【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I462739
【45】公告日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日
【51】Int. Cl.：　*A61K31/519 (2006.01)*　*C07D473/30 (2006.01)*
A61P3/06 (2006.01)　*A61P43/00 (2006.01)*
A61P9/12 (2006.01)

發明　　全 4 頁

【54】名　稱：Ｓｉｌｄｅｎａｆｉｌ－同族物四級銨　嗪鹽類之製備及醫療用途
PROCESSES FOR PREPARING PIPERAZINIUM SALTS OF SILDENAFIL-ANALOGUES AND USE THEREOF

【21】申請案號：099137696　【22】申請日： 中華民國 99 (2010) 年 11 月 02 日
【11】公開編號：201219038　【43】公開日期： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

【72】發 明 人： 陳英俊 (TW) CHEN, ING JUN
【71】申 請 人： 高雄醫學大學　KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號
【74】代 理 人： 蔡清福

【56】參考文獻：
Zhao, L. et al,“Simvastatin and sildenafil combine to attenuate pulmonary hypertension”, EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, 2009, 34: 948-957.
姚穎 et al,“舒降之對高脂血症腎損害大鼠一氧化氮和內皮素水準的影響”, 華中科技大學學報. 醫學版, 2006, 35(3):301-304.

審查人員：魏鳳鳳

[57]申請專利範圍

1. 一種複合鹽類化合物，其係選自以下所組成之群組：Sildenafil 同族物與含有羧酸基團之 Statin 類化合物所合成之衍生物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之複合鹽類化合物，其 Sildenafil-同族物，選自以下化合物所組成之群組：sildenafil 為 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基　嗪-1-磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮(5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl-sulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-ropyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3d]pyrimidin-7-one)、Homosildenafil 為 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基-1-　嗪)磺醯基]苯基]-1,6-二氫-1-甲基-3-正丙基-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮(5-[2-Ethoxy-5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one)、Hydroxyhomo-sildenafil 為 1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑並-[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧苯基]璜醯基]-4-甲基　嗪(1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-yrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxy-phenyl]-sulfonyl]-4-ethylpiperazine)、Desmethyl-sildenafil 為 5-[2-乙氧基-5-(1-　嗪)磺醯基]苯基]-1,6-二氫-1-甲基-3-正丙基-7H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮(5-[2-Ethoxy-5-(1-piperazinylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one)、Acetidenafil 為 5-{2-乙氧基-5-[2-(4-乙基　嗪-1-基)-乙醯苯基]-1-甲基-3-*n* -丙基-1,6-二氫-7*H* -吡唑並-[4,3-d]嘧啶-7-酮(5-{2-ethoxy-5-[2-(4-ethylpiperazine-1-yl)-acetyl] phenyl}-1-methyl-3-*n* -propyl-1,6-dihydro-7*H* -pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one)；vardenafil 為 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基　嗪-1-基)磺醯苯基]-5-甲基-7-丙基-1H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三

嗪-4-酮(2-[2-Ethoxy-5-(4- ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one)。

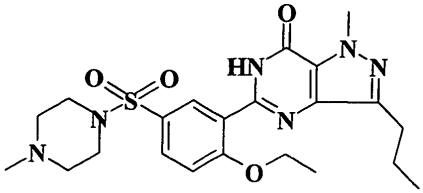
3. 如申請專利範圍第 1 項之複合鹽類化合物，其含羧酸基團之 Statin 類化合物所合成之衍生物，選自以下 Statin 類化合物所組成之群組：阿托伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(Cerivastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、羅瓦斯達汀(Lovastatin)、美伐他汀(Mevastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、瑞舒伐它汀(Rosuvastatin)以及辛伐他汀(Simvastatin)。
4. 一種藥物組合物，包括：藥學上可接受之載體；以及一有效量之主成分，其係選自以下所組成之群組：Sildenafil 同族物與含有羧酸基團之 Statin 類化合物所合成之衍生物。
5. 如申請專利範圍第 4 項之藥物組合物，其 Sildenafil-同族物，選自以下化合物所組成之群組：sildenafil、Homosildenafil、Hydroxyhomosildenafil、Acetidenafil；以及 vardenafil。
6. 如申請專利範圍第 4 項之藥物組合物，其含羧酸基團之 Statin 類化合物所合成之衍生物，選自以下 Statin 類化合物所組成之群組：阿托伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(Cerivastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、羅瓦斯達汀(Lovastatin)、美伐他汀(Mevastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、瑞舒伐它汀(Rosuvastatin)以及辛伐他汀(Simvastatin)。
7. 一種降低脂質之藥物組合物，包括藥學上可接受之載體；以及一有效量之主成分，其係選自以下所組成之群組：Sildenafil 同族物與含有羧酸基團之 Statin 類化合物所合成之衍生物。
8. 如申請專利範圍第 7 項之藥物組合物，其 Sildenafil-同族物，選自以下化合物所組成之群組：sildenafil、Homosildenafil、Hydroxyhomosildenafil、Acetidenafil；以及 vardenafil。
9. 如申請專利範圍第 7 項之藥物組合物，其含羧酸基團之 Statin 類化合物所合成之衍生物，選自以下 Statin 類化合物所組成之群組：阿托伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(Cerivastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、羅瓦斯達汀(Lovastatin)、美伐他汀(Mevastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、瑞舒伐它汀(Rosuvastatin)以及辛伐他汀(Simvastatin)。

