

(由本局填寫)

| |
|----------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| I P C分類： |

A6

B6

本案已向：

義大利 國(地區) 申請專利，申請日期： 1999,05,07 案號： MI99A 000995 ， 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明之領域

本發明係關於 α_{1b} -腎上腺素受體之新穎的選擇性拮抗劑以及該等新穎與其他的 α_{1b} -腎上腺素受體之選擇性拮抗劑於人類性機能障礙之治療上的用途。本發明進一步係關於包含有 α_{1b} -腎上腺素受體之選擇性拮抗劑且任擇地含有前列腺素、直接的血管擴張劑或5 cGMP磷脂雙酯酶抑制劑之藥學組成物。最後，本發明係關於一種用以鑑別可用於治療患有性機能障礙之病患的化合物之方法。

發明之背景

在男性和女性之性機能障礙緣自不同的機制。在男性之性無能為無法達到和維持一個足夠供性交的勃起。達到勃起為血液流入陰莖海綿體的結果，其產生陰莖海綿體充血，和接連的陰莖勃起。據估計有3千萬的美國男性經驗過某些程度的勃起機能障礙，此機能障礙發生率隨年齡增加。

性無能之起因可區分為兩個次類組：1)機體性和2)心理性。機體性方面之性無能係由血管疾病(例如與高血壓、糖尿病和處方性病症有關聯者)所引起。大約所有的性無能病例的半數的病因根源為血管疾病。由於勃起的生理過程由通過陰莖動脈的血流增加和分流血液至陰莖海綿體的血管空間所引發，由陰莖動脈無法擴張因而抑制血液流入勃起組織可以導致勃起的機能障礙。

交感神經通路扮演陰莖勃起之神經控制的一個首要的角色。一般接受為在去血管腫脹階段，降腎上腺素 (NA)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2)

會作用在陰莖海綿體動脈和陰莖海綿體的後連接處 α_1 -受體使陰莖的平滑肌維持收縮。相反的，陰莖海綿體內注射 α_1 -拮抗劑如苯氧苄胺(phenoxybenzamine)、芬妥胺和產生血管腫脹和勃起。

最近報導在人類男性的對經尿道的普拉若辛(prazosin)的勃起反應和此拮抗劑在分離之人類男性、狗和大鼠(rat)陰莖組織和血管的鬆緩作用。

在女性的性反應引發是由一個刺激產生血管充血和產生陰道潤滑為供陰莖插入而準備。潤滑是由於一種分泌液的形成，其與性器充血一起，產生所謂情慾高潮期引入情慾高潮。簡要而言，女性的性機能障礙可能由於性交不同階段的干擾和可能與機能性或官能性單一或二者有關。

許多原因包括壓力、抑鬱、疲勞、伴侶之間衝突或更單純的老化可能導致血管充血失敗，因此抑制正常陰道潤滑。女性於此狀態下若無適當的治療可能無法達成一個正常的性反應。最近證實陰道潤滑和陰蒂勃起二者倚賴血流增加。更進一步而言，如對男性之性器官的報導，其證實一個於陰道局部注射 α_1 -腎上腺素拮抗劑[如芬妥胺(phentolamine)]可以增加血流和陰道內壓力達到與那些由刺激骨盆神經達到可以相比的程度。這些數據清楚的指出正腎上腺素於維持器官同時考慮在女性之性器管道之鬆軟扮演一個重要角色。

α_1 -腎上腺素受體之拮抗劑活性能夠對促進陰道壁和陰蒂的動脈血管擴張而改善潤滑並幫助性行為的持續，因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (3)

此鑑別具有 α_1 -腎上腺素受體之拮抗劑活性的新產品很重要。

藥理、生化和放射配位基結合的研究顯示對普拉若辛有三種具一個高親和力之不同的 α_1 -受體亞型，亦即 α_{1A} -(α_{1a})、 α_{1B} -(α_{1b})和 α_{1D} -(α_{1d})，於此小寫字母被用於重組受體而大寫字母被用於天然組織內的受體。於功能性研究中，對普拉若辛具有一個低親和力之 α_1 受體也被鑑別並命名為 α_{1L} 。

許多研究已證實在動物和人類海綿體組織中存在有這些 α_1 -腎上腺素受體亞型。利用寡核苷酸探針之在原位雜交和保護分析技術證實人類與大鼠(rat)之陰莖海綿體組織中表現所有三個選殖的 α_1 -腎上腺素受體亞型。

另一方面，於男性陰莖組織之功能性研究具爭議性，而暗示這牽涉到所有三個選殖的 α_1 -腎上腺素受體(ADR)亞型或 α_{1L} -ADR亞型係為在此組織中之降腎上腺素-誘發的收縮之主要調節劑。相反的，目前對陰道血管則一無所知。

在陰莖或因陰道組織一個具適切定義的 α_1 -腎上腺素受體亞型有意義明確存在的藥理證據將代表在男性和女性之性機能障礙治療一個主要的進展使選擇性之 α_1 -拮抗劑的使用成為可能。

目前使用供主要為男性之性無能治療的 α_1 -拮抗劑有不希望的副作用之困擾，例如陰莖異常勃起，由於海綿體組織纖維化產生一種持續過長的勃起痛。其他副作用為陰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

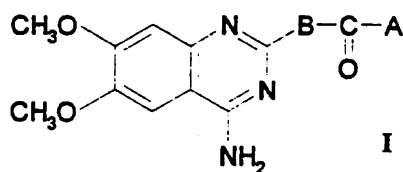
五、發明說明 (4)

莖痛和低血壓。

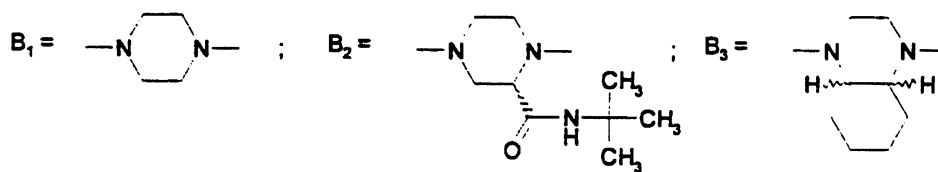
本發明之目標係為滿足所認知到的對於不會使性無能男性產生已知治療之副作用(特別是心血管型態)的選擇性 α_1 -拮抗劑之需求。

發明之摘要說明

本發明為直接對性機能障礙之治療。對此目的，本發明提供一個用於治療性機能障礙之化合物，該化合物具有通式I：



其中A代表一個2-咪喃基、取代的2-咪喃基、2-四氫咪喃基、取代的烷氧基或取代的苯氧烷基基團，以及B代表下列化學式 B_1 、 B_2 、 B_3 基團中之一者：



但有條件為當B代表 B_1 基團時A代表一個取代的苯氧烷基基團；

或該化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受的鹽類之化合物。化合物可被使用於一個醫藥品內，該一藥品同時包含一個前列腺素、一個直接的血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

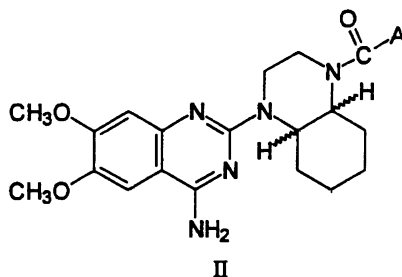
訂

線

五、發明說明 (5)

管擴張劑或一個5 cGMP磷脂雙酯酶抑制劑。

某些化合物I為新穎的。因此本發明亦提供具有通式II的化合物



其中A代表一個2-四氫呋喃基、取代的2-呋喃基、取代的烷氧基或取代的苯氧烷基團，

以及該化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受的鹽類。

含有一個化合物II或該化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受的鹽類以及一個藥學上可接受的稀釋劑或載劑之藥學組成物也同時包含於本發明中。包含有一個化合物I或該化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學可接受的鹽類以及一個前列腺素、一個直接的血管擴張劑或一個5 cGMP磷脂雙酯酶抑制劑和一個藥學上可接受的稀釋劑或載劑之藥學組成物亦然。

於另一方面，本發明提供一個用於治療性機能障礙之化合物，該化合物

(a) 以一為至少約 $10^{-8}M$ 的親和力結合至哺乳動物的 α_{1b} -腎上腺素受體，且

(b) 以一比結合至哺乳動物的 α_{1a} -或 α_{1d} -或 α_{1L} -腎上腺素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

受體之親合力要至少高10倍的親和力結合至哺乳動物的 α_{1b} -腎上腺素受體。

於進一步方面，本發明提供一種用於鑑定一個能用於治療性機能障礙之化合物之方法。該方法包含之步驟為：

(a)以放射性受體結合技術來個別地測定待測化合物對於一個哺乳動物 α_{1b} -腎上腺素受體和一個哺乳動物的 α_{1a} -或 α_{1d} -腎上腺素受體的結合親和力，

(b)藉由拮抗位在選擇的哺乳動物組織上之 α_1 -腎上腺素受體的收縮作用來測定對於一個哺乳動物 α_{1L} -腎上腺素受體的結合親和力，且

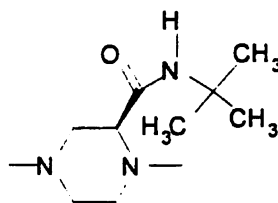
(c)鑑定出遽下列特徵之那些化合物：

(1)以一為至少約 $10^{-8}M$ 的親和力結合至 α_{1b} -腎上腺素受體，且

(2)一比結合至哺乳動物的 α_{1a} -或 α_{1d} -或 α_{1L} -腎上腺素受體之親合力要至少高10倍的親和力結合至 α_{1b} -腎上腺素受體。

發明的詳細描述

於化合物I中， B_2 基團理想為具有下列立體化學



且 B_3 基團較佳地為具有順式(cis)立體化學，其中連接的氫原子具有相同的方向：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

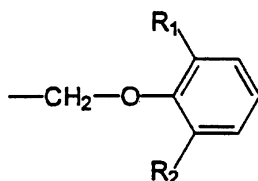
訂

總

五、發明說明 (7)



以前者為較佳的。同時於化合物I中，較佳之取代的
苯氧烷基團A係具有化學式



其中R₁代表一個具有1至5個碳原子之線性或支鏈烷基
鏈，且R₂代表一個具有1至4個碳原子之烷氧基基團；最佳
之取代的苯氧烷基基團為6-4異丙基-2-甲氧基苯氧甲基基
團。

最理想的化合物I包括：

- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基)-1-六氫吡啶基]-喹啉(化合物A)
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(4aR,8aS)-4-(2-呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉(化合物B)，和
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(3S)-3-(t-丁基羧醯胺基)-4-(2-呋喃醯基)-1-六氫吡啶基]-喹啉(化合物C)。

於化合物II中，八氫喹啉環ring)較佳地為具有
(4aR,8aS)組態。較佳之取代的苯氧烷基團A係相同於化
合物I中之那些較佳者。取代的烷氧基適當地為苯氧基，而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

