

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-533192

(P2008-533192A)

(43) 公表日 平成20年8月21日 (2008.8.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14 C S P	4 C 0 6 3
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497	4 C 0 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	
A61P 15/10 (2006.01)	A61P 15/10	
A61P 15/00 (2006.01)	A61P 15/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-502499 (P2008-502499)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月8日 (2006.3.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月26日 (2007.10.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/000602
 (87) 国際公開番号 W02006/100557
 (87) 国際公開日 平成18年9月28日 (2006.9.28)
 (31) 優先権主張番号 60/664,091
 (32) 優先日 平成17年3月21日 (2005.3.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597014501
 ファイザー・リミテッド
 Pfizer Limited
 イギリス国ケント州サンドウィッチ, ラム
 ズゲイト・ロード (番地なし)
 Ramsgate Road, Sand
 wich, Kent, England
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

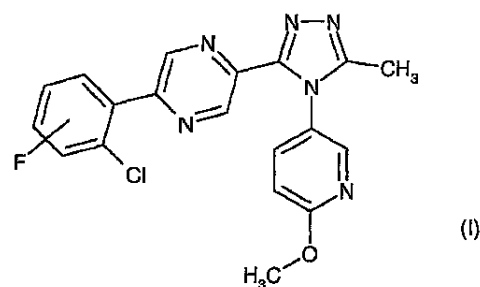
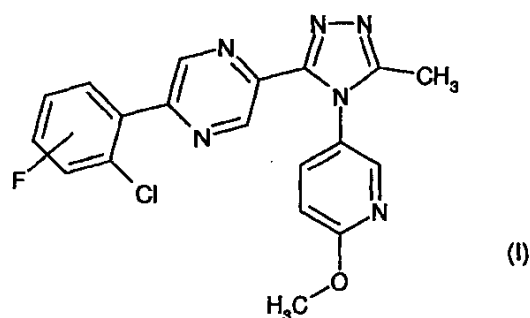
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキシトシンアンタゴニストとしての置換されたトリアゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、オキシトシンアンタゴニストとしての活性を有する、式 (I) の置換されたトリアゾール類、その使用、その製造方法および該インヒビターを含有する組成物に関する。これらのインヒビターは、性機能障害、特に早漏症 (P.E.) を含む、様々な治療領域において有用である。

【化1】

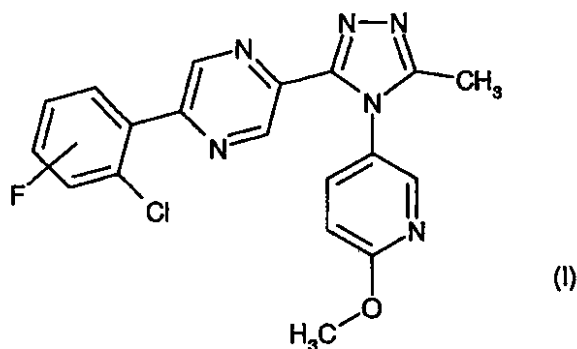


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

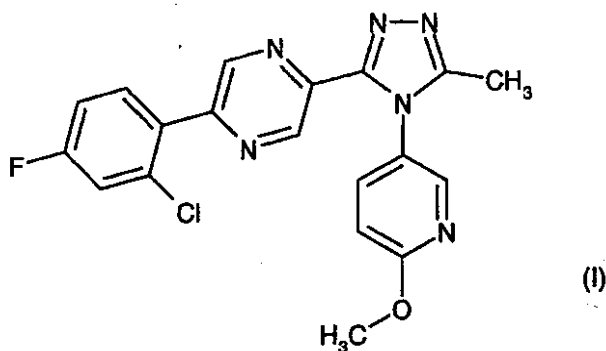


10

の化合物、その互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、またはそのプロドラッグ。

【請求項 2】

【化 2】



20

で表わされる請求項 1 の化合物、その互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、またはそのプロドラッグ。

30

【請求項 3】

請求項 1 もしくは 2 に記載された式 (I) の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、および、製薬的に受容可能な希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 4】

1 またはそれ以上の追加の治療薬を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

医薬として使用するための、請求項 1 もしくは 2 に記載された式 (I) の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形。

【請求項 6】

哺乳類において、オキシトシンの阻害が有利な効果をもたらすことが知られているかまたは示すことができる障害または症状の治療方法であって、請求項 1 もしくは 2 に記載された式 (I) の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形の治療有効量を該哺乳類に投与することを含む、上記方法。

40

【請求項 7】

オキシトシンの阻害が有利な効果をもたらすことが知られているかまたは示すことができる障害または症状の治療のための医薬の製造における、請求項 1 もしくは 2 に記載された式 (I) の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形の使用。

【請求項 8】

オキシトシンの阻害が有利な効果をもたらすことが知られているかまたは示すことがで

50

きる障害または症状の治療において使用するための、請求項 1 もしくは 2 に記載された式 (I) の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形。

【請求項 9】

障害または症状が、性機能障害、男性性機能障害、女性性機能障害、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害、早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

障害または症状が、性機能障害、男性性機能障害、女性性機能障害、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害、早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害から選択される、請求項 7 に記載の使用。

10

【請求項 11】

障害または症状が、性機能障害、男性性機能障害、女性性機能障害、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害、早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

障害または症状が、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害および早漏症から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

障害または症状が、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害および早漏症から選択される、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 14】

障害または症状が、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害および早漏症から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、オキシトシンアンタゴニストとしての活性を有する、置換されたトリアゾール類、その使用、その製造方法および該インヒビターを含有する組成物に関する。これらのインヒビターは、性機能障害、特に早漏症 (P.E.) を含む、様々な治療領域において有用である。

【背景技術】

【0002】

国際特許出願 PCT/IB2004/002977 および PCT/IB2005/000313 には、オキシトシンアンタゴニストとしての活性を有する置換されたトリアゾールが開示されている。

40

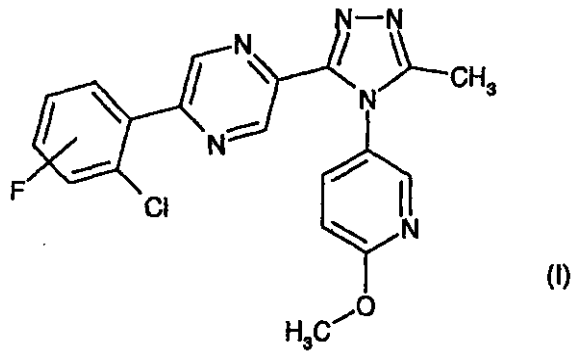
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、式 (I) :

【化 1】



10

の化合物、その互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、またはそのプロドラッグを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

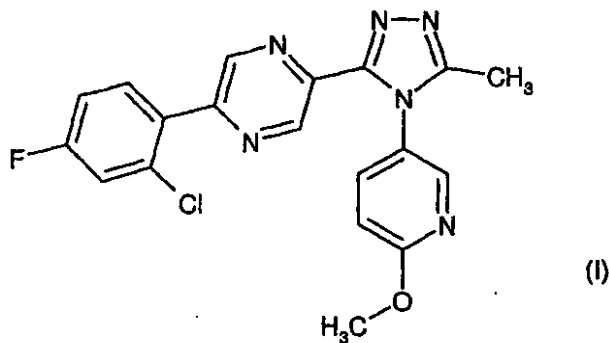
一つの実施態様において、本発明の化合物は、2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン、2-(2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン、および2-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン、ならびにそれらの互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、またはそのプロドラッグである。

20

【0005】

特定の実施態様において、式 (I) の化合物は、

【化 2】



30

およびその互変異性体、または該化合物もしくは互変異性体の製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形である。

【0006】

さらなる実施態様において、本発明の化合物は、式 (I) の化合物およびその互変異性体、ならびに該化合物およびそれらの互変異性体の製薬的に受容可能な塩および溶媒和物であり；特に、式 (I) の化合物およびその互変異性体、ならびに該化合物およびそれらの互変異性体の製薬的に受容可能な塩であり；より特定すれば、式 (I) の化合物およびその互変異性体である。

40

【0007】

式 (I) の化合物の製薬的に受容可能な塩には、その酸付加塩が含まれる。適切な酸付加塩は非毒性塩を形成する酸から生成される。例として、酢酸、アスパラギン酸、安息香酸、ベシル酸、重炭酸／炭酸、重硫酸／硫酸、ホウ酸、カムシル酸、クエン酸、エジシル酸、エシル酸、ギ酸、フマル酸、グルセプト酸、グルコン酸、グルクロン酸、ヘキサフルオロリン酸、ヒベンズ酸、塩酸／塩化物、臭化水素酸／臭化物、ヨウ化水素酸／ヨウ化物、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メシル酸、メチル硫酸、ナフ

50

チル酸、2-ナプシル酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸／リン酸水素／リン酸二水素、糖酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、トシル酸およびトリフルオロ酢酸の各塩が含まれる。酸のヘミ塩もまた形成でき、その例にはヘミ硫酸塩が含まれる。適切な塩の総説に関しては、StahlおよびWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、バインハイム、ドイツ、2002年)を参照。

