

(19) (KR)
(12) (A)

(51) . Int. Cl. 7 (11) 2003 - 0023747
A61K 31/505 (43) 2003 03 19

(21) 10 - 2003 - 7001961
(22) 2003 02 10
2003 02 10
(86) PCT/IB2001/01428 (87) WO 2002/13798
(86) 2001 08 06 (87) 2002 02 21

EA

, , , , , , , , ,

OR ORT . , , , , , , , ,

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)

1

(54)

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

afil) cGMP PDE5 cGMP PDE5 , (sildenafil)

2 (IGT) 2 가 , . / , , 2 " 가 , 1 " , " 가 2 . . " X" " "

가 (IR) (:) , IRS (,) ,

가 / , / / , / / IRS

1. ();

2. (IGT) 2 (DM);

3. , ();

4.

5. () 가 가);

6.

()

가	가	가	가	가
가	가	가	()	가
가	가	1994	20 47	, IRS
가	100,000	5	(1997). 2000	23%가
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

(NO)

가

)

- () 가 .) cGMP 가 (GLUT4 . , (D.A. Fryburg) ()
 E.M. Gibbs) [Diabetes, 46, pp.1915 - 1919, 1997]

cGMP 가
가

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

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

PDE5 , / / (/) IRS (,)

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

NO - cGMP (GLUT - 4)

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 GMP
cGMP PDE5 , (NO) cGMP 가 .
,

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

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

cGMP PDE5

cGMP PDE5i가

PDE5i

cGMP PDE5i

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 -) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 99/54333);

1 - [6 - - 5 - [3 - - 6,7 - - 2 - (2 -) - 7 - - 2H - [4,3 - d] - 5 -) - 1 -) - 3 -] - 2 - (1 - 8);

5 - [2 - - 5 - (4 - - 1 -) - 3 -] - 2 - (1 - - 4 -) - 2,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 - (WO 01/27113 15);

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

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

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

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

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

, 2 , , (IGT) 가 ; ; ;
1 ; ; ; .

가 , 2 , , (IGT) 가 ; ; ;
가 .

가

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

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 , , , , ,
 , , , , , ,
 , cGMP PDE5 100nM (50nM) PDE5 IC 50 ,

, 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 -
).

), 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 2 , IGT IR

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

, 2, IGT, IR, 가

cGMP PDE5 IC₅₀ PDE5

(S.A. Ballard) [Journal of Urology, vol. 159, pages 2164 - 2171, 1998] ()

	100nM	IC ₅₀	PDE3	100	PDE5
,					
,	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

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

PDE5, 2 (IGT);
cGMP

가 cGMP PDE5i , 가

HPMC

, , , , ,
, cGMP PDE5i

가

(/)

(fumed)
FDDF

가

(FDDF)

pH 3 9)

cGMP PDE5i

cGMP PDE5

(1

5 , 5 ,

10

1

5

500mg(1

)

)

()

1

1

2 , IGT

cGMP PDE5i

1 2 5 250mg
가 , ,

가

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

1

[1]

2

[2]

650mg 가

3

[3]

" (puff)" 가
1 50mg 1 1 50mg ,
1 .

cGMP PDE5i

(puff)" 가

1

50mg

cGMP PDE5i

cGMP PDE5i

pH

pH

cGMP PDE5i

cGMP PDE5i

가

가

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

), . , (,)
cGMP PDE5 1 가
가 :
[
WO - 00033825 / 2000 3 14 US 6,037,346
E₁, E₀, 13,14 - E₁, E₂,
, PGA₁, 19 - - PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19 - , PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF
- PGA₂, 19 - - PGB₂,
, , , , , , ,
];
- - [1998 6
PCT WO 99/30697(-)
, 1 - (:) 2 - , 1 -
(: , , , (2 -), , , , , ,
, , , , , , , , , , , ,
SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053, SL 89.0591, , , , , , ,
000 3 14) 2 - (: , , , , , ,
390 , 4,026,894 , 3,511,836 , 4,315,007 , 3,527,761 , 3,997,666 , 2,50
, 4,703,063 , 3,381,009 , 4,252,721 2,599,000 (: , , ,
- 2 - (: , , ,
); 1:

