

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/505

A61K 31/557 A61K 31/535

A61K 31/495

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812331.2

[43] 公开日 2001 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1282248A

[22] 申请日 1998.10.29 [21] 申请号 98812331.2

[30] 优先权

[32] 1997.12.16 [33] US [31] 60/069,741

[86] 国际申请 PCT/IB98/01723 1998.10.29

[87] 国际公布 WO99/30697 英 1999.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2000.6.16

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 M·G·威利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事

务所

代理人 唐伟杰

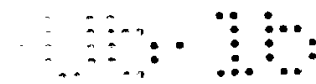
权利要求书 19 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 阳萎的联合治疗

[57] 摘要

本发明涉及采用(1)选自一个  $\alpha$ -肾上腺素能受体拮抗剂化合物及(2)选自一种能提高 cGMP 水平的化合物联合进行勃起功能失调的治疗。西地那非或其药学上可接受的盐类可优选地作为 cGMP 提高剂。本发明还包括含有这类阳萎治疗化合物的组合物及药物盒。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



## 权 利 要 求 书

1. 治疗阳痿的方法，其包含共同给予需要这类治疗的患者有效剂量的下列化合物：

(1) 选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的化合物，以及

(2) 可以提高 cGMP 水平的化合物。

2. 权利要求 1 中所定义的方法，其中所述的 cGMP 提高剂为 cGMP PDE 抑制剂。

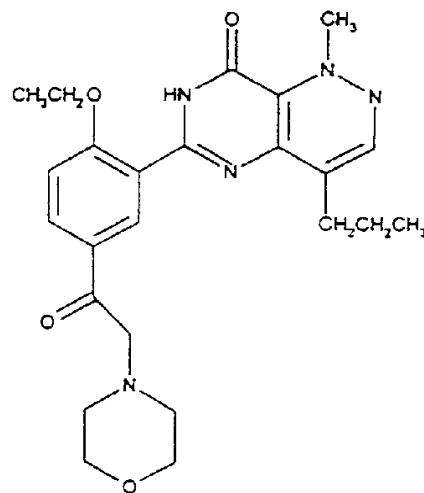
3. 权利要求 1 中所定义的方法，其中所述的 cGMP 提高剂为前列腺素。

4. 权利要求 2 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

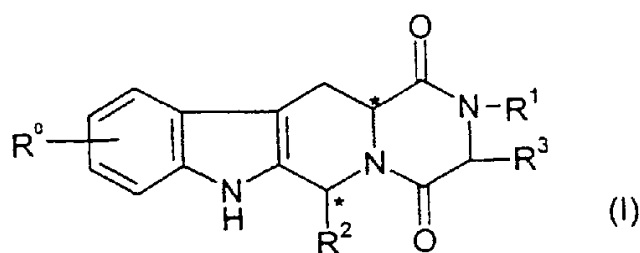
5. 权利要求 4 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂是西地那非或是其制药学上可接受的盐类。

6. 权利要求 5 中所定义的方法，其中所述的盐类为柠檬酸盐。

7. 权利要求 2 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂具有下列结构



8. 权利要求 2 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂以及其盐类和溶剂合物具有下列结构

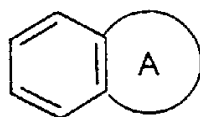


其中:

$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{2-6}$ -链烯基,  $C_{2-6}$ -链炔基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基;

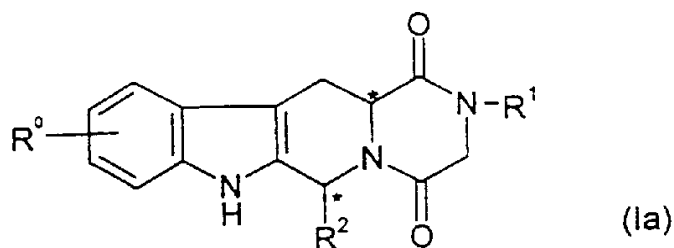
$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子; 并且

$R^3$  代表氢或  $C_{1-3}$ -烷基, 或  $R^1$  和  $R^3$  代一起代表 3-或 4-元的烷基或链烯基链。

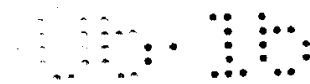
9. 权利要求 2 中所定义的方法, 其中所述的化合物以及其盐类和溶剂合物具有下列结构



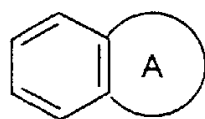
其中:

$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基; 并且

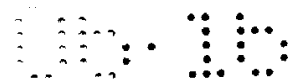


$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环，或任意取代的双环，



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分，其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环，其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的，并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子。

10. 权利要求 1 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂是非选择性的。
11. 权利要求 1 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂是选择性的 $\alpha_1$ -拮抗剂。
12. 权利要求 1 中的所定义方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪、阿夫唑嗪、吲哌胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。
13. 权利要求 12 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪及其制药学上可接受的盐类。
14. 权利要求 13 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、阿巴诺嗪或两者制药学上可接受的盐类。
15. 权利要求 14 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂为多沙唑嗪甲磺酸酯或阿巴诺嗪甲磺酸酯。
16. 权利要求 1 中所定义的方法，其中所述的第一个化合物为多沙唑嗪、阿巴诺嗪或两者制药学上可以接受的盐类，所述的第二个化合物为西地那非或其制药学上可以接受的盐类。
17. 权利要求 16 中所定义的方法，其中所述的第一个化合物为多沙唑嗪甲磺酸酯，并且所述的第二个化合物为西地那非柠檬酸盐。
18. 权利要求 16 中所定义的方法，其中所述的第一个化合物为阿巴诺



喹甲磺酸酯，并且所述的第二个化合物为西地那非柠檬酸盐。

19. 权利要求 1 中所定义的方法，其包含共同给予

(a) cGMP PDE 抑制剂和选择性的 $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂；

(b) cGMP PDE 抑制剂和非选择性的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂；或

(c) 一种 cGMP PDE 抑制剂和一种选择性的 $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂。

20. 权利要求 19 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

21. 权利要求 19 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂是西地那非或是其制药学上可接受的盐类。

22. 权利要求 21 中所定义的方法，其中所述的盐类为柠檬酸盐。

23. 权利要求 19 中的所定义方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪、阿夫唑嗪、吲哝胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

24. 权利要求 23 中所定义的方法，其中所述的方法包含一并给予 (1) 一种选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪及其制药学上可接受的盐类的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂；(2) 西地那非或其制药学上可接受的盐类。

25. 权利要求 24 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂为多沙唑嗪、阿巴诺嗪或两者制药学上可接受的盐类。

26. 权利要求 25 中所定义的方法，其中所述的拮抗剂为多沙唑嗪甲磺酸酯或阿巴诺嗪甲磺酸酯。

27. 权利要求 24 中所定义的方法，其中所述的西地那非盐为柠檬酸盐。

28. 权利要求 1 中所定义的方法，其中 (1) 和 (2) 均以口服给药。

29. 权利要求 1 中所定义的方法，其中以组合物的方式一起给予 (1) 和 (2)。

30. 权利要求 1 中所定义的方法，其中分别给予 (1) 和 (2)。

31. 组合物，其包含：

(1) 选自 $\alpha$ -肾上腺素能受体拮抗剂的第一种化合物；

(2) 提高 cGMP 水平的第二种化合物; 以及

(3) 制药学上可接受的载体。

32. 权利要求 31 中所定义的组合物, 其中所述的 cGMP 提高剂为 cGMP PDE 抑制剂。

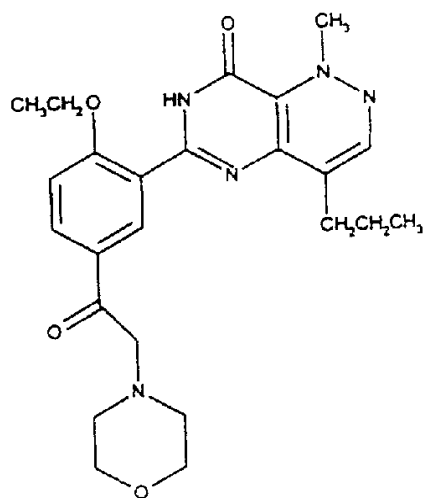
33. 权利要求 31 中所定义的组合物, 其中所述的 cGMP PDE 提高剂是前列腺素。

34. 权利要求 32 中所定义的组合物, 其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

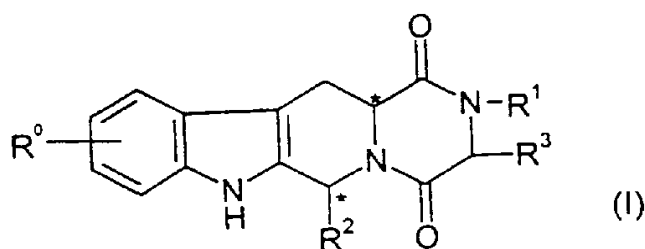
35. 权利要求 32 中所定义的组合物, 其中所述的 cGMP PDE 抑制剂为西地那非或是其制药学上可接受的盐类。

