

(19)  
(12)

(KR)  
(A)

(51) 。 Int. Cl. <sup>7</sup>  
A61K 31/505

(11)  
(43)

2003 - 0023747  
2003 03 19

(21)	10 - 2003 - 7001961
(22)	2003 02 10
	2003 02 10
(86)	PCT/IB2001/01428
(86)	2001 08 06

(87)	WO 2002/13798
(87)	2002 02 21

[illegible]

(30)	60/224,928	2000	08	11	(US)
	0030649.8	2000	12	15	(GB)
	60/266,083	2001	02	02	(US)
	0106465.8	2001	03	15	(GB)
	0106468.2	2001	03	15	(GB)
	0117134.7	2001	07	13	(GB)

(71)

10017	42	235
-------	----	-----

(72)

06340

06340

139

(74)

:

(54)

; ; 2 , (IGT) 가 ; / ;  
 ; ; 2 , cGMP PDE5  
 , cGMP PDE5 .

afil) cGMP PDE5 cGMP PDE5 , (silden

(IGT) 2 가 , (IRS) (dyslipidemia), , 2  
 2 , 2 가 1 , ,  
 가 2 " X" " "  
 가 (IR) ( : )  
 , IRS ( , ) , .

가 / , 가 / / , / IRS

1. ( );
2. (IGT) 2 (DM);
3. , ( );
4. ;
5. ( 가 가 );
6. .

( )

가 가 가 ,  
 , ( ) 가 ,  
 가 . 가 , IRS  
 가 .  
 , 1994 20 47 23%가  
 100,000 5 (1997). 2000  
 가 154,392,000 15,000,000 , 934,000  
 1998 (WHO) 51,948,000  
 , 7,375,000 13.7% , 가 . 19  
 98 WHO 11,668,000 . ,

,  
 , cGMP  
 , 가  
 (NO)  
 " " (

NO  
 - ( ) cGMP 가 (GLUT4 NO  
 ) 가 (G.J. Etgen), (D.A. Fryburg) (  
 E.M. Gibbs) [Diabetes, 46, pp.1915 - 1919, 1997]

cGMP가  
가

NO  
(VSMC) , 가;  
cGMP ); 가 (VCAM - 1), (ICAM) E -  
NO  
kB

(troglitazone) (Rezulin) IRS ( : ) IRS  
가 가

PDE5 , ( )  
/ / / , /  
IRS

( , )

GLUT - 4  
K) ) 가 NO  
GLUT - 4 cGMP - NO 가 3 - (PI3

(GLUT - 4 )  
NO - cGMP

cGMP PDE5 cGMP  
IRS ( 1. , 2. , 3. , 4. , 5.  
) :

1. : (IGT) 가 ( ,

2 A1c( ) ( ) ;

2. : 가 ;

3. : ( / ) 가 ;

4. : 가 ;

5. :  
가 .

( )

cGMP PDE5 cGMP GMP 5  
cGMP 가 .  
 ( cGMP ) IRS 1  
가 .

( ( , Viagra)) PDE5  
(cGMP) 5 (PDE5) . ,  
cGMP PDE5 , (NO) cGMP GMP 가  
 ,

, 1 , ; ; 2 cGMP PDE5 (IGT) 가 ;  
 / ; ; ; 2

IRS가 IRS 1  
 , cGMP PDE5 (IGT); , / ,  
 , 2 가  
cGMP PDE5 , 가  
IRS 2 (IGT)  
가 , 가  
T) cGMP PDE5 , 가 (IG 2  
2 가 (IGT) 2  
가 .

2 , cGMP PDE5 (IGT) 가 ; / ; ; ; 2 , 3 ; ; ; .

3 , cGMP PDE5 (IGT) 가 ; / ; ; ; 2 , 4 ; ; ; .

4 , cGMP PDE5 (IGT) 가 ; / ; ; ; 2 , 5 ; ; ; .

5 , cGMP PDE5 (IGT); ; ; 2 .

6 (IGT) , cGMP PDE5 2 , ; ; ; 1 가 , ; ; / ; ; .

7 (IGT) , cGMP PDE5 2 , ; ; ; 2 가 , ; ; / ; ; .

8 (IGT) , cGMP PDE5 2 , ; ; ; 3 가 , ; ; / ; ; .

9 (IGT) , cGMP PDE5 2 , ; ; ; 3 가 , ; ; / ; ; .

10 (IGT) , cGMP PDE5 2 , ; ; ; 4 가 , ; ; ; ; ; .

11 (IGT) , cGMP PDE5 2 , ; ; ; 5 가 , ; ; / ; ; .