【0008】

式(I)の化合物の製薬的に受容可能な塩は、3つの方法の1つまたはそれ以上により製造できる：

- (i) 式(I)の化合物と所望の酸とを反応させる；
- (ii) 式(I)の化合物の適切な前駆体から酸分解性保護基を除去する；または
- (iii) 式(I)の化合物の一つの塩を、適切な酸との反応により、または適切なイオン交換カラムを用いて、他の塩に変換する。

10

【0009】

全ての3つの反応は、一般には溶液中で行われる。得られた塩は析出して濾過により回収でき、または溶媒を蒸発させて回収できる。得られた塩のイオン化の程度は、完全にイオン化されたものからほとんど非イオン化のものまで様々である。

【0010】

本発明の化合物は、非溶媒和および溶媒和のいずれの形態でも存在できる。本願で用いられる「溶媒和」という用語は、本発明の化合物および1またはそれ以上の製薬的に受容可能な溶媒分子、例えば、エタノールの化学量論的量を含む分子複合体を意味する。「水和物」という用語は、該溶媒が水の場合に用いられる。

20

【0011】

上記の溶媒和物とは対照的に、薬物と宿主分子が化学量論的または非化学量論的な量で存在する包接体、薬物－宿主包接複合体のような複合体は、本発明の範囲に包含される。また、化学量論的または非化学量論的な量で存在できる2つまたはそれ以上の有機的および／または無機的構成成分を含有する薬物の複合体も包含される。得られる複合体は、イオン化、部分的イオン化または非イオン化されていて良い。そうした複合体の総説に関しては、HaleblianによるJ Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1975年8月)を参照。これ以降、式(I)の化合物に関する参照は全て、その塩、溶媒和物および複合体、ならびに、その塩の溶媒和物および複合体への参照を含む。

30

【0012】

本発明の化合物には、本願で先に定義されたような式(I)の化合物を含み、全てのその多形および晶癖、以下に定義するようなそのプロドラッグおよび異性体(光学的、幾何学的および互変異性体を含む)、ならびに同位体標識した式(I)の化合物が含まれる。

【0013】

示されたように、式(I)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」もまた本発明の範囲に包含される。したがって、それ自体ではほとんどまたは全く薬理学的活性をもてない式(I)の化合物の特定の誘導体が、身体の内面または表面に投与された場合、所望の活性を有する式(I)の化合物へと、例えば、加水分解により変換することができる。そうした誘導体は「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」Vol.14, ACSシンポジウムシリーズ(T. HiguchiおよびW. Stella)および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、ペルガモンプレス、1987年(E. B. Roche編集、米国薬学会)で見つけることができる。

40

【0014】

本発明によるプロドラッグは、例えば、H. Bundgaardによる「Design of Prodrugs」(エルゼビア、1985年)で記載されているように、式(I)の化合物に存在する適切な官能基を、当業者に「プロ部分(Pro-moieties)」として知られている特定部分によって置換することによって製造できる。

【0015】

50

さらに本発明の範囲に包含されるものは、式 (I) の化合物の代謝物、すなわち薬物の投与によりインビボで生成される化合物である。本発明による代謝物のいくつかの例には以下のものが含まれる：

- (i) メチル基のヒドロキシメチル誘導体 ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$) ；
- (ii) メトキシ基のヒドロキシ誘導体 ($-\text{OCH}_3 \rightarrow -\text{OH}$) ；および
- (iii) フェニル基のフェノール誘導体 ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$) 。

【0016】

構造異性体が低いエネルギー障壁を介して相互変換が可能な式 (I) の化合物において、互変異性 (「tautomerism」) が生じうる。これは、芳香族部分を含む化合物では、いわゆる原子価互変異性 (valence tautomerism) の形態をとることができる。式 (I) の化合物の全ての互変異性体は本発明の範囲に包含される。

10

【0017】

対イオンが光学的活性である (例えばd-乳酸塩もしくはl-リシン) またはラセミ体である (例えばdl-酒石酸塩もしくはdl-アルギニン)、式 (I) の化合物の酸付加塩の光学異性体もまた本発明の範囲に包含される。

【0018】

本発明は、全ての製薬的に受容可能な同位体標識された式 (I) の化合物を包含し、ここでは1またはそれ以上の原子が、同じ原子番号を持ちながら原子質量または質量数が自然で優勢な原子質量または質量数とは異なっている原子で置き換えられている。本発明の化合物に含まれる適切な同位体の例には、 ^2H および ^3H のような水素、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C のような炭素、 ^{36}Cl のような塩素、 ^{18}F のようなフッ素、 ^{13}N および ^{15}N のような窒素、ならびに ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O のような酸素の各同位体が含まれる。

20

【0019】

特定の同位体標識された式 (I) の化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物および／または基質の組織分布試験において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、その取り込みの容易性および容易な検出手段により、この目的のためには特に有用である。重水素、すなわち ^2H のようなより重い同位元素による置換は、より優れた代謝の安定性、例えばインビボでの半減期の延長または投与必要量の減少からもたらされる特定の治療上の利点を提供でき、それゆえにある種の状況下では好ましいだろう。陽電子放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N による置換は、基質受容体の占有度を調べるための陽電子放出断層撮影 (PET) 試験において有用だろう。

30

【0020】

同位体標識された式 (I) の化合物は、一般に、当業者に知られた慣用技術、または、以下の実施例および製造例において記載されたものと類似の方法により、先に用いた非標識化試薬の代わりに適切な同位体標識した試薬を用いて製造できる。

【0021】

本発明による製薬的に受容可能な溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体で置換されたもの、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。

【0022】

さらに、先に定義したような式 (I) の化合物の中間体、それらの全ての塩、溶媒和物および複合体、ならびに式 (I) の化合物について先に定義したような、それらの塩の全ての溶媒和物および複合体もまた本発明の範囲に包含される。本発明は、先述の分子種の全ての多形およびそれらの晶癖を包含する。

40

【0023】

本発明にしたがって式 (I) の化合物を製造する場合、この目的のために最適の性質の組み合わせを提供するような式 (I) の化合物の形態を日常的に選択することは、当業者にとって自明である。そうした性質には、融点、溶解性、加工性および中間体形態の収率、ならびにその結果としての生成物が分離の際に精製できる容易性が包含される。

【0024】

50

薬剤として使用することを意図される本発明の化合物は、結晶性または非晶性生成物として投与できる。これらは、例えば、固形のプラグ、粉末またはフィルムとして、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥または蒸発乾燥のような方法を用いて得ることができる。電子レンジまたは高周波乾燥をこの目的で使用できる。

【0025】

これらは、単独で、または1またはそれ以上の本発明の他の化合物と組み合わせて、または1またはそれ以上の他の薬物と組み合わせて（または、それらのあらゆる組み合わせにより）、投与できる。一般に、これらは、1またはそれ以上の製薬的に受容可能な賦形剤と組み合わせた製剤として投与されるだろう。本願で用いられる「賦形剤」という用語は、本発明の化合物以外のあらゆる成分を意味する。賦形剤の選択は、特定の投与の様態、溶解性および安定性に関する賦形剤の効果、ならびに投与剤形の性質のような要因に大きく依存するだろう。

【0026】

本発明の化合物の送達に適した医薬組成物およびそれらの製造方法は、当業者には容易に理解できるだろう。そうした組成物およびそれらの製造方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版、（マック・パブリッシング・カンパニー、1995年）において見出すことができる。

【0027】

本発明の化合物は、経口的に投与することができる。経口投与は嚥下を含み、それにより化合物は消化管内に入り、または頬内もしくは舌下投与も用いられ、それにより化合物は口腔から直接血流中に入り込む。

【0028】

経口投与に適した製剤は、錠剤、粒子含有カプセル剤、液剤、または粉剤、ロゼンジ剤（液体充填型を含む）、噛み剤（chews）、複粒子およびナノ粒子、ゲル剤、固溶体、リポソーム、フィルム、丸剤（ovules）、噴霧剤、および液体製剤を含む。

【0029】

液体製剤には、懸濁剤、溶液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。そうした製剤は、軟質または硬質カプセル剤の充填剤として使用でき、そして典型的には、担体、例えば水、エタノール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油、および、1またはそれ以上の乳化剤および／または懸濁剤を含む。液体製剤はまた、例えばサシエットから固形物を再構成することにより製造できる。

【0030】

本発明の化合物はまた、迅速溶解性、迅速崩壊性の投与剤形で用いることもでき、これらについては、LiangおよびChenによる「Expert Opinion in Therapeutic Patents」, 11(6), 981-986 (2001年)に記載されている。

【0031】

錠剤の投与剤形に関しては、投与量に依存して、薬物は投与剤形の1質量%から80質量%、より好ましくは投与剤形の5質量%から60質量%を占めることができる。薬物の他に、錠剤は通常崩壊剤を含有している。崩壊剤の例には、スターチグリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、スターチ、前ゼラチン化スターチ、およびアルギン酸ナトリウムを含む。一般に、崩壊剤は、投与剤形の1質量%から25質量%、好ましくは5質量%から20質量%含まれる。

【0032】

結合剤は通常、錠剤製剤に付着性を付与するために用いられる。適切な結合剤には、微結晶セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、前ゼラチン化スターチ、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤は希釈剤、例えば乳糖（一水和物、噴霧乾燥型一水和物、無水物等）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、ショ糖、

