 C_3-C_8 炭化水素基として定義される。

【0013】

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を含むという点を除いて、「アルキル」と同一に定義される。「シクロアルケニル」は環の中に炭素-炭素二重結合が存在する点を除いてシクロアルキルと同様に定義される。

【0014】

「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個から3個の炭素原子を含み、かつアリール基で置換されたアルキル基を指す。ここで用いられる「アルケニレン」という用語も同様に定義され、指示された数の炭素原子および炭素-炭素二重結合を有し、かつエチエニレンのような直鎖および分岐鎖アルキレン基を含む。

【0015】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、ここではフッ素、臭素、塩素およびヨウ素を含むように定義される。

【0016】

「ハロアルキル」という用語は、ここではフルオロ、クロロ、ブromo、ヨードまたはそれらの組み合わせの1つまたはそれ以上のハロ置換基で置換された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つまたはそれ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。

【0017】

10

20

30

40

50

「アリール」という用語は、ここでは単独で、または組み合わせで、単環状または多環状芳香族基、好ましくは、例えばフェニルまたはナフチルといった単環系または二環系芳香族基と定義される。特に断りのない限り「アリール」基は非置換であるか、または1個もしくはそれ以上、特に1つから3つのハロ、アルキル、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、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およびアルキルスルフォニルで置換される。典型的なアリール基としてはフェニル、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挙げられる。「アリール C_{1-3} アルキル」と「ヘテロアリール C_{1-3} アルキル」という用語は、 C_{1-3} アルキル置換基を有するア

10

【0018】

「ヘテロアリール」という用語は、ここでは1つまたは2つの芳香環を有し、かつ少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウの原子を芳香環中に有する単環式または二環式環系と定義され、非置換であるか、または1つもしくはそれ以上、特に1つから3つのハロ、アルキル、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、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およびアルキルスルフォニルのような置換基で置換される。ヘテロアリール基の例としてはチエニル、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、チオシアゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられる。

20

【0019】

「Het」という用語は酸素、窒素およびイオウからなる群より選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を有する単環式、二環式および三環式環系と定義される。「Het」基は1つのオキシ基(=O)を環に有することもある。「Het」基には1,3-ジオキサラン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピロリジン、ピペラジン、ピロリン、2H-ピラン、4H-ピラン、モルフォリン、チオフォリン、ピペリジン、1,4-ジチアンおよび1,4-ジオキサンが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

「ヒドロキシ」という用語は-OHと定義される。

30

【0021】

「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。

【0022】

「アルコキシアルキル」という用語は水素がアルコキシ基に置換されたアルキル基と定義される。

【0023】

「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。

【0024】

「アミノ」という用語は-NH₂と定義され、また「アルキルアミノ」という用語は-NR₂と定義され、ここで少なくとも1つのRがアルキルであり、かつ2番目のRがアルキルまたは水素である。

40

【0025】

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

【0026】

「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。

【0027】

「アルキルスルフィニル」という用語はR-SO₂と定義され、ここでRはアルキルである。

【0028】

50

「アルキルスルフォニル」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。

【0029】

「ニトロ」という用語は $-NO_2$ と定義される。

【0030】

「トリフルオロメチル」という用語は $-CF_3$ と定義される。

【0031】

「トリフルオロメトキシ」という用語は $-OCF_3$ と定義される。

【0032】

「シアノ」という用語は $-CN$ と定義される。

10

【0033】

好ましい具体例において、 R^0 はアリール、 Het 、 OR^a 、 $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 NR^aR^b 、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル Q 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、および $C(=O)NR^aR^c$ からなる群より選択され、2つの R^0 基は飽和であるか、または部分的もしくは完全に不飽和であり、酸素、イオウおよび窒素から任意に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5または6員環を形成するように配置された炭素原子を有する。

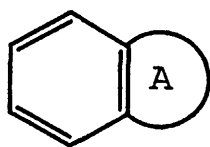
【0034】

一般構造式(I)の化合物の好ましい態様において、 R^1 は

【0035】

20

【化84】



30

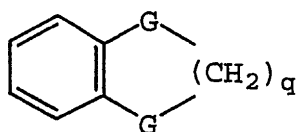
【0036】

と表される。ここで二環式環は、例えばナフタレンまたはインデン、もしくはベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンジソキサゾール、ベンジミダゾール、キノリン、インドール、ベンゾチオフェンまたはベンゾフラン、あるいは

【0037】

【化85】

40



【0038】

50

のようなヘテロ環として表すことができる。ここで Q は整数である 1 または 2 であり、 G は独立して $C(R^a)_2$ 、 O 、 S または NR^a である。 R^1 置換基を有する二環式環は、典型的にはフェニル環の炭素原子により分子の残りの部分と結合する。

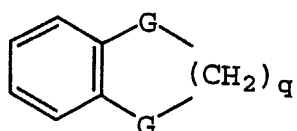
【 0 0 3 9 】

一般構造式 (I) の化合物のもう一つの好ましい態様において、 R^1 は任意に置換された二環式環

【 0 0 4 0 】

【 化 8 6 】

10



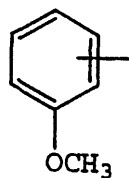
【 0 0 4 1 】

20

によって表される。ここで Q は 1 または 2 であり、 G は独立して $C(R^a)_2$ または O である。特に好ましい R^1 置換基には

【 0 0 4 2 】

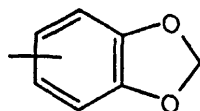
【 化 8 7 】



30

【 0 0 4 3 】

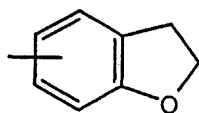
【 化 8 8 】



40

【 0 0 4 4 】

【 化 8 9 】



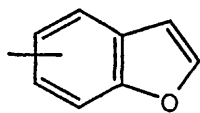
【 0 0 4 5 】

10

および

【 0 0 4 6 】

【 化 9 0 】



20

【 0 0 4 7 】

が含まれる。この化合物群内で、二環式環の置換基としてはハロゲン（例えば塩素）、 C_{1-3} アルキル（例えばメチル、エチルまたはイソプロピル）、 OR^a （例えばメトキシ、エトキシまたはヒドロキシ）、 CO_2R^a 、ハロメチルまたはハロメトキシ（例えばトリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ）、シアノ、ニトロおよび NR^aR^b が含まれるが、これらに限定されるものではない。

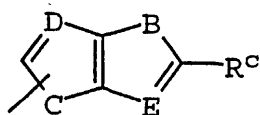
【 0 0 4 8 】

別の好ましい具体例として、 R^1 は C_{1-4} アルキレン QR^a 、 C_{1-4} アルキレン QC_{1-4} アルキレン QR^a 、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル、

30

【 0 0 4 9 】

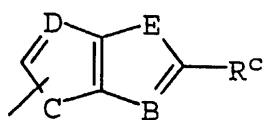
【 化 9 1 】



40

【 0 0 5 0 】

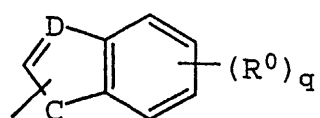
【 化 9 2 】



【 0 0 5 1 】

10

【 化 9 3 】

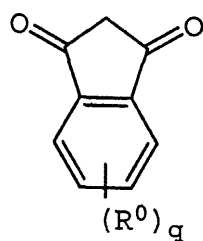


20

【 0 0 5 2 】

および

【 化 9 4 】



30

【 0 0 5 3 】

からなる群より、任意に選択され置換される。

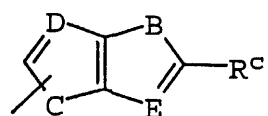
【 0 0 5 4 】

構造式 (I) の化合物のより好ましい態様において、 R^1 は

【 0 0 5 5 】

【 化 9 5 】

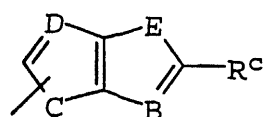
40



10

【 0 0 5 6 】

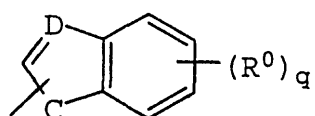
【 化 9 6 】



20

【 0 0 5 7 】

【 化 9 7 】



30

【 0 0 5 8 】

C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキレン $Q R^a$ および C_{1-4} アルキレン $Q C_{1-4}$ アルキレン $Q R^a$ によって表される。好ましい Q は酸素である。

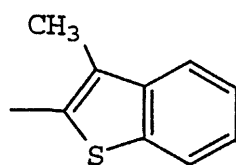
40

【 0 0 5 9 】

好ましい R^1 置換基は

【 0 0 6 0 】

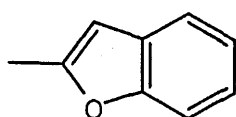
【 化 9 8 】



【 0 0 6 1 】

【 化 9 9 】

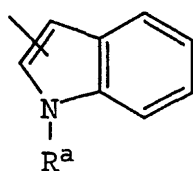
10



【 0 0 6 2 】

【 化 1 0 0 】

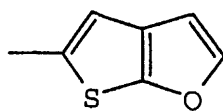
20



【 0 0 6 3 】

【 化 1 0 1 】

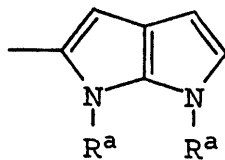
30



【 0 0 6 4 】

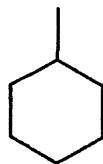
【 化 1 0 2 】

40



10

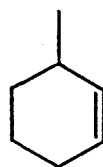
【 0 0 6 5 】
 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OR}^a$ 、
 【 0 0 6 6 】
 【 化 1 0 3 】



20

【 0 0 6 7 】
 および
 【 0 0 6 8 】
 【 化 1 0 4 】

30



40

【 0 0 6 9 】
 である。この化合物群内で、好ましい R^a 置換基として水素、 C_{1-6} アルキルおよびベンジルが含まれる。

【 0 0 7 0 】
 好ましい具体例として、 R^2 はアリール、ヘテロアリール、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aR^c 、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^c$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 C_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、 C_{1-4} アルキレン NR^aR^c 、 C_{1-4} アルキレンNR

50

$^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ および C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a からなる群より選択される。

【0071】

より好ましい具体例として、 R^2 は、

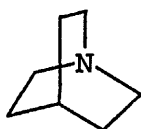
ヘテロアリアル基がベンジミダゾール、トリアゾールおよびイミダゾールからなる群より選択される C_{1-4} アルキレンヘテロアリアル；

Hetがピペラジン、モルフォリン、ピロリジン、ピロリドン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、

【0072】

【化105】

10



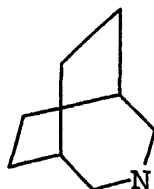
【0073】

および

【0074】

【化106】

20



30

【0075】

からなる群より選択される C_{1-4} アルキレンHet；

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 NR^aR^b 、 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 CN 、 OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、ニトロ、 OC_{1-4} アルキレンアリアルおよび OC_{1-4} アルキレン NR^aR^b からなる群より選択される1つから3つの官能基で任意に置換される C_{1-4} アルキレン C_6H_5 ；