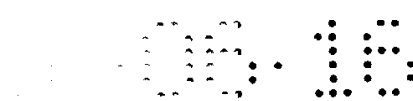
36. 权利要求 35 中所定义的组合物, 其中所述的盐类为柠檬酸盐。

37. 权利要求 32 中所定义的组合物, 其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其制药学上可接受的盐类具有下列结构。



38. 权利要求 32 中所定义的方法, 其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其盐类和溶剂合物具有下列结构,



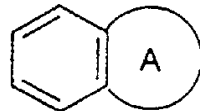


其中:

$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{2-6}$ -链烯基,  $C_{2-6}$ -链炔基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基;

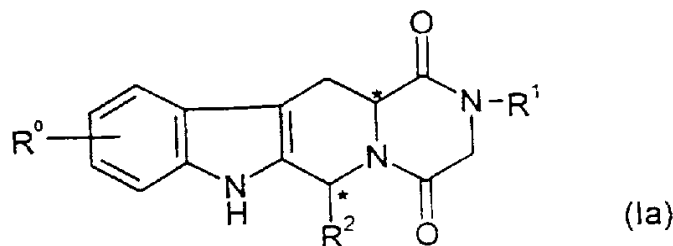
$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子; 并且

$R^3$  代表氢或  $C_{1-3}$ -烷基, 或  $R^1$  和  $R^3$  代一起代表 3-或 4-元的烷基或链烯基链。

39. 权利要求 32 中所定义的方法, 其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其盐类和溶剂合物具有下列结构,

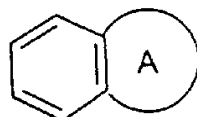


其中:

$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基; 并且

$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,





该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分，其中稠合的A环为5-或6-元环，其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的，并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子。

40. 权利要求31中所定义的组合物，其中所述的第一种化合物为 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，它是非选择性的。

41. 权利要求31中所定义的组合物，其中所述的第一种化合物为 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，它是选择性的 $\alpha_1$ -拮抗剂。

42. 权利要求31中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉、阿夫唑啉、吲哌胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

43. 权利要求42中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉及其制药学上可接受的盐类。

44. 权利要求43中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、阿巴诺啉或两者制药学上可接受的盐类。

45. 权利要求44中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂为多沙唑啉甲磺酸酯或阿巴诺啉甲磺酸酯。

46. 权利要求31中所定义的组合物，其中所述的第一个化合物为多沙唑啉、阿巴诺啉或两者制药学上可以接受的盐类，所述的第二个化合物为西地那非或其制药学上可以接受的盐类。

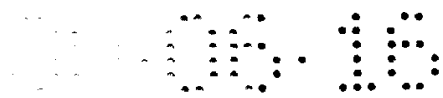
47. 权利要求46中所定义的组合物，其中所述的第一个化合物为多沙唑啉甲磺酸酯，并且所述的第二个化合物为西地那非柠檬酸盐。

48. 权利要求46中所定义的组合物，其中所述的第一个化合物为阿巴诺啉甲磺酸酯，并且所述的第二个化合物为西地那非柠檬酸盐。

49. 权利要求31中所定义的组合物，其中(1)和(2)选自下列化合物：

(a) (1)为选择性的 $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂并且(2)为cGMP PDE





抑制剂，

(b) (1) 非为选择性的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂并且(2)为 cGMP PDE 抑制剂，并且

(c) (1) 为选择性的 $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂并且(2)为 cGMP PDE 抑制剂。

50. 权利要求 49 中所定义的组合，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

51. 权利要求 49 中所定义的组合，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉、阿夫唑啉、引哌胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

52. 权利要求 49 中所定义的组合，其中包含(1)一种选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉及其制药学上可接受的盐类的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂；(2)西地那非或其制药学上可接受的盐类。

53. 权利要求 52 中所定义的组合，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂(1)为阿巴诺啉、多沙唑啉或两者制药学上可接受的盐类，并且(2)为西地那非柠檬酸盐。

54. 权利要求 53 中所定义的组合，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂(1)为多沙唑啉甲磺酸酯。

55. 权利要求 53 中所定义的组合，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂(1)为阿巴诺啉甲磺酸酯。

56. 权利要求 31 中所定义的组合，其通过口服给药。

57. 获得阳萎治疗协同疗效水平的方法，其包含共同给予需要这种治疗的哺乳动物

(1) 一定量的选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的第一种化合物；及

(2) 一定量的选自能提高 cGMP 水平的第二种化合物；

其中单独的第一种化合物的量以及单独的第二种化合物的量均不足以获得阳萎治疗的协同疗效水平，但其中含有所述量的上述第一和第二种化合物的组合物的联合治疗效果却大于单独采用第一和第二种化合

物的量时所获得的阳萎治疗的疗效水平总和。

58. 权利要求 57 中所定义的方法，其中所述的 cGMP 提高剂为 cGMP PDE 抑制剂。

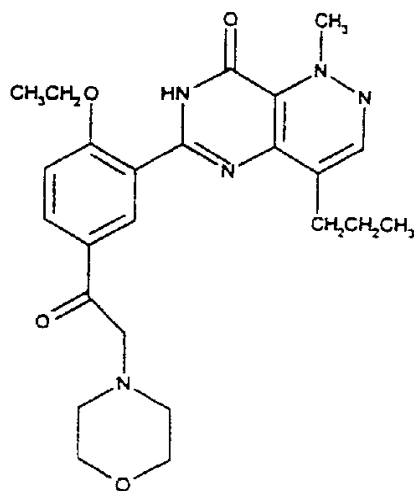
59. 权利要求 57 中所定义的方法，其中所述的 cGMP 提高剂为前列腺素。

60. 权利要求 58 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

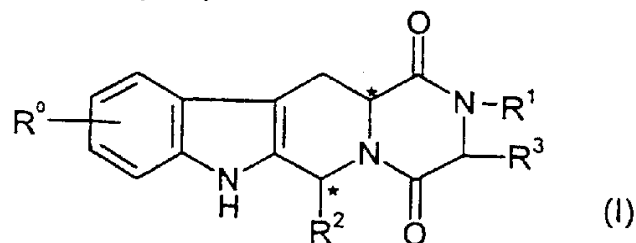
61. 权利要求 58 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂是西地那非或是其制药学上可接受的盐类。

62. 权利要求 61 中所定义的方法，其中所述的盐类为柠檬酸盐。

63. 权利要求 58 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其制药学上可接受的盐类具有下列结构



64. 权利要求 58 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂及其盐类和溶剂合物具有下列结构



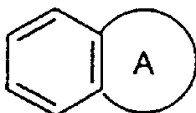
其中：

R<sup>0</sup> 代表氢，卤素或 C<sub>1-6</sub>-烷基；

R<sup>1</sup> 代表氢，C<sub>1-6</sub>-烷基，C<sub>2-6</sub>-链烯基，C<sub>2-6</sub>-链炔基，卤代 C<sub>1-6</sub>-烷基，C<sub>3-8</sub>-

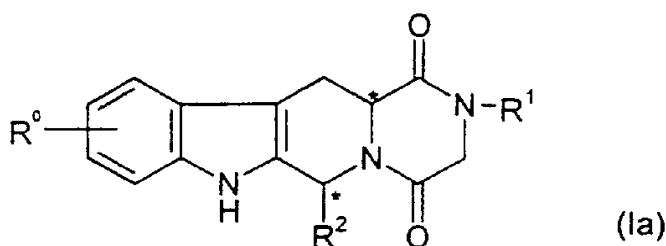


环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基;  
 $R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子; 并且  
 $R^3$  代表氢或  $C_{1-3}$ -烷基, 或  $R^1$  和  $R^3$  代一起代表 3-或 4-元的烷基或链烯基链。

65. 权利要求 32 中所定义的方法, 其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其盐类和溶剂合物具有下列结构,

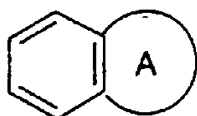


其中:

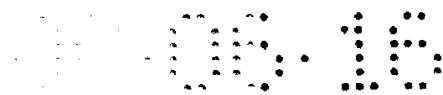
$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基; 并且

$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包



含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子。

66. 权利要求 57 中所定义的组合物，其中所述的第一种化合物为 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，它是非选择性的。

67. 权利要求 57 中所定义的组合物，其中所述的第一种化合物为 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，它是选择性的 $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂。

68. 权利要求 57 中的所定义方法，其中所述的第一个化合物为 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，其选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉、阿夫唑啉、哌啶胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