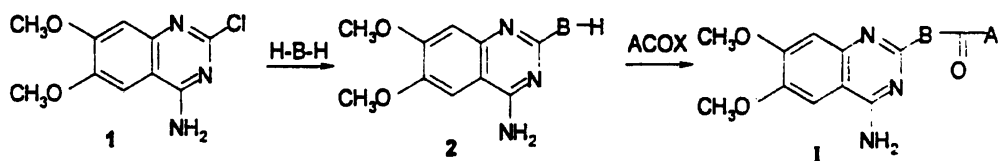
五、發明說明 (8)

取代的2-呋喃基理想地為5-甲基-2-呋喃基。下列的化合物II為較佳的：

- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(二甲基-6-異丙基苯氧乙醯基-順式-八氫-1-喹啉基)]-喹啉，
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(5-甲基-2-呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉，
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(2-四氫呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉，和
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-苄氧羰基-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉。

製備化學式I之喹啉衍生物的方法揭露於下列參考文獻：WO 95/25726；Giardina D. et al., J. Med. Chem. 39. 4602-7 (1996)；WO 97/11698。

具有化學式I之化合物的合成可以依據下列的設計來進行：



起始的材料1為商業上可購得的(例如得自於Lancaster Synthesis Ltd., Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, England)或任擇地可如Althuis et al., J. Med. Chem. 20, 146-149 (1977)中所描述的來製備。胺H-B-H可以為消旋物或均一對掌性的型式，其中適當的話能由商業上購得(例如六氫吡啶)或可由文獻所描述的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

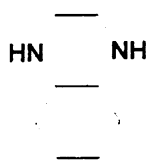
訂

總

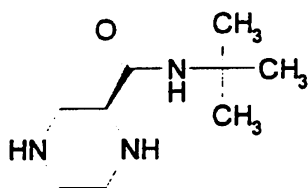
五、發明說明 (9)

來製備。

舉例而言，胺



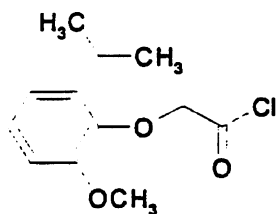
可如 Brill et al., J. Org. Chem. 28, 1135-1138 (1963) 中所描述者或藉由 Brill et al., J. Org. Chem. 29, 579-581 (1964) 中之立體選擇性合成來製備，而胺



可以由 2-吡啶羧酸醯胺化作用開始接下來進行還原反應和解析 (resolution) 如期刊 Tetr. Lett. 35, 673-676 (1994) 所描述。反應係未使用溶劑於 150-200°C 下來進行者，或於一個適當的極性溶劑 (如異戊醇或 n-丁基乙醇) 之存在下於迴流溫度下來進行。

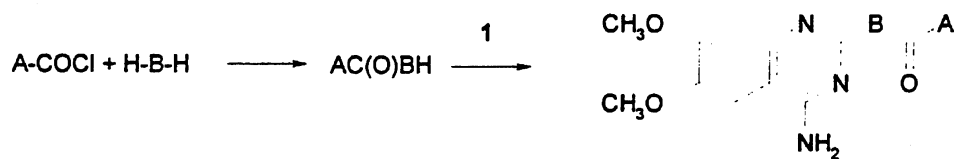
中間物 ACOX 為商業上可以購得的或可被製備，當 A = 苯氧烷基時，由相對應的酚衍生物開始，與一個鹵烷酸酯反應，再接以水解和氯化反應，利用那些熟習此項技藝人士所知的的方法和範例 1 的描述。

五、發明說明 (10)



形成I之縮合反應可以由2和ACOX [其中X代表一個鹵素原子(如氯)]之反應，於一個氯化溶劑(例如氯仿或二氯甲烷)或一個質子惰性的極性溶劑(如二甲基甲醯胺)內，於一個鹼(例如三乙基胺或二異丙基胺)之存在下，於0°C至40°C下來產生。任擇地，當X代表一個羥基時，該縮合反應可以如以上所報導實行，於一個氯化溶劑或質子惰性的極性溶劑內，於一個縮合試劑(例如二環己基碳化二亞胺)和一個促進劑(例如4-二甲基胺吡啶)之存在下，於一為0°C至40°C的溫度下或其他相當的情況來進行。

任擇地，可以使用下列合成途徑：



合適的醯基氯與HBH於極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、丙酮或乙腈)內，任擇地於一個鹼(例如碳酸鉀或碳酸鈉或三乙基胺)之存在下，於20°C至100°C起反應。

中間物AC(O)H於是與化合物1反應而產生化合物I。此烷化反應可藉由在一個極性質子溶劑(例如異戊醇和n-丁基乙醇)或一個質子惰性的溶劑(例如二甲基甲醯胺)內，於60°C下予以迴流而被進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

化合物I的對掌異構物(其中B為 B_2)可以由適當的 HB_2H 起始獲得，該 HB_2H 之獲得係從具有一個光學活性酸之消旋物(例如右旋樟腦磺酸)於一個適當溶劑或溶劑混合物內進行成鹽作用，接著以再結晶來進行非鏡像立體異構物鹽類之分離。類似地，化合物I的對掌異構物(其中B為 B_3)可以由具有一個光學活性酸之消旋物中間物2來進行成鹽作用繼之以再結晶分離。

篩選候選的化合物以鑑定那些可用於本發明之實施係涉及到測定化合物對不同神經元之 α_1 -腎上腺素受體(例如 α_{1a} -或 α_{1b} -或 α_{1d} 亞型)的專一結合活性(依據 Testa et al., Pharmacol. Comm. 6: 79-86, 1995之方法)，此可藉由本技藝中所熟知的方法之加成(multiplicity)來達成，例如對天然的或選殖的受體的競爭性結合。

典型而言，一個生物來源，舉例而言以受體存在為一個足夠的高濃度始用 α_1 -腎上腺素受體所以很容易測得一個標幟的配位基。此來源包含一個哺乳動物組織或流體(在原位或自動物體移出後)或一個組織培養細胞。標的受體可以由由一個內生性(天然的)基因或由一個穿染的受體-編碼的重組型基因。舉例而言大鼠肝臟為一個豐富的(原型(native)) α_1 -腎上腺素受體來源(Taddei et al., Life Sci. 53: PL177-PL181, 1993)。任擇地，倉鼠(hamster) α_{1b} -腎上腺素受體之cDNA能被過渡性地表現於培養的COS-7細胞(Cotechia S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 7159-7163, 1988)和人類 α_1 -腎上腺素受體之cDNA能被表現於培

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

養的CHO細胞 (Testa et al., Pharmacol. Comm. 6:79-86,1995)

更進一步，人類 α_{1a} 和 α_{1d} -腎上腺素受體之cDNA被表現於CHO細胞 (Testa et al., Pharmacol. Comm. 6:79-86,1995)，其中小牛 α_{1a} (從前為 α_{1c}) (Schwinn et al., J Biol. Chem. 265:8183-8189, 1990)和大鼠 α_{1d} (Lomasney et al., J Biol. Chem. 266:6365-6369, 1991)腎上腺素受體被過渡性表現於COS-7細胞且能夠以一個放射性受體結合技術通過對 α_{1b} 的選擇。

測定待測化合物與適當供受體結合標幟之配位基競爭之能力與使用 (Cheng and Prusoff equation) 計算出一個結合常數 (Ki) (Cheng et al., Biochem Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973) 或本技藝中熟知之等效的計算方法。以下範例 8 為一個詳細的描述。

相反地，無放射性受體結合技術可供決定化合物對 α_{1L} -腎上腺素受體亞型之親和力，即使此亞型可以功能性技術在多種組織例如兔子的腸系膜和頸動脈)、大鼠的輸精管和小腸系膜動脈、人類前列腺中被研究 (參閱回顧 Doherty J. R. Eur. J. Pharmacol. 361:1-15, 1998)，及兔子主動脈以氯乙基可尼丁 (chloroethylclonidine) 作前處理 (Testa et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:1284-1293, 1997)

本方法中，測定待測化合物抑制腎上腺素-誘導之血管收縮之能力且估計出解離常數 (Kb) (Arunlakshana et al.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

Br. J. Chemo ther. 14: 45-58,1959) 或技藝中熟知之相當的計算方法。以下範例9為一個詳細的描述。

如以上所討論實現本發明為有用的化合物以 K_i 至少為 $10^{-8}M$ 結合至 α_{1b} -腎上腺素受體且具有一個對 α_{1a} 、 α_{1b} 和 α_{1L} 腎上腺素受體親和力至少低10倍。一旦一個化合物被鑑別具有以上之特點，其藥理活性能夠使用一或多種動物模式系統供雄性勃起研究來確定。有用的動物模式系統包括麻醉大鼠且/或狗海綿體內壓力之增加。

於此方法中，化合物被投藥至陰莖海綿體然後測量產生之海綿體內壓力，同時至血壓。化合物的效力最較好的量測為評估海綿體內壓力和血壓之間的比例，其為密切關連。以此方法得到一個活性指數其以一個百分比值表示並反應對血壓ICP的百分比，其可以達到一個100%的最大值。這些方法詳細描述於以下的範例10和11。

使用以上生物體內模式測定，有用的化合物誘導一個顯著載劑的ICP/BP比例增加當局部以一個10-1000 μg 投藥時產生一個低於20%的血壓下降(只有在最高劑量時達30%)。測定發明之產物對陰道和陰蒂壓力作用之一個模式詳細描述於範例12。

治療上的應用

本發明包含含有如上列舉之 α_{1b} -腎上腺素受體拮抗劑之藥學配方來供治療男性和女性之性機能障礙，特別是由血管性引發者。

不希望被理論束縛，神經的交感神經控制維持陰莖和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

陰道壁及陰蒂之鬆弛狀態且拮抗交感神經調控者於這些組織以選擇性 α_{1b} -腎上腺素受體拮抗劑使此負面控制被壓過，和海綿體平滑肌放鬆和男性海綿體動脈血管擴張和女性血管緊縮。結果，增加於男性血液流入海綿體海綿體小梁空間，產生陰莖充血。小梁壁抗白膜壓縮黏膜下小靜脈和阻擋靜脈外流，產生維持性充血(例如一個勃起)。於女性，血管緊縮使陰道潤滑，因此，一個滿足的性活動。

一個化合物供治療性機能障礙的"有效量"為一個產生可測得之改善的勃起。於男性，另外一個量測參數為勃起的持續時間而於女性有效量為產生一個可測得之陰蒂和陰道壁血流量。

供治療性機能障礙的有效量可以由使用技藝中已知的方法例如建立一個劑量和頻率的矩陣和一組實驗單位或矩陣中每一個點的主題所做之實驗決定。投藥給一個病人確切量可能視病變狀況和嚴重程度及病患的生理狀況有變異。一個可測量的任何症狀或量測參數改善可以由一個有技藝之醫師或由病人向醫師報告而決定。可理解為任何顯著臨床或統計之改善都在本發明的範圍內。顯著臨床改善被定義為一個病患或醫師有感覺的改善。

較佳地，本發明之化合物於投藥前與一個適當的藥學載劑組合使用。此組成物包含一治療有效量之一個本發明化合物的和一個藥學上可接受載劑或賦形藥。舉例而言，當藉由注射來投藥時，製備一個可接受海綿體內注射至陰莖的液態溶液。於此例中，載劑包含但不限制為水、生理