C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})$ ベンジル；

C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ；

C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ；

C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^c$ ；

NR^aR^b ；

OH ；

OC_{1-4} アルキル；

C_6H_5 ；

C_{1-4} アルキレン NR^aR^b ；

C_{1-4} アルキレン OR^a ；

C_{1-4} アルキレン $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^a$ ；および

C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a

からなる群より選択される。

40

50

【 0 0 7 6 】

好ましい具体例として、 R^3 は C_{1-6} アルキル、 $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 CN 、 C_{1-4} アルキレン NR^aR^b 、 $C(=O)R^a$ 、水素、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 CF_3 、 $C(=O)NR^aR^c$ 、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される。

【 0 0 7 7 】

好ましい具体例として、 R^4 と R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【 0 0 7 8 】

特に好ましい具体例として、

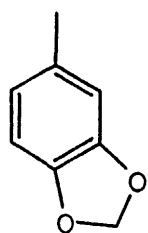
R^0 がハロ、メチル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシからなる群より選択され；

R^1 が

【 0 0 7 9 】

【 化 1 0 7 】

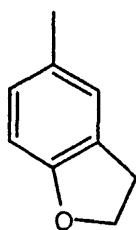
10



20

【 0 0 8 0 】

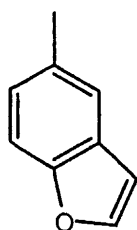
【 化 1 0 8 】



30

【 0 0 8 1 】

【 化 1 0 9 】

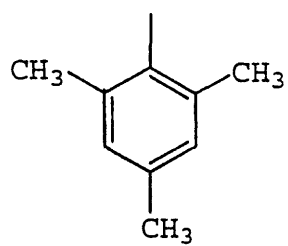


40

50

【 0 0 8 2 】

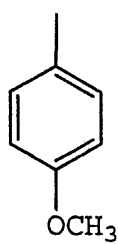
【 化 1 1 0 】



10

【 0 0 8 3 】

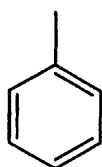
【 化 1 1 1 】



20

【 0 0 8 4 】

【 化 1 1 2 】

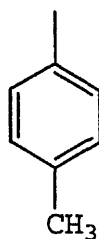


30

【 0 0 8 5 】

【 化 1 1 3 】

40



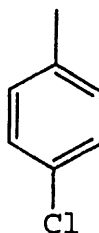
10

【 0 0 8 6 】

および

【 0 0 8 7 】

【 化 1 1 4 】



20

【 0 0 8 8 】

からなる群より選択され；

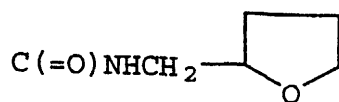
R^2 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)NR^aR^c$ および C_{1-4} アルキレンHetからなる群より選択され；

30

R^3 が $C(=O)OC_2H_5$ 、 CH_3 、 CN 、 $(CH_2)_4C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $CH_2NHCH_2C_6H_5$ 、 CH_2NH_2 、 CHO 、 H 、 C_2H_5 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 $C(=O)NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)N(CH_3)CH_2CO_2H$ 、

【 0 0 8 9 】

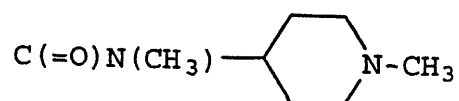
【 化 1 1 5 】



40

【 0 0 9 0 】

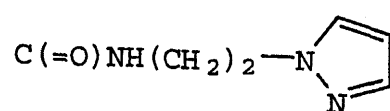
【 化 1 1 6 】



【 0 0 9 1 】

10

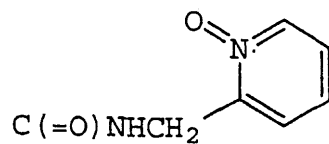
【 化 1 1 7 】



20

【 0 0 9 2 】

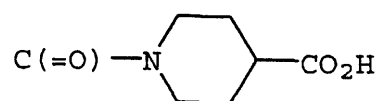
【 化 1 1 8 】



30

【 0 0 9 3 】

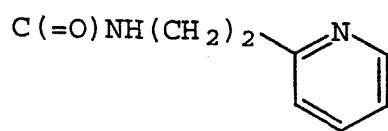
【 化 1 1 9 】



40

【 0 0 9 4 】

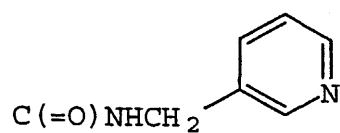
【 化 1 2 0 】



【 0 0 9 5 】

【 化 1 2 1 】

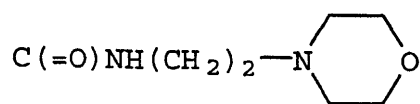
10



【 0 0 9 6 】

【 化 1 2 2 】

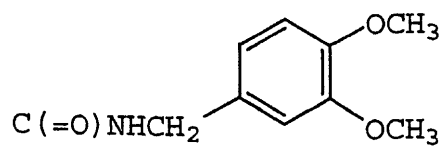
20



【 0 0 9 7 】

【 化 1 2 3 】

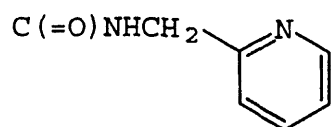
30



【 0 0 9 8 】

【 化 1 2 4 】

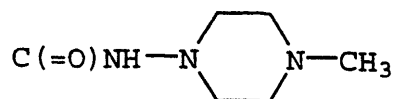
40



50

【 0 0 9 9 】

【 化 1 2 5 】



10

【 0 1 0 0 】

$C(=O)NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ および $C(=O)NH_2$ からなる群より選択され；

R^4 と R^5 が水素と C_{1-6} アルキルからなる群より選択され；

$=Z-Y=X$ -が $=C(R^3)-C(R^3)=C(R^3)-$ 、 $=C(R^3)-N=CR^3-$ 、 $=C(R^3)-N=N-$ および $=N-(R^3)=C(R^3)-$

からなる群より選択される。

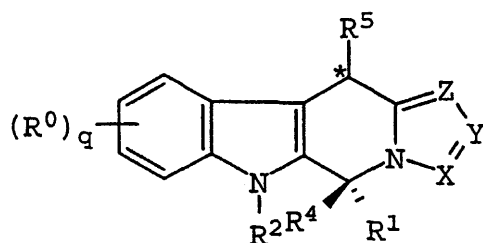
【 0 1 0 1 】

構造式(I)の一般的範囲内にある化合物の特に好ましいサブクラスは、構造式(II)の化合物

20

【 0 1 0 2 】

【 化 1 2 6 】



(II)

30

【 0 1 0 3 】

並びにそれらの薬学的に許容しうる塩および溶媒和物（例えば、水和物）によって表される。

【 0 1 0 4 】

構造式(I)の化合物は1つまたはそれ以上の不斉中心を含むことがあり、それ故立体異性体として存在しうる。本発明は構造式(I)の化合物の立体異性体の混合物および分離した個々の立体異性体の両者を含む。構造式(I)の化合物は互変異性形態で存在することもでき、本発明は互変異体の混合物および個々の互変異体の両者を含む。

40

【 0 1 0 5 】

構造式(I)の化合物の薬学的に許容しうる塩は薬学的に許容しうる酸と共に形成される酸付加塩でありうる。適切な塩として塩酸塩、臭化水素酸、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、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、およびパラ-トルエンスルホン酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

50

構造式(Ⅰ)の化合物は塩基と共に薬学的に許容しうる金属塩、特にアルカリ金属塩とアルカリ土類金属塩も提供しうる。例としてナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム塩が挙げられる。

【0106】

本発明の化合物はcGMP特異的PDE5の強力かつ選択的阻害剤である。従って、構造式(Ⅰ)の化合物は治療における使用、特にPDE5の選択的阻害が有効と考えられる様々な状態の治療において興味深いものである。

【0107】

ホスホジエステラーゼ(PDEs)は環状アデノシン1リン酸(cAMP)や環状グアノシン1リン酸(cGMP)のような環状ヌクレオチドの加水分解を触媒する。PDEsは少なくとも7種のアイソザイム・ファミリーに分類され、多くの組織中に存在する(J.A. Beavo, *Physiol. Rev.*, 75, p.725(1995))。

10

【0108】

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

【0109】

PDE5阻害剤の生化学的、生理学および臨床的效果は平滑筋、腎臓、止血、炎症および/また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。従って、構造式(Ⅰ)の化合物は自発性、労作性および異形(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、悪性高血圧、褐色細胞腫、急性呼吸困難症候群、急性および慢性腎不全、アテローム性動脈硬化、血管開放度減少状態(例えば、経皮経腔後冠動脈もしくは頸動脈血管形成、またはバイパス術後移植片狭窄)、末梢血管疾患、レイノー病のような血管障害、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、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、並びに腸の運動障害(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

【0110】

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勃起不全の治療である。性交不能は、男性においては性交能力の欠如と定義され、陰茎勃起もしくは射精、またはその両者の達成の不能を含みうる。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。

30

【0111】

加えて、さらに重要な用途は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/湿潤応答の獲得または維持の再発性不能と定義される。この覚醒応答は骨盤における血管収縮、膣潤滑、並びに外部生殖器の拡張および湿潤からなる。

【0112】

従って、構造式(Ⅰ)の化合物は男性の勃起不全および女性の覚醒障害の覚醒障害の治療において有用であることが想像される。このように、本発明は、ヒトを含む雄性動物における勃起不全および雌性動物における覚醒障害の治療もしくは予防のための医薬の製造への構造式(Ⅰ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩、もしくはそれらのうちのいずれかを含む医薬組成物の使用に関する。

40

【0113】

「治療」という用語は、治療される状態または症状の進行または苦しみの防止、軽減、停止または逆転を含む。そのようなものとして、「治療」という用語は医学的治療および/または予防管理の両者を適切に含む。

【0114】

「構造式(Ⅰ)の化合物」またはそれらの生理学上許容しうる塩もしくは溶媒和物は、正

50

味の化合物として、またはいずれかの化合物を含む医薬組成物として投与することができることも理解される。

【0115】

本発明の化合物は、主として男性の勃起不全や女性の覚醒障害といったヒトにおける性的不全の治療用であると想像されるが、その他の疾患状態の治療にも用いることができる。

【0116】

従って、本発明のさらなる側面は、自発性、労作性および異形(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、悪性高血圧、褐色細胞腫、急性呼吸困難症候群、急性および慢性腎不全、アテローム性動脈硬化、血管開放度減少状態（例えば、PTCA後またはバイパス術後移植片狭窄）、末梢血管疾患、レイノー病のような血管障害、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、骨粗鬆症、早産、前立腺肥大、男性および女性の勃起不全、または腸の運動障害（例えば、IBS）の治療において、構造式（I）の化合物の使用を提供することである。