69. 权利要求 68 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉及其制药学上可接受的盐类。

70. 权利要求 69 中所定义的方法，其中包含（1）一种选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉及其制药学上可接受的盐类的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂；（2）西地那非或其制药学上可接受的盐类。

71. 权利要求 70 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂（1）为阿巴诺啉、多沙唑啉或两者制药学上可接受的盐类，并且（2）为西地那非柠檬酸盐。

72. 权利要求 71 中所定义的方法，其中（1）为多沙唑啉甲磺酸酯。

73. 权利要求 71 中所定义的组合物，其中（1）为阿巴诺啉甲磺酸酯。

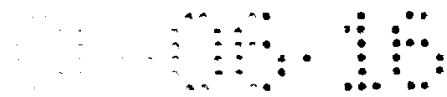
74. 权利要求 57 中所定义的方法，其中（1）和（2）选自下列化合物：

（a）（1）为选择性的 $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂并且（2）为 cGMP PDE 抑制剂，

（b）（1）非为选择性的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂并且（2）为 cGMP PDE 抑制剂，并且

（c）（1）为选择性的 $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂并且（2）为 cGMP PDE 抑制剂。

75. 权利要求 74 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP



PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

76. 权利要求 74 中所定义的方法，其中包含 (1) 选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪及其制药学上可接受的盐类的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂；以及 (2) 西地那非或其制药学上可接受的盐类。

77. 权利要求 76 中所定义的方法，其中 $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂为多沙唑嗪、阿巴诺嗪或两者制药学上可接受的盐类。

78. 权利要求 57 中所定义的方法，其中 (1) 和 (2) 均以口服给药。

79. 权利要求 57 中所定义的方法，其中以组合物的方式一起给予 (1) 和 (2)。

80. 权利要求 57 中所定义的方法，其中分别给予 (1) 和 (2)。

81. 组合物，其包含：

(1) 一定量的选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的第一种化合物；

(2) 一定量的选自能提高 cGMP 水平的第二种化合物；

其中单独的第一种化合物的量以及单独的第二种化合物的量均不足以获得阳萎治疗的协同疗效水平，但其中含有所述量的上述第一和第二种化合物的组合物的治疗效果却大于单独采用上述第一和第二种化合物的量时所获得的阳萎治疗的疗效水平总和；上述组合物还包含制药学上可接受的稀释剂或载体。

82. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中所述的 cGMP 提高剂为 cGMP PDE 抑制剂。

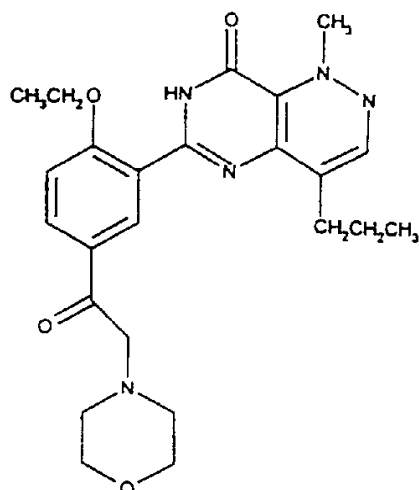
83. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中所述的 cGMP 提高剂为前列腺素。

84. 权利要求 82 中所定义的组合物，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

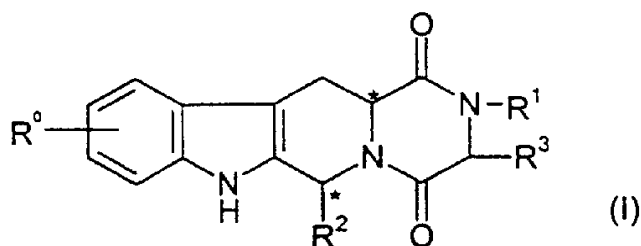
85. 权利要求 84 中所定义的组合物，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂是西地那非或是其制药学上可接受的盐类。

86. 权利要求 85 中所定义的组合物，其中所述的盐类为柠檬酸盐。

87. 权利要求 82 中所定义的组合物，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其制药学上可接受的盐类具有下列结构。



88. 权利要求 82 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其盐类和溶剂合物具有下列结构，

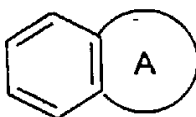


其中：

$R^0$  代表氢，卤素或  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^1$  代表氢， $C_{1-6}$ -烷基， $C_{2-6}$ -链烯基， $C_{2-6}$ -链炔基，卤代  $C_{1-6}$ -烷基， $C_{3-8}$ -环烷基， $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基，芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基；

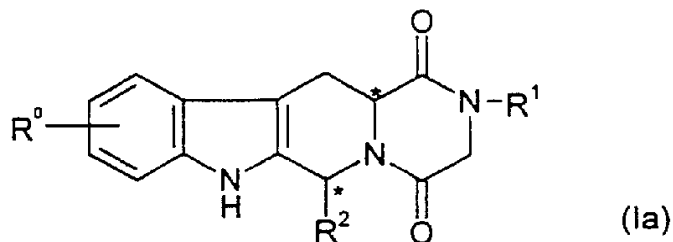
$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、咪唑和吡啶的单环芳环，或任意取代的双环，



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分，其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环，其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的，并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子；并且

$R^3$  代表氢或  $C_{1-3}$ -烷基，或  $R^1$  和  $R^3$  代一起代表 3-或 4-元的烷基或链烯基链。

89. 权利要求 82 中所定义的方法，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其盐类和溶剂合物具有下列结构，

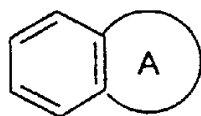


其中：

$R^0$  代表氢，卤素或  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^1$  代表氢， $C_{1-6}$ -烷基，卤代  $C_{1-6}$ -烷基， $C_{3-8}$ -环烷基， $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基，芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基；并且

$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、咪唑和吡啶的单环芳环，或任意取代的双环，



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分，其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环，其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的，并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子。

90. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中所述的第一种化合物为  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，它是非选择性的。

91. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中所述的第一种化合物为  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂，它是选择性的  $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂。

92. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中所述的  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪、阿夫唑嗪、吲哌胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

93. 权利要求 92 中所定义的组合物，其中所述的  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪及其制药学上可接受的

盐类。

94. 权利要求 93 中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、阿巴诺嗪或两者制药学上可接受的盐类。

95. 权利要求 94 中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂为多沙唑嗪甲磺酸酯或阿巴诺嗪甲磺酸酯。

96. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中所述的第一个化合物为多沙唑嗪、阿巴诺嗪或两者制药学上可以接受的盐类，所述的第二个化合物为西地那非或其制药学上可以接受的盐类。

97. 权利要求 96 中所定义的组合物，其中所述的第一个化合物为多沙唑嗪甲磺酸酯，并且所述的第二个化合物为西地那非柠檬酸盐。

98. 权利要求 96 中所定义的组合物，其中所述的第一个化合物为阿巴诺嗪甲磺酸酯，并且所述的第二个化合物为西地那非柠檬酸盐。

99. 权利要求 81 中所定义的组合物，其中 (1) 和 (2) 选自下列化合物：

(a) (1) 为选择性的 $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂并且 (2) 为 cGMP PDE 抑制剂，

(b) (1) 非为选择性的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂并且 (2) 为 cGMP PDE 抑制剂，并且

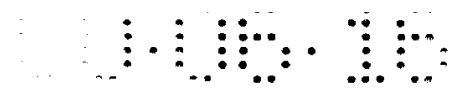
(c) (1) 为选择性的 $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂并且 (2) 为 cGMP PDE 抑制剂。

100. 权利要求 99 中所定义的组合物，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

101. 权利要求 99 中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪、阿夫唑嗪、吲哚胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

102. 权利要求 99 中所定义的组合物，其中包含 (1) 一种选自多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪、哌唑嗪及其制药学上可接受的盐类的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂；(2) 西地那非或其制药学上可接受的盐类。





103. 权利要求 102 中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂（1）为阿巴诺嗪、多沙唑嗪或两者制药学上可接受的盐类，并且（2）为西地那非柠檬酸盐。

104. 权利要求 103 中所定义的方法，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂（1）为多沙唑嗪甲磺酸酯。

105. 权利要求 103 中所定义的组合物，其中所述的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂（1）为阿巴诺嗪甲磺酸酯。

106. 权利要求 81 中所定义的组合物，其通过口服给药。

107. 药物盒，其包含

（1）在第一种剂型中，治疗有效剂量的第一组合物，其含有选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂化合物以及制药学上可接受的载体或稀释剂；

