

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506009

(P2004-506009A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 115 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-518944 (P2002-518944)	(71) 出願人	593141953
(86) (22) 出願日	平成13年8月6日 (2001.8.6)		ファイザー・インク
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月12日 (2003.2.12)		アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2001/001428		ヨーク・イースト・42nd・ストリート
(87) 国際公開番号	W02002/013798		・235
(87) 国際公開日	平成14年2月21日 (2002.2.21)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	60/224, 928		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成12年8月11日 (2000.8.11)	(74) 代理人	100092624
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鶴田 準一
(31) 優先権主張番号	0030649.8	(74) 代理人	100108903
(32) 優先日	平成12年12月15日 (2000.12.15)		弁理士 中村 和広
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)	(74) 代理人	100082898
(31) 優先権主張番号	60/266, 083		弁理士 西山 雅也
(32) 優先日	平成13年2月2日 (2001.2.2)	(74) 代理人	100081330
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 樋口 外治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インスリン抵抗性症候群の治療

## (57) 【要約】

インスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用であって、ここで上記インスリン抵抗性症候群は2以上の：脂肪欠損血症；高血圧；真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴；尿酸過剰血症及びノ又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の患者における併発する存在を意味し、前記使用は単一で又は上記インスリン抵抗性症候群又は上記インスリン抵抗性症候群の個人的局面を治療する他の剤と共に起こりうる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

インスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用であって、ここでインスリン抵抗性症候群は、2 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）又は糖尿病の家族歴；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の、患者における併発する存在を意味する、前記使用。

## 【請求項 2】

上記患者は真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 1 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。 10

## 【請求項 3】

上記患者は真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 2 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 4】

上記患者は真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 3 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。 20

## 【請求項 5】

上記患者は真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 4 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 6】

上記患者は真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 5 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 7】

上記患者は真性 2 型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性及び脂肪欠損血症及び高血圧及び体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。 30

## 【請求項 8】

上記患者は 3 以上の：真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）又は糖尿病の家族歴を有すること；脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 9】

上記患者は 4 以上の：真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）又は糖尿病の家族歴を有すること；脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 10】

上記患者は 5 以上の：真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）又は糖尿病の家族歴を有すること；脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。 40

## 【請求項 11】

上記患者は脂肪欠損血症、高血圧、真性 2 型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性（I G T）及び体幹の肥満を有する、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 12】

上記選択的 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチル 50

ピペラジン - 1 - イルスルフォニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 2 - (ピリジン  
 - 2 - イル)メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7  
 - オン、3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) - 2  
 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - (ピリジン - 2 - イル)メチル  
 - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、5 - [2 -  
 エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル)ピリジン - 3 - イル]  
 - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4,  
 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル)  
 - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラ  
 ザロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、(6 R、12 a R) - 2, 3, 6, 7, 12 10  
 , 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピ  
 ラジノ[2', 1' : 6, 1]ピリド[3, 4 - b]インドール - 1, 4 - ジオン; 2 -  
 [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルフォニル) - フェ  
 ニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ[5, 1 - f][1, 2, 4]トリ  
 アジン - 4 - オン及び 1 - [[3 - (3, 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 -  
 プロピルイミダゾロ[5, 1 - f] - アズ - トリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニ  
 ル]スルフォニル] - 4 - エチルピペルジン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物  
 、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、請求項 1 ~ 11 のいずれか  
 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 13】

上記選択的 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - [2 - エトキシ - 5 - (4  
 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル)ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 -  
 (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン  
 - 7 - オン又は 5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2  
 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 - d]  
 ]ピリミジン - 7 - オンから選ばれる、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 14】

インスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、  
 選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用であって、ここで、上記イン  
 スリン抵抗性症候群は脂肪欠損血症及び高血圧及び真性 2 型糖尿病又は障害のあるグルコ  
 ース耐性 (I G T)、及び体幹の肥満の患者における併発する存在を意味し、及び、上記  
 選択的 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - (2 - エトキシ - 5 - モルフォ  
 リノアセチルフェニル) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピ  
 ラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペ  
 ラジン - 1 - イルスルフォニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 2 - (ピリジン - 2  
 - イル)メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン  
 、3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) - 2 - (2  
 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - (ピリジン - 2 - イル)メチル - 2  
 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、5 - [2 - エト  
 キシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル)ピリジン - 3 - イル] - 3  
 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ[4, 3 -  
 d]ピリミジン - 7 - オン、5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3  
 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ  
 [4, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、(6 R、12 a R) - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a  
 - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジ  
 ノ[2', 1' : 6, 1]ピリド[3, 4 - b]インドール - 1, 4 - ジオン; 2 - [2  
 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルフォニル) - フェ  
 ニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ[5, 1 - f][1, 2, 4]トリアジ  
 ン - 4 - オン及び 1 - [[3 - (3, 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロ  
 ピルイミダゾロ[5, 1 - f] - アズ - トリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニル] 50

スルフォニル] - 4 - エチルピペルジン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像又は医薬組成物である、前記使用。

【請求項 15】

上記選択的 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンから選ばれる、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

上記選択的 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィルである、請求項 14 に記載の使用。

10

【請求項 17】

真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 1 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者における、インスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製におけるシルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 18】

真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴；脂肪欠損血症；高血圧；及び体幹の肥満を有する患者におけるインスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製におけるシルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

20

【請求項 19】

真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴；脂肪欠損血症；高血圧；及び体幹の肥満を有する患者におけるインスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製において示される他の剤と共の、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 20】

前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法。

30

【請求項 21】

前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法であって、前記投与は日々の用量を含む、及び前記用量は単一の、複数の又は別々の用量の形態でありうる、治療方法。

【請求項 22】

前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法であって、前記投与は 5 日以上の日々の用量を含み、前記日々の用量は単一の、複数の又は別々の用量の形態でありうる、治療方法。

40

【請求項 23】

前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法であって、前記投与は 5 日以上連続した用量を含み、前記連続した用量は単一の又は複数の連続した放出用量の形態でありうる、治療方法。

【請求項 24】

1 以上の：タンパク質キナーゼ阻害剤；及び又は 1 以上の活性化剤又は A M P 活性化タンパク質キナーゼ；及び / 又は 1 以上の体重減少剤；及び / 又はインスリン；及び / 又は 1

50

以上の P P A R - ガンマアゴニスト ; 及び / 又は 1 以上の P P A R - アルファアゴニスト ; 及び / 又は 1 以上の 2 重 P P A R - アルファ / P P A R - ガンマアゴニスト ; 1 以上のソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤 ; 1 以上のアルドース還元酵素阻害剤 ; 1 以上のインスリン増感剤 ; 1 以上の低血糖剤から選ばれる、1 以上のさらなる成分と共に、前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法。

【請求項 2 5】

真性 2 型糖尿病の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用。

【請求項 2 6】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリジン - 7 - オン、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンから選ばれる、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

上記 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像又は医薬組成物から選ばれる、真性 2 型糖尿病の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、ピラゾロピリミドン選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用。

【請求項 2 9】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィルである、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

真性 2 型糖尿病の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、シルデナフィル又はその医薬として許容される塩若しくは医薬組成物の使用。

【請求項 31】

真性 2 型糖尿病の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 32】

真性 2 型糖尿病の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製において示される他の剤を伴う、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。 10

【請求項 33】

前記哺乳類に有効な量のシルデナフィル又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類における真性 2 型糖尿病の治療方法。

【請求項 34】

前記哺乳類に有効な量のシルデナフィル又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類における真性 2 型糖尿病の治療方法であって、前記投与は日々の用量を含む、及び前記用量は単一の、複数の又は別々の用量の形態でありうる、治療方法。

【請求項 35】

前記哺乳類に有効な量のシルデナフィル又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類における真性 2 型糖尿病の治療方法であって、前記投与は 5 日以上の日々の用量を含み、前記日々の用量は単一の、複数の又は別々の用量の形態でありうる、治療方法。 20

【請求項 36】

前記哺乳類に有効な量のシルデナフィル又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類における真性 2 型糖尿病の治療方法であって、前記投与は 5 日以上連続した用量を含み、前記連続した用量は単一の又は複数の連続した放出用量の形態でありうる、治療方法。

【請求項 37】

1 以上の：タンパク質キナーゼ阻害剤；及び又は 1 以上の活性化剤又は A M P 活性化タンパク質キナーゼ；及び／又は 1 以上の体重減少剤；及び／又はインスリン；及び／又は 1 以上の P P A R - ガンマアゴニスト；及び／又は 1 以上の P P A R - アルファアゴニスト；及び／又は 1 以上の二重 P P A R - アルファ / P P A R - ガンマアゴニスト；1 以上のソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤；1 以上のアルドース還元酵素阻害剤；1 以上のインスリン増感剤；1 以上の低血糖剤から選ばれる、1 以上のさらなる成分と共に、前記哺乳類に有効な量のシルデナフィルを投与することを含む、哺乳類における真性 2 型糖尿病の治療方法。 30

【請求項 38】

障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用。 40

【請求項 39】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジ 50

ン - 2 - イル)メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリジン - 7 - オン、 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、請求項 38 に記載の使用。

【請求項 40】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンから選ばれる、請求項 38 又は 39 に記載の使用。

10

【請求項 41】

上記 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、 5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、 3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、 3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、ピラゾロピリミドン選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用。

20

30

【請求項 42】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィルである、請求項 41 に記載の使用。

【請求項 43】

障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、シルデナフィル又はその医薬として許容される塩若しくは医薬組成物の使用。

40

【請求項 44】

障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 45】

障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製において示される他の剤を伴う、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 46】

前記哺乳類に有効な量のシルデナフィル又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類における障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療方法。

50

## 【請求項 47】

1 以上の：タンパク質キナーゼ阻害剤；及び又は 1 以上の活性化剤又は A M P 活性化タンパク質キナーゼ；及び／又は 1 以上の体重減少剤；及び／又はインスリン；及び／又は 1 以上の P P A R - ガンマアゴニスト；及び／又は 1 以上の P P A R - アルファアゴニスト；及び／又は 1 以上の二重 P P A R - アルファ / P P A R - ガンマアゴニスト；1 以上のソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤；1 以上のアルドース還元酵素阻害剤；1 以上のインスリン増感剤；1 以上の低血糖剤から選ばれる、1 以上のさらなる成分と共に、前記哺乳類に有効な量のシルデナフィルを投与することを含む、哺乳類における障害のあるグルコース耐性（I G T）の治療方法。

## 【請求項 48】

インスリン抵抗性（I R）の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用。

10

## 【請求項 49】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、請求項 48 に記載の使用。

20

## 【請求項 50】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンから選ばれる、請求項 48 又は 49 に記載の使用。

30

## 【請求項 51】

上記 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はその医薬として許容される塩、溶媒和物、プロド

40

50



ラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、インスリン抵抗性（IR）の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、ピラゾロピリミドン選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用。

【請求項 5 2】

上記選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィルである、請求項 5 1 に記載の使用。

【請求項 5 3】

インスリン抵抗性（IR）の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、シルデナフィル又はその医薬として許容される塩若しくは医薬組成物の使用。

【請求項 5 4】

インスリン抵抗性（IR）の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 5 5】

インスリン抵抗性（IR）の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製において示される他の剤を伴う、シルデナフィル又はその医薬組成物の使用。

【請求項 5 6】

前記哺乳類に有効な量のシルデナフィル又はその医薬として許容される塩、溶媒和物若しくは組成物を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性（IR）の治療方法。

【請求項 5 7】

1 以上の：タンパク質キナーゼ阻害剤；及び又は 1 以上の活性化剤又は A M P 活性化タンパク質キナーゼ；及び／又は 1 以上の体重減少剤；及び／又はインスリン；及び／又は 1 以上の P P A R - ガンマアゴニスト；及び／又は 1 以上の P P A R - アルファアゴニスト；及び／又は 1 以上の二重 P P A R - アルファ / P P A R - ガンマアゴニスト；1 以上のソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤；1 以上のアルドース還元酵素阻害剤；1 以上のインスリン増感剤；1 以上の低血糖剤から選ばれる、1 以上のさらなる成分と共に、前記哺乳類に有効な量のシルデナフィルを投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性（IR）の治療方法。

【請求項 5 8】

1 以上の：タンパク質キナーゼ阻害剤；及び又は 1 以上の活性化剤又は A M P 活性化タンパク質キナーゼ；及び／又は 1 以上の体重減少剤；及び／又はインスリン；及び／又は 1 以上の P P A R - ガンマアゴニスト；及び／又は 1 以上の P P A R - アルファアゴニスト；及び／又は 1 以上の二重 P P A R - アルファ / P P A R - ガンマアゴニスト；1 以上のソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤；1 以上のアルドース還元酵素阻害剤；1 以上のインスリン増感剤；1 以上の低血糖剤から選ばれる、1 以上のさらなる成分と共に、前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤を投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法。

【請求項 5 9】

1 以上の：体重減少剤、スルフォニル尿素、インスリン、R e z u l i n、A v a n d i a、A c t o s、G l i p i z i d e、M e t f o r m i n、A c a r b o s e、ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、ファルグリタザール、L Y 3 3 3 5 3 1、C S 0 1 1、P P A R - アルファアゴニスト、及び／又は C P - 4 7 0 7 1 1 から選ばれる、1 以上のさらなる成分と共に、前記哺乳類に有効な量の選択的 c G M P P D E 5 阻害剤、好ましくはピラゾロピリミジノン、特にシルデナフィルを投与することを含む、哺乳類におけるインスリン抵抗性症候群の治療方法。

【請求項 6 0】

インスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的 c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用であって、ここで、上記インスリン抵抗性症候群は 2 以上の脂肪欠損血症；高血圧；真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（IGT）又は糖尿病の家族歴；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の

10

20

30

40

50

状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の多原発生の患者における併発する存在を意味する、前記使用。

【請求項 6 1】

前記方法は、1以上の体重減少剤、スルフォニル尿素、インスリン、Rezulin、Avandia、Actos、Glipizide、Metformin、Acarbose、ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、ファルグリタザール、LY333531、CS011、PPAR-アルファアゴニスト、及び/又はCP-470711から選ばれる1以上のさらなる成分と共に、上記処置を必要とする哺乳類に有効な量の選択的ピラゾロピリミジノンcGMP PDE5阻害剤、特にシルデナフィルを投与することを含む、請求項37、47又は57のいずれか1項に記載の治療方法。

10

【請求項 6 2】

前記使用又は治療方法は経口投与を介して影響される、請求項1～32、38～45、48～55又は60のいずれか1項に記載の使用又は請求項33～37、46、47、56～59又は61のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 3】

上記cGMP PDE5阻害剤は100nM未満のPDE5に対するIC<sub>50</sub>及び100超のPDE3に対するPDE5の選択率を有する、前記請求項のいずれか1項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

本発明は選択的cGMP PDE5阻害剤の使用に、及び特に、インスリン抵抗性症候群の治療のための化合物シルデナフィルの如き、選択的cGMP PDE5阻害剤化合物に関する。

【0002】

本明細書中で定義されるとき、インスリン抵抗性症候群は2以上の：脂肪欠損血症、高血圧、真性2型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性（IGT）又は真性2型糖尿病の家族歴、尿酸過剰血症及び/又は痛風、血液凝固前の状態、アテローム性動脈硬化症、体幹の肥満の患者における併発する存在を意味する。本明細書中で定義されるとき真性2型糖尿病の家族歴は真性2型糖尿病を有する一親等、兄弟姉妹、親又は祖父母を有することを意味する。生物医学の文献中では「シンドロームX」及び「代謝症候群」としても知られる、インスリン抵抗性症候群の中心には、インスリンの活動に対する組織の耐性の共通の特徴がある。このインスリンに対する障害のある生物学的応答はインスリンの代謝及び血管効果の両方においてあらわれうる。（妖精症の如き）絶対的な遺伝子がインスリン抵抗性の原因として同定された、インスリン抵抗性（IR）の単一遺伝子性症候群があるが、これらは比較的稀である。対照的に、より通常のIRSのあらわれは（特に腹部の）肥満に関連し、そして多遺伝子性であるように見える。

30

【0003】

上記インスリン抵抗性症候群を有する多くの個人におけるインスリン抵抗性に対する初期の適応的な応答は補償の高インスリン血症を生み出す。上記インスリン抵抗性症候群を有する患者は段々とインスリン抵抗性になるので、彼らは、血圧、及び/又は増大した血清グルコース、及び/又はコレステロール及び/又はトリグリセリド、及び/又は尿酸、及び/又は血液凝固を増大させる因子の値を含む、臨床的パラメータにおける変化する変化の程度を示す。これらの臨床的パラメータが十分に変化したとき、IRSを有する患者はよく認識された臨床的状态又は診断を特異にあらわしうる。これらの状態は：

40

【0004】

- 1．高血圧（高い血液の圧）；
- 2．障害のあるグルコース耐性（IGT）又は真性2型糖尿病（DM）；
- 3．高脂肪血症又は脂肪欠損血症、特に（非限定的に）高トリグリセリド血症；
- 4．尿酸過剰血症又は痛風；
- 5．（特に、血管内の、異常な、増大した、血塊を形成する傾向として定義される）凝固

50

能亢進；

6．アテローム性動脈硬化症；

を含む。

【0005】

これらの臨床的状態は心血管（冠状動脈の及び脳血管性の）疾患のよく認識された危険因子である。

【0006】

上記症候群に関連する集合的な危険因子の多様性、並びに上記インスリン抵抗性症候群により影響された多くの個人は、彼らが外観上の症状を示しえない及び冠状動脈心疾患の前歴を有しないために、検出され難いことのために、一般大衆における上記インスリン抵抗性症候群の有病率を見積もることは困難である。しかしながら、少なくとも、上記インスリン抵抗性症候群の発展の危険性にある患者人口は肥満、特に体幹の（腹部の）肥満を有する個人を含むと仮定することは可能である。肥満は産業化世界において非常に共通の問題であり、そして上記に挙げた臨床的状態と関連するので、I R Sの有病率は非常に高いようである。この潜在的患者群を考慮するだけでも、上記インスリン抵抗性症候群の合併症の発展の危険性が潜在的にある莫大な人口を形成する。例えば、1994年の米国では、20～74歳の人口の23%が高血圧を有し、それは100,000人口当たり5の死亡の原因であった（1997）。2000年において全世界で糖尿病を有する、見積もられた154,392,000の患者がいるであろう。これらのうち、15,000,000は米国内であり、及び934,000は英国内であろう。1988年について見積もられたWHO領域における両性についての虚血性心疾患のための疾患の負担は51,948,000であり、7,375,000の死亡を伴い、全死亡数の13.7%を構成し、そして死亡スコアにおいて最も高く順位付けされた。1998年について見積もられたWHO領域における両性についての疾患の負担は11,668,000であった。したがって、上記インスリン抵抗性症候群の治療及び上記インスリン抵抗性症候群及びその臨床結果の発展の予防のための有効な及び安全な経口療法への大きな医学的必要性が存在する。

【0007】

インスリンの影響への抵抗性はインスリンの血管効果に対する内皮の減少した生物学的応答においても観察されうる。すなわち、インスリンは少なくとも部分的には一酸化窒素の活動を通して血管の弛緩を促進する。内皮において産出された一酸化窒素はその後血管におけるc G M P産生を刺激し、そしてそれらを弛緩させる又は膨張させる。この血管の開きはより多くの血液を流れさせ、それはより多くの血流が心臓の如き、重要な器官に必要とされるとき、特に重要である。インスリン抵抗性を有する患者の内皮から一酸化窒素（N O）の減少した放出があるということが示されている。この一酸化窒素の減少した放出はインスリンからのみでなく、アセチルコリンの如き、他の重要な血管拡張神経薬からでもある。この、いわゆる「内皮機能障害」は上記インスリン抵抗性症候群に関連する心血管疾患の危険因子に寄与する。インスリンの血管効果は代謝、特に、非必然的限定的に、グルコース代謝を制御するインスリンの効果に寄与すると考えられる。

【0008】

一酸化窒素の血管活動に加えて、N Oは骨格筋によるグルコースの取り込みに直接的な効果を有する。すなわち、i n v i t r oにおけるN O - 供与体物質（ニトロプルシド）での処理又はc G M Pのアナログ処理はグルコース取り込み（G L U T 4グルコース輸送体による輸送）を増大させる。この血管拡張に独立の経路はD i a b e t e s , 46, 1997 p p . 1915 - 1919中のG . J . E t g e n , D . A . F r y b u r g及びE . M . G i b b s中で示され、その内容は本明細書中に援用する。共に考慮すると、一酸化窒素及びc G M Pはインスリンの活動に影響する、仲介する又は真似る直接の組織値及び血管活動を有するであろうということが本明細書中に提案される。

【0009】

内皮による障害のあるN O放出のさらなる効果は：卒中を引き起こしうる、アテローム性

動脈硬化症のプラーク形成における鍵段階である、血管平滑筋細胞（VSMC）の成長、増殖及び移動における増大；血小板凝集及び接着性における増大（血小板へのこれらの影響はcGMP駆動でもある）；脂質過酸化の増大及び血管細胞接着分子（VCAM-1）、細胞内接着分子（ICAM）及びE-セレクトリンを含む細胞接着分子発現の阻害に対する影響を含む。障害のある内皮のNO放出は、腫瘍壊死因子- $\alpha$ の如き、炎症性サイトカインの活動、及び転写活性化核性因子 $\kappa$ Bの減少した活動を通してモノサイト化学誘引物質因子の産生にも影響する。

#### 【0010】

トログリタゾン又はRezulinでの如き、IRS（例えば、肥満）に寄与する因子の治療又はIRSそのものの治療がこれらの臨床的状態の多くを改善する例がある。例えば、食事療法のみ又は体重減少を誘導する薬物療法剤は血圧、血中グルコース及びトリグリセリドを減少させるであろう。インスリン感受性を改善するといわれる剤は血圧、脂質、及び血中グルコースを好ましく変えうる。

10

#### 【0011】

選択的PDE5阻害剤、特にシルデナフィルでの、（上記に定義される）インスリン抵抗性症候群を有する患者の好結果な診断及び治療は血圧及び/又は血糖及び/又は脂質及び/又は尿酸及び/又は血液凝固前因子における臨床的に関連のある改善をもたらしうることが本明細書中で提案される。この治療は単一で又はIRSを改善する他の治療と共に起こりうる。これらの臨床的状態における改善は、これらの個人の障害（非限定的に、糖尿病性神経障害、腎症、及び網膜症を含む）の他の合併症はもちろん、これらの患者のいくつかにおける心血管疾患の発展の危険性を減少させるべきである。

20

#### 【0012】

本発明は本明細書中前に定義されるインスリン抵抗性症候群を有する個人ののための医薬治療用研究に関連する。

#### 【0013】

上記インスリン抵抗性症候群は多くのあらわれを有する一方で、上記状態の重要な基礎にある機構の基礎はインスリンの血管及び代謝の効果に対する抵抗性に存する。インスリン抵抗性症候群における血管抵抗性の基礎にある病理はインスリンに応答して内皮細胞により産生される減少したNO量であるということも理解される。インスリン抵抗性の個人におけるインスリン経路において、（フォルファチジルイノシトール3キナーゼ、PI3K、経路からの）グルコース取り込みについてのインスリンの障害のあるシグナル伝達がありうる：それは不十分なGLUT-4輸送機構を引き起こしうる。いかなる特定の理論により結合されることを望まないが、上記GLUT-4輸送機構の経路及びcGMP-NO機構経路はなんらかに連結するということを本明細書中で提案する。