, cGMP PDE5 ( , 가 ; ; ; ; 2 , 1 (IGT) , 2 / ; ; ; ) ; ; ; 2 가 .

## cGMP PDE5

## PDE5i

## cGMP PDE5i

cGMP PDE5i가

## cGMP PDE5

EP - A - 0463756 [4,3 - d] - 7 - ; EP - A - 0526004 [4,3 - d]  
 - 7 - ; WO 93/06104 [4,3 - d] - 7 - ; WO 93/07149  
 [3,4 - d] - 4 - ; WO 93/12095 - 4 - ; WO 94/05661 [3,2 - d]  
 - 4 - ; WO 94/00453 - 6 - ; WO 98/49166 [4,3 - d]  
 - 7 - ; WO 99/54333 [4,3 - d] - 7 - ; EP - A - 0995751 [4,3 - d]  
 ] - 4 - ; WO 00/24745 [4,3 - d] - 7 - ; EP - A - 0995750  
 [4,3 - d] - 4 - ; WO 95/19978 ; WO 99/24433 WO 93/07124

WO 01/27112 [4,3 - d] - 7 - ; WO 01/27113 [4,3 - d]  
 7 - ; EP - A - 1092718 EP - A - 1092719

## V

1 - [3 - (6,7 - - 1 - - 7 - - 3 - - 1H - [4,3 - d] - 5 - ) - 4 - ]  
 ] - 4 - 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) ] - 1 - - 3 - n -  
 - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ( ) (EP - A - 0463756 ) ;  
 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d]  
 - 7 - (EP - A - 0526004 ) ;  
 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - -  
 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 98/49166 ) ;  
 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,  
 6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 99/54333 ) ;  
 3 - - 5 - [5 - [4 - - 1 - ] - 2 - ([1R] - 2 - - 1 - ) - 3 - ] - 2 -  
 - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - (+) - 3 - - 5 - [5 - (4 -  
 - 1 - ) - 2 - (2 - - 1(R) - ) - 3 - ] - 2 - - 2,6 - - 7H - [4,3 -  
 d] - 7 - (WO 99/54333 ) ;  
 1 - [6 - - 5 - [3 - - 6,7 - - 2 - (2 - ) - 7 - - 2H - [4,3 - d] - 5 -  
 ] - 3 - ] - 4 - 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
 ] - 3 - - 2 - [2 - ] - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 01/27113  
 8 ) ;  
 5 - [2 - - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 2 - (1 - - 4 - ) - 2,  
 6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 01/27113 15 ) ;

5 - [2 - 5 - (4 - 1 - ) - 3 - ] - 3 - 2 - 2,6 - 7H -  
[4,3 - d] - 7 - (WO 01/27113 66 );

5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 - 2 - (1 - 3 - ) - 2,6 - 7H -  
[4,3 - d] - 7 - (WO 01/27112 124 );

5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 - 2 - (1 - 3 - ) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 01/27112 132 ) 가 ,

cGMP PDE5 ( ,  
cGMP PDE5 , 5 - (2 - 5 - ) - 1 - 3 - n - - 1,  
6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - 5 - [5 - (4 - 1 - ) - 2 - n -  
] - 2 - ( 2 - ) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - 5 - [5 - (  
4 - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( 2 - ) - 2,6 - 7  
H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - 5 - (4 - 1 - ) - 3 - ] - 3 - -  
2 - (2 - ) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - 1 - [[3 - (3,4 - 5 -  
- 4 - 7 - [5,1 - f] - - 2 - ) - 4 - ] - 4 -  
가 , , ).

, 5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 - 2 - (1 - 3 -  
) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - 5 - (4 - 1 -  
) - 3 - ] - 3 - 2 - (2 - ) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 -  
가 , , ,

cGMP PDE5

cGMP PDE5 , 5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 - 2 - (1 - 3 -  
) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - 5 - (4 -  
1 - ) - 3 - ] - 3 - 1 - (2 - ) - 1,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 -

, 2 , (IGT) 가 ; ;  
/ ; ; ; 1 가 가 .

, 2 , (IGT) 가 ; ; ;  
1 가 ,  
가 가 .