（2）在第二种剂型中，治疗有效剂量的第二个组合物，其含有选自 cGMP 水平提高剂化合物以及制药学上可接受的载体或稀释剂；及

（3）装填所述的第一和第二种剂型的容器。

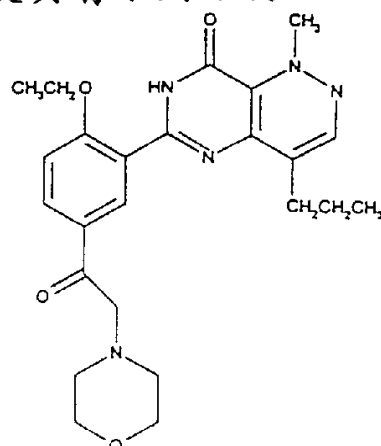
108. 权利要求 107 中所定义的药物盒，其中第二个组合物包含 cGMP 提高剂，后者为 cGMP PDE 抑制剂。

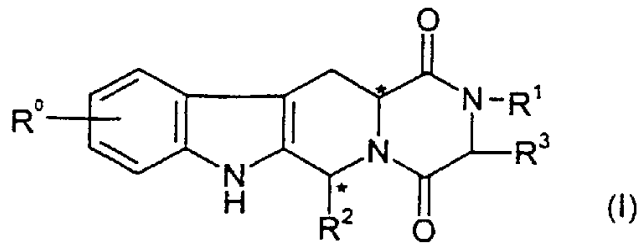
109. 权利要求 108 中所定义的药物盒，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性。

110. 权利要求 109 中所定义的药物盒，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂是西地那非或是其制药学上可接受的盐类。

111. 权利要求 110 中所定义的药物盒，其中所述的盐类为柠檬酸盐。

112. 权利要求 108 中所定义的药物盒，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其制药学上可接受的盐类具有下列结构。



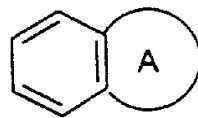


其中：

$R^0$  代表氢，卤素或  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^1$  代表氢， $C_{1-6}$ -烷基， $C_{2-6}$ -链烯基， $C_{2-6}$ -链炔基，卤代  $C_{1-6}$ -烷基， $C_{3-8}$ -环烷基， $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基，芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基；

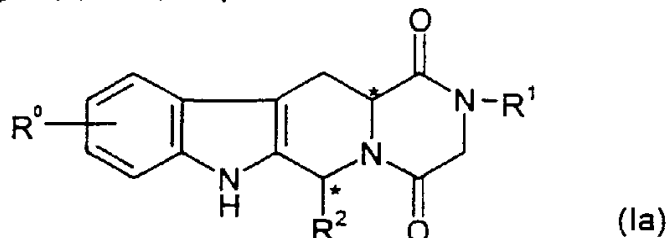
$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、咪唑和吡啶的单环芳环，或任意取代的双环，



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分，其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环，其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的，并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子；并且

$R^3$  代表氢或  $C_{1-3}$ -烷基，或  $R^1$  和  $R^3$  代一起代表 3-或 4-元的烷基或链烯基链。

114. 权利要求 108 中所定义的药物盒，其中所述的 cGMP PDE 抑制剂或其盐类和溶剂合物具有下列结构，

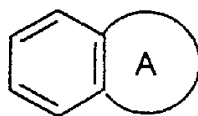


其中:

$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基; 并且

$R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、呋喃和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子。

115. 权利要求 107 中所定义的药物盒, 其中所述的  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂是非选择性的。

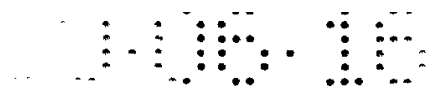
116. 权利要求 107 中所定义的药物盒, 其中所述的  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂是选择性的  $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂。

117. 权利要求 107 中所定义的药物盒, 其中所述的  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉、阿夫唑啉、咧哌胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。

118. 权利要求 117 中所定义的药物盒, 其中所述的  $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉及其制药学上可接受的盐类。

119. 权利要求 107 中所定义的药物盒, 其中 (1) 为  $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂, 其选自多沙唑啉、特拉唑啉、阿巴诺啉、哌唑啉及其制药学上可接受的盐类; 并且 (2) 为西地那非或其制药学上可接受的盐类。

120. 权利要求 119 中所定义的药物盒, 其中所述的  $\alpha_1$ -肾上腺素能拮抗剂为多沙唑啉或其制药学上可接受的盐类。



121. 权利要求 119 中所定义的药物盒，其中所述的西地那非盐为柠檬酸盐。

122. 权利要求 119 中所定义的药物盒，其中 (1) 和 (2) 均以口服给药。

123. 权利要求 107 中所定义的药物盒，其适合于治疗雄性勃起功能障碍或雌性性功能障碍。

124. 治疗雌性性功能障碍的方法，其包括共同给予需要这类治疗的患者有效剂量的下列化合物：

(1) 选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的化合物，以及

(2) 可以提高 cGMP 水平的化合物。

125. 获得雌性性功能障碍治疗协同疗效水平的方法，其包括共同给予需要这类治疗哺乳动物下列化合物：

(1) 一定量的选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的第一种化合物；以及

(2) 一定量的选自能提高 cGMP 水平的第二种化合物；

其中单独的第一种化合物的量以及单独的第二种化合物的量均不足以获得雌性性功能障碍治疗的协同疗效水平，但其中含有所述量的上述第一和第二种化合物的组合物的联合治疗效果却大于单独采用第一和第二种化合物的量时所获得的雌性性功能障碍治疗的疗效水平总和。

126. 治疗雄性勃起功能障碍或雌性性功能障碍的方法，其包括给予需要这类治疗哺乳动物有效剂量的多沙唑嗪或其制药学上可接受的盐类。

# 说明书

## 阳萎的联合治疗

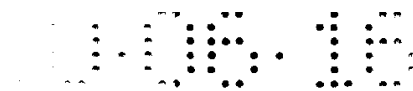
本发明涉及阳萎的治疗，其包含共同给予（1） $\alpha$ -肾上腺素能受体拮抗剂及（2）能提高环鸟苷 3', 5'-单磷酸酯（cGMP）水平的制剂。此联合治疗特别适合于阳萎或勃起功能失调患者的治疗。

阳萎是指在穿入阴道和/或交媾时无法获得和/或维持足够的勃起。因此阳萎也被称作“勃起不足”或“勃起机能障碍”。大约有 1000-1200 万年龄在 18-75 岁的美国男性患有慢性阳萎，大多数是在 55 岁以上。

当某些组织，特别是阴茎中心部分的海绵体充血时，阴茎便开始逐渐勃起，因而引起其变硬，并导致进一步勃起。阳萎可以起因于心理（精神性）因素，也可以起因于生理异常（器官方面的）或起因于上述两者的结合。因此某些雄性的勃起机能障碍并无明显的身体或器官方面的损伤，只是由于焦虑或抑郁引起的。在另外一些情况下，勃起功能失调与供应阴茎血液动脉的动脉粥样硬化有关。在另外一些情况下，勃起机能障碍是由于静脉的泄漏或异常排放，由于阴茎静脉的泄漏使得无法获得或保持勃起所必需的足够压力。在另外一些情况下，功能失调与神经途径有关，或是由于外伤或骨盆损伤导致了神经损伤。在典型情况下，阳萎是由多种因素引起的。

$\alpha$ -肾上腺素能受体（在这里也称为 $\alpha$ -肾上腺素能受体或 $\alpha$ -受体）位于外周和中枢神经系统及遍及身体其它组织的特定蛋白识别部位。象去甲肾上腺素这类神经递质可以通过在这些受体上发生作用控制许多生理功能，从而在细胞之间传递信息或影响细胞内的生化过程。在过去的 40 年中，已经开发了许多可以修饰去甲肾上腺素在 $\alpha$ -受体上活性的试剂。

在 $\alpha$ -肾上腺素能受体处具有活性的药物可以分为两大类，激动剂和拮抗剂。以氯压定和盐酸萘甲唑啉为例子的激动剂可以按照与内源



性神经递质（去甲肾上腺素和肾上腺素）相同的方法活化受体系统。以苯氧苄胺和哌唑嗪为代表的拮抗剂不活化受体但可以阻断内源性神经递质的作用。

在过去的几年中，发现了不同类型的 $\alpha$ -肾上腺素能受体，包括 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体和 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体。现在又将这些受体类型进一步分为 1A, 1B, 1H, 1L, 1N, 2A, 2B 和 2C 等亚型。

$\alpha_2$ -肾上腺素能受体位于神经末梢，它至少在部分程度上依赖于神经递质的释放而产生作用。已知其可以降低交感神经系统的活性并提高副交感神经系统，特别是迷走神经的活性。另外体内其它组织的 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体可以控制血小板的聚集、脂解和代谢。已发现 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体具有广泛的治疗的作用，包括感觉丧失的逆转（US5, 636, 204），青光眼的治疗（US5, 590, 202），识别功能失调的治疗，例如内源性抑郁，与年龄有关的记忆减退，Alzheimer's 疾病（US5, 498, 623），以及其它多种神经变性疾病的治疗（US5, 281, 607）。