30

#### 【0014】

（GLUT-4輸送機構を介する）グルコース取り込みのインスリンシグナル伝達経路の最適の機能化のために、正常に機能するNO-cGMP経路を有することが好ましい。

#### 【0015】

上記インスリン抵抗性症候群を有する患者におけるcGMP特異的PDE5阻害剤を用いる、cGMPシグナルの増幅はインスリンのグルコース取り込みシグナルを最適化する及び鍵組織でのインスリンの活動を改善することを助けるであろうということが、本明細書中でさらに提案される。組織をインスリンにより感受性にさせることにより、それにより、上記IRSの臨床的パラメーターにおける改善が、非限定的に、以下のものにおける改善を含む、結果であろうことも本明細書中で提案される：

40

#### 【0016】

1. 血中グルコース制御：真性糖尿病又は障害のあるグルコース耐性（IGT）を有する患者において、インスリン抵抗性における改善は（絶食中の又は経口グルコース耐性試験又は食事の後の）血漿グルコース濃度における減少をもたらすべきであることが本明細書中で仮定される。患者の病理生理により制御されるように、関係のある様式で、絶食状態又はグルコース投与若しくは食事の後ににおける血清インスリン濃度における改善があるよ

50

うであろう。上記患者が真性2型糖尿病を有する場合には、血中グルコース制御におけるこれらの改善は、非限定的に、ヘモグロビンA1c（グリコシル化ヘモグロビン）又はフルクトサミンの如き、長期の血中グルコース制御の計測における改善としてあらわれるであろう；及び／又は

【0017】

2．血圧：インスリン抵抗性における改善は最大及び最小血圧における改善をも産出しうるということが本明細書中で仮定される；及び／又は

【0018】

3．脂質：インスリン抵抗性における改善は、非限定的に、血清コレステロール及びトリグリセリドを含む、血清脂質における改善をも産出しうるということが本明細書中で仮定される 10

【0019】

4．尿酸：インスリン抵抗性における改善は血清尿酸における改善をも産出しうるということが本明細書中で仮定される；及び／又は

【0020】

5．血液凝固因子：インスリン抵抗性における改善は血液凝固前の状態を悪化させる因子を正常に向かって回復させるであろうということが本明細書中で仮定される。

【0021】

これらのインスリン抵抗性における改善（改善された感受性）は補償の高インスリン血症における改善を伴い、そしてそれゆえ上記インスリン抵抗性症候群の成分を改善しうる又はしえない。 20

【0022】

cGMP PDE5阻害剤はcGMPを不活性なGMPに変換し、蓄積されたcGMPの量を増大させるフォスフォジエステラーゼ5酵素の効果を妨げる。この蓄積は入手可能な一酸化窒素及びインスリンの血管拡張神経の、代謝の、及び抗アテローム発生性の効果を増幅させるであろう。（血漿cGMPの）この増幅活動はIRSに関連した悪い効果を和らげる及び1以上の関連した状態を改善するであろうということが本明細書中で仮定される。

【0023】

シルデナフィル（Viagra（商標））はヒト海綿体における主要なPDE5イソ酵素である、環状グアノシンリン酸（cGMP）特異的フォスフォジエステラーゼ5型（PDE5）の経口活性の、有力な及び選択的な阻害剤である。その結果として、シルデナフィルは男性の勃起機能障害の治療において有効であることが示されている。cGMPのGMPへの変換経路を阻害することにより、選択的cGMP PDE5阻害剤及び特に、SildenafilはcGMP由来の一酸化窒素（NO）の細胞内濃度を増大させるということが本明細書中で仮定される。この蓄積は入手可能な一酸化窒素及びインスリンの血管拡張神経の、代謝の、及び抗アテローム発生性の効果を増幅するであろう。 30

【0024】

したがって、本発明の第一の局面にしたがって、私たちは、上記患者を有効な量の選択的cGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供し、ここで、上記インスリン抵抗性症候群は2以上の：脂肪欠損血症；高血圧；真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（IGT）又は糖尿病の家族歴を有すること；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の患者における併発する存在を意味する。 40

【0025】

IRSを有する個人に因り、上記方法は本明細書中に定義されるIRSに関連した1以上の状態に有益な影響を有しうる。したがって、さらなる局面にしたがって、本発明は、上記患者を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、真性2型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性（IGT）；又は脂肪欠損血症又は尿酸過剰血症及び／又は痛風又は血液凝固前の状態の治療方法を追加的に提供する。さらにさ 50

らなる局面にしたがって、本発明は、上記患者を有効な量の本明細書中後に定義される選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬として許容される塩若しくは医薬組成物で治療することを含む、上記患者が I R S に関連した他の危険因子を有しない、患者における真性 2 型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の治療方法を追加的に提供する。さらなる局面にしたがって、本発明は、上記治療を必要とする患者の有効な量の本明細書中後に定義される選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬として許容される塩若しくは医薬組成物での治療を介する、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) の患者における真性 2 型糖尿病への進行の予防方法を追加的に提供する。

【 0 0 2 6 】

10

第二の局面にしたがって、本発明は、上記患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供し、ここで、上記インスリン抵抗性症候群は 3 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴を有すること；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の、患者における併発する存在を意味する。

【 0 0 2 7 】

第三の局面にしたがって、本発明は、上記患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供し、ここで、上記インスリン抵抗性症候群は 4 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴を有すること；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の、患者における併発する存在を意味する。

20

【 0 0 2 8 】

第四の局面にしたがって、本発明は、上記患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供し、ここで、上記インスリン抵抗性症候群は 5 以上の：脂肪欠損血症；高血圧；真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴を有すること；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満の患者における併発する存在を意味する。

30

【 0 0 2 9 】

第五の局面にしたがって、本発明は、上記患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供し、ここで、上記インスリン抵抗性症候群は：脂肪欠損血症；高血圧；真性 2 型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) ；及び体幹の肥満の患者における併発する存在を意味する。

【 0 0 3 0 】

第六の局面にしたがって、本発明は、真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 1 の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

40

【 0 0 3 1 】

第七の局面にしたがって、本発明は、真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴及び少なくとも 2 の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者を有効な量の c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

第八の局面にしたがって、本発明は、真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G

50

T)又は糖尿病の家族歴及び少なくとも3の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

#### 【0033】

第九の局面にしたがって、本発明は、真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性(IGT)又は糖尿病の家族歴及び少なくとも3の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

10

#### 【0034】

第十の局面にしたがって、本発明は、真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性(IGT)又は糖尿病の家族歴及び少なくとも4の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

#### 【0035】

第十一の局面にしたがって、本発明は、真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性(IGT)又は糖尿病の家族歴及び少なくとも5の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又は体幹の肥満を有する患者を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

20

#### 【0036】

さらなる局面にしたがって、本発明は、上記インスリン抵抗性症候群を発展する危険性にあると特定された患者において、心血管疾患の発展の危険性における減少のための方法を追加的に提供し、ここで、前記方法は上記患者を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含み、そしてここで、上記インスリン抵抗性症候群を発展する危険性にある患者は少なくとも1の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性(IGT)又は糖尿病の家族歴を有すること；尿酸過剰血症及び／又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症又は体幹の肥満を有し、続く分析で少なくとも2の前記状態を有することが見つかる個人として定義される。

30

#### 【0037】

さらなる局面にしたがって、本発明は、上記個人を有効な量のcGMP PDE5阻害剤又はその医薬組成物で治療することを含む、多原発生のインスリン抵抗性の個人における、本明細書中に定義されるインスリン抵抗性症候群の治療方法を提供する。

#### 【0038】

本発明にしたがう医薬組成物における使用に好適なPDE5 i'sは本明細書中に詳述されるcGMP PDE5 i'sである。特に本明細書中における使用に好ましいのは有力な及び選択的なcGMP PDE5 i'sである。

40

#### 【0039】

本発明にしたがう使用に好適なcGMP PDE5阻害剤は：

EP-A-0463756中に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；EP-A-0526004中に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；公開国際特許出願WO 93/06104中に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；公開国際特許出願WO 93/07149中に開示される異性体のピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン；公開国際特許出願WO 93/12095中に開示されるキナゾリン-4-オン；公開国際特許出願WO 94/05661中に開示されるピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン；公開国際特許出願WO 94/00453中に開示されるプリン-6-オン；公開国際特許出願WO 98/49166

50

中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；公開国際特許出願WO 99/54333中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；EP-A-0995751中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン；公開国際特許出願WO 00/24745中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；EP-A-0995750中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン；公開国際出願WO 95/19978中に開示される化合物；公開国際出願WO 99/24433中に開示される化合物及び公開国際出願WO 93/07124中に開示される化合物を含む。

#### 【0040】

公開国際出願WO 01/27112中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；公開国際出願WO 01/27113中に開示されるピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；EP-A-1092718中に開示される化合物及びEP-A-1092719中に開示される化合物。

10

#### 【0041】

本発明にしたがう使用のための好ましい選択的V型フォスフォジエステラーゼ阻害剤は：  
 1-[ [3-(6, 7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルフォニル]-4-メチルピペラジンとしても知られる、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルフォニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)(EP-A-0463756を参照のこと)；  
 5-(2-エトキシ-5-モルフォリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(EP-A-0526004を参照のこと)；  
 3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル)-2-n-プロボキシフェニル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO 98/49166を参照のこと)；  
 3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO 99/54333を参照のこと)；

20

30

#### 【0042】

3-エチル-5-{5-[4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル]-2-([ (1R)-2-メトキシ-1-メチルエチル]オキシ)ピリジン-3-イル}-2-メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オンとしても知られる、(+)-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル)-2-(2-メトキシ-1(R)-メチルエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO 99/54333を参照のこと)；  
 1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6, 7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルフォニル}-4-エチルピペラジンとしても知られる、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO 01/27113、実施例(8)を参照のこと)；  
 5-[2-イソ-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(WO 01/27113、実施例(15)を参照のこと)；

40

#### 【0043】

50



5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - フェニル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ( WO 01 / 27113、実施例 ( 66 ) を参照のこと ) ;  
 5 - ( 5 - アセチル - 2 - プロボキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ( WO 01 / 27112、実施例 ( 124 ) を参照のこと ) ;  
 5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ( WO 01 / 27112、実施例 ( 132 ) を参照のこと ) ;  
 及びそれらの医薬として許容される塩、同質異像及び溶媒和物を含む。

10

#### 【 0044 】

したがって、好ましい局面にしたがって、本発明は哺乳類における上記インスリン抵抗性症候群の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用を提供し、ここで、上記選択的 c G M P P D E 5 阻害剤はシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン及び 1 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾロ [ 5 , 1 - f ] - アズ - トリジン - 2 - イル ) - 4 - エトキシフェニル ] スルフォニル ] - 4 - エチルピペルジン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは同質異像から選ばれる。

20

#### 【 0045 】

より特に、本発明は上記患者を、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、有効な量の選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群を有する患者の治療方法を提供する。

30

#### 【 0046 】

本発明は上記インスリン抵抗性症候群の治療又は予防のための組成物の製造のための、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤及び特に、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンの使用をも提供する。

40

#### 【 0047 】

さらなる局面にしたがって、本発明は、真性 2 型糖尿病、障害のあるグルコース耐性 ( I G T ) 又は糖尿病の家族歴を有すること及び少なくとも 1 の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；尿酸過剰血症及び / 又は痛風；血液凝固前の状態；アテローム性動脈硬化症；又

50

は体幹の肥満を有する患者における上記インスリン抵抗性症候群の治療のための、シルデナフィル又はその医薬として許容される塩若しくはその医薬組成物の使用を追加的に提供する。

【0048】

さらにさらなる局面にしたがって、本発明は、真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（IGT）又は糖尿病の家族歴を有すること及び1以上の以下の状態：脂肪欠損血症；高血圧；又は体幹の肥満を有する患者における上記インスリン抵抗性症候群の治療のためのシルデナフィル又はその医薬として許容される塩若しくはその医薬組成物の使用を追加的に提供する。

【0049】

さらにさらなる局面にしたがって、本発明は、真性2型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性（IGT）又は糖尿病の家族歴を有すること及び脂肪欠損血症及び高血圧及び体幹の肥満を有する患者における上記インスリン抵抗性症候群の治療のためのシルデナフィル又はその医薬として許容される塩若しくはその医薬組成物の使用を追加的に提供する。

【0050】

本明細書中の使用のためのシルデナフィルの好ましい医薬として許容される塩はクエン酸シルデナフィル及びシルデナフィルメシレートである。

【0051】

本明細書中に定義される上記 c G M P P D E 5 阻害剤及び特に有力な及び選択的 c G M P P D E 5 阻害剤及び最も特にはシルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ビリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン

は内皮の機能障害の治療又は予防用組成物の製造のために追加的に有用である。

【0052】

本明細書中の使用のために好適なさらなる V 型 P D E 阻害剤は以下のもの：

( 6 R , 1 2 a R ) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシフェニル ) - ピラジノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 1 ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 1 , 4 - ジオン ( I C - 3 5 1 ) 、すなわち、公開国際出願 W O 9 5 / 1 9 9 7 8 の実施例 ( 1 ) 、 ( 3 ) 、 ( 7 ) 及び ( 8 ) の化合物に加えて実施例 ( 7 8 ) 及び ( 9 5 ) の化合物；

1 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾ [ 5 , 1 - f ] - アズ - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - エトキシフェニル ] スルフォニル ] - 4 - エチルピペラジンとしても知られる、2 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルフォニル ) - フェニル ] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [ 5 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - オン ( ヴァルデナフィル ) 、すなわち、公開国際出願 W O 9 9 / 2 4 4 3 3 の実施例 ( 2 0 ) 、 ( 1 9 ) 、 ( 3 3 7 ) 及び ( 3 3 6 ) の化合物；及び

公開国際出願 W O 9 3 / 0 7 1 2 4 ( E I S A I ) の実施例 ( 1 1 ) の化合物；及び R o t e l l a D P , J . M e d . C h e m . , 2 0 0 0 , 4 3 , 1 2 5 7 からの化合物 ( 3 ) 及び ( 1 4 ) を含む。

【0053】

本発明に関連して有用なさらに他の型の c G M P P D E 5 阻害剤は：4 - ブロモ - 5 - ( ビリジルメチルアミノ ) - 6 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - プロボキシ ] - 3 ( 2 H ) ピリダジノン；1 - [ 4 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) アミノ ] - 6 - クロロ - 2 - キノゾリニル ] - 4 - ピペリジン - カルボン酸、一ナトリウム塩；( + ) - シス - 5 , 6 a , 7 , 9 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) - フェニルメチル - 5 - メチル - シクロペント - 4 , 5 ] イミダゾ [ 2 , 1 -

10

20

30

40

50

b] プリン - 4 ( 3 H ) オン ; フラズロシリン ; シス - 2 - ヘキシル - 5 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - オクタヒドロシクロペント [ 4 , 5 ] - イミダゾ [ 2 , 1 - b ] プリン - 4 - オン ; 3 - アセチル - 1 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 3 - アセチル - 1 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 4 - ブロモ - 5 - ( 3 - ピリジルメチルアミノ ) - 6 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロポキシ ) - 3 - ( 2 H ) ピリダジノン ; 1 - メチル - 5 ( 5 - モルフォリノアセチル - 2 - n - プロポキシフェニル ) - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ ( 4 , 3 - d ) ピリミジン - 7 - オン ; 1 - [ 4 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) アミノ ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル ] - 4 - ピペリジんカルボン酸、一ナトリウム塩 ; P h a r m a p r o j e c t s 第 4 5 1 6 号 ( G l a x o W e l l c o m e ) ; P h a r m a p r o j e c t s 第 5 0 5 1 号 ( B a y e r ) ; P h a r m a p r o j e c t s 第 5 0 6 4 号 ( K y o w a H a k k o ; W O 9 6 / 2 6 9 4 0 を参照のこと ) ; P h a r m a p r o j e c t s 第 5 0 6 9 号 ( S c h e r i n g P l o u g h ) ; G F - 1 9 6 9 6 0 ( G l a x o W e l l c o m e ) ; E - 8 0 1 0 及び E - 4 0 1 0 ( E i s a i ) ; B a y - 3 8 - 3 0 4 5 & 3 8 - 9 4 5 6 ( B a y e r ) 及び S c h - 5 1 8 6 6 を含む。

10

#### 【 0 0 5 4 】

上記の公開特許出願の内容、及び特にその中の請求項及び例示された化合物の治療的活性化合物の一般式はそれらを全体として本明細書中に援用されることが理解されるべきである。

20

#### 【 0 0 5 5 】

どんな特別な c G M P P D E 5 阻害剤の好適さも、標準の医薬の実施にしたがって、その毒性、吸収、代謝、薬物速度論等の評価を伴う文献の方法を用いるその有効性及び選択性の評価により容易に決定されうる。

#### 【 0 0 5 6 】

好ましくは、上記 c G M P P D E 5 阻害剤は 1 0 0 ナノモーター未満の ( 好ましくは、5 0 ナノモーター未満の ) 上記 P D E 5 酵素に対する I C <sub>50</sub> を有する。

#### 【 0 0 5 7 】

さらなる局面にしたがって、本発明は、哺乳類における真性 2 型糖尿病又は I G T の治療的、緩和的又は予防的処置のための医薬の調製における、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤又はその医薬組成物の使用を提供し、ここで、上記選択的 c G M P P D E 5 阻害剤は : シルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロポキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン及び 1 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾロ [ 5 , 1 - f ] - アズ - トリジン - 2 - イル ) - 4 - エトキシフェニル ] スルフォニル ] - 4 - エチルピペラジン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは同質異像から選ばれる。

30

40

#### 【 0 0 5 8 】

より特に、本発明は、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - (

50

2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、有効な量の選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤で上記患者を治療することを含む、真性 2 型糖尿病、I G T 又は I R を有する患者の治療方法を提供する。

#### 【 0 0 5 9 】

さらにさらなる局面にしたがって、本発明は真性 2 型糖尿病、I G T 又は I R の治療又は予防用組成物の製造のための、選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤及び特にシルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンの使用をも提供する。

10

#### 【 0 0 6 0 】

さらなる局面にしたがって、本発明は真性 2 型糖尿病、I G T 又は I R の治療のためのシルデナフィル又はその医薬として許容される塩又はその医薬組成物の使用を追加的に提供する。

#### 【 0 0 6 1 】

上記 c G M P P D E 5 阻害剤についての I C 5 0 値は本明細書中後の試験方法の節における P D E 5 分析を用いて決定されうる。

20

#### 【 0 0 6 2 】

好ましくは、本発明にしたがう医薬組成物において使用される上記 c G M P P D E 5 阻害剤は上記 P D E 5 酵素に選択的である。好ましくは、それらは 1 0 0 超、より好ましくは 3 0 0 超の P D E 3 に対する P D E 5 選択性を有する。より好ましくは、上記 P D E 5 は 1 0 0 超、より好ましくは 3 0 0 超の P D E 3 及び P D E 4 に対する選択性を有する。選択率は当業者により容易に決定されうる。上記 P D E 3 及び P D E 4 酵素についての I C 5 0 値は確立された文献の方法を用いて決定されうる、S A B a l l a r d e t a l , J o u r n a l o f U r o l o g y , 1 9 9 8 , v o l . 1 5 9 , 頁 2 1 6 4 ~ 2 1 7 1 及び本明細書中後に詳述されるものを参照のこと。

30

#### 【 0 0 6 3 】

さらなる局面にしたがって、本発明は経口による投与に適合される、本明細書中前及び後に詳述される本発明に係る局面にしたがう使用のための医薬用薬物の使用を提供し、前記薬物は 1 0 0 ナノモラー未満の I C <sub>50</sub> 及び 1 0 0 超の P D E 3 に対する選択性を有する P D E 5 阻害剤を含む。ここで、前記経口の使用は本明細書中前に詳述される本発明に係る局面にしたがう、上記インスリン抵抗性症候群又は真性 2 型糖尿病又は I G T 又は I R の治療用であり、好ましくは、前記 P D E 5 阻害剤はピラゾロピリミジノン、より好ましくはシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロポキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン及び 1 - [ [ 3 - ( 3, 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾロ [ 5, 1 - f ] - アズ - トリジン - 2 - イル ) - 4 - エトキシフェニル ] スルフォニル ] - 4 - エチルピペラジン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ

40

50

若しくは同質異像、及び特に、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、及び特にシルデナフィルである。

【 0 0 6 4 】

ここで、P D E 5 阻害剤の前記経口投与はインスリン抵抗性；真性2型糖尿病；障害のあるグルコース耐性（I G T）；脂肪欠損血症；尿酸過剰血症及び／又は痛風；又は血液凝固前の状態の治療用であり、そして、前記P D E 5 阻害剤はピラゾロピリミジノン、より好ましくは、シルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロボキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン及び 1 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾロ [ 5 , 1 - f ] - アズ - トリジン - 2 - イル ) - 4 - エトキシフェニル ] スルフォニル ] - 4 - エチルピペラジン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは同質異像、及び特に、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、及び特にシルデナフィルである。

【 0 0 6 5 】

本明細書中前に提案されるように、上記インスリン抵抗性症候群を有する患者において c G M P 特異的 P D E 5 阻害剤を用いる、上記 c G M P シグナルの増幅は鍵となる組織で上記インスリンのグルコース取り込みシグナルを最適化させる及びインスリン活動を改善することを助けるであろう。組織をインスリンにより感受性にさせることにより、上記 I R S の臨床的パラメーターにおける改善が生ずるであろうこともそれにより本明細書中で提案される。したがって、さらなる局面にしたがって、本発明は（インスリン抵抗性を治療する）インスリン活動の改善方法を追加的に提供し、ここで、前記方法は（本明細書中前に詳述されるように）基礎にあるインスリン抵抗性を有する患者を有効な量の選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤で治療することを含む、上記インスリン抵抗性症候群を有する患者を治療することを含む。

【 0 0 6 6 】

したがって、本発明は、基礎にあるインスリン抵抗性を有する患者を、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、有効な量の選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤で治療することを含む、インスリン抵抗性の治療方法を追加的に提供する。

## 【0067】

I R Sを有する個人に因り、本明細書中前に詳述された方法のいずれかが、本明細書中に定義されるI R Sに関連した1以上の状態に有効な効果を有しうる。したがって、さらなる局面にしたがって、本発明は真性2型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性(I G T) ; 又は脂肪欠損血症又は尿酸過剰血症又は血液凝固前の状態の治療方法を追加的に提供し、ここで、前記方法は基礎にあるインスリン抵抗性を有する患者を(本明細書中前に詳述する)有効な量の選択的ピラゾロピリミジノンc G M P P D E 5阻害剤で治療することを含む。

## 【0068】

したがって、本発明は、シルデナフィル、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン又は5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルフォニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、同質異像若しくは医薬組成物から選ばれる、有効な量の選択的ピラゾロピリミジノンc G M P P D E 5阻害剤で患者を治療することを含む、真性2型糖尿病又は障害のあるグルコース耐性(I G T) ; 又は脂肪欠損血症、又は尿酸過剰血症、又は血液凝固前の状態の治療方法を追加的に提供する。

