

(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2005-504113

(P2005-504113A)

(43) 公表日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(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 0 8 4
A 6 1 K 31/522	A 6 1 K 31/522	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 74 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号	特願2003-532062 (P2003-532062)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成14年9月26日 (2002. 9. 26)	ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月25日 (2004. 3. 25)	スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/010826	ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02003/028730	(74) 代理人
(87) 国際公開日	平成15年4月10日 (2003. 4. 10)	100062144
(31) 優先権主張番号	60/325, 485	弁理士 青山 稜
(32) 優先日	平成13年9月27日 (2001. 9. 27)	(74) 代理人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	100067035
		弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人
		100064610
		弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人
		100072730
		弁理士 小島 一晃
最終頁に続く		

(54) 【発明の名称】 PDE-V阻害剤および他薬剤の医薬組合わせ

## (57) 【要約】

本発明は、

(a) ホスホジエステラーゼ5阻害剤またはその医薬上許容される塩および

(b)(i) 抗糖尿病薬；

(ii) HMG-Co-A還元酵素阻害剤；

(iii) 抗高血圧薬、および

(v) セロトニン再取込阻害剤(SSRI)

またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩

から成る群から選択される少なくとも1種の有効成分

および医薬上許容される担体

を含む医薬組成物に関するものである。医薬組成物は、性機能障害、高血糖症、高インスリン血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、グルコース寛容減損(IGT)状態、空腹時血漿グルコース障害状態、肥満、糖尿病性網膜症、糖尿病性ネフロパシー、糸球体硬化症、糖尿病性神経障害、X症候群、勃起障害、冠動脈心疾患、高血圧症、特にISH、狭心症、心筋梗塞、卒中、血管再狭窄、内皮機能障害、血管コンプライアンスの低下、うっ血性心不全の処置に使用され得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) P D E 5 阻害剤またはその医薬上許容される塩および

(b) (i) 抗糖尿病薬；

(ii) H M G - C o - A 還元酵素阻害剤；

(iii) 抗高血圧薬、および

(v) セロトニン再取込阻害剤 ( S S R I )

またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩

から成る群から選択される少なくとも 1 種の有効成分

および医薬上許容される担体

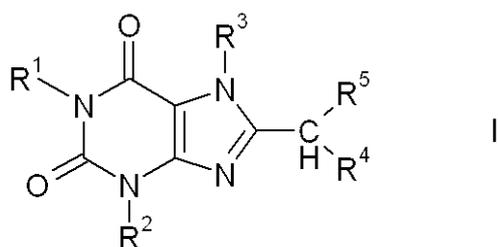
を含む医薬組成物。

10

## 【請求項 2】

P D E 5 阻害剤が、式

## 【化 1】



20

[ 式中、

$R^1$  は、水素または所望によりヒドロキシ、アルコキシまたはアルキルチオにより置換されていてもよいアルキルであり、

$R^2$  は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラキル(ただし、そのアリール環は、所望により 5 員複素環基と縮合されていてもよい)、または所望によりアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたはジアルキルアミノスルホニルアミノから選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)であり、

30

$R^3$  は、水素または所望によりヒドロキシ、アルコキシまたはアルキルチオにより置換されていてもよいアルキルであり、

$R^4$  は、水素またはアルキルであり、

$R^5$  は、所望により 5 員複素環基と縮合されていてもよく、また所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルコキシカルボニル、アルキニル、カルボキシル、アシル、式 - N ( $R^6$ )  $R^7$  の基、所望によりハロゲンまたはアルコキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいアリール、または環炭素原子を通じて示された炭素原子に結合された 5 または 6 個の環原子を有するヘテロアリールから選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいキノリニル、イソキノリニルまたはオキソジヒドロイソキノリニル基であり、

40

$R^6$  および  $R^7$  は、各々独立して、水素または所望によりヒドロキシまたはアルコキシにより置換されていてもよいアルキルであるか、または  $R^6$  および  $R^7$  のうち一方は水素、他方はアシルであるか、または  $R^6$  および  $R^7$  はそれらが結合している窒素原子と一緒に、5 - または 6 - 員ヘテロシクリル基を示す]

で示される化合物の遊離または塩形態である、請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

50

P D E 5 阻害剤が、3 - イソブチル - 8 - (6 - メトキシ - イソキノリン - 4 - イルメチル) - 1 - メチル - 3,7 - ジヒドロ - プリン - 2,6 - ジオンである、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

抗糖尿病薬が、インスリン分泌促進剤、インスリン感受性増強剤、インスリンシグナル伝達経路モジュレーター、例えばプロテインチロシンホスファターゼ (P T P a s e) の阻害剤、抗糖尿病性非小分子擬化合物およびグルタミン - フルクトース - 6 - リン酸アミドトランスフェラーゼ (G F A T) の阻害剤、肝臓グルコース生産調節異常に影響する化合物、例えばグルコース - 6 - ホスファターゼ (G 6 P a s e) の阻害剤、フルクトース - 1,6 - ビスホスファターゼ (F - 1,6 - B P a s e) の阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ (G P) の阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (P E P C K) の阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ (P D H K) 阻害剤、胃内容物排泄阻害剤、インスリン、G S K - 3 の阻害剤、レチノイド X 受容体 (R X R) アゴニスト、ベータ - 3 A R のアゴニスト、脱共役タンパク質 (U C P) のアゴニスト、非グリタゾン型 P P A R アゴニスト、二相性 P P A R / P P A R アゴニスト、抗糖尿病性バナジウム含有化合物、インクレチンホルモン、例えばグルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) および G L P - 1 アゴニスト、細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト、ミグリトール、および  $\alpha_2$  - アドレナリン作用性アンタゴニストから成る群から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

H M G - C o - A 還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシムバスタチンから成る群から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

抗高血圧薬が、A C E 阻害剤、A T 1 受容体アンタゴニスト、アドレナリン受容体遮断薬、利尿剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、レニン阻害剤、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、アドレナリン作用刺激薬、アルファ/ベータアドレナリン受容体遮断薬ベータアドレナリン受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿剤、インドジャボク (ラウオリフィア) 誘導体および血管拡張薬から成る群から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

S S R I が、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、シタロプラム、ベンラファキシン、セリクラミン、デュロキセチン、ミルナシブラン、ネファゾドンおよびシアノドチエピンから成る群から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

性機能障害、高血糖症、高インスリン血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、グルコース寛容減損 (I G T) 状態、空腹時血漿グルコース障害状態、肥満、糖尿病性網膜症、糖尿病性ネフロパシー、糸球体硬化症、糖尿病性神経障害、X 症候群、勃起障害、冠動脈心疾患、慢性および急性腎不全、高血圧症、特に I S H、狭心症、心筋梗塞、卒中、血管再狭窄、内皮機能障害、血管コンプライアンスの低下、うっ血性心不全の予防、進行遅延または処置方法であって、予防、進行遅延または処置を必要とする温血哺乳類に請求項 1 記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項 9】

性機能障害が男性勃起障害である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

請求項 8 記載の方法において使用される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、

10

20

30

40

50

- (a) P D E 5 阻害剤またはその医薬上許容される塩および  
 (b)(i) 抗糖尿病薬；  
 (ii) H M G - C o - A 還元酵素阻害剤；  
 (iii) 抗高血圧薬、および  
 (iv) セロトニン再取込阻害剤 ( S S R I )

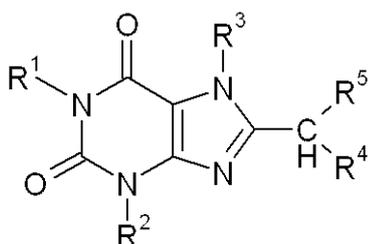
またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩から成る群から選択される少なくとも1種の有効成分および医薬上許容される担体を含む組み合わせ、特に医薬組成物に関するものである。

【 0 0 0 2 】

10

P D E 5 阻害剤は、式

【 化 1 】



20

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素または所望によりヒドロキシ、アルコキシまたはアルキルチオにより置換されていてもよいアルキルであり、

R<sup>2</sup> は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル(ただし、そのアリール環は、所望により5員複素環基と縮合されていてもよいが、または所望によりアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたはジアルキルアミノスルホニルアミノから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)であり、

30

R<sup>3</sup> は、水素または所望によりヒドロキシ、アルコキシまたはアルキルチオにより置換されていてもよいアルキルであり、

R<sup>4</sup> は、水素またはアルキルであり、

R<sup>5</sup> は、所望により5員複素環基と縮合されていてもよく、また所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルコキシカルボニル、アルキニル、カルボキシル、アシル、式 - N ( R<sup>6</sup> ) R<sup>7</sup> の基、所望によりハロゲンまたはアルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいアリール、または環炭素原子を通じて示された炭素原子に結合された5または6個の環原子を有するヘテロアリールから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいキノリニル、イソキノリニルまたはオキソジヒドロイソキノリニル基であり、そして

40

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、各々独立して、水素または所望によりヒドロキシまたはアルコキシにより置換されていてもよいアルキルであるか、または R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> のうち一方は水素、他方はアシルであるか、または R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒に、5 - または 6 - 員ヘテロシクリル基を示す ]

で示される化合物の遊離または塩形態を含む。

【 0 0 0 3 】

本明細書で使用されている「アルキル」は、直鎖または分枝状アルキルを示し、例えば C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、

50

イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、直鎖または分枝状ペンチル、直鎖または分枝状ヘキシル、直鎖または分枝状ヘプチル、直鎖または分枝状オクチル、直鎖または分枝状ノニルまたは直鎖または分枝状デシルであり得る。好ましくは、アルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである。

【0004】

本明細書で使用されている「アルコキシ」は、直鎖または分枝状アルコキシを示し、例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、直鎖または分枝状ペントキシ、直鎖または分枝状ヘキシルオキシ、直鎖または分枝状ヘプチルオキシ、直鎖または分枝状オクチルオキシ、直鎖または分枝状ノニルオキシまたは直鎖または分枝状デシルオキシであり得る。好ましくは、アルコキシはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシである。

10

【0005】

本明細書で使用されている「アルキルチオ」は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルチオ、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオまたはデシルチオであり得る。好ましくは、アルキルチオは、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオである。

【0006】

本明細書で使用されている「アルケニル」は、直鎖または分枝状アルケニルを意味し、例えば、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、イソブテニル、または直鎖または分枝状ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルまたはデセニルであり得る。好ましいアルケニルは、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニルである。

20

【0007】

本明細書で使用されている「シクロアルキルアルキル」は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルにより置換されたアルキル、例えばC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、例えば上述のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基の一つを示す。好ましくは、シクロアルキルアルキルは、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

30

【0008】

本明細書で使用されている「ヘテロシクリルアルキル」は、環に窒素、酸素および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロシクリル基、例えばピロリル、ピロリジニル、フリル、チエニル、ピリジル、ピペリジル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゾリルまたはフラザニルにより置換されたアルキル、例えばC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、例えば上述のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基の一つを示す。好ましくは、ヘテロシクリルアルキルは、1個または2個の窒素または酸素原子または1個の窒素原子および1個の酸素原子を環に有する5-または6-員ヘテロシクリル基により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【0009】

本明細書で使用されている「アラルキル」は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルを意味し、例えば、フェニル、トリル、キシリルまたはナフチルにより置換された上述のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基の一つ、特にC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基の一つであり得る。好ましくは、アラルキルは、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、特にベンジルまたは2-フェニルエチルである。

40

【0010】

本明細書で使用されている「アシル」は、所望により1個またはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよいアルキルカルボニル、例えばC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルボニル(ただし、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルは、上述のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基の一つであり得る)、シクロアルキルカルボニル、例えばC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルカルボニル(ただし、C<sub>3</sub>-C

50

シクロアルキルは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルまたはシクロオクチルであり得る)、環に窒素、酸素および硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を有する5-または6-員ヘテロシクリルカルボニル、例えばフリルカルボニルまたはピリジルカルボニル、アリールカルボニル、例えばC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールカルボニル、例えばベンゾイル、またはアラキルカルボニル、例えばC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルボニル、例えばベンジルカルボニルまたはフェニルエチルカルボニルを示す。好ましくは、アシルはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルボニルである。

#### 【0011】

本明細書で使用されている「アルキニル」は、直鎖または分枝状アルキニル、例えばC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、例えばエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニルを示す。好ましくは、アルキニルは、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニルである。

10

#### 【0012】

本明細書で使用されている「アリール」は、1価炭素環芳香族基、例えばC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、例えばフェニル、1個またはそれ以上、例えば1、2または3個のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基により置換されたフェニル、またはナフチルを示す。好ましくは、アリールはフェニルである。

#### 【0013】

本明細書で使用されている「5または6個の環原子を有するヘテロアリール」は、5または6個の環原子を有し、そのうち1、2または3個が窒素、酸素および硫黄から選択されるものである1価芳香族複素環基、例えばピロリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、トリチアゾリル、フラザニル、ピラジニル、ピリミジニルまたはトリアジニルを示す。

20

#### 【0014】

アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、ジアルキルアミノスルホニルアミノ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルキルチオアルキルおよびアルコキシアルキルにおいて、アルキル、アシルまたはアルコキシ基は適当なものとして、前記の意味を有する。

#### 【0015】

本明細書で使用されている「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得、好ましくは、フッ素、塩素または臭素である。

30

#### 【0016】

キノリニル、イソキノリニルまたはオキソジヒドロイソキノリニル基としてのR<sup>5</sup>が所望により縮合していてもよい5員複素環は、例えば、環に1個または2個のヘテロ原子を有する5員複素環であり、上記ヘテロ原子は酸素、窒素および硫黄から選択され得る。上記複素環の例としては、ピロール、ピロリン、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフエン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジオキサラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾールおよびイソチアゾール環がある。