, 2 , (IGT) 가 ; ; ;  
가 , 가



가

cGMP PDE5 , 가  
 , 5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 - 2 - (1 - 3 - ) - 2,6 - 7H -  
 [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - 5 - (4 - 1 - ) - 3 - ] - 3 -  
 - 1 - (2 - ) - 1,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 -

## PDE5

(6R,12aR) - 2,3,6,7,12,12a - 2 - 6 - (3,4 - ) - [2',1':6,1] [3,4  
 - b] - 1,4 - (IC - 351), WO 95/19978 78 95 1, 3, 7  
 8 ;

1 - [[3 - (3,4 - 5 - 4 - 7 - [5,1 - f] - 2 - ) - 4 - ]  
 ] - 4 - 2 - [2 - 5 - (4 - - 1 - 1 - ) - ] - 5 -  
 - 7 - 3H - [5,1 - f] - 4 - ( (vardenafil)), WO 99/24433 20, 19,  
 337 336 ;

WO 93/07124 11 (EISAI);

(Rotella D.P.) [J. Med. Chem., 43, 1257, 2000] 3 14

cGMP PDE5 4 - 5 - ( ) - 6 - [3 - (4 -  
 ) - ] - 3(2H) ; 1 - [4 - [(1,3 - 5 - ) ] - 6 - 2 -  
 ] - 4 - - ; (+) - 5,6a,7,9,9,9a - 2 - [4 - ( ) -  
 - 5 - - 4,5] [2,1 - b] - 4(3H) ; ; 2 - 5 - 3,4,  
 5,6a,7,8,9,9a - [4,5] - [2,1 - b] - 4 - ; 3 - 1 - (2 - ) - 2 -  
 - 6 - ; 3 - 1 - (2 - ) - 2 - - 6 - ; 4 - 5 - (3 -  
 ) - 6 - (3 - (4 - ) ) - 3 - (2H) ; 1 - 5 - (5 - 2 -  
 n - ) - 3 - n - 1,6 - 7H - (4,3 - d) - 7 - ; 1 - [4 - [(1,3 -  
 - 5 - ) ] - 6 - 2 - ] - 4 - ; (Pharmapro  
 jects) 4516 ( (Glaxo Wellcome)); 5051 ( (Bayer));  
 5064 ( (Kyowa Hakko); WO 96/26940 ); 5069 ( (Schering Ploug  
 h)); GF - 196960( ); E - 8010 E - 4010 ( (Eisai)); Bay - 38 - 3045 & 38 - 9456( )  
 Sch - 51866

가

cGMP PDE5

가 ,

, cGMP PDE5

100nM

(

50nM

)

PDE5

IC<sub>50</sub>

, 2 IGT ,  
 cGMP PDE5 ( ,  
 cGMP PDE5 , 5 - (2 - 5 - ) - 1 - 3 - n - 1,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - 5 - [5 - (4 - 1 - ) - 2 - n -  
 ] - 2 - ( 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - 5 - [5 - (4 -  
 - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( 2 - ) - 2,6 - - 7H -  
 [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - 5 - (4 - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 -  
 ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 1 - [[3 - (3,4 - 5 - 4 - -  
 7 - [5,1 - f] - - 2 - ) - 4 - ] - 4 -  
 가 , , ).

, 5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 - 2 - (1 - 3 -  
 ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - 5 - (4 - 1 -  
 ) - 3 - ] - 3 - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 -  
 가 , , 2 , IGT IR  
 cGMP PDE5 .

, 2 , IGT IR  
 cGMP PDE5 , 5 - (5 - 2 - 3 - ) - 3 -  
 - 2 - (1 - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - 5 - (  
 4 - 1 - ) - 3 - ] - 3 - 1 - (2 - ) - 1,6 - - 7H - [4,3 -  
 d] - 7 - .

, 2 , IGT IR , 가  
 가 .

cGMP PDE5 IC<sub>50</sub> PDE5 .

, cGMP PDE5 PDE5 ,  
 PDE3 PDE5 100 , 300 , PDE  
 5 PDE3 PDE4 100 , 300 .

. PDE3 PDE4 IC<sub>50</sub>  
 ( (S.A. Ballard) [Journal of Urology, vol. 159, pages 2164 - 2171, 1998] )

100nM IC<sub>50</sub> PDE3 100 PDE5

가

2 , IGT IR , PDE5

, 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3 - n - - 1,6 -

- 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - n -

] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 -

- 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H -

[4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 -

) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 1 - [[3 - (3,4 - - 5 - - 4 - -

7 - [5,1 - f] - - 2 - ) - 4 - ] - 4 -

가 , , , 5 - (5 - - 2 - - 3 - ) - 3 -

- 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - - 5 - (

4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 1 - (2 - ) - 1,6 - - 7H - [4,3 -

d] - 7 - , .