10

20

30

40

50

ソルビトール、微結晶セルロース、スターチおよび二塩基性リン酸カルシウム二水和物も含むことができる。錠剤はまた場合によって、界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80、ならびに滑沢剤、例えば二酸化ケイ素およびタルクを含むこともできる。存在する場合は、界面活性剤は錠剤の0.2質量%から5質量%含むことができ、そして滑沢剤は錠剤の0.2質量%から1質量%含むことができる。錠剤は通常滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物も含む。滑剤は通常錠剤の0.25質量%から10質量%、好ましくは0.5質量%から3質量%含まれる。他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、矯味矯臭剤、保存剤および味覚遮断剤が含まれる。

10

【0033】

例示的な錠剤には、約80%までの薬物、約10質量%から約90質量%の結合剤、約0質量%から約85質量%の希釈剤、約2質量%から約10質量%の崩壊剤、および約0.25質量%から約10質量%の滑剤を含有する。錠剤混合物は直接またはローラーを用いて圧縮して錠剤に成型できる。錠剤混合物または混合物の部分を、代わりに、錠剤化の前に、湿式、乾式もしくは融解顆粒化、融解凝固化、または押出し成型して錠剤化することもできる。最終製剤は1またはそれ以上の層を含むことができ、そして被覆化または非被覆化することができ；さらにカプセル化もできる。錠剤の製剤は、H.LiebermanおよびL.Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」、第1巻（マルセル・デッカー、ニューヨーク、1980年）で論じられている。

20

【0034】

ヒトまたは獣医分野の使用のための消耗可能な経口フィルムは、典型的には、柔軟な水溶性または水膨潤性の薄いフィルム投与剤形であり、迅速な溶解性または粘膜附着性であって良く、そして典型的には式（I）の化合物、フィルム形成性重合体、結合剤、溶媒、湿潤剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調節剤および溶媒を含む。製剤のいくつかの成分は、1つより多い機能を果たすことができる。式（I）の化合物は水溶性または不溶性でありうる。水溶性の化合物は典型的には、溶質の1質量%から80質量%、より典型的には20質量%から50質量%を含む。難溶性の成分は、組成物のより多くの割合、典型的には溶質の88質量%までを含むことができる。代わりに、式（I）の化合物は多粒子状ビーズの形態であっても良い。フィルム形成性重合体は、天然多糖類、タンパク質、または合成親水コロイドから選択でき、そして典型的には0.01から99質量%、より典型的には30から80質量%の範囲で存在する。他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、矯味矯臭剤および矯味矯臭亢進剤、保存剤、唾液刺激剤、冷却剤、共溶媒（油を含む）、皮膚軟化剤、充填剤、消泡剤、界面活性剤および味覚遮断剤が含まれる。本発明によるフィルムは典型的には、剥離可能な裏支持材または紙上に被覆した薄い水性フィルムの蒸発乾燥により製造される。これは乾燥オープンもしくはトンネル、典型的には組合せコーター乾燥機、または凍結乾燥もしくは減圧により行うことができる。

30

【0035】

経口投与のための固形製剤は、即時型および／または修飾型放出として製剤化できる。修飾型放出製剤には、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型およびプログラム化放出が含まれる。本発明の目的のための適切な修飾型放出製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。他の適切な放出技術、例えば高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子の詳細は、Verma等による「Pharmaceutical Technology Online」、25(2), 1-14 (2001)で見出すことができる。制御型放出を達成するためのチューインガムの使用はWO 00/35298に記載されている。

40

【0036】

本発明の化合物はまた血流中、筋肉中または体内器官に直接投与することができる。非経口投与のための適切な手段は、静脈内、動脈内、腹腔内、気管内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下を含む。非経口投与用の適切な器具は、針（微小針を含む）注射器、無針注射器および輸液技術を含む。

50

【0037】

非経口製剤は典型的に水溶液であり、塩類、炭水化物および緩衝剤（好ましくは、pHが3から9）のような賦形剤を含有してもいいが、いくつかの適用に関しては、無菌非水性溶液として、または、無菌でパイロゲンを含まない水のような適切なビークルと共に用いられる乾燥形態として、より適切に製剤化しても良い。無菌環境下での非経口製剤の例えば、凍結乾燥による製造は、当業者に周知の標準的な製薬技術を用いて容易に達成できる。非経口用溶液の製造で用いられる式（I）の化合物の溶解性は、適切な製剤技術を用いて、例えば溶解促進剤を添加することにより、増加できる。非経口投与のための製剤は、即時型および／または修飾型放出として製剤化できる。修飾型放出製剤には、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型およびプログラム化放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、活性化化合物の修飾型放出をもたらすインプラント用デポとして投与するために、固形、半固形または揺変性の液体として製剤化できる。そうした製剤の例には、薬物被覆型ステントおよびポリ（dl-乳酸-コグリコール酸）（PGLA）ミクロスフェアが含まれる。

10

【0038】

本発明の化合物はまた皮膚または粘膜に局所的に、すなわち皮膚にまたは経皮的に、投与することもできる。この目的での典型的な製剤には、ゲル剤、水性ゲル剤、ローション剤、溶液剤、クリーム、軟膏、散布剤、包帯剤、発泡剤、フィルム、皮膚用パッチ、ウエーハー、インプラント、スポンジ、線維、包帯および微乳剤が含まれる。リボソームもまた使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。浸透促進剤も組み込むことができ、その例としては、FinninおよびMorganによるJ Pharm Sci, 88 (10), 955-958, (1999年10月)を参照する。他の局所投与方法には、エレクトロポレーション、イオントフォoresis、フォノフォoresis、ソノフォoresisおよび微小針または無針（例えば、パウダージェットTM、バイオジェットTM等）注射が含まれる。局所投与のための製剤は、即時型および／または修飾型放出として製剤化できる。修飾型放出製剤には、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型およびプログラム化放出が含まれる。

20

【0039】

本発明の化合物はまた経鼻的または吸入法によって投与することもでき、吸入法は典型的には乾燥粉末の形態（単独、または混合物、例えば乳糖との乾燥混合物として、または例えばホスファチジルコリンのようなリン脂質と混合した混合成分粒子として）で、乾燥粉末吸入器から、または加圧型容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー（好ましくは、電気流体力学により微細ミストを発生するアトマイザー）、またはネブライザーからのエアロゾル噴霧として、適切な推進剤、例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタンまたは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンを含んでまたは含まずに、投与することもできる。経鼻的用途のためには、粉末は生体付着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含んでも良い。加圧型容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザーまたはネブライザーには、例えばエタノール、水性エタノール、または、活性物質の分散化、可溶化、または放出延長のための適切な代替剤、溶媒のような推進剤、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸またはオリゴ乳酸のような任意の界面活性剤を含有する、本発明の化合物の溶液または懸濁液を含む。

30

40

【0040】

乾燥粉末または懸濁溶液として使用する前に、薬物生成物は吸入による送達に適したサイズ（通常は5ミクロン未満）まで微細化される。これは、適切な粉碎方法、例えば、螺旋状ジェットミリング、流動床ジェットミリング、ナノ粒子を生成するための超臨界流体力法、高圧ホモジネーション、または噴霧乾燥法のいずれでも達成できる。カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースからできている）、ブリストア、または吸入器もしくはインサフレーターで使用するためのカートリッジは、本発明の化合物、適切な粉末基材、例えば乳糖またはスターチ、および性能調節剤、例えば1-ロイ

50

シン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムの混合粉末を含むように製剤化できる。乳糖は無水物でも一水和物の形態でもいいが、好ましいのは後者である。他の適切な賦形剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、ショ糖およびトレハロースを含む。

【0041】

電気流体力学により微細ミストを発生するアトマイザーで使用するために適した溶液製剤には、本発明の化合物を一作動につき1 μ gから20mg含有し、そして作動容量は1 μ Lから100 μ Lまで変動しても良い。典型的な製剤には、式(I)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含有することができる。プロピレングリコールの代わりに使用できる代替の溶媒にはグリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。適切な矯味矯臭剤、例えばメントールおよびレボメントール、または甘味剤、例えばサッカリンもしくはサッカリンナトリウムを、吸入／経鼻投与のための本発明のこれらの製剤に加えることができる。吸入／経鼻投与のための製剤は、即時型および／または修飾型放出として、例えばPGLAを用いて、製剤化できる。修飾型放出製剤には、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型およびプログラム化放出が含まれる。

10

【0042】

乾燥粉末の吸入器およびエアロゾルの場合は、投与単位は、計量した量を送達するバルブを用いて設定できる。本発明による単位は、典型的には、式(I)の化合物の2から30mgを含有する、計量した投与量または「パフ(puff)」を投与するように調節される。一日の総投与量は、典型的には、50から100mgの範囲であり、単回投与量で、またはより一般的には、一日分を分割した投与量で、投与できるだろう。

20

【0043】

本発明の化合物は、直腸または膣を経由して、例えば座薬、ペッサリーまたは浣腸の形態で投与しても良い。カカオバターは伝統的な浣腸基材であるが、多くの代替物を適切であるとして使用することができる。直腸／膣投与のための製剤は、即時型および／または修飾型放出として製剤化できる。修飾型放出製剤には、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型およびプログラム化放出が含まれる。