40

#### 【0017】

キノリニル基としてのR<sup>5</sup>は、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、7-キノリニルまたは8-キノリニル基、好ましくは4-キノリニル、5-キノリニルまたは8-キノリニル基であり得る。イソキノリニル基としてのR<sup>5</sup>は、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、4-イソキノリニル、5-イソキノリニル、6-イソキノリニル、7-イソキノリニル、または8-イソキノリニル基、好ましくは1-イソキノリニルまたは4-イソキノリニル基であり得る。本発明の特に好ましい実施態様の大部分において、R<sup>5</sup>は4-イソキノリニル基である。

50

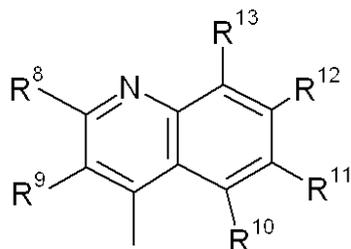
## 【0018】

置換キノリニルまたはイソキノリニル基としての  $R^5$  は、好ましくは上述の置換基の1、2、3または4個、特に上記置換基の1、2または3個により置換されている。好ましい置換4-イソキノリニル基は、好ましくはイソキノリン環系の1および/または6および/または7および/または8位が置換されている。

## 【0019】

本発明の特に好ましい実施態様において、 $R^5$  は、式

## 【化2】

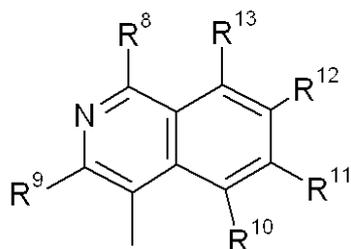


II

10

のキノリニル基または式

## 【化3】



III

20

[式中、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立して水素またはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルコキシカルボニル、アルキニル、カルボキシル、アシル、式 -  $N(R^6)R^7$  の基、所望によりハロゲンまたはアルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいアリール、または5または6環原子を有するヘテロアリールから選択される置換基であるか、または $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれらが結合している炭素原子と一緒に環に2個の酸素または窒素原子を有する5員複素環基を示し、 $R^6$ および $R^7$ は前記の意味である]

30

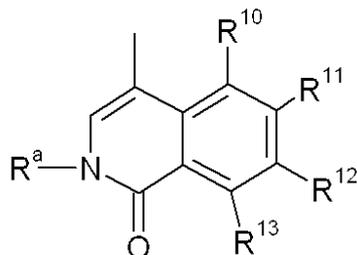
のイソキノリニル基である。

## 【0020】

オキソジヒドロイソキノリニル基としての  $R^5$  は、好ましくは環窒素原子に対しオルト、好ましくはイソキノリン環系における1位にオキソ基を有する。それは、好ましくは環窒素原子に対しメタ、すなわちイソキノリン環系における4位にある環炭素原子を介して式(I)の分子の残りの部分に結合されている。特に好ましいオキソジヒドロイソキノリニル基は、式

40

## 【化4】



IIIA

50

(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は前記の意味であり、 $R^a$ は水素または $C_1 - C_4$ アルキルである)

を有する。

【0021】

式(I)の化合物の遊離または塩形態の中で好ましいのは、

$R^1$ が、水素または所望によりヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ アルキルチオにより置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、

$R^2$ が、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、ヒドロキシ  $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルオキシ  $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ  $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ  $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル  $C_1 - C_4$ アルキル、ヘテロシクリル  $C_1 - C_4$ アルキル(ただし、ヘテロシクリル基は、環に窒素および酸素原子から選択される1または2個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロシクリル基である)、フェニル  $C_1 - C_4$ アルキル(ただし、フェニル環は、所望により $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルアミノ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルアミノ、またはジ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノスルホニルアミノから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、所望により環に2個の酸素または2個の窒素原子を有する5員複素環基と縮合されていてもよい)であり、

$R^3$ が、水素または所望によりヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ アルキルチオにより置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、

$R^4$ が、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

$R^5$ が、所望により環に2個の酸素または2個の窒素原子を有する5員複素環基と縮合されていてもよく、また所望によりハロゲン、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ  $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ  $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ  $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、基- $N(R^6)R^7$ 、または所望によりハロゲンまたは $C_1 - C_4$ アルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいキノリニル、イソキノリニルまたはオキソジヒドロイソキノリニル基であり、そして  $R^6$  および  $R^7$  が、各々独立して、水素または所望によりヒドロキシまたはアルコキシにより置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または $R^6$  および  $R^7$  のうち一方が水素、他方が $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルであるか、または $R^6$  および  $R^7$  がそれらが結合している窒素原子と一緒に、環に1個または2個の窒素原子および所望により酸素原子を有し得る5-または6-員ヘテロシクリル基を示すものである。

【0022】

式(I)の化合物の中でさらに好ましいのは、

$R^1$ が、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 $R^2$ が、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、ヒドロキシ  $C_1 - C_8$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルオキシ  $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル  $C_1 - C_4$ アルキル、ヘテロシクリル  $C_1 - C_4$ アルキル(ただし、ヘテロシクリル基は、環に1個の窒素または酸素原子を有する5員ヘテロシクリル基である)、フェニル  $C_1 - C_4$ アルキル(ただし、フェニル環は、所望により $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルアミノ、塩素、臭素、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルアミノ、またはジ( $C_1 - C_4$ アルキル)アミノスルホニルアミノから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、所望により環に2個の酸素原子を有する5員複素環基と縮合されていてもよい)であり、

$R^3$ が、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

$R^4$ が、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

$R^5$  が、式(II)のキノリニル基、式(III)のイソキノリニル基または式(IIIA)のオキソジ  
 ヒドロイソキノリニル基であり、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  が、  
 各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル  
 、ヒドロキシ  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ  $C_1 - C_4$  アルキル  
 、 $C_1 - C_4$  アルキルチオ  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 -$   
 $C_4$  アルキルチオ、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $C_1 - C_4$   
 アルキルカルボニル、基 -  $N(R^6)R^7$  または所望によりハロゲンまたは  $C_1 - C_4$  ア  
 ルコキシから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよいフェニルから  
 選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれらが結合している炭素原子と一緒になっ  
 て環に2個の酸素原子を有する5員複素環基を示し、そして  
 $R^6$  および  $R^7$  が、各々独立して、水素または所望によりヒドロキシまたはアルコキシに  
 より置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、または  $R^6$  および  $R^7$  のうち  
 一方が水素、他方が  $C_1 - C_4$  アルキルカルボニルであるか、または  $R^6$  および  $R^7$  が  
 それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環に1または2個の窒素原子または1個  
 の窒素原子および1個の酸素原子を有する6員ヘテロシクリル基を示すものである。

10

20

30

40

50

## 【0023】

さらなる好ましい前記化合物の中で、特に好ましい化合物は、通常、 $R^5$  が式(III)のイ  
 ソキノリニル基であり、 $R^8$  が、水素、 $C_1 - C_4$  アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-N$   
 $(R^6)R^7$  (ただし、 $R^6$  および  $R^7$  は、独立して  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、また  
 は  $R^6$  および  $R^7$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって環に1または2個の窒  
 素原子、または1個の窒素原子および1個の酸素原子を有する6員ヘテロシクリル基を  
 表す)、または1または2個の  $C_1 - C_4$  アルコキシ基により置換されたフェニルであり  
 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が、各々独立して水素、 $C_1 - C_4$  アルキルまたはハロゲンであり  
 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  が、各々独立して水素、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、  
 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシまたは  $C_2 - C_4$  アルキニルであるか  
 、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって環に2個の酸  
 素原子を有する5員複素環を表し、そして  $R^{13}$  が水素またはハロゲンである場合である。

## 【0024】

特に好ましい式(I)の化合物は、後記の実施例に記載されているものである。これらの化  
 合物の中でさらに好ましいのは、実施例7、10、15、35、45、49、55、60  
 、68および70のものである。

## 【0025】

本発明によると、好ましい組み合わせは、PDE5阻害剤と抗糖尿病薬、抗高血圧薬または  
 抗糖尿病薬および抗高血圧薬の両方、特に本明細書で好ましいものとして開示された有効  
 成分との組み合わせである。

## 【0026】

特に好ましいのは、ベナゼプリル、ベナゼプリルおよびヒドロクロロチアジド、バルサル  
 タン、バルサルタンおよびヒドロクロロチアジド、アムロジピン、アリスキレン、フルバ  
 スタチン、ピタバスタチン、ヒドロクロロチアジド、国際公開第98/19998号の実  
 施例3および国際公開第00/34241号の実施例1のそれぞれのDPP-IV阻害剤、  
 ナテグリニド、レパグリニドおよびメトホルミンから成る群から選択される有効成分と本  
 明細書実施例45の化合物の組み合わせである。

## 【0027】

請求の範囲を含め本明細書全体で使用されている「少なくとも1種の有効成分」の語は、  
 PDE5阻害剤と有効成分の1またはそれ以上、好ましくは2または3群からの1種また  
 はそれ以上、好ましくは2種または3種の有効成分との組み合わせを意味する。

## 【0028】

式(I)の化合物は、塩類、特に医薬上許容される塩類の形態であり得る。式(I)の化合物  
 の医薬上許容される酸付加塩類には、無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えばフッ化水  
 素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、および有機酸、例え

ば脂肪族モノカルボン酸、例えば蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸、脂肪族ヒドロキシ酸、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、ジカルボン酸、例えばマレイン酸またはコハク酸、芳香族カルボン酸、例えば安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族ヒドロキシ酸、例えばo-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、およびスルホン酸、例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸によるものがある。式(I)(ただし、R<sup>3</sup>は水素である)で示される医薬上許容される塩基塩類には、金属塩類、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩類、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩類、およびアンモニアまたは医薬上許容される有機アミン類または複素環塩基、例えばエタノールアミン、ベンジルアミンまたはピリジンによる塩類がある。これらの塩類は、式(I)の遊離化合物または式(I)の化合物の他の塩類から公知塩形成手順により製造され得る。

10

## 【0029】

本発明に関して同じく好ましいPDE5阻害剤は、シルденаフィル、バルденаフィルおよびタダラフィルまたはいずれの場合にしてもその医薬上許容される塩形態である。特に好ましいのは、例えば、シルденаフィルクエン酸塩であり、この形態で投与され得るバイアグラ(登録商標)で市販されているPDE5阻害剤である。

## 【0030】

抗糖尿病薬には、膵臓細胞からのインスリン分泌を促す特性を有する有効成分であるインスリン分泌促進剤がある。インスリン分泌促進剤の例は、ビッグアニド誘導体、例えばメトホルミンまたは適当な場合、その医薬上許容される塩、特にその塩酸塩である。他のインスリン分泌促進剤には、スルホニル尿素(SU)、特に細胞膜におけるSU受容体を介してインスリン分泌シグナルを伝達することにより膵臓細胞からのインスリンの分泌を促進するもの、例えば(限定されるわけではない)トルブタミド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド(グリコピラミド)、グリベンクラミド(グリブリド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニル尿素、カルブタミド、グリボヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミドおよびトリルシクラミド、またはそれらの医薬上許容される塩類がある。

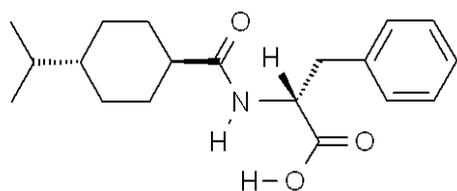
20

30

## 【0031】

さらにインスリン分泌促進剤には、短時間作用性インスリン分泌促進剤、例えば式

## 【化5】



(IV)

で示されるフェニルアラニン誘導体ナテグリニド[N-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル)-D-フェニルアラニン](欧州特許第1962222号および欧州特許第526171号参照)およびレパグリニド[(S)-2-エトキシ-4-{2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ]-2-オキシエチル}安息香酸]がある。レパグリニドは、欧州特許第589874号、欧州特許第147850A2号、特に61頁の実施例11および欧州特許第207331A1号に開示されている。それは、例えば商標名NovoNorm(ノボノルム、登録商標)で市販されている形態で投与され得る。(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)-プロピオン酸カルシウム2水和物(ミチグリニド-欧州特許第507534号参照)は、さらにSUの新世代薬を代表するもので、例えばグリメピリド(欧州特許

40

50

第31058号参照)の遊離または医薬上許容される塩形態がある。同様に、ナテグリニドの語は、結晶修飾体、例えば欧州特許第0526171B1号または米国特許第5488510号にそれぞれ開示されたもの(主題が特に結晶修飾体の同定、製造および特性確認に関するものである上記特許は出典明示により援用する)、特に上記米国特許の請求項8~10の主題(H型結晶修飾体と称す)および欧州特許第196222B1号(主題が特にB型結晶修飾体の同定、製造および特性確認である)におけるB型結晶修飾体に対応するものを包含する。好ましくは、本発明では、B-またはH-型、さらに好ましくはH-型を使用する。ナテグリニドは、例えば商標名STARLIX(スターリックス、登録商標)で市販されている形態で投与され得る。

【0032】

同じくインスリン分泌促進剤には、長時間作用性インスリン分泌促進剤DPP-IV阻害剤、GLP-1およびGLP-1アゴニストが含まれる。

【0033】

DPP-IVは、GLP-1の不活化に関与する。さらに特定すれば、DPP-IVは、GLP-1受容体アンタゴニストを生成することにより、GLP-1に対する生理学的応答を短縮する。GLP-1は、膵臓インスリン分泌の主たる刺激因子であり、グルコース処理に対し直接的で有益な効果を有する。