PDE5 가 ; 2 ; (IGT); ; /

; , PDE5 ,

, 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d]

- 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6

- - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 -

) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 -

[2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H

- [4,3 - d] - 7 - 1 - [[3 - (3,4 - - 5 - - 4 - - 7 - [5,1 - f] -

- 2 - ) - 4 - ] - 4 - 가 , ,

, , 5 - (5 - - 2 - - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - )

- 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - )

- 3 - ] - 3 - - 1 - (2 - ) - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,

.

cGMP PDE5 cGMP

IRS 가

cGMP PDE5

( , ) 가 .

, , 5 - (5 - - 2 - - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 -

- 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) -

3 - ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,

가 , , cGMP

PDE5 가 .



HPMC

, cGMP PDE5i

( / )

가

(FDDF)

(fumed)  
FDDF

가

cGMP PDE5i

가

pH 3 9 )

cGMP PDE5

1

5 500mg(1 )

(1 5 , 5 , 10

) ( )

1

1

2 , IGT

cGMP PDE5i

1 2 가 5 250mg .  
가 ,  
, , .

0.01 500mg , 1 50 1000mg cGMP PDE5 ( )  
: . 10mg

1

[ 1]

2

:

[ 2]

650mg 가 .

3

:

[ 3 ]

[illegible]

WO - A - 91/11172, WO - A - 94/02518 WO - A - 98/55148 .

가 , 가 .

가 , , 가 , 가 , 가 .

1. cGMP PDE5 1 2 가 5 250mg

( , ) , ( )

cGMP PDE5 1 가

1) 1

[ WO - 00033825 / 2000 3 14 US 6,037,346

E<sub>1</sub>, E<sub>0</sub>, 13,14 - E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>,

, PGE<sub>0</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGB<sub>1</sub>, PGF

PGE<sub>3</sub>, 19 - PGA<sub>1</sub>, 19 - - PGB<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGB<sub>2</sub>, 19 - - PGA<sub>2</sub>, 19 - - PGB<sub>2</sub>,

];

2) 1 - [ 1998 6  
14 PCT WO 99/30697( - )  
- , 1 - 2 -  
( : ) , 1 -  
( : , , , , , , , ,  
, , , , ( 2 - ), , (Recordati) 15/  
2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053, SL 89.0591, , , ); US 6,037,  
346(2000 3 14 ) 2 - ( : , , );  
4,188,390 , 4,026,894 , 3,511,836 , 4,315,007 , 3,527,761 , 3,997,666 , 2,50  
3,059 , 4,703,063 , 3,381,009 , 4,252,721 2,599,000 (   
) - ; 2 - ( : , ,  
) ];

3) 1 NO - (NO - ) [ NO - ,  
PCT WO 0012075 ( ),  
5 - , ,  
, (SNP), 3 - , S - - N - (S



NAP), S - N - (SNO - GLU), N - L - , , ,  
, (SIN - 1) S - N - , (NONOate), 1,5 -  
, L - , , , Re - 2047, ( : NMI - 678 -  
11 NMI - 937) - , - - ];

4) 1 [ / , , , , , 4 - , BaCl<sub>2</sub> 가 ];

5) 1, D2, D3 D2/D3, (WO - 0023056), L - (Dopa), PNU95666(WO - 0040226);

6) 1 [ , , , Rec 15/2739, ];

7) 1 A2 ;

8) 1 [ 2000 3 14 6,037,346  
가 ,  
가 ;

9) , ( ), B C  
1 ( : );

10) 1 ( : );

11) NO - 1 ( : L - );

12) 1 ( : );

13) - 1 ;

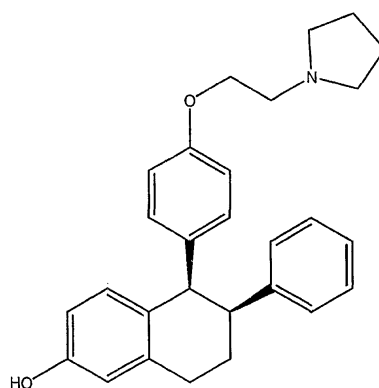
14) 1 ( : ( : / (Lipitor) - ) );

15) 1 ( : tPA, uPA, , , );

16) 1 ( : , (Avandia) (Actos)) ( :  
( ), ( ));

17) 1 ( : );

18) 1  
(( - ) - - 6 - - 5 - [ 4 - ( 2 - - 1 - - ) - ] - 5, 6, 7, 8 -  
- 2 - 가 ( A )( WO 96/21656  
)):



23) 1 가 PDE , PDE 2, 4, 7 8 ,  
100nM IC<sub>50</sub> PDE2 ;