10

【0117】

本発明のもう一つの側面によると、上記状態および疾患を治療ための医薬の製造への構造式（I）の化合物の使用が提供される。

【0118】

さらなる側面においては、本発明はヒトおよび非ヒト動物身体における上記状態および疾患を治療する方法であって、治療上有効量の構造式（I）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。

20

【0119】

本化合物は適切な経路、例えば経口、口腔、吸入、舌下、経腸、経膈、経尿道、経鼻腔、局所、経皮(percutaneous)すなわち経皮膚(transdermal)、または非経口的（静脈内、筋肉内、皮下およ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。非経口投与は針とシリンジを用いることにより、またはPOWDERJECT（商標）のような高圧技術を用いることによって達成することができる。

【0120】

本発明の化合物は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関する不利益が回避される。嚥下障害または経口投与後の薬物吸収の障害を患う患者に対しては、例えば舌下投与または口腔投与のような非経口的投与によって薬物を投与することができる。

30

【0121】

本発明において用いるのに適する化合物および医薬組成物には、意図した目的を達成するのに有効な量の活性成分が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」とは被験者の発症の防止、また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、特にここで提供される詳細な開示に鑑みると、十分に当該技術分野の熟練者の能力範囲内にある。

【0122】

「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および治療効果は、例えばLD₅₀（集団の50%に対する致死量）およびED₅₀（集団の50%に対する治療上有効量）を決定するといった、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手段によって決定することができる。

40

毒性効果と治療効果の用量比が治療指数であり、これはLD₅₀とED₅₀の比として表される。高い治療指数を示す化合物が望ましい。そのようなデータから得られる結果は、ヒトにおける用量範囲を明確にするために使用される。そのような化合物の投与量は、毒性がほとんどないか、または全くなくED₅₀を含む循環濃度の範囲内にあることが望ましい。用いられる投与形態および利用される投与経路に依存して、投与量はこの範囲内を変化しうる。

【0123】

正確な処方、投与経路および投与量は個々の医師が患者の状態に合わせて選ぶことができ

50

る。投与量および投与間隔は、治療効果を維持するために十分である活性部位の血漿レベルを提供するように、個々に調製することができる。

【0124】

投与される組成物は治療を受ける被験者、被験者の体重、苦痛の重篤度、投与方式および処方する医師の判断に依存する。

【0125】

具体的には、上記で確認される状態および疾患の治療的または予防的処置におけるヒトへの投与について、構造式(I)の化合物の経口投与量は平均的な成人患者(体重70kg)に対して、一般的には1日あたり0.5から約1000mgである。従って、典型的な成人患者に対して、個々の錠剤またはカプセルは、単回または複数回用量で1日に1回または数回投与するため、適切な薬学的に許容しうる賦係薬または担体中で、0.2から500mgの活性化合物を含む。静脈内、口腔または舌下投与における投与量は、典型的には1回の用量あたり0.1から500mgである。実際には、個々の患者にとって最も適した正確な投与計画は医師が決定し、投与量はその患者の年齢、体重および反応によって変化する。上記投与量は平均的な事例を例示するものであるが、より多いまたはより少ない投与量が適切である個々の場合が存在し、それらは本発明の範囲内にある。

【0126】

ヒトでの使用について、構造式(I)の化合物は単独で投与することもできるが、一般的には目的とする投与経路および標準的な薬学実務に関して選択される医薬担体との混合物として投与される。従って、本発明の通りに使用する医薬組成は、構造式(I)の化合物を薬学的に使用しうる製剤に加工することを容易にする1種またはそれ以上の種類の生理学的に許容しうる賦形剤および助剤を用いる通常の方法によって処方することができる。

【0127】

これらの医薬組成物は通常の方法、例えば混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル封入、エントラッピングまたは親水化工程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、溶液またはエリキシルの形態となる。錠剤の形態で投与する場合、組成物はゼラチンや添加剤といった固体の担体を任意に含む。錠剤、カプセルおよび粉末は約5%から約95%の本発明の化合物を含有し、好ましくは約25%から約90%の本発明の化合物を含有する。液体の形態で投与する場合、水、石油または動物もしくは植物由来の油といった液体の担体に加えらる。液体形態の組成物はさらに生理食塩水、デキストロースもしくはその他の糖類溶液、またはグリセロールを含有しうる。液体形態で投与する場合、組成物は約0.5%から約90重量%の本発明の化合物を含有し、好ましくは約1%から約50重量%の本発明の化合物を含有する。

【0128】

治療上有効量の本発明の化合物を静脈内、皮膚または皮下注射によって投与する場合、組成物は発熱物質を含まない、注射薬として許容しうる水溶液の形態である。pH、等張性、安定性等に関して注射薬として許容しうる溶液の調製は、当該技術分野における技術の範囲内である。静脈内、皮膚または皮下注射用として好ましい組成物は、典型的には本発明に加えて等張性賦形剤を含む。

【0129】

経口投与については、構造式(I)の化合物を当該技術分野において公知である薬学的に許容しうる担体と組み合わせることによって容易にこれらの化合物を処方することが可能である。このような担体は、治療を受ける患者が経口摂取するために、本発明の化合物を錠剤、丸剤、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とする。経口で用いる医薬調製品は構造式(I)の化合物に固体賦形剤を添加し、得られた混合物を任意に粉碎し、必要であれば適切な助剤を添加した後、錠剤または糖衣錠の核を得るために顆粒の混合物を処理することによって得ることができる。適切な賦形剤として、例えば充填剤およびセルロース調製品が含まれる。必要であれば崩壊剤を添加することも可能である。

【 0 1 3 0 】

吸入による投与については、適切な噴射剤を用いることにより、加圧容器または噴霧器からエアロゾル・スプレーの形態で本発明の化合物を容易に射出することが可能である。加圧エアロゾルの場合、規定量を射出するのにバルブを用いることによって投与単位を決定することができる。化合物および乳糖またはデンプンのような粉末基剤を含む、吸入器または散布器に使用するため、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを処方することが可能である。

【 0 1 3 1 】

注入、例えば大量瞬間注入または連続注入による非経口的投与用に化合物を処方することが可能である。注入用の処方保存剤を添加した単位用量形式、例えばアンプルまたは多用量容器という形式で表すことができる。組成物は油性または水性賦形剤中で、懸濁液、溶液または乳剤のような形態をとることが可能であり、かつ懸濁化剤、安定化剤および/または分散化剤のような配合剤を含有することが可能である。

10

【 0 1 3 2 】

非経口投与用の医薬組成には水溶性形態の活性化合物の水溶液が含まれる。さらに、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も可能である。適切な親油性溶媒または賦形剤には脂肪油または合成脂肪酸エステルが含まれる。水性注入用懸濁液は、懸濁液の粘度を高める物質を含むことができる。この懸濁液は適切な安定化剤、または化合物の溶解性を増大させ、高濃度溶液の調製を可能とするための薬剤を任意に含有することが可能である。別の方法として、本発明の組成物は使用前に適切な賦形剤、例えば発熱性物質を含まない滅菌水を用いて調製するための粉末形態であってもよい。

20

【 0 1 3 3 】

本発明の化合物は、通常の座剤基剤を含む座剤または保持浣腸のような直腸用組成物に処方することも可能である。前述した処方に加え、これらの化合物はデポ製剤として処方することも可能である。このような長時間作用性処方は移植（例えば皮下または筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与することが可能である。従って、例えばこれらの化合物は適切な高分子性もしくは疎水性物質（例えば許容しうる油中の乳剤）、またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導体、例えば難溶性塩を用いて処方することが可能である。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物の多くは薬学的に許容しうる対イオンと塩として供給される。このような薬学的に許容しうる塩基付加塩は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持しており、かつ適切な無機または有機塩基との反応によって得られる。

30

【 0 1 3 5 】

特に、構造式（Ⅰ）の化合物はデンプンや乳糖といった賦形剤を含む錠剤の形態で、またはカプセルもしくはオビュール(ovule)中に単独で、もしくは賦形剤と混合して、または香料もしくは着色料を含むエリキシル剤もしくは懸濁液の形態で、経口、口腔もしくは舌下投与することが可能である。こうした液体調製品は懸濁剤のような薬学的に許容しうる添加剤を用いて調製することが可能である。化合物はまた非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、皮下または環状動脈内に投与することも可能である。非経口投与には、溶液を血液と等張にするために他の物質、例えば塩類またはマンニトールもしくはグルコースのような単糖類を含むことができる滅菌水溶液の形態で、化合物は最善に用いられる。

40

【 0 1 3 6 】

獣医学的用途として、構造式（Ⅰ）の化合物またはその無毒な塩を、通常の獣医学的実務に従って適切に許容しうる処方として投与される。獣医師は特定の動物に最も適した投与計画および投与経路を容易に決定することができる。

【 0 1 3 7 】

従って、さらなる側面において、本発明は構造式（Ⅰ）の化合物を薬学的に許容しうる希釈剤または担体と共に含有する医薬組成物を提供する。さらに、構造式（Ⅰ）の化合物を含む医薬組成物の調製方法であって、構造式（Ⅰ）の化合物を薬学的に許容しうる希釈剤

50

また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。

【 0 1 3 8 】

特定の具体例において、本発明は構造式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤また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または雌性動物における覚醒障害の、治療的または予防的処置のための医薬組成物を含む。

【 0 1 3 9 】

構造式 (I) 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、または本発明の一部を形成する下記の工程によって調製することが可能である。下記の方法において、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 、並びにX、YおよびZは上記構造式 (I) において定義される通りである。特に、構造式 (I) の化合物は次の反応系に従って調製することが可能である。方法Aおよび方法BはX、YおよびZが炭素である化合物の調製に用いることができる。方法CはXとYが炭素で、Zが窒素である化合物の調製に用いることができる。

10

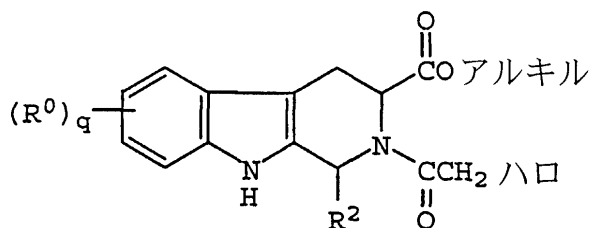
【 0 1 4 0 】

Daugan米国特許第5,859,006号は、参照することによりここに組み込まれるが、構造式 (III) の化合物の調製法を開示する。

【 0 1 4 1 】

【 化 1 2 7 】

20



(III)