## 【0069】

塩基性中心を含む、本発明にしたがう上記インスリン抵抗性症候群の治療における使用のための本明細書中に開示される選択的c G M P P D E 5阻害剤化合物の医薬として許容される塩は、例えば、カルボン酸を伴う又は有機硫酸を伴う、塩酸、臭化水素酸、ヨード化水素酸、硫酸及びリン酸の如き、無機酸で形成される非毒性酸添加塩である。例はH C l、H B r、H I、硫酸塩又は重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩又はリン酸水素酸塩、酢酸塩、ベンゾエート塩、琥珀酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カムシレート塩、メタンスルフォン酸塩、エタンスルフォン酸塩、ベンゼンスルフォン酸塩、p-トルエンスルフォン酸塩及びパモエート塩を含む。本発明における使用のための上記選択的c G M P P D E 5阻害剤化合物は医薬として許容される金属塩、特に、塩基を伴う、非毒性アルカリ及びアルカリ土壌金属塩をも提供する。例はナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩及びジエタノールアミン塩を含む。好適な医薬塩についての総覧のために、B e r g e e t a l, J . P h a r m, S c i., 66, 1-19, 1977を参照のこと。

## 【0070】

本明細書中に開示される本発明に係るいずれかの局面にしたがう使用に好適な上記c G M P P D E 5 i化合物、それらの医薬として許容される塩、及び医薬として許容される溶媒和物の全体は単一で投与されうるが、ヒトの治療においては一般的に意図された投与経路及び標準の医薬の実施について選ばれる、好適な医薬的賦形剤、希釈剤又は担体との混合物で投与されるであろう。

## 【0071】

例えば、本発明にしたがう使用のための好適な上記c G M P P D E 5 i化合物又はその塩若しくは溶媒和物は、即時の、遅延した、改変された、維持された、二重の、制御された放出又は拍動性のデリバリー適用のために、香味剤又は着色剤を含みうる、錠剤、(軟らかいジェルカプセルを含む)カプセル、多粒子、ジェル、薄片、小卵、エリキシル剤、溶液又は懸濁物の形態で、経口で、頬で又は舌下で投与されうる。上記化合物は速い分散又は速い溶解投与形態を介して、又は高いエネルギー分散の形態で又は覆われた粒子としても投与されうる。好適な医薬調剤は所望されるように覆われた又は覆われていない形態でありうる。

## 【0072】

10

20

30

40

50

上記固体の医薬組成物、例えば、錠剤は微晶質セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、カルシウムカーボネート、二塩基リン酸カルシウム、グリシン及びデンプン（好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン）の如き賦形剤、デンプングリコールレートナトリウム、クロスカルメルロースナトリウム及びいくつかの複合体シリカの如き崩壊剤、及びポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、スクロース、ゼラチン及びアカシアの如き粒状化結合剤を含みうる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘネート及びタルクの如き潤滑剤が含まれうる。

#### 【0073】

同様の型の固体組成物はゼラチンカプセル又はHPMCカプセル内の充填剤としても使用されうる。この点についての好ましい賦形剤はラクトース、デンプン、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁物及び／又はエリキシル剤のために、上記cGMP PDE5i化合物は、乳化及び／又は懸濁剤と共に及び水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリン、及びそれらの混合物の如き希釈剤と共に、さまざまな甘味又は香味剤、着色料又は色素と混合されうる。

10

#### 【0074】

調節された放出及び拍動性の放出投与形態は、放出速度調節剤としてはたらく追加の賦形剤と共に、即時の放出投与形態について詳述されたものの如き賦形剤を含むことができ、これらは上記装置上に覆われ及び／又はその体内に含まれる。放出速度調節剤は、非排他的限定的に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、一酸化ポリエチレン、キサンゴム、カルボマー、アンモニオメタクリレート共重合体、水素化キャスト油、カルナウバ蠟、パラフィン蠟、フタル酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸共重合体及びそれらの混合物を含む。調節された放出及び拍動性の放出投与形態は1又は組み合わせの放出速度調節賦形剤を含みうる。放出速度調節賦形剤は上記投与形態内に、すなわち、マトリックス内に、及び／又は上記投与形態上に、すなわち表面又はコーティング上に存在しうる。

20

#### 【0075】

速い分散又は溶解投与調剤（FDDFs）は以下の成分：アスパルテーム、アセサルフェームカリウム、クエン酸、クロスカルメルロースナトリウム、クロスポヴィドン、ジアスコルビン酸、エチルアクリレート、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メチルメタクリレート、ミント香味剤、ポリエチレングリコール、燻蒸シリカ、二酸化シリコン、デンプングリコールレートナトリウム、フマル酸ステアリールナトリウム、ソルビトール、キシリトールを含みうる。FDDFsを示すために本明細書中で使用されるとき、上記用語分散又は溶解は使用される上記薬物物質の溶解性に因る、すなわち、上記薬物物質が不溶性である場合、速い分散投与形態が調製されることができ、そして上記薬物物質が溶解性である場合、速い溶解投与形態が調製されうる。

30

#### 【0076】

本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物は非経口で、例えば、洞内に、静脈内に、動脈内に、腹腔内に、鞘内に、室内に、尿道内に、胸骨内に、頭蓋内に、筋内に又は皮下に投与されることができ、又はそれらは融合又は針なしの技術により投与されうる。上記非経口投与のために、それらは他の物質、例えば、上記溶液を血液と等張にさせるのに十分な塩又はグルコースを含みうる、滅菌水性溶液の形態で最もよく使用される。上記水性溶液は、必要であれば、（好ましくは3～9のpHに）好適に緩衝されるべきである。滅菌条件下での好適な非経口調剤の調製は当業者に周知の標準の医薬技術により容易に達成される。

40

#### 【0077】

ヒト患者への経口及び非経口投与のために、本明細書中に開示される本発明に係るいずれかの局面にしたがう使用のための上記選択的cGMP PDE5阻害剤化合物又はその塩

50

若しくは溶媒和物の毎日の投与値は通常（単一で又は別々の投与で）5～500mgであらう。上記インスリン抵抗性症候群の治療のために、上記投与は、10日以上までの如き、1～5又は5以上でありうる特定の期間の単一の用量、別々の日々の用量、複数の日々の用量、急性の投与、連続的な（慢性的な）日々の投与を介しうる。あるいは、上記インスリン抵抗性症候群の治療は、例えば、上記連続した投与形態が何日間か毎日の基礎で投与されうる又は上記連続した投与は一度に一日以上に投与する遅い放出調剤を介して影響されうる、制御された放出投与形態を介するように、連続した投与により影響されうる。慢性状態のために、治療は連続した日々の投与を介して又は制御された又は維持された放出調剤又はそれらの如きものの繰り返される規則的な投与を介して効力を生じうる。治療の形態に関する全ての文献は真性2型糖尿病、IGT又はインスリン抵抗性の治療のため

10

【0078】

したがって、例えば、本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物又はその塩若しくは溶媒和物の錠剤又はカプセルは、好適なように、単一の又は一度に2以上の投与のために、5mg～250mgの活性化化合物を含みうる。どんな事件における臨床医も個人の患者に最も好適であろう実際の投与量を決定するであろう、そしてそれは特定の患者の年齢、体重及び応答と共に変化するであろう。上記投与量は平均的な場合の例示である。もちろん、より高い又はより低い投与範囲が有効である個人の場合がありうる、そしてそれは本発明の範囲内にある。

20

【0079】

#### 実施例 錠剤調剤

一般的に、錠剤調剤は典型的に本発明にしたがう使用のために約0.01mg～500mgの選択的cGMP PDE5阻害剤化合物（又はその塩）を含むことができ、その一方で錠剤充填重量は50mg～1000mgに及びうる。10mg錠剤についての例の調剤が示される：

【表1】

#### 配合1

30

成分	%w/w
クエン酸シルデナフィル	10.000*
ラクトース	64.125
デンプン	21.375
クロスカルメロース・ナトリウム	3.000
ステアリン酸マグネシウム	1.500

40

上記量は、典型的には、医薬活性に従って調整される。

【表2】



**配合 2**

錠剤を、以下の成分を用いて調製する：

	<u>量 (mg/錠剤)</u>
シルデナフィル	250
セルロース、微晶質	400
二酸化ケイ素、ヒューム	10
ステアリン酸	5
合計	<u>665mg</u>

10

20

上記成分は配合され、それぞれが 6 6 5 m g の重さである錠剤を形成するように圧縮される。

【表 3】

**配合 3**

静脈内配合品を、以下のように調製することができる：

シルデナフィル	100mg
等張性生理食塩水	1, 000ml

30

**【 0 0 8 0 】**

本発明にしたがう使用のために好適な c G M P P D E 5 i 化合物は鼻内に又は吸引により投与されることができ、そして好適な駆出剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 A [商標]) 又は 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7 E A [商標]) の如きヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素又は他の好適な気体の使用を伴う、加圧容器、ポンプ、スプレー又は噴霧器からの乾燥粉末吸入器又はエーロゾル噴霧提示の形態で都合よくデリバリーされる。加圧エーロゾルの場合には、上記投与単位は計測された量をデリバリーする弁を提供することにより決定されうる。上記加圧容器、ポンプ、スプレー又は噴霧器は、例えば、トリオール酸ソルビタンの如き潤滑剤を追加的に含みうる、例えば、溶媒としてエタノール及び駆出剤の混合物を用いて、上記活性化合物の溶液又は懸濁物を含みうる。吸入器又は粉吹き器における使用のための (例えば、ゼラチンから作られた) カプセル及びカートリッジは本発明に係

40

50

る化合物及びラクトース又はデンプンの如き好適な粉末基礎の粉末混合物を含むよう調合されうる。

【0081】

エーロゾル又は乾燥粉末調剤は、上記患者へのデリバリーのために、それぞれの計測された用量又は「パフ」が1～50mgの本発明に係る化合物を含むように好ましく整えられる。エーロゾルでの日々の投与量の全ては、単一の用量で又はより通常には、一日を通して別々の用量で投与されうる、1～50mgの範囲内にあるであろう。

【0082】

本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物は霧吹きを介するデリバリーのためにも調合されうる。霧吹き装置のための調剤は可溶化剤、乳化剤又は懸濁剤のような以下の成分：水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、フルオロカーボン、ポリエチレングリコールエーテル、トリオール酸ソルビタン、オレイン酸を含みうる。

10

【0083】

あるいは、本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物又はその塩若しくは溶媒和物は坐剤又はベッサリーの形態で投与されうる、又はそれらはジェル、ヒドロジェル、ローション、溶液、クリーム、軟膏又は散布剤の形態で局所的に適用されうる。本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物又はその塩若しくは溶媒和物は、例えば、皮膚パッチの使用によるように皮膚に又は経皮で投与されうる。それらは肺の又は直腸の経路によっても投与されうる。

20

【0084】

上記化合物は眼の経路によっても投与されうる。眼の使用のためには、上記化合物は、場合により塩化ベンジルアルコニウムの如き保存剤を伴う、等張の、pHを調節した、滅菌塩水中の微粉懸濁物として又は、好ましくは、等張の、pHを調節した、滅菌塩水中の溶液として調合されうる。あるいは、それらはワセリンの如き軟膏中に調合されうる。

【0085】

皮膚への局所適用のために、本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物又はその塩若しくは溶媒和物は、例えば、1以上の以下の：鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟及び水との混合物中に懸濁された又は溶解された上記活性化合物を含む好適な軟膏として調合されうる。あるいは、それらは、例えば、1以上の以下の：鉱物油、一ステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水の混合物中に懸濁された又は溶解された、好適なローション又はクリームとして調合されうる。

30

【0086】

本発明にしたがう使用のために好適な上記cGMP PDE5i化合物はシクロデキストリンと共に使用されうる。シクロデキストリンは薬物分子と封入体及び非封入体複合体を形成することが知られる。薬物-シクロデキストリン複合体の形成は薬物分子の溶解性、溶解速度、バイオアベイラビリティ及び/又は安定性特性を改変しうる。薬物-シクロデキストリン複合体は一般的にほとんどの投与形態及び投与経路に有用である。上記薬物との直接の複合化の代わりに、上記シクロデキストリンは補助の添加剤として、例えば、担体、希釈剤又は溶解剤として使用されうる。アルファ-、ベータ-及びガンマ-シクロデキストリンは最もよく使用され、そして好適な例はWO-A-91/11172、WO-A-94/02518及びWO-A-98/55148中に示される。

40

【0087】

一般的に、ヒトにおいて、経口投与は最も都合がよく、好ましい経路である。上記受容者が飲み込み障害を又は経口投与後の薬物吸収の障害を患う場合には、上記薬物は非経口で、舌下で又は頬で投与されうる。

獣医学的使用のためには、化合物又はその獣医学的に許容される塩又はその獣医学的に許

50

容される溶媒和物若しくはプロドラッグは通常の獣医学の実施にしたがって好適に許容される調剤として投与され、そして獣医は特定の動物に最も適するであろう投与計画及び投与経路を決定するであろう。

#### 【0088】

したがって、例えば、本発明にしたがう使用のための選択的 c G M P P D E 5 阻害剤化合物又はその塩若しくは溶媒和物の錠剤又はカプセルは好適なように、単一の又は一度に 2 以上の投与のために 5 m g ~ 2 5 0 m g の活性化合物を含みうる。どんな事件における臨床医も個人の患者に最も好適であろう実際の投与量を決定するであろう、そしてそれは上記特定の患者の年齢、体重及び応答と共に変化するであろう。上記投与量は平均的な場合の例である。もちろん、より高い又はより低い用量範囲が有効である場合もあり、そしてそれは本発明の範囲内にある。

10

#### 【0089】

治療に関する本明細書中の全ての引用文献は治療的、緩和的及び予防的処置を含み、そして（必要とされるように取られる）急性の処置及び慢性の処置（すなわち、より長い期間の連続した処置）を含むということが理解されるべきである。

#### 【0090】

本発明は本明細書中に定義される c G M P P D E 5 阻害剤化合物及び以下のような 1 以上の追加の医薬として活性な剤との組み合わせでの、上記インスリン抵抗性症候群の治療を追加的に含む：

#### 【0091】

1) 1 以上の天然の又は合成のプロスタグランジン又はそのエステル。本明細書中における使用のために好適なプロスタグランジンはアルプロスタジル、プロスタグランジン E<sub>1</sub>、プロスタグランジン E<sub>0</sub>、13, 14 - ジヒドロプロスタグランジン E<sub>1</sub>、プロスタグランジン E<sub>2</sub>、エプロスチノール、全て本明細書中に援用される 2000 年 3 月 14 日発行の WO - 00033825 及び / 又は米国特許第 6,037,346 号中に示されるものを含む、天然の、合成の及び半合成のプロスタグランジン及びその誘導体、PGE<sub>0</sub>、PGE<sub>1</sub>、PGA<sub>1</sub>、PGB<sub>1</sub>、PGF<sub>1</sub>、19 - ヒドロキシ PGA<sub>1</sub>、19 - ヒドロキシ - PGB<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGB<sub>2</sub>、19 - ヒドロキシ - PGA<sub>2</sub>、19 - ヒドロキシ - PGB<sub>2</sub>、PGE<sub>3</sub>、カルボプロスト、トロメタミンジノプロスト、トロメタミン、ジノプロストン、リボプロスト、ジェメプロスト、メテノプロスト、サルプロストウン、チアプロスト及びモキシシレートの如き化合物を含む；及び / 又は

20

30

#### 【0092】

2) 1 以上の - アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト化合物、 - ブロッカー。本明細書中における使用のための好適な化合物は： - アドレナリン作動性受容体に関するその公開が本明細書中に援用される、1998 年 6 月 14 日公開の PCT 出願 WO 99/30697 中に示される - アドレナリン作動性受容体ブロッカーを含み、そして、選択的 <sub>1</sub> - アドレナリン作動性受容体又は <sub>2</sub> - アドレナリン作動性受容体ブロッカー及び非選択的アドレナリン作動性受容体ブロッカーを含み、好適な <sub>1</sub> - アドレナリン作動性受容体ブロッカーは：フェントラミン、フェントラミンメシレート、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムサロシン、ダピブラゾール、フェノキシベンザミン、イダゾキサシ、エファラキサシ、ヨヒムピン ( <sub>2</sub> - ブロッカー )、ラウウォルフアルカロイド、Recordati 15/2739、SNAP1069、SNAP5089、RS17053、SL89.0519、ドキサゾシン、テラゾシン、アダノキル及びブラゾシン；米国特許第 6,037,346 号 [2000 年 3 月 14 日] からの <sub>2</sub> - ブロッカー、ジベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン及びジベナルニン；それぞれが本明細書中に援用される米国特許：第 4,188,390 号；第 4,026,894 号；第 3,511,836 号；第 4,315,007 号；第 3,527,761 号；第 3,997,666 号；第 2,503,059 号；第 4,703,063 号；第 3,381,009 号；第 4,252,721 号及び第 2,599,000 号中に示される - アドレナリン作動性受容体を含み； <sub>2</sub> - アドレナリン作動性受容体ブロッカーは：クロニジ

40

50

ン、パパベリン、塩酸パパベリンを含み、場合によりピルキサミンの如き強心性剤の存在下である；及び／又は

【0093】

3) 1以上のNO-供与体(NO-アゴニスト)化合物。本明細書中における使用のための好適なNO-供与体化合物は、(ニトログリセリンとしても知られる)グリセリル三硝酸塩、イソソルビド5-一硝酸塩、イソソルビド二硝酸塩、ペンタエリスリトール四硝酸塩、エリスリチル四硝酸塩、ニトロプルシドナトリウム(SNP)、3-モルフォリノシドノニミン、モルシドミン、S-ニトロソ-N-アセチル、ペニシルリアミン(SNAP)S-ニトロソ-N-グルタチオン(SNO-GLU)、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、アミルニトレート、リンシドミン、リンシドミンクロロヒドレート、(SIN-1)S-ニトロソ-N-システイン、ジアゼニウムジオレート、(NONOエート)、1,5-ペンタンジニトレート、L-アルギニン、ジンセン、ジズフィ、フラクトゥス、モルシドミン、Re-2047、公開されたPCT出願WO 0012075中に示されるNMI-678-11及びNMI-937の如きニトロシル化マキシシリト誘導体を含む、一、二又は三硝酸塩の如き有機硝酸塩又は有機硝酸塩エステルを含む；及び／又は

10

【0094】

4) 1以上のカリウムチャネル開口剤又は調節剤。本明細書中における使用のために好適なカリウムチャネル開口剤/調節剤はニコランジル、クロモカリム、レヴクロマカリム、レマカリム、ピナシジル、クリアゾキシド、ミノキシジル、チャリブドトキシン、グリブリド、4-アミニピリジン、BaCl<sub>2</sub>を含む；及び／又は

20

【0095】

5) 1以上のドパミン作動性剤、好ましくは、アポモルフィン又は(WO-0023056中に請求される)プラミベキソール及びロピリノールの如き選択的D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>又はD<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>アゴニスト、L-Dopa又はカルビドーパ、(WO-0040226中に請求される)PNU95666；及び／又は

【0096】

6) 1以上の血管拡張神経剤。本明細書中における使用のために好適な血管拡張神経剤はニモデピン、ピナシジル、シクランデレート、イソクススプリン、クロロブルマジン、ハロペリドール、Rec 15/2739、トラゾドンを含む、及び／又は

30

【0097】

7) 1以上のトロポキサンA<sub>2</sub>アゴニスト；及び／又は

【0098】

8) 1以上の麦角アルカロイド；好適な麦角アルカロイドは2000年3月14日発行の米国特許第6,037,346号中に示され、そしてアセテルガミン、ブラゼルゴリン、プロメルグリド、シアネルゴリン、デロルゴトリル、ジサレルジン、マレイン酸エルゴノヴィン、酒石酸エルゴタミン、エチサレルジン、レルゴトリル、リセルジド、メサレルジン、メテルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン、ペルゴリド、プロピセルジド、プロテルグリド、テルグリドを含む；及び／又は

【0099】

9) ナトリウム利尿因子、特に(心房性ナトリウム利尿ペプチドとしても知られる)特定の心房性ナトリウム利尿因子、中性エンドペプチダーゼの阻害剤の如きB型及びC型ナトリウム利尿因子の活動を調節する1以上の化合物；及び／又は

40

【0100】

10) 1以上の、ロサルタンの如きアンギオテンシン受容体アンタゴニスト；及び／又は

【0101】

11) 1以上の、L-アルギニンの如きNO合成酵素の基質；及び／又は

【0102】

12) 1以上の、アムロジピンの如きカルシウムチャネルブロッカー；及び／又は

【0103】

13) 1以上の、エンドセリン受容体のアンタゴニスト及びエンドセリン変換酵素の阻害

50

剤；及び／又は

【0104】

14) 1以上の、スタチン（例えば、アトルヴァスタチン / Lipitor - 商標）及びフィブレードの如きコレステロール低下剤；及び／又は

【0105】

15) 1以上の抗血小板及び抗血栓剤、例えば、tPA、uPA、ワルファリン、ヒルジン及び他のトロンビン阻害剤、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害剤；及び／又は

【0106】

16) 1以上の、Rezulin、Avandia又はActosの如きインスリン増感剤及び、非限定的に、グリピジド（スルフォニル尿素）、メトホルミン又はアカルボースの如き低血糖剤；及び／又は

【0107】

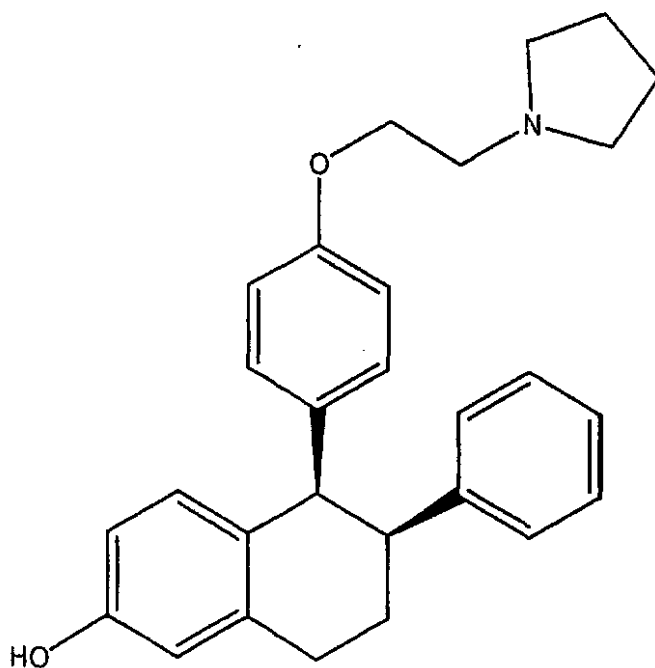
17) 1以上の、ドネジピルの如きアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；及び／又は

【0108】

18) 1以上のエストロゲン受容体調節剤及び／又はエストロゲンアゴニスト及び／又はエストロゲンアンタゴニスト、好ましくはラロキシフェン又はラソフォキシフェン、( - ) - シス - 6 - フェニル - 5 - [ 4 - ( 2 - ピローリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール及びその医薬として許容される塩（以下の化合物（A））、その調製はWO 96 / 21656中に詳述される。