已知 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体可以介导动脉和静脉平滑肌的收缩。 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂作为高血压的一线药物在治疗中被广泛使用，最近，又用来进行良性前列腺增生（BPH）症状缓解的治疗（参见 Kenny 等人，Exp. Opin. Invest. Drug（1995）4（10），pp915-923）。一些具有 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗活性的化合物，例如酚妥拉明和氯派三唑酮被用来治疗阳痿，尽管它们促进勃起功能的机理尚未完全搞清楚。一般认为，这些化合物至少部分地是通过阻断去甲肾上腺素的作用来发挥其作用的，如果去甲肾上腺素不被阻断，它可以引起海绵体的平滑肌的收缩，从而使得静脉血液离开阴茎，并导致器官的去肿大和变软。这类化合物一般是通过海绵体内注射进行局部给药，但常常与阴茎异常勃起（勃起的时间延长并伴有疼痛）、疼痛并在注射部位发生感染以及长期使用后出现组织纤维化等并发症有关。除了这些明显的不适之外，还存在自发（勃起）功能丧失的问题。

$\alpha$ -肾上腺素能受体可以通过中枢作用降低交感神经的活性间接地介导海绵体的中平滑肌收缩降低，具有这类作用的药物有氯派三唑酮

和某些中枢活性的 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂，例如氯压定，或直接作用于平滑肌细胞，例如罂粟碱。

对可以提高 cGMP 水平的制剂人们也已熟知，它们可一通过几种机理中任何一种发生作用。可以选择性地抑制酶的制剂主要包括 cGMP 破坏，例如 cGMP 磷酸二酯酶（cGMP PDE）就是一个例子。其它磷酸二酯酶也可以水解 cGMP，因此这些酶的抑制剂包括象环戊苯吡酮、扎普司特以及黄嘌呤衍生物（例如咖啡因、茶碱和可可碱）等化合物可以影响 cGMP 的水平。其它可以提高 cGMP 水平的化合物可以通过不同的机理产生同样的作用，包括可溶性鸟苷酸环化酶或膜结合鸟苷酸环化酶的活化，其既可以是象心房促尿钠排泄肽（atrial natriuretic peptide）情况下的直接作用，也可以是间接作用。其它化合物通过调节细胞激动素来提高细胞 cGMP 水平。其它类型的 cGMP 提高剂包括萘毒类的激动剂，其可以提高 cGMP 的水平但并不改变磷酸二酯酶的活性。还已知一些前列腺素（例如 PGE<sub>1</sub>）是 cGMP 提高剂，Kanba 等人，J. Neurochem, Vol. 57, No. 6, 1991。

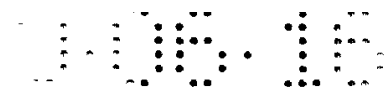
普遍已知环鸟苷 3', 5'-单磷酸酯磷酸二酯酶（cGMP PDE）可以作为心血管制剂用来治疗咽峡炎、高血压及充血性心衰。最近发现 cGMP PDE 抑制剂可有效地用来治疗阳萎，重要的是其必须通过口服给药。可以参见 PCT/EP94/01580，发表于 W094/28902。人们相信，这类化合物的治疗效果可以通过抑制磷酸二酯酶并获得高水平的 cGMP，进而松弛和扩大海绵体细胞并阻止血液从阴茎外流而得到证明。

本发明提供了一种治疗阳萎，特别是人类阳萎（在专业上又称为“男性勃起机能障碍”，本文中采用这样的提法）的方法，其包含共同给予需要这类治疗的患者有效剂量的下列化合物：

（1）选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的化合物（这里又称为 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂），以及

（2）可以提高 cGMP 水平的化合物（这里也称为 cGMP 提高剂）。

应该明白，无论在任何时候本发明和附属的权利要求上述（1）或（2）中的化合物或制剂（例如 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂和/或 cGMP 提高



剂) 应该包含这类制剂全部活性形式, 包括它们的游离形式(例如游离酸或碱形式), 还包括所有的制药学上可接受的盐类、前药、多晶形物、水合物、溶剂合物、立体异构体(例如非对映体和对映体)等等。 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂或 cGMP 提高剂的任何活性代谢形式也包括在其中。

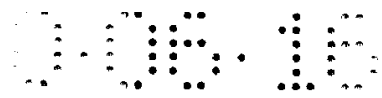
$\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂可以对 $\alpha_1$ -或 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体具有选择性, 也可以不具有选择性, 在 $\alpha_1$ -和 $\alpha_2$ -受体上均显示拮抗活性。优选的是非选择性的拮抗剂。对 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体具有选择性的拮抗剂是更为优选的。在已知的 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体亚型中, 1A、1B、1D、1H、1N、和 1L 受体的拮抗剂是同等优选的。

作为 cGMP 提高剂, cGMP PDE 抑制剂是优选的。对 cGMP PDEs 而不是环鸟苷 3', 5'-单磷酸酯磷酸二酯酶(cGMP PDEs)具有选择性的 cGMP PDE 抑制剂和/或对 cGMP PDEv 同功酶具有选择性的抑制剂是优选的。在 US 专利 5, 250, 534, 5, 346, 901, 5, 272, 147 以及除了 US 专利外, 按照 WO/94/28902 国际专利申请中公开的 cGMP PDE 抑制剂是特别优选的, 其中的每一个均以参考文献的方式被引入本文。

优选的在此使用的 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂和 cGMP PDE 提高剂是具有“协同”作用的, 其意味着同时给予上述所定义的选自(1)和(2)化合物的疗效要比二者简单的疗效相加加大。因此, 共同给予两种治疗剂所产生的疗效要比单独给予一种制剂所得到的疗效总合大。这种协同作用的优势在于: 它使得典型情况下所给予的每一种治疗剂的量要比通过疗效相加获得联合疗效时小。因此, 在单独使用某一种成分(其剂量已被认为是最大剂量), 但患者仍不能产生足够反应的情况下, 这种治疗可以发挥作用。另外, 在与合并效果相加有关的情况下给予低剂量的这些成分时, 象阴茎异常勃起或注射部位疼痛等副作用可以减低至最小或在许多情况下甚至可以避免。下列公开的实验可以证明这类协同作用。

作为本发明进一步的特征给出了这种优选结合的协同作用, 因此, 本发明提供了获得阳萎治疗协同疗效水平的方法, 其包含共同给予需





要治疗的哺乳动物下列化合物:

- (1) 一定量的选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的第一种化合物; 及
- (2) 一定量的选自能提高 cGMP 水平的第二种化合物;

其中单独的第一种化合物的量以及单独的第二种化合物的量均不足以获得阳萎治疗的协同疗效水平, 但其中含有所述量的上述第一和第二种化合物的组合物的联合治疗效果却大于单独采用第一和第二种化合物的量时所获得的阳萎治疗的疗效水平总和。

另外优选的组合包括那些可以“根据需要”采用而不是需要长期采用的组合。这类优选的组合包括那些可以调节性反应, 以使患者对性刺激(例如视觉)产生反应的组合, 这与那些在缺乏性刺激的情况下引起勃起而发挥作用的组合物是相对立的。

另外优选的组合包括那些“快作用”组合, 其意味着从给药到可以调节性反应这一刻所需要的时间约少于两个小时, 优选的是约少于1小时, 更优选的是半小时或更少, 最优选的是10-15分钟。

本发明以及附属的权利要求中所用的“共同给药”(例如在指 $\alpha_1$ -拮抗剂和 cGMP PDE 抑制剂的联合使用时)的含义是: 如果每种成分的给药途径相同的话, 可以将各种成分作为组合物一起给予。因此本发明进一步提供了包含下列化合物的组合物:

- (1) 第一种化合物, 所述的第一个化合物选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂;
- (2) 第二种化合物, 其能提高 cGMP 的水平; 以及
- (3) 制药学上可接受的载体。

优选组合物是协同的。作为本发明所提供的进一步特征, 这类协同组合物包括:

- (1) 一定量的选自 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂的第一种化合物;
- (2) 一定量的选自能提高 cGMP 水平的第二种化合物;

其中单独的第一种化合物的量以及单独的第二种化合物的量均不足以获得阳萎治疗的协同疗效水平, 但其中含有所述量的上述第一和第二种化合物的组合物的效果却大于单独采用第一和第二种化合物的量时

所获得的阳萎治疗的疗效水平总和；以及制药学上可接受的稀释剂和载体。

作为相同治疗计划或方案的一部分，“共同给药”还包括分别给予化合物（1）和（2），其寄希望于在不同的时间并通过不同的途径分别给予每一种化合物，这在一些情况下是被推荐的。因此，两种化合物不是非要在相同的时间给予。在优选的实施例中，给药时间是安排好的，以便一种化合物的药代动力的峰值效果恰好与另一种化合物的药代动力的峰值效果相重合。如果共同给药是分别进行的，给予口服剂型的化合物（1）和（2）是优选的。