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

食鹽水、緩衝生理食鹽水、鹽類、甘油和乙醇，單獨地或組合地使用。同時，一個非刺激性保存劑例如，舉例而言，氯化苄二甲羥胺可以被添加至組成物中。

尿道內，皮下或局部的投藥的個例中，藥學載劑包含但不限制為凝膠(例如石蠟脂凝膠)、油膏、乳霜、溶液，噴劑、粉末、泡沫體和脂質體配方。載劑為水溶性、非刺激性和對皮膚為不敏感性。於一個理想的具體實現中，對此型態投藥的載劑具有一個半軟性乳霜狀黏度。此可由使用一個水合凝膠例如羥丙基甲基纖維素得到。

以一個陰道灌注法對陰道內投藥，載劑包含但不限制為水、生理食鹽水、緩衝生理食鹽水、鹽類、甘油和乙醇，單獨地或組合地使用。更進一步，一個非刺激性保存劑例如，舉例而言，氯化苄二甲羥胺可以被添加至組成物中。

供一個乳霜或陰道小卵投藥的載劑包含但不限制為丙二醇、氫化羊毛脂、甜杏油、脂肪酸的聚乙二醇酯、乙醯醇、甘油單硬脂酸酯、乙二胺四乙酸鈉、脂肪酸的三酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦、parabens。

依據發明的藥學組成物可以選擇性包含其他增強或修飾本發明性交活動改善作用化合物的活性試劑。此活性試劑包含但不限制為前列腺素，舉例而言如前列腺素E₂；直接性血管擴張劑，舉例而言如罌粟鹼(papaverine)；和V型磷酸雙酯酶抑制劑，舉例而言1-{[3-(4,7雙氫-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-5-yl)-4-乙氧基]-4-甲基六

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

氫吡咩同時被知會為席爾丹那菲。這些化合物修飾本發明化合物直接在產生所需改善作用的效應。依據本發明使用一個化合物與席爾丹那菲一起同時可以允許席爾丹那菲的劑量被減低，最小化其不希望的副作用以口服或靜脈內組合式投藥或同時由下一段落所討論的一個方法。

較佳地，本發明的化合物之投藥依據下列方法。本發明之化合物的投藥可以注射其中溶解發明之化合物於生理食鹽水的濃度範圍由0.2至20毫克/毫升。海綿體內注射一個0.5毫升的體積。於另一個理想的使用方法範例，本發明之化合物以石蠟脂凝膠配方，其然後外用至一個尿道內導管。本發明化合物之劑量為使用膠體重量的1至10百分比範圍。為將化合物尿道內投藥插入導管至尿道而產生勃起所需的血管擴張。

以上敘述的化合物其為有效減輕性機能障礙的任何劑量可以注射投藥。使用一個約0.1至10毫克/劑量於一個單一劑量。理想為於一個單一劑量中使用約0.3毫克/劑量至約3v毫克/劑量。

對於一個陰道灌注法，濃度可以由0.2%至5%之範圍，而對於一個陰道乳霜濃度可以由1%至10%之範圍。以一個陰道小卵方式投藥之藥量可以由1至100毫克之範圍。

本發明以下列範例和以表格和圖闡釋其參考文獻由其中產生。

範例 1

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基)-1-六

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

氫吡咩基]-喹啉氯化氫

(1:A=甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基, B=B₁)(化合物A)

2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基 (1A)

於室溫超過15分鐘滴注11.1毫升的乙基溴化醋酸酯溶於10毫升甲苯的一個溶液至一個20克氫氧化鈉(NaOH), 30毫升的水, 1.1克氯化三乙基苯銨、8.4克的2-異丙基-6-甲氧基酚(製備依據Johnson et al., Tetrahedron.38:1397-1404 (1982))和40毫升的甲苯之混合物。劇烈攪拌混合物於相同溫度下2小時然後於60-65°C下2小時和迴流下6.5小時。於最後這個步驟中, 添加6毫升的乙基溴化醋酸酯溶於10毫升甲苯的一個溶液。最後混合物以250毫升的水稀釋。分離液態層並以濃鹽酸處理; 乳化的沉澱物以乙醚Et₂O (3 x 50 ml)萃取而有機層以水沖洗。另一個萃取以40毫升的20%碳酸鈉(Na₂CO₃)和以濃鹽酸處理之輕微鹼性溶液進行而以乙醚(Et₂O)(3 x 40 ml)萃取。集合萃取液後揮發溶劑, 產生8克(72%)的標題化合物; 沸點190°C /0.7毫米汞柱。

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基)-1-六氫吡咩基]-喹啉氯化氫

滴注添加3.6毫升的SOCl₂至一個6克的1A中間物溶於30毫升的四氯化碳(CCL₄)沸騰溶液於迴流下攪拌混合物2小時。由揮發反應混合物得到油狀殘基, 溶解於26毫升三氯甲烷(CHCl₃)然後於超過30分鐘滴注添加溶液至一個7.75克的4-胺基-6,7-二甲氧基-2-1-六氫吡咩基]-喹啉氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)

化氫和 4.1 毫升的三乙基氮 (Et_3N) 溶於 50 毫升的甲醯胺 (DMF) 的一個攪拌溶液。於攪拌 2 小時後，將溶劑揮發乾。殘基溶解於 250 毫升的三氯甲烷 (CHCl_3)。溶液以 2.5% 碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 沖洗然後以水沖洗，最後揮發乾。純化以管柱層析使用三氯甲烷 (CHCl_3)/ 甲醇 (MeOH) 100:3 當做沖流混合物。殘基懸浮至 100 毫升的沸騰乙醇，然後一點點過量添加乙醇氯酸直至溶解。冷卻後，以抽氣收集氫氯酸鹽然後從乙醇再結晶產生 6.4 克 (45%) 的產物；熔點 $252\text{-}254^\circ\text{C}$ 。

範例 2

4- 胺基 -6,7- 二甲氧基 -2-[(4aR,8aS)-4-(2- 呋喃醯基)- 順式 - 八氫 -1- 喹啶基]- 喹啶氯化氫

(1:A=2- 呋喃醯基，B=B₃)(化合物 B)

(±)-(2- 呋喃醯基)- 順式 - 八氫喹啶 (2A)

滴注添加 1.44 克的 48% 氫溴酸至 3.85 克的順式 - 八氫喹啶 (製備如 Brill et al., J. Org. Chem. 28: 1135-1138 (1963) 所描述) 溶於 26 毫升的乙醇和 4 毫升的水於 $40\text{-}45^\circ\text{C}$ 攪拌的一個溶液。在超過 15 分鐘以滴注添加 1.16 克的 2- 呋喃醯氯至產生的溶液且持續於 80°C 攪拌 3 小時。溶液濃縮為低體積，以水稀釋和以氯仿萃取。溶劑揮發後得到殘基以閃爍層析法純化以石油醚：醋酸乙酯：甲醇：28% 液態氮 8：6：2：2 沖流產生 2.35 克 (40%) 的所需化合物，熔點為 178°C dec 。

(±)-(2- 呋喃醯基)- 順式 - 八氫喹啶 (2B)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

以1.54克的(S)-(+)-扁桃酸溶於22毫升甲醇的一個溶液處理2.35克以上之中間物2A溶於22毫升甲醇的一個溶液。混合物揮發乾燥產生一個殘基其以溶解固體於265毫升熱醋酸乙酯然後以揮發減低體積至約130毫升做結晶化。沉澱物以相同溶劑做另外六次再結晶產生0.4克(+)-扁桃酸；熔點188-190°C， $[\alpha]^{20}_D = +79.4^\circ (c=1, \text{ 甲醇 (MeOH)})$ 。該鹽溶於水，冰冷溶液以2N氫氧化鈉(NaOH)鹼化，然後產生混合物以氯仿(3 x 22毫升)萃取。移除乾燥溶劑產生0.21克的所需化合物為一個蠟狀固體；熔點為47-50°C， $[\alpha]^{20}_D = +79.4^\circ (c=1, \text{ 甲醇 (MeOH)})$ 。

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[(4aR,8aS)-4-(2-呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫

0.21克以上之中間物2B，0.18克的4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹啉和0.2克N,N-雙異丙基乙基胺(N,N-溶於13毫升異戊醇於迴流下加熱72小時。冷卻後，混合物留置0°C過夜。然後收集固體，以冷2N氫氧化鈉(NaOH)研磨，過濾，以水沖洗，轉變為氫氯酸鹽。由甲醇(MeOH)/15%乙醇(EtOH)產生0.06克的標題化合物。熔點為262-264°C， $[\alpha]^{20}_D = +74.4^\circ (c=1, \text{ 甲醇 (MeOH)})$ 。

範例3

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[(3S)-3-(t-丁基羧醯胺基)-4-(2-呋喃醯基)-1-六氫吡啶基]-喹啉

(1:A=2-呋喃基，B=B₂)(化合物C)

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[(3S)-3-(t-丁基羧醯胺基)-4-(2-呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20)

喃醯基)-1-六氫吡啶基]-喹唑啉(3A)

0.36克的4-胺基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉，1.08克的(S)-N-三級-丁基-2-六氫吡啶碳化二亞胺雙-(1S)-(+)-10-樟腦磺酸酯的一個混合物，製備如美國專利US 5,700,364所描述，與0.94毫升的雙異丙基乙基胺溶於10毫升異戊醇於迴流下加熱9小時。冷卻至室溫後，抽真空揮發然後添加50毫升的二氯甲烷至殘基。混合物以水(3 x 20毫升)，5%液態碳酸鈉(Na₂CO₃)(30毫升)，水(3 x 20毫升)，乾燥的硫酸鈉(Na₂SO₄)沖洗然後揮發至乾燥。殘基以閃爍層析法純化以氯仿：2N甲醇化氫為100：3下沖流產生0.173克(30%)所需化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65-2.10 (m, 1H, 六氫吡啶NH), 2.30-3.40 (m, 5H, 六氫吡啶CHs), 3.95 (s, 6H, OCH₃), 4.45 (d, 1H, 六氫吡啶CH), 4.68(dd, 1H, 六氫吡啶CH), 6.00-6.45 (m, 2H, NH₂), 6.85-7.10 (m. 2H, CONH and 喹唑啉H8), 7.18 (s, 1H, 喹唑啉H5)。

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(3S)-3-(t-丁基羧醯胺基)-4-(2-喹喃醯基)-1-六氫吡啶]-喹唑啉