【0109】

【化1】



化合物A

## 【0110】

23) 1以上のさらなるPDE阻害剤、より特には、PDE2、4、7又は8阻害剤、好ましくは、PDE2阻害剤であって、前記阻害剤は好ましくは100nM未満のそれぞれの酵素に対するIC50を有する；及び/又は

## 【0111】

24) 1以上のNPY(神経ペプチドY)阻害剤、より特にはNPY1又はNPY5阻害剤、好ましくはNPY1阻害剤、好ましくは(NPY Y1及びNPY Y5を含む)前記NPY阻害剤は100nM未満、より好ましくは50nM未満のIC50を有し、好適なNPY及び特にNPY1阻害剤化合物はEP-A-1097718中に示される；及び/又は

10

## 【0112】

25) 1以上の血管作動性小腸ペプチド(VIP)、VIPミメティック、より特には1以上のVIP受容体サブタイプVPAC1、VPAC又はPACAP(下垂体アデニレートサイクレーズ活性化ペプチド)、1以上のVIP受容体アゴニスト又はVIPアナログ(例えば、Ro-125-1553)又はVIP断片、VIPの組み合わせ(例えば、Innvicorp、Aviptadil)を伴う1以上の-アドレナリン作動性受容体アンタゴニストにより仲介される；及び/又は

## 【0113】

26) 1以上の、メラノタンII、PT-14、PT-141又はWO-09964002、WO-00074679、WO-09955679、WO-00105401、WO-00058361、WO-00114879、WO-00113112、WO-09954358中に請求される化合物の如き、メラノコルチン受容体アゴニスト又は調節剤又はメラノコルチンエンハンサー、及び/又は

20

## 【0114】

27) 1以上のセロトニン受容体アゴニスト、アンタゴニスト又は調節剤、より特には(VML670を含む)5HT1A、5HT2A、5HT2C、5HT3及び/又は5HT6受容体のアゴニスト、アンタゴニスト又は調節剤であって、WO-09902159、WO-00002550及び/又はWO-00028993中に示されるものを含む；及び/又は

## 【0115】

28) 1以上のテストステロン置換剤(デヒドロアンドロステンジオンを含む)、テストステロン(Tostrelle)、ジヒドロテストステロン又はテストステロン埋め込み；及び/又は

30

## 【0116】

29) 1以上のエストロゲン、エストロゲン及びメドロキシプロゲステロン又は酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)(すなわち、組み合わせとして)又はエストロゲン及びメチルテストステロンホルモン置換療法剤(例えば、HRT特にPremarin、Cenestin、Oestrofeminal、Equin、Estrace、Esterferm、Elleste Solo、Estring、Eastraderm TTS、Eastraderm Matrix、Dermestril、Premphase、Preempro、Prempak、Premique、Estratest、Estratest HS、Tibolone)；及び/又は

40

## 【0117】

30) 1以上の、ブプロピオン、GW-320659の如き、ノルアドレナリン、ドパミン及び/又はセロトニンの輸送体の調節剤

## 【0118】

31) 1以上のプリン作動性受容体アゴニスト及び/又は調節剤；及び/又は

## 【0119】

32) 1以上の、WO-09964008中に示されるものを含む、ニューロキニン(NK)受容体アンタゴニスト；及び/又は

50

## 【 0 1 2 0 】

3 3 ) 1 以上のオピオイド受容体アゴニスト、アンタゴニスト又は調節剤、好ましくは O R L - 1 受容体のアゴニスト及び / 又は ;

## 【 0 1 2 1 】

3 4 ) 1 以上のオキシトシン / ヴァソプレッシン受容体のアゴニスト又は調節剤、好ましくは選択的オキシトシンアゴニスト又は調節剤及び / 又は ;

## 【 0 1 2 2 】

3 5 ) 1 以上のカンナビノイド受容体の調節剤

## 【 0 1 2 3 】

3 6 ) 1 以上の C N S 活性剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 2 4 】

3 7 ) 1 以上の、エナプリルの如きアンギオテンシン変換酵素を阻害する化合物、及び 1 以上の、オマパトリラートの如きアンギオテンシン変換酵素及び中性エンドペプチダーゼの混合された阻害剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 2 5 】

3 8 ) L - D O P A 又はカルビドーパ ; 及び / 又は

## 【 0 1 2 6 】

3 9 ) 1 以上のステロイドの又は非ステロイドの抗炎症剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 2 7 】

4 0 ) 1 以上の、 L Y 3 3 3 5 3 1 の如きタンパク質キナーゼ C - 阻害剤 ; 及び / 又は 20

## 【 0 1 2 8 】

4 1 ) 1 以上の、 5 - アミノ - 4 - イミダゾールカルボキサミドリボヌクレオシドの如き A M P - 活性化タンパク質キナーゼの活性化剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 2 9 】

4 2 ) インスリン ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 0 】

4 3 ) シブトラミン又はオルリスタットの如き体重減少剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 1 】

4 4 ) 1 以上の、 N V P D P P 7 2 8 又は P 3 2 / 9 8 の如きジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 ; 及び / 又は 30

## 【 0 1 3 2 】

4 5 ) 1 以上の、 N N C 2 5 - 2 5 0 4 の如きグルカゴンアンタゴニスト

## 【 0 1 3 3 】

4 6 ) 1 以上の、 P T P 1 1 2 の如き P T P 1 B を阻害する剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 4 】

4 7 ) 1 以上の、アンチセンス技術を用いて P T P 1 B 値を減少させる剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 5 】

4 8 ) 1 以上の、 C h i r 9 8 0 1 4 の如きグリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害剤 ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 6 】

4 9 ) 1 以上の、 G L P 1 、 N N - 2 2 1 1 又はエクセンジン 4 の如き G L P - 1 アゴニスト ; 及び / 又は 40

## 【 0 1 3 7 】

5 0 ) 1 以上の、 R e z u l i n 、 A v a n d i a 、 A c t o s 又は C S 0 1 1 の如き P P A R - ガンマアゴニスト ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 8 】

5 1 ) 1 以上の、フェノフィブレードの如き P P A R - アルファアゴニスト ; 及び / 又は

## 【 0 1 3 9 】

5 2 ) 1 以上の、ファルグリタザール、ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、 G W 1 9 2 9 、 D R F 2 7 2 5 、 A Z 2 4 2 又は K R P 2 9 7 の如き二重 P P A R - アルファ / P P A 50

R - ガンマアゴニスト ; 及び / 又は

【 0 1 4 0 】

5 3 ) 1 以上の、C P - 4 7 0 7 1 1 の如きソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤 ; 及び / 又は

【 0 1 4 1 】

5 4 ) 1 以上の、ゾボルレスタット、ゼナレスタット又はフィダレスタットの如きアルドース還元酵素阻害剤、

【 0 1 4 2 】

5 5 ) 1 以上の成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進薬の調製物 ; 及び / 又は

【 0 1 4 3 】

5 6 ) 1 以上の N E P 阻害剤、好ましくは、ここで、前記 N E P は E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1 であり、そしてより好ましくは、ここで、前記 N E P 阻害剤は E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1 の選択的阻害剤であり、より好ましくは選択的 N E P 阻害剤は 1 0 0 n M 未満の I C <sub>50</sub> を有する、E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1 の選択的阻害剤 (例えば、オムパトリラート、サムパトリラート) であり、好適な N E P 阻害剤化合物は E P - A - 1 0 9 7 7 1 9 中に示される及び / 又は ;

【 0 1 4 4 】

またさらなる局面にしたがって、本発明は、1 以上の追加の医薬として活性な剤と共に、ピラゾロピリミジノン、より好ましくはシルデナフィル、5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - エチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロポキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、1 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾロ [ 5 , 1 - f ] - アズ - トリジン - 2 - イル ) - 4 - エトキシフェニル ] スルフォニル ] - 4 - エチルピペラジン又はそれらの医薬として許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは同質異像、そして特に、シルデナフィル、5 - ( 5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - アゼチジニル ) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン又は 5 - [ 2 - エトキシ - 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - エチル - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン、及び特にシルデナフィルである c G M P P D E 5 阻害剤化合物の組み合わせでの、真性 2 型糖尿病又は I G T 又は I R の治療を含み、ここで、前記追加の剤は本明細書中に定義される ( 1 ) ~ ( 5 6 ) からの 1 以上の剤を含む。

【 0 1 4 5 】

本明細書中で示される本発明に係るいずれかの局面にしたがう使用のための好ましい組み合わせは、本明細書中に詳述される ( 1 6 )、( 4 0 )、( 4 1 )、( 4 2 )、( 4 3 )、( 5 0 )、( 5 1 )、( 5 2 )、( 5 3 ) 又は ( 5 4 ) から選ばれる 1 以上の追加の剤を伴う c G M P P D E 5 i、及び特にシルデナフィルの組み合わせを含む。

【 0 1 4 6 】

薬物動態学

バイオアベイラビリティ

【 0 1 4 7 】

好ましくは、本発明における使用のための上記 P D E 5 阻害剤化合物 ( 及び組み合わせ )

10

20

30

40

50



は経口で生物学的に利用可能である。経口バイオアベイラビリティは全身の循環に達する経口投与された薬物の割合をいう。薬物の経口バイオアベイラビリティを決定する因子は溶解、膜透過率及び代謝安定性である。典型的に、はじめに in vitro 及びその後 in vivo 技術でのスクリーニング段階は経口バイオアベイラビリティを決定するのに使用される。

#### 【0148】

溶解、胃腸管 (GIT) の水性内容物による上記薬物の溶解は上記 GIT を真似る好適な pH で行われる in vitro の溶解性実験から予想されうる。好ましくは、本発明にしたがう使用のための上記 PDE 5 阻害剤化合物は最小 50 mcg/ml の溶解性を有する。溶解性は Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3-25, 1997 中に示されるような、本分野において知られる標準の手順により決定されうる。

#### 【0149】

膜透過率は上記 GIT の細胞を通る上記化合物の通過をいう。脂肪親和性はこれの予想における鍵の特性であり、そして有機溶媒及び緩衝液を用いて in vitro の  $\log D_{7.4}$  計測により定義される。好ましくは、本発明に係る化合物は -2 ~ +4、より好ましくは -1 ~ +3 の  $\log D_{7.4}$  を有する。上記  $\log D$  は J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42:144 中に示されるような本分野において知られる標準の手順により決定されうる。

#### 【0150】

Caco-2 の如き細胞単層分析は p-糖タンパク質の如き流出輸送体の存在下で好ましい膜透過率、いわゆる、Caco-2 流動の予想を実質的に追加する。好ましくは、本発明にしたがう使用のための化合物は  $2 \times 10^{-6} \text{ cmc}^{-1}$  超、より好ましくは  $5 \times 10^{-6} \text{ cmc}^{-1}$  超の Caco-2 流動を有する。上記 Caco-2 流動値は J. Pharm. Sci. 1990, 79, 595-600 中に示されるような本分野において知られる標準の手順により決定されうる。

#### 【0151】

代謝安定性は吸収プロセス：初回通過効果の間の上記 GIT 又は肝臓の化合物を代謝する能力を扱う。ミクロソーム、肝細胞等の如き、分析系は代謝負担を予想する。好ましくは、実施例の化合物は肝臓抽出物に比例した分析系において 0.5 未満の代謝安定性を示す。分析系及びデータの取り扱いの例は Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 2001, 4, 36-44, Drug Met. Disp., 2000, 28, 1518-1523 中に示される。

#### 【0152】

上記プロセスの相互作用のために、薬物がヒトにおいて経口で生物学的に利用可能であろうというさらなる支持が動物における in vivo 実験により得られうる。絶対的なバイオアベイラビリティは経口経路により上記化合物を別々に又は混合物中で投与することによりこれらの研究において決定される。絶対的な決定 (% 吸収) のために、静脈経路も使用される。動物における経口バイオアベイラビリティの評価の例は Drug Met. Disp., 2001, 29, 82-87; J. Med. Chem, 1997, 40, 827-829, Drug Met. Disp., 1999, 27, 221-226 中に及び J. Pharm. Sci. 79, 7, p595-600 (1990)、及び Pharm. Res. vol 14, no. 6 (1997) 中に示されるように見られうる。

#### 【0153】

##### PDE 5 阻害剤 - 試験方法

##### フォスフォジエステラーゼ (PDE) 阻害活性

本発明にしたがう使用のために好適な好ましい PDE 化合物は有力な及び選択的な cGMP PDE 5 阻害剤である。環状グアノシン 3', 5' - ーリン酸 (cGMP) 及び環状アデノシン 3', 5' - ーリン酸 (cAMP) フォスフォジエステラーゼに対する in vitro PDE 阻害活性はそれらの  $IC_{50}$  値 (酵素活性の 50 % 阻害に必要とされる

化合物濃度)の計測により決定されうる。

#### 【0154】

必要とされるPDE酵素は、主にW. J. Thompson及びM. M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311)の方法により、ヒト海綿体、ヒト及びウサギの血小板、ヒト心室、ヒト骨格筋及びウシ網膜を含む、さまざまな源から単離されうる。特に、上記cGMP特異的PDE (PDE5)及び上記cGMP阻害されるcAMP PDE (PDE3)はヒト海綿体組織、ヒト血小板又はウサギ血小板から得られうる；上記cGMP刺激されるPDE (PDE2)はヒト海綿体から得られうる；カルシウム/カルモジュリン (Ca/CAM)依存性PDE (PDE1)はヒト心室から；cAMP特異的PDE (PDE4)はヒト骨格筋から；及び光受容体PDE (PDE6)はウシ網膜から。フォスフォジエステラーゼ7~11はSF9細胞中にトランスフェクトした全長ヒト組換えクローンから作出されうる。

10

#### 【0155】

分析はW. J. Thompson et al. (Biochem., 1979, 18, 5228)の「バッチ」法の改変を用いて又は製品コードTRKQ7090/7100の下でAmersham plcにより示されるプロトコルの改変を用いてAMP/GMPの直接の検出のためにシンチレーション近接分析を用いて行われうる。要約すると、PDE阻害剤の効果はIC<sub>50</sub> K<sub>i</sub>のように、変化する阻害剤濃度及び低い基質(濃度~1/3 K<sub>m</sub>で[<sup>3</sup>H]ラベル化したものに対してラベル化していないものが3:1の割合のcGMP又はcAMP)の存在下で固定した酵素量を評価することにより調べられた。最終分析容量は分析緩衝液[20mM Tris-HCl pH7.4, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mg/mlウシ血清アルブミン]で100µlまでに作出された。反応を酵素で開始し、<30%基質ターンオーバーを与えるように30で30~60分間インキュベートし、50µlのイットリウムシリカSPAビーズ(3mMのPDEs 9及び11についてのそれぞれラベル化していない環状ヌクレオチドを含む)で停止した。プレート再度密閉し、そして20分間振騰し、その後上記ビーズを暗所に30分間静置させ、そしてその後Top Countプレートリーダー(CT、メリデンのPackard)上で計測した。放射活性単位を阻害なしのコントロール(100%)の%活性に変換し、阻害剤濃度に対してプロットし、そして阻害剤IC<sub>50</sub>値を「Fit Curve」マイクロソフトエクセルエクステンションを用いて得た。

20

30

#### 【0156】

##### 機能的活性

これは、S. A. Ballard et al. (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118(suppl.), abstract 153P)により示されるように、本発明に係る化合物の、前収縮されたウサギの海綿体組織片のニトロプルシドナトリウム誘導弛緩を高める能力を決定することによりin vitroで評価されうる。

#### 【0157】

##### in vivo活性

化合物を、Trigo-Rocha et al. (Neurourol. and Urodyn., 1994, 13, 71)により示されるものに基づく方法を用いて、ニトロプルシドナトリウムの海綿体内への注入により誘導される陰茎の海綿体における圧の増大を高める、i.v.投与の後の、それらの能力を決定するために、麻酔されたイヌにおいてスクリーニングした。

40

#### 【0158】

動物におけるインスリン抵抗性症候群に対する特異的選択的PDE5阻害剤の効果 - ob/obマウスにおける血漿グルコース及び血清トリグリセリド値に対する効果

#### 【0159】

##### 生物学的データ

##### 実験プロトコール

50

試験化合物：

試験されるべき選択的 P D E 5 阻害剤化合物を 1 0 % D M S O / 0 . 1 % p l u r o n i c s 中に溶解し、そしてマウス経口給餌針 ( 2 0 ゲージ、N Y、ニューハイドパークの P o p p e r & S o n s , I n c . ) を用いて経口胃管栄養を介して投与した。重さ k g 当たり 4 m l の容量をそれぞれの用量に投与した。化合物は 1 ~ 5 0 m g / k g の範囲の用量で試験された。あるいは、上記試験選択的 P D E 5 阻害剤化合物は飲料水中に投与され、そして同じ化合物について観察された経口胃管栄養により投与されたときの減少と同様の血漿グルコース及びトリグリセリドにおける減少を作出することがわかった。

【 0 1 6 0 】

実験動物：

J a c k s o n L a b o r a t o r i e s ( M E の B a r H a r b o r ) から得られた雄 o b / o b マウスを 6 ~ 1 0 週齢で研究に使用した。マウスは 1 ケージ当たり 5 ずつ飼育し、そして D 1 1 マウス食餌 ( M O、プレントウツの P u r i n a ) 及び水を自由摂取できるようにした。

【 0 1 6 1 】

実験プロトコール：

マウスを上記研究の開始の前 1 週間 P f i z e r 動物施設に順応させた。1 日目に、眼窩後部の血液サンプルを得、そして血漿グルコースを本明細書中後に示されるように決定した。マウスをその後それぞれの群の平均血漿グルコース濃度が異ならないように 5 ずつの群に選別した。1 日目に、マウスに午後 5 時 00 分のみ、媒体又は試験選択的 P D E 5 阻害剤化合物を投与した。続いて、マウスに 2 ~ 4 日目の午前 8 時 00 分及び午後 5 時 00 分に 1 日 2 回投与した。5 日目に、上記マウスに a . m . 用量を与え、そして 3 時間後に以下に示されるようにグルコース及びトリグリセリド分析のための血漿調製物のために採血した。あるいは、試験選択的 P D E 5 阻害剤化合物は 1 日目の午後 5 時 00 分に始まり、5 日間をとおして続く、飲料水中に投与され、マウスをその後以下に示されるようにグルコース及びトリグリセリド分析のための血漿調製物のために採血した。最後の血漿サンプルを以下に示されるように眼窩後部洞採血に続いて 5 日目に回収した。体重を研究の 1 日目及び 5 日目に計測し、そして食物消費を 5 日間にわたり評価した。

【 0 1 6 2 】

最後の採血及び組織採取：

研究最後の日の午前に、マウスに約 8 : 0 0 a m に試験化合物又は媒体を投与した。投与 3 時間後、2 5  $\mu$  l の血液を眼窩後部洞を介して得、そして D e n v i l l e S c i e n t i f i c マイクロ試験管中の 1 0 0  $\mu$  L の 0 . 0 2 5 % ヘパリン化塩水に添加した。上記試験管を B e c k m a n M i c r o f u g e 1 2 中で 2 分間最も高い設定で回した。血漿を血漿グルコース及びトリグリセリド決定のために回収した。上記マウスをその後断頭により殺し、そして ~ 1 m l の血液をリチウムヘパリンを伴う B e c t o n - D i c k i n s o n M i c r o t a i n e r b r a n d 血漿分離管中に回収した。上記管を最高設定で B e c k m a n M i c r o f u g e 1 2 中で 5 分間回した。血漿を 1 . 5 m l の E p p e n d o r f 管中に回収し、そして液体窒素中で急冷凍した。血漿サンプルを分析まで - 8 0  $^{\circ}$ C で保存した。

【 0 1 6 3 】

代謝物及びホルモン分析：

血漿グルコース及びトリグリセリドを A b b o t t により供給されるキットを用いて、A l c y o n C l i n i c a l C h e m i s t r y A n a l y z e r ( I L、A b b o t t P a r k、A b b o t t L a b o r a t o r i e s ) を用いて計測した。血漿 c G M P を A m e r s h a m ( N J、P i s c a t a w a y ) による B i o t r a k 酵素 - 免疫分析系を用いて計測した。同様の技術を介して、血漿インスリンを A L P C O ( スウェーデン、U p p s a i a ) による M e r c o d i a E L I S A インスリンキットにより評価する。全ての分析は製造業者により提供される教示にしたがって行われた。

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

統計分析：

薬物処理及び好適な媒体間の比較が Student's t - テストにより行われた。

【 0 1 6 5 】

結果（要約）：

選択的 P D E 5 阻害剤は本明細書中に前に詳述される生物学的試験方法にしたがって o b / o b マウスにより産出された血漿グルコース及び血清トリグリセリド値を減少させることが示されている。

【 0 1 6 6 】

結果

表 1 は選択的 P D E 5 阻害剤化合物で観察された 5 日間にわたる血漿グルコース値における変化を示す。 10

選択的 P D E 5 化合物 A：3 - エチル - 5 - [ 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル ) - 2 - n - プロポキシフェニル ] - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン

選択的 P D E 5 化合物 B：5 - ( 2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル ) - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン

【 0 1 6 7 】

【 表 4 】

20

表 1

	血漿グルコース濃度の変化 (mg/dl)
媒体	-9±22
PDE5 A-10mg/kg	-115±34*
PDE5 A-50mg/kg	-105±25*
PDE5 B-25mg/kg	-97±32*

30

【 0 1 6 8 】

表 1 中のデータは平均 ± 平均標準誤差として表される。これらの数は血漿グルコース値における絶対的な減少を反映する。媒体コントロールからの顕著な相違は \* p < 0 . 0 5 として示される。 40

表 2 は試験選択的 P D E 5 阻害剤化合物 ( A ) 及び ( B ) で観察される、o b / o b マウスにおける血漿 c G M P 及び血漿トリグリセリド値における変化を示す。

【 0 1 6 9 】

【 表 5 】

表 2

	血漿 cGMP レベル (mg/dl)	血漿トリグリセリド・ レベル (mg/dl)
媒体	9.8±0.5	178±16
PDE5 A-10mg/kg	48.3±19.0 <sup>^</sup>	163±10
PDE5 B-25mg/kg	30.7±3.3 <sup>**</sup>	143±7 <sup>^</sup>

10

20

40

50

## 【 0 1 7 0 】

表 2 中のデータは平均 ± 平均標準誤差として表される。媒体コントロールからの顕著な相違は  $p < 0.1$ 、<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup>  $p < 0.01$  として示される。

## 【 0 1 7 1 】

表 3 は上記マウスの飲料水中に投与された選択的 P D E 5 阻害剤化合物で観察される 5 日間にわたる血漿グルコース値における減少を示す。

選択的 P D E 5 化合物 C : シルデナフィル

## 【 0 1 7 2 】

## 【 表 6 】

表 3

	血漿グルコース濃度の変化 (mg/dl)
媒体	25±25
PDE5 C-9mg/kg	-27±34
PDE5 C-22mg/kg	-15±27
PDE5 C-45mg/kg	-36±22 <sup>^</sup>

30

## 【 0 1 7 3 】

表 3 中のデータは平均 ± 平均標準誤差として表される。この表中の正の値は血漿グルコース値における減少を反映する。媒体コントロールからの顕著な相違は  $p < 0.1$  として示される。