30

【 0 1 4 2 】

構造式 (I) の化合物は適切に置換された R^1 開始剤を用いる構造式 (III) の化合物と類似した方法で調製することが可能である。

【 0 1 4 3 】

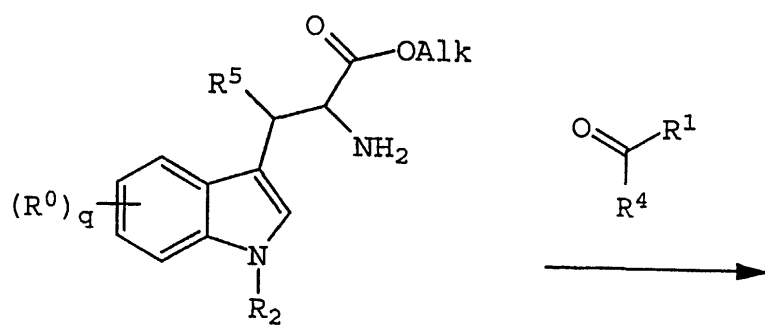
以下の方法Aと方法Bにおいて、テトラヒドロ-β-カルボリン-3-カルボン酸 (IV) と活性エチレンを無水酢酸中で処理するとインドリジノ[6,7-b]インドール (V) が生成される (F.M. Hershenson, J. Org. Chem., 37, 3111 (1972) を参照)。インドリジノ[6,7-b]インドールに生じた3-メチル基は様々な条件下でアルデヒド (VI) に酸化されうる。M.R. Johnson et al., J. Org. Chem., 57, 4414 (1992) ; M.R. Johnson, J. Org. Chem., 62, 1168 (1997) ; F. -P. Montforts et al., Angew. Chem., 97, 767 (1985) ; T. Thyran et al., Tetrahedron. Lett., 36, 4345 (1995) を参照のこと。アルデヒド基におけるさらなる反応は構造式 (I) の付加的化合物を与える。

40

方法 A

【 0 1 4 4 】

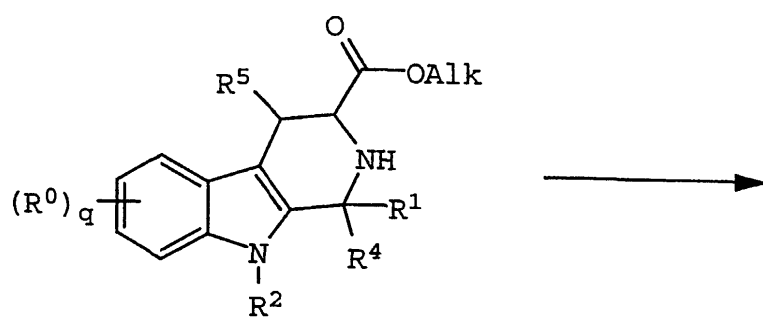
【 化 1 2 8 】



10

【 0 1 4 5 】

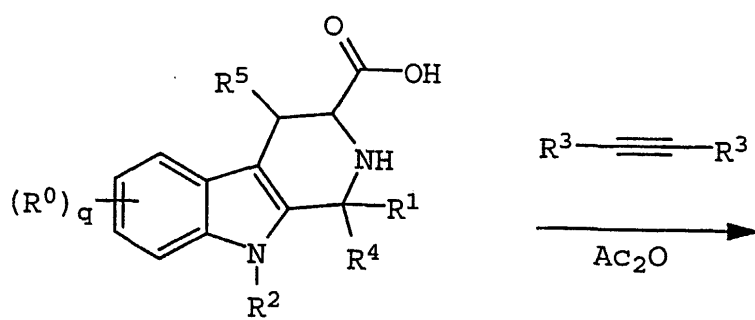
【 化 1 2 9 】



20

【 0 1 4 6 】

【 化 1 3 0 】



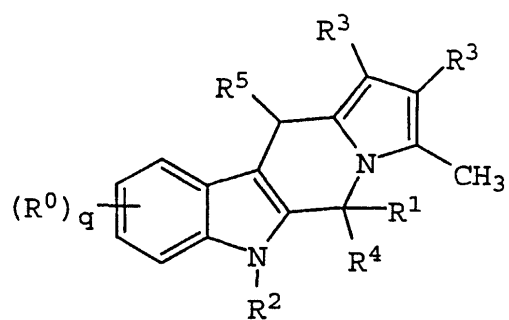
30

(IV)

【 0 1 4 7 】

【 化 1 3 1 】

40

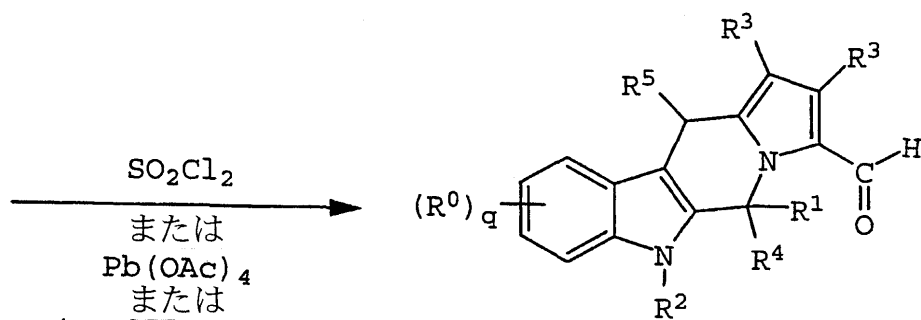


(V)

10

【 0 1 4 8 】

【 化 1 3 2 】



(VI)

20

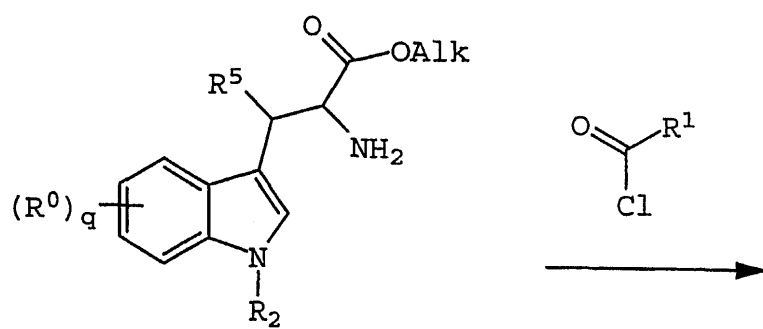
30

【 0 1 4 9 】

方法 B(R₄ = H)

【 0 1 5 0 】

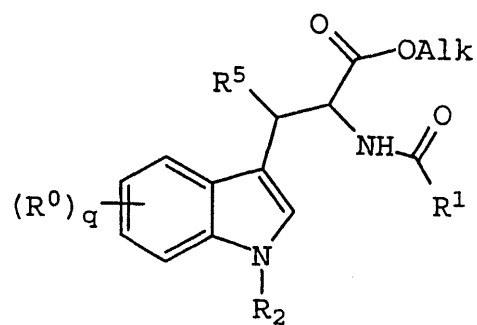
【 化 1 3 3 】



10

【 0 1 5 1 】

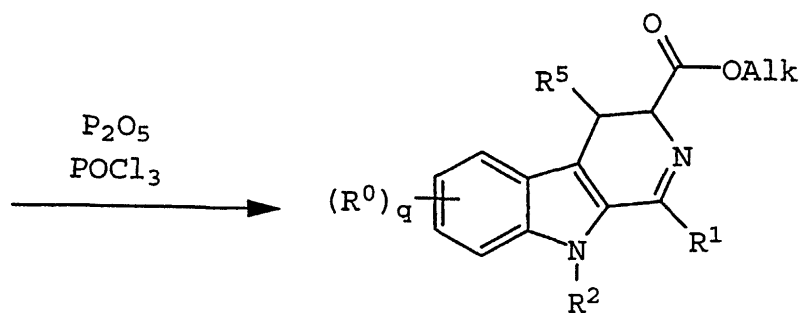
【 化 1 3 4 】



20

【 0 1 5 2 】

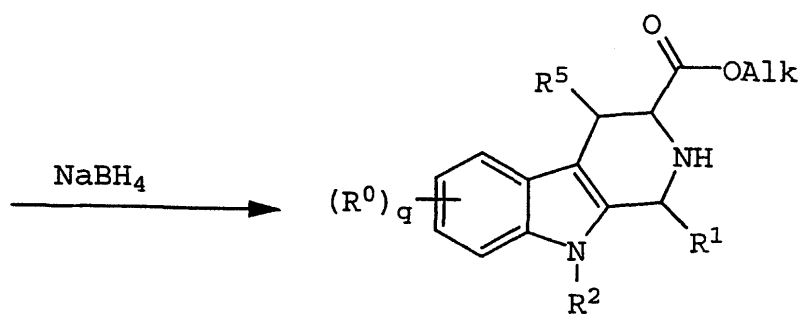
【 化 1 3 5 】



40

【 0 1 5 3 】

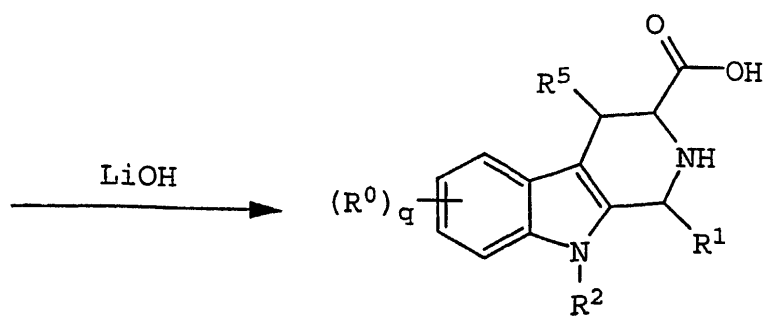
【 化 1 3 6 】



10

【 0 1 5 4 】

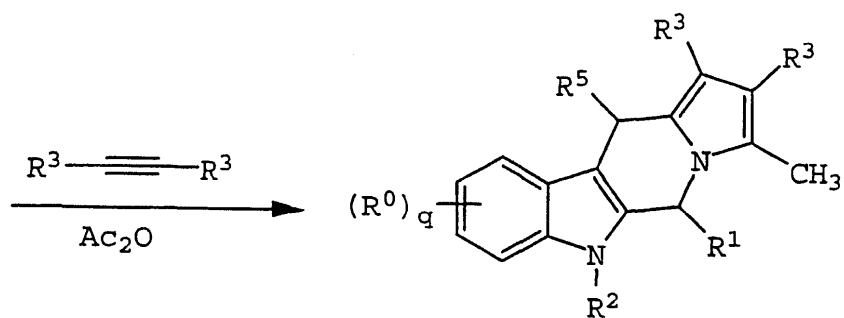
【 化 1 3 7 】



20

【 0 1 5 5 】

【 化 1 3 8 】

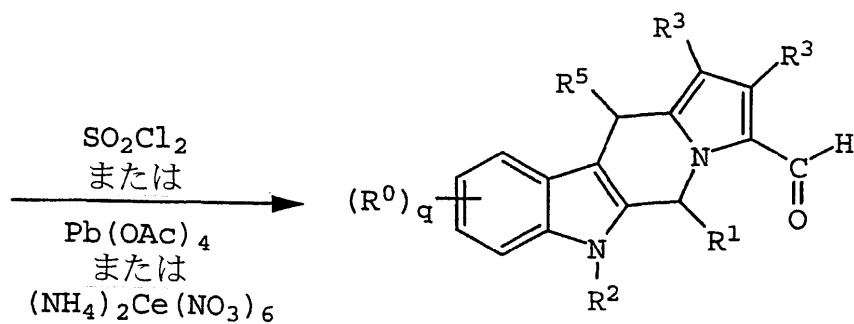


30

【 0 1 5 6 】

【 化 1 3 9 】

40



10

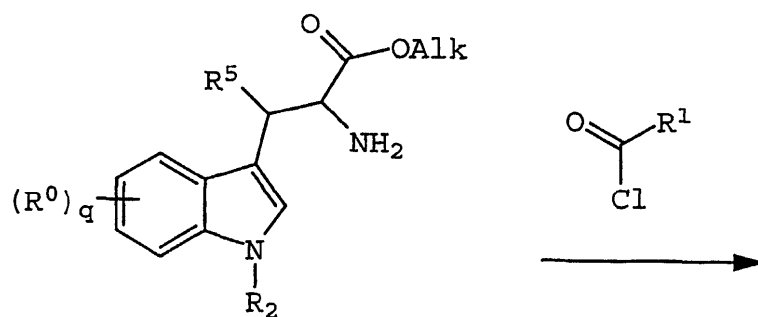
【 0 1 5 7 】

修正方法 B

(R₄ = H)