0.243克以上之中間物3A，0.17毫升的雙異丙基乙基胺，0.08毫升的2-喹喃醯基氣溶於10毫升的二氯甲烷於室溫下攪拌10小時。以二氯甲烷(10毫升)稀釋，以水(4 x 10毫升)，2N氫氧化鈉(NaOH)(4 x 10毫升)，乾燥的硫酸鈉(Na₂SO₄)沖洗然後揮發至乾燥。殘基以閃爍層析法純化以石油醚：醋酸乙酯100：2沖流產生0.2克(68%)標題化合物為一個象牙色固體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.14 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.8-3.22 (m, 1H, 六氫吡啶CH), 3.32-3.47 (m, 2H, 六氫吡啶CHs), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.10-4.25 (m, 1H, 六氫吡啶CH), 4.35-4.50 (m, 1H, 六氫吡啶CH), 4.82-4.98 (m, 2H, 六氫吡啶CHs), 6.61-6.66 (m, 1H, 咪喃H4), 6.69 (s, 1H, 咪喃H3), 6.95-7.18 (m, 3H, CONH and NH_2), 7.42 (s, 1H, 喹啉H8), 7.55 (s, 1H, 喹啉H5), 7.85 (s, 1H, 咪喃H5)。

範例4

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫·2.5 H_2O
(1:A=2-甲氧基-6-異丙基苯氧甲基, B= B_3)

於迴流下攪拌72小時7.85克4-胺基-2-氯-6,7-二甲氧基喹啉、13.3克三乙基胺、0.4克二甲基胺基吡啶、11.5克之順式-十氫喹啉和80毫升戊醇的一個混合物。冷卻至室溫後，揮發掉溶劑然後殘基以閃爍層析法純化以石油醚：醋酸乙酯：甲醇：28%氫氧化氫8：6：2：0.2沖流。得到的殘基轉換為氫氯酸鹽且由異丙醇：甲醇1：1沖流產生14.7克(73%)所需化合物；熔點290-295°C。

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[4-氯乙醯基-(±)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉 氯化氫

以超過15分鐘0°C下滴注添加0.26克氯化氫乙醯溶於6毫升二氯甲烷之一個溶液至一個0.5克以上中間物4A和0.21克雙異丙基乙基胺溶於15毫升二氯甲烷之攪拌混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

，於室溫下攪拌4小時後放置於一個冰箱72小時，以抽氣收集固體並以由氯仿結晶純化產生0.12克(33%)所需化合物；熔點大於270°C。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.30-2.35(m, 8H, 八氫喹啉CHs 於位置5, 6, 7和8), 3.70-4.18 (m, 10H, 八氫喹啉 CHs 於位置2, 3和2甲氧基OCH₃), 4.20-4.36 (m, 10H, 八氫喹啉 H4a), 4.47 (s, 2H, CH₂Cl), 4.60-4.78 (m, 1H, 八氫喹啉 H8a), 7.48 (s, 1H, 喹啉 H8), 7.75 (s, 1H, 喹啉 H5), 8.66(br, 1H, NH), 8.90 (br, 1H, NH), 11.95(br, 1H, NH)。

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫·2.5 H₂O

添加10毫升新鮮製備的0.095 M乙基氧鈉(EtONa)溶液至一個0.16克2-異丙基-6-甲氧基酚溶於5毫升乙醇的攪拌溶液於室溫下繼續攪拌0.5小時。於15分鐘滴注添加產生的溶液至一個0.2克以上之中間物 4B溶於50毫升乙醇攪拌溶液於氮大氣壓下。混合物於室溫下攪拌5小時然後迴流20小時。殘基，於溶劑揮發後得到轉化為氫氯酸鹽以由異丙醇結晶產生0.64克(21%)標題化合物；熔點208-209°C。

範例5

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(5-甲基-2-呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫·2.5 H₂O

(1:A=5-甲基-6-呋喃醯基，B=B₃)

5-甲基-2-呋喃醯基氣 (5A)

於氮氣大氣壓0°C滴注添加0.31克SOCl₂溶於2毫升苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (23)

至依據下列由 Robert et al., Eur. J. Med. Chem. 30, 915-924 (1995) 所描述方法製備之一個 0.22 克 5-甲基咪喃酸溶於 5 毫升苯的溶液。混合物於 80°C 攪拌 1 小時，然後過多的 SOCl_2 蒸發除去。殘基 (0.24 克，理論上為 97%) 不需進一步純化供下一個步驟使用。

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(5-甲基-2-咪喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫·2.5 H₂O

0°C 滴注添加 0.24 克以上之中間物 5A 溶於 5 毫升二氯甲烷的一個溶液至一個攪拌的 0.56 克中間物 4A 和 0.25 克三乙基胺溶於 10 毫升二氯甲烷的一個溶液。混合物於室溫下攪拌 3 小時然後保持於 0-4°C 過夜。以抽氣收集沉澱物且以閃爍層析法純化以石油醚：醋酸乙酯：甲醇：28% 氫氧化氫 8：6：2：0.2 沖流。純鹼轉換為氫氯酸鹽然後由異丙醇結晶產生 0.2 克 (27%) 標題化合物；熔點 268-270°C。

範例 6

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(2-四氫咪喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫·2.5 H₂O

(1:A=2-四氫咪喃醯基，B=B₃)

2-四氫咪喃醯基氣(6A)

0.22 克四氫-2-咪喃酸和 0.5 毫升 SOCl_2 溶於 10 毫升苯的一個混合物於 80°C 攪拌 1 小時，然後過多的 SOCl_2 和苯 (benzene) 蒸發除去產生 0.25 克之一個油狀殘基其被認定有 80% 純度且不需進一步純化供下一個步驟使用。

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(2-四氫咪喃醯基)-順式-八

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (24)

氫-1-喹啉基]- 喹啉 氯化氫·2.5 H₂O

此化合物為依據範例5所描述方法製備但其使用中間物6A取代中間物6A且使用以石油醚：醋酸乙酯：甲醇：14% 氫氧化氫8：6：2：0.1做為沖流液供閃爍層析法。純鹼轉換為氫氯酸鹽然後由乙醇結晶產生21%之標題化合物；熔點220-223°C。

範例7

4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-苄基氧基羰基-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉氯化氫·0.75 H₂O

(1:A=苄基氧基，B=B₃)

此化合物為依據範例5所描述方法製備但其使用苄基氧基羰基氯取代中間物6A且使用以石油醚：醋酸乙酯：甲醇：14% 氫氧化氫8：5：0.6：0.025做為沖流液供閃爍層析法。純鹼轉換為氫氯酸鹽然後由乙醇結晶產生14%之標題化合物；熔點243-245°C。

範例8

於株化 α_1 -腎上腺素受體之放射性配位基結合分析

於COS-7細胞膜(CV-1猴子腎臟表皮細胞)進行[³H]普拉若辛結合至小牛 α_{1a} ，倉鼠 α_{1b} 和大鼠 α_{1d} -腎上腺素受體使其過渡性表現於小牛 α_{1a} ，倉鼠 α_{1b} 和大鼠 α_{1d} -腎上腺素受體。架構和穿染個別的 α_1 -腎上腺素受體的實行如之前所描述(Schwinn et al., J. Biol. Chem. 265:8183-8189, 1990；Cotecchia S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 7159-7163, 1988；Lomasney et al., J. Biol. Chem. 166:6365-6369,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (25)

1991)。

COS- 7細胞膜(35, 35和70 μg 蛋白質/樣品分別為 α_{1a} 、 α_{1b} 和 α_{1d}) 25°C 30分鐘培養於50 mM Tris, pH 7.4, 含有10 μM 優降寧(pargyline)和0.1%維生素C與1.1 nM $^{[3}\text{H}]$ 普拉若辛之一個最終體積為0.22毫升, 於競爭藥物(濃度1 pM-10 μM)存在或不存在。非專一性結合由100 μM 芬妥胺存在下決定。以冰冷Tris緩衝液和快速通過以0.2%聚乙烯醯亞胺先處理之 Whatman GF/B或Schleicher & Schuell GF52濾紙過濾。

結合至株化之人類 α_1 -腎上腺素受體亞型由CHO細胞以電穿透法(electroporation)穿染的DNA表現每一個 α_1 -腎上腺素受體亞型基因編碼之膜上進行。如以前之敘述(Testa et al., Pharmacol. Comm. 6:79-86, 1995)實行株化和穩定表現人類 α_1 -腎上腺素受體基因。CHO細胞膜(30 μg 之蛋白質) 25°C 30分鐘培養於50 mM Tris, pH 7.4, 含有10 μM 優降寧(pargyline)和0.1%維生素C與1.1 nM $^{[3}\text{H}]$ 普拉若辛之一個最終體積為0.22毫升, 於競爭藥物(濃度1 pM-10 μM)存在或不存在。非專一性結合由100 μM 酚妥拉明(phentolamine)存在下決定。以冰冷Tris緩衝液和快速通過以0.2%聚乙烯醯亞胺先處理之 Whatman GF/B或Schleicher & Schuell GF52濾紙過濾。

分析以測試藥物抑制放射性配位基之專一性結合來以一個非線性曲線-(fitting)程式(期刊De lean et al., A. J. Physiol. 235:E97-E102, 1978)評估 IC_{50} 值。以 Cheng and

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (26)

Prusoff 方程式 (Cheng et al., Biochem Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973) 轉換 IC_{50} 值為一個親和力常數 (Ki)。數據以 Ki 平均值表示。

範例 1 至 7 的化合物展示所需潛能在 α_{1b} -腎上腺素受體，其 Ki 值高過 1×10^{-8} M (第 1 表)。同時化合物 A，化合物 B 和化合物 C 對 α_{1b} -腎上腺素受體為選擇性，其對其他 α_1 -亞型之親和力至少低 10 倍。

第 1 表

| 測試不同化合物對動物和人類重組 α_1 -腎上腺素受體亞型的親和力 (Ki, nM) | | | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 動物株化受體 | | | 人類株化受體 | | |
| | α_{1a} | α_{1b} | α_{1d} | α_{1a} | α_{1b} | α_{1d} |
| 範例 1-化合物 A | 7.5 | 0.45 | 10.34 | - | - | - |
| 範例 2-化合物 B | 32.94 | 0.68 | 26.9 | 9.43 | 0.17 | 2.63 |
| 範例 3-化合物 C | - | - | - | 94.12 | 0.16 | 25.07 |
| 範例 4 | - | - | - | - | -0.24 | - |
| 範例 5 | - | - | - | - | -0.65 | - |
| 範例 7 | - | -- | - | - | - | - |
| 普拉若辛 (Prazosin) | 0.72 | 0.46 | 1.39 | 0.61 | 0.42 | 0.23 |
| 芬妥胺 (Phentolamine) | 3.22 | 89.15 | 67.05 | 4.8 | 33.21 | 17.26 |

範例 9

對 α_{1L} -腎上腺素受體

依據德士塔 (Testa) 之方法 (期刊 Testa et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:1284-1293, 1997) 評估測試化合物對抗以氣乙基可尼丁 (受體 α_{1L}) 前處理之兔子主動脈降腎上腺素誘發收縮之功能性 α_1 -拮抗活性。以斷頸犧牲成年紐西蘭雄

五、發明說明 (27)