【0044】

本発明の化合物はまた、眼または耳に直接投与でき、典型的には等張性でpHを調節した無菌生理食塩水中で微細化した懸濁液または溶液の水滴の形態をとる。眼および耳投与のために適した他の製剤には、軟膏、生分解性(例えば、吸収可能なゲルスポンジ、コラーゲン)および非生分解性(例えば、シリコン)のインプラント、ウエーハー、レンズおよび粒子または小泡系(例えば、ニオソームまたはリポソーム)が含まれる。重合体、例えば架橋したポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース性重合体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖重合体、例えばゲランゴムは、塩化ベンザルコニウムのような保存剤と一緒に組み込んでも良い。そうした製剤はまたイオントフォoresisにより送達することもできる。眼および耳投与のための製剤には、即時型および／または修飾型放出として製剤化できる。修飾型放出製剤には、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型およびプログラム化放出が含まれる。

30

40

【0045】

本発明の化合物は、可溶性の高分子性物質、例えばシクロデキストリンおよびその適切な誘導体、またはポリエチレングリコールを含む重合体と組み合わせて、上記の全ての投与様式の使用のために、それらの溶解性、分解速度、味覚遮断、生体利用率および／または安定性を改善することができる。例えば、薬物-シクロデキストリン複合体は一般にほとんどの投与剤形および投与経路で有用であることがわかっている。包接および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接の複合体化の代替法として、シクロデキストリンは補助添加剤、すなわち担体、希釈剤または可溶化剤として用いることもできる。これらの目的で最も一般に用いられるのは、 α -、 β -および γ -シクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願番号WO 91/11172、WO 94/02518およびWO 98/55148にお

50

いて見つけることができる。

【0046】

例えば特定の疾患または症状を治療する目的で、活性化合物の組み合わせを投与することが望ましい限り、2またはそれ以上の医薬組成物で、少なくともその一つは本発明による化合物を含んでおり、そして組成物の共投与に適したキットの形態で便利のように組み合わせることも、本発明の範囲内である。したがって本発明のキットは、2またはそれ以上の別々の医薬組成物を含み、少なくともその一つは本発明による式(I)の化合物を含有し、そして該組成物を別々に保持する手段、例えば容器、分離型ボトル、または分離型ホイルパッケージを含んでいる。そうしたキットの例には、錠剤、カプセル剤等の包装のための使用される良く知られたブリスターパックが挙げられる。本発明のキットは、異なった投与剤形、例えば経口および非経口での投与のため、異なった投与間隔での別々の組成物の投与のため、または互いに対して別々の組成物を増減するために、特に適している。コンプライアンスを支援するために、このキットは一般に投与のための指示書を含んでおり、そしていわゆる記憶補助具(memory aid)と一緒にして提供されても良い。

10

【0047】

ヒト患者への投与のために、本発明の化合物の総一日投与量は典型的に50mgから100mgの範囲であって、当然投与の様式および効率に依存する。例えば、経口投与では50mgから100mgの総一日投与量は必要だろう。この総一日投与量は、単回投与でも分割投与でも投与でき、そして医師の判断によって、本願で示した典型的な範囲から外れることもできる。これらの投与量は、約60kgから70kgの体重を有する平均的なヒト患者に基づいている。医師は、この範囲から外れる体重を有する患者、例えば幼児および高齢者のための投与量を容易に決定することができるだろう。

20

【0048】

他の局面では、本発明は、式(I)の化合物またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、および製薬的に受容可能な希釈剤または担体を含有する、医薬組成物を提供する。

【0049】

本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類において薬理学的活性を有するので有用である。より特定すれば、これらは、オキシトシンのレベルの調節が有利な効果を与える疾患の治療または予防において有用である。挙げることができる疾患状態には、性機能障害、特に早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症(原発性および二次性)、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害、が含まれる。

30

【0050】

他の局面では、本発明は、医薬としての使用のための、式(I)の化合物またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、を提供する。

【0051】

他の局面では、本発明は、式(I)の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形の治療有効量を哺乳類に投与することを含む、該哺乳類においてオキシトシンの阻害が有利な効果をもたらすことが知られているまたは示すことができる障害または症状の治療方法を提供する。

40

【0052】

他の局面では、本発明は、オキシトシンの阻害が有利な効果をもたらすことが知られているまたは示すことができる障害または症状の治療のための医薬の製造における、式(I)の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形の使用を提供する。

【0053】

他の局面では、本発明は、オキシトシンの阻害が有利な効果をもたらすことが知られているまたは示すことができる障害または症状の治療で使用するための、式(I)の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形を提供する。

50

【0054】

他の局面では、本発明は、式（I）の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形の治療有効量を哺乳類に投与することを含む、該哺乳類においてオキシトシンの障害が有利な効果をもたらすことが知られているまたは示すことができる障害または症状の治療方法を提供し、ここでこの障害または症状は、性機能障害、男性性機能障害、女性性機能障害、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害、早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害から選択される。

【0055】

他の局面では、本発明は、オキシトシンの障害が有利な効果をもたらすことが知られているまたは示すことができる障害または症状の治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形の使用を提供し、ここでこの障害または症状は、性機能障害、男性性機能障害、女性性機能障害、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害、早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害から選択される。

【0056】

他の局面では、本発明は、オキシトシンの障害が有利な効果をもたらすことが知られているまたは示すことができる障害または症状の治療で使用するための、式（I）の化合物、またはその製薬的に受容可能な塩、溶媒和物もしくは多形、を提供し、ここでこの障害または症状は、性機能障害、男性性機能障害、女性性機能障害、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、性的疼痛障害、早漏症、早期陣痛、陣痛合併症、食欲および摂食障害、良性前立腺肥大、早産、月経困難症、鬱血性心不全、動脈性高血圧、肝硬変、腎炎性高血圧、眼性高血圧、強迫神経症および精神神経障害から選択される。

【0057】

本発明の化合物はまた、不安症、心血管系疾患（狭心症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、心不全、浮腫、高ナトリウム血症を含む）、バソプレッシンの不適切な分泌、子宮内膜症、嘔吐（乗り物酔いを含む）、子宮内成長遅延、炎症（慢性関節リウマチを含む）、中期疼痛（mittelschmerz）、子癇前症（preclampsia）、早漏症、早期陣痛およびレイノー病、の治療または予防においても有用である。

【0058】

性機能障害（SD）は、男性および女性の両方に影響する深刻な臨床上の問題である。SDの原因は器質的ならびに精神的の両方でありうる。SDの器質的側面は、一般に、例えば高血圧または糖尿病に伴うもののような、内在的な血管系疾患により、医薬の投与により、および／または鬱病のような精神系疾患により引き起こされる。生理的な要因には、恐怖、達成不安症、および対人的葛藤が含まれる。SDは、性的能力を損ない、自尊心を消失させ、そして人間関係を破壊し、それにより個人的な苦悩を導く。臨床的には、SD障害は、女性性機能障害（FSD）および男性性機能障害（MSD）に分類されてきた（Melman等、J. Urology, 1999, 161, 5-11）。

【0059】

FSDは女性が性的表現において満足を見出すことの困難さまたは不能性として定義される。FSDは各種の多様な女性性機能障害に関する集合的な用語である（Leiblum, S. R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106; Berman, J. R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. Urology, 54, 385-391）。女性は、欲望の欠如、性的喚起またはオルガスムの困難性、性交時疼痛またはそれらの問題の組み合わせを有するかもしれない。いくつかのタイプの疾患、医療行為、傷害または精神的問題がFSDを引き起こし得る。開発中の治療は特定

10

20

30

40

50

のタイプのFSD、主に性的欲望および喚起の障害を治療することを目的にしている。

【0060】

FSDの範疇は、それらを正常の女性の性的反応の相：欲望、喚起およびオルガスムと比較することで最も良く定義される (Leiblum, S. R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders, Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106)。欲望または性衝動は、性的表現を駆り立てる。この顕在化はしばしば、関心あるパートナーと一緒にいる場合、または他の性的な刺激に晒された場合のいずれかでの性的想像を含む。性的喚起は性的刺激に対する血管性の応答であり、性器充血の重要な構成要素であって、膣分泌液の増加、膣の伸長化および性器感覚／感受性の増加を含んでいる。オルガスムは、性的喚起の頂点における性的緊張の解放である。

10

【0061】

それゆえに、FSDは、それらの全ての相、通常は欲望、喚起またはオルガスムにおいて、不適切または不満足な応答を有した場合に生じる。FSDの範疇には、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害、および性的疼痛障害を含む。本発明の化合物は性的刺激に対する性器の応答を改善するだろうが（女性の性的喚起障害におけるように）、そうすることでまた関連する疼痛、苦痛および性交に伴う不快感もまた改善するだろうし、そして女性の他の性的障害も治療するだろう。

【0062】

したがって、本発明のさらなる局面によれば、性的欲求低下障害、性的喚起障害、オルガスム障害および性的疼痛障害の治療または予防のための、より好ましくは性的喚起障害、オルガスム障害および性的疼痛障害の治療または予防のための、そして最も好ましくは性的喚起障害の治療または予防のための、医薬の製造における本発明の化合物の使用が提供される。性的欲求低下障害は、女性が、性的であろうとする欲求を全くまたはほとんど持たず、そして性的想像またはファンタジーを全くまたはほとんど持たない場合に存在する。このタイプのFSDは、自然な閉経または手術による閉経のいずれかに起因するテストステロンの低いレベルにより生じ得る。他の原因には、病気、医療行為、疲労、鬱病および不安症が含まれる。