【0034】

DPP-IV阻害剤は、ペプチド状または好ましくは非ペプチド状であり得る。DPP-IV阻害剤は、それぞれの場合において例えば国際公開第98/19998号、ドイツ国特許第19616486A1号、国際公開第00/34241号および国際公開第95/15309号に包括的および具体的に、それぞれの場合において特に化合物請求項および実施例の最終生成物において開示されており、最終生成物、医薬調製物および請求の範囲の内容は、これらの出版物について出典明示で援用する。好ましいのは、国際公開第98/19998号の実施例3および国際公開第00/34241号の実施例1でそれぞれ具体的に開示されている化合物である。

【0035】

GLP-1は、例えばW.E.Schmidt et al., Diabetologia 28, 1985, 704-707頁および米国特許第5705483号に記載されているインスリン分泌増強タンパク質である。

【0036】

本明細書で使用されている「GLP-1アゴニスト」の語は、特に米国特許第5120712号、米国特許第5118666号、米国特許第5512549号、国際公開第91/11457号およびC.Orskov et al., J.Biol.Chem. 264(1989)12826に開示されているGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>の変異型および類似体を意味する。「GLP-1アゴニスト」の語は、特にGLP-1(7-37)のような化合物であって、Arg<sup>36</sup>のカルボキシ末端アミド官能基がGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>分子の37位にあるGlyにより置換されている化合物およびその変異型および類似体、例えばGLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37)、D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37)、アセチルLYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37)、LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37)および、特にGLP-1(7-37)OH、VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)、GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)、THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)、MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1を包含する。また、特に好ましいのは、Greig et al., Diabetologia, 1999, 42, 45-50により報告された、GLPアゴニスト類似体エキセンジン-4である。

【0037】

インスリン感受性増強剤は、損なわれたインスリン受容体機能を回復させてインスリン抵抗性を低減化することにより、インスリン感受性を向上させる。

【0038】

適切なインスリン感受性増強剤は、例えば適切な血糖低下性チアゾリジンジオン誘導体(グリタゾン)である。

10

20

30

40

50

## 【0039】

適切なグリタゾンには、例えば、(S)-(3,4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)メチル-チアゾリジン-2,4-ジオン(エングリタゾン)、5-{[4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソプロピル)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ダルグリタゾン)、5-{[4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ]-フェニル}メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(シグリタゾン)、5-{[4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(DRF2189)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-エトキシ]ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(BM-13.1246)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2,4-ジオン(AY-31637)、ビス{4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル}メタン(YM268)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-ヒドロキシエトキシ]ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(AD-5075)、5-[4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロ-フェニル)]-2-プロピニル]-5-フェニルスルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-(4-フルオロフェニル-スルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-{[4-(2-(メチル-2-ピリジニル-アミノ)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ロシグリタゾン)、5-{[4-(2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ)フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ピオグリタゾン)、5-{[4-(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ]-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(トログリタゾン)、5-[6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)ナフトレン-2-イルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(MCC555)、5-{[2-(2-ナフチル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-メチル}チアゾリジン-2,4-ジオン(T-174)および5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)ベンズアミド(KRP297)である。好ましいのは、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびトログリタゾンである。

10

20

30

## 【0040】

他の抗糖尿病薬には、インスリンシグナル伝達経路モジュレーター、例えばプロテインチロシンホスファターゼ(PTPase)の阻害剤、抗糖尿病性非小分子擬化合物およびグルタミン-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ(GFAT)の阻害剤、肝臓グルコース生産調節異常に影響する化合物、例えばグルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)の阻害剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(F-1,6-BPase)の阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ(GP)の阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)の阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(PDHK)阻害剤、胃内容物排泄阻害剤、インスリン、GSK-3の阻害剤、レチノイドX受容体(RXR)アゴニスト、ベータ-3ARのアゴニスト、脱共役タンパク質(UCP)のアゴニスト、非グリタゾン型PPARアゴニスト、二相性PPAR/PPARアゴニスト、抗糖尿病性パナジウム含有化合物、インクレチンホルモン、例えばグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)およびGLP-1アゴニスト、細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト、ミグリトール、および<sub>2</sub>-アドレナリン作用性アンタゴニストがあり、有効成分はそれぞれの場合において遊離形態または医薬上許容される塩形態で存在する。

40

## 【0041】

本明細書で定義される「インスリンシグナル伝達経路モジュレーター」の語は、特にPTPaseの阻害剤、抗糖尿病性非小分子偽化合物およびGFATの阻害剤に関するものである。

50

## 【0042】

「PTPaseの阻害剤」の例には、限定されるわけではないが、米国特許第6057316号、米国特許第6001867号、国際公開第99/58518号、国際公開第99/58522号、国際公開第99/46268号、国際公開第99/46267号、国際公開第99/46244号、国際公開第99/46237号、国際公開第99/46236号、国際公開第99/15529号およびPoucheret et alによるMol.Cell Biochem. 1998、188、73-80に開示されたものがある。

## 【0043】

本明細書で定義される「抗糖尿病性非小分子偽化合物」の語は、Science 1999、284、974-97、特にL-783281および国際公開第99/58127号、特にCLX-901に開示された化合物を意味する。 10

## 【0044】

「GFATの阻害剤」の例には、限定されるわけではないが、Mol.Cell.Endocrinol. 1997、135(1)、67-77に開示されたものがある。

## 【0045】

本明細書で定義される「肝臓グルコース生産調節異常に影響する化合物」の語は、特にグルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)の阻害剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(F-1,6-BPase)の阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ(GP)の阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)の阻害剤に関するものである。 20

## 【0046】

本明細書で使用されている「G6Paseの阻害剤」の語は、G6Paseの活性を低減化または阻害することにより肝臓糖新生を低減化または阻害する化合物または組成物をいう。上記化合物の例は、国際公開第00/14090号、国際公開第99/40062号、国際公開第98/40385号、欧州特許第682024号およびDiabetes 1998、47、1630-1636に開示されている。

## 【0047】

本明細書で使用されている「F-1,6-BPaseの阻害剤」の語は、F-1,6-BPaseの活性を低減化または阻害することにより肝臓糖新生を低減化または阻害する化合物または組成物をいう。上記化合物の例は、国際公開第00/14095号、国際公開第99/47549号、国際公開第98/39344号、国際公開第98/39343号および国際公開第98/39342号に開示されている。 30

## 【0048】

本明細書で使用されている「GPの阻害剤」の語は、GPの活性を低減化または阻害することにより肝臓糖新生を低減化または阻害する化合物または組成物をいう。上記化合物の例は、欧州特許第978279号、米国特許第5998463号、国際公開第99/26659号、欧州特許第846464号、国際公開第97/31901号、国際公開第96/39384号、国際公開第96/39385号および特にProc.Natl.Acad.Sci USA 1998、95、1776-1781に記載されたCP-91149に開示されている。

## 【0049】

本明細書で使用されている「グルカゴン受容体アンタゴニスト」の語は、特に国際公開第98/04528号に記載された化合物、特にBAY27-9955、およびBioorg Med.Chem.Lett 1992、2、915-918に開示されたもの、特にCP-99711、J.Med.Chem. 1998、41、5150-5157、特にNNC92-1687、およびJ.Biol.Chem. 1999、274、8694-8697、特にL-168049および米国特許第5880139号、国際公開第99/01423号、米国特許第5776954号、国際公開第98/22109号、国際公開第98/22108号、国際公開第98/21957号および国際公開第97/16442号に開示された化合物に関するものである。 40

## 【0050】

本明細書で使用されている「PEPCKの阻害剤」の語は、PEPCKの活性を低減化または阻害することにより肝臓糖新生を低減化または阻害する化合物または組成物をいう。上記化合物の例は、米国特許第6030837号およびMol.Biol.Diabetes 1994、2、283-99に開示されている。

【0051】

本明細書で使用されている「PDHK阻害剤」の語は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害剤を意味し、限定されるわけではないが、Aicher et al、J.Med.Chem.42(1999)2741-2746により開示された化合物が含まれる。

【0052】

GLP-1以外の「胃内容物排泄阻害剤」の例には、限定されるわけではないが、J.Clin Endocrinol.Metab. 2000、85(3)、1043-1048に開示されたもの、特にCCK-8、およびDiabetes Care 1998、21、897-893に開示されたもの、特にアミリンおよびその類似体、例えばプラムリンチドが含まれる。アミリンはまた、例えばO.G.Kolterman et al.によりDiabetologia 39、1996、492-499に記載されている。

【0053】

インスリンは、様々な商標名、例えばベルリンスリン(著作権、Berlinsulin)(ベルリン-ヘミー)、ハミンスリン(著作権、Huminsulin)(イーライ・リリー)、インスリン・アクトラピッド(著作権、Insulin Actrapid)(ノボ・ノルディスク)またはインスマン(著作権、Insuman)(アベンティス)で様々な供給業者から入手され得る。

【0054】

「GSK-3の阻害剤」の例には、限定されるわけではないが、国際公開第00/21927号および国際公開第97/41854号に開示されたものがある。

【0055】

「RXRアゴニスト」とは、当業者に公知の検定法、例えば限定されるわけではないが、米国特許第4981784、5071773、5298429、5506102号、国際公開第89/05355号、国際公開第91/06677号、国際公開第92/05447号、国際公開第93/11235号、国際公開第95/18380号、PCT/US93/04399、PCT/US94/03795およびCA2034220号に記載または開示されている(これらについては出典明示により援用する)「コトランスフェクション」または「シス トランス」検定法により測定されたところによると、RXRホモ二量体またはヘテロ二量体と組合わせたとき、RXRの転写調節活性を増加させる化合物または組成物をいう。それにはまた、限定されるわけではないが、RARよりもRXRを優先的に活性化する化合物(すなわち、RXR特異的アゴニスト)およびRXRおよびRARを両方とも活性化する化合物(すなわちパンアゴニスト)が含まれる。それにはまた、ある種の細胞状況で他のものではなくRXRを活性化する化合物(すなわち部分的アゴニスト)が含まれる。RXRアゴニスト活性を有する化合物には、下記文献、特許および特許出願に開示または記載されたものがある(出典明示で援用する): 米国特許第5399586および5466861号、国際公開第96/05165号、PCT/US95/16842、PCT/US95/16695、PCT/US93/10094、国際公開第94/15901号、PCT/US92/11214、国際公開第93/11755号、PCT/US93/10166、PCT/US93/10204、国際公開第94/15902号、PCT/US93/03944、国際公開第93/21146号、仮出願60004897および60009884、Boehm et al.、J.Med.Chem.38(16):3146-3155、1994、Boehm et al.、J.Med.Chem.37(18):2930-2941、1994、Antras et al.、J.Biol.Chem.266:1157-1161(1991)、Salazar-Olivo et al.、Biochem.Biophys.Res.Commun.204:157-263(1994)およびSafanova、Mol.Cell.Endocrin.104:201-211(1994)。RXR特異的アゴニストには、限定されるわけではないが、LG100268(すなわち、2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-シクロプロピル]ピリジ

ン - 5 - カルボン酸)および L G D 1 0 6 9 (すなわち、4 - [(3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2 - カルボニル] - 安息香酸)、およびそれらの類似体、誘導体および医薬上許容される塩類がある。L G 1 0 0 2 6 8 および L G D 1 0 6 9 の構造および合成は、Boehm, et al. J. Med. Chem. 3 8 (1 6) : 3 1 4 6 - 3 1 5 5、1 9 9 4 (出典明示により援用する)に開示されている。パンアゴニストには、限定されるわけではないが、A L R T 1 0 5 7 (すなわち、9 - シスレチノイン酸)、およびそれらの類似体、誘導体および医薬上許容される塩類がある。

【0056】

「ベータ - 3 A R のアゴニスト」の例には、限定されるわけではないが、C L - 3 1 6 2 4 3 (リデール・ラボラトリーズ)および国際公開第 9 9 / 2 9 6 7 2 号、国際公開第 9 8 / 3 2 7 5 3 号、国際公開第 9 8 / 2 0 0 0 5 号、国際公開第 9 8 / 0 9 6 2 5 号、国際公開第 9 7 / 4 6 5 5 6 号、国際公開第 9 7 / 3 7 6 4 6 号および米国特許第 5 7 0 5 5 1 5 号に開示されたものがある。

10

【0057】

本明細書で使用されている「UCP のアゴニスト」の語は、UCP - 1、好ましくは UCP - 2 およびさらに好ましくは UCP - 3 のアゴニストをいう。UCP は、Vidal Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 第 2 3 5 (1) 巻 7 9 - 8 2 頁 (1 9 9 7) に開示されている。上記アゴニストは、UCP の活性を増強する化合物または組成物である。

【0058】

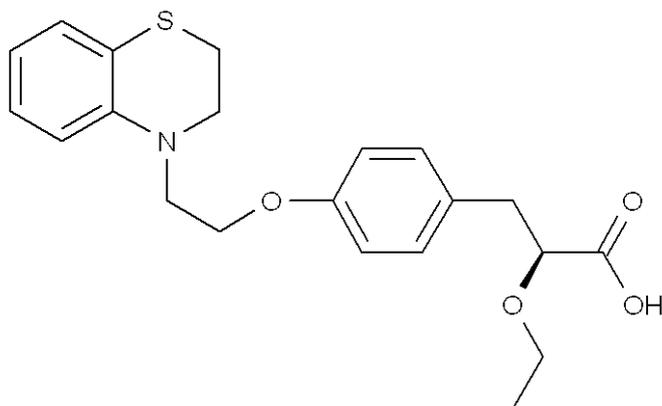
「非グリタゾン型 P P A R アゴニスト」は、特に N - (2 - ベンゾイルフェニル) - L - チロシン類似体、例えば G I - 2 6 2 5 7 0 および J T T 5 0 1 である。