兔。移除主動脈，放置於Kreb-Henseleit緩衝液並切斷相黏組織。由每一個主動脈製備環(Rings)(每一個主動脈8個環，寬約4-5毫米(mm))然後懸浮於20毫升器官浸泡液含有下列組成物(mM)之克瑞伯碳酸氫鹽緩衝液：氯化鈉(NaCl)112.0，氯化鉀(KCl) 5.0，氯化鈣(CaCl₂) 2.5，磷酸鉀(KH₂PO₄) 1.0，硫酸鎂(MgSO₄) 1.2，碳酸氫鈉(NaHCO₃) 12.0和葡萄糖11.1於37°C以95%氧氣(O₂): 5%二氧化碳(CO₂)平衡。緩衝液添加Desmethylinipramine(0.1μM)和皮質固酮(1μM)阻斷神經元和神經元外正腎上腺素吸收，(±)-普潘奈(propranolol)(1μM)阻斷α₂-腎上腺素受體。組織目標為一個2g之被動負載且使用等容性傳輸機(型號貝賽爾Basile 7003)量測產生之張力。

製備允許60分鐘的平衡然後三次每30分鐘添加10μM正腎上腺素(NA)。然後培養主動脈環烷化試劑氯乙基可尼丁(5 x 10⁻⁵ M)30分鐘然後徹底沖洗三次(於0.5小時內)於架構正腎上腺素(NA)濃度-反應曲線。在沖洗掉正腎上腺素(NA)和組織再平衡(45分鐘)後，添加待測試藥物且，30分鐘後，架構一個第二次正腎上腺素(NA)沉積濃度-反應曲線。每一個拮抗劑濃度使用由不同隻兔子來的2-3個主動脈環測試。

於化合物每一個濃度下計算劑量比例(如產生最大反應之一半所需正腎上腺素濃度於測試拮抗劑存在和不存在之間的比例)。這些劑量比例-1的對數級數對化合物濃度級數作圖(席爾德作圖)來評估親和力常數K_b。當只有使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (28)

一個或兩個測試化合物濃度時，使用方程式： $K_b = [B] / (\text{劑量比例} - 1)$ 計算顯示 K_b 值，其中 B 為拮抗劑濃度。

測試化合物顯示選擇性於 α_{1b} -腎上腺素受體對比 α_{1L} -腎上腺素受體。他們對此受體的功能性親和力證明，事實上，比對 α_{1b} -亞型至少低10倍(第2表)。

第2表

| 測試化合物對 α_{1L} -腎上腺素受體亞型的功能性親和力 | |
|---------------------------------------|--------|
| | KB, nM |
| 範例A-化合物1 | 631.0 |
| 範例B-化合物2 | 741.0 |
| 範例C-化合物3 | 3715.0 |
| 普拉若辛(Prazosin) | 20.9 |
| 芬妥胺 | 251.0 |

範例10

大鼠之海綿體內和血壓之記錄

依據Giuliano et al.(Giuliano et al. J. Urol. 150:519-524, 1993)之方法於大鼠測試不同化合物之勃起特性之評估。

大鼠以一個腹腔內注射胺基甲酸酯(1.5 克/每公斤 溶於滅菌生理食鹽水)麻醉然後放置於一個均溫毯上。它們的體溫維持在 37°C 。大鼠氣管造口手術來幫助自發性呼吸和防止唾液抽吸。置放一個導管充滿肝素化生理食鹽水(25 IU/ml)至頸動脈內來記錄平均血壓(BP, 毫米汞柱 mmHg)。陰莖剝開露出陰莖海綿體。一個25-gauge不鏽鋼針頭插入一個陰莖海綿體腔來記錄海綿體腔壓力(ICP, 毫米汞柱 mmHg)。針頭接觸到一個導管充滿肝素化生理食鹽水(25

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29)

IU/ml)。壓力導管連接至壓力傳輸機(機型 750, 製造商 Elcomatic Ltd, Glasgow, UK)。

接在一個 10 分鐘休息時段之後, 化合物溶劑以海綿體內注射送入(50 微升 μl /每次注射)。然後, 以相同的路徑每 10 分鐘注射一個化合物的增加劑量。每隻大鼠注射 5 次(1 次溶劑加上 4 個累加劑量), 一個化合物以 5 隻大鼠做研究。對每一個注射和每一個化合物, 量測注射後 10 分鐘的平均血壓(BP)之平均值。同時紀錄於注射後 10 分鐘內期間達到的最大 ICP 值。在這些實驗中, 所有的測試化合物均以乙二醇丙稀蘇瑞森溶劑溶解和稀釋。ICP 和 BP 值以平均值 \pm 平均值之標準誤差, 或基準值的變異數百分比(\pm s.e.)。(海綿體內壓力/血壓)*100 ((ICP/BP)*100)之比例, 其相當於由海綿體內壓力(ICP)達到之血壓(BP)之百分比, 使用化合物注射後 10 分鐘觀察到峰值作用在海綿體內壓力(ICP)和血壓計算且以平均值 \pm 平均值之標準誤差。

化合物 A、普拉若辛和芬妥胺之作用摘要於第 3 至 5 表。化合物 A 依劑量增加海綿體內壓力(ICP)(由注射載劑後 33.9 毫米汞柱 mmHg 至 50.6 毫米汞柱 mmHg)且輕微減低血壓(BP)(約 30%)。海綿體內壓力(ICP)增加持續數分鐘, 但從未持續超過篩選的 10 分鐘期間(沒有展示數據)。普拉若辛無法產生任何海綿體內壓力(ICP)增加和血壓(BP)減低 41% 在溶劑注射和 1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 注射後二者之間。芬妥胺至 300 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 不會改變海綿體內壓力(ICP)。1000 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 注射後其產生一個維持性海綿體內壓力增加持續數分鐘(不超

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (30)

過10分鐘)；於此劑量下芬妥胺減低30%血壓(BP)。

第1圖顯示載劑之作用和化合物不同劑量測試之海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例，相當於由海綿體內壓力(ICP)達到之血壓(BP)之百分比，在大鼠海綿體內注射後。數據代表比例的平均值。基準：第1列，載劑：第2列，不同測試劑量：其他列(化合物A：10、30、100和300 μ g)，普拉若辛和芬妥胺10、30、100、300和1000 μ g)。第3-5表同時顯示血壓平均值減低百分比對比基準值。化合物A以一個依劑量增加方式增加海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例。於血壓減低不超過20%下達到高於40%之增加。相反的，由普拉若辛和芬妥胺誘導增加海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例為很弱的依劑量增加且兩化合物誘導，於相同劑量，顯著的低血壓，為血壓減低相等於或高於40%。

化合物A注射溶劑後增加比例由31.8至注射300 μ g/Kg化合物的66.4。由普拉若辛最高劑量達到的增加反應只有血壓減低，因為海綿體內壓力一點也沒有增加。芬妥胺誘導一個只有在最高劑量的一個輕微增加。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (31)

第3表

| 在麻醉之大鼠的海棉體內注射化合物A後 對海棉體內壓力和血壓的作用 (n=5) | | | |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | 海棉體內壓 力 ICP (毫米汞柱) | 血壓 BP (毫米汞柱) | 海棉體內壓 力/血壓 ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 14.5 \pm 1.6 | 92.6 \pm 5.9 | 15.8 \pm 1.9 |
| 載劑 | 33.9 \pm 6.6 | 105.7 \pm 10.1 | 31.8 \pm 5.5 |
| 10 | 36.8 \pm 8.7 | 91.3 \pm 9.4 | 38.3 \pm 5.8 |
| 30 | 37.6 \pm 10.1 | 82.7 \pm 11.0 | 43.0 \pm 7.0 |
| 100 | 38.7 \pm 12.3 | 74.8 \pm 9.3 | 47.9 \pm 9.2 |
| 300 | 50.6 \pm 13.7 | 72.5 \pm 5.6 | 66.4 \pm 15.6 |
| ICP= 海棉體內壓力, BP=血壓 | | | |

第4表

| 在麻醉之大鼠的海棉體內注射普拉若辛 (prazosin)後 對海棉體內壓力和血壓的作用 (n=5) | | | |
|---|----------------|-----------------|-----------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | ICP (毫米汞柱) | BP (毫米汞柱) | ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 11.5 \pm 1.3 | 87.5 \pm 11.0 | 13.2 \pm 1.3 |
| 載劑 | 26.5 \pm 7.7 | 73.1 \pm 9.2 | 38.0 \pm 11.0 |
| 10 | 20.1 \pm 2.5 | 54.9 \pm 7.7 | 31.3 \pm 2.8 |
| 30 | 14.9 \pm 1.5 | 60.0 \pm 7.4 | 24.8 \pm 2.6 |
| 100 | 19.0 \pm 3.0 | 56.8 \pm 7.9 | 31.5 \pm 3.6 |
| 300 | 18.9 \pm 3.1 | 41.3 \pm 3.0 | 43.0 \pm 6.6 |
| 1000 | 26.9 \pm 3.4 | 43.7 \pm 4.1 | 62.5 \pm 6.6 |
| ICP= 海棉體內壓力, BP=血壓 | | | |

第5表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

編

五、發明說明 (32)

| 在麻醉之大鼠的海棉體內注射芬妥胺 (phentolamine)後 對海棉體內壓力和血壓的作用 (n=5) | | | |
|--|----------------|-----------------|----------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | ICP (毫米汞柱) | BP (毫米汞柱) | ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 12.9 \pm 1.5 | 119.6 \pm 4.2 | 10.8 \pm 1.1 |
| 載劑 | 12.4 \pm 1.5 | 84.6 \pm 4.1 | 15.1 \pm 2.5 |
| 10 | 12.6 \pm 1.7 | 79.8 \pm 7.3 | 16.6 \pm 3.0 |
| 30 | 10.1 \pm 1.4 | 72.2 \pm 4.3 | 14.3 \pm 2.3 |
| 100 | 10.5 \pm 1.4 | 61.1 \pm 7.0 | 17.9 \pm 3.3 |
| 300 | 12.5 \pm 2.3 | 63.0 \pm 2.2 | 20.4 \pm 4.4 |
| 1000 | 20.6 \pm 2.1 | 59.8 \pm 3.6 | 34.3 \pm 2.7 |
| ICP= 海棉體內壓力, BP=血壓 | | | |

範例 11

狗之海綿體內和血壓之記錄

依據 Carati et al.(Carati et al. J. Physiol. 340:525-538, 1987)之方法有一些修改於狗測試不同化合物之勃起特性之評估。

雄性小獵狗以賓多巴比妥鈉鹽麻醉(靜脈注射南別多(Nembutal) 35毫克/每公斤做為誘導和4毫克/每公斤/每小時做為維持)然後氣管內單管幫助自由通氣。以一個PE導管供麻醉劑輸液插管在左股靜脈的一個旁支。經由一個微管6F(Micro-tip 6F)(Millar Instruments)壓力傳輸機經右側一般頸動脈介入動脈弧監測全身性血壓。一個20-號針頭置入左邊或右邊海綿體腔來測量陰莖海綿體腔內壓力(ICP)且使用相同針頭注射藥物至海綿體腔內。針頭接觸到一個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (33)