20

【0063】

女性の性的喚起障害 (FSAD) は、性的刺激に対する不適切な性器の応答により特徴づけられる。性器は、正常な性的喚起を特徴づける充血を生じない。膣壁の分泌は乏しく、それにより性交時に疼痛を得る。オルガスムは妨げられるだろう。喚起障害は、閉経時または出産後および授乳中のエストロゲンの減少により、ならびに、糖尿病およびアテローム性動脈硬化のような血管性構成成分を有する病気により、引き起こされる。他の原因は、利尿剤、抗ヒスタミン剤、抗鬱剤例えばSSRI、または血圧降下剤を用いた治療から生じる。性的疼痛障害（性交時疼痛および膣瘻を含む）は、挿入に起因する疼痛により特徴づけられ、そして、分泌を減少させる医薬、子宮内膜症、骨盤内炎症性疾患、炎症性腸疾患または尿道の問題によって引き起こされる可能性がある。

30

【0064】

FSDの罹患率を計ることは、この用語が各種のタイプの問題を包含し、その中のいくつかは測定することが難しいために、およびFSDを治療することへの関心が比較的最近のものであるために、困難である。多くの女性の性的問題は、女性の加齢の進行と直接に、または糖尿病および高血圧のような慢性病に関連している。

40

FSDは、性的応答サイクルの別々の相において症状を発現する各種のサブタイプから成り、単一の治療というのは存在しない。最近のFSDの治療は、主に、精神的または人間関係の問題に焦点が当てられている。FSDの治療は徐々に臨床的なものに発展してきており、そして基礎科学的な研究がこの医療上の問題の探求に寄与している。女性の性的な愁訴は、特に、女性の性的愁訴全体に影響する血管性機能障害（例えば、FSAD）の要素を有する個人にとっては、その全てが病理生理的に精神的なものではない。現在のところFSDの治療のために承認を受けた薬物は存在しない。経験的な薬物治療には、エストロゲン投与（局所的またはホルモン補充療法として）、アンドロゲンまたは、ブスピロンもしくはは

50

トラゾドンのような気分変調剤が含まれる。これらの治療の選択肢は、低い効果または受容できない副作用によって、しばしば不満足なものである。

【0065】

米国精神医学会の「精神疾患の分類と診断の手引（DSM）」第IV版では、女性の性的喚起障害（FSAD）を以下のように定義している：

「性的興奮の適切な分泌-膨潤応答に到達し、そして性的活動の終了時までそれを維持する能力が持続的または再発的に不能であること。この障害は著しい苦悩または人間関係での困難さを引き起こさなければならない。」

喚起応答は、骨盤における血管充血、膣分泌ならびに外部性器の拡張および膨潤から成っている。この障害は著しい苦悩および／または人間関係の困難さを引き起こす。

10

【0066】

FSADは、閉経前、閉経前後、および閉経後（+/-HRT）の女性が罹患する高い罹病率を有する性的障害である。これは、鬱病、心血管系疾患、糖尿病およびUG障害のような付随する障害と関連している。FSADの最初の帰結は、充血／膨潤の欠如、分泌の欠如および快適な性器感覚の欠如である。FSADの二次的な帰結は、性的欲望の減少、性交時の疼痛およびオルガスムを達成する困難性である。

【0067】

男性の性的機能障害（MSD）は一般に、勃起機能障害（男性勃起機能障害（MED））および／または射精障害、例えば早漏症、無オルガスム症（オルガスムが達成できない）、または欲望障害例えば性的欲求低下障害（性への関心の欠如）のいずれかと関連している。

20

【0068】

PEは男性における比較的普通にみられる性機能障害である。様々な異なった様式で定義されているが、最も広く受け入れられるのは「精神疾患の分類と診断の手引」第IV版であり、以下のように記載されている：

「PEは、挿入の前、間または直後に、そして患者がそれを望む前に、生涯に渡って持続するかまたは再発性の最小性的刺激による射精である。医師は、興奮相の持続に影響する要因、例えば年齢、性的パートナーまたは刺激の新規性、および性的活動の回数、を考慮に入れなければならない。この障害は著しい苦悩または人間関係での困難さを引き起こさなければならない。」

【0069】

30

国際疾患分類10の定義には以下のように記載されている：

「性交を愉しむために、十分に射精を遅らせる能力の欠如の存在であって、以下のいずれかとして発現する：（1）性交の開始の前または直ぐ後で射精が起こること（時間限定が必要な場合は：性交の開始の前または15秒以内）；（2）性交を可能にする十分な勃起の不在で射精が起こること。この問題は性的活動からの長期にわたる禁断の結果ではない。」

【0070】

用いられてきた他の定義は以下の規準による分類を含む：

- －パートナーのオルガスムへの関連性；
- －挿入と射精との間の経過時間；
- －スラストの数と自発的な制御の能力。

40

【0071】

精神的な要因は、人間関係上の問題、不安症、鬱病、以前の性的な失敗の全てがある役割を果たしながら、PEに関与するだろう。

【0072】

射精は交感神経系および副交感神経系に依存する。交感神経系を介した輸精管および精巣上体への遠心性のインパルスが平滑筋の収縮を生じさせ、精子を後部尿道へ移動させる。精囊、前立腺および尿道球腺の同様の収縮が、精液の容積と液体含量を増加させる。精液の放出は一群の腰脊髄視床細胞から生じた遠心性インパルスにより媒介され（Coolen & Truitt, Science, 2002, 297, 1566）、これは副交感神経系を経由して通過しそして球

50

海綿体筋、坐骨海綿体筋および骨盤床筋の律動的な収縮を引き起こす。射精の皮質制御はなおヒトでは議論中である。

【0073】

ラットでは、中間前視覚領および視床下部の傍室核が射精に関与しているようにみえる。

【0074】

射精は二つの別々の構成要素、放出および射精、を含んでいる。放出は、末端精巣上体、輸精管、精囊および前立腺から尿道前立腺部への精液および精子の蓄積である。この蓄積に、尿道口道から精液の内容物の強制的な排出が続く。射精はオルガスムとは区別され、純粋に脳の事象である。しばしば2つのプロセスは同時に起こる。

10

【0075】

末梢血清中のオキシトシンのパルスが哺乳類の射精と同時に生じる。ヒトではバソプレッシンではなくオキシトシンの血漿濃度は、射精時およびその周辺で顕著に上昇する。オキシトシンは射精それ自体を誘導することではなく、このプロセスは、脊髄の腰部領域から発生した $\alpha 1$ -アドレナリン受容体／交感神経を介した神経性制御下に100%おかれている。オキシトシンの全身性パルスが末梢射精応答において一定の役割を持っているようである。これは男性の生殖管を通して導管および分泌腺葉の収縮の調節に関わり、それにより例えば異なった射精構成成分の液体体積に影響を及ぼす。中枢で脳中に放出されるオキシトシンは、性的行動、喚起（オルガスム）の主観的な認識および続く射精までの潜伏時間に影響するだろう。したがって、本発明の一つの局面は、性機能障害、好ましくは男性の性機能障害、最も好ましくは早漏症の予防または治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物の使用を提供する。

20

【0076】

科学論文において、子宮中のオキシトシン受容体の数が、妊娠中、最も顕著には陣痛の発生前に増加することが証明されてきた（Gimpl & Fahrenholz, 2001, *Physiological Reviews*, 81 (2), 629-683.）。いかなる理論にもとらわれることなく、オキシトシンの阻害は早期陣痛を予防し、そして陣痛における合併症を取り除くことが知られている。したがって、本発明の他の局面は、早期陣痛および陣痛における合併症の予防または治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物の使用を提供する。

【0077】

オキシトシンは摂食についてある役割を有しており、食欲を減少させる（Arletti等, *Pptides*, 1989, IQ, 89）。オキシトシンを阻害することにより、食欲を亢進させることが可能になる。したがって、オキシトシンインヒビターは食欲および摂食障害の治療において有用である。したがって、本発明のさらなる局面は、食欲および摂食障害の予防または治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物の使用を提供する。

30

【0078】

オキシトシンは良性前立腺肥大（BPH）の原因の一つと考えられている。前立腺組織の解析により、BPHの患者ではオキシトシンのレベルが増加していることが示された（Nicholson & Jenkin, *Adv. Exp. Med. & Biol.*, 1995, 395, 529）。オキシトシンアンタゴニストはこの症状の治療を助ける。したがって、本発明の他の局面は、良性前立腺肥大の予防または治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物の使用を提供する。

40

【0079】

オキシトシンは月経困難症の原因において、その子宮血管収縮物質としての活性から、一定の役割を有している（Akerlund, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, 734, 47）。オキシトシンアンタゴニストはこの症状に対して治療効果を果たすことができる。したがって、本発明のさらなる局面は、月経困難症の予防または治療のための医薬の製造における式（I）の化合物の使用を提供する。