24) 1 NPY( Y) , NPY1 NPY5 , NPY1  
, 100nM , 50nM IC<sub>50</sub> NPY (NPY Y1 NPY  
Y5 )( NPY, NPY1 EP - A - 1097718 );

25) 1 (VIP), VIP ( 1 VIP VPAC1,  
VPAC PACAP( ) , 1 VIP  
VIP 가 ( : Ro - 125 - 1553) VIP , VIP 1 -  
: (Invicorp), (Aviptadil));

26) 1 ( : II, PT - 14, PT -  
141 WO - 09964002, WO - 00074679, WO - 09955679, WO - 00105401, WO - 00058361, WO - 00114879,  
WO - 00113112, WO - 09954358 );

27) 1 , WO - 09902159, WO - 00002550  
/ WO - 00028993 , 5HT1A(VML 670 ), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 / 5H  
T6 , ;

28) 1 ( (inc dehydroandrostendione)),  
( (Tostrelle)), ;

29) 1 , (MPA)( ,  
, ( : HRT, (Premarin),  
(Cenestin), (Oestrofeminal), (Equin), (Estrace), (Estrofem),  
(Elleste), (Solo), (Estring), (Eastraderm) TTS, (Matrix),  
(Dermestril), (Premphase), (Preempro), (Prempak), (Prem  
ique), (Estratest), HS, (Tibolone));

30) 1 , / ( : , GW - 320659);

- 31) 1 / ;
- 32) 1 (NK) (WO - 09964008 );
- 33) 1 , , ORL - 1 ;
- 34) / 1 , ;
- 35) 1 ;
- 36) 1 CNS ;
- 37) 1 ( : )  
가 1 ( : );
- 38) L - DOPA ;
- 39) 1 ;
- 40) 1 C - ( : LY333531);
- 41) 1 AMP - ( : 5 - - 4 - )  
;
- 42) ;
- 43) ( : );
- 44) 1 IV ( : NVP DPP728 P32/98);
- 45) 1 ( : NNC25 - 2504);
- 46) PTP1B 1 ( : PTP112);
- 47) PTP1B 1 ;
- 48) 1 - 3 ( : Chir98014);
- 49) 1 GLP - 1 ( : GLP1, NN - 2211 4);
- 50) 1 PPAR - ( : , , CS011);
- 51) 1 PPAR - ( : );
- 52) 1 PPAR - /PPAR - ( : , , , GW192  
9, DRF2725, AZ242 KRP 297);
- 53) 1 ( : CP - 470711);

54) 1 ( : , );

55) 1 ;

56) 1 NEP ( NEP가 EC 3.4.24.11 , NEP 가 EC 3.4.24.11  
EC 3.4.24.11 , 100nM IC<sub>50</sub> )( : , )( NEP EP - A - 1  
097719 ).

, 5 - (2 - - 5 -  
) - 1 - - 3 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 -  
- 1 - ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d]  
- 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( -  
- 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 -  
) - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 -  
1 - [[3 - (3,4 - - 5 - - 4 - - 7 - [5,1 - f] - - 2 - ) - 4 - ]  
] - 4 - , 가 , , ,  
5 - (5 - - 2 - - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [  
4,3 - d] - 7 - 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 1 - (2 -  
) - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , cGMP PDE5  
, (1) (56) 1 1 가  
2 , IGT IR .

cGMP PDE5i,  
(16), (40), (41), (42), (43), (50), (51), (52), (53) (54) 1 가

, PDE5 ( ) 가 .

(GIT) GIT pH  
PDE5 50mg/Mℓ  
[Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3 - 25, 1997]

GIT  
, +4, - 1 +3 Log D<sub>7.4</sub> . log D [J. Pharm. Pharmacol. 42, 144, 1990  
] - 2

Caco - 2 ( : p - ) , Caco - 2  
 $5 \times 10^6 \text{ cm}^{-1}$  Caco - 2 . Caco - 2  $2 \times 10^{-6} \text{ cm}^{-1}$  ,  
 [J. Pharm. Sci., 79, 595 - 600, 1990]

( 1 ) GIT , 0.5  
 [Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36 - 4  
 4, Durg Met. Disp., 28, 1518 - 1523, 2000]

가

( % ) 가  
 [Drug Met. Disp., 29, 82 - 87, 2001; J. Med Chem. 40, 827 - 829, 1997; Drug Met. Disp., 27, 221 - 2  
 26, 1999; J. Pharm. Sci 79, 7, p595 - 600 (1990); Pharm. Res. vol 14, no. 6 (1997)]

PDE5 -

(PDE)