圖式簡單說明

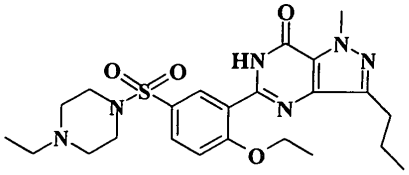
第一圖 Sildenafils 之結構式

第二圖 Sildenafils-Statin 四級銨　嗪鹽類

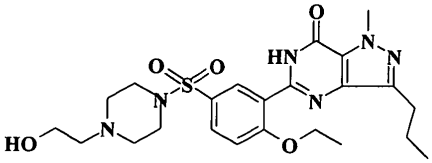
第一圖



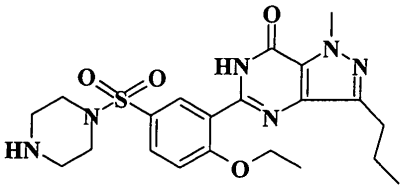
Sildenafil (1)



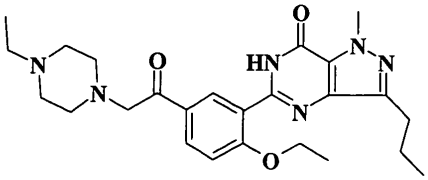
Homosildenafil (2)



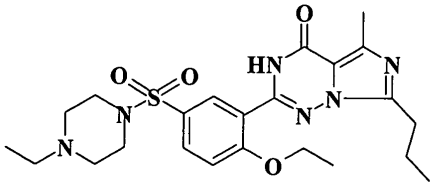
Hydroxyhomosildenafil (3)



Desmethylsildenafil (4)

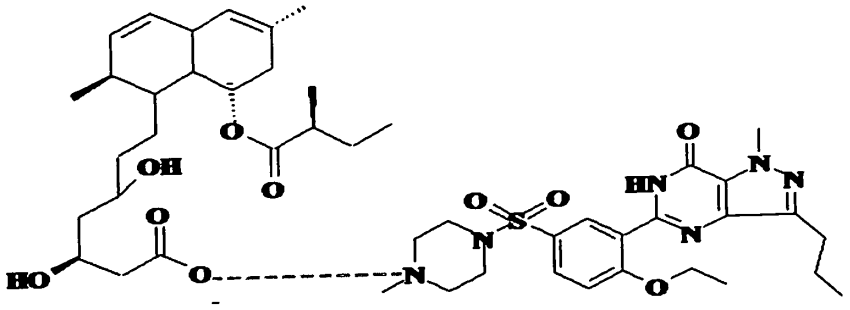


Acetidenafil (5)

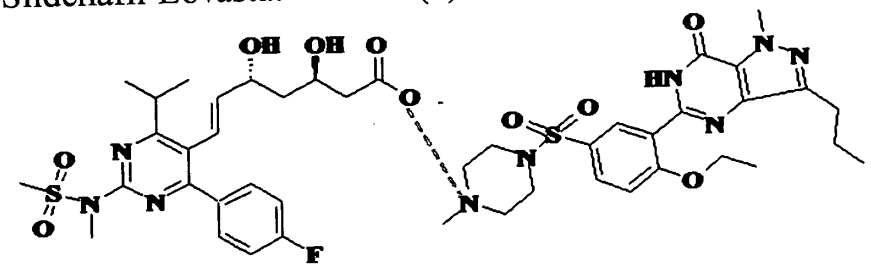


Vardenafil (6)

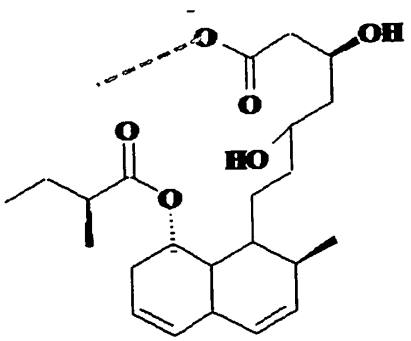
第二圖



Sildenafil-Lovastatinic acid (7)



Sildenafil-Rosuvastatinic acid (8)



-Mevastatinic acid (9)