【0080】

全ての本願での治療に関する言及は、治癒的、緩和的および予防的治療を包含することを理解するべきである。

50

【0081】

本発明の化合物は、1またはそれ以上の以下から選択される薬物と一緒に投与しても良い：

1) 1またはそれ以上の選択的セロトニン再取込インヒビター (SSRI)、例えばダポキセチン、パロキセチン、3-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ベンゼンスルホンアミド (実施例28、WO 0172687)、3-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ベンゼンスルホンアミド (実施例12、WO 0218333)、N-メチル-N-({3-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル} メチル)アミン (実施例38、PCT出願番号PCT/1B02/01032)。

【0082】

2) 1またはそれ以上の局所麻酔剤；

【0083】

3) 1またはそれ以上の α -アドレナリン受容体アンタゴニスト (α -アドレナリン受容体ブロッカー、 α -受容体ブロッカーまたは α -ブロッカーとしても知られている)；適切な α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニストには以下のものが含まれる：フェントラミン、プラゾシン、メシル酸フェントラミン、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、フェノキシベンザミン、ラウオルファ (rauwolfa) アルカロイド、レコルダチ (Recordati) 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、ドキサゾシン、WO9830560の実施例19、テラゾシンおよびアバノキル；適切な α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニストには以下のものが含まれる：ジベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン、エファロキサシ、ヨヒンビン、イダゾキサシ・クロニジンおよびジベナルニン；適切な非選択的 α -アドレナリン受容体アンタゴニストにはダピプラゾールが含まれる；さらなる α -アドレナリン受容体アンタゴニストは、1998年6月14日に公開されたPCT出願WO99/30697ならびに米国特許：4,188,390；4,026,894；3,511,836；4,315,007；3,527,761；3,997,666；2,503,059；4,703,063；3,381,009；4,252,721および 2,599,000に記載されており、これらは各々参照により本願に組み入れられる。

【0084】

4) 1またはそれ以上のコレステロール降下剤、例えばスタチン類 (例えば、アトルバスタチン/リピトール (登録商標)) およびフィブレート類；

【0085】

5) 1またはそれ以上のセロトニン受容体アゴニスト、アンタゴニストまたは調節剤、より特定すれば5HT1A、5HT2A、5HT2C、5HT3、5HT6および/または5HT7受容体アゴニスト、アンタゴニストまたは調節剤、であって、WO-09902159、WO-00002550および/またはWO-0028993に記載されているものを含んでいる；

【0086】

6) 1またはそれ以上のNEPインヒビター、好ましくは該NEPがEC 3.4.24.11であり、そしてより好ましくは該NEPインヒビターがEC 3.4.24.11の選択的インヒビターであり、より好ましくは選択的NEPインヒビターが、100nM未満の IC_{50} を有するEC 3.4.24.11の選択的インヒビターであり (例えば、オムパトリラート、サムパトリラート)、適切なNEPインヒビター化合物は、EP-A-1097719に記載されており；NEPおよびACEに対する IC_{50} は、公開特許出願EP1097719-A1、パラグラフ[0368]から[0376]に記載された方法を用いて測定できる。

【0087】

7) 1またはそれ以上のバソプレッシン受容体のアンタゴニストまたは調節剤、例えばレルコバプタン (SR49059)、コニバプタン、アトシバン、VPA-985、CL-385004、バソトシン。

【0088】

8) アポモルフィン-アポモルフィンの薬剤としての使用の教唆はUS-A-5945117において見出されるだろう；

【0089】

9) ドーパミンアゴニスト (特に、選択的D2、選択的D3、選択的D4および選択的D2様薬剤)、例えばプラミベキソール (ファルマシア・アップジョンの化合物番号PNU95666)、ロピニロール、アポモルフィン、スルマニロール、キネロラン、PNU-142774、プロモクリプチン、カルベリゴリン、リスリド;

【0090】

10) メラノコルチン受容体アゴニスト (例えば、メラノタンIIおよびPT141) ならびにMC3およびMC4アゴニスト (例えば、THIQ);

【0091】

11) モノアミントランスポーターインヒビター、特にノルアドレナリン再取込インヒビター (NRI) (例えば、レボキセチン)、他のセロトニン再取込インヒビター (SRI) (例えば、パロキセチン、ダボキセチン) またはドーパミン再取込インヒビター (DRI);

10

【0092】

12) 5-HT_{1A} アンタゴニスト (例えば、ロバルゾタン); ならびに、

【0093】

13) PDEインヒビター、例えばPDE2 (例えば、エリスロ-9-(2-ヒドロキシル-3-ノニル)-アデニン) および参照によって本願に組み入れられているEP 0771799の実施例100)、ならびに特にPDE5インヒビター、例えば、EP-A-0463756に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; EP-A-0526004に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 公開された国際特許出願WO 93/06104で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 公開された国際特許出願WO 93/07149で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン異性体; 公開された国際特許出願WO 93/12095で開示されているキナゾリン-4-オン; 公開された国際特許出願WO 94/05661で開示されているピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 公開された国際特許出願94/00453で開示されているプリン-6-オン; 公開された国際特許出願WO 98/49166で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 公開された国際特許出願WO 99/54333で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; EP-A-0995751で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン; 公開された国際特許出願WO 00/24745で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; EP-A-0995750で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン; 公開された国際特許出願WO 00/24745で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; EP-A-0995750に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン; 公開された国際特許出願WO 95/19978で開示されている化合物; 公開された国際特許出願WO 99/24433で開示されている化合物; および公開された国際特許出願WO 93/07124で開示されている化合物。公開された国際特許出願WO 01/27112で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; 公開された国際特許出願WO 01/27113で開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン; EP-A-1092718で開示されている化合物およびEP-A-1092719で開示されている化合物。

20

30

【0094】

本発明で使用するための好ましいPDE5インヒビターは以下のものである:

5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル)、これはまた1-[[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンとしても知られている (EP-A-0463756を参照);

40

5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (EP-A-0526004を参照);

3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロボキシフェニル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (WO98/49166を参照);

3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (WO99/54333を参照);

50

(+)-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1(R)-メチルエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、これは3-エチル-5-{5-[4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル]-2-[(1R)-2-メトキシ-1-メチルエチル]オキシ}ピペリジン-3-イル}-2-メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンとしても知られている(WO99/54333を参照)；

【0095】

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

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

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

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

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

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(IC-351)、すなわち、公開された国際特許出願WO95/19978の実施例78および95の化合物、ならびに、実施例1、3、7および8の化合物；

【0096】

2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル)、これは1-[[3-(3,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-f]-アス-トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-エチルピペラジンとしても知られており、すなわち、公開された国際特許出願WO99/24433の実施例20、19、337および336の化合物；ならびに公開された国際特許出願WO93/07124の実施例11の化合物(エーザイ)；ならびに、Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257の化合物3および14。

【0097】

本発明の使用のためのさらなるPDE5インヒビターには以下のものが含まれる：

4-ブromo-5-(ピリジルメチルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-3(2H)ピリダジノン；1-[4-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キノゾリニル]-4-ピペリジン-カルボン酸、一ナトリウム塩；(+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-ヘキサヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニルメチル-5-メチル-シクロペンタ-4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)オン；フラジロシリン；cis-2-ヘキシル-5-メチル-3,4,5,6a,7,8,9,9a-オクタヒドロシクロペンタ[4,5]-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オン；3-アセチル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシレート；3-アセチル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシレート；4-ブromo-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-(3-(4-クロロフェニル)プロポキシ)-3-(2H)ピリダジノン；1-メチル-5(5-ホルノアセチル-2-n-プロポキシフェニル)-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；1-[4-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キノゾリニル]-4-ピペリジンカルボン酸、一ナトリウム塩；Pharmaprojects No. 4516 (グラクソ・ウエルカム)；Pharmaprojects No. 5051 (バイエル)；Pharmaprojects No. 5064 (協和発酵；WO 96/26940を参照)；Pharmaprojects No. 5069 (シェーリング

10

20

30

40

50

・プラウ) ; GF-196960 (グラクソ・ウエルカム) ; E-8010およびE-4010 (エーザイ) ; Bay-38-3045および38-9456 (バイエル) ならびにSch-51866。

【0098】

公開された特許出願およびジャーナルの論文の内容、ならびに、特に本願中の特許請求の範囲および実施例の化合物の治療的に活性化合物の一般式は、それへの参照によりそれらの全体で本願に組み込まれる。

【0099】

本発明の使用についてより好ましいPDE5インヒビターは以下の群から選択される：

5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル) ;

10

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン (IC-351) ;

2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロパキシ-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン (バルデナフィル) ; および

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、または、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、およびそれらの製薬的に受容可能な塩

【0100】

20

特別に好ましいPDE5インヒビターは、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル) (1-[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンとしても知られている) およびその製薬的に受容可能な塩である。クエン酸シルデナフィルが好ましい塩である。

【0101】

本発明の化合物と一緒に共投与すること好ましい薬剤は、上記の、PDE5インヒビター、選択的セロトニン再取込インヒビター (SSRI)、バソプレッシンV_{1A}アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、NEPインヒビター、ドーパミンアゴニストおよびメラノコルチン受容体アゴニストである。特に共投与のために好ましい薬剤は、本願で記載したPDE5インヒビター、SSRI、およびV_{1A}アンタゴニストである。