導管充滿肝素化生理食鹽水(25 iu/ml)。以一個多頻道多重顯示圖上之BM614/2擴大器發動壓力訊號。以0.5毫升之一個體積海綿體腔內靜脈注射待測試化合物，且每一次注射後，以0.5毫升生理食鹽水沖洗載劑對藥物的不溶性於每一個藥物的第一個劑量時測定。化合物以累加方式投藥，劑量之間相隔一個30分鐘間隔。於化合物投藥後之峰值測量陰莖海綿體腔內壓力(ICP，毫米汞柱 mmHg)。由陰莖海綿體腔內壓力(ICP)超越其基準值開始上揚測量血管腫脹的持續時間(DT, 分鐘)直到回復基準值。於藥物投藥後之峰值測量收縮血壓和舒張血壓毫米汞柱(mmHg)，為了獨立於對陰莖海綿體腔內壓力(ICP)之作用評估化合物對血壓的作用。更進一步，於陰莖海綿體腔內注射後之陰莖海綿體腔內壓力(ICP)最大值發生時間測量收縮血壓，以評估海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)之比例。

於這些實驗中，溶解化合物A、化合物B和芬妥胺(1或3毫克/毫升)於10%(v/v)N,N-雙甲醯胺且進一步以去離子水稀釋。普拉若辛溶解於去離子水。數據以平均值±平均值之標準誤差，或基準值的誤差百分比(±s.e.)。

於麻醉之狗的陰莖海綿體內投藥結果報告於第6至9表。使用供藥物稀釋的載劑於每一個化合物的每一個劑量測定而顯示對陰莖海綿體腔內壓力或收縮血壓均無作用(沒有展示數據)。

所有測試藥物誘導一個陰莖海綿體腔內壓力(ICP)增加。化合物A依劑量增加海綿體內壓力(ICP)(與海綿體內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (34)

壓力 (ICP) 基準值相比) 由 3 毫克 / 每公斤的 12 毫米汞柱 mmHg 至最高劑量 (300 毫克 / 每公斤) 96.5 毫米汞柱 mmHg。同時，增加海綿體內壓力的持續實間 (DT) 為依劑量增加且於高劑量下至少持續 27 分鐘。化合物誘導一個輕微的依劑量增加的低血壓 (以舒張血壓計算) 由 -10 至 19 毫米汞柱。化合物 B 以一個依劑量增加方式增加海綿體內壓力 (ICP) 由 3 毫克 / 每公斤的 13.7 毫米汞柱 mmHg 至 73.3 毫米汞柱 mmHg (1000 毫克 / 每公斤) 且誘導低血壓只有在最高劑量 (-31 毫米汞柱的舒張血壓)。海綿體內壓力的持續實間 (DT) 於最高劑量持續約 40 分鐘。普拉若辛和芬妥胺於誘導維持性低血壓的劑量下增加海綿體內壓力 (ICP)。更進一步於注射這些參考化合物之後觀察到的海綿體內壓力 (ICP) 增加為非依劑量增加。普拉若辛於 1000 毫克誘導一個海綿體內壓力 (ICP) 只有 36 毫米汞柱的增加，且以 71 毫米汞柱降低舒張血壓。

第 2 圖顯示載劑之作用和化合物不同劑量測試之海綿體內壓力 / 血壓 (ICP/BP) 比例，相當於由海綿體內壓力 (ICP) 達到之血壓 (BP) 之百分比，在狗海綿體內注射後。數據代表比例的平均值。基準：第 1 列，不同測試劑量：其他列 (化合物 A：3, 10, 30, 100 和 300 μg ；化合物 B：1、30、100、300 和 1000 μg ；普拉若辛 30、100、300 和 1000 μg ；芬妥胺 10、30、100、300 和 1000 μg)。第 6-9 表同時顯示血壓平均值減低百分比對比基準值。化合物 A 以一個依劑量增加方式增加海綿體內壓力 / 血壓 (ICP/BP) 比例。於血壓減低

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (35)

不超過20%存在下達到高於40%之增加。於化合物B或化合物C投藥後得到類似的結果。相反的，由普拉若辛誘導增加海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例低於化合物A或化合物B投藥後得到的。且此參考化合物誘導一個顯著的低血壓。為很弱的依劑量增加且兩化合物誘導，於相同劑量，顯著的低血壓，芬妥胺只有在最高劑量投藥後增加海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例，其誘導一個相關的低血壓。

第6表

| 在麻醉之狗的海綿體內注射化合物A後 對海綿體壓力和血壓的作用 (n=4) | | | | | | |
|---|---------------|------------|---------------|---------------|------------------------------|--------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | ICP (毫米汞柱) | DT (分鐘) | SBP (毫米汞柱) | DBP (毫米汞柱) | SBP _{ICP} (毫米汞柱) | ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 14.5±2.2 | - | 163.0±5.4 | 126.5±5.5 | - | 8.8±1.2 |
| 3 | 26.7±8.7 | 1.2±0.2 | 155.3±5.5 | 116.0±5.9 | 156.7±6.8 | 16.6±4.7 |
| 10 | 75.0±32.4 | 15.0±8.4 | 157.5±6.6 | 120.0±5.9 | 158.5±7.4 | 45.1±18.6 |
| 30 | 91.5±26.9 | 8.3±3.2 | 154.0±6.6 | 117.5±6.5 | 156.5±5.9 | 57.6±16.0 |
| 100 | 95.0±23.3 | 13.7±5.6 | 147.5±7.6 | 113.0±7.3 | 148.5±6.0 | 62.5±13.3 |
| 300 | 111.0±10.9 | 27.4±7.8 | 140.0±7.4 | 107.5±7.4 | 142.0±6.5 | 77.8±4.8 |

ICP= 海綿體內壓力, DT=血管腫脹持續時間, SBP, DBP=收縮和舒張血壓,
SBP_{ICP}=最高海綿體內血壓值時間測量的收縮血壓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (36)

第 7 表

| 在麻醉之狗的海棉體內注射化合物B後 對海棉體壓力和血壓的作用 (n=6) | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------|----------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | ICP (毫米汞柱) | DT (分鐘) | SBP (毫米汞柱) | DBP (毫米汞柱) | SBP _{ICP} (毫米汞柱) | ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 19.0 \pm 1.6 | | 152.3 \pm 7.5 | 112.0 \pm 5.3 | | 12.8 \pm 1.7 |
| 3 | 36.7 \pm 2.2 | 2.5 \pm 0.9 | 151.7 \pm 7.3 | 110.7 \pm 5.5 | 153.3 \pm 7.0 | 24.2 \pm 2.0 |
| 10 | 49.3 \pm 14.2 | 4.3 \pm 2.0 | 150.0 \pm 5.9 | 107.3 \pm 4.2 | 151.0 \pm 5.7 | 32.3 \pm 8.6 |
| 30 | 52.7 \pm 13.0 | 4.4 \pm 1.6 | 146.0 \pm 4.8 | 104.3 \pm 4.2 | 147.3 \pm 5.0 | 36.0 \pm 8.5 |
| 100 | 57.3 \pm 11.4 | 3.5 \pm 1.1 | 139.0 \pm 6.6 | 98.0 \pm 6.9 | 147.3 \pm 5.7 | 39.4 \pm 8.0 |
| 300 | 93.3 \pm 6.2 | 41.7 \pm 11.6 | 121.7 \pm 4.9 | 81.0 \pm 4.3 | 135.7 \pm 6.8 | 69.0 \pm 4.3 |

ICP= 海棉體內壓力, DT=血管腫脹持續時間, SBP, DBP=收縮和舒張血壓,
SBP_{ICP}=最高海棉體內血壓值時間測量的收縮血壓

第 8 表

| 在麻醉之狗的海棉體內注射普拉若辛(prazosin)後 對海棉體壓力和血壓的作用 (n=6) | | | | | | |
|---|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------|----------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | ICP (毫米汞柱) | DT (分鐘) | SBP (毫米汞柱) | DBP (毫米汞柱) | SBP _{ICP} (毫米汞柱) | ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 16.0 \pm 1.6 | - | 159.5 \pm 3.7 | 130.5 \pm 3.3 | - | 10.0 \pm 0.8 |
| 30 | 25.5 \pm 6.3 | 1.1 \pm 1.1 | 140.0 \pm 7. | 116.0 \pm 2.9 | 142.5 \pm 5.9 | 18.5 \pm 5.5 |
| 100 | 27.0 \pm 8.7 | 1.4 \pm 1.1 | 122.0 \pm 1.4 | 98.5 \pm 1.9 | 130.0 \pm 6.1 | 21.1 \pm 7.2 |
| 300 | 37.5 \pm 5.0 | 3.0 \pm 1.5 | 102.0 \pm 1.6 | 78.5 \pm 3.5 | 117.0 \pm 6.6 | 32.4 \pm 4.9 |
| 1000 | 52.5 \pm 5.0 | 22.9 \pm 18.6 | 93.5 \pm 1.9 | 59.0 \pm 5.1 | 107.0 \pm 8.9 | 49.8 \pm 5.8 |

ICP= 海棉體內壓力, DT=血管腫脹持續時間, SBP, DBP=收縮和舒張血壓,
SBP_{ICP}=最高海棉體內血壓值時間測量的收縮血壓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (37)

第9表

| 在麻醉之狗的海棉體內注射芬妥胺(phentolamine)後 對海棉體壓力和血壓的作用 (n=6) | | | | | | |
|--|-----------------|---------------|------------------|------------------|------------------------------|-----------------|
| 劑量 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) | ICP (毫米汞柱) | DT (分鐘) | SBP (毫米汞柱) | DBP (毫米汞柱) | SBP _{ICP} (毫米汞柱) | ICP/BP 比例 |
| 空白基準 (BASAL) | 20.0 \pm 2.3 | - | 166.7 \pm 10.9 | 128.0 \pm 8.0 | - | 11.9 \pm 0.7 |
| 10 | 24.0 \pm 0.0 | - | 166.7 \pm 10.7 | 125.3 \pm 9.4 | 166.7 \pm 10.7 | 14.5 \pm 0.9 |
| 30 | 20.0 \pm 2.3 | - | 165.3 \pm 7.3 | 125.3 \pm 7.3 | 166.7 \pm 9.7 | 11.9 \pm 0.8 |
| 100 | 17.3 \pm 1.3 | - | 159.3 \pm 12.5 | 118.7 \pm 11.2 | 165.3 \pm 9.3 | 10.5 \pm 0.2 |
| 300 | 16.0 \pm 2.3 | - | 138.0 \pm 16.3 | 108.7 \pm 11.1 | 149.3 \pm 9.3 | 10.6 \pm 0.9 |
| 1000 | 62.7 \pm 24.3 | 4.2 \pm 2.1 | 126.0 \pm 13.0 | 91.3 \pm 14.7 | 141.3 \pm 17.3 | 41.3 \pm 12.5 |

ICP= 海棉體內壓力, DT=血管腫脹持續時間, SBP, DBP=收縮和舒張血壓,
SBP_{ICP}=最高海棉體內血壓值時間測量的收縮血壓

由範例10和11顯示選擇性 α_{1b} -腎拮抗劑供治療勃起機能障礙之用途。

化合物A於狗和大鼠，與化合物B於狗，誘導一個依劑量-增加的海綿體內壓力(ICP)有很低的低血壓作用。於低於那些普拉若辛和芬妥胺的劑量時得到此化合物的勃起前活性且舒張血壓的降低低於參考藥物所誘導。