20

【0059】

本明細書で使用されている「二相性 P P A R / P P A R アゴニスト」の語は、同時に P P A R および P P A R アゴニストである化合物をいう。好ましい二相性 P P A R / P P A R アゴニストは、特に - [(オキソキナゾリニルアルコキシ)フェニル]アルカノエートおよびその類似体、米国特許第 6 0 5 4 4 5 3 号、実施例 2 2 に記載された化合物 N N 6 2 2、特に下記構造

【化 6】



30

を有する国際公開第 9 9 / 2 0 6 1 4 号に記載された、D R F 4 1 5 8 と称される化合物 D R F - 5 5 4 1 5 8 および Fukui, Diabetes 2 0 0 0、4 9 (5)、7 5 9 - 7 6 7 に記載された化合物 N C - 2 1 0 0 である。

【0060】

好ましくは、「抗糖尿病性バナジウム含有化合物」は、二座配位プロトンキレート体(chelant)の生理学的に認容できるバナジウム錯体であり、上記キレート体は - ヒドロキシピロンまたは - ヒドロキシピリジノン、特に米国特許 5 8 6 6 5 6 3 号(その実施例については出典明示で援用する)の実施例に開示されたもの、またはその医薬上許容される塩である。

40

【0061】

50

本明細書で使用されている「インクレチンホルモン」の語は、特にグルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) または GLP - 1 アゴニストに関するものである。

【0062】

本明細書で使用されている「 $\beta$  - 細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト」の語は、国際公開第00/78726号およびWang et al, J.Pharmacol.Exp.Ther. 1996、278 : 82 - 89記載の化合物、例えばPMS812を包含する。

【0063】

ミグリトールは、(2R,3R,4R,5S) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3,4,5 - ピペリジントリオールであり、米国特許第4639436号に記載されている。1 - デオキシノジリマイシン誘導体ミグリトールは、例えば商標名ジアスタポール50 (DIASTABOL、登録商標) で市販されている形態で投与され得る。

10

【0064】

「 $\beta_2$  - アドレナリン作用性アンタゴニスト」の例には、限定されるわけではないが、Diabetes 36、1987、216 - 220に記載されたミダグリゾールがある。

【0065】

インスリンシグナル伝達経路モジュレーター、肝臓グルコース生産調節異常に影響する化合物、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(PDHK)阻害剤、胃内容物排泄阻害剤、GSK - 3の阻害剤、レチノイドX受容体(RXR)アゴニスト、ベータ - 3ARのアゴニスト、UCPのアゴニスト、非グリタゾン型PPAR アゴニスト、二相性PPAR / PPAR アゴニスト、抗糖尿病性バナジウム含有化合物、インクレチンホルモン、 $\beta$  - 細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト、ミグリトール、および $\beta_2$  - アドレナリン作用性アンタゴニストは、それぞれの場合において上記で引用した文献に包括的および具体的に、それぞれの場合において特に化合物請求項および実施例の最終生成物において開示されており、最終生成物、医薬調製物および請求の範囲の内容は、これらの出版物について出典明示で援用する。同様に、それらの文献で開示されている、対応する立体異性体および対応する結晶修飾体、例えば溶媒和物および多型、および適用可能な場合その医薬上許容される塩類も包含される。

20

【0066】

当業者であれば、十分に活性剤を同定できるはずであり、また引用された参考文献に基づいて、製造し、インビトロおよびインビボの両標準試験モデルにおいて医薬的徴候および特性を試験できるはずである。

30

【0067】

HMG - Co - A還元酵素阻害剤( $\beta$  - ヒドロキシ -  $\beta$  - メチルグルタリル - 補酵素A還元酵素阻害剤とも呼ばれる)は、血中におけるコレステロール、特にLDL - コレステロールを含む脂質レベル低下させるのに使用され得る活性剤であると理解されている。

【0068】

HMG - Co - A還元酵素阻害剤の種類には、異なる構造的特徴を有する化合物が含まれる。例えば、アトルバスタチン(欧州特許第680320号参照)、セリバスタチン(欧州特許第491226号参照)、フルバスタチン(米国特許第5354772号参照)、ピタバスタチン(欧州特許第304063号参照)、ロバスタチン(欧州特許第22478号参照)、プラバスタチン(英国特許第2077264号参照)、ロスバスタチン(S4522)(Wantanabe M., Bioorganic and Medicinal Chemistry(1997)第5(2)巻437 - 444頁)およびシムバスタチン(欧州特許第33538号参照)から成る群から選択される化合物、またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩を挙げることができる。

40

【0069】

好ましいHMG - Co - A還元酵素阻害剤は、市販されている薬剤であり、最も好ましいのは、フルバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、またはシムバスタチンおよびピタバスタチンまたはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩である。

【0070】

抗高血圧薬には、アンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACE - 阻害剤)およびAT<sub>1</sub>受容体

50

アンタゴニストがある。ACE阻害剤によるアンギオテンシンIからアンギオテンシンIIへの酵素分解の妨害は、血圧の調節についての有効な変形であるため、うっ血性心不全の処置についての治療方法に利用され得る。

【0071】

ACE阻害剤の種類には、異なる構造的特徴を有する化合物が包含される。例えば、アラセプリル(欧州特許第7477号参照)、ベナゼプリル(欧州特許第72352号参照)、ベナゼプリラット(欧州特許第72352号参照)、カプトプリル(米国特許第4105776号)、セロナプリル(欧州特許第229520号参照)、シラザプリル(欧州特許第94095号参照)、デラプリル(欧州特許第51391号参照)、エナラプリル(欧州特許第12401号参照)、エナプリラット(欧州特許第12401号参照)、フォシノプリル(欧州特許第53902号参照)、イミダプリル(欧州特許第95163号参照)、リシノプリル(欧州特許第12401号参照)、モベルチプリル(南アフリカ特許第82/3779号)、ペリンドプリル(欧州特許第49658号参照)、キナプリル(欧州特許第49605号参照)、ラミプリル(欧州特許第79022号参照)、スピラプリル(欧州特許第50800号参照)、テモカプリル(欧州特許第161801号参照)、およびトランドラプリル(欧州特許第551927号参照)から成る群から選択される化合物、またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩を挙げることができる。

10

【0072】

好ましいACE阻害剤は市販されている薬剤であり、最も好ましいのはベナゼプリル、エナラプリルおよびリシノプリルである。

20

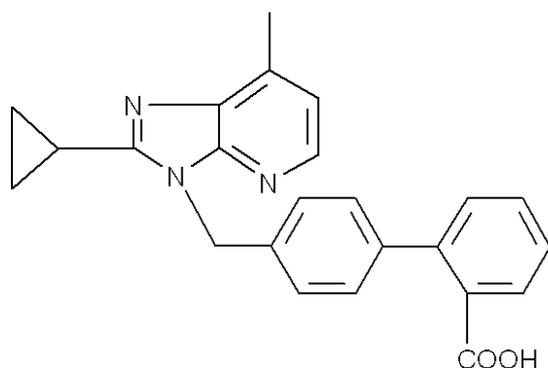
【0073】

対応する有効成分またはその医薬上許容される塩類はまた、結晶化に使用される、溶媒和物、例えば水和物または他の溶媒を含む形態でも使用され得る。

【0074】

AT<sub>1</sub>受容体アンタゴニストの種類には、異なる構造的特徴を有する化合物が含まれ、本質的に好ましいのは非ペプチド系のものである。例えば、バルサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、サプリサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、下式

【化7】

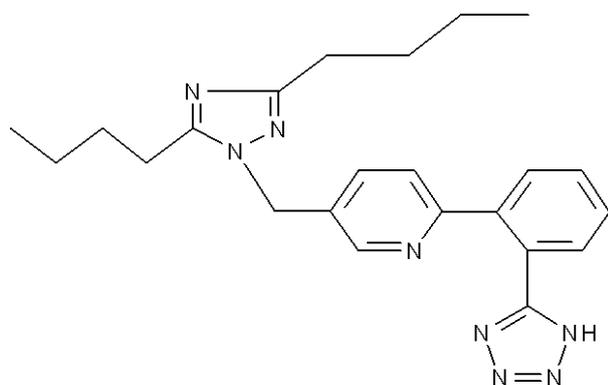


30

を有するE-1477と称される化合物、下式

【化8】

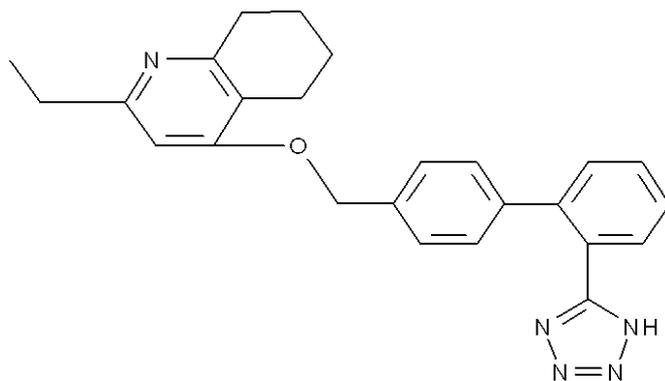
40



10

を有する SC - 52458 と称される化合物および下式

【化9】



20

を有する化合物 ZD - 8731 と称される化合物から成る群から選択される化合物、またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩を挙げることができる。

【0075】

好ましい  $AT_1$  受容体アンタゴニストは、市販されている薬剤であり、最も好ましいのはバルサルタンまたはその医薬上許容される塩である。

【0076】

また抗高血圧剤にはレニン阻害剤が含まれる。レニン阻害剤には、特に非ペプチド系の対応するもの、好ましくはアリスキレン(2(S), 4(S), 5(S), 7(S) - N - (3 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソプロピル) - 2, 7 - ジ(1 - メチルエチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ)フェニル] - オクタンアミド、欧州特許第 678503A 号に具体的に開示されている)があり、特に好ましいのはそのヘミ フマル酸塩、デチキレン(欧州特許第 173481A 号参照)、テルラキレン(欧州特許第 266950A 号参照)、およびザンキレン(欧州特許第 229667A 号参照)である。特に好ましいのは、アリスキレン、好ましくはそのヘミ フマル酸塩である。

30

【0077】

追加的抗高血圧剤には、アドレナリン受容体遮断薬、利尿剤、例えばヒドロクロロチアジド、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、アドレナリン作用刺激薬、アルファ/ベータアドレナリン受容体遮断薬、ベータアドレナリン受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、インドジャボク(ラウオリフィア)誘導体および血管拡張薬またはそれらの組合わせがある。

40

【0078】

アドレナリン受容体遮断薬には、プロパノロール、ピソプロロールおよびメトプロロールがある。

【0079】

本発明の組合わせで有用なカルシウムチャンネル遮断薬の例は、ジルチアゼム、ニフェジ

50

ピン、ニトレンジピン、ニモジピン、ニルジピン、ニグルジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、リオシジン、ベラパミル、ガロパミルおよびチアパミルまたはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩から成る群から選択される。

【0080】

好ましいカルシウムチャンネル遮断薬は、市販されているもの、特にアムロジピンである。

【0081】

セロトニン再取込阻害剤(SSRI)には、例えば、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、シタロプラム、ベンラファキシン、セリクラミン、デュロキセチン、ミルナシプラン、ネファゾドンおよびシアノドチエピンがある(Prous J.R.によるThe Year Drugs News、1995年版、47 - 48頁および国際公開第97/29739号参照)。

10

【0082】

組合わされる化合物は、医薬上許容される塩類として存在し得る。これらの化合物が例えば少なくとも1個の塩基性中心を有する場合、それらは酸付加塩類を形成し得る。対応する酸付加塩類はまた、所望ならば、追加的に存在する塩基性中心を有するものとして形成され得る。酸性基(例えばCOOH)を有する化合物はまた塩基との塩類を形成し得る。

【0083】

属名または商標名により識別される活性剤の構造は、標準大要“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えばパテント・インターナショナル(Patents International、例、IMSワールド・パブリケーションズ)から入手され得る。対応するその内容については、出典明示により援用する。当業者であれば、十分に活性剤を同定でき、またこれらの参考文献に基いて、製造し、インビトロおよびインビボの両標準試験モデルにおいて医薬的徴候および特性を試験できるはずである。

20

【0084】

以下、実施例により、特異的PDE5阻害剤に関して、本発明をさらに説明する。これらの実施例の化合物の製法、それらの中間体およびそれらの分析的特性確認は、国際公開第01/77110号に開示されており、その内容については、出典明示により援用する。

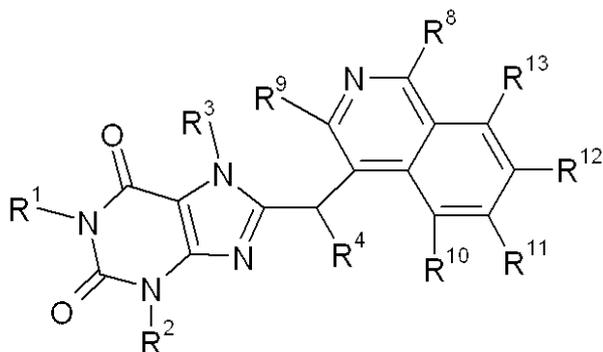
【0085】

実施例1~87

また、式

【化10】

30



V

40

(式中、 $R^1 \sim R^4$  および  $R^8 \sim R^{13}$  は、前記の意味である)