30

【0102】

化合物のオキシトシンアンタゴニスト活性の測定のための適切なアッセイ法は以下に詳細に記す。

【0103】

オキシトシン受容体 β -ラクタマーゼアッセイ法

材料：

細胞培養／試薬

【表 1】

A : 細胞培養	B : 薬剤
栄養混合物	オキシトシン
F12 Ham's	OT 受容体特異的アンタゴニスト
胎児ウシ血清 (FBS)	分子グレードジメチルスルフォキシド (DMSO)
ジェネチシン	トリパンプルー溶液 0.4%
ゼオシン	CCF4-AM (溶液 A)
トリプシン/EDTA	ブルロニック F127s (溶液 B)
PBS (リン酸緩衝液生理食塩水)	24%PEG、18%TR40 (溶液 C)
HEPES	プロベネシド (200mM の NaOH 中に 200mM で溶解する、溶液 D)

10

20

【0104】

方法：

細胞培養

使用した細胞はCHO-OTR/NFAT- β -ラクタマーゼである。NFAT- β -ラクタマーゼ発現構築体でCHO-OTR細胞株を形質転換し、そしてクローン性集団を蛍光活性化セルソーティング (FACS) により分離した。アッセイ法を開発するために適当なクローンを選択した。

【0105】

【表 2】

増殖培地	アッセイ用培地
90% F12 栄養混合物、15mM HEPES	99.5% F12 栄養混合物、15mM HEPES
10% FBS	0.5% FBS
400 μ g/mL ジェネチシン	
200 μ g/mL ゼオシン	
2mM L-グルタミン	

30

40

【0106】

細胞の回収—凍結細胞の1バイアルを37℃の水浴中で急速に解凍し、そして細胞懸濁液を50mLの新鮮な増殖培地を入れたT225フラスコ中に移し、次にインキュベータ中、37℃、5% CO₂で細胞がフラスコに付着するまで培養する。翌日に50mLの新鮮な増殖培地で培地を交換する。細胞の培養—CHO-OTR/NFAT- β -ラクタマーゼ細胞を増殖培地で培養した。細胞を、80~90%コンフルエンスに到達したときに回収し、培地を除去しそして予温PBSで洗浄した。PBSを次に除去して、37℃/5%CO₂インキュベータ中で5分間培養する前にトリプシン/EDTAを加えた (T225cm² フラスコにつき3mL)。細胞を剥離したときに、予温した増殖培地を加え (T225cm² フラスコにつき7mL)、そして細胞を再懸濁し、ピペettingにより

50

温和に混合し単細胞懸濁液を作成した。細胞はT225フラスコに1:10（3日間の増殖について）および1:30（5日間の増殖について）の割合で35mL増殖培地中に分配した。

【0107】

β -ラクタマーゼアッセイ法

第1日目

細胞プレートの調製：

80-90%コンフルエンスに増殖した細胞を回収しそして計数した。細胞を増殖培地中に 2×10^5 細胞/mLに懸濁し、そして細胞懸濁液の30 μ Lを384ウエルの黒い透明底のプレートに入れた。各試薬からの希釈剤を含むブランクプレートを、バックグラウンドを差引くために用いた。このプレートを37°C/5%CO₂で終夜培養した。

10

【0108】

第2日目

細胞刺激：

— 10 μ Lのアンタゴニスト/化合物（1.25%DMSO、アンタゴニスト希釈剤、を含有するアッセイ媒体で希釈した）を適切なウエルに加えそして37°C/5%CO₂で15分間インキュベートした。

— 10 μ Lのオキシトシンをアッセイ媒体で調製し、全てのウエルに加えて37°C/5%CO₂で4時間インキュベートした。

— 分離した384ウエルの細胞プレートを オキシトシン投与量応答曲線を作成するために用いた。（10 μ Lのアンタゴニスト希釈液を全てのウエルに加えた。10 μ Lのオキシトシンを次に加えた。次いで細胞を、アンタゴニスト/化合物細胞プレート毎に処理した）。

20

【0109】

促進式ローディングプロトコルを用いて6Xローディング緩衝液の1mLの調製（これはスクリーニングするプレートの数に応じてスケールアップするために必要である）

— 12 μ Lの溶液A（乾燥DMSO中の1 mM CCF4-AM）を60 μ Lの溶液B（DMSO中の100mg/ml プルロニック-F127 + 0.1 % 酢酸）に加え、そしてボルテックスで攪拌した。

— 得られた溶液を925 μ Lの溶液C（24質量%PEG-400、水中の18体積%TR40）に加えた。

— 75 μ Lの溶液Dを加えた（200mM NaOH中の200mMプロベネシド）。

— 10 μ Lの6Xローディング緩衝液を全てのウエルに加えそして暗所、室温で1.5時間から2時間インキュベートした。

30

— プレートを、LJLアナリストを用いて、405nmの励起、450nmおよび530nmの放射、最適獲得、遅れ時間0.40 μ 秒積分、4フラッシュ、ボトム読取、で読み取った。

【0110】

実施例1の化合物はKi値が5.4nMであった（例数3）。

【0111】

本発明は以下の非限定的な実施例で説明され、そこで使用される略語および定義は以下のようである：

APCI+	大気圧化学イオン化（ポジティブスキャン
bs	広い一重項
CDCI ₃	クロロホルム-d1
d	二重項
dd	重複二重項
DMSO	ジメチルスルホキシド
ES+	電子スプレーイオン化ポジティブスキャン
eq	等量
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法
MS	（低解像度）質量分析
m	多重項
m/z	質量スペクトルのピーク

40

50

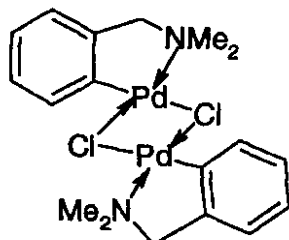
q	四重項
s	一重項
t	三重項
δ	化学シフト

【0112】

〔製造例1〕

ジ- μ -クロロビス[2-[(ジメチルアミノ- κ N)メチル]フェニル- κ C]ジパラジウム

【化3】



10

メタノール（200mL）中の塩化パラジウム（3.43g, 19.4mmol）の懸濁液に、窒素雰囲気下、室温で、N,N-ジメチルベンジルアミン（5.82mL, 38.7mmol）を、シリンジを介して加えた。得られた赤色／褐色懸濁液は室温で終夜攪拌した。それにより得られた緑／褐色懸濁液を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、ジクロロメタン（150mL）に再溶解し、そ

20

してシリカゲルパッドを通過させ、ジクロロメタンを通して洗浄した。得られた明黄色の濾液を減圧下濃縮し、そしてジクロロメタン：エーテルから再結晶させて、表記の化合物を4.66g得た。

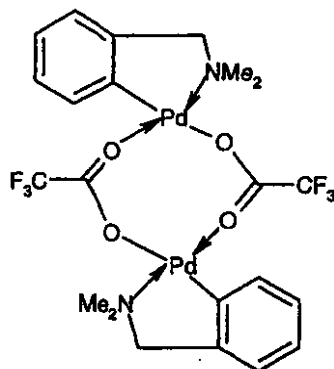
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.86(s, H), 2.89(s, 6H), 3.95(s, 4H), 6.84-7.24(m, 8H)。

【0113】

〔製造例2〕

ビス[2-[(ジメチルアミノ- κ N)メチル]フェニル- κ C]ビス[μ -(トリフルオロアセテート- κ O: κ O')] -パラジウム

【化4】



30

40

アセトン（30mL）中のトリフルオロ酢酸銀（4.48g, 20.3mmol）溶液に、ジクロロメタン（100mL）中の製造例1の錯体（5.60g, 10.15mmol）の溶液を、窒素雰囲気下、室温で加えた。厚い白色沈殿物が添加の間に現れた。懸濁液を15分間攪拌し、そして次にシリカゲルパッドを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。減圧下濃縮により明黄色粉末が得られ、これをジクロロメタン：エーテルから再結晶して表記の化合物を7.06g得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.05(s, 6H), 2.88(s, 6H), 3.18(d, 2H), 3.63(d, 2H), 6.89-6.97(m, 6H), 7.00-7.10(m, 2H)。

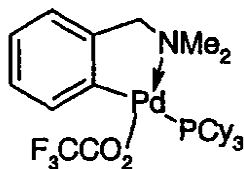
【0114】

〔製造例3〕

50

[2-[(ジメチルアミノ-κN)メチル]フェニル-κC](トリシクロヘキシルホスフィン)(トリフルオロアセテート-κO-(SP-4-3)-パラジウム

【化5】



ジクロロメタン (50mL) 中の製造例 2 の生成物 (6.43g, 9.10mmol) の溶液に、ジクロロメタン (20mL) 中のトリシクロヘキシルホスフィン (6.89g, 24.5mmol) の溶液を、窒素雰囲気下、室温で加えた。1時間の攪拌後、溶液をシリカゲルプラグ (7cm x 2cm) に通過させ、ジクロロメタン (400mL) で洗浄し、そして淡黄色の濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン：エーテルから再結晶して表記の化合物を10.53g得た。

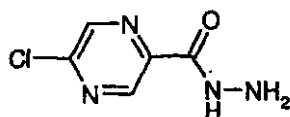
¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 1.05-2.30(m, 33H), 2.57(s, 3H), 2.58(s, 3H), 3.93(s, 2H), 6.86-6.98(m, 3H), 7.10-7.12(m, 1 H)。