这里的“联(组)合”是指共同给予选自（1）的化合物和选自（2）的化合物，即作为组合物或分别给予，例如采用不同的给药途径。

本发明进一步提供了治疗阳萎（特别是人类阳萎）的方法，其包括给予需要这种治疗的雄性人类有效剂量的多沙唑嗪或其制药上可接受的盐类。多沙唑嗪可以作为仅有的活性成分进行给药，即其不需要与 $\alpha$ -拮抗剂或其它任何活性化合物一起给药，尽管它也可以这样做。多沙唑嗪每日的给药剂量为 0.01-50mg，优选的是 0.5-10mg，通常是通过口服或采用这里所描述的其它途径，当为组合物时，其含有多沙唑嗪和这里所描述的制药上可接受的载体。这类组合物可以用于治疗雌性性机能障碍，下文中将作进一步的描述。

本发明组合物也可用于治疗雌性哺乳动物包括人类性机能障碍。因此该组合物可以用于治疗雌性性机能障碍，包括与阴蒂功能失调有关的性高潮机能障碍。在用于雄性哺乳动物时，具有协同作用、可以根据需要使用并可以调节雌性性反应的组合物是优选的。优选的用于治疗雌性性机能障碍的化合物、组合物以及组合（例如用于分别给药的化合物的组合）与这里所公开的治疗雄性勃起机能障碍的化合物、组合物以及组合是相同的。

用于治疗雌性性机能障碍的方法与这里提供的治疗雄性动物阳萎或勃起机能障碍的方法是相同的。

由于本发明的一个方面涉及采用化合物的组合来治疗阳萎或雌性

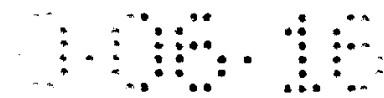
性机能障碍，上述化合物可以通过分别给予进行共同给药。本发明还涉及将分开的药物成分合并于药物盒中。该药物盒包括两种分开的药物成分：（1）包含选自 $\alpha$ -肾上腺素能受体拮抗剂化合物加上制药学上可接受的载体或稀释剂的组合物；以及（2）包含选自 cGMP 水平提高剂化合物，加上制药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。（1）和（2）的量应为：当通过分别给予进行共同给药时，其可以治疗和/或改善阳痿或雌性性机能障碍状况。药物盒还包括用来容纳分开的组合物的容器，例如分开的小瓶或金属箔包装，其中每一个分隔的空间含有包含（1）或（2）剂型的许多剂量（例如片剂）。另外，除了将含有活性成分的剂型分开（包装）之外，药物盒还可以含有独立的分隔空间，每一个中均含有全部的剂量，其反过来可以包含分开的剂型。这种药物盒类型的实例是泡眼包装，其中每一个独立的泡眼含有包括药物组合物（1）的两个（或多个）药片，一个（或多个）药片，及第二个（或多个）含有药物组合物（2）药片。典型情况下，药物盒含有独立成分的给药说明。在独立成分需要以不同的剂型（例如口服和非肠道）或需要以不同的剂量间隔进行给药时，或当主治医师需要这种组合中单个成分时，这种药物盒的形式特别具有优势。因此在本发明的情况下，药物盒包含以下成分：

（1）治疗有效剂量的组合物，其包含以第一种剂型存在的选自 $\alpha$ -肾上腺素能受体拮抗剂的化合物加上制药学上可接受的载体或稀释剂；

（2）治疗有效剂量的组合物，其包含以第二种剂型存在的选自能提高 cGMP 水平的化合物加上制药学上可接受的载体或稀释剂；以及

（3）含有所述的第一和第二种剂型的容器。

上述提到的药物盒实例是所谓的泡眼包装。泡眼包装在包装工业中是熟知的，并被广泛的应用于药物单位剂型的包装，例如片剂、胶囊等等。通常泡眼包装由一张相对坚硬材料制成的薄片构成，其上覆盖有透明塑料材料制成的箔。在包装过程中，塑料箔形成凹陷。凹陷的大小和形状与药片和胶囊一样。下一步，将药片或胶囊放到凹陷中，



在箔的表面使相对坚硬材料的薄片面对塑料箔进行密封，箔的表面位于凹陷形成的相反方向。结果，药片或胶囊被封在塑料箔和薄片之间的凹陷中。优选的，薄片的强度应为在凹陷处采用手工压力即可使药片或胶囊从泡眼包装中转移出来，从而在凹陷位置所对应的薄片上形成了一个开口。药片或胶囊可从所述的开口中转移出来。

比较好的是在药物盒上提供记忆帮助，例如采取随带药片或胶囊的数字形式，该数字与治疗方案中的天数相符合，并（提示）应该在此期间摄入这种指定的药片或胶囊。这种记忆帮助的另一例子是在卡片上打印上日历，例如“第一个星期，星期一，星期二，. . . 等，第二个星期，星期一，星期二，. . . 等。记忆帮助的其他变化是显而易见的。“每日剂量”可以是单一的片剂或胶囊或在指定的日子里需要摄入的几种药丸或胶囊。第一种化合物的每日剂量也可以由一种片剂或胶囊组成，而第二种化合物的每日剂量也可以由几种片剂或胶囊组成，反过来也一样。记忆帮助可以反应这一点。

本发明使用的组合中还可以任意含有其它药物成分作为组合的一部分，只要它们不干扰或反向地影响 $\alpha$ -拮抗剂/ cGMP 提高剂组合的作用。

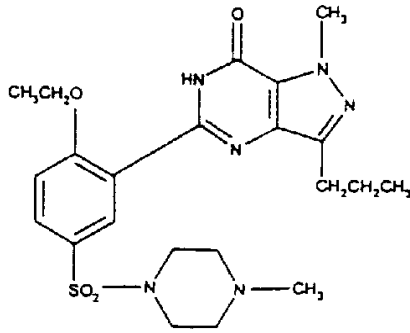
优选的组合是 cGMP PDE 抑制剂和选择性的 $\alpha_2$ -拮抗剂。

更优选的组合是 cGMP PDE 抑制剂和非选择性的 $\alpha$ -拮抗剂。

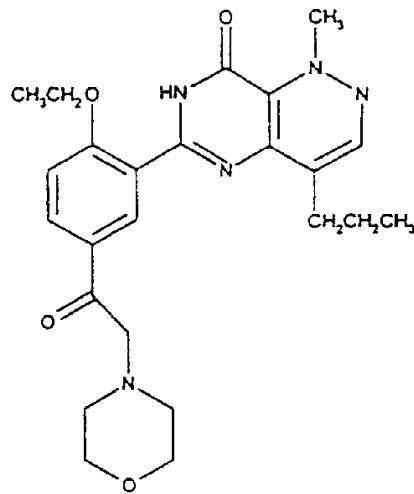
更为优选的组合是 cGMP PDE 抑制剂和选择性的 $\alpha_1$ -拮抗剂。

优选的组合进一步包括（1）按照由低向高的顺序依次为 $\alpha_2$ -拮抗剂、非选择性 $\alpha$ -拮抗剂或选择性的 $\alpha_1$ -拮抗剂；以及（2）对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性的 cGMP PDE 抑制剂。在按照 WO/94/28902 出版的 PCT/EP94/01580 中公开和描述了对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性的化合物，其特别指定美国并以参考文献的方式被引入本文。

优选的 cGMP PDE 抑制剂包括西地那非及其制药学上可接受的盐类，其具有以下结构：



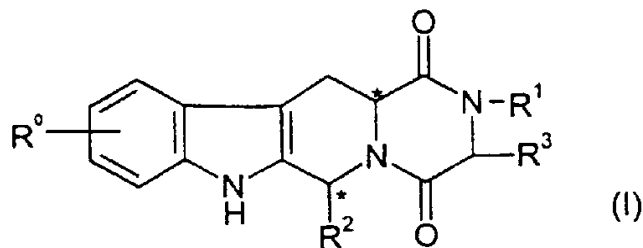
以及具有下列结构的化合物及其制药学上可接受的盐类。



美国专利 5,272,147 和 5,426,207 中公开了第二种化合物，上述两篇专利在此被引用作为参考文献。

优选的用于本发明的西地那非制药学上可接受的盐类为柠檬酸盐，其公开于 1997 年 10 月 7 日提交的悬而未决的美国专利申请 08/944,546 中，在此被引用作为参考文献。

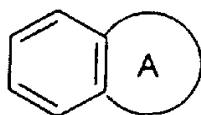
另外优选的是公开于 PCT/EP95/00183 中、以 WO/95/19978 出版（特别指明美国）的化合物，它们在此被引用作为参考文献，所述的化合物及其盐类和溶剂合物具有下列结构