5' - PDE (cGMP) IC<sub>50</sub> ( 3', 5' - cGMP PDE5 (cAMP) 3' ,

PDE , (W.J. Thompson) (M.M. Appleman)  
 ( [Biochem., 10, 311, 1971] ). , cGMP - PDE(PDE5) cGMP - cAMP PDE(PD  
 E3) ; cAMP - PDE(PDE4) ; / (Ca/CAM) - PDE(PDE1) ; PDE(PDE6)  
 7 - 11 SF9

" " ( [Biochem., 18, 5228, 1979] ) , TRKQ  
 7090/7100 (Amersham plc) AMP/GMP  
 ( 3:1 1/3 K<sub>m</sub> IC<sub>50</sub> K<sub>i</sub> cGMP cAMP)  
 (20mM Tris - HCl(pH 7.4), 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mg  
 /ml ) 100μl , 30 30 60  
 30% 50μl SPA (PDE9 PDE11  
 3mM ) 20  
 30 (TopCount) ( (100%) (%) ,  
 (Packard)) (Fit Curve)' (Microsoft Excel extension)  
 IC<sub>50</sub>

[Brit. J. Pharmacol., 118(suppl.) abstract 153P, 1996]

가 .

- (Trigo - Rocha) [Neurourol. and Urodyn., 13, 71, 1994]

가 .

PDE5 - ob/ob

PDE5 10% DMSO/0.1% (20 ,  
(Popper & Sons, Inc.))  
1kg 4Ml . 1 50mg/kg  
PDE5 , 가

/ob (Jackson Laboratories)( ) 6 10 ob  
5 , D11 ( (Purina)) 가 가 .

1 , - (retro - orbital) 가  
5 , PDE5  
2 , 3  
PDE5 5  
, 5 가 .

8:00 . 3 , 25 $\mu$ l  
 (Denville Scientific) 0.025% 가 -  
 12(Beckman Microfuge 12) 2 가  
 (Becton - Dickinson Microtainer)  
 12 5  
 1.5Ml (Eppendorf) - 8  
 0

(Abbott) (Alcyon Clinical Chemistry Analyzer)  
 ( (Abbott Laboratories))  
 ) (Biotrak) -  
 cGMP (Mercodia ELISA Insulin kit) ALPCO( ) 가  
 가

(Student) -  
 ( )  
 PDE5 ob/ob 가

1 5 PDE5

[ 4]

	(mg/dl)
	- 9 ± 22
PDE5 A - 10mg/kg	- 115 ± 34*
PDE5 A - 50mg/kg	- 105 ± 25*
PDE5 B - 25mg/kg	- 97 ± 32*
PDE5 A: 3 - 5 - [5 - (4 - 1 - ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - PDE5 B: 5 - (2 - 5 - ) - 1 - - 3 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 -	

1 ± .

\* p &lt; 0.05 .

2 ob/ob PDE5 A B cGMP

[ 5]

	cGMP (mg/dl)	(mg/dl)
	9.8 ± 0.5	178 ± 16
PDE5 A - 10mg/kg	48.3 ± 19.0 ^	163 ± 10
PDE5 B - 25mg/kg	30.7 ± 3.3 **	143 ± 7 ^

2 ± . ^ p < 0.1, \* p < 0.05,  
 \*\* p < 0.01 .

3 5 PDE5

[ 6]

	(mg/dl)
	25 ± 25
PDE5 C - 9mg/kg	- 27 ± 34
PDE5 C - 22mg/kg	- 15 ± 27
PDE5 C - 45mg/kg	- 36 ± 22 ^
PDE5 C:	

3 ± .

^ p &lt; 0.1 .

4 PDE5 C ob/ob



[ 7]

	(mg/dl)
	204 ± 13
PDE5 C - 9mg/kg	163 ± 14*
PDE5 C - 22mg/kg	212 ± 20
PDE5 C - 45mg/kg	151 ± 10**

4 ± . \*p< 0.05, \*\* p< 0.01

, - ob/ob PDE5 가 IRS

, PDE5 가 IRS

, 가 , 2 ,

A1c .

, PDE5 가 IRS

, IRS ( : ) IRS ( )

IRS - ob/ob PDE5 가 5

IRS

1

28

1

10mg, 25mg 50mg .

가 .

5 6 .