【 0 1 5 8 】

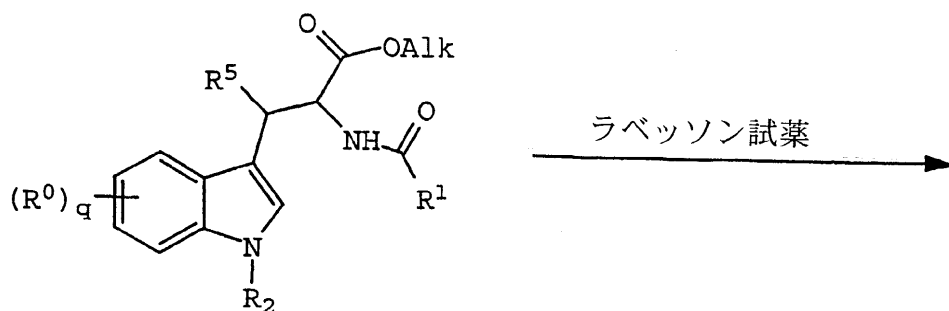
【 化 1 4 0 】



20

【 0 1 5 9 】

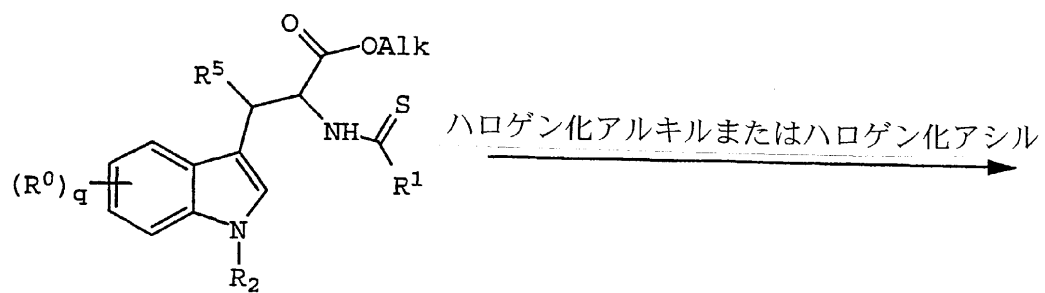
【 化 1 4 1 】



40

【 0 1 6 0 】

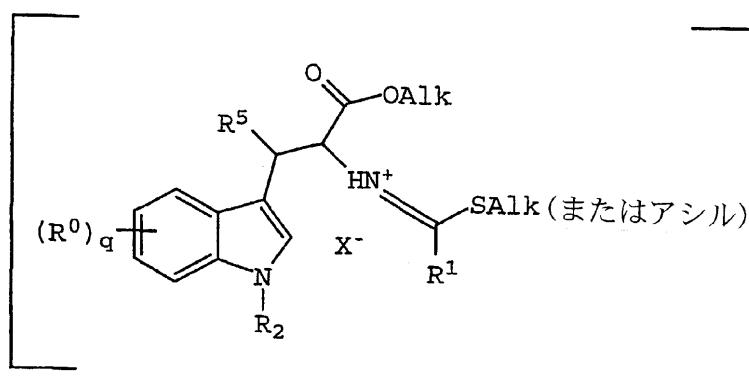
【 化 1 4 2 】



10

【 0 1 6 1 】

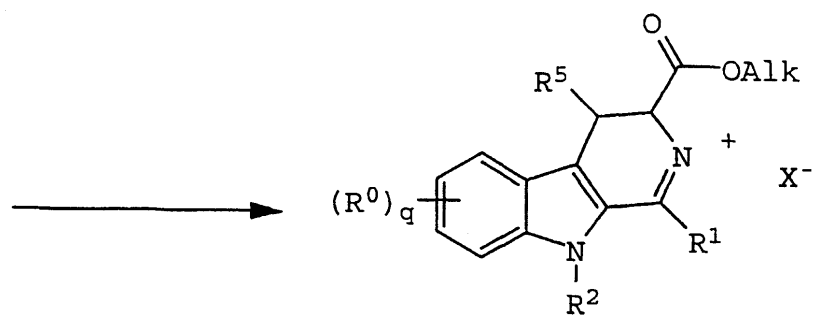
【 化 1 4 3 】



20

【 0 1 6 2 】

【 化 1 4 4 】



30

【 0 1 6 3 】

【 化 1 4 5 】

40



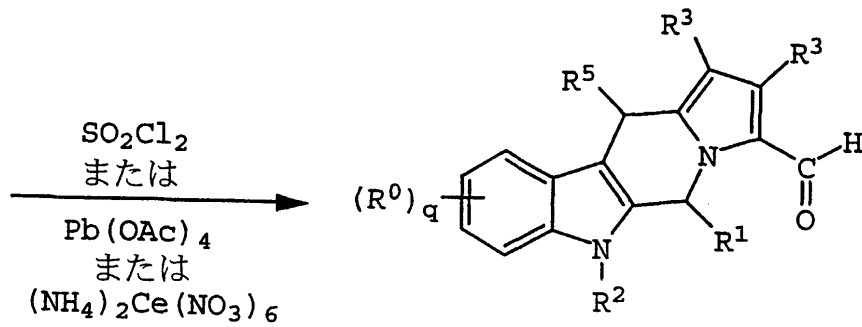
【化 1 4 6】



【化 1 4 7】



【化 1 4 8】



10

【 0 1 6 7 】

下記の方法 C において、インドール-2-カルバルデヒドまたは1-(1H-インドール-2-イル)ケトン (VII) をグリニャール試薬で処理するとアルコール (VIII) が得られる。アルコール (VIII) をアジド (IX) に変換し、続いてアルキンを用いてアルキル化し、環状付加すると4-[2-(1-アジド)-1H-インドール-3-イル]ブタ-2-イノイック酸メチルエステル (X) が得られる。

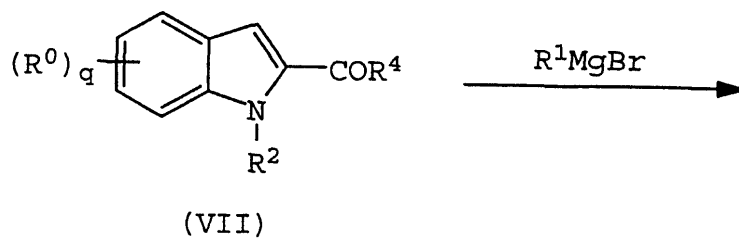
方法 C

X、Y = N、および $R^2 = H$

【 0 1 6 8 】

20

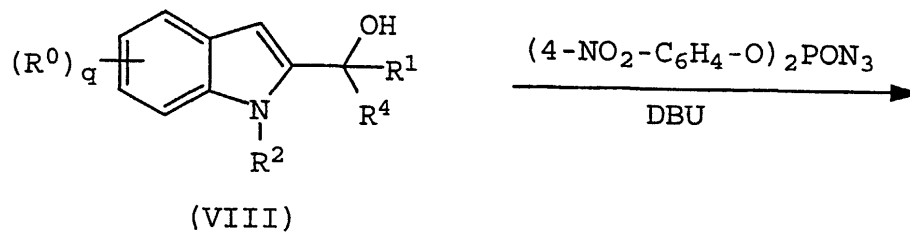
【 化 1 4 9 】



30

【 0 1 6 9 】

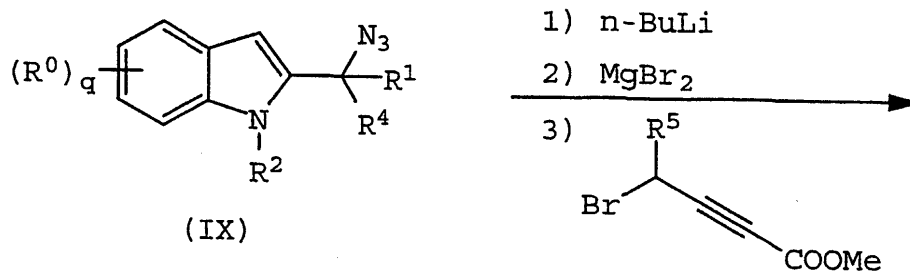
【 化 1 5 0 】



40

【 0 1 7 0 】

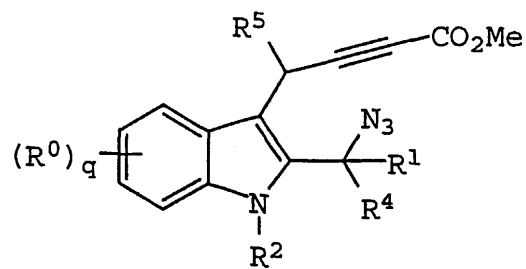
【 化 1 5 1 】



10

【 0 1 7 1 】

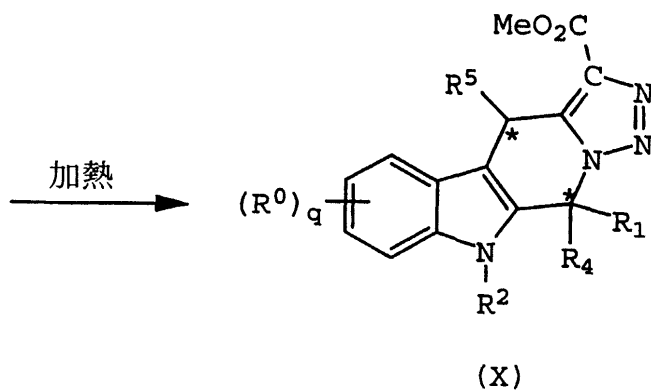
【 化 1 5 2 】



20

【 0 1 7 2 】

【 化 1 5 3 】



30

40

【 0 1 7 3 】

構造式 (I) の化合物を得るために合成有機化学の一般原則に従って保護基を使用しうることが理解されている。ベンジルクロロフォルメイトやトリクロロエチルクロロフォルメイトのような保護基形成試薬は、当該技術分野における熟練者にはよく知られており、例えば T.W. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, " John Wiley and Sons, Inc., NY, NY (1999)を参照のこと。これら保護基は必要ときに、当該技術分野における熟練者に公知の適切な塩基性、酸性および還元状態で除去され