其中：

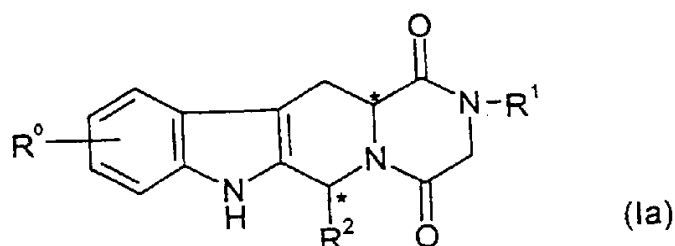
$R^0$  代表氢，卤素或  $C_{1-6}$ -烷基；

$R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{2-6}$ -链烯基,  $C_{2-6}$ -链炔基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基;  
 $R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、咪唑和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



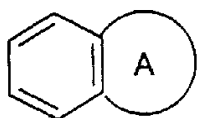
该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子; 并且  
 $R^3$  代表氢或  $C_{1-3}$ -烷基, 或  $R^1$  和  $R^3$  代一起代表 3-或 4-元的烷基或链烯基链。

优选的具有式 Ia 的化合物及其盐类和溶剂合物的子集合 (也公开于 WO/95/19978 中) 包括具有下式的化合物



其中:

$R^0$  代表氢, 卤素或  $C_{1-6}$ -烷基;  
 $R^1$  代表氢,  $C_{1-6}$ -烷基, 卤代  $C_{1-6}$ -烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基,  $C_{3-8}$ -环烷基  $C_{1-3}$ -烷基, 芳基  $C_{1-3}$ -烷基或杂芳基  $C_{1-3}$ -烷基; 并且  
 $R^2$  代表任意取代的选自苯、噻吩、咪唑和吡啶的单环芳环, 或任意取代的双环,



该双环通过苯环上的一个碳原子附着在分子的其余部分, 其中稠合的 A 环为 5-或 6-元环, 其可以是饱和的或者部分或全部不饱和的, 并包

含碳原子及任意一或两个选自氧、硫和氮的杂原子。

在式 (I) 中特定的化合物为:

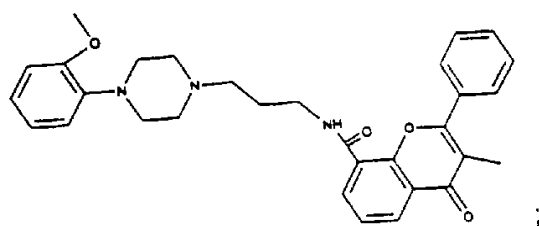
(6R, 12aR) -2, 3, 6, 7, 12, 12a-六氢-2-甲基-6-(3, 4-亚甲基二氧苯基)-吡嗪并[2', 1': 6, 1]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 4-二酮。

优选的 $\alpha$ -拮抗剂包括多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪和哌唑嗪及其制药学上可接受的盐类(特别是多沙唑嗪甲磺酸盐、特拉唑嗪盐酸盐以及哌唑嗪盐酸盐), 它们对 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体具有选择性。优选的特定组合包括上述任意化合物与西地那非或其制药学上可接受的盐类, 尤其是柠檬酸盐的组合。最优选的是西地那非柠檬酸盐与多沙唑嗪甲磺酸盐或阿巴诺嗪甲磺酸盐的组合。

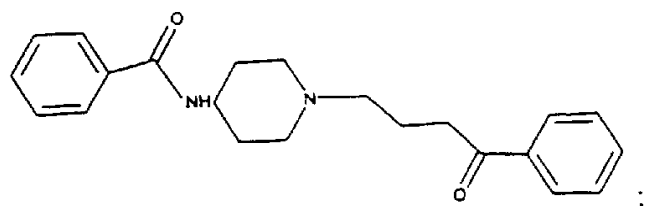
其它 $\alpha$ -拮抗剂的实例包括阿夫唑嗪、哌啶胺、萘哌地尔、酚妥拉明、坦洛新、氯哌三唑酮、哌吡三唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依洛克生、育亨宾及其制药学上可接受的盐类。罗芙木碱也是有用的。据报道在这些化合物中, 苯氧苄胺、酚妥拉明、氯哌三唑酮和哌吡三唑是非选择性的, 罗芙木碱、咪唑克生、依洛克生和育亨宾对 $\alpha_2$ -受体具有选择性, 其它特定的化合物对 $\alpha_1$ -受体具有选择性。

已报道对 $\alpha_1$ -受体具有选择性的其它 $\alpha$ -拮抗剂包括:

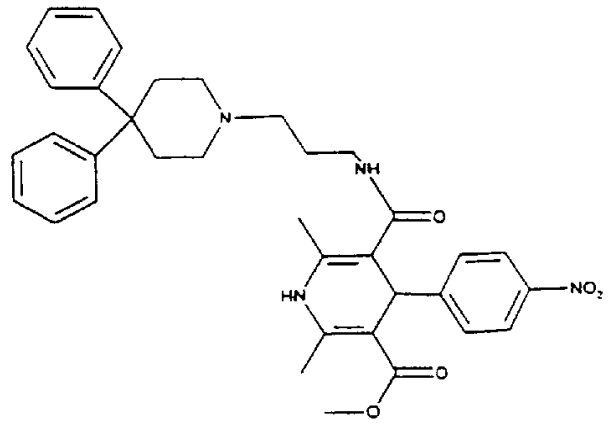
Recordati 15/2739, 其具有以下结构:



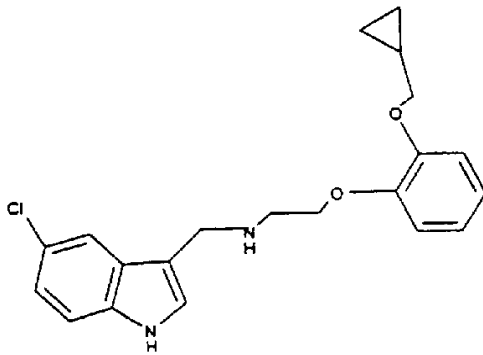
SNAP 1069, 其具有以下结构:



SNAP 5089, 其具有以下结构:

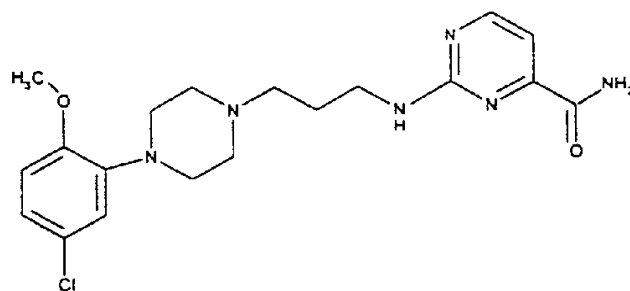


RS 17053, 其具有以下结构:



; 以及

SL 89.0591, 其具有以下结构:



在本发明中使用的 $\alpha$ -拮抗剂与 cGMP 提高剂的特定组合包括任意的肾上腺素能拮抗剂与西地那非的组合。西地那非尤其是西地那非柠檬酸盐与 $\alpha_1$ -选择性拮抗剂的组合(包括在此之前提到的任意组合)



是优选的。

在本发明中使用的作为 cGMP 提高剂的 cGMP PDE 抑制剂可从本领域内已知的或随后发现和/或下文中出现的那些化合物中进行选择。合适的 cGMP PDE 抑制剂包括那些在下列任意 US 专利中公开的化合物，它们均作为参考文献被引入此文：

US 4,666,908 中公开的 5-取代吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；

US 4,634,706； 4,783,532； 5,498,819； 5,532,369； 5,556,975 以及 5,616,600 任意一个中所公开的灰霉酸 (griseolic acid) 衍生物；

US 4,885,301 中公开的苯基嘌呤酮；

US 5,254,571 中公开的苯基吡啶酮；

US 5,047,404 中公开的稠合的嘧啶衍生物；

US 5,075,310 中公开的缩合嘧啶衍生物；

US 5,162,316 中公开的嘧啶并嘧啶衍生物；

US 5,073,559 中公开的嘌呤化合物；

US 5,147,875 中公开的喹唑啉衍生物；

US 5,118,686 中公开的苯基嘧啶酮衍生物；

US 5,055,465 以及 5,166,344 中公开的咪唑并喹啉酮 (quinoxalinone) 衍生物或其氮杂同类物；

US 5,290,933 中公开的苯基嘧啶酮衍生物；

US 5,436,233 以及 5,439,895 中公开的 4-氨基喹唑啉衍生物；

US 5,405,847 中公开的 4,5-二氢-4-氧-吡咯并[1,2-d]喹啉衍生物；

US 5,393,755 中公开的聚环鸟嘌呤衍生物；

US 5,576,322 中公开的含氮杂环化合物；

US 4,060,615 中公开的喹唑啉衍生物； 以及

US 5,294,612 中公开的 6-杂环吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

其它公开的 cGMP PDE 抑制剂包括下列化合物，它们均通过参考文献被引入此文：



欧洲专利申请 (EPA), 公开号为 0428268;