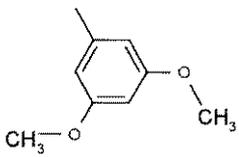
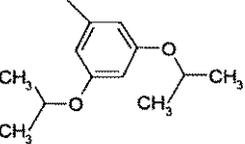
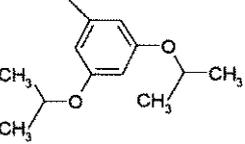
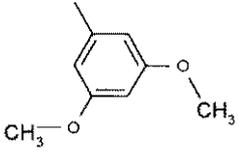
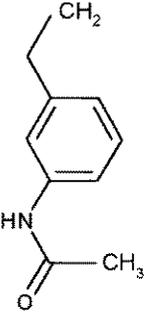
を有する式(I)の化合物の遊離または塩形態、およびそれらの製造方法は、下表に示されており、方法は後に記載されている。 $R^3$  は44番(この場合 $CH_3$ である)以外の全実施例でHである。 $R^4$  は、25~27および41~43番(これらの場合 $CH_3$ である)以外の全実施例でHである。 $R^9$  は29番(この場合 $CH_3$ である)以外の全実施例でHである。 $R^{10}$  は57番(この場合Brである)および75番(この場合Clである)以外の全実施例

50

でHである。R<sup>13</sup>は56番(この場合Fである)、および65および66番(これらの場合Brである)以外の全実施例でHである。

【0086】

【表1】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
1	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
2	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
3	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
5	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
7	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
8	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
9	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
12	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

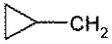
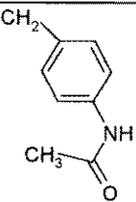
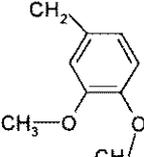
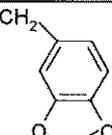
10

20

30

40

【表2】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
14	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
15	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
16	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
17	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
21	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
22	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
23	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H		
24	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>
26	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CN	H	OCH <sub>3</sub>
27	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		H	OCH <sub>3</sub>
28	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH
29	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
31	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
32	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

10

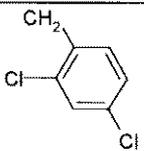
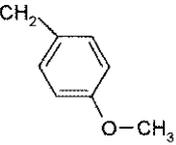
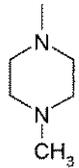
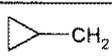
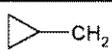
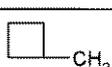
20

30

40

【表 3】

50

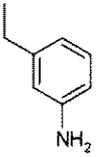
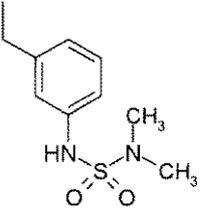
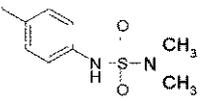
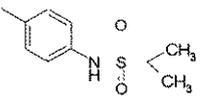
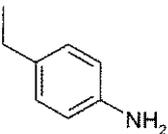
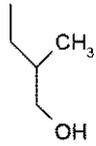
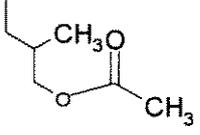
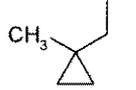
実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
33	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
34	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
35	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
36	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	H
37	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
38	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
39	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
40	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
41	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
42	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
43	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
44	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
45	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
46	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
47	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	H	Cl	H
48	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	Cl	H
49	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
50	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H
51	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
52	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
53	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	Br	H
54	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
55	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	C≡CH	H

10

20

30

40

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
56	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
57	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
58	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
59	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
60	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
61	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
62	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
63	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	OH
64	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OH	OH
65	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OH	OH
66	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	OH
67	CH <sub>3</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
68	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
69	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
70	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

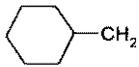
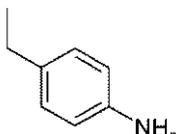
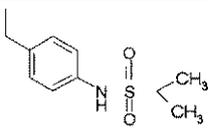
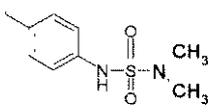
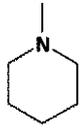
10

20

30

40

【表 5】

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
71	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
72	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
73	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	F
74	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H
75	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
76	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CN	H
77	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
78	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
79	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
80	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
81	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
82	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
83	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
83	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
84	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
85	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

10

20

30

40

## 【0087】

実施例 86 3 - イソブチル - 1 - メチル - 8 - [1 - (6 - メチル - 5 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - [1,3]ジオキサロ[4,5 - .g.]イソキノリン - 8 - イル) - エチル] - 3,7 - ジヒドロ - プリン - 2,6 - ジオン

## 【0088】

実施例 87 8 - (6,7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルメチル) - 3 - イソブチル - 1 - メチル - 3,7 - ジヒドロ - プリン - 2,6 - ジオン

## 【0089】

本発明の別の態様は、性機能障害、心臓血管疾患または障害、糖尿病または障害、高脂血 50

疾患または障害、および代謝性疾患または障害から成る群から選択される病状または疾患の予防、進行遅延または処置であって、上記予防、進行遅延または処置を必要とする温血哺乳類に

(a) P D E 5 阻害剤またはその医薬上許容される塩および

(b)(i) 抗糖尿病薬；

(ii) H M G - C o - A 還元酵素阻害剤；

(iii) 抗高血圧薬、および

(iv) セロトニン再取込阻害剤 ( S S R I )

またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩

から成る群から選択される少なくとも 1 種の有効成分

を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む上記処置等に関するものである。

10

【 0 0 9 0 】

本発明の別の態様は、性機能障害、特に男性勃起障害 ( M E D ) および心臓血管疾患または障害の処置であって、処置を必要とする温血哺乳類に P D E 5 阻害剤および抗高血圧剤を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む処置に関するものである。本発明組合わせの抗高血圧活性を評価するために、例えば、Lovenberg W: 高血圧研究用動物モデル ( Animal models for hypertension research )、Prog.Clin.Biol.Res. 1 9 8 7、2 2 9、2 2 5 - 2 4 0 に記載された方法が適用され得る。本発明組合わせがうっ血性心不全の処置に使用され得ることを評価するため、例えば、Smith HJ、Nuttall A: 心不全の実験モデル ( Experimental models of heart failure )、Cardiovasc Res、1 9 8 5、1 9、1 8 1 - 1 8 6 に開示された方法が適用され得る。また、分子方法、例えばトランスジェニック方法については、例えばLuft et al.による「高血圧誘発終末器損傷。以前からの問題についての新たなトランスジェニック方法」(Hypertension-induced end-organ damage.A new transgenic approach for an old problem.)、Hypertension 1 9 9 9、3 3、2 1 2 - 2 1 8 に報告されている。

20

【 0 0 9 1 】

本発明の別の態様は、M E D および糖尿病または障害の処置であって、処置を必要とする温血哺乳類に P D E 5 阻害剤および抗糖尿病薬を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む処置に関するものである。本発明による組合わせのインスリン分泌促進特性は、例えばTikenoue et al.Biol.Pharm.Bull. 2 9 ( 4 )、3 5 4 - 3 5 9 ( 1 9 9 7 ) の出版

30

【 0 0 9 2 】

本発明の別の態様は、M E D および高脂血症または障害の処置であって、処置を必要とする温血哺乳類に P D E 5 阻害剤および H M G - C o A 還元酵素阻害剤を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む処置に関するものである。本発明組合わせの H M G - C o - A 還元酵素阻害活性を評価するため、例えば、米国特許第 4 7 3 9 0 7 3 号または米国特許第 5 3 5 4 7 7 2 号にそれぞれ開示された方法に従うことにより測定が行われ得る。これら 2 参考文献の対応する内容については、出典明示により援用する。

【 0 0 9 3 】

本発明のさらに別の態様は、M E D および代謝性疾患または障害の処置であって、処置を必要とする温血哺乳類に P D E 5 阻害剤および S S R I を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む処置に関するものである。

40

【 0 0 9 4 】

本発明に従って使用される活性剤の組合わせの投与により発揮される医薬活性は、例えば当業界で公知の対応する薬理学的モデルを用いることにより立証され得る。当業者であれば、関連性のある動物試験モデルを選択することにより、十分に前記および後記で示した治療適応症および有益な効果を証明できるはずである。

【 0 0 9 5 】

従って、本発明による組合わせまたは医薬組成物は、例えば、前記および後記で名前を挙げたものから選択される病気および障害の予防、進行の遅延または処置に使用され得る。

50

## 【0096】

この明細書で定義される「心臓血管疾患または障害」は、限定するわけではないが、高血圧症、うっ血性心不全、糖尿病、糸球体硬化症、慢性および急性腎不全、冠動脈心疾患、狭心症、心筋梗塞、卒中、血管再狭窄、内皮機能障害、血管コンプライアンスの低下およびうっ血性心不全を包含する。

## 【0097】

この明細書で定義される「糖尿病または障害」は、限定するわけではないが、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、グルコース寛容減損(I GT)状態、空腹時血漿グルコース障害状態、肥満、糖尿病性網膜症、糖尿病性ネフロパシー、糸球体硬化症、糖尿病性神経障害およびX症候群を包含する。

10

## 【0098】

本明細書で定義されている「高脂血症または障害」は、限定するわけではないが、高脂血症、高トリグリセリド血症、冠動脈心疾患、血管再狭窄、内皮機能障害、肥満および血管コンプライアンスの低下を包含する。

## 【0099】

本明細書で定義されている「代謝性疾患または障害」は、限定するわけではないが肥満を含む。

## 【0100】

高血圧症は、特に「心臓血管疾患または障害」に関する場合、限定するわけではないが、Journal of Hypertension 1999、17:151-183、特に162頁で定義されている通り、軽度、中度および重度の高血圧症を包含する。特に優先されるのは、「収縮期高血圧」(ISH)である。

20

## 【0101】

好ましくは、本発明組み合わせによる活性剤の治療有効量を合わせたものは、同時または何らかの順序で連続して、例えば別々にまたは固定した組み合わせで投与され得る。

## 【0102】

さらに驚くべきことは、PDE5阻害剤を抗糖尿病薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、抗高血圧剤および/またはSSRI、それぞれの場合におけるその医薬上許容される形態を合わせて投与することにより、有益な特に増強作用的または相乗作用的な治療効果が得られるという実験に基く発見である。それとは関係無く、処置を組み合わせることから生じる追加的利点、例えば効力の驚くべき延長、さらに広範で多様な治療的処置および疾患および状態に対する驚くべき有益な効果が達成され得る。

30

## 【0103】

「増強作用」の語は、対応する薬理学的活性または治療効果のそれぞれの増加を意味する。本発明による組み合わせの一成分の、本発明による他成分との併用投与による増強作用は、一成分単独で選られる効果より大きい効果が得られることを意味する。

## 【0104】

「相乗作用的」の語は、薬剤と一緒に摂取したときに得られる総共力効果が、各薬剤を単独摂取したときの効果の合計より大きいことを意味する。

## 【0105】

さらなる利点は、本発明に従って組合わされる個々の薬剤を低用量で使用するにより、投薬量を低減化し得ること、例えば、投薬量が少量ですむことが多いだけでなく、適用頻度も少なくすむこと、または副作用の発生を減らし得ることである。これは、処置される患者の希望および必要条件に左右される。

40

## 【0106】

本発明はまた、性機能障害、特にMED、および糖尿病性、心臓血管、代謝性、高脂血症性疾患および障害の予防、進行の遅延または処置方法であって、処置を必要とするヒトを含む温血動物に、

(a) PDE5阻害剤またはその医薬上許容される塩および

(b)(i) 抗糖尿病薬；

50

(ii) H M G - C o - A 還元酵素阻害剤 ;

(v) 抗高血圧薬、および

(vi) セロトニン再取込阻害剤 ( S S R I )

またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩

から成る群から選択される少なくとも一種の有効成分

および医薬上許容される担体

を含む医薬組成物の治療有効量を合わせたものを投与することを含む方法に関するものである。

【 0 1 0 7 】

さらに、本発明は、性機能障害、特に M E D、糖尿病性、心臓血管、代謝性、高脂血症疾患および障害の処置用薬剤の製造に用いられる

(a) P D E 5 阻害剤またはその医薬上許容される塩および

(b)(i) 抗糖尿病薬 ;

(ii) H M G - C o - A 還元酵素阻害剤 ;

(vii) 抗高血圧薬、および

(viii) セロトニン再取込阻害剤 ( S S R I )

またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩

から成る群から選択される少なくとも一種の有効成分

を含む組合わせの使用に関するものである。

【 0 1 0 8 】

前記および後記本発明医薬組成物は、同時使用または何らかの順序での連続使用、例えば個別使用または固定した組合わせとして用いられ得る。

【 0 1 0 9 】

本発明医薬組成物は、成分が、異なる時点で独立して、または異なる量の成分との種々の固定した組合わせの使用により投薬され得るという意味での「パーツのキット」を含む。

そこで、「パーツのキット」のパーツは、例えば同時または時差的に、すなわち「パーツのキット」のパーツについて異なる時点で、および等しいかまたは異なる時間間隔で投与され得る。好ましくは、パーツの組合わせ使用で処置される疾患または状態に対する効果が、成分のいずれか一つのみを使用により得られる効果よりも大きくなるように時間間隔が選択される。好ましくは、少なくとも一つの有益な効果、例えば

(a) P D E 5 阻害剤またはその医薬上許容される塩および

(b)(i) 抗糖尿病薬 ;