## 【 0 1 7 4 】

表 4 は上記マウスの飲料水中に投与された試験選択的 P D E 5 阻害剤化合物 ( C ) で処理した o b / o b マウスにおけるトリグリセリド値を示す。

【 0 1 7 5 】

【 表 7 】

表 4

	血漿トリグリセリド・レベル (mg/dl)
媒体	204±13
PDE5 C-9mg/kg	163±14*
PDE5 C-22mg/kg	212±20
PDE5 C-45mg/kg	151±10**

10

20

【 0 1 7 6 】

表 4 中のデータは平均 ± 平均標準誤差として表される。媒体コントロールからの顕著な相違は \* p < 0 . 0 5 、 \* \* P < 0 . 0 1 として示される。

【 0 1 7 7 】

考え合わせると、高血糖、インスリン抵抗性 o b / o b マウスにおけるこれらの実験結果は、選択的 P D E 5 阻害は I R S に関連する代謝パラメーターを改善することを示す。

【 0 1 7 8 】

さらにこれらの結果は選択的 P D E 5 阻害剤での治療は血漿グルコース濃度における減少をもたらしていることを示す。本明細書中前に詳述されるように、血漿グルコース濃度における減少は I R S の臨床的パラメーターであるインスリン抵抗性における改善と一致し、そして、本明細書中前にさらに詳述されるように、上記改善は、真性 2 型糖尿病を有する患者では、例えば、ヘモグロビン A 1 c における改善として表れるであろう。

30

【 0 1 7 9 】

これらの結果は選択的 P D E 5 阻害剤での治療は血清脂質値における改善をもたらしていることを示す。本明細書中前に詳述されるように、(トリグリセリド値におけるような) 血清脂質値における改善は I R S の臨床的パラメーターであるインスリン抵抗性における改善と一致する。(本明細書中で定義される) I R S を有する患者における上記改善は、例えば、脂肪欠損血症 (高トリグリセリド血症) における改善として表れるであろう。

40

【 0 1 8 0 】

高血糖、インスリン抵抗性 o b / o b マウスにおけるこれらの結果は選択的 P D E 5 阻害剤での連続した治療は 5 日間以内に I R S に関連する代謝パラメーターを改善しうることを追加的に示す。

【 0 1 8 1 】

#### 臨床試験データ 1

シルデナフィルでの 2 8 日間の臨床試験において、血清トリグリセリド値を非糖尿病患者から投与前及び投与終了時に得た。研究に含まれた用量は一日一回投与された 1 0 m g 、 2 5 m g 及び 5 0 m g のシルデナフィル又は偽薬であった。これらの患者は本明細書中前に定義される危険因子により定義されるインスリン抵抗性症候群を有する。データは患者

50

が上記インスリン抵抗性症候群の証拠を有することを示す、以下の表 5 及び 6 中に表される。

【 0 1 8 2 】

表 5 は研究された患者のうちの I R S 成分の細別を示す。

心臓冠状動脈疾患 ( C A D ) / 虚血性心疾患 ( I H D ) は上記インスリン抵抗性症候群を有する患者において 1 の臨床的終点である。このため、C A D / I H D の存在は上記定義された危険因子を 1 のみ有する患者における上記インスリン抵抗性症候群の存在を支持する証拠としてとられた。

【 0 1 8 3 】

【 表 8 】

10

表 5

IRS 成分	プラセボ	シタナフィル	合計
異脂肪血症 (高トリグリセリド血漿)	40	74	114
肥満 (BMI>26)	26	47	73
高血圧	10	12	22
冠状動脈疾患 (h/o アンギナ、不整脈、MI、すなわち、アテローム性動脈硬化症)	8	5	13
高尿酸血症	0	2	02

20

【 0 1 8 4 】

B M I - ボディマス指数

表 6 は上記患者群内の I R S 成分の集合的な総数を示す。

【 0 1 8 5 】

【 表 9 】

30

表 6

1 成分	114	T
2 成分	80	73 (T+O) ; 4 (T+H) ; 3 (T+I)
3 成分	24	6 (T+O+I) ; 14 (T+O+H) ; 2 (T+I+H) ; 2 (T+O+U)
4 成分	4	T+O+I+H

10

T = 上昇トリグリセリド (異脂肪血症)、O = 肥満、H = 高血圧、

I = CAD/IHD、U = 高尿酸血症

## 【 0 1 8 6 】

20

予備的なデータはシルデナフィル処理での血清トリグリセリド値における減少を示し、以下に表される。偽薬群における  $19.9 \text{ mg/dl}$  の減少と比較して、 $100.3$  ;  $67.3$  ; 及び  $23.9$  の ( $\text{mg/dl}$  の) 血清トリグリセリド値における減少が  $10$ 、 $25$  及び  $50 \text{ mg}$  のシルデナフィル群それぞれについて観察された。このことは、偽薬について  $185 \text{ mg/dl}$  の基礎値からの  $10.7\%$  と比較して、 $255$ 、 $213$  及び  $191$  の基礎値 ( $\text{mg/dl}$ ) からのシルデナフィルでの処理における約  $40\%$  ;  $31\%$  及び  $12\%$  の減少を示す。

## 【 0 1 8 7 】

シルデナフィル群において見られた血清トリグリセリドの減少は偽薬に比較して統計的に顕著に異なった ( $p = 0.0457$ )。HDL において見られる傾向もあった ( $p = 0.0539$ )。これらの変化は、上記 IRS の多くの特徴を有する非糖尿病患者において、上記インスリン抵抗性症候群における改善と一致する。

30

## 【 0 1 8 8 】

さらにこれらの結果は、シルデナフィルで処理したときの上記 IRS の多くの特徴を有する非糖尿病患者でのインスリン抵抗性における改善と一致する。したがって、さらなる局面にしたがって、本発明は (本明細書中前に定義される) 選択的ピラゾロピリミジノン c GMP PDE 5 阻害剤でのインスリン抵抗性の治療を追加的に含む。

## 【 0 1 8 9 】

臨床試験データ 2

真性糖尿病を有する成人患者を外来患者の、複数研究機関の研究において、クエン酸シルデナフィルで慢性的に処置した。患者は (非限定的に、メトフォルミン、インスリン又はスルフォニル尿素を含む) いくつかの異なるグルコース低下剤を取っていた又は食事のみで処置された。グリコシル化ヘモグロビン ( $\text{HbA}_{1c}$ ) を治療の前及び研究の終わりに決定した。グリコシル化したヘモグロビン ( $\text{HbA}_{1c}$ ) は慢性グルコース制御の認識された計測である。この研究において、グルコース制御における顕著な改善が、クエン酸シルデナフィル (*Viaagra* (商標)) で処置されたとき、真性 2 型糖尿病を有する前記患者において観察された。これらの顕著な改善は彼らの背景となる治療に無関係に上記患者群にわたり一貫して観察された。

40

## 【 0 1 9 0 】

これらの結果はシルデナフィルで処置されたときの成人患者での IRS における改善と一

50



致する。さらにこれらの結果はシルデナフィルで処置されたときの真性2型糖尿病を有する患者でのグルコース制御における改善と一致する。したがって、本発明は上記処置を必要とする患者を（本明細書中前に定義される）選択的ピラゾロピリミジノン c G M P P D E 5 阻害剤、及び特にシルデナフィルで処置することを含む、真性2型糖尿病の治療方法を提供する。特に、前記治療は経口経路により効果を生ずる。

【0191】

臨床試験2の結果はI G Tの治療のための、本明細書中前に定義される選択的 c G M P P D E 5 阻害剤、及び特にシルデナフィルの使用についての支持である。

【0192】

さらに、これらの結果はシルデナフィル及びグルコース低下剤の組み合わせで処置されたときの成人患者でのI R Sにおける改善と一致する。したがって、本発明は上記I R Sの治療のための、選択的P D E 5 阻害剤及びグルコース低下剤の組み合わせを追加的に含む。特に、前記混合された治療は経口経路により効果を生ずる。

10

【0193】

さらなる局面にしたがって、本発明はI R S、I R、真性2型糖尿病、障害のあるグルコース耐性（I G T）、尿酸過剰血症及び/又は痛風、脂肪欠損血症、血液凝固前の状態又は体幹の肥満の治療における使用のために好適な組み合わせ療法を提供し、ここで、前記組み合わせは、本明細書中前及び好ましくは（16）、（40）、（41）、（42）、（50）、（52）、（53）及び/又は（54）に定義される、より好ましくは1以上の：体重減少剤、スルフォニル尿素、インスリン、R e z u l i n、A v a n d i a、A c t o s、G l i p i z i d e、M e t f o r m i n、A c a r b o s e、ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、ファルグリタザール、L Y 3 3 3 5 3 1、C S 0 1 1、P P A R - アルファアゴニスト、及び/又はC P - 4 7 0 7 1 1の如き、活性な追加の剤を伴う、選択的 c G M P P D E 5 阻害剤、好ましくは、ピラゾロピリミジノン、特にシルデナフィルを含む。

20

【0194】

さらにさらなる局面にしたがって、前記組み合わせ治療は経口で効果を生じ、そしてさらにキットの形態でありうる。

【0195】

考え合わせると、動物及びヒト試験からの結果はI R Sに関連する臨床的パラメーターにおいてはもちろん、I R Sにおける改善と一致する。すなわち、糖尿病を有する者でのグルコースにおける改善はもちろん、糖尿病及び非糖尿病実験でのトリグリセリドにおける改善は、非限定的に、シルデナフィルを含む、P D E 5 阻害剤化合物の、I R Sに対する活性を指示する。

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/13798 A2**(51) International Patent Classification: **A61K 31/00**,  
31/505, 31/5355, 31/535, 31/4985, 31/495, 31/53, 38/28,  
45/06, A61P 3/04, 3/06, 3/08, 3/10, 9/12, 9/10, 7/04**Michael** [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-  
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US); **KOP-  
PIKER, Nandan, Parmanand** [IN/GB]; Pfizer Global Re-  
search and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent  
CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB01/01428

(22) International Filing Date: 6 August 2001 (06.08.2001)

(74) Agent: **WOOD, David, J.** Pfizer Limited, Ramsgate Road,  
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/224,928 11 August 2000 (11.08.2000) US  
0030649.8 15 December 2000 (15.12.2000) GB  
60/266,083 2 February 2001 (02.02.2001) US  
0106465.8 15 March 2001 (15.03.2001) GB  
0106468.2 15 March 2001 (15.03.2001) GB  
0117134.7 13 July 2001 (13.07.2001) GB(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).(71) Applicant (for GB only): **PFIZER LIMITED** [GB/GB];  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(71) Applicant (for all designated States except GB, US):  
**PFIZER INC.** [US/US], 235 East 42nd Street, New York,  
NY 10017 (US).**Published:**  
— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FRYBURG, David,**  
**Albert** [US/US]; Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US); **GIBBS, Earl,**For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/13798 A2

(54) Title: TREATMENT OF THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME

(57) Abstract: Use of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of two or more of: dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus; impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity wherein said use can occur alone or in combination with other agents to treat the insulin resistance syndrome or individual aspects of the insulin resistance syndrome.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

1

TREATMENT OF THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME

This invention relates to the use of selective cGMP PDE5 inhibitors and in particular to selective cGMP PDE5 inhibitor compounds such as the compound  
5 sildenafil for the treatment of the Insulin Resistance Syndrome.

The Insulin Resistance Syndrome as defined herein means the concomitant existence in a subject of two or more of: dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of  
10 type 2 diabetes mellitus, hyperuricaemia and/or gout, a pro-coagulant state, atherosclerosis, truncal obesity. A family history of type 2 diabetes mellitus as defined herein means having a first degree relation, sibling, parent or grandparent with type 2 diabetes mellitus. At the centre of the Insulin Resistance Syndrome, also known as "Syndrome X" and "Metabolic Syndrome" in the biomedical  
15 literature is the common feature of tissue resistance to the action of insulin. This impaired biological response to insulin can be manifested in both the metabolic and vascular effects of insulin. Although there are monogenic syndromes of insulin resistance (IR), in which a definite gene has been identified as the cause of insulin resistance (such as leprechaunism), these are relatively rare. By contrast,  
20 the more common presentation of the IRS is associated with obesity (particularly abdominal) and appears to be polygenic.

The early adaptive response to insulin resistance in many individuals having the insulin resistance syndrome produces compensatory  
25 hyperinsulinaemia. As subjects with the insulin resistance syndrome become progressively insulin resistant, they manifest varying degrees of change in clinical parameters, including blood pressure, and/or increased levels of serum glucose, and/or cholesterol and/or triglycerides, and/or uric acid, and/or factors that increase coagulation. Once these clinical parameters have changed enough, the  
30 patient with the IRS may differentially manifest well-recognised clinical conditions or diagnoses. These conditions include:

1. Hypertension (high blood pressure);
2. Impaired Glucose Tolerance (IGT) or type 2 diabetes mellitus (DM);

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

2

3. Hyperlipidemia or dyslipidemia, particularly (but not limited to) hypertriglyceridemia;
4. Hyperuricemia or Gout;
5. Hypercoagulability (defined as an abnormal, increased tendency for clots to form, particularly inside blood vessels);
6. Atherosclerosis.

These clinical conditions are well-recognised risk factors for cardio-vascular (coronary artery and cerebrovascular) disease.

10

It is difficult to estimate the prevalence of the Insulin Resistance Syndrome in the general populace due to both the diversity of the collective risk factors associated with the syndrome and the likelihood that many individuals affected by the Insulin Resistance Syndrome go undetected because they may exhibit no exterior symptoms and have no prior history of coronary heart disease. It is however possible to postulate that at a minimum the patient population at risk for the development of the Insulin Resistance Syndrome includes individuals with obesity, particularly truncal (abdominal) obesity. As obesity is an extremely common problem in the industrialized world and is associated with the clinical conditions mentioned above, it is very likely that the prevalence of IRS is very high. Considering this potential patient group alone forms an immense population potentially at risk for the development of complications of the Insulin Resistance Syndrome. For example in the United States in 1994, 23% of the population aged between 20 and 74 had hypertension, which accounted for 5 deaths per 100,000 population (1997). There will be an estimated 154,392,000 patients with diabetes world-wide in the year 2000. Of these, 15,000,000 will be in the US and 934,000 in the UK. The burden of disease for ischaemic heart disease for both sexes in the WHO region estimated for 1998 was 51,948,000 with a mortality of 7,375,000, constituting 13.7% of total mortality and ranking the highest in the mortality score. The burden of diabetes in both sexes in the WHO region estimated for 1998 was 11,668,000. Thus there exists a large medical need for an effective and safe oral therapy for the treatment of the Insulin Resistance Syndrome and prevention of the development of the Insulin Resistance Syndrome and its clinical consequences.

Resistance to the effects of insulin can also be observed in the diminished biological response of the endothelium to the vascular effects of insulin. That is, insulin promotes relaxation of blood vessel(s) at least in part through the action of nitric oxide. Nitric oxide generated in the endothelium then stimulates cGMP production in blood vessels and causes them to relax or dilate. This opening of the blood vessel allows more blood to flow, which is particularly important when more blood flow is needed to critical organs, like the heart. It has been demonstrated that there is a decreased release of nitric oxide (NO) from the endothelium of patients with insulin resistance. This decreased release of nitric oxide is not only from insulin, but also from other important vasodilators like acetylcholine. This so-called "endothelial dysfunction" contributes to the risk factors for cardiovascular disease which are associated with the Insulin Resistance Syndrome. It is thought that the vascular effect of insulin contributes to the effect of insulin to regulate metabolism, particularly, but not necessarily limited to, glucose metabolism.

In addition to the vascular actions of nitric oxide, NO also has direct effects on glucose uptake by skeletal muscle. That is, treatment with a NO-donor substance (nitroprusside) or an analogue of cGMP treatment in vitro increases glucose uptake (transport by GLUT4 glucose transporters). This vasodilation-independent pathway is described in G. J. Etgen, D. A. Fryburg and E. M. Gibbs in *Diabetes*, 46, 1997 pp. 1915-1919 the contents of which are incorporated herein by reference. It is proposed herein that, taken together, nitric oxide and cGMP likely have direct tissue level and vascular actions that influence, mediate, or mimic insulin's actions.

Further effects of impaired NO release by the endothelium include: an increase in vascular smooth muscle cell (VSMC) growth, proliferation and migration which are key steps in atherosclerotic plaque formation which can lead to stroke; an increase in platelet aggregation and adhesiveness (these effects on the platelet are also cGMP driven); an increase of lipid peroxidation and an effect on the inhibition of cell adhesion molecule expression including vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intracellular adhesion molecule (ICAM) and E-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

4

selectin. Impaired endothelial NO release also impacts on the activity of inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor- $\alpha$ , and the production of monocyte chemoattractant factor through decreased activity of the transcriptional activator nuclear factor  $\kappa$ B.

5

There are examples in which the treatment of factors contributing to IRS (e.g., obesity) or the treatment of IRS itself, such as with troglitazone or Rezulin, improves many of these clinical conditions. For example, dieting alone or pharmacotherapeutic agents that induce weight loss will decrease blood pressure, blood glucose and triglycerides. Agents that are designed to improve insulin sensitivity can also favorably alter blood pressure, lipids, and blood glucose.

It is proposed herein that successful diagnosis and treatment of patients with the Insulin Resistance Syndrome (as defined above) with a selective PDE5 inhibitor, especially sildenafil, may lead to clinically relevant improvements in blood pressure and/or blood sugar and/or lipids and/or uric acid, and/or procoagulant factors. This treatment can occur alone or in combination with other therapeutics that improve the IRS. Improvement in these clinical conditions should reduce the risk of the development of cardiovascular disease in some of these patients as well as other complications of these individual disorders (including, but not limited to diabetic neuropathy, nephropathy, and retinopathy).

The present invention is concerned with the search for a pharmaceutical treatment for individuals with the Insulin Resistance Syndrome as defined hereinbefore.

Whilst the Insulin Resistance Syndrome has many manifestations an important underlying mechanistic basis for the condition resides in a resistance to both the vascular and metabolic effects of insulin. It is also understood that the underlying pathology of vascular resistance in insulin resistance syndrome, is a diminished amount of NO produced by the endothelial cells in response to insulin. In the insulin pathway in insulin resistant individuals, there may be impaired signalling of insulin for glucose uptake (from the phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K, pathway) which may lead to an inefficient GLUT-4 transport mechanism.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

5

Whilst not wishing to be bound by any particular theory it is proposed herein that the pathway for the GLUT-4 transport mechanism and the cGMP-NO mechanistic pathway are somehow inter-linked.

- 5 For optimal functioning of the insulin signalling pathway for glucose uptake (via the GLUT-4 transport mechanism) it is preferable to have a normally functioning NO-cGMP pathway.

It is further proposed herein that amplification of the cGMP signal, using cGMP specific PDE5 inhibitors in patients with the Insulin Resistance Syndrome would help to optimise the insulin glucose uptake signal and improve insulin action at key tissues. By making tissues more sensitive to insulin, it is thereby also proposed herein that improvements in the clinical parameters of the IRS would result, including, but not limited to improvements in:

15

1. Blood glucose control: In patients with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT), it is postulated herein that an improvement in insulin resistance should result in a decrease in plasma glucose concentrations (either fasting or after an oral glucose tolerance test or a meal). In a related manner, as regulated by the patient's pathophysiology, there will likely be an improvement in serum insulin concentrations in either the fasting state or after a glucose load or meal. These improvements in blood glucose control, should the subjects have type 2 diabetes mellitus, would manifest as improvements in measures of long-term blood glucose control, such as, but not limited to, haemoglobin A1c (glycosylated haemoglobin) or fructosamine; and/or
2. Blood pressure: It is postulated herein that an improvement in insulin resistance may also yield improvements in both systolic and diastolic blood pressure; and/or
3. Lipids: It is postulated herein that an improvement in insulin resistance may also yield improvements in serum lipids, including, but not limited to, serum cholesterol and triglycerides; and/or

30

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

6

4. Uric Acid: It is postulated herein that an improvement in insulin resistance may also yield improvements in serum uric acid; and/or

5. Coagulation Factors: It is postulated herein that an improvement in insulin resistance would also restore, towards normal, factors that worsen the procoagulant state.

These improvements in insulin resistance (improved sensitivity) may or may not be accompanied by improvement in compensatory hyperinsulinaemia and hence improve the components of the Insulin Resistance Syndrome.

cGMP PDE 5 inhibitors prevent the effect of the phosphodiesterase 5 enzyme that converts cGMP to inactive GMP thus increasing the amount of accumulated cGMP. This accumulation would amplify the vasodilatory, metabolic, and anti-atherogenic effects of the available nitric oxide and insulin. It is postulated herein that this amplification action (of plasma cGMP) will mitigate the adverse effects associated with the IRS and improve one or more of the associated conditions.

Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>) is an orally-active, potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) which is the predominant PDE5 isoenzyme in human corpora cavernosa. Consequently, sildenafil has been shown to be effective in the treatment of male erectile dysfunction. It is proposed herein that by inhibiting the cGMP to GMP conversion pathway, selective cGMP PDE5 inhibitors and in particular Sildenafil increase the intracellular concentrations of nitric oxide (NO) derived cGMP. This accumulation would amplify the vasodilatory, metabolic, and anti-atherogenic effects of the available nitric oxide and insulin.

Thus according to a first aspect of the present invention we provide a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating the patient with an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of two or more of: dyslipidemia;



WO 02/13798

PCT/IB01/01428

7

hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.

5 Depending on the individual with IRS, the method may have a beneficial effect on one or more of conditions associated with the IRS as defined herein. Thus according to a further aspect the present invention additionally provides a method of treating type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT); or  
10 dyslipidemia, or hyperuricemia and/or gout, or the procoagulant state which comprises treating the patient with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof. According to a yet further aspect the present invention additionally provides a method of treating type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT) in a patient wherein the patient does not have other risk factors associated with the IRS which comprises treating the  
15 patient with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor as defined hereinafter or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition thereof. According to a further aspect the present invention additionally provides a method for the prevention of progression in a subject of impaired glucose tolerance (IGT) to type 2 diabetes mellitus via  
20 treatment of a patient in need of such treatment with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor as defined hereinafter or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition thereof.

According to a second aspect the present invention provides a method of  
25 treating the insulin resistance syndrome which comprises treating the patient with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of three or more of: dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes;  
30 hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.

According to a third aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating the patient with

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

8

an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of four or more of: dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; 5 hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.

According to a fourth aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating the patient with 10 an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of five or more of: dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal 15 obesity.

According to a fifth aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating the patient with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition 20 thereof wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of : dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT); and truncal obesity.

According to a sixth aspect the present invention provides a method of 25 treating the insulin resistance syndrome which comprises treating a patient with type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least one of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical 30 composition thereof.

According to a seventh aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating a patient with type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (GT) or a family history of

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

9

diabetes and at least two of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

5

According to an eighth aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating a patient with type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least three of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

According to a ninth aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating a patient with type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IRS) or a family history of diabetes and at least three of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

According to a tenth aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating a patient with type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least four of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

According to an eleventh aspect the present invention provides a method of treating the insulin resistance syndrome which comprises treating a patient with type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least five of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

10

obesity with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

According to a further aspect the present invention additionally provides a method for the reduction in the risk of the development of cardiovascular disease in patients identified as being at risk of developing the insulin resistance syndrome wherein said method comprises treating the patient with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof and wherein a patient at risk of developing the insulin resistance syndrome is defined as an individual having at least one of the following conditions: dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity and whom on subsequent analysis is found to have at least two of said conditions.