欧洲专利申请 0442204;

国际专利申请, 公开号为 WO 94/19351;

日本专利申请, 5-222000;

欧洲药理学杂志, 251, (1994), 1: 以及

国际专利申请, 公开号为 WO 94/22855;

除了上述特别指定的之外,  $\alpha$ -拮抗剂和其盐类被广泛公开于专利文献中, 包括 US 专利 4,188,390, 4,026,894, 3,511,836, 4,513,007, 3,527,761, 3,997,666, 2,503,059, 4,703,063, 3,381,009, 4,252,721 以及 2,599,000。它们均作为参考文献被引入此文。

因此, 采用一些常规的体外分析方法, 可以测定得到 $\alpha$ -拮抗剂化合物以及其在本发明中的适应性。合适的分析方法包括那些公开于 US 5,599,810 中的方法, 其中采用兔子的主动脉来测定 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体拮抗剂的活性, 并用荷兰猪的左前房来测定 $\alpha_2$ , 在 US5,340,814 中应用大鼠的大脑皮质膜来测定 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ -拮抗剂的活性。上述两项专利均作为参考文献引入此文。

化合物的 cGMP PDE 抑制活性也可以通过本领域内已知的标准分析方法来测定, 例如 US 5,250,534 中公开的方法, 其也作为参考文献引入此文。相对于 cAMP PDE 而言, 对 cGMP PDE 抑制剂具有选择性的化合物是优选的。US 5,250,534 中给出了这类化合物的测定方法。特别优选的是对 cGMP PDE<sub>v</sub> 同功酶具有选择性的化合物, 正如前面提到的按照 WO/ 94/28902 出版的 PCT/EP94/01580 中所公开的一样。

正如上面所公开的, 本发明使用的组合中的单个化合物通常是分别给予的, 每种化合物可以采用其常规和已知的途径, 在某些情况下, 给药的途径可以是不同的。在优选的实施例中, 通常规定给药的时间, 以使 $\alpha$ -拮抗剂和 cGMP 提高剂在达到它们最大药物动力学作用的时间一致或接近一致。给药途径可以本领域内的已知的任意途径, 例如口服、经海绵体内或尿道内局部注射的非肠道途径或通过皮透应用凝胶

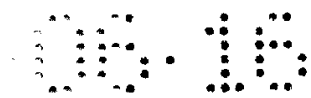


中的活性成分或者其它可以局部应用于阴茎的这类配方。每一种化合物可以按照本领域内已知的方法与制药学上可接受的载体或稀释剂进行配方，例如制成用于口服给药的片剂、胶囊、锭剂、糖锭、驰剂、溶液或悬浮剂，与适合注射的载体配成非肠道给药的配方，或配成用于局部应用的洗液、软膏剂或霜剂。在优选的实施例中，使 cGMP 提高剂和 $\alpha$ -拮抗剂通过口服进行共同给药，两者可以一起给予，也可以分别给予。

当然，根据所用的特定化合物、治疗对象、阳痿或雌性性机能障碍的严重程度以及给药方式和主治医生的判断等，所给予的每一种成分的准确剂量是不同的。因此由于患者与患者的个体差异，下面给出的剂量只能作为指导，内科医生可以调节化合物的剂量获得医生认为对病人、雄性或雌性合适的治疗效果。在考虑到需要治疗程度的情况下，内科医生必须平衡各种因素，例如患者的年龄以及其它疾病或状况的存在情况（例如心血管疾病）。通常，cGMP 提高剂给予量的范围是每日 0.5-200mg，优选的是 10-125mg，更优选的是 25-100mg。 $\alpha$ -拮抗剂给予量的范围是每日 0.01-50mg，优选的是 0.5-10mg。如果 cGMP PDE 提高剂为前列腺素，通常通过海绵体内注射给药，其量为每日 1ng-100 $\mu$ g，或通过尿道给药，其量为每日 100 $\mu$ g-2mg。通常情况下，注射量的体积不超过 1ml。载体和稀释剂是典型的无菌生理盐水或其它生理上可接受的盐类溶液。前列腺素的口服给药也是很方便的。参见日本泌尿学杂志，83（10）：1655-1661（1992）。

如前所公开的，cGMP PDE 提高剂与 $\alpha$ -肾上腺素能受体拮抗剂的组合可以作为组合物进行给药。因此本发明化合物可以任意常规的剂型（例如口服、非肠道、直肠或皮透剂型）与制药学上可接受的载体或稀释剂一起给药。

对于口服给药而言，药物组合物可以采用溶液、悬浮液、片剂、药丸、胶囊、粉末剂等形式。含有各种赋形剂（例如柠檬酸钠、碳酸和磷酸钙）的片剂可以与各种崩解剂（例如淀粉，优选的是土豆或木薯淀粉以及某些复合硅酸盐）及粘合剂（例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、



明胶和金合欢)一起使用。另外,象硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠以及滑石等润滑剂在制备片剂的过程中通常是很有用的。相似类型的固体组合物在软和硬明胶胶囊中也可以用作填充剂;在这方面,优选的材料还包括乳糖或牛奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当需要采用水合悬浮液和/或溶剂进行口服给药时,本发明化合物可与各种甜味剂、芳香剂、增色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及稀释剂(如水、乙醇、丙二醇、甘油和它们的各种组合)进行结合。

为了进行非肠道给药,可以应用芝麻或花生油性溶液或丙二醇水性溶液以及相应水溶性盐的无菌水溶液。这类水溶液可以适当进行缓冲,如有所需,首先用足够的生理盐水和葡萄糖使稀释剂等渗。这些水溶液特别适合用于静脉、肌内、皮下和腹膜内注射给药。关于这方面,按照本领域内专家熟知的标准技术,可以很容易地得到所应用的无菌水性介质。

为了进行皮透(例如局部)给药,稀释的无菌或部分无菌的水性溶液(通常浓度约为0.1%-0.5%)或类似于上述非肠道的溶液是优选的。

对于本领域内的专家来说,采用一定量的活性成分制备各种药物组合物的方法是已知的,或按照本公开的指导其将变得显而易见。制备药物组合物的方法实例可以参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)。

$\alpha$ -拮抗剂与cGMP提高剂(例如cGMP PDE抑制剂)的组合可以在小猎兔犬狗或猴子体内进行测试。下列描述是有关猴子的,但对本领域内专家来说,可以很容易地认识到:此实验可以等价地应用于小猎兔犬狗。

采用体重为4-8kg成熟成年雄性猴子,典型的是 *Cercopithecus aethiops*(绿猴)或 *Macaca fasciculata*(cynomologous)。用安定(2.5mg),氯氮酮氯化物(20 $\mu$ g/kg, i. m. 提供合适的量)使动物麻醉,并通过海绵体内给予合适的溶于生理盐水的化合物(0.3ml)。

使动物仰卧，阴茎伸展，并使缠绕在基座根部作为压脉器的橡胶绷带在注射后于该位置处保持 3 分钟。通过 27G 的针头将溶液注射到其中的一个海绵体内，并在 5、10、25、30、60 和 180 分钟后，通过视觉以及心跳的情况评估阴茎的肿大（体积增加）和坚硬程度。为了测定域效应，采用可注射溶液，用一系列动物对受试化合物的合适剂量范围进行了覆盖性的实验。从而测定得到了化合物的域效应。

可以在人类和动物模型中通过临床（典型是通过口服）方法测试得到 $\alpha$ -拮抗剂与 cGMP 提高剂（例如 cGMP PDE 抑制剂）的组合。在不同的时间单独给予许多雄性患者每种成分，每种成分的给予量应为仅能产生很小反应或不产生反应，典型的是小于 50% 的反应，然后按照坚硬和肿大的 Rigiscan 临床评价参数（参见 kaneko 等人，J.Urol. 136, 1026-1029 (1986)；以及 Ogric 等人，J.Urol. 154, 1356-1359 (1995)）连同国际勃起功能指数（IIEF）调查表（用来评价患者和伙伴的满意程度）进行测定。单独给予每种成分的含义是指先给予一种成分，经过适当的时间，待第一种成分已经耗尽后，再给予第二种成分。等单独给予的每一种成分耗尽后，按照使两种成分共同操纵药物动力学的方式进行成分的共同给药，优选的方式是这种动力学峰值效果是由于（两种成分峰值的）重合产生的。按照上述的 regiscan 参数和 IIEF 调查表评价共同给药的效果，从而提供出一个使共同给药效果与单独给药效果进行比较的基础。