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 - ,
 $\text{BaCl}_2 \text{ 가 }];$

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

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

11) NO - 1 (: L -);

12) 1 (:);

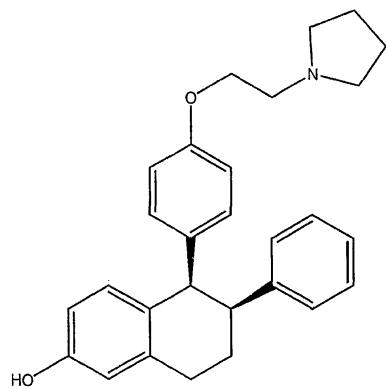
13) - 1

14) 1 (. . . (. . . / (Lipitor) - . . .))

16) 1 (: (Avandia) (Actos)) (:

17) 1. $\left(\frac{1}{2}x^2 - 3x + 5 \right)$ 2. $\left(\frac{1}{3}x^3 - 2x^2 + 4x - 1 \right)$

((-) - 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 IC₅₀ PDE2 ;
- 24) 1 NPY(Y) , NPY1 NPY5 , NPY (NPY Y1 NPY
 100nM , 50nM IC₅₀ EP - A - 1097718);
 Y5) (NPY, NPY1);
- 25) 1 VPAC (VIP), VIP (1 VIP VPAC1,
 PACAP(VIP 가 (: Ro - 125 - 1553) VIP , VIP 1 - VIP (:
 : (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),
 (Ellestest), (Solo), (Estring), (Eastraderm) TTS, (Matrix),
 (Dermestril), (Premphase), (Preempro), (Prempak), (Prem
 ique), (Estratest), HS, (Tibolone));
- 30) 1 , / (: , GW - 320659);

54) 1 (: ,);
 55) 1 ;
 56) 1 NEP (NEP 가 EC 3.4.24.11 , NEP NEP 가 EC 3.4.24.11
 EC 3.4.24.11 , 100nM IC₅₀)(: ,)(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 - (- 1 -
 - 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 - , , , , ,
 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
 , Log D_{7.4} - 2
 +4, - 1 + 3 Log D_{7.4} . log D [J. Pharm. Pharmacol. 42, 144, 1990
]

Caco - 2 (: p -) $2 \times 10^{-6} \text{ cm}^{-1}$, Caco - 2
 $5 \times 10^6 \text{ cm}^{-1}$ Caco - 2 Caco - 2 [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

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

PDE5

(PDE)

PDE , , ,
(W.J. Thompson) (M.M. Appleman)
([Biochem., 10, 311, 1971]). , cGMP - PDE(PDE5) cGMP - cAMP PDE(PD
E3) , ; cGMP - ; cGMP - PDE(PDE2)
; ; / (Ca/CAM) - PDE(PDE1)
; cAMP - PDE(PDE4) ; PDE(PDE6)
.

" " ([Biochem., 18, 5228, 1979]) , TRKQ
 7090/7100 (Amersham plc) AMP/GMP
 . , PDE IC_{50} K_i
 (3:1 1/3 K_m $[^3H]$ - cGMP cAMP
 . (20mM Tris - HCl(pH 7.4), 5mM MgCl₂, 1mg
 /Ml) 100 μ l , 30 30 60
 30% 50 μ l SPA (PDE9 PDE11
 3mM) 20
 , 30 , (TopCount) ((100%) (%)
 (Packard)) , (Fit Curve) , (Microsoft Excel extension)
 ,
 IC_{50}

[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
 (Purina)) 5 , D11 (가 가)