在非常高劑量下芬妥胺於狗和大鼠增加海綿體內壓力(ICP)且其勃起前活性跟隨維持性低血壓。於一個類似的方式，普拉若辛誘導一個海綿體內壓力(ICP)增加伴隨強烈的低血壓。於大鼠，當以海綿體內傳送普拉若辛沒有增加海綿體內壓力因此於此種類動物無勃起前活性。

五、發明說明 (38)

更進一步，於狗注射化合物A (和化合物B於最高的測試劑量)後觀察到作用的持續高於測試的參考化合物。

範例12

於雌兔評估在陰道和陰蒂壓力上的作用

評估在陰道和陰蒂壓力上的作用之方法描述於Park K et al., Int. J. Impot. Res. 2, 27-37 (1997)，做適當的修飾。

紐西蘭品種之雌兔以酚諾巴比妥麻醉然後於頸動脈做導管記錄血壓。將電磁流感應器放置於腹部的主動脈和髂動脈記錄周邊血流和，與骨盆神經的旁支其傳遞陰道和陰蒂神經以正中剖腹術暴露和分離。陰道壁和陰蒂的壓力以插入針頭(gauge 21G)，與一個分別在陰道和陰蒂海綿體之壓力傳輸機相連接而測量。測試化合物以局部投藥至陰道海綿組織的下表皮層或以靜脈內投藥。

測量以局部投藥後之陰道和陰蒂壓力上的作用和以電刺激(刺激參數：10V, 16Hz, 8微秒)骨盆神經誘導壓力上的作用。

於以上實驗模式，以本發明化合物得到的結果指出在非常少的一個低血壓導致的負作用下對治療性機能障礙為有效之用途。

圖式之簡要說明

附隨圖式為柱狀圖顯示由測試某些化合物得到的結果。特別為：

第1圖顯示載劑和測試化合物不同劑量在海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例的作用，在大鼠海綿體內注射後。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

數據代表比例的平均值。基準：第1列，載劑：第2列，不同測試劑量：其他列(化合物A：10、30、100和300 μ g)，普拉若辛和芬妥胺10、30、100、300和1000 μ g)。第3-5表同時顯示血壓平均值減低百分比對比基準值。

第2圖顯示載劑之作用和化合物不同劑量測試之海綿體內壓力/血壓(ICP/BP)比例，相當於由海綿體內壓力(ICP)達到之血壓(BP)之百分比，在狗海綿體內注射後。數據代表比例的平均值。基準：第1列，不同測試劑量：其他列(化合物A：3、10、30、100和300 μ g；化合物B：1、30、100、300和1000 μ g；普拉若辛(prazosin) 30、100、300和1000 μ g；芬妥胺10、30、100、300和1000 μ g)。第6-9表同時顯示血壓平均值減低百分比對比基準值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

(承上頁)

但若 $B=B_1$ 則A=取代的酚氧烷基)

或其對掌異構物、非鏡像立體異構物和藥學上可接受的鹽類可用於男性和女性之性機能障礙的治療。化合物II (I: $B=B_3$, A≠2-呋喃基)係為新穎的且本身被請求專利。含有化合物II之藥學組成物也被請求專利,還有包含有化合物I與前列腺素、直接的血管擴張劑或5 cGMP磷脂雙酯酶抑制劑[例如席爾丹那菲(sildenafil)]中之一或多者的藥學組成物也被請求專利。

以一為至少約 $10^{-8}M$ 的親合力結合至 α_{1b} -腎上腺素受體且以一比結合至哺乳動物的 α_{1a} -或 α_{1d} -或 α_{1L} -腎上腺素受體的親合力要至少高10倍的親和力結合至 α_{1b} -腎上腺素受體之化合物可用於男性和女性之性機能障礙的治療。本發明亦揭露並請求一種用以鑑定該種化合物之方法。

英文發明摘要(發明之名稱:)

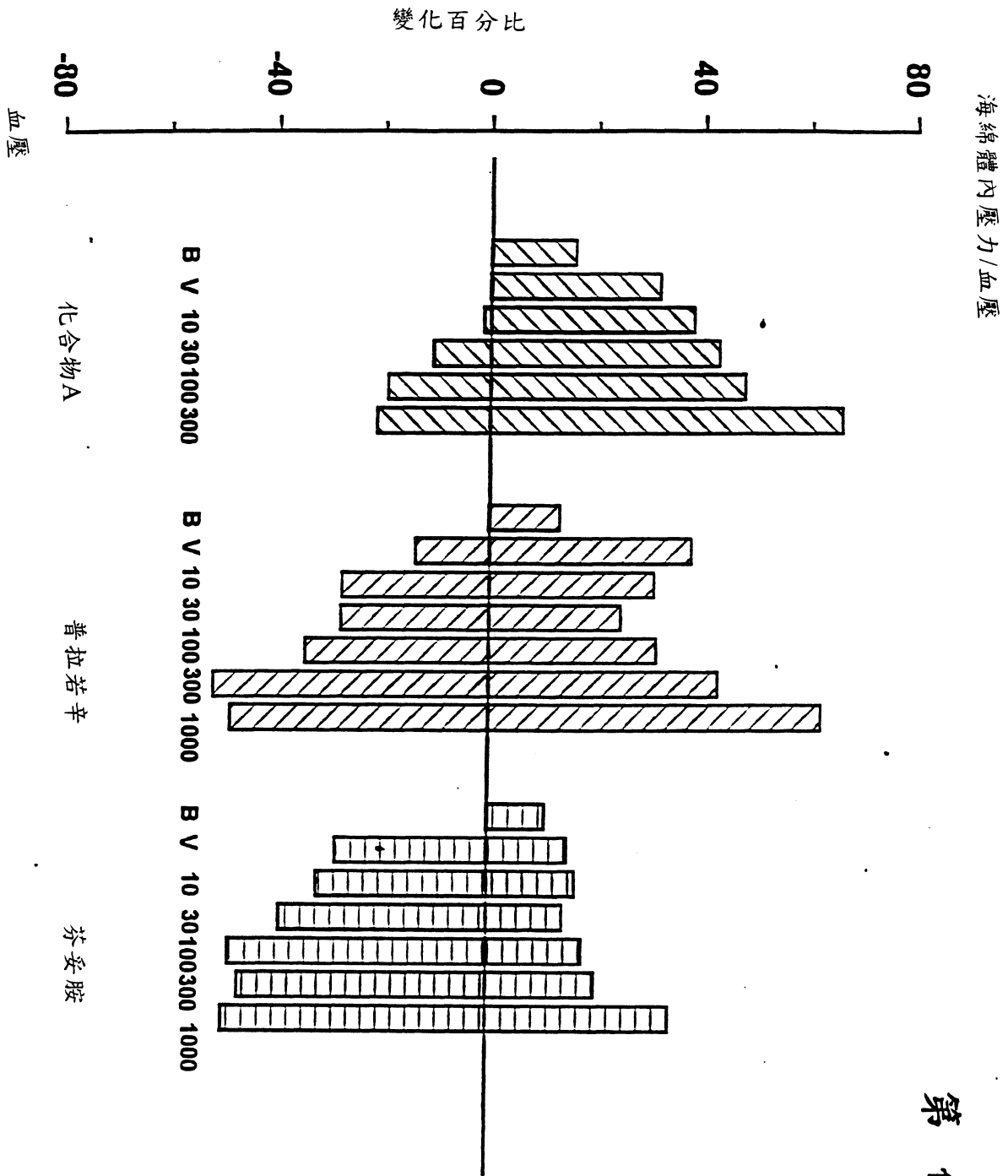
but if $B = B_1$, then $A =$ substituted phenoxyalkyl) and their enantiomers, diastereoisomers and pharmaceutically acceptable salts are useful for the treatment of sexual dysfunction in males and females. Compounds II (I: $B = B_3$, A ? 2-furyl) are novel and are claimed per se. Pharmaceutical compositions containing compounds II are also claimed, as are pharmaceutical compositions containing compounds I and one or more of a prostaglandin, a direct vasodilator and a 5 cGMP phosphodiesterase inhibitor (e.g. sildenafil).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

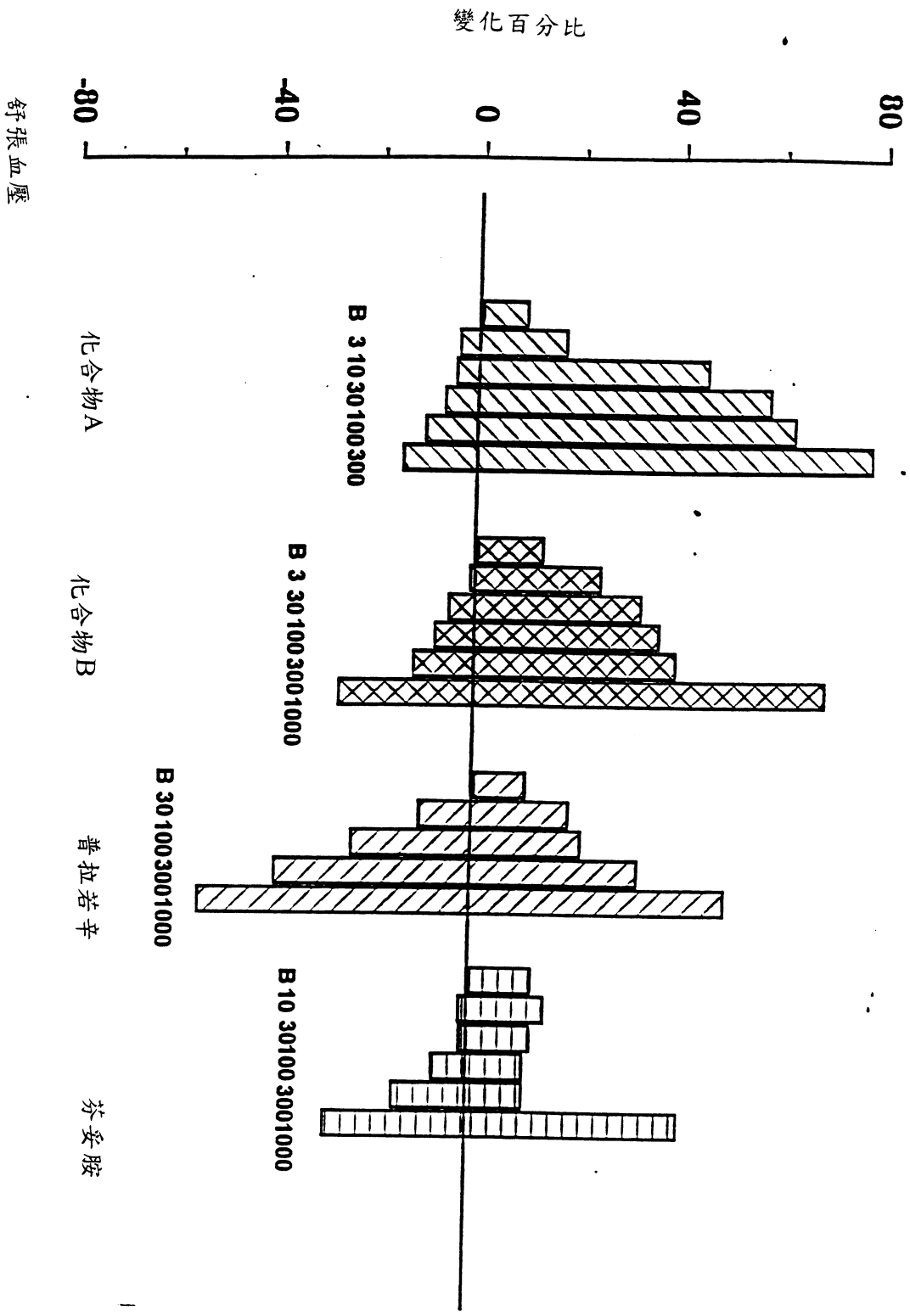
訂

線



第 1 圖

海綿體內壓力/血壓



第 2 圖

| | |
|------|------------|
| 申請日期 | 89. 4. 27 |
| 案 號 | 89108045 |
| 類 別 | A61K 31/00 |