15

According to a further aspect the present invention provides a method for treating the insulin resistance syndrome as defined hereinbefore in a polygenic insulin resistant individual which comprises treating the individual with an effective amount of a cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

20

Suitable PDE5i's for use in the pharmaceutical compositions according to the present invention are the cGMP PDE5i's hereinafter detailed. Particularly preferred for use herein are potent and selective cGMP PDE5i's.

Suitable cGMP PDE5 inhibitors for the use according to the present invention include:

the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0463756; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0526004; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 93/06104; the isomeric pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/07149; the quinazolin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/12095; the pyrido [3,2-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 94/05661; the purin-6-

30

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

11

ones disclosed in published international patent application WO 94/00453; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 98/49166; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 99/54333; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995751; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 00/24745; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995750; the compounds disclosed in published international application WO95/19978; the compounds disclosed in published international application WO 99/24433 and the compounds disclosed in published international application WO 93/07124.

The pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27112; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27113; the compounds disclosed in EP-A-1092718 and the compounds disclosed in EP-A-1092719.

Preferred selective type V phosphodiesterase inhibitors for the use according to the present invention include:

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756);

5-[2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004);

3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO98/49166);

3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333);

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

12

(+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-((1R)-2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333);

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-[6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl]-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8);

5-[2-*iso*-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15);

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66);

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124);

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132);

and pharmaceutically acceptable salts, polymorphs and solvates thereof.

Thus according to a preferred aspect the present invention provides for the use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome in a mammal wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is selected from : sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

13

propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one and 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug or polymorph thereof.

More particularly, the present invention provides a method of treating a patient with the insulin resistance syndrome which comprises treating the patient with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor selected from sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or pharmaceutically acceptable salts, solvates, pro-drugs, polymorphs or pharmaceutical compositions thereof.

The invention also provides for the use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor and in particular sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one for the manufacture of a composition for the treatment or prophylaxis of the insulin resistance syndrome.

25

According to a further aspect the present invention additionally provides for the use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or of a pharmaceutical composition thereof for the treatment of the insulin resistance syndrome in a subject having type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes and at least one of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.

30

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

14

According to a yet further aspect the present invention additionally provides for the use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or of a pharmaceutical composition thereof for the treatment of the insulin resistance syndrome in a subject having type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes and one or more of the following conditions : dyslipidemia; hypertension; or truncal obesity.

According to a yet further still aspect the present invention additionally provides for the use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or of a pharmaceutical composition thereof for the treatment of the insulin resistance syndrome in a subject having type 2 diabetes mellitus, or impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes and dyslipidemia and hypertension and truncal obesity.

Preferred pharmaceutically acceptable salts of sildenafil for use herein are sildenafil citrate and sildenafil mesylate.

The cGMP PDE5 inhibitors as defined herein and in particular potent and selective cGMP PDE5 inhibitors and most particularly sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one are additionally useful for the manufacture of a composition for the treatment or prophylaxis of endothelial dysfunction.

25

Further type V PDE inhibitors suitable for use herein include:

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) - pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8;

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-



WO 02/13798

PCT/IB01/01428

15

methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenylsulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433; and

- 5 the compound of example 11 of published international application WO93/07124 (EISAI); and

compounds 3 and 14 from Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257.

- 10 Still other type cGMP PDE5 inhibitors useful in conjunction with the present invention include: 4-bromo-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl)-propoxy]-3(2H)pyridazinone; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidine-carboxylic acid, monosodium salt; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-methyl-cyclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)one; furazlocillin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-one; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl) propoxy]-3-(2H)pyridazinone; 1-methyl-5(5-morpholinoacetyl-2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-  
20 1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-7-one; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidinecarboxylic acid, monosodium salt; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO 96/26940); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-  
25 8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) and Sch-51866.

- It is to be understood that the contents of the above published patent applications, and in particular the general formulae of the therapeutically active compounds of the claims and the exemplified compounds therein are incorporated herein in their  
30 entirety by reference thereto.

The suitability of any particular cGMP PDE5 inhibitor can be readily determined by evaluation of its potency and selectivity using literature methods followed by evaluation of its toxicity, absorption, metabolism, pharmacokinetics, etc in

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

16

in accordance with standard pharmaceutical practice.

Preferably, the cGMP PDE5 inhibitors have an  $IC_{50}$  against the PDE5 enzyme of less than 100 nanomolar (preferably, at less than 50 nanomolar).

5

According to a further aspect the present invention provides for the use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of type 2 diabetes mellitus or IGT in a mammal wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is selected from : sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one and 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug or polymorph thereof.

20

More particularly, the present invention provides a method of treating a patient with type 2 diabetes mellitus, IGT or IR which comprises treating the patient with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor selected from sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or pharmaceutically acceptable salts, solvates, pro-drugs, polymorphs or pharmaceutical compositions thereof.

30

According to a further aspect still the invention also provides for the use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor and in particular sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

17

*d*]pyrimidin-7-one for the manufacture of a composition for the treatment or prophylaxis of type 2 diabetes mellitus, IGT or IR.

According to a further aspect the present invention additionally provides for  
 5 the use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition thereof for the treatment of type 2 diabetes mellitus, IGT or IR.

IC50 values for the cGMP PDE5 inhibitors may be determined using the PDE5  
 10 assay in the Test Methods Section hereinafter.

Preferably the cGMP PDE5 inhibitors used in the pharmaceutical compositions according to the present invention are selective for the PDE5 enzyme. Preferably they have a selectivity of PDE5 over PDE3 of greater than 100 more preferably  
 15 greater than 300. More preferably the PDE5 has a selectivity over both PDE3 and PDE4 of greater than 100, more preferably greater than 300.

Selectivity ratios may readily be determined by the skilled person. IC50 values for the PDE3 and PDE4 enzyme may be determined using established literature  
 20 methodology, see S A Ballard *et al*, Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171 and as detailed herein after.

According to a further aspect, the invention provides the use of a pharmaceutical medicament for use according to any aspect of the invention  
 25 hereinbefore or hereinafter detailed which is adapted for administration by mouth, said medicament comprising a PDE5 inhibitor having and IC<sub>50</sub> of less than 100 nanomolar and a selectivity over PDE3 of greater than 100. Wherein said oral use is for the treatment of the insulin resistance syndrome, or type 2 diabetes mellitus or IGT or IR according to any aspect of the invention detailed herein  
 30 before preferably said PDE5 inhibitor is a pyrazolopyrimidinone, more preferably sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

18

2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one and 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine  
 15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug or polymorph thereof, and in particular sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, and especially sildenafil.

10

Wherein said oral administration of a PDE5 inhibitor is for the treatment of insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; impaired glucose tolerance (IGT);  
 15 dislipidemia; hyperuricemia and/or gout; or a procoagulant state then said PDE5 inhibitor is a pyrazolopyrimidinone, more preferably sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-  
 20 2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one and 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug or polymorph thereof, and  
 25 in particular sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, and especially sildenafil.

30 As proposed hereinbefore amplification of the cGMP signal, using cGMP specific PDE5 inhibitors in patients with the Insulin Resistance Syndrome would help to optimise the insulin glucose uptake signal and improve insulin action at key tissues. By making tissues more sensitive to insulin, it is thereby also proposed

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

19

herein that improvements in the clinical parameters of the IRS would result. Thus, according to a further aspect the present invention additionally provides a method for improving insulin action (treating insulin resistance) wherein said method comprises treating a patient with the insulin resistance syndrome which comprises  
5 treating a patient with underlying insulin resistance with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor (as detailed hereinbefore).

Thus the present invention additionally provides a method for treating insulin resistance which comprises treating a patient with underlying insulin resistance  
10 with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor selected from sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or pharmaceutically acceptable salts, solvates,  
15 pro-drugs, polymorphs or pharmaceutical compositions thereof.

Depending on the individual with IRS, any of the methods detailed hereinbefore may have a beneficial effect on one or more of conditions associated with the IRS as defined herein. Thus according to a further aspect the present  
20 invention additionally provides a method of treating type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT); or dyslipidemia, or hyperuricemia, or the procoagulant state wherein said method comprises treating a patient with underlying insulin resistance with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor (as detailed hereinbefore).

25

Thus the present invention additionally provides a method for treating type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT); or dyslipidemia, or hyperuricemia, or the procoagulant state which comprises treating a patient with an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor  
30 selected from sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or pharmaceutically acceptable salts, solvates, pro-drugs, polymorphs or pharmaceutical compositions thereof.

The pharmaceutically acceptable salts of the selective cGMP PDE5 inhibitor compounds as disclosed herein for use in the treatment of the insulin resistance syndrome in accordance with the present invention which contain a basic centre are, for example, non-toxic acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulphuric and phosphoric acid, with carboxylic acids or with organo-sulphonic acids. Examples include the HCl, HBr, HI, sulphate or bisulphate, nitrate, phosphate or hydrogen phosphate, acetate, benzoate, succinate, saccharate, fumarate, maleate, lactate, citrate, tartrate, gluconate, camsylate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzene-sulphonate, p-toluenesulphonate and pamoate salts. The selective cGMP PDE5 inhibitor compounds for use in the present invention can also provide pharmaceutically acceptable metal salts, in particular non-toxic alkali and alkaline earth metal salts, with bases. Examples include the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc and diethanolamine salts. For a review on suitable pharmaceutical salts see Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

The cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with any aspect of the present invention as disclosed herein, their pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutically acceptable solvates of either entity can be administered alone but, in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention or salts or solvates thereof can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), multi-particulate, gels, films, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. Such compounds may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms or in the form of a high energy dispersion or as coated particles. Suitable pharmaceutical formulations may be in coated or un-coated form as

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

21

desired.

Such solid pharmaceutical compositions, for example, tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules or HPMC capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the cGMP PDE5i compounds may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof. Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention can also be administered parenterally, for example, intracavernosally, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion or needle-free techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the selective cGMP PDE5 inhibitor compounds for use according to any aspect of the present invention as disclosed herein or salts or solvates thereof will usually be from 5 to 500 mg (in single or divided doses). For the treatment of the Insulin Resistance Syndrome the dosage may be by via single dose, divided daily dose, multiple daily dose, acute dosing, continuous (chronic) daily dosing for a specified period which may be from one to five or 5 or more, such as up to 10 or more days. Alternatively the treatment of the Insulin Resistance Syndrome may be affected by continuous dosing, such as for example, via a controlled release dosage form wherein such continuous dosage form can be administered on a



WO 02/13798

PCT/IB01/01428

23

daily basis for a number of days or wherein such continuous dosing can be affected via a slow-release formulation which doses for more than one day at a time. For chronic conditions treatment may be effected via continuous daily dosing or via repeated regular dosing of controlled or sustained release formulation or such like. All references to the form of treatment may be equally applied to further aspects of the present invention as described herein such as for the treatment of type 2 diabetes mellitus, IGT or insulin resistance.

Thus, for example, tablets or capsules of the cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention or salts or solvates thereof may contain from 5 mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

#### Example Tablet Formulation

In general a tablet formulation could typically contain between about 0.01mg and 500mg of selective cGMP PDE5 inhibitor compounds for use in accordance with the present invention (or a salt thereof) whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example formulation for a 10mg tablet is illustrated:

#### Formulation 1

<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
Sildenafil citrate	10.000*
Lactose	64.125
Starch	21.375
Croscarmellose Sodium	3.000
Magnesium Stearate	1.500

\* This quantity is typically adjusted in accordance with drug activity.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

24

Formulation 2

A tablet is prepared using the following ingredients :

5		<u>Quantity (mg/tablet)</u>
	sildenafil	250
	cellulose, microcrystalline	400
	silicon dioxide, fumed	10
	stearic acid	5
10	total	<u>665mg</u>

the components are blended and compressed to form tablets each weighing 665mg.

15 Formulation 3

An intravenous formulation may be prepared as follows:

	sildenafil	100mg
	isotonic saline	1,000ml

20

The cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark] or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

25

use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a compound of the invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

The cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention may also be formulated for delivery via an atomiser. Formulations for atomiser devices may contain the following ingredients as solubilisers, emulsifiers or suspending agents: water, ethanol, glycerol, propylene glycol, low molecular weight polyethylene glycols, sodium chloride, fluorocarbons, polyethylene glycol ethers, sorbitan trioleate, oleic acid.

Alternatively, the cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention or salts or solvates thereof can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention or salts or solvates thereof may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the pulmonary or rectal routes.

25

The compounds may also be administered by the ocular route. For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, the cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention or salts or solvates thereof can be

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

26

formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can  
5 be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

10 The cGMP PDE5i compounds suitable for use in accordance with the present invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-  
15 cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-  
20 98/55148.

Generally, in humans, oral administration is the preferred route, being the most convenient. In circumstances where the recipient suffers from a swallowing disorder or from impairment of drug absorption after oral administration, the drug  
25 may be administered parenterally, sublingually or buccally.

For veterinary use, a compound, or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the  
30 veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

Thus, for example, tablets or capsules of selective cGMP PDE5 inhibitor compounds for use in accordance with the invention or salts or solvates thereof

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

27

may contain from 5 mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above  
 5 dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include  
 10 curative, palliative and prophylactic treatment and include acute treatment (taken as required) and chronic treatment (i.e. longer term continuous treatment).

The present invention additionally comprises treatment of the insulin resistance syndrome with a combination of a cGMP PDE<sub>5</sub> inhibitor compound as  
 15 defined herein with one or more additional pharmaceutically active agents such as:

- 1) one or more naturally occurring or synthetic prostaglandins or esters thereof. Suitable prostaglandins for use herein include compounds such as  
 20 alprostadil, prostaglandin E<sub>1</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, 13, 14 - dihydroprosta glandin E<sub>1</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, eprostinol, natural synthetic and semi-synthetic prostaglandins and derivatives thereof including those described in WO-00033825 and/or US 6,037,346 issued on 14th March 2000 all incorporated herein by reference, PGE<sub>0</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGB<sub>1</sub>, PGF<sub>1</sub>  $\alpha$ , 19-hydroxy PGA<sub>1</sub>, 19-  
 25 hydroxy - PGB<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGB<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGA<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGB<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub> $\alpha$ , carboprost tromethamine dinoprost, tromethamine, dinoprostone, lipo prost, gemeprost, metenoprost, sulprostune, tiaprost and moxislyate; and/or
- 2) one or more  $\alpha$  - adrenergic receptor antagonist compounds,  $\alpha$ -blockers.  
 30 Suitable compounds for use herein include; the  $\alpha$ -adrenergic receptor blockers as described in PCT application WO99/30697 published on 14th June 1998, the disclosures of which relating to  $\alpha$ -adrenergic receptors are incorporated herein by reference and include, selective  $\alpha_1$ -adrenoceptor or  $\alpha_2$ -adrenoceptor

- blockers and non-selective adrenoceptor blockers, suitable  $\alpha_1$ -adrenoceptor blockers include: phentolamine, phentolamine mesylate, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, dapiprazole, phenoxybenzamine, idazoxan, efaraxan, yohimbine ( $\alpha_2$ -blocker), rauwolfia alkaloids, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanoquil and prazosin;  $\alpha_2$ -blocker blockers from US 6,037,346 [14th March 2000] dibenamine, tolazoline, trimazosin and dibenamine;  $\alpha$ -adrenergic receptors as described in US patents: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 and 2,599,000 each of which is incorporated herein by reference;  $\alpha_2$ -Adrenoceptor blockers include: clonidine, papaverine, papaverine hydrochloride, optionally in the presence of a cardiotonic agent such as piraxamine; and/or
- 3) one or more NO-donor (NO-agonist) compounds. Suitable NO-donor compounds for use herein include organic nitrates, such as mono- di or tri-nitrates or organic nitrate esters including glyceryl trinitrate (also known as nitroglycerin), isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol tetranitrate, erythrityl tetranitrate, sodium nitroprusside (SNP), 3-morpholinossydnonimine molsidomine, S-nitroso- N-acetyl penicillamine (SNAP) S-nitroso-N-glutathione (SNO-GLU), N-hydroxy - L-arginine, amylnitrate, linsidomine, linsidomine chlorohydrate, (SIN-1) S-nitroso - N-cysteine, diazenium diolates, (NONOates), 1,5-pentanedinitrate, L-arginine, ginseng, zizphi fructus, molsidomine, Re - 2047, nitrosylated maxisylate derivatives such as NMI-678-11 and NMI-937 as described in published PCT application WO 0012075 ; and/or
- 4) one or more potassium channel openers or modulators. Suitable potassium channel openers/modulators for use herein include nicorandil, cromokalim, levromakalim, lemakalim, pinacidil, cliazoxide, minoxidil, charybdotoxin, glyburide, 4-amini pyridine, BaCl<sub>2</sub> ; and/or
- 5) one or more dopaminergic agents, preferably apomorphine or a selective D2, D3 or D2/D<sub>3</sub>agonist such as, pramipexole and ropirinol (as claimed in WO-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

29

0023056), L-Dopa or carbidopa, PNU95666 (as claimed in WO-0040226);  
and/or

- 6) one or more vasodilator agents. Suitable vasodilator agents for use herein  
5 include nimodipine, pinacidil, cyclandelate, isoxsuprine, chloroprumazine, halo  
peridol, Rec 15/2739, trazodone, and/or
- 7) one or more thromboxane A2 agonists; and/or
- 10 8) one or more ergot alkaloids; Suitable ergot alkaloids are described in US  
patent 6,037,346 issued on 14th March 2000 and include acetergamine,  
brazergoline, bromerguride, cianergoline, delorgotril, disulergine, ergonovine  
maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotril, lysergide, mesulergine,  
15 metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride,  
terguride; and/or
- 9) one or more compounds which modulate the action of natruretic factors in  
particular atrial naturetic factor (also known as atrial naturetic peptide), B type  
and C type naturetic factors such as inhibitors of neutral endopeptidase; and/or  
20
- 10) one or more angiotensin receptor antagonists such as losartan; and/or
- 11) one or more substrates for NO-synthase, such as L-arginine; and/or
- 25 12) one or more calcium channel blockers such as amlodipine; and/or
- 13) one or more antagonists of endothelin receptors and inhibitors of endothelin-  
converting enzyme; and/or
- 30 14) one or more cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin/  
Lipitor- trade mark) and fibrates; and/or
- 15) one or more antiplatelet and antithrombotic agents, e.g. tPA, uPA, warfarin,  
hirudin and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activating factor

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

30

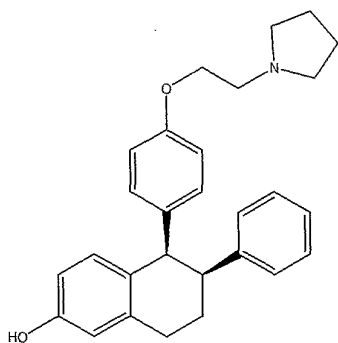
inhibitors; and/or

16) one or more insulin sensitising agents such as Rezulin, Avandia or Actos and hypoglycaemic agents such as, but not limited to, glipizide (sulfonylureas),  
 5 metformin, or acarbose; and/or

17) one or more acetylcholinesterase inhibitors such as donezipil; and/or

18) one or more estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or  
 10 estrogen antagonists, preferably raloxifene or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof (compound A below) the preparation of which is detailed in WO 96/21656.

15



Compound A

20 23) one or more of a further PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 4, 7 or 8 inhibitor, preferably a PDE2 inhibitor said inhibitors preferably having an IC50 against the respective enzyme of less than 100nM; and/or



WO 02/13798

PCT/IB01/01428

31

- 24) one or more of an NPY (neuropeptide Y) inhibitor, more particularly NPY1 or NPY5 inhibitor, preferably NPY1 inhibitor, preferably said NPY inhibitors (including NPY Y1 and NPY Y5) having an IC50 of less than 100nM, more preferably less than 50nM, suitable NPY and in particular NPY1 inhibitor compounds are described in EP-A-1097718; and/or
- 25) one or more of vasoactive intestinal peptide (VIP), VIP mimetic, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1, VPAC or PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (eg Ro-125-1553) or a VIP fragment, one or more of a  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist with VIP combination (eg Invicorp, Aviptadil); and/or
- 26) one or more of a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, such as melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds claimed in WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358 and/or
- 27) one or more of a serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT1A (including VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 and/or 5HT6 receptors, including those described in WO-09902159, WO-00002550 and/or WO-00028993; and/or
- 28) one or more of a testosterone replacement agent (inc dehydroandrostendione), testosterone (Tostrelle), dihydrotestosterone or a testosterone implant; and/or
- 29) one or more of estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA) (i.e. as a combination), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent (e.g. HRT especially Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Estraderm TTS, Estraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone); and/or

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

32

- 30) one or more of a modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320659
- 5 31) one or more of a purinergic receptor agonist and/or modulator; and/or
- 32) one or more of a neurokinin (NK) receptor antagonist, including those described in WO-09964008; and/or
- 10 33) one or more of an opioid receptor agonist, antagonist or modulator, preferably agonists for the ORL-1 receptor and/or;
- 34) one or more of an agonist or modulator for oxytocin/vasopressin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator and/or;
- 15 35) one or more modulators of cannabinoid receptors.
- 36) one or more CNS active agents; and/or
- 20 37) one or more compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enalapril, and one or more combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat; and/or
- 38) L-DOPA or carbidopa; and/or
- 25 39) one or more steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents; and/or
- 40) one or more protein kinase C- $\beta$  inhibitors such as LY333531; and/or
- 30 41) one or more activators of AMP-activated protein kinase such as 5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleoside; and/or
- 42) insulin; and/or

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

33

- 43) weight loss agents such as sibutramine or orlistat; and/or
- 44) one or more dipeptidyl peptidase IV inhibitors such as NVP DPP728 or  
5 P32/98; and/or
- 45) one or more glucagon antagonists such as NNC25-2504
- 46) one or more agents that inhibit PTP1B such as PTP112; and/or  
10
- 47) one or more agents that reduce PTP1B levels using antisense technology;  
and/or
- 48) one or more glycogen synthase kinase-3 inhibitors such as Chir98014; and/or  
15
- 49) one or more GLP-1 agonists such as GLP1, NN-2211 or exendin 4; and/or
- 50) one or more PPAR-gamma agonists such as Rezulin, Avandia, Actos or  
CS011; and/or,  
20
- 51) one or more PPAR-alpha agonists such as fenofibrate; and/or
- 52) one or more dual PPAR-alpha/PPAR-gamma agonists such as farglitazar,  
rosiglitazone, pioglitazone, GW1929, DRF2725, AZ242 or KRP 297, and/or  
25
- 53) one or more sorbitol dehydrogenase inhibitors such as CP-470711; and/or
- 54) one or more aldose reductase inhibitors such as zopolrestat, zenarestat, or  
fidarestat.  
30
- 55) one or more preparations of growth hormone or growth hormone  
secretagogues; and/or
- 56) one or more of an NEP inhibitor, preferably wherein said NEP is EC 3.4.24.11

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

34

and more preferably wherein said NEP inhibitor is a selective inhibitor for EC 3.4.24.11, more preferably a selective NEP inhibitor is a selective inhibitor for EC 3.4.24.11, which has an IC<sub>50</sub> of less than 100nM (e.g. omapatrilat, sampatrilat) suitable NEP inhibitor compounds are described in EP-A-1097719 and/or;

According to a still further aspect the present invention comprises treatment of type 2 diabetes mellitus or IGT or IR with a combination of a cGMP PDE5 inhibitor compound which is a pyrazolopyrimidinone, more preferably sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug or polymorph thereof, and in particular sildenafil, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, and especially sildenafil with one or more additional pharmaceutically active agents wherein said additional agent comprises one or more agent from (1) to (56) as defined herein before.