(ii) H M G - C o - A 還元酵素阻害剤 ;

(iii) 抗高血圧薬、および

(iv) セロトニン再取込阻害剤 ( S S R I )

またはそれぞれの場合におけるその医薬上許容される塩

から成る群から選択される少なくとも一種の有効成分

を含む医薬組成物の効果を相互に高めるという点、特にその増強作用または相乗作用、例えばさらなる追加的効果、追加的な有利な効果、少ない副作用、成分の一つまたは各々の非有効量を合わせた場合の治療効果、特にその増強作用または相乗作用が得られる。

【 0 1 1 0 】

さらに本発明は、同時、個別または連続使用についての使用説明書と一緒に本発明組合わせを含む市販用パッケージに関するものである。

【 0 1 1 1 】

これらの医薬調製物は、恒温動物への経口投与用であって、上記調製物は薬理的活性化化合物を単独または慣用的医薬補助物質と一緒に含む。例えば、医薬調製物は、約 0 . 1 % ~ 9 0 %、好ましくは約 1 % ~ 約 8 0 % の割合で活性化化合物を含む。これらは、自体公知の方法で、例えば慣用的混合、造粒、コーティング、可溶化または凍結乾燥工程を用いて製造される。すなわち、経口用医薬調製物は、活性化化合物を固体賦形剤と合わせ、所望ならば得られた混合物を造粒し、必要に応じて、または必要ならば、適切な補助物質を加え

10

20

30

40

50

た後、混合物または顆粒を錠剤または糖衣錠コアに加工することにより得られる。

【0112】

活性化合物の投薬は、様々な因子、例えば投与方式、恒温動物の種、年齢および/または個々の状態により異なり得る。

【0113】

本発明による医薬の組合わせの有効成分について好ましい用量は、治療有効量、特に市販されている用量である。

【0114】

通常、本発明による医薬組成物の経口投与の場合、おおよその日用量は、例えば体重約75kgの患者の場合、約1mg~約360mg、好ましくは1mg~100mgの日用量、さらに好ましくは1mg~50mgの日用量であると見積もられる。

10

【0115】

インスリン分泌促進剤レパグリンデは、好ましくは約0.01mg~約8mg、さらに好ましくは約0.5~約6mgの用量範囲で投与される。

【0116】

HMG-Co-A還元酵素阻害剤の場合、HMG-Co-A還元酵素阻害剤の好ましい用量単位形態は、例えば約5mg~約120mgの例えば錠剤またはカプセル剤であり、好ましくはフルバスタチンを使用する場合、例えば20mg、40mgまたは80mg(遊離酸に相当する)のフルバスタチンを例えば1日1回投与する。

【0117】

ACE阻害剤の場合、ACE阻害剤の好ましい用量単位形態は、例えば、約5mg~約20mg、好ましくは5mg、10mg、20mgまたは40mgのベナゼプリル、約6.5mg~100mg、好ましくは6.25mg、12.5mg、25mg、50mg、75mgまたは100mgのカプトプリル、約2.5mg~約20mg、好ましくは2.5mg、5mg、10mgまたは20mgのエナラプリル、約10mg~約20mg、好ましくは10mgまたは20mgのフォシノプリル、約2.5mg~約4mg、好ましくは2mgまたは4mgのペリンドプリル、約5mg~約20mg、好ましくは5mg、10mgまたは20mgのキナプリル、または約1.25mg~約5mg、好ましくは1.25mg、2.5mgまたは5mgのラミプリルを含む錠剤またはカプセル剤である。好ましいのは1日3回投与である。

20

30

【0118】

AT<sub>1</sub>-受容体アンタゴニスト類の代表例としてバルサルタンは、適切な用量単位形態、例えばカプセル剤または錠剤形態で、患者に投与され得るバルサルタンの治療有効量、例えば約20mg~約320mg、好ましくは約80mg~約320mgを含むものとして供給される。有効成分の適用は、1日3回まで行なわれ、例えば20mgまたは40mgの日用量のバルサルタンから出発し、1日80mgから、さらには1日160mg、さらには1日320mgまで増加させ得る。好ましくは、バルサルタンは、1日2回、それぞれ80mgまたは160mgの各用量で適用される。対応する用量は、例えば午前、昼または夕方に摂取され得る。好ましいのは1日3回投与である。

【0119】

SSRIの場合、好ましい用量単位形態は、例えば約20mg~約200mgを含む例えば錠剤またはカプセル剤であり、1日1回投与される。

40

【0120】

PDE5の場合、好ましい用量単位形態は、1用量につき例えば約25mg~約200mgを含む例えば錠剤またはカプセル剤であり、3-イソブチル-8-(6-メトキシ-イソキノリン-4-イルメチル)-1-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオンは約100mg~約200mgの用量で投与される。

【0121】

本発明有効成分の処方物の例は、国際公開第01/76573号および国際公開第01/76574号にそれぞれ開示されており、出典明示により援用する。

50

## 【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  
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/028730 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/505, [US/US]: 98 Primrose Drive, New Providence, NJ 07974 (US), 31/425, A61P 43/00
- (21) International Application Number: PCT/EP02/10826 (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (22) International Filing Date: 26 September 2002 (26.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/325,485 27 September 2001 (27.09.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner-Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): COHEN, David, Saul
- (81) Designated States (national): AU, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LI, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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.

WO 03/028730 A2

(54) Title: COMBINATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition, comprising (a) a phosphodiesterase 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) at least one of the active ingredients selected from the group consisting of (i) an anti-diabetic agent; (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors; (iii) an anti-hypertensive agent; and (iv) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or, in each case, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition may be employed for the treatment of sexual dysfunction, hyperglycemia, hyperinsulinaemia, hyperlipidaemia, hypertiglyceridemia, diabetes, insulin resistance, impaired glucose metabolism, conditions of impaired glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, obesity, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, diabetic neuropathy, syndrome X, erectile dysfunction, coronary heart disease, hypertension, especially ISH, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular stenosis, endothelial dysfunction, impaired vascular compliance, congestive heart failure.

WO 03/028730

1

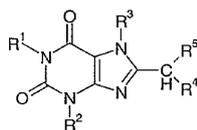
PCT/EP02/10826

Combinations

The present invention relates to a combination, especially a pharmaceutical composition, comprising

- (a) a PDE 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and  
 (b) at least one active ingredient selected from the group consisting of  
 (i) an anti-diabetic agent;  
 (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors;  
 (iii) an anti-hypertensive agent; and  
 (iv) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI)  
 or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof;  
 and a pharmaceutically acceptable carrier.

PDE5 inhibitors include compounds of formula



in free or salt form, where

R<sup>1</sup> is hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, or alkylthio,

R<sup>2</sup> is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkenyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, aralkyl in which the aryl ring thereof is optionally fused to a 5-membered heterocyclic group or is optionally substituted by one or more substituents selected from alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, halogen, hydroxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonfylamino or dialkylaminosulfonylamino,

R<sup>3</sup> is hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, or alkylthio,

R<sup>4</sup> is hydrogen or alkyl,

R<sup>5</sup> is a quinolinyl, isoquinolinyl or oxodihydroisoquinolinyl group optionally fused to a 5-membered heterocyclic group and optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkoxy, alkylthio, alkenyl, alkoxycarbonyl, alkynyl, carboxyl, acyl, a group of formula -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, aryl optionally substituted by one or more substituents selected from halogen or

WO 03/028730

PCT/EP02/10826

2

alkoxy, or heteroaryl having 5 or 6 ring atoms, attached through a ring carbon atom to the indicated carbon atom, and

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy or alkoxy or one of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen and the other is acyl, or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- or 6- membered heterocyclyl group.

"Alkyl" as used herein denotes straight chain or branched alkyl, which may be, for example, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, straight or branched pentyl, straight or branched hexyl, straight or branched heptyl, straight or branched octyl, straight or branched nonyl or straight or branched decyl. Preferably alkyl is C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl.

"Alkoxy" as used herein denotes straight chain or branched alkoxy which may be, for example, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkoxy such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, straight or branched pentoxy, straight or branched hexyloxy, straight or branched heptyloxy, straight or branched octyloxy, straight or branched nonyloxy or straight or branched decyloxy. Preferably, alkoxy is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy.

"Alkylthio" as used herein may be C<sub>1</sub> to C<sub>10</sub>-alkylthio such as methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, sec-butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, pentylthio, hexylthio, heptylthio, octylthio, nonylthio or decylthio. Preferably alkylthio is C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>-alkylthio.

"Alkenyl" as used herein means straight chain or branched alkenyl, which may be, for example, C<sub>2</sub> to C<sub>10</sub>-alkenyl such as vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, isobutenyl, or straight or branched pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl or decenyl. Preferred alkenyl is C<sub>2</sub> to C<sub>4</sub>-alkenyl.

"Cycloalkylalkyl" as used herein denotes alkyl, for example C<sub>1</sub> to C<sub>10</sub>-alkyl such as one of the C<sub>1</sub> to C<sub>10</sub>-alkyl groups hereinbefore mentioned, substituted by a C<sub>3</sub> to C<sub>8</sub> cycloalkyl group such as cyclopropyl, methylcyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methylcyclohexyl, dimethylcyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl. Preferably, cycloalkylalkyl is C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl.

"Heterocyclalkyl" as used herein denotes alkyl, for example C<sub>1</sub> to C<sub>10</sub>-alkyl such as one of the C<sub>1</sub> to C<sub>10</sub>-alkyl groups hereinbefore mentioned, substituted by a 5- or 6- membered heterocycl group having one or two hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur in the ring, such as pyrrolyl, pyrrolidinyl, furyl, thienyl, pyridyl, piperidyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperaziny, morpholinyl, oxazolyl, or furazanyl. Preferably, heterocyclalkyl is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl substituted by a 5- or 6- membered heterocycl group having one or two nitrogen or oxygen atoms or one nitrogen atom and one oxygen atom in the ring.

"Aalkyl" as used herein means C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl and may be, for example, one of the C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl groups mentioned hereinbefore, particularly one of the C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl groups, substituted by phenyl, tolyl, xyllyl or naphthyl. Preferably, aalkyl is phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, particularly benzyl or 2-phenylethyl.

"Acyl" as used herein denotes alkylcarbonyl, for example C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylcarbonyl where C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl may be one of the C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl groups hereinbefore mentioned, optionally substituted by one or more halogen atoms; cycloalkylcarbonyl, for example C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalkylcarbonyl where C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalkyl may be, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl; 5- or 6- membered heterocyclcarbonyl having one or two hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur in the ring, such as furylcarbonyl or pyridylcarbonyl; arylcarbonyl, for example C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arylcarbonyl such as benzoyl; or aalkylcarbonyl, for example C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub>-aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyl such as benzylcarbonyl or phenylethylcarbonyl. Preferably acyl is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyl.

"Alkynyl" as used herein denotes straight or branched alkynyl, for example C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub>-alkynyl such as ethynyl, propargyl, 2-butynyl, pentynyl or hexynyl. Preferably alkynyl is C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkynyl.

"Aryl" as used herein denotes a monovalent carbocyclic aromatic group, for example C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryl such as phenyl, phenyl substituted by one or more, e.g. one, two or three, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl groups, or naphthyl. Preferably aryl is phenyl.

"Heteroaryl having 5 or 6 ring atoms" as used herein denotes a monovalent aromatic heterocyclic group having 5 or 6 ring atoms of which one, two or three are selected from nitrogen, oxygen and sulfur, such as pyrrolyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl,

triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, dithiazolyl, trithiazolyl, furazanyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or triazinyl.

In alkylamino, dialkylamino, acylamino, dialkylaminosulfonylamino, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkoxycarbonyl, hydroxyalkyl, alkylthioalkyl and alkoxyalkyl, the alkyl, acyl or alkoxy groups as appropriate have the meanings hereinbefore described.

"Halogen" as used herein may be fluorine, chlorine, bromine or iodine; preferably it is fluorine, chlorine or bromine.

The 5- membered heterocyclic ring to which  $R^5$  as a quinolinyl, isoquinolinyl or oxodihydroisoquinolinyl group is optionally fused may be, for example, a 5- membered heterocyclic ring having one or two hetero atoms in the ring, said hetero atoms being selected from oxygen, nitrogen and sulfur. Examples of such heterocyclic rings include pyrrole, pyrrolidine, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, thiophene, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, imidazole, imidazoline, imidazolidine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, dioxolane, oxazole, isoxazole, thiazole and isothiazole rings. Preferably the 5- membered heterocyclic ring is a saturated ring having two hetero atoms, preferably two oxygen or two nitrogen atoms, especially two oxygen atoms.

$R^5$  as a quinolinyl group may be a 2-quinolinyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 5-quinolinyl, 6-quinolinyl, 7-quinolinyl or 8-quinolinyl group, preferably a 4-quinolinyl, 5-quinolinyl or 8-quinolinyl group.  $R^5$  as an isoquinolinyl group may be a 1-isoquinolinyl, 3-isoquinolinyl, 4-isoquinolinyl, 5-isoquinolinyl, 6-isoquinolinyl, 7-isoquinolinyl, or 8-isoquinolinyl group, preferably a 1-isoquinolinyl or 4-isoquinolinyl group. In most of the especially preferred embodiments of the invention,  $R^5$  is a 4-isoquinolinyl group.

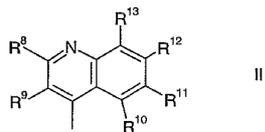
$R^5$  as a substituted quinolinyl or isoquinolinyl group is preferably substituted by one, two, three or four of the abovementioned substituents, especially one, two or three of those substituents. The preferred substituted 4-isoquinolinyl group is preferably substituted in the 1- and/or 6- and/or 7- and/or 8- position of the isoquinoline ring system.