50

る。従って、ここでは明確には例示されていない構造式 (I) の化合物は、当該技術分野における熟練者に調製可能である。

【0174】

さらに、構造式 (I) の化合物は別の構造式 (I) の化合物に変換することも可能である。つまり、例えば特定の R 置換基はもう一つの適切な構造式 (I) の化合物を調製するために内部転換されうる。適切な内部変換の例として、適切な手段 (例えば、 SnCl_2 やパラジウム - 炭素のようなパラジウム触媒を用いる) ことにより OR^a を水酸基に、または標準的なアシル化もしくはスルホニル化状態を用いてアミノ基をアシルアミノ基もしくはスルホアミノ基のような置換アミノ基に変換することが含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0175】

上記の方法により、構造式 (I) の化合物は個々の立体異性体として、またはラセミ混合物として調製することが可能である。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えばハイパーシルナフチル尿素のようなキラルカラムでの HPLC、または立体異性体の塩類の分離という、当該技術分野においてラセミ混合物を各構成立体異性体に分離するための公知の方法を用いることにより、ラセミ体から分離することが可能である。本発明の化合物は適切な溶媒からの結晶化、溶媒のエバポレーションによって、溶媒分子と関連して分離することが可能である。

【0176】

塩基性中心を含む構造式 (I) の化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩は通常の方法により調製することが可能である。例えば、遊離塩基の溶液を、そのものまたは適切な溶媒中で適切な酸で処理することが可能であり、得られた塩は濾過または反応溶媒を減圧下エバポレートすることにより単離される。薬学的に許容しうる塩基付加塩は、同様の方法で構造式 (I) の化合物を適切な塩基で処理することにより得ることが可能である。両タイプの塩はイオン交換樹脂技術を用いて形成または相互転換されうる。従って、本発明のさらなる側面によると、構造式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物 (例えば水和物) を調製し、ついで (i) 塩形成または (ii) 溶媒和物 (例えば水和物) 形成する方法が提供される。

20

【0177】

以下、添付例においては次の補足的略語を使用する：Rt (室温)、min (分)、h (時間)、g (グラム)

30

mmol (ミリモル)、m.p (融点)、

LiOH (水酸化リチウム)、eq (当量)、L (リットル)、mL (ミリリットル)、 μL (マイクロリットル)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、 CH_2Cl_2 (ジクロロメタン)、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)、MeOH (メタノール)、DMF (ジメチルホルムアミド)、 Ac_2O (無水酢酸)、 NaBH_4 (水素化ホウ素ナトリウム)、 MgBr_2 (臭化マグネシウム)、 Et_3N (トリエチルアミン)、 MeNH_2 (メチルアミン)、 AcOH (酢酸)、および THF (テトラヒドロフラン)。

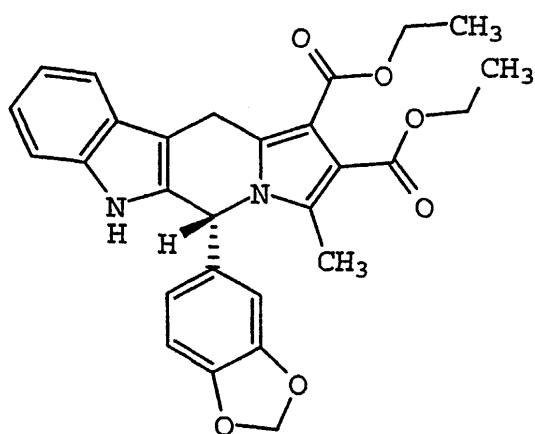
実施例 1

(R)-5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-3-メチル-6,11-ジヒドロ-5H-インドリジノ[6,7-b]インドール-1,2-ジカルボン酸ジエチルエステル

40

【0178】

【化154】



10

実施例 1

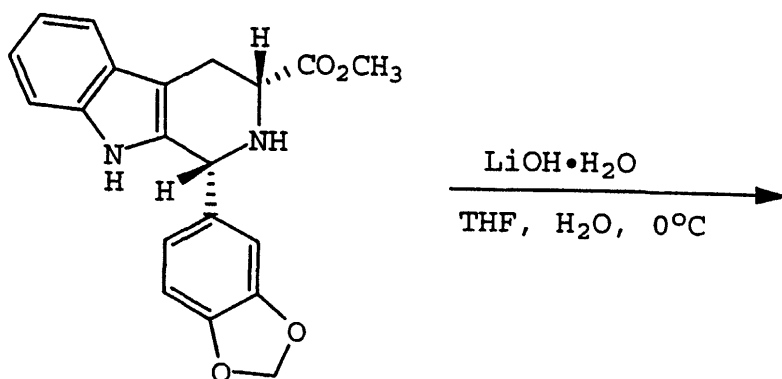
【 0 1 7 9 】

20

実施例 1 は (+) -カルボリン中間体 1 とジエチルアセチレンジカルボキシレートとを、F.M. Hershenson, J. Org. Chem., 37, 3111 (1972) および下記合成工程で表される方法を用いて調製した。中間体 1 は、Daugan 米国特許第 5,859,006 号において開示される方法により調製することが可能である。

【 0 1 8 0 】

【 化 1 5 5 】



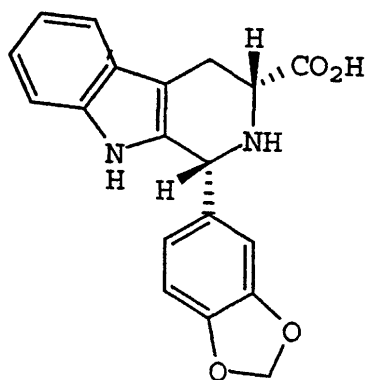
30

中間体 1

40

【 0 1 8 1 】

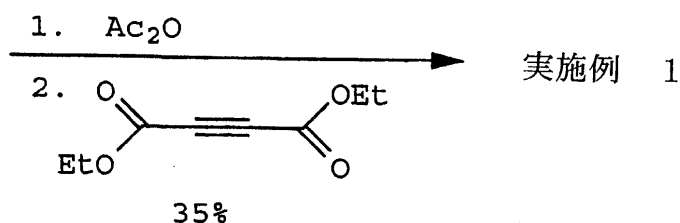
【 化 1 5 6 】



中間体 2

【 0 1 8 2 】

【 化 1 5 7 】



【 0 1 8 3 】

トランス-β-カルボリン酸（中間体 2）の調製

テトラヒドロフラン(10mL)と水(10mL)中の中間体 1 懸濁液(4.11g、10.6mmol)を 0℃まで冷却した。この溶液に水酸化リチウム 1 水和物(1.04g、24.8mmol)を加え、その混合物を一晩かけて室温までゆっくりと加温した。その後混合物を塩酸(エーテル中濃度1M)を用いてpH 7 に中和し、次に塩化メチレン(100mLで 2 回)を用いて抽出した。得られた有機抽出物は Na_2SO_4 によって乾燥し、濾過し、そして中間体 2 が灰色(黄色)がかった白い粉末(3.55%、100%)として得られるまで濃縮した。: ^1H NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 10.32 (s, 1H)、7.41 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H)、7.05-6.87 (m, 5H)、6.01 (s, 2H)、5.25 (s, 1H)、3.57-3.52 (m, 1H)、3.09-3.07 (m, 1H)、2.80-2.70 (m, 1H)。

実施例 1 の調製

ジエチルアセチレンジカルボキシレート(0.35mL, 2.2mmol) を無水酢酸(10mL)中の中間体 2 の懸濁液(0.49g, 1.5mmol)に室温で、攪拌しながら加えた。その混合物を100℃で1時間加熱した。冷却した溶液を減圧下、褐色の油が得られるまで濃縮し、塩化メチレン/酢酸エチル(7:1)で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、明るい黄色の固体として実施例 1 の粗化合物を得た。この固体は塩化メチレン/酢酸エチル(98:2)で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、明るい黄色の固体として実施例 1 の化合物[(-)-3](175mg)を得た。: mp 119-122 (分解); TLC R_F (96:4 塩化メチレン/酢酸エチル)=0.42; ^1H NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 11.05 (s, 1H)、7.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)、7.33 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)、7.10-7.00 (m, 2H)、6.86 (d, $J=8.0$

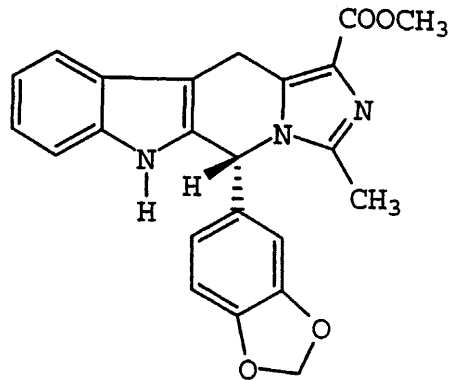
Hz, 1H)、 6.72 (s, 1H)、 6.66-6.60 (m, 2H)、 5.96 (s, 2H)、 4.43-4.11 (m, 6H)、 2.16 (s, 3H)、 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H)、 1.22 (t, J=7.0, 3H) ; CI MS m/z 487[C₂₈H₂₆N₂O₆+H]⁺ ; [α]_D²⁵ =44.0° (C=0.1, クロロホルム)。 [C₂₈H₂₆N₂O₆+H]-0.5 H₂O について算出される元素分析値 : C, 67.87 ; H, 5.49 ; N, 5.65。