5 IRS

(CAD)/ (IHD) 가 가

, CAD/IHD 가

[ 8]

IRS			
( )	40	74	114
(BMI > 26)	26	47	73
	10	12	22
(h/o , , MI, , )	8	5	13
	0	2	02

BMI -

6

IRS

[ 9]

1	114	T
2	80	73(T+O); 4(T+H); 3(T+I)
3	24	6(T+O+I); 14(T+O+H); 2(T+I+H); 2(T+O+U)
4	4	T+O+I+H
T= 가 ( ), O= , H= , I=CAD/IHD, U+		

가

19.9mg/dl (mg/dl) 100.3, 67.3 23.9 10mg, 25mg 50mg 255, 213 191 (mg/dl) 185mg/dl 40, 31 12% 10.7%

(p=

0.0457).

HDL

(p=0.0539).

IRS

IRS

cGMP PDE5

가 ( ).

2

가 ( , ) (HbA1c) (HbA1<sub>c</sub>)  
 TM ) 2 (

IRS

2 GMP PDE5 ( ), 2 가 c

2 IGT cGMP PDE5 ,  
 .  
 ,  
 , IRS  
 , IRS PDE5 - 가 .  
 .  
 , IRS, IR, 2 , (IGT), / ,  
 ( , 가 ,  
 cGMP PDE5 , ,  
 (16), (40), (41), (42), (50), (52), (53) / (54), , ,  
 , LY3  
 33531, CS011, PPAR - / CP - 470711 1 ).  
 , ( ) ,  
 , IRS IRS . ,  
 PDE5 IRS .

(57)

1.

(dyslipidemia); ; 2 , (IGT) 가 ; /  
 ; ; ; 2 cGMP PDE5 .

2.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 , ; ; / ;  
 ; ; 1 .

3.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 , ; ; / ;  
 ; ; 2 .

4.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 , ; ; / ;  
 ; ; 3 .

5.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 , ; ; / ;  
 ; ; 4 .

6.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 , ; ; / ;  
 ; ; 5 .

7.

1 ,  
 2 (IGT), , .

8.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 ; ; ; / ;  
 ; ; 3 .

9.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 ; ; ; / ;  
 ; ; 4 .

10.

1 ,  
 2 , (IGT) 가 ; ; ; / ;  
 ; ; 5 .

11.

1 ,  
 , , 2 (IGT) .

12.

1 11 ,

cGMP PDE5 가 (sildenafil), 5 - (2 - 5 - ) - 1 - - 3 - n -  
 - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 -  
 n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [  
 5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 -  
 - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 - - 3 -  
 ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , (6R,1  
 2aR) - 2,3,6,7,12,12a - - 2 - - 6 - (3,4 - ) - [2',1':6,1] [3,4 - b]  
 - 1,4 - , 2 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - - 1 - ) - ] - 5 - - 7 - - 3H -  
 [5,1 - f] [1,2,4] - 4 - 1 - [[3 - (3,4 - - 5 - - 4 - - 7 - [5,1 - f] -  
 - - 2 - ) - 4 - ] ] - 4 - , 가 , , ,  
 , .

13.

1 12 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 -  
 - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - (5 - - 2 - - 3 -  
 ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 -  
 .

14.

cGMP PDE5 가 , 5 - (2 - 5 - ) - 1 - - 3 - n - - 1,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - n -  
 ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 -  
 - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H -  
 [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 -  
 ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 - - 3 - ) - 3 -  
 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , (6R,12aR) - 2,3,6,  
 7,12,12a - - 2 - - 6 - (3,4 - ) - [2',1':6,1] [3,4 - b] - 1,4 - ,  
 2 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - - 1 - ) - ] - 5 - - 7 - - 3H - [5,1 - f] [1,2,  
 4] - 4 - 1 - [[3 - (3,4 - - 5 - - 4 - - 7 - [5,1 - f] - - 2  
 - ) - 4 - ] ] - 4 - , 가 , , , ,  
 , 2 (IGT),  
 , cGMP PDE5  
 .

15.

14 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 - ] - 3 -  
 - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - (5 - - 2 - - 3 -  
 ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 -  
 .

16.

14 ,

cGMP PDE5 가 .

17.

2 , (IGT) 가 , ; ; / ;  
 ; ; 1 , .

18.

2 , (IGT) 가 ; ; ;  
 , .

19.

2 , (IGT) 가 ; ; ;  
 , .

20.

cGMP PDE5 , 가 ,  
 , .

21.

cGMP PDE5 , 가 , 1  
 , , .

22.

cGMP PDE5 , 가 , 1  
 , 5 , .

23.

cGMP PDE5 , 가 , 1  
 5 , .

24.

1 ; 1 AMP - ; 1 ;

; 1 PPAR - ; 1 PPAR - ; 1 PPAR - /PPAR -  
 ; 1 ; 1 ; 1 ; 1 ;  
 1 1 가 cGMP PDE5  
 , .