In especially preferred embodiments of the invention,  $R^5$  is a quinolinyl group of formula

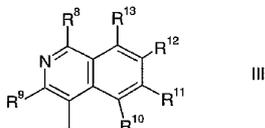
WO 03/028730

5

PCT/EP02/10826

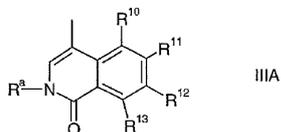


or an isoquinolinyl group of formula



where  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  and  $R^{13}$  are each independently hydrogen or a substituent selected from halogen, cyano, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkoxy, alkylthio, alkenyl, alkoxy carbonyl, alkynyl, carboxyl, acyl, a group of formula -N( $R^6$ ) $R^7$ , aryl optionally substituted by one or more substituents selected from halogen or alkoxy, or heteroaryl having 5 or 6 ring atoms, or  $R^{11}$  and  $R^{12}$  together with the carbon atoms to which they are attached denote a 5-membered heterocyclic group having two oxygen or nitrogen atoms in the ring, and  $R^6$  and  $R^7$  are as hereinbefore defined.

$R^5$  as an oxodihydroisoquinolinyl group preferably has the oxo group ortho to the ring nitrogen atom, preferably in the 1-position in the isoquinoline ring system. It is preferably linked to the remainder of the molecule of formula I via the ring carbon atom meta to the ring nitrogen atom, i.e. the 4-position in the isoquinoline ring system. An especially preferred oxodihydroisoquinolinyl group is of formula



where  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  and  $R^{13}$  are as hereinbefore defined and  $R^9$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_4$ -alkyl.

Preferred among the compounds of formula I in free or salt form are those where

R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl optionally substituted by hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio,

R<sup>2</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyloxy -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, heterocyclyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl where the heterocyclyl group is a 5- or 6- membered heterocyclyl group having one or two hetero atoms selected from nitrogen and oxygen atoms in the ring, phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl in which the phenyl ring is optionally substituted by one or more substituents selected from C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonylamino, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsulfonfylamino, or di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminosulfonfylamino, and is optionally fused to a 5- membered heterocyclic ring having two oxygen or two nitrogen atoms in the ring,

R<sup>3</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl optionally substituted by hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio,

R<sup>4</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

R<sup>5</sup> is a quinolinyl, isoquinolinyl or oxodihydroisoquinolinyl group optionally fused to a 5-membered heterocyclic group having two oxygen or two nitrogen atoms in the ring and optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, carboxy hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyl, a group -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> or phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy and

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl optionally substituted by hydroxy or alkoxy, or one of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen and the other is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyl, or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- or 6- membered heterocyclyl group having one or two nitrogen atoms and, optionally, an oxygen atom in the ring.

Further preferred among the compounds of formula I are those where

R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, R<sup>2</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, hydroxy -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, heterocyclyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl where the heterocyclyl group is a 5- membered heterocyclyl group having one nitrogen or oxygen atom in the ring, phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl in which the phenyl ring is optionally substituted by one or two substituents selected from C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

alkylcarbonylamino, chlorine, bromine, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsulfonylamino, or di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminosulfonylamino and is optionally fused to a 5-membered heterocyclic ring having two oxygen atoms in the ring,

R<sup>3</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

R<sup>4</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

R<sup>5</sup> is a quinolinyl group of formula II, an isoquinolinyl group of formula III or an oxodihydroisoquinolinyl group of formula IIIA, where R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are each independently selected from hydrogen, halogen, cyano, carboxy, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyl, a group -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> or phenyl optionally substituted by one or two substituents selected from halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, or R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> together with the carbon atoms to which they are attached denote a 5-membered heterocyclic group having two oxygen atoms in the ring, and R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl optionally substituted by hydroxy or alkoxy or one of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen and the other is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylcarbonyl, or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 6-membered heterocyclic group having one or two nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, in the ring.

Amongst the further preferred compounds hereinbefore described, especially preferred compounds are usually those in which R<sup>5</sup> is an isoquinolinyl group of formula III in which R<sup>6</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, halogen, cyano, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> where R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are independently C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 6-membered heterocyclic group having one or two nitrogen atoms, or one nitrogen atom and one oxygen atom, in the ring, or phenyl substituted by one or two C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy groups; R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> are each independently hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or halogen; R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> are each independently hydrogen, halogen, cyano, carboxy, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy or C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkynyl, or R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> together with the carbon atoms to which they are attached denote a 5-membered heterocycle having two oxygen atoms in the ring; and R<sup>13</sup> is hydrogen or halogen.

Specific especially preferred compounds of formula I are those hereinafter described in the Examples. More preferred amongst these compounds are those of Examples 7, 10, 15, 35, 45, 49, 55, 60, 68 and 70.

WO 03/028730

8

PCT/EP02/10826

According to the present invention preferred combinations are combinations of a PDE 5 inhibitor with an anti-diabetic agent, an anti-hypertensive agent or with both, an anti-diabetic agent and an anti-hypertensive agent, particularly with the active ingredients disclosed as preferred herein.

Especially preferred are combinations of the compound of Example 45 herein with an active ingredient selected from the group consisting of benazepril, benazepril and hydrochlorothiazide, valsartan, valsartan and hydrochlorothiazide, amlodipine, aliskiren, fluvastatin, pitavastatin, hydrochlorothiazide, the DPP IV inhibitors of example 3 of WO 98/19998 and Example 1 of WO 00/34241, respectively, nateglinide, repaglinide and metformin.

The term "at least one active ingredient" as used throughout this specification and in the claims means a combination of a PDE 5 inhibitor with one or more, preferably two or three, active ingredients from one or more, preferably two or three, groups of active ingredients.

Compounds of formula I may be in the form of salts, particularly pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of formula I include those of inorganic acids, for example, hydrohalic acids such as hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid or hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, for example aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid and butyric acid, aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid, dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid, aromatic carboxylic acids such as benzoic acid, p-chlorobenzoic acid, diphenylacetic acid or triphenylacetic acid, aromatic hydroxy acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, and sulfonic acids such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid. Pharmaceutically acceptable base salts of compounds of formula I where R<sup>3</sup> is hydrogen include metal salts, particularly alkali metal or alkaline earth metal salts such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts, and salts with ammonia or pharmaceutically acceptable organic amines or heterocyclic bases such as ethanolamines, benzylamines or pyridine. These salts may be prepared from free compounds of formula I or other salts of compounds of formula I by known salt-forming procedures.

WO 03/028730

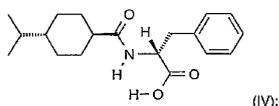
PCT/EP02/10826

9

PDE5 inhibitors also preferred in the context of the present invention are sildenafil, vardenafil and tadalafil or, in any case, in form of a pharmaceutically acceptable salt. Particularly preferred are PDE5 inhibitors that are marketed, e.g. VIAGRA® which is sildenafil citrate and which can be administered in this form.

Anti-diabetic agents include insulin secretion enhancers which are active ingredients that have the property to promote the secretion of insulin from pancreatic  $\beta$ -cells. Examples of insulin secretion enhancers are a biguanide derivative, for example, metformin or, if appropriate, a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially the hydrochloride thereof. Other insulin secretion enhancers include sulfonylureas (SU), especially those which promote the secretion of insulin from pancreatic  $\beta$ -cells by transmitting signals of insulin secretion via SU receptors in the cell membrane, including (but are not limited to) tolbutamide; chlorpropamide; tolazamide; acetohexamide; 4-chloro-N-[(1-pyrrolidinylamino)carbonyl]-benzenesulfonamide (glycopyramide); glibenclamide (glyburide); gliclazide; 1-butyl-3-metanylyurea; carbutamide; glibonuride; glipizide; glitquidone; glioxepid; glybutiazole; gli buzole; glyhexamide; glymidine; glypinamide; phenbutamide; and tolylcyclamide, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Insulin secretion enhancers furthermore include short-acting insulin secretion enhancers, such as the phenylalanine derivative nateglinide [N-(trans-4-isopropylcyclohexylcarbonyl)-D-phenylalanine] (cf. EP 196222 and EP 526171) of the formula



and repaglinide [(S)-2-ethoxy-4-(2-[[3-methyl-1-[2-(1-piperidiny)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl)benzoic acid]. Repaglinide is disclosed in EP 589874, EP 147850 A2, in particular Example 11 on page 61, and EP 207331 A1. It can be administered in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NovoNorm™; calcium (2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylcarbonyl)-propionate dihydrate (mitiglinide – cf. EP 507534); furthermore representatives of the new generation of SUs such as glimepiride (cf. EP 31058); in free or pharmaceutically acceptable salt form. The term nateglinide likewise comprises crystal modifications such as disclosed in EP 0526171 B1 or US 5,488,510, respectively, the subject matter of which, especially with respect to the identification,

manufacture and characterization of crystal modifications, is herewith incorporated by reference to this application, especially the subject matter of claims 8 to 10 of said U.S. patent (referring to H-form crystal modification) as well as the corresponding references to the B-type crystal modification in EP 196222 B1 the subject matter of which, especially with respect to the identification, manufacture and characterization of the B-form crystal modification. Preferably, in the present invention, the B- or H-type, more preferably the H-type, is used. Nateglinide can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark STARLIX™.

Insulin secretion enhancers likewise include the long-acting insulin secretion enhancer DPP-IV inhibitors, GLP-1 and GLP-1 agonists.

DPP-IV is responsible for inactivating GLP-1. More particularly, DPP-IV generates a GLP-1 receptor antagonist and thereby shortens the physiological response to GLP-1. GLP-1 is a major stimulator of pancreatic insulin secretion and has direct beneficial effects on glucose disposal.

The DPP-IV inhibitor can be peptidic or, preferably, non-peptidic. DPP-IV inhibitors are in each case generically and specifically disclosed e.g. in WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 and WO 95/15309, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. Preferred are those compounds that are specifically disclosed in Example 3 of WO 98/19998 and Example 1 of WO 00/34241, respectively.

GLP-1 is a insulinotropic peptide which was described, e.g., by W.E. Schmidt et al. in *Diabetologia* 28, 1985, 704-707 and in US 5,705,483.

The term "GLP-1 agonists" used herein means variants and analogs of GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> which are disclosed in particular in US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 and by C. Orskov et al in *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. The term "GLP-1 agonists" comprises especially compounds like GLP-1(7-37), in which compound the carboxy-terminal amide functionality of Arg<sup>36</sup> is displaced with Gly at the 37<sup>th</sup> position of the GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> molecule and variants and analogs thereof including GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37),

WO 03/028730

11

PCT/EP02/10826

D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), acetyl LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) and, in particular, GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>9</sup>-GLP-1(7-37) and 4-imidazopropionyl-GLP-1. Special preference is also given to the GLP agonist analog exendin-4, described by Greig et al in *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

An insulin sensitivity enhancer restores impaired insulin receptor function to reduce insulin resistance and consequently enhance the insulin sensitivity.

An appropriate insulin sensitivity enhancer is, for example, an appropriate hypoglycemic thiazolidinedione derivative (glitazone).

An appropriate glitazone is, for example, (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-methyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)methyl-thiazolidine-2,4-dione (englitazone), 5-[[4-(3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (darglitazone), 5-[[4-(1-methyl-cyclohexyl)methoxy-phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (ciglitazone), 5-[[4-(2-(1-indolyl)ethoxy)phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (DRF2189), 5-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-ethoxy]benzyl}-thiazolidine-2,4-dione (BM-13.1246), 5-(2-naphthylsulfonyl)-thiazolidine-2,4-dione (AY-31637), bis[4-[(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)methyl]phenyl]methane (YM268), 5-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyethoxy]benzyl}-thiazolidine-2,4-dione (AD-5075), 5-[4-(1-phenyl-1-cyclopropanecarbonylamino)-benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)ethoxy)phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione, 5-[3-(4-chloro-phenyl)]-2-propynyl]-5-phenylsulfonylthiazolidine-2,4-dione, 5-[3-(4-chlorophenyl)]-2-propynyl]-5-(4-fluorophenyl-sulfonyl)thiazolidine-2,4-dione, 5-[[4-(2-(methyl-2-pyridinyl-amino)-ethoxy)phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (rosiglitazone), 5-[[4-(2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone), 5-[[4-(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy-phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (troglitazone), 5-[6-(2-fluoro-benzoyloxy)naphthalen-2-ylmethyl]-thiazolidine-2,4-dione (MCC555), 5-[[2-(2-naphthyl)-benzoxazol-5-yl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (T-174) and 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)benzamide (KRP297). Preferred are pioglitazone, rosiglitazone and troglitazone.

Other anti-diabetic agents include, insulin signalling pathway modulators, like inhibitors of protein tyrosine phosphatases (PTPases), antidiabetic non-small molecule mimetic compounds and inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT);

compounds influencing a dysregulated hepatic glucose production, like inhibitors of glucose-6-phosphatase (G6Pase), inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-BPase), inhibitors of glycogen phosphorylase (GP), glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK); pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK) inhibitors; inhibitors of gastric emptying; insulin; inhibitors of GSK-3; retinoid X receptor (RXR) agonists; agonists of Beta-3 AR; agonists of uncoupling proteins (UCPs); non-glitazone type PPAR $\gamma$  agonists; dual PPAR $\gamma$ /PPAR $\alpha$  agonists; antidiabetic vanadium containing compounds; incretin hormones, like glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1 agonists;  $\beta$ -cell imidazoline receptor antagonists; miglitol; and  $\alpha_2$ -adrenergic antagonists; in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

The term "insulin signalling pathway modulators" as defined herein relates in particular to inhibitors of PTPase, antidiabetic non-small molecule mimetic compounds and inhibitors of GFAT.