1 (retro - orbital) 가

5 PDE5

3

PDE5

5

5

가

8:00 . 3 , 25 μ l
 (Denville Scientific) 0.025% , 가 -
 100 μ l 가 .
 12(Beckman Microfuge 12) 2 가
 , 1M ℓ ,
 (Becton - Dickinson Microtainer)
 1.5M ℓ (Eppendorf) 5
 0 - 8

(Abbott) (Alcyon Clinical Chemistry Analyzer)
 (Abbott Laboratories)
 () (Biotrak)
 cGMP ALPCO() 가 .
 (Mercodia ELISA Insulin kit) 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 - 7H - [4,3 - d] - 7 - 1,6 - 7H - [4,3 - d] - 7 -	PDE5 B: 5 - (2 - 5 - 7 -] - 2 - (- 2 -) - 2,6 -) - 1 - - 3 - n -

1 ±

* p < 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 < 0.01

^ p < 0.1, * p < 0.05,

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 < 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

A1c

PDE5

가

)

IRS

(

IRS

ob/ob

PDE5

가 5

가

1

28

1

10mg, 25mg 50mg

가

가

5 6

5 IRS

(CAD)/
, CAD/IHD(IHD)
가

가

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 185mg/dl (mg/dl) 40, 31 10.7% 12%

0.0457).

HDL

(p=0.0539).

IRS

(p=

IRS

cGMP PDE5

가 ().

2

가

(,)

(HbA1c)

)

(HbA1c)

(

TM)

2

IRS

2
GMP PDE5
2

),

2

가

c

2 IGT cGMP PDE5

, IRS PDE5 IRS 가

cGMP PDE5 (16), (40), (41), (42), (50), (52), (53) / (54), 33531, CS011, PPAR - / CP - 470711 1).

, () ,

IRS IRS

PDE5 IRS

(57)

(dyslipidemia); ; 2 , (IGT)
; ; 2
cGMP PDE5

2.

3.

4.

5.

1 ,
 2 , (IGT) 4 가 , ; ; / ; ;

6.

1 ,
 2 , (IGT) 5 가 , ; ; / ; ;

7.

1 ,
 2 (IGT), ,

8.

1 ,
 2 , (IGT) 3 가 ; ; ; / ; ;

9.

1 ,
 2 , (IGT) 4 가 ; ; ; / ; ;

10.

1 ,
 2 , (IGT) 5 가 ; ; ; / ; ;

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 - , 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 ; 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 , , , , , , ,
 , , , , , , ,
 cGMP PDE5

29.

28

cGMP PDE5 가

30.

2

가

31.

2

32.

2

33.

2 가 ,

34.

, 가 , 1 ,
, , 2

35.

5 , 가 , 1 ,
, , 2

36.

5 , 가 , 1
, , , 2

37.

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

38.

(IGT) , cGMP PDE

39.

38

40.

38

39

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

41.

42.

41

cGMP PDE5 가

43.

44.

(IGT), ,

45.

(IGT) ,

46.

가
(IGT) .

47.

48.

(IR) , cGMP PDE5

49.

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.

52.

51

1

cGMP PDE5 가

53.

54.

(IR)

55.

(1R)

56

가 (IR)

57

58.

59.

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

60.

; ; 2 , (IGT) 가 ; / ; ; 2 , cGMP PDE5

61

37 . 47 57

, , , , , , , , LY333531, CS011, PPAR - / CP - 470711 1
가 cGMP PDE5 , 가

62.

$$\begin{array}{ccccccccc}
 1 & & 32 & , & 38 & & 45 & , & 48 \\
 33 & & 37 & , & 46 & , & 47 & , & 56
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{ccccc}
 55 & & 59 & & 61
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{ccccc}
 60 & & & &
 \end{array}$$

63.

1 19 , 25 32 , 38 45 , 48 55 60
,

cGMP PDE5 가 PDE5 100nM IC₅₀ , 100 PDE3 PDE5

.