【0115】

〔製造例 4〕

5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸ヒドラジド

【化6】



5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (10.02g, 58.25mmol) およびヒドラジン-水和物 (12.5mL, 250mmol) をメタノール (400mL) に溶解し、次にこの反応混合物を加熱して48時間還流した。この反応混合物を次に濾過し、そして回収した沈殿物を減圧下で乾燥し、表記の化合物を5.01 g (50%) 得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 4.09(d, 2H), 8.52(s, 1H), 8.66(bs, 1H), 9.14(s, 1H)。

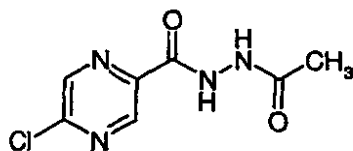
微量分析 : C₅H₅ClN₄O 理論値 : C 34.80; H 2.92; N 32.47; 実測値C 34.89; H 2.91, N 32.32。 MS APCI+ m/z 173[MH]⁺

【0116】

〔製造例 5〕

5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸N'-アセチル-ヒドラジド

【化7】



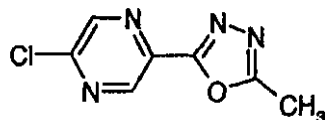
製造例 4 の生成物 (2.0g, 29.2mmol) およびN-メチルモルホリン (1.8mL, 35mmol) をジクロロメタン (100mL) に溶解し、そしてこの溶液を塩化アセチル (1.04mL, 11.4mmol) で処理した。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、次に水で洗浄し、減圧下濃縮して表記の化合物を4.0g (64%) 得た。MS APCI+ m/z 215[MH]⁺

【0117】

〔製造例 6〕

2-クロロ-5-(5-メチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピラジン

【化 8】



製造例 5 の生成物 (125g, 435.1mmol) およびオキシ塩化リン (250mL) を合わせて、110℃で4時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を酢酸エチルおよび水に溶解した。この混合物を10%炭酸ナトリウム溶液の添加により中和し、そして相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルを用いて溶出して精製し、表記の化合物を30g (35%) 得た。

10

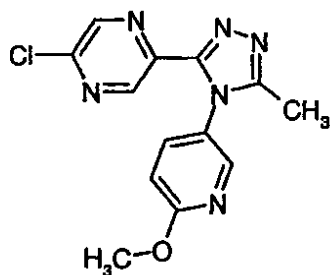
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.68(s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.22(s, 1H)。MS APCI+ m/z 197 $[\text{MH}]^+$

【0118】

〔製造例 7〕

2-クロロ-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン

【化 9】



20

製造例 6 の生成物 (8.73g, 32.3mmol)、5-アミノ-2-メトキシピリジン (12g, 96.7mmol) およびパラトルエンスルホン酸一水和物 (50mg, 0.37mmol) をキシレン (100mL) に溶解し、次いで反応混合物を150℃で23時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで、ジクロロメタン：メタノール 100:0から90:10により溶出して精製し、表記の化合物を4.3g (44%) 得た。

30

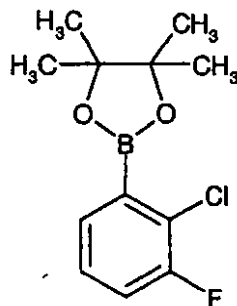
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.36(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.45(dd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.27(d, 1H), 9.23(d, 1H)。

【0119】

〔製造例 8〕

2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-4,4',5,5'-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン

【化 10】



40

ジメチルホルムアミド (10mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (1.27g, 5.0mmol) の溶液に、約30分間窒素ガスを泡だてた。1-ブromo-2-クロロ-3-フルオロベンゼン、酢酸パラジウム (II) および酢酸カリウムを加えて、混合物を80℃まで1.5時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を酢酸エチルおよび水に溶解した。有機相をブ

50

ラインで洗浄し、そして有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで、ペンタン：酢酸エチル100:0から95:5により溶出して精製し、表記の化合物を530mg (34%) 得た。

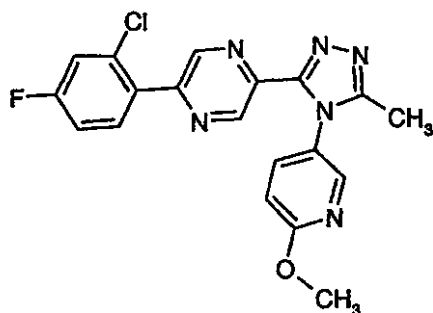
^1H NMR(DMSO, 400MHz) δ : 1.32(s, 12H), 7.35-7.52(m, 3H)。

【0120】

〔実施例1〕

2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-[4-(6-メトキシ-ピリイン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン

【化11】



製造例7のクロロ化合物 (150mg, 0.50mmol)、2-クロロ-4-フルオロ-フェニル硼酸 (130mg, 0.75mmol) および製造例3のパラジウム錯体 (10mg) をジオキサン (10mL) に溶解し、次にこの溶液を炭酸セシウム (484mg, 0.149mmol) で処理した。この反応混合物を還流下で4.5時間加熱し、そして次に減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (25mL) に溶解し、水 (25mL)、2M水酸化ナトリウム溶液 (25mL) およびブライン (25mL) で洗浄した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで、ジクロロメタン：メタノール100:0から95:5により溶出して精製し、表記の化合物を53mg (27%) 得た。

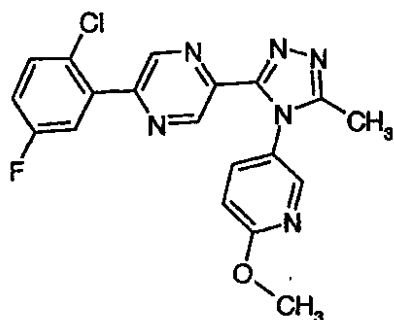
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.42(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.89(d, 1H), 7.13(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.64(m, 1H), 8.08(d, 1H), 8.67(d, 1H), 9.52(d, 1H). MS ES+ m/z 399 [MH] $^+$

【0121】

〔実施例2〕

2-(2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-5-[4-(6-メトキシ-ピリイン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン

【化12】



この実施例は、2-クロロ-5-フルオロ-フェニル硼酸を用いて、実施例1に記載した同じ方法により製造し、表記の化合物を白色固形物として、12mg (6%) 得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.38(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.10(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.50(m, 1H), 8.07(d, 1H), 8.70(d, 1H), 9.54(d, 1H). MS ES+ m/z 399 [MH] $^+$

【0122】

〔実施例3〕

10

20

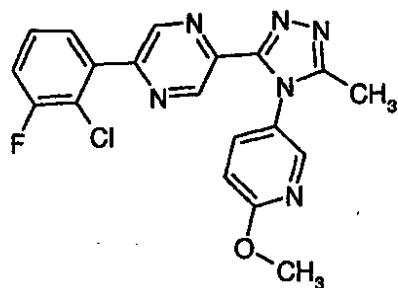
30

40

50

2-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-5-[4-(6-メトキシ-ピリイン-3-イル)-5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ピラジン

【化 1 3】



10

この実施例は、製造例 8 の化合物を用いて、実施例 1 に記載したと同じ方法により製造し、表記の化合物を白色固形物として、48mg (36%) 得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.46(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.69(d, 1H), 9.57(d, 1H). MS APCI+ m/z 399 $[\text{MH}]^+$

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/000602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 A61K31/497 A61P5/10		
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 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 293 503 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD; MERCK PATENT GMBH) 19 March 2003 (2003-03-19) abstract claims 1,3-7	1-14
A	WO 2005/006899 A (PFIZER LIMITED; WAYMAN, CHRISTOPHER, PETER; RUSSELL, RACHEL, JANE; PFI) 27 January 2005 (2005-01-27) abstract claims 1-3	1-14
P,X	WO 2005/028452 A (PFIZER LIMITED; BROWN, ALAN, DANIEL; ELLIS, DAVID; SMITH, CHRISTOPHER,) 31 March 2005 (2005-03-31) claims 1-5,7,8,10-25 page 1, lines 3-7 examples 14,16,56	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 June 2006		21/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marzi, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/000602

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6, 9, 12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/000602

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1293503	A	19-03-2003	AU 5676901 A	26-11-2001
			BR 0110961 A	29-06-2004
			CA 2409819 A1	18-11-2002
			CN 1429215 A	09-07-2003
			CZ 20023763 A3	12-03-2003
			HU 0302415 A2	28-11-2003
			WO 0187855 A1	22-11-2001
			MX PA02011373 A	26-06-2003
			NO 20025517 A	18-11-2002
			PL 359340 A1	23-08-2004
			SK 16242002 A3	01-04-2003
WO 2005006899	A	27-01-2005	EP 1656183 A1	17-05-2006
WO 2005028452	A	31-03-2005	NL 1027084 C2	24-01-2006
			NL 1027084 A1	24-03-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	

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

(72)発明者 アンドルー・アントニー・カラブレーゼ
イギリス国ケントCT13 9NJ. サンドウィッチ. ラムズゲイトロード. ファイザー・グロー
バル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB02 CC41 DD12 EE01
4C086 AA01 AA03 BC60 GA06 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA03
ZA18 ZA36 ZA42 ZA81 ZC02