年 月 日 修正
補充

双面影印

A4
C4

I224503

(以上各欄由本局填註)

| | |
|---------------------------------|--|
| 第89108045號發明專利說明書 修正頁 91年08月 | |
| 一、發明名稱 | 中文 用於性機能障礙之改善的 α_{1b} -腎上腺素受體之選擇性拮抗劑 英文 SELECTIVE ANTAGONISTS OF THE α_{1b} -ADRENERGIC RECEPTOR FOR IMPROVEMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION |
| 二、發明人 | 姓名 (1)阿梅多·李納迪 (2)吉安尼·摩塔 (3)羅多夫·提斯塔 (4)喬治歐·席羅尼 國籍 義大利 住、居所 (1)義大利米蘭·維波里日諾16號 (2)義大利巴拉希那·維昂加里提10號 (3)義大利維格納提·維波提尼3/8號 (4)義大利皮維衣馬努里·維皮歐拉托里13號 |
| 三、申請人 | 姓名 (名稱) 瑞士商·瑞克瑞達提S.A.化學製藥公司 國籍 瑞士 住、居所 (事務所) 瑞士查索·皮薩伯佛羅拉4號 代表人名 阿素爾·幕樂 |

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

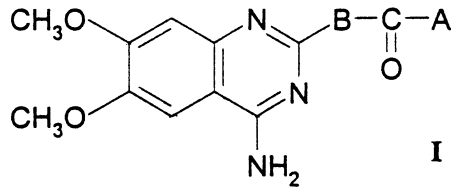
裝 訂 線

91.8. 2-AS
B5 修正
補充

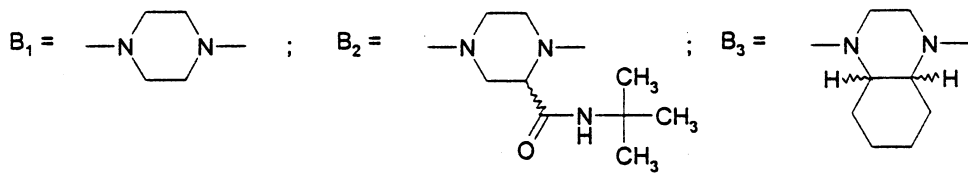
四、中文發明摘要 (發明之名稱:

用於性機能障礙之改善的 α_{1B} 腎上腺素受體之選擇性拮抗劑

化合物 I



(A=2-呋喃基、取代的2-呋喃基、2-四氫呋喃基、取代的烷氧基或取代的酚氧烷基; B=B₁、B₂、B₃):



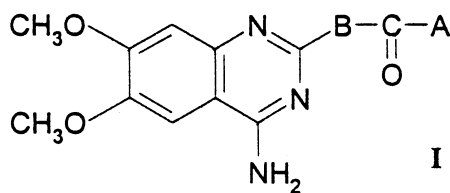
(續下頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

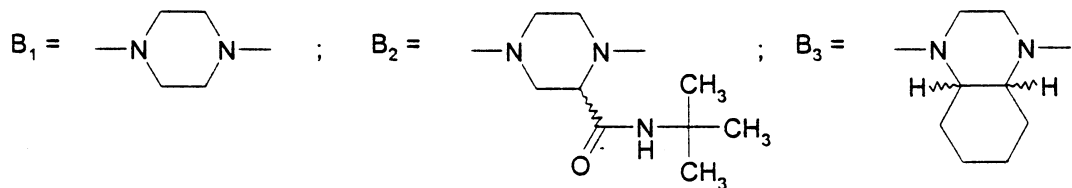
英文發明摘要 (發明之名稱:

SELECTIVE ANTAGONISTS OF THE α_{1B} -ADRENERGIC RECEPTOR FOR IMPROVEMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION

Compounds I



(A = 2-furyl, substituted 2-furyl, 2-tetrahydrofuryl, substituted alkoxy or substituted phenoxyalkyl; B = B₁, B₂ or B₃):



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

訂

錄

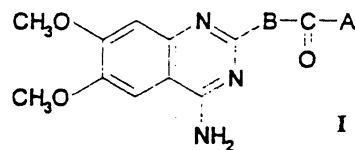
六、申請專利範圍

修正 98.8.27
本 年 月 日

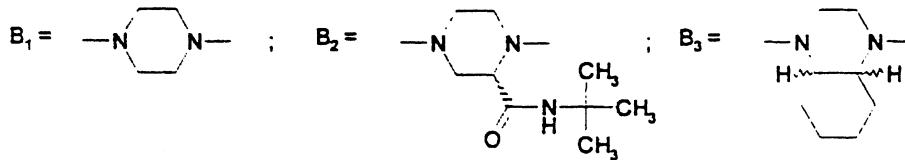
第 89108045 號再審查案申請專利範圍修正本

93年08月

1. 一種用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物具有下列通式 I



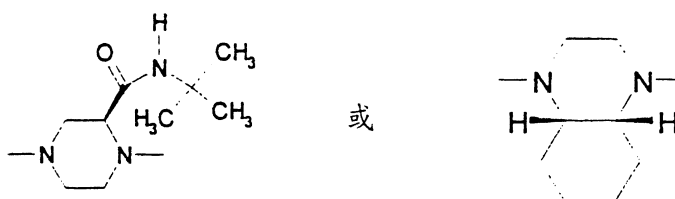
其中 A 代表一個 2-呋喃基、取代的 2-呋喃基，2-四氫呋喃基、取代的烷氧基或取代的苯氧烷基基團，和 B 代表下列化學式 B₁、B₂、B₃ 基團中之一個：



條件為當 B 代表 B₁ 基團時 A 代表一個取代的苯氧烷基基團；

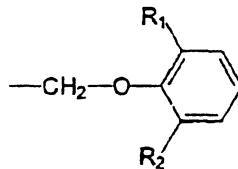
或該一化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用於治療性機能障礙之藥學組成物，其中化合物 B 代表下列群組中之一者：



六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第1或2項之用於治療性機能障礙之藥學組成物，其中化合物A代表一個具有下式之基團：



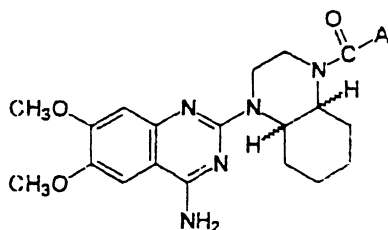
其中R₁代表一個具有1至5個碳原子之線性或支鏈烷基鏈，且R₂代表一個具有1至4個碳原子之烷氧基團。

4. 如申請專利範圍第1或2項之用於治療性機能障礙之藥學組成物，其中化合物A代表一個2-呋喃基或6-異丙基-2-甲氧基苯氧甲基基團。
5. 如申請專利範圍第1項用於治療性機能障礙之藥學組成物，其為下列化合物中之任一者：
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧乙醯基)-1-六氫吡啶基]-喹啉
 - 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(4aR,8aS)-4-(2-呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉和
 - 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(3S)-3-(t-丁基胺甲醯基)-4-(2-呋喃醯基)-1-六氫吡啶基]-喹啉，
- 或該一化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受鹽類。
6. 如申請專利範圍第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，其係呈含有0.1至10.0毫克之該化合物、對掌異構物、非鏡像立體異構物或鹽類的單位劑量形式而存

六、申請專利範圍

在。

7. 如申請專利範圍中第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由海綿體內注射來投藥。
8. 如申請專利範圍第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由一個尿道內導管來投藥。
9. 如申請專利範圍第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物被配方成供經皮投藥。
10. 如申請專利範圍第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由一個陰道灌注法來投藥。
11. 如申請專利範圍第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物被配方成供一個陰道乳霜來投藥。
12. 如申請專利範圍第1或5項用於治療性機能障礙之藥學組成物，該組成物被配方成供一個陰道小卵來投藥。
13. 一種具有下列通式之化合物：



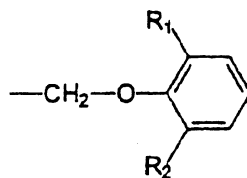
其中A代表一個2-四氫呋喃基、取代的2-呋喃基、
 取代的烷氧基或取代的苯氧烷基基團，
 或該一化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或

六、申請專利範圍

藥學上可接受的鹽類。

14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中八氫喹啉環具有(4aR,8aS)組態。

15. 如申請專利範圍第13或14項之化合物，其中A代表一個具有下式的基團：



其中R₁代表一個具有1至5個碳原子之線性或支鏈烷基鏈，且R₂代表一個具有1至4個碳原子之烷氧基基團。

16. 如申請專利範圍第13項之化合物，其為下列之任一者：

- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4(二甲基-6-異丙基苯氧乙醯基-順式-八氫-1-喹啉基)]-喹啉，
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(5-甲基-2-呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉，
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-(2-四氫呋喃醯基)-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉，和
- 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-[(±)-4-苄氧羰基-順式-八氫-1-喹啉基]-喹啉，

或該一化合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受的鹽類。

17. 一種用於治療性機能障礙之藥學組成物，其具有一個如申請專利範圍第13至16項中任一項之化合物或是該化

六、申請專利範圍

合物之一個對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受的鹽類，混合以一個藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

18. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，該組成物係呈單位劑量形式且含有0.1至10.0毫克之該化合物、對掌異構物、非鏡像立體異構物或藥學上可接受鹽類。
19. 如申請專利範圍第17或18項之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由海綿體內注射來投藥。
20. 如申請專利範圍第17或18項之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由一個尿道內導管來投藥。
21. 如申請專利範圍第17或18項之藥學組成物，該組成物被配方成供經皮投藥。
22. 如申請專利範圍第17或18項之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由一個陰道灌注法來投藥。
23. 如申請專利範圍第17或18項之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由一個陰道乳霜來投藥。
24. 如申請專利範圍第17或18項之藥學組成物，該組成物被配方成供藉由一個陰道小卵來投藥。