Preferred combinations for use according to any of the aspects of the present invention as described herein include a combination of a cGMP PDE5i, and in particular sildenafil with one or more additional agents selected from (16), (40), (41), (42), (43), (50), (51), (52), (53) or (54) as detailed hereinbefore.

PHARMACOKINETICS  
BIOAVAILABILITY

Preferably, the PDE5 inhibitor compounds for use in the present invention (and combinations) are orally bioavailable. Oral bioavailability refers to the proportion of an orally administered drug that reaches the systemic circulation. The factors that determine oral bioavailability of a drug are dissolution, membrane permeability and metabolic stability. Typically, a screening cascade of firstly *in vitro* and then *in vivo* techniques is used to determine oral bioavailability.

Dissolution, the solubilisation of the drug by the aqueous contents of the gastrointestinal tract (GIT), can be predicted from *in vitro* solubility experiments conducted at appropriate pH to mimic the GIT. Preferably the PDE5 inhibitor compounds for use according to the present invention have a minimum solubility of 50 mcg/ml. Solubility can be determined by standard procedures known in the art such as described in Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3-25, 1997.

Membrane permeability refers to the passage of the compound through the cells of the GIT. Lipophilicity is a key property in predicting this and is defined by *in vitro* Log  $D_{7.4}$  measurements using organic solvents and buffer. Preferably the compounds of the invention have a Log  $D_{7.4}$  of -2 to +4, more preferably -1 to +3. The log D can be determined by standard procedures known in the art such as described in J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42:144.

Cell monolayer assays such as Caco-2 add substantially to prediction of favourable membrane permeability in the presence of efflux transporters such as p-glycoprotein, so-called Caco-2 flux. Preferably, compounds for use according to the present invention have a Caco-2 flux of greater than  $2 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ , more preferably greater than  $5 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ . The Caco-2 flux value can be determined by standard procedures known in the art such as described in J. Pharm. Sci, 1990, 79, 595-600

Metabolic stability addresses the ability of the GIT or the liver to metabolise compounds during the absorption process: the first pass effect. Assay systems

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

36

such as microsomes, hepatocytes etc are predictive of metabolic liability. Preferably the compounds of the Examples show metabolic stability in the assay system that is commensurate with an hepatic extraction of less than 0.5. Examples of assay systems and data manipulation are described in Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36-44, Drug Met. Disp., 2000, 28, 1518-1523

Because of the interplay of the above processes further support that a drug will be orally bioavailable in humans can be gained by *in vivo* experiments in animals. Absolute bioavailability is determined in these studies by administering the compound separately or in mixtures by the oral route. For absolute determinations (% absorbed) the intravenous route is also employed. Examples of the assessment of oral bioavailability in animals can be found in Drug Met. Disp., 2001, 29, 82-87; J. Med Chem, 1997, 40, 827-829, Drug Met. Disp., 1999, 27, 221-226. and as described in J. Pharm. Sci 79, 7, p595-600 (1990), and Pharm. Res. vol 14, no. 6 (1997).

#### PDE5 inhibitor – TEST METHODS

##### Phosphodiesterase (PDE) inhibitory activity

Preferred PDE compounds suitable for use in accordance with the present invention are potent and selective cGMP PDE5 inhibitors. *In vitro* PDE inhibitory activities against cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) phosphodiesterases can be determined by measurement of their IC<sub>50</sub> values (the concentration of compound required for 50% inhibition of enzyme activity).

25

The required PDE enzymes can be isolated from a variety of sources, including human corpus cavernosum, human and rabbit platelets, human cardiac ventricle, human skeletal muscle and bovine retina, essentially by the method of W.J. Thompson and M.M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311). In particular, the cGMP-specific PDE (PDE5) and the cGMP-inhibited cAMP PDE (PDE3) can be obtained from human corpus cavernosum tissue, human platelets or rabbit platelets; the cGMP-stimulated PDE (PDE2) can be obtained from human corpus cavernosum; the calcium/calmodulin (Ca/CAM)-dependent PDE (PDE1) from human cardiac ventricle; the cAMP-specific PDE (PDE4) from human skeletal

30

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

37

muscle; and the photoreceptor PDE (PDE6) from bovine retina. Phosphodiesterases 7-11 can be generated from full length human recombinant clones transfected into SF9 cells.

- 5 Assays can be performed either using a modification of the "batch" method of W.J. Thompson *et al.* (Biochem., 1979, 18, 5228) or using a scintillation proximity assay for the direct detection of AMP/GMP using a modification of the protocol described by Amersham plc under product code TRKQ7090/7100. In summary, the effect of PDE inhibitors was investigated by assaying a fixed amount of
- 10 enzyme in the presence of varying inhibitor concentrations and low substrate, (cGMP or cAMP in a 3:1 ratio unlabelled to [<sup>3</sup>H]-labeled at a conc ~1/3  $K_m$ ) such that  $IC_{50} \approx K_i$ . The final assay volume was made up to 100µl with assay buffer [20 mM Tris-HCl pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mg/ml bovine serum albumin]. Reactions were initiated with enzyme, incubated for 30-60 min at 30°C to give <30%
- 15 substrate turnover and terminated with 50 µl yttrium silicate SPA beads (containing 3 mM of the respective unlabelled cyclic nucleotide for PDEs 9 and 11). Plates were re-sealed and shaken for 20 min, after which the beads were allowed to settle for 30 min in the dark and then counted on a TopCount plate reader (Packard, Meriden, CT) Radioactivity units were converted to % activity of
- 20 an uninhibited control (100%), plotted against inhibitor concentration and inhibitor  $IC_{50}$  values obtained using the 'Fit Curve' Microsoft Excel extension.

#### Functional activity

- 25 This can be assessed *in vitro* by determining the capacity of a compound of the invention to enhance sodium nitroprusside-induced relaxation of pre-contracted rabbit corpus cavernosum tissue strips, as described by S.A. Ballard *et al.* (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), abstract 153P).

#### In vivo activity

Compounds were screened in anaesthetised dogs to determine their capacity, after i.v. administration, to enhance the pressure rises in the corpora cavernosa of the penis induced by intracavernosal injection of sodium nitroprusside, using a

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

38

method based on that described by Trigo-Rocha *et al.* (Neurol. and Urolyn., 1994, 13, 71).

Effect of Specific Selective PDE5 inhibitors on Insulin Resistance Syndrome in  
5 animals—Effects on Plasma Glucose and Serum Triglyceride Levels in *ob/ob* Mice

#### Biological Data

##### Experimental Protocol

##### Test Compounds:

10 The selective PDE5 inhibitor compounds to be tested were solubilized in 10%  
DMSO/0.1% pluronics and dosed via oral gavage using mouse oral feeding  
needles (20 gauge, Popper & Sons, Inc., New Hyde Park, NY). A volume of 4  
ml/kg weight was administered for each dose. Compounds were tested at doses  
ranging from 1-50 mg/kg. Alternatively, the test selective PDE5 inhibitor  
15 compound was administered in the drinking water and found to produce similar  
reductions in plasma glucose and triglycerides to the reductions observed for the  
same compound when administered by oral gavage.

##### 20 Experimental Animals:

Male *ob/ob* mice obtained from Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME) were used  
in the studies at 6 to 10 weeks of age. Mice were housed five per cage and  
allowed free access to D11 mouse chow (Purina, Brentwood, MO) and water.

##### 25 Experimental Protocol:

Mice were allowed to acclimate to the Pfizer animal facilities for 1 week prior to the  
start of the study. On day one, retro-orbital blood samples were obtained and  
plasma glucose was determined as described hereinafter. Mice were then sorted  
into groups of five such that mean plasma glucose concentrations for each group  
30 did not differ. On day one, mice were dosed with vehicle or a test selective PDE5  
inhibitor compound only in the afternoon. Subsequently, mice were dosed twice a  
day on day 2-4 in the morning and in the afternoon. On day 5, the mice received  
an a.m. dose and bled 3 hours later for plasma preparation for glucose and  
triglyceride analysis as described below. Alternatively, test selective PDE5



WO 02/13798

PCT/IB01/01428

39

inhibitor compound was administered in the drinking water commencing on the afternoon of day 1 and continuing through day 5, when mice were then bled for plasma preparation for glucose and triglyceride analysis as described below. Terminal plasma samples were collected on day 5 following the retro-orbital sinus bleed as described below. Body weight was measured on days 1 and 5 of the study, and food consumption was assessed over the 5 day period.

#### Terminal Bleed and Tissue Collection:

On the morning of the last day of the study mice were dosed with test compound or vehicle at approximately 8:00 am. Three hours after dosing, 25  $\mu$ L of blood was obtained via the retro-orbital sinus and added to 100  $\mu$ L of 0.025 % heparinized-saline in Denville Scientific microtubes. The tubes were spun at the highest setting in a Beckman Microfuge 12 for 2 minutes. Plasma was collected for plasma glucose and triglyceride determination. The mice were then sacrificed by decapitation and ~1 ml of blood was collected in Becton-Dickinson Microtainer brand plasma separator tubes with lithium heparin. The tubes were spun in a Beckman Microfuge 12 at the maximum setting for five minutes. Plasma was collected in 1.5 ml Eppendorf tubes and snap frozen in liquid nitrogen. Plasma samples were stored at -80° C until analyzed.

#### Metabolite and Hormone Analysis:

Plasma glucose and triglycerides were measured using the Alcyon Clinical Chemistry Analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) using kits supplied by Abbott. Plasma cGMP was measured using the Biotrak enzyme-immunoassay system by Amersham (Piscataway, NJ). Via a similar technique the plasma insulin can be assessed by the Mercodia ELISA Insulin kit by ALPCO (Uppsala, Sweden). All assays were conducted according to instructions provided by the manufacturers.

#### Statistical Analysis:

Comparisons between drug treatments and appropriate vehicles were done by Student's t-test.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

40

Results (summary):

Selective PDE5 inhibitors have been demonstrated to reduce the plasma glucose and serum triglyceride levels produced by ob/ob mice in accordance with the biological test methods detailed hereinbefore.

Results

Table 1 illustrates the changes in plasma glucose levels over a 5 day period observed with selective PDE5 inhibitor compounds.

Selective PDE5 Compound A: 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

Selective PDE5 Compound B: 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

Table 1

	Changes in Plasma Glucose Concentrations (mg/dl)
Vehicle	-9 ± 22
PDE5 A – 10mg/kg	-115 ± 34*
PDE5 A – 50 mg/kg	-105 ± 25*
PDE5 B – 25 mg/kg	-97 ± 32*

The data in Table 1 are presented as mean ± standard error of the mean. These numbers reflect absolute decreases in plasma glucose levels. Significant differences from the Vehicle control are indicated as \*p < 0.05.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

41

Table 2 illustrates the change in plasma cGMP and plasma triglyceride levels in ob/ob mice observed with the test selective PDE5 inhibitor compounds A and B.

5

Table 2

	Plasma cGMP Level (mg/dl)	Plasma Triglyceride Level (mg/dl)
Vehicle	9.8 ± 0.5	178 ± 16
PDE5 A – 10mg/kg	48.3 ± 19.0 <sup>^</sup>	163 ± 10
PDE5 B – 25 mg/kg	30.7 ± 3.3 <sup>**</sup>	143 ± 7 <sup>^</sup>

10 The data in Table 2 are presented as mean ± standard error of the mean. Significant differences from the Vehicle control as indicated as <sup>^</sup>p < 0.1, \*p < 0.05, \*\*p < 0.01.

15 Table 3 illustrates the reduction in plasma glucose levels over a 5 day period observed with selective a PDE5 inhibitor compound administered in the drinking water of the mice.

Selective PDE5 Compound C: sildenafil

20

Table 3

	Changes in Plasma Glucose Concentrations (mg/dl)
Vehicle	25 ± 25
PDE5 C – 9 mg/kg	-27 ± 34
PDE5 C – 22 mg/kg	-15 ± 27
PDE5 C – 45 mg/kg	-36 ± 22 <sup>^</sup>

The data in Table 3 are presented as mean ± standard error of the mean.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

42

Positive values in this table reflect a decrease in plasma glucose level. Significant differences from the Vehicle control are indicated as  $^*p < 0.1$ .

Table 4 illustrates the triglyceride levels in ob/ob mice treated with the test selective PDE5 inhibitor compound C administered in the drinking water of the mice.

Table 4

	Plasma Triglyceride Level (mg/dl)
Vehicle	204 $\pm$ 13
PDE5 C - 9 mg/kg	163 $\pm$ 14*
PDE5 C - 22 mg/kg	212 $\pm$ 20
PDE5 C - 45 mg/kg	151 $\pm$ 10**

The data in Table 4 are presented as mean  $\pm$  standard error of the mean. Significant differences from the Vehicle control as indicated as  $^*p < 0.05$ ,  $^{**}p < 0.01$ .

Taken together, these experimental results in the hyperglycemic, insulin-resistant ob/ob mouse suggest that selective PDE5 inhibition improves metabolic parameters associated with IRS.

Further these results suggest that treatment with selective PDE5 inhibitors can result in decreases in plasma glucose concentrations. As detailed herein before decreases in plasma glucose concentrations are consistent with an improvement in insulin resistance which is a clinical parameter of the IRS, and, as further detailed hereinbefore such improvements, in subjects with type 2 diabetes mellitus would manifest as improvements in for example haemoglobin A1c.

These results also suggest that treatment with selective PDE5 inhibitors can result in improvements in serum lipid levels. As detailed herein before an improvement

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

43

in serum lipid levels (such as in triglyceride levels) is consistent with an improvement in insulin resistance which is a clinical parameter of the IRS. Such improvements, in subjects with the IRS (as defined herein) would manifest as improvements in for example dyslipidemia (hypertriglyceridaemia).

5

These results in the hyperglycemic, insulin-resistant *ob/ob* mouse additionally suggest that continuous treatment with a selective PDE5 inhibitor can improve metabolic parameters associated with IRS in 5 days or less.

#### 10 Clinical Trial Data 1

In a 28-day clinical trial with sildenafil, serum triglyceride levels were obtained before and at the end of dosing from non-diabetic subjects. Doses included in the study were 10mg, 25mg and 50gm of sildenafil or placebo, dosed once daily.

15 These subjects had the insulin resistance syndrome, as defined by the risk factors as defined hereinbefore. Data are presented in tables 5 and 6 below to illustrate that subjects had evidence of the insulin resistance syndrome.

Table 5 illustrates the sub-division of the IRS components amongst the subjects studied.

20

Coronary artery disease (CAD) / ischaemic heart disease (IHD) is one clinical end-point in subjects having the Insulin Resistance Syndrome. For this reason the presence of CAD/IHD was taken as evidence to support the existence of the

25

Insulin Resistance Syndrome in patients with only one of the defined risk factors.

Table 5

30

IRS Component	Placebo	Sildenafil	Total
Dyslipidemia (Hypertriglyceridaemia)	40	74	114
Obesity (BMI>26)	26	47	73
Hypertension	10	12	22
Coronary artery disease (h/o angina,	8	5	13

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

44

arrhythmia, MI, i.e., atherosclerosis)			
Hyperuricaemia	0	2	02

BMI –Body Mass Index

- 5 Table 6 illustrates the collective totals of the number of IRS components within the subject group.

Table 6

1 component	114	T
2 component	80	73 (T+O); 4 (T+H); 3 (T+I)
3 component	24	6 (T+O+I); 14 (T+O+H); 2 (T+I+H); 2 (T+O+U)
4 component	4	T+O+I+H

- 10 T = Raised Triglycerides (Dyslipidemia), O = Obesity, H = Hypertension, I = CAD/IHD, U = Hyperuricaemia

- Preliminary data are presented below demonstrating reductions in serum  
 15 triglyceride levels with sildenafil treatment. Falls in serum triglyceride levels (in mg/dl) of 100.3; 67.3; and 23.9 were observed for the 10, 25 and 50mg sildenafil groups respectively, compared to 19.9mg/dl fall in the placebo group. This represents a fall of about 40%; 31% and 12% fall on treatment with sildenafil from baseline values (mg/dl) of 255, 213 and 191 compared to 10.7% from a baseline  
 20 of 185mg/dl for placebo.

- The reduction of serum triglycerides that was seen in the sildenafil group was statistically significantly different compared to placebo (p= 0.0457). There was also a trend seen in HDL (p=0.0539). These changes, in non-diabetic subjects  
 25 who have many features of the IRS, are consistent with improvements in the insulin resistance syndrome.

- Further these results are consistent with improvements in insulin resistance in non-diabetic subjects who have many features of the IRS when treated with  
 30 sildenafil. Thus according to a further aspect the present invention additionally comprises treatment of insulin resistance with a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor (as defined hereinbefore).

Clinical Trial Data 2

Adult subjects with Diabetes Mellitus were treated chronically with sildenafil citrate  
5 in an out-patient, multicentre study. Subjects were taking several different  
glucose-lowering agents (including, but not limited to, metformin, insulin, or  
sulfonylureas) or were treated with diet alone. Glycosylated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)  
was determined prior to treatment and at the end of the study. Glycosylated  
10 haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) is a recognised measure of chronic glucose control. In this  
study a significant improvement in glucose control was observed in said subjects  
with type 2 diabetes mellitus when treated with sildenafil citrate (Viagra™). These  
significant improvements were consistently observed across the subject group  
irrespective of their background therapy.

15

These results are consistent with improvements in the IRS in adult subjects when  
treated with sildenafil. Further these results are consistent with improvements in  
glucose control in patients having type 2 diabetes mellitus when treated with  
sildenafil. Thus the present invention provides a method of treatment of type 2  
20 diabetes mellitus comprising treating a subject in need of such treatment with a  
selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor (as defined hereinbefore)  
and especially sildenafil. In particular said treatment is effected by the oral route.

The results of clinical trial 2 are supporting for the use of a selective cGMP PDE5  
25 inhibitor as defined hereinbefore, and especially sildenafil for the treatment of IGT.

Additionally these results are consistent with improvements in the IRS in adult  
subjects when treated with a combination of sildenafil and glucose-lowering  
agents. Thus the present invention additionally comprises the combination of a  
30 selective PDE5 inhibitor and a glucose-lowering agent for the treatment of the  
IRS. In particular said combined treatment is effected by the oral route.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

46

According to a further aspect the present invention provides a combination therapy suitable for use in the treatment of the IRS, IR, type 2 diabetes mellitus, 5 impaired glucose tolerance (IGT), hyperuricaemia and/or gout, dyslipidemia, the procoagulant state or truncal obesity wherein said combination comprises a selective cGMP PDE5 inhibitor, preferably a pyrazolopyrimidinone, especially sildenafil with an additional agent active as defined hereinbefore and preferably (16), (40), (41), (42), (50), (52), (53) and/or (54), more preferably one or more of : 10 weight loss agents, sulfonyl ureas, insulin, Rezulin, Avandia, Actos, Glipizide, Metformin, Acarbose, rosiglitazone, pioglitazone, farglitazar, LY333531, CS011, PPAR-alpha agonists, and/or CP-470711.

According to a yet further aspect said combination treatment(s) is/are effected 15 orally and further may be in the form of a kit.

Taken together, the results from both the animal and human trials are consistent 20 with improvements in the IRS as well as in clinical parameters associated with the IRS. That is, improvements in triglycerides in both diabetic and non-diabetic experiments as well as improvement in glucose in those with diabetes support the activity of PDE5 inhibitor compounds, including but not limited to sildenafil, on the IRS.

25



CLAIMS

1. Use of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition  
5 thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of two or more of : dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes;  
10 hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
2. Use according to claim 1 wherein the subject has type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least  
15 one or more of : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
3. Use according to claim 1 wherein the subject has type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least  
20 two or more of : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
4. Use according to claim 1 wherein the subject has type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance or a family history of diabetes and at least three or  
25 more of : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
5. Use according to claim 1 wherein the subject has type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance or a family history of diabetes and at least four or  
30 more of : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
6. Use according to claim 1 wherein the subject has type 2 diabetes mellitus,

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

48

impaired glucose tolerance or a family history of diabetes and at least five or more of : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.

- 5 7. Use according to claim 1 wherein the subject has type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and dyslipidemia and hypertension and truncal obesity.
8. Use according to claim 1 wherein the subject has three or more of: type 2
- 10 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
9. Use according to claim 1 wherein the subject of four or more of: type 2
- 15 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
10. Use according to claim 1 wherein the subject has five or more of: type 2
- 20 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or having a family history of diabetes; dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
11. Use according to claim 1 wherein the subject has dyslipidemia,
- 25 hypertension, type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT) and truncal obesity.
12. Use according to any of claims 1 to 11 wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-
- 30

ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) -  
 5 pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione; 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1-sulphonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one and 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-trizin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug,  
 10 polymorph or a pharmaceutical composition thereof.

13. The use according to any of claims 1 to 12 wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.

14. Use of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of dyslipidemia and hypertension and type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT), and truncal obesity and wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) -pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione; 2-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

50

[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one and 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperzine or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a pharmaceutical composition thereof.

15. Use according to claim 14 wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.
16. Use according to claim 14 wherein the selective cGMP PDE5 inhibitor is sildenafil.
17. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome in a subject having type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes and at least one or more of : dyslipidemia; hypertension; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
18. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome in a subject having : type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes; dyslipidemia; hypertension; and truncal obesity.
19. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in combination with other agents as indicated in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome in a subject having : type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes; dyslipidemia; hypertension; and truncal obesity.

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

51

20. A method of treating the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof.
- 5
21. A method of treating the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof wherein said administration comprises daily dosing and wherein said dosing can be in the form of single, multiple or divided doses.
- 10
22. A method of treating the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof wherein said administration comprises daily dosing for 5 or more days wherein said daily dosing can be in the form of single, multiple or divided doses.
- 15
- 20 23. A method of treating the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof wherein said administration comprises continuous dosing for 5 or more days wherein said continuous dosing can be in the form of single or multiple continuous release doses.
- 25
24. A method of treatment the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor in combination with one or more further components selected from one or more of : protein kinase inhibitors; and or one or more activators or AMP-activated protein kinase; and/or one ore more weight loss agents; and/or insulin; and/or one or more PPAR-gamma agonists; and/or one or more PPAR-alpha agonists; and/or one or more
- 30

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

52

dual PPAR-alpha/PPAR-gamma agonists; one or more sorbitol dehydrogenase inhibitors; one or more aldose reductase inhibitors; one or more insulin sensitising agents; one or more hypoglycaemic agents.