実測値 : C, 67.92 ; H, 5.58 ; N, 5.54。

実施例 2 および 3 の調製

【 0 1 8 4 】

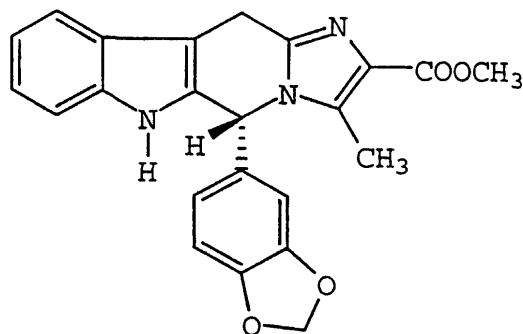
【 化 1 5 8 】



実施例 2

【 0 1 8 5 】

【 化 1 5 9 】



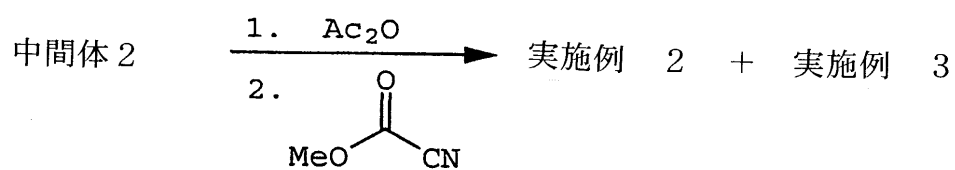
実施例 3

【 0 1 8 6 】

実施例 2 および 3 は実施例 1 で示された中間体 2 から以下の合成工程によって合成することが可能である。

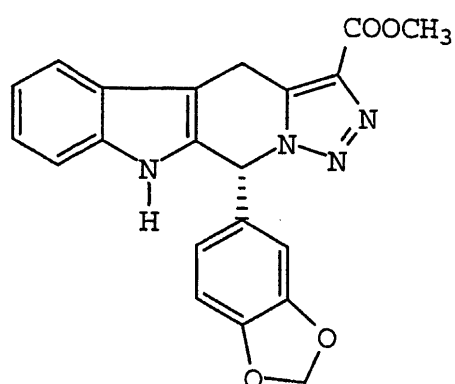
【 0 1 8 7 】

【 化 1 6 0 】



10

【 0 1 8 8 】
 実施例 4 の調製
 【 0 1 8 9 】
 【 化 1 6 1 】

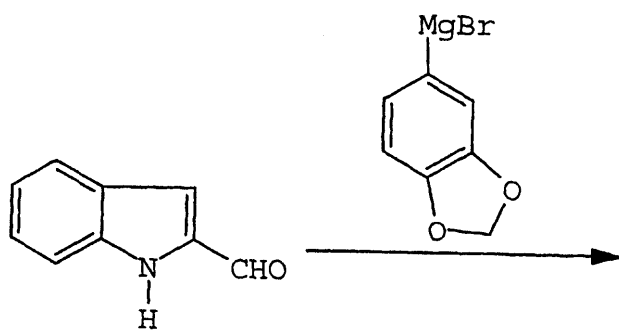


20

30

実施例 4

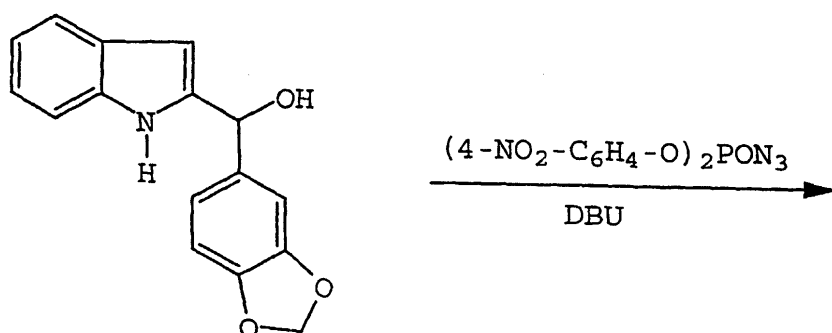
【 0 1 9 0 】
 実施例 4 は以下の合成工程によって調製することが可能である。
 【 0 1 9 1 】
 【 化 1 6 2 】



10

【 0 1 9 2 】

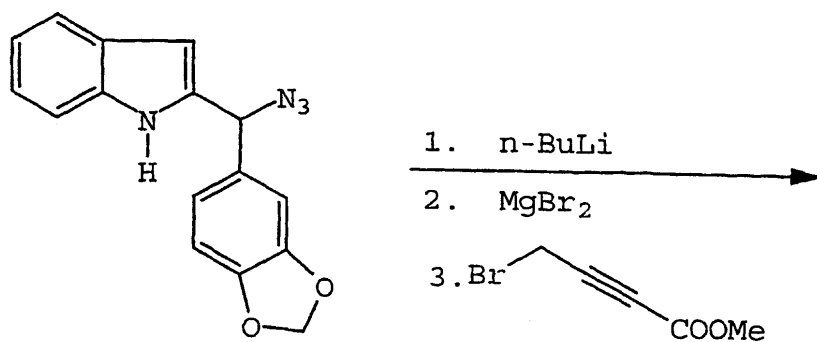
【 化 1 6 3 】



20

【 0 1 9 3 】

【 化 1 6 4 】

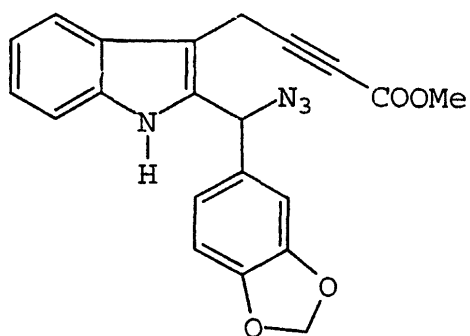


30

【 0 1 9 4 】

【 化 1 6 5 】

40



加熱
→ 実施例 4

10


【 0 1 9 5 】

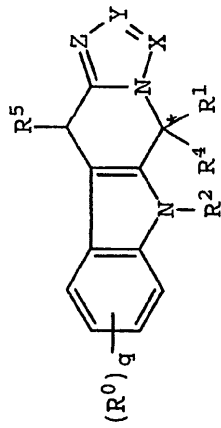
以下の実施例 5 - 5 9 は実施例 1 - 4 と同様の方法により調製することが可能である。

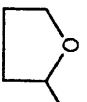
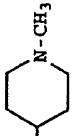

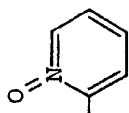
【 0 1 9 6 】

【 表 1 】

20

実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ^{1 1)}	R ²	R ⁴	R ⁵
5	C-CH ₃	C-(CH ₂) ₄ CO ₂ H	C-CN	H	1	H	H	H
6		C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
7	C-H	C-H	C-CO ₂ H	H	2	H	H	H
8	C-CH ₂ NH ₂	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	2	H	H	H
9	C-CHO	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	3	H	H	H
10	C-H	C-H	C-H	H	1	H	H	H
11	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	4	H	H	H
12	C-C ₂ H ₅	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
13	C-C ₂ H ₅	C-CO ₂ H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H



実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ^{1,2)}	R ²	R ⁴	R ⁵
14	C-H	C-H	$C-C(=O)NHCH_2$ 	H	1	H	H	H
15	C-CH(CH ₃) ₂	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
16	C-H	C-H	$C-C(=O)N(CH_3)$ 	H	1	H	H	H
17	C-H	C-H	$C-C(=O)NH(CH_2)_2$ 	H	1	H	H	H
18	C-CH ₂ OH	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
19	C-CH(CH ₃) ₂	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
20	C-H	C-H	$C-C(=O)NHCH_2$ 	H	1	H	H	H

【 0 1 9 8 】

【 表 3 】

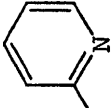

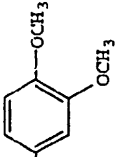
10

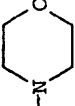
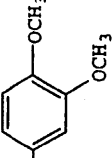
20

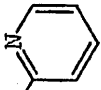
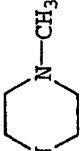
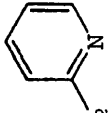
30

40

実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ^{1,2)}	R ²	R ⁴	R ⁵
21	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
22	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CO}_2\text{H}$	H	1	H	H	H
23	C-CHO	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
24	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	1	H	H	H
25	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	H	1	H	H	H
26	C-H	C-H	C-C(=O)NH(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	H	1	H	H	H
27	C-H	C-H	C-CN	H	1	H	H	H

実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ^{1,1)}	R ²	R ⁴	R ⁵
28	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2$ 	H	1	H	H	H
29	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	H	1	H	H	H
30	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H	1	H	H	H
31	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	H	1	H	H	H
32	C-H	C-H	$\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$	H	5	H	H	H
33	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2$ 	H	5	H	H	H

実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ^{1,1)}	R ²	R ⁴	R ⁵
34	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	H	5	H	H	H
35	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
36	C-H	C-H	C-CO ₂ H	H	1	H	H	H
37	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-H	H	1	H	H	H
38	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-H	H	6	H	H	H
39	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	6	H	H	H
40	C-CH ₃	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
41	C-H	C-H	C-CO ₂ H	H	6	H	H	H
42	C-H	C-H	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2$ 	H	6	H	H	H
43	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	5	H	H	H
44	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-H	H	5	H	H	H
45	C-CH ₃	C-CO ₂ CH ₃	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H

実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ^{1,2)}	R ²	R ⁴	R ⁵
46	C-C ₂ H ₅	C-C(=O)NHCH ₂ 	C-H	H	1	H	H	H
47	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	7	H	H	H
48	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	8	H	H	H
49	C-H	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	3	H	H	H
50	C-H	C-H	C-CO ₂ H	H	3	H	H	H
51	C-H	C-H	C-C(=O)NH-N 	H	1	H	H	H
52	C-CH ₂ N(CH ₃) ₂	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
53	C-C ₂ H ₅	C-H	C-C(=O)NHCH ₂ 	H	1	H	H	H

【 0 2 0 2 】


【 表 7 】

10

20

30

40

実施例	X	Y	Z	R ⁰	R ¹ 1)	R ²	R ⁴	R ⁵
54	C-C ₂ H ₅	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	4	H	H	H
55	C-C ₂ H ₅	C-CO ₂ C ₂ H ₅	C-H	H	1	H	H	H
56	C-C ₂ H ₅	C-H	C-CO ₂ C ₂ H ₅	H	1	H	H	H
57	C-H	C-C ₂ H ₅	C-C(=O)NH ₂	H	1	H	H	H
58	C-CF ₃	C-C(=O)NH ₂	C-C(=O)NH ₂	H	1	H	H	H
59	C-H	N	$\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ 	H	1	H	H	H

【 0 2 0 3 】

【 表 8 】

10

20

30

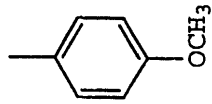
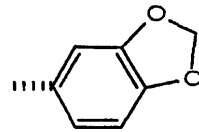
40

50

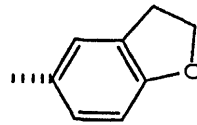
1¹⁾ : 置換基 R¹ は以下のように定義される :