25.

2 , cGMP PDE5  
 .

26.

25 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - ( 2 - - 5 - ) - 1 - - 3  
 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 -  
 ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 -  
 - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
 ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 -  
 - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,  
 가 , , , .

27.

26 27 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - )  
 - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - (5 -  
 - 2 - - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d]  
 - 7 - .

28.

cGMP PDE5 가 , 5 - ( 2 - - 5 - ) - 1 - - 3  
 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 -  
 ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 -  
 - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
 ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 -  
 - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,  
 가 , , , , 2  
 , cGMP PDE5  
 .

29.

28 ,

cGMP PDE5 가 .

30.

2 , , 가 .

31.

2 , .

32.

2 , .

33.

, 가 ,  
2 .

34.

, 가 , 1 ,  
, 2 .

35.

, 가 , 1 ,  
5 , 2 .

36.

, 가 , 1  
5 , 2 .

37.

1 ; 1 PPAR - ; 1 AMP - ; 1 ;  
; 1 ; 1 PPAR - ; 1 PPAR - /PPAR - ;  
; 1 ; 1 ; 1 ;  
1 가  
, 2 .



38.

(IGT) ,

cGMP PDE

5

39.

38 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3  
 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 -  
 ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 -  
 - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
 ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 -  
 - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,  
 가 , , , .

40.

38 39 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - )  
 - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - (5 -  
 - 2 - - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d]  
 - 7 - .

41.

cGMP PDE5 가 , 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3  
 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 -  
 ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 -  
 - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
 ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 -  
 - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,  
 가 , , , ,  
 IGT) , cGMP PDE5  
 .

42.

41 ,

cGMP PDE5 가 .

43.

(IGT) , , 가

44.

(IGT) , .

45.

(IGT) , .

46.

, 가 ,  
(IGT) .

47.

1 ; 1 PPAR - ; 1 AMP - ; 1 ;  
; 1 ; 1 PPAR - ; 1 ; 1 PPAR - /PPAR - ;  
1 ; 1 ; 1 가 ; 1 ;  
1 , 1 (IGT) .

48.

(IR) , cGMP PDE5 .

49.

48 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3  
- n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 -  
) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 -  
- 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
- 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 -  
- 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,  
가 , , , .

50.

48 49 ,

cGMP PDE5 가 , 5 - (2 - - 5 - (4 - - 1 - )  
 - 3 - ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - 5 - (5 -  
 - 2 - - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d]  
 - 7 - .

51.

cGMP PDE5 가 , 5 - (2 - - 5 - ) - 1 - - 3  
 - n - - 1,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 - - 5 - [5 - (4 - - 1 -  
 ) - 2 - n - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 3 -  
 - 5 - [5 - (4 - - 1 - ) - 2 - (2 - ) - 3 - ] - 2 - ( - 2 - ) - 2,6 -  
 - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 - ) - 3 -  
 ] - 3 - - 2 - (2 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - , 5 - (5 - - 2 -  
 - 3 - ) - 3 - - 2 - (1 - - 3 - ) - 2,6 - - 7H - [4,3 - d] - 7 - ,  
 가 , , , ,  
 IR) , cGMP PDE5 (

52.

51 ,

cGMP PDE5 가 .

53.

(IR) , , 가

54.

(IR) , .

55.

(IR) , .

56.

, 가 ,  
 (IR) .

57.

1 ; 1 AMP - ; 1 ;  
; 1 PPAR - ; 1 PPAR - ; 1 PPAR - /PPAR -  
; 1 ; 1 ; 1 ;  
1 1 가  
, (IR) .

58.

1 ; 1 AMP - ; 1 ;  
; 1 PPAR - ; 1 PPAR - ; 1 PPAR - /PPAR - ;  
; 1 ; 1 ; 1 ;  
1 1 가 cGMP PDE5  
,

59.

	(Metformin),	(Rezulin),	(Avandia),	(Actos),	(Glipizide),
PPAR - E5	/	CP - 470711	1	가	, LY333531, CS011, cGMP PD

60.

$\frac{1}{2}$  ;  $\frac{1}{2}$  ; 2 , (IGT) 가 ; / ;  
 ; ; 2 cGMP PDE5 .

61.

[illegible]

62.

1	32	,	38		45	,	48		55		60
33	37	,	46	,	47	,	56		59		61

63.

1 19 , 25 32 , 38 45 , 48 55 60  
 ,  
cGMP PDE5 가 PDE5 100nM IC<sub>50</sub> , 100 PDE3 PDE5  
 .