5

25. Use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of type 2 diabetes mellitus.
- 10 26. Use according to claim 25 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a pharmaceutical composition thereof.
- 15 27. The use according to claims 26 or 27 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.
- 20 28. Use of a pyrazolopyrimidinone selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the type 2 diabetes mellitus wherein the cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-
- 30

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

53

- ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a pharmaceutical composition thereof.
29. Use according to claim 28 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is sildenafil.
30. Use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of type 2 diabetes mellitus.
31. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of type 2 diabetes mellitus.
32. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in combination with other agents as indicated in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of type 2 diabetes mellitus.
33. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof.
34. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof wherein

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

54

said administration comprises daily dosing and wherein said dosing can be in the form of single, multiple or divided doses.

35. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammal comprising  
5 administering to said mammal an effective amount of sildenafil or a  
pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof wherein  
said administration comprises daily dosing for 5 or more days wherein said  
daily dosing can be in the form of single, multiple or divided doses.
- 10 36. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammal comprising  
administering to said mammal an effective amount of sildenafil or a  
pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof wherein  
said administration comprises continuous dosing for 5 or more days wherein  
said continuous dosing can be in the form of single or multiple continuous  
15 release doses.
37. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammal comprising  
administering to said mammal an effective amount of sildenafil in  
20 combination with one or more further components selected from one or  
more of : protein kinase inhibitors; and or one or more activators or AMP-  
activated protein kinase; and/or one or more weight loss agents; and/or  
insulin; and/or one or more PPAR-gamma agonists; and/or one or more  
PPAR-alpha agonists; and/or one or more dual PPAR-alpha/PPAR-gamma  
agonists; one or more sorbitol dehydrogenase inhibitors; one or more  
25 aldose reductase inhibitors one or more insulin sensitising agents; one or  
more hypoglycaemic agents.
38. Use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor or a  
pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for  
30 the curative, palliative or prophylactic treatment of impaired glucose  
tolerance (IGT) .
39. Use according to claim 38 wherein the selective pyrazolopyrimidinone  
cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-



- morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a pharmaceutical composition thereof.
40. The use according to claims 38 or 39 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.
41. Use of a pyrazolopyrimidinone selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of impaired glucose tolerance (IGT) wherein the cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

56

pharmaceutical composition thereof.

42. Use according to claim 41 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is sildenafil.
- 5 43. Use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of impaired glucose tolerance (IGT).
- 10 44. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of impaired glucose tolerance (IGT).
- 15 45. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in combination with other agents as indicated in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of impaired glucose tolerance (IGT).
- 20 46. A method of treating impaired glucose tolerance (IGT) in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof.
- 25 47. A method of treatment of impaired glucose tolerance (IGT) in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of sildenafil in combination with one or more further components selected from one or more of : protein kinase inhibitors; and or one or more activators or AMP-activated protein kinase; and/or one or more weight loss agents; and/or insulin; and/or one or more PPAR-gamma agonists; and/or one or more PPAR-alpha agonists; and/or one or more dual PPAR-alpha/PPAR-gamma agonists; one or more sorbitol dehydrogenase inhibitors; one or more aldose reductase inhibitors; one or more insulin sensitising agents; one or more hypoglycaemic agents.
- 30 48. Use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor or a

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

57

pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of insulin resistance (IR).

49. Use according to claim 48 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a pharmaceutical composition thereof.
50. The use according to claims 48 or 49 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.
51. Use of a pyrazolopyrimidinone selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of insulin resistance (IR) wherein the cGMP PDE5 inhibitor is selected from sildenafil, 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

58

5 ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pro-drug, polymorph or a pharmaceutical composition thereof.

52. Use according to claim 51 wherein the selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor is sildenafil.
- 10 53. Use of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of insulin resistance (IR).
- 15 54. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of insulin resistance (IR).
- 20 55. Use of sildenafil or a pharmaceutical composition thereof in combination with other agents as indicated in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of insulin resistance (IR).
- 25 56. A method of treating insulin resistance (IR) in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof.
- 30 57. A method of treatment of insulin resistance (IR) in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of sildenafil in combination with one or more further components selected from one or more of : protein kinase inhibitors; and or one or more activators or AMP-activated protein kinase; and/or one ore more weight loss agents; and/or insulin; and/or one or more PPAR-gamma agonists; and/or one or more PPAR-alpha agonists; and/or one or more dual PPAR-alpha/PPAR-gamma agonists; one or more sorbitol dehydrogenase inhibitors; one or more aldose reductase inhibitors; one or more insulin sensitising agents; one or more hypoglycaemic

agents.

58. A method of treatment the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor in combination with one or more further components selected from one or more of : protein kinase inhibitors; and or one or more activators or AMP-activated protein kinase; and/or one ore more weight loss agents; and/or insulin; and/or one or more PPAR-gamma agonists; and/or one or more PPAR-alpha agonists; and/or one or more dual PPAR-alpha/PPAR-gamma agonists; one or more sorbitol dehydrogenase inhibitors; one or more aldose reductase inhibitors; one or more insulin sensitising agents; one or more hypoglycaemic agents.
59. A method of treatment the insulin resistance syndrome in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a selective cGMP PDE5 inhibitor, preferably a pyrazolopyrimidinone, especially sildenafil in combination with one or more further components selected from one or more of : weight loss agents, sulfonyl ureas, insulin, Rezulin, Avandia, Actos, Glipizide, Metformin, Acarbose, rosiglitazone, pioglitazone, farglitazar, LY333531, CS011, PPAR-alpha agonists, and/or CP-470711.
60. Use of a selective cGMP PDE5 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a polygenic subject of two or more of : dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity.
61. A method of treatment according to any of claims 37, 47 or 57 wherein said method comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor,

WO 02/13798

PCT/IB01/01428

60

especially sildenafil in combination with one or more further components selected from one or more of : weight loss agents, sulfonyl ureas, insulin, Rezulin, Avandia, Actos, Glipizide, Metformin, Acarbose, rosiglitazone, pioglitazone, farglitazar, LY333531, CS011, PPAR-alpha agonists, and/or CP-470711.

5

62. Use according to any of claims 1 to 32, 38 to 45, 48 to 55 or 60 or a method according to any of claims 33 to 37, 46, 47, 56 to 59 or 61 wherein said use or method of treatment is effected via oral administration.

10

63. Use according to any of the preceding claims wherein the cGMP PDE5 inhibitor has an  $IC_{50}$  against PDE5 of less than 100nM and a selectivity ratio of PDE5 over PDE3 of more than 100.

15

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/013798 A3**(51) International Patent Classification: **A61K 31/00**,  
31/505, 31/5355, 31/535, 31/4985, 31/495, 31/53, 38/28,  
45/06, A61P 3/04, 3/06, 3/08, 3/10, 9/12, 9/10, 7/04(74) Agent: **WOOD, David, J.**, Pfizer Limited, Ramsgate Road,  
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number: PCT/TB01/01428

(22) International Filing Date: 6 August 2001 (06.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/224,928 11 August 2000 (11.08.2000) US  
0030649.8 15 December 2000 (15.12.2000) GB  
60/266,083 2 February 2001 (02.02.2001) US  
0106465.8 15 March 2001 (15.03.2001) GB  
0106468.2 15 March 2001 (15.03.2001) GB  
0117134.7 13 July 2001 (13.07.2001) GB(81) Designated States (*national*): AI, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, NL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).**Published:**  
*with international search report*(71) Applicant (*for GB only*): **PFIZER LIMITED** [GB/GB];  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(71) Applicant (*for all designated States except GB, US*):  
**PFIZER INC.**, [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,  
NY 10017 (US).(88) Date of publication of the international search report:  
23 January 2003*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance  
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning  
of each regular issue of the PCT Gazette.*

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **FRYBURG, David,**  
**Albert** [US/US]; Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **GIBBS, Earl,**  
**Michael** [US/US]; Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **KOP-**  
**PIKER, Nandan, Parmanand** [IN/GB]; Pfizer Global Research  
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent  
CT13 9NJ (GB).

WO 02/013798 A3

(54) Title: TREATMENT OF THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME WITH SELECTIVE cGMP PD15 INHIBITORS

(57) Abstract: Use of a selective cGMP PD15 inhibitor or a pharmaceutical composition thereof in the preparation of a medicament for the curative, palliative or prophylactic treatment of the insulin resistance syndrome wherein the insulin resistance syndrome means the concomitant existence in a subject of two or more of: dyslipidemia; hypertension; type 2 diabetes mellitus; impaired glucose tolerance (IGT) or a family history of diabetes; hyperuricaemia and/or gout; a pro-coagulant state; atherosclerosis; or truncal obesity wherein said use can occur alone or in combination with other agents to treat the insulin resistance syndrome or individual aspects of the insulin resistance syndrome.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Inter- Application No PCT/IB 01/01428
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>						
IPC 7	A61K31/00	A61K31/505	A61K31/5355	A61K31/535	A61K31/4985	
	A61K31/495	A61K31/53	A61K38/28	A61K45/06	A61P3/04	
	A61P3/06	A61P3/08	A61P3/10	A61P9/12	A61P9/10	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7 A61K						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EPD-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE						
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	WO 99 51574 A (HIRAMURA TAKAHIRO :OKU TERUO (JP); ONOMURA OSAMU (JP); IMOTO TAKAF) 14 October 1999 (1999-10-14) abstract					1-11, 20-23, 60,62,63 25-31, 33-36, 38-44,46
A						
P, X	8 EP 1 070 705 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 24 January 2001 (2001-01-24)					1-11, 20-23, 60,62,63 25-31, 33-36, 38-44,46
P, A	abstract					
	page 2, line 5 - line 45 page 8, line 7 - line 41 page 25, line 51 -page 26, line 57 claim 8					
	---					
	-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
8 July 2002				18. 07. 2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3010				Authorized officer  Cielen, E		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No. PCT/IB 01/01428
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61P7/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X  A	EP 0 995 742 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26 April 2000 (2000-04-26)  abstract  page 2, line 5 - line 30 page 12, line 26 - line 38 page 23, line 36 - page 24, line 44 page 208, line 49 - page 209, line 9 claims 13,14 --- -/--	1-11, 20-23, 60,62,63  25-31, 33-36, 38-44,46
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 July 2002		18. 07. 2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 540-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Cielien, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Interr. Application No PCT/IB 01/01428
C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 9 December 1998 (1998-12-09)  abstract  page 3, line 5 - line 42 page 26, line 57 -page 27, line 34 page 28, line 37 - line 50 page 132, line 21 -page 135, line 29 claims 1-4,7-12,21-23 ---	1-11, 20-23, 60,62,63 25-31, 33-36, 38-44,46
X A	WO 00 34277 A (HAMASHIMA HITOSHI ;HIRAMURA TAKAHIRO (JP); ABE YOSHITO (JP); OKU T) 15 June 2000 (2000-06-15)  abstract	1-11, 20-23, 60,62,63 25-31, 33-36, 38-44,46
E	& EP 1 136 492 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 26 September 2001 (2001-09-26)  abstract page 2, line 5 - line 34 page 17, line 19 -page 18, line 26 page 81, line 1 - line 25 claims 10-12 ---	1-11, 20-23, 60,62,63
X	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2 January 1992 (1992-01-02) cited in the application  abstract page 3, line 1 - line 14 page 4, line 15 - line 29 page 7, line 18 - line 49 claims 4,7 ---	1,2,13, 20-23, 48-54, 56,62,63
X	WO 98 49166 A (BUNNAGE MARK EDWARD ;MATHIAS JOHN PAUL (GB); STREET STEPHEN DEREK) 5 November 1998 (1998-11-05) cited in the application page 1, line 3 - line 20 page 5, line 27 - line 28 page 20, line 6 - line 10 page 21, line 10 -page 23, line 8 claims 5,10,12,13,15 ---	1,12, 20-23, 48,49, 51,62,63
X	WO 96 38131 A (GLAXO GROUP LTD ;BUTLER JAMES MATTHEW (GB)) 5 December 1996 (1996-12-05) abstract page 4, line 15 - line 21 page 7, line 35 -page 8, line 35 example 1 claims 23,26 --- -/-	1,12, 20-23, 60,62,63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inten: Application No PCT/IB 01/01428
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEERS M.H.; BERKOW R.: "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Seventeenth Edition" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION, N.J. XP002192621 page 165 -page 177 page 1663 ---	
A	NORMAN P: "IC-351 ICOS CORP" CURRENT OPINION IN CPNS INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMA PRESS, LONDON,, GB, vol. 1, no. 2, 1999, pages 268-271, XP001021217 ISSN: 1464-844X the whole document ---	
P,X	WO 01 19357 A (BAYER AG ;BISCHOFF ERWIN (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); GIULIANO FRAN) 22 March 2001 (2001-03-22)  abstract page 3, line 17 - line 31 page 4, line 21 - line 26 page 5, line 9 - line 15 page 10, line 27 -page 11, line 10 page 12, line 19 - line 26 page 26, line 9 - line 14 page 27, line 30 - line 31 page 30, line 8 page 33, line 2 - line 9 page 34, line 12 - line 14 claims 1,13-15 ---	1-3,8, 12,13, 17, 20-23, 25-36, 60,62,63
P,X	EP 1 088 824 A (PFIZER PROD INC) 4 April 2001 (2001-04-04)  abstract page 2, line 5 - line 9 page 8, line 1 - line 47 page 10, line 42 -page 11, line 50 page 14, line 1 - line 9 page 15, line 13 - line 18 page 15, line 39 - line 44 page 18, line 14 - line 50 claims 11,13,14 --- -/--	1-23, 25-36, 38-46, 48-56, 60,62,63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inten. # Application No PCT/IB 01/01428
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 56719 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 September 2000 (2000-09-28)  page 3, line 11 - line 18 page 49, line 1 - line 29 page 50, line 28 - page 51, line 11 page 52, line 30 - page 53, line 29 page 54, line 1 - line 3 ---	1-4, 8, 9, 12, 13, 17, 20-23, 25-36, 60, 62, 63
E	WO 01 78781 A (WATKINS CRYSTAL C ; FERRIS CHRISTOPHER D (US); SNYDER SOLOMON M (US) 25 October 2001 (2001-10-25) abstract page 9, line 11 - line 29 page 12, line 14 - line 19 page 17, line 29 - page 18, line 7 page 18, line 28 - page 19, line 2 page 72, line 26 - page 73, line 4 page 74, line 10 page 76, line 1 - line 6 page 75, line 1 - line 4 page 75, line 25 - line 31 claims 44-53 ---	25-37, 61-63
P, A	EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18)  page 2, line 5 - line 56 page 3, line 40 - line 44 page 12, line 30 - page 13, line 1 page 14, line 56 - line 58 page 15, line 14 - line 15 page 16, line 26 -----	1, 12, 20-24, 58, 60, 62, 63

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/IB 01/01428
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 20-24, 33-37, 46, 47, 56-59, 61 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search for the first invention has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
see additional sheet	
As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT, no additional fees are to be refunded.	
1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/IB 01 01428

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-12, 14, 19-26, 28, 32, 37-39, 41, 45, 47-49, 51, 55, 57-63 relate to compounds which actually are not well-defined. The use of the definition "a selective cGMP PDE 5 inhibitor", "a prodrug", "in combination with other agents as indicated", "protein kinase inhibitors", "activators of AMP-activated protein kinase", "weight loss agents", "PPAR gamma agonists", "PPAR alpha agonists", "dual PPAR alpha/PPAR gamma agonists", "sorbitol dehydrogenase inhibitors", "aldose reductase inhibitors", "insulin sensitising agents", "hypoglycemic agents", "sulfonyl ureas", "wherein the cGMP PDE5 inhibitor has an IC50 against PDE5 of less than 100nM and a selectivity ratio of PDE5 over PDE3 of more than 100" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT.

Moreover, the definition of "insulin resistance syndrome" given in claims 1, 8-10 is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT, since e.g. a combination of hypertension and atherosclerosis could also fall under this definition. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been restricted to the compounds specifically mentioned in the claims and their combination with the compounds specifically mentioned in claims 59 and 61.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/IB 01 01428

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-12 (partially), 13 (entirely), 14 (partially),  
15-19 (entirely), 20-24 (partially),  
25-57 (entirely), 58-60 (partially),  
61 (entirely), 62-63 (partially)

Use of a selective pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitor in the preparation of a medicament for the treatment of the insulin resistance syndrome or of type 2 diabetes mellitus or of impaired glucose tolerance or of insulin resistance.

2. Claims: 1-12 (partially), 14 (partially),  
20-24 (partially), 58-60 (partially),  
62-63 (partially)

Use of  
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione in the preparation of a medicament for the treatment of the insulin resistance syndrome.

3. Claims: 1-12 (partially), 14 (partially),  
20-24 (partially), 58-60 (partially),  
62-63 (partially)

Use of  
2-(2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one, which is equal to  
1-(3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl)sulphonyl-4-ethylpiperazine in the preparation of a medicament for the treatment of the insulin resistance syndrome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PC 1 / 18 01/01428	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9951574	A	14-10-1999	BR	9909440 A	26-12-2000
			CA	2327397 A1	14-10-1999
			CN	1303371 T	11-07-2001
			EP	1070705 A1	24-01-2001
			WO	9951574 A1	14-10-1999
EP 0995742	A	26-04-2000	AU	745081 B2	14-03-2002
			AU	7934598 A	19-01-1999
			BR	9810456 A	25-09-2001
			EP	0995742 A1	26-04-2000
			US	6348474 B1	19-02-2002
			CN	1268942 T	04-10-2000
			WO	9900372 A1	07-01-1999
			TW	426666 B	21-03-2001
			ZA	9805618 A	19-01-1999
			HU	0002046 A2	28-12-2000
EP 0882718	A	09-12-1998	AU	722514 B2	03-08-2000
			AU	1209597 A	28-07-1997
			BR	9612434 A	28-12-1999
			EP	0882718 A1	09-12-1998
			JP	3063162 B2	12-07-2000
			NZ	324834 A	30-11-2001
			US	6166219 A	26-12-2000
			CA	2241186 A1	28-06-1997
			CN	1211238 A	17-03-1999
			HU	9900625 A2	28-06-1999
			WO	9724334 A1	10-07-1997
			JP	2000159749 A	13-06-2000
			TR	9801249 T2	21-10-1998
			US	6352985 B1	05-03-2002
			ZA	9610918 A	08-07-1997
WO 0034277	A	15-06-2000	AU	1414100 A	26-06-2000
			BR	9916919 A	15-01-2002
			CN	1335847 T	13-02-2002
			CZ	20011981 A3	16-01-2002
			EP	1136492 A1	26-09-2001
EP 0463756	A	02-01-1992	WO	0034277 A1	15-06-2000
			TR	200101568 T2	22-10-2001
EP 0463756	A	02-01-1992	AT	121403 T	15-05-1995
			AU	626757 B2	06-08-1992
			AU	7915591 A	19-03-1992
			BR	9102560 A	21-01-1992
			CA	2044748 A1	21-12-1991
			CN	1057464 A ,B	01-01-1992
			CS	9101876 A3	15-04-1992
			CY	1971 A	05-09-1997
			DE	69108991 D1	24-05-1995
			DE	69108991 T2	31-08-1995
			DK	463756 T3	25-09-1995
			EG	19651 A	31-10-1995
			EP	0463756 A1	02-01-1992
			ES	2071919 T3	01-07-1995



INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/18 01/01428	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0463756 A		FI 913017 A ,B,	21-12-1991		
		HK 219496 A	03-01-1997		
		HU 61312 A2	28-12-1992		
		IE 912094 A1	01-01-1992		
		IL 98482 A	27-11-1995		
		JP 2087736 C	02-09-1996		
		JP 6041133 A	15-02-1994		
		JP 7121945 B	25-12-1995		
		KR 9406628 B1	23-07-1994		
		LU 90360 A9	03-05-1999		
		NO 178029 B	02-10-1995		
		NZ 238586 A	26-08-1993		
		PL 166490 B1	31-05-1995		
		PT 98011 A ,B	31-03-1992		
		RU 2047617 C1	10-11-1995		
		RU 2114114 C1	27-06-1998		
		US 5346901 A	13-09-1994		
		US 5719283 A	17-02-1998		
		US 5250534 A	05-10-1993		
		ZA 9104707 A	24-02-1993		
WO 9849166 A	05-11-1998	AP 1002 A	14-08-2001		
		AU 730670 B2	08-03-2001		
		AU 7644598 A	24-11-1998		
		BG 103828 A	30-06-2000		
		BR 9810233 A	17-10-2000		
		CN 1253561 T	17-05-2000		
		WO 9849166 A1	05-11-1998		
		EP 0977756 A1	09-02-2000		
		HR 980222 A1	28-02-1999		
		JP 2000510485 T	15-08-2000		
		NO 995211 A	25-10-1999		
		NZ 338075 A	27-10-2000		
		PL 336586 A1	03-07-2000		
		SK 144699 A3	12-03-2001		
		TR 9902646 T2	22-05-2000		
		ZA 9803478 A	25-10-1999		
		HU 0001389 A2	28-09-2000		
WO 9638131 A	05-12-1996	AT 207344 T	15-11-2001		
		AU 6002696 A	18-12-1996		
		DE 69616313 D1	29-11-2001		
		DE 69616313 T2	18-04-2002		
		WO 9638131 A1	05-12-1996		
		EP 0828479 A1	18-03-1998		
		ES 2167566 T3	16-05-2002		
		US 5985326 A	16-11-1999		
WO 0119357 A	22-03-2001	DE 19944161 A1	22-03-2001		
		AU 7652400 A	17-04-2001		
		WO 0119357 A2	22-03-2001		
		EP 1216039 A2	26-06-2002		
EP 1088824 A	04-04-2001	BR 0004582 A	17-04-2001		
		EP 1088824 A2	04-04-2001		
		JP 2001131181 A	15-05-2001		
		US 6399601 B1	04-06-2002		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Interf. Application No. PCT/JP 01/01428	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0056719	A	28-09-2000	AU 3732700 A		09-10-2000
			CN 1344257 T		10-04-2002
			EP 1165521 A1		02-01-2002
			WO 0056719 A1		28-09-2000
			US 6316438 B1		13-11-2001
WO 0178781	A	25-10-2001	AU 5714601 A		30-10-2001
			WO 0178781 A2		25-10-2001
EP 1092719	A	18-04-2001	BR 0004779 A		29-05-2001
			EP 1092719 A2		18-04-2001
			JP 2001151778 A		05-06-2001

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 5/50	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (31)優先権主張番号 0106465.8  
 (32)優先日 平成13年3月15日(2001.3.15)  
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)  
 (31)優先権主張番号 0106468.2  
 (32)優先日 平成13年3月15日(2001.3.15)  
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)  
 (31)優先権主張番号 0117134.7  
 (32)優先日 平成13年7月13日(2001.7.13)  
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 フライバーグ, デイビッド アルバート  
 アメリカ合衆国, コネティカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント  
 (72)発明者 ギブス, アール マイケル  
 アメリカ合衆国, コネティカット 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント  
 (72)発明者 コッピカー, ナンダン パーマナンド  
 イギリス国, ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムスゲート ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA01 NA14 ZA422 ZA452 ZA542 ZA702 ZC032 ZC202 ZC212  
 ZC312 ZC332 ZC352  
 4C086 AA01 AA02 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA45 ZA54 ZA70  
 ZC03 ZC20 ZC21 ZC31 ZC33 ZC35