1 =

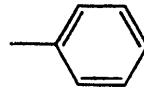
5 =



2 =



6 =



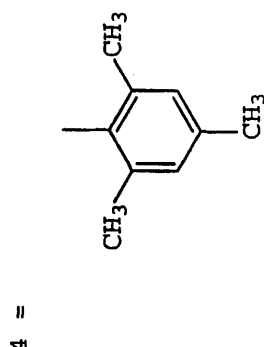
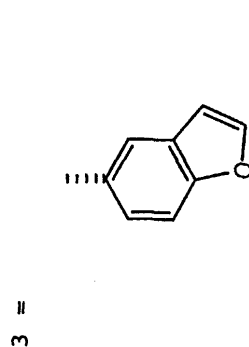
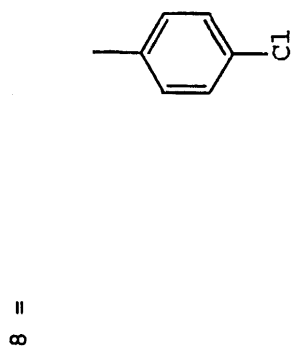
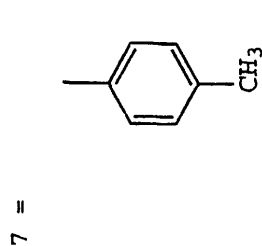
10

20

30

【 0 2 0 4 】

【 表 9 】



10

20

30

【0205】

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、構造式(I)の化合物は、参照することによりここに組み込まれるWO 96/38131に規定される共沈殿法により、高分子担体との分散物とすることが可能である。この共沈分散物は賦形剤を配合し、その後錠剤に打錠することができ、任意にフィルムコートすることもできる。

【0206】

構造式(I)の化合物のPDE5阻害能力について試験した。化合物のPDE5阻害能力は、その化合物の IC_{50} 値、すなわち酵素活性の50%を阻害するために必要な阻害剤の濃度と合致する。構造式(I)の化合物の IC_{50} 値は組み換えヒトPDE5を用いて測定した。

【0207】

本発明の化合物は、典型的には組み換えヒトPDE5に対して約50 μ M未満、好ましくは約25 μ M未満、より好ましくは約15 μ M未満の IC_{50} 値を示す。本発明の化合物は、典型的には組み換えヒトPDE5に対して約1 μ M未満、しばしば約0.05 μ M未満の IC_{50} 値を示すこともある。本発明の完全な有効性を達成するために、本発明のPDE5阻害剤は約0.1 nMから約15 μ Mのを有する。

【0208】

組み換えヒトPDE5の産生および IC_{50} の測定は当該技術分野において周知の方法で実行することができる。典型的な方法を以下に示す：

ヒトPDE5の発現

サッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae) (酵母) における発現

40

50

ヒトPDE1B、PDE2、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE5およびPDE7の組み換え体産生は、P rice et al., Methods in Enzymology, 185, pp. 308-318 (1990)に記載された基本ADH2 プラスミドから誘導され、組み込まれた酵母ADH2プロモーターおよびターミネーター配列 並びにサッカロミセス・セレピシエ宿主が1998年8月31日にバージニア州マナサスのアメ リカン・タイプ・カルチャー・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5,70 2,936号(参照することによりここに組み込まれる)の実施例7に記載されたものと同様に 実施した。形質転換された宿主細胞はpH 6.2で遷移金属およびビタミンを含む2倍強度 SC-leu培地により成長させた。24時間後、YEP(Yeast Extract and Bactopeputone)培 地含有グリセロールを2倍強度 YET(Yeast Extract and Tryptone)/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、洗浄し、-70 で保存した。

10

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測定

調製品のホスホジエステラーゼ活性は以下のように測定した。基本的には木炭分離技術を用いるPDE測定を、Loughneyら(1996)に記載されるとおりに実施した。この測定法において、存在するPDE活性量に比例して、PDE活性が[32P]cAMPまたは[32P]cGMPを対応する[32P]5'-AMPまたは[32P]5'-GMPに変換する。次に[32P]5'-AMPまたは[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]リン酸と非標識アデノシンまたはグアノシンへと定量的に変換した。それ故、遊離した[32P]リン酸の量は酵素活性に比例する。この測定は30 で、40mMトリス塩酸(pH 8.0)、1 μ M ZnSO₄、5mM MgCl₂および0.1 mg/mL牛血清アルブミン(BSA)(最終濃度)を含有する100 μ L反応溶液中で実施した。PDE酵素は基質の総加水分解の30%以上をもたらす量で存在していた(線形測定条件)。測定は基質(1 mM [32P]cAMPまたはcGMP)の添加によって開始し、混合液は12分間加温した。次に、クロタラス・アトロックス(Crotalus atrox)ヘビ毒75 μ gを加え、3分間加温を続けた(合計15分)。活性炭(0.1M NaH₂PO₄、pH 4中で25 mg/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 x gで3分間)して活性炭を沈殿させた後、シンチレーションカウンターで放射活性を測定するため上清を採取し、PDE活性を算出した。

20

S. セレピシエからのPDE5の精製

細胞ペレット(29g)を等量の溶解緩衝液(25mMトリス塩酸、pH 8、5mM MgCl₂、0.25mM DTT、1 mMベンザミジンおよび10 μ M ZnSO₄)と共に氷上で解凍した。細胞をMicrofluidizer(登録商標)(Microfluidics Corp.)中、窒素圧20,000psiで溶解させた。溶解物を遠心し、0.45 μ mのディスポ・フィルターを通して濾過した。濾液はQ SEPHAROSE(登録商標)Fast-flow(Pharmacia)の150mLカラムに適用した。カラムは緩衝液A(20mM ビストリスプロパン、pH 6.8、1 mM MgCl₂、0.25mM DTTおよび10 μ M ZnSO₄)を用いて洗浄し、緩衝液A中の125mM NaClの段階的勾配、次いで緩衝液A中の125-1000mM NaClの直線勾配で溶出させた。直線勾配からの活性分画は緩衝液B(20mM ビストリスプロパン、pH 6.8、1 mM MgCl₂、0.25mM DTT、10 μ M ZnSO₄および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倍容量の緩衝液Bで洗浄し、緩衝液B中の0-125mM リン酸カルシウムの直線勾配で溶出させた。活性分画をプールし、60%硫酸アンモニウムを用いて沈殿させ、緩衝液C(20mM ビストリスプロパン、pH 6.8、0.5mM DTTおよび10 μ M ZnSO₄)中に再懸濁させた。そのプールをSEPHACRYL(登録商標)S-300 HRの140mLカラムに適用し、緩衝液Cを用いて溶出させた。活性分画を50%グリセロール溶液になるように希釈し、-20 で保存した。

30

40

【0209】

結果的に得られた調製品はSDS-PAGEで約85%の純度であった。これら調製品はタンパク質mg当たり毎分約3 μ molのcGMPを加水分解する比活性を有していた。

cGMP-PDEに対する阻害

本発明の化合物のcGMP-PDE活性は、Wellset al., Biochim. Biophys. Acta, 384, 430 (1975)から適合させた単工程測定法によって測定した。反応媒体は50mMトリス塩酸、pH 7.5、5 mM酢酸マグネシウム、250 μ g/mL 5'-ヌクレオチダーゼ、1 mM EGTA(ethylene glyco

50

l-bis(2-aminoethyl-ether)-N,N,N',N'-tetraacetate)、および0.15 μM 8-[H^3]-cGMPを含有していた。特に表示されていなければ、使用された酵素はヒト組み換えPDE5(ICOS Corp., Bothell, Washington)であった。

【0210】

本発明の化合物を、測定において最終的に2%となるようにDMSOに溶解させた。加温時間は30分であり、その間総基質変換は30%を超えなかった。

【0211】

被験化合物の IC_{50} 値は、10 nMから10 μM の濃度範囲における濃度 - 応答曲線から典型的に算出された。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酵素の特異的であることを示した。

10

生物学的データ

本発明による化合物は500 nM(例えば、0.5 μM)未満の IC_{50} 値を典型的に示すことが見出された。本発明の代表的化合物のイン・ビトロ試験結果は以下の表に示されている：

【0212】

【表10】

表 1 : イン・ビトロの実験結果	
実施例	PDE5 IC ₅₀ (μM)
1	0.0056
6	0.01
7	0.004
8	0.04
9	0.0062
10	0.14
11	0.15
12	0.01
13	0.0059
14	0.0058
15	0.19
16	0.33
17	0.008
18	0.01
19	0.46
20	0.0015
21	0.0012
22	0.003
23	0.0039
24	0.0021
25	0.0059
26	0.11
27	0.0036
28	0.0037
29	0.0038
30	0.01
31	0.02

【 0 2 1 3 】

【表 1 1】

表 1 : イン・ビトロの実験結果	
実施例	PDE5 IC ₅₀ (μM)
32	0.01
33	0.11
34	0.03
35	0.0055
36	0.01
37	0.04
38	0.59
39	0.08
40	0.02
41	0.12
42	0.2
43	0.0021
44	0.06
45	0.0075
46	0.28
47	0.01
48	0.03
49	0.0071
50	0.01
51	0.04
52	0.15
53	0.05
54	0.16
55	0.46
56	0.01

【 0 2 1 4 】

明らかに、前述した本発明の多くの変更および変形は、その精神および目的から逸脱することなく実施することができ、従って、添付した請求の範囲に示されるような制限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	1/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/06
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	25/26	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/26
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
			A 6 1 P	43/00 1 1 1

(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 オーム, 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 # 2 0 3 フランシス アベニュー 4 2 3 5

(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 0 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 ドーガン, アライン クロード - マリー

フランス レス ウリス エフ - 9 1 9 4 0 アベニュー デ ケベック 2 5 ゼット.エー. デ コートアボエウフ セントレ デ ルシエルシェ グラクソ スミス クライン コートアボエウフ

(72)発明者 ジェリバード, フランコイズ

フランス レス ウリス エフ - 9 1 9 4 0 アベニュー デ ケベック 2 5 ゼット.エー. デ コートアボエウフ セントレ デ ルシエルシェ グラクソ スミス クライン コートアボエウフ

(72)発明者 ゴシミン, ロメイン リュック マリー

フランス レス ウリス エフ - 9 1 9 4 0 アベニュー デ ケベック 2 5 ゼット.エー. デ コートアボエウフ セントレ デ ルシエルシェ グラクソ スミス クライン コートアボエウフ

審査官 當麻 博文

(56)参考文献 米国特許第 0 3 4 5 9 7 5 8 (U S , A)

米国特許第 0 3 5 2 4 8 5 9 (U S , A)

米国特許第 0 3 4 7 6 7 6 4 (U S , A)

特表平 1 1 - 5 0 9 5 1 7 (J P , A)

HERSHENSON, F.M. , J. Org. Chem. , 米国 , 1 9 7 2 年 , Vol.37/No.20 , p.3111-3113

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 471/14

A61K 31/33 ~ 33/44

A61P 1/04

A61P 9/00

A61P 9/10

A61P 9/12

A61P 9/14

A61P 11/00

A61P 11/02

A61P 11/06

A61P 13/08

A61P 13/12

A61P 15/06

A61P 15/10

A61P 19/10

A61P 25/26

A61P 27/02

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/08

A61P 43/00

CAPLUS(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)

MEDLINE(STN)

BIOSIS(STN)

EMBASE(STN)

WPIDS(STN)