Examples of "inhibitors of PTPase" include, but are not limited to those disclosed in U.S. Patent No. 6,057,316, U.S. Patent No. 6,001,867, WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, WO 99/15529 and by Poucheret et al in Mol. Cell Biochem. 1998, 188, 73-80.

The term "antidiabetic non-small molecule mimetic compounds" as defined herein means compounds as disclosed in Science 1999, 284; 974-97, especially L-783,281, and WO 99/58127, especially CLX-901.

Examples of "inhibitors of GFAT" include, but are not limited to those disclosed in Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

The term "compounds influencing a dysregulated hepatic glucose production" as defined herein relates in particular to inhibitors of glucose-6-phosphatase (G6Pase), inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-BPase), inhibitors of glycogen phosphorylase (GP), glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK).

WO 03/028730

13

PCT/EP02/10826

The term "inhibitors of G6Pase" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic gluconeogenesis by decreasing or inhibiting the activity of G6Pase. Examples of such compounds are disclosed in WO 00/14090, WO 99/40062, WO 98/40385, EP682024 and Diabetes 1998, 47, 1630-1636.

The term "inhibitors of F-1,6-BPase" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic gluconeogenesis by decreasing or inhibiting the activity of F-1,6-BPase. Examples of such compounds are disclosed in WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 and WO 98/39342.

The term "inhibitors of GP" as used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic glycogenolysis by decreasing or inhibiting the activity of GP. Examples of such compounds are disclosed in EP 978279, US Patent No. 5998463, WO 99/26659, EP 846464, WO 97/31901, WO 96/39384, WO9639385 and in particular CP-91149 as described in Proc. Natl. Acad Sci USA 1998, 95, 1776-1781.

The term "glucagon receptor antagonists" as used herein relates in particular to the compounds described in WO 98/04528, especially BAY27-9955, and those described in Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, especially CP-99,711, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, especially NNC 92-1687, and J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697, especially L-168,049 and compounds disclosed in US 5,880,139, WO 99/01423, US 5,776,954, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957 and WO 97/16442.

The term "inhibitors of PEPCK" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic gluconeogenesis by decreasing or inhibiting the activity of PEPCK. Examples of such compounds are disclosed in U.S. Patent No. 6,030,837 and Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99.

The term "PDHK inhibitors" as used herein means inhibitors of pyruvate dehydrogenase kinase and include, but are not limited to, those compounds disclosed by Aicher et al in J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

Examples of "inhibitors of gastric emptying" other than GLP-1 include, but are not limited to those disclosed in J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, especially CCK-8, and in Diabetes Care 1998; 21; 897-893, especially Amylin and analogs thereof, e.g.

WO 03/028730

14

PCT/EP02/10826

Pramlintide. Amylin is also described e.g. by O.G. Kolterman et al. in *Diabetologia* 39, 1996, 492-499.

Insulin is available from different providers under different tradenames, e.g. Berlinsulin® (Berlin-Chemie), Huminsulin® (Eli Lilly), Insulin Actrapid® (Novo Nordisk) or Insuman® (Aventis).

Examples of "inhibitors of GSK-3" include, but are not limited to those disclosed in WO 00/21927 and WO 97/41854.

By "RXR agonist" is meant a compound or composition which when combined with RXR homodimers or heterodimers increases the transcriptional regulation activity of RXR, as measured by an assay known to one skilled in the art, including, but not limited to, the "co-transfection" or "cis-trans" assays described or disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429, 5,506,102, WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, PCT/US93/04399, PCT/US94/03795 and CA 2,034,220, which are incorporated by reference herein. It includes, but is not limited to, compounds that preferentially activate RXR over RAR (i.e. RXR specific agonists), and compounds that activate both RXR and RAR (i.e. pan agonists). It also includes compounds that activate RXR in a certain cellular context but not others (i.e. partial agonists). Compounds disclosed or described in the following articles, patents and patent applications which have RXR agonist activity are incorporated by reference herein: U.S. Pat. Nos. 5,399,586 and 5,466,861, WO96/05165, PCT/US95/16842, PCT/US95/16695, PCT/US93/10094, WO94/15901, PCT/US92/11214, WO93/11755, PCT/US93/10166, PCT/US93/10204, WO94/15902, PCT/US93/03944, WO93/21146, provisional applications 60,004,897 and 60,009,884, Boehm, et al. *J. Med. Chem.* 38(16):3146-3155, 1994, Boehm, et al. *J. Med. Chem.* 37(18):2930-2941, 1994, Antras et al., *J. Biol. Chem.* 266:1157-1161 (1991), Salazar-Olivo et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 204:157-263 (1994) and Safanova, *Mol. Cell. Endocrin.* 104:201-211 (1994). RXR specific agonists include, but are not limited to, LG 100268 (i.e. 2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-cyclopropyl]-pyridine-5-carboxylic acid) and LGD 1069 (i.e. 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-carbonyl]-benzoic acid), and analogs, derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof. The structures and syntheses of LG 100268 and LGD 1069 are disclosed in Boehm, et al. *J. Med. Chem.* 38(16):3146-3155, 1994, incorporated by reference herein. Pan agonists include, but are not limited to, ALRT 1057

WO 03/028730

15

PCT/EP02/10826

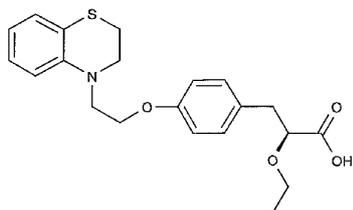
(i.e. 9-cis retinoic acid), and analogs, derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of "agonists of Beta-3 AR" include, but are not limited to CL-316,243 (Lederle Laboratories) and those disclosed in WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, WO 97/37646 and U.S. Patent No. 5,705,515.

The term "agonists of UCPs" used herein means agonists of UCP-1, preferably UCP-2 and even more preferably UCP-3. UCPs are disclosed in Vidal-Puig et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997). Such agonists are a compound or composition which increases the activity of UCPs.

"Non-glitazone type PPAR $\gamma$  agonists" are especially N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine analogues, e.g. GI-262570, and JTT501.

The term "dual PPAR $\gamma$  / PPAR $\alpha$  agonists" as used herein means compounds which are at the same time PPAR $\gamma$  and PPAR $\alpha$  agonists. Preferred dual PPAR $\gamma$  / PPAR $\alpha$  agonists are especially those  $\omega$ -[(oxoquinazolinyloxy)phenyl]alkanoates and analogs thereof, the compound NN622 described in U.S. Patent 6,054,453, example 22; very especially the compound DRF-554158, also designated DRF 4158, described in WO 99/20614 having the following structure



and the compound NC-2100 described by Fukui in *Diabetes* 2000, 49(5), 759-767.

Preferably, the "antidiabetic vanadium containing compound" is a physiologically tolerable vanadium complex of a bidentate monoprotic chelant, wherein said chelant is an  $\alpha$ -hydroxyprone or  $\alpha$ -hydroxypyridinone, especially those disclosed in the Examples of US

WO 03/028730

16

PCT/EP02/10826

5,866,563, of which the working examples are hereby incorporated by reference, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "incretin hormones" as used herein relates in particular to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) or GLP-1 agonists.

The term " $\beta$ -cell imidazoline receptor antagonists" as used herein means compounds as those described in WO 00/78726 and by Wang et al in J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89, e.g. PMS 812.

Miglitol is (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4,5-piperidinetriol and is described in US 4,639,436. The 1-deoxynojirimycin derivative miglitol can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark DIASTABOL 50™.

Examples of " $\alpha_2$ -adrenergic antagonists" include, but are not limited to midaglizole described in Diabetes 36, 1987, 216-220.

The insulin signalling pathway modulators, compounds influencing a dysregulated hepatic glucose production, pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK) inhibitors, inhibitors of gastric emptying, inhibitors of GSK-3, retinoid X receptor (RXR) agonists, agonists of Beta-3 AR, agonists of UCPs, non-glitazone type PPAR $\gamma$  agonists, dual PPAR $\gamma$  / PPAR $\alpha$  agonists, antidiabetic vanadium containing compounds, incretin hormones,  $\beta$ -cell imidazoline receptor antagonists, miglitol, and  $\alpha_2$ -adrenergic antagonists are in each case generically and specifically disclosed in the documents cited above, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. Comprised are likewise the corresponding stereoisomers as well as the corresponding crystal modifications, e.g. solvates and polymorphs, which are disclosed therein and, where applicable, all pharmaceutically acceptable salts thereof.

Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on the cited references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

HMG-Co-A reductase inhibitors (also called  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-co-enzyme-A reductase inhibitors) are understood to be those active agents that may be used to lower the lipid levels including cholesterol, especially LDL-cholesterol, in blood.

The class of HMG-Co-A reductase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of atorvastatin (cf. EP 680320), cerivastatin (cf. EP 491226), fluvastatin (cf. US 5354772), pitavastatin (cf. EP 304063), lovastatin (cf. EP 22478), pravastatin (cf. UK 2077264), rosuvastatin (S 4522) (Wantanabe M., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (1997) Vol. 5(2) pp. 437-444) and simvastatin (cf. EP 33538), or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred HMG-Co-A reductase inhibitors are those agents that have been marketed, most preferred is fluvastatin, atorvastatin, pravastatin, or simvastatin and also pitavastatin or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Anti-hypertensive agents include angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors) and AT<sub>1</sub> receptor antagonists. The interruption of the enzymatic degradation of angiotensin I to angiotensin II with ACE-inhibitors is a successful variant for the regulation of blood pressure and thus also makes available a therapeutic method for the treatment of congestive heart failure.

The class of ACE inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of alacepril (cf. EP 7477), benazepril (cf. EP 72352), benazeprilat (cf. EP 72352), captopril (cf. US 4105776), ceronapril (cf. EP 229520), cilazapril (cf. EP 94095), delapril (cf. EP 51391), enalapril (cf. EP 12401), enaprilat (cf. EP 12401), fosinopril (cf. EP 53902), imidapril (cf. EP 95163), lisinopril (cf. EP 12401), moveltipril (cf. ZA 82/3779), perindopril (cf. EP 49658), quinapril (cf. EP 49605), ramipril (cf. EP 79022), spirapril (cf. EP 50800), temocapril (cf. EP 161801), andtrandolapril (cf. EP 551927), or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred ACE inhibitors are those agents that have been marketed, most preferred are benazepril, enalapril and lisinopril.

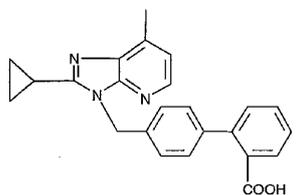
WO 03/028730

18

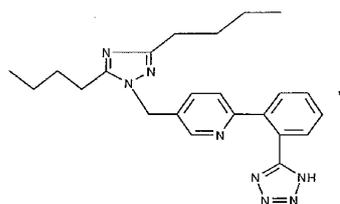
PCT/EP02/10826

The corresponding active ingredients or pharmaceutically acceptable salts thereof may also be used in form of a solvate, such as a hydrate or including other solvents, used for crystallization.

The class of AT<sub>1</sub> receptor antagonists comprises compounds having differing structural features, essentially preferred are the non-peptidic ones. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, the compound with the designation E-1477 of the following formula



the compound with the designation SC-52458 of the following formula

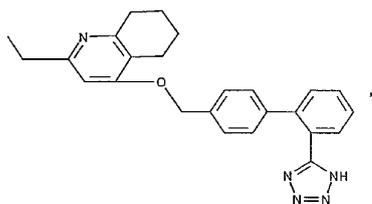


and the compound with the designation the compound ZD-8731 of the following formula

WO 03/028730

19

PCT/EP02/10826



or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred  $AT_1$ -receptor antagonist are those agents which have been marketed, most preferred is valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Anti-hypertensive agents also include renin inhibitors. Renin inhibitors include especially non-peptidic representatives, preferably aliskiren (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-(4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl)-octanamide, being specifically disclosed in EP 678503 A); especially preferred is the hemi-fumarate salt thereof; detikiren (cf. EP 173481A); telakiren (cf. EP 266950 A); and zankiren (cf. EP 229667 A). Especially preferred is aliskiren, preferably the hemi-fumarate thereof.

Additional anti-hypertensive agents include adrenergic blockers, diuretics, e.g. hydrochlorothiazide, neutral endo-peptidases inhibitors, endothelin converting enzyme inhibitors, endothelin receptor antagonists, adrenergic stimulants, alpha/beta adrenergic blockers beta adrenergic blocking agents, calcium channel blockers, rauwolfia derivatives and vasodilators or any combination thereof.

Adrenergic blockers include propranolol, bisoprolol and metoprolol.

Examples of calcium channel blockers useful in the combinations of the present invention are selected from the group consisting of diltiazem, nifedipine, nitrendipine, nimodipine, niludipine, niguldipine, nicardipine, nisoldipine, amlodipine, felodipine, isradipine, ryosidine, verapamil, gallopamil and tiepamil or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred calcium channel blockers are those which are marketed, especially amlodipine.

Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), include, for example, fluvoxamine; fluoxetine; paroxetine; sertraline; citalopram; venlafaxine; cericlamine; duloxetine; milnacipran; nefazodone; and cyanodothiepin (*See The Year Drugs News, 1995 Edition, pp. 47-48 by Prous J.R.*) and WO 97/29739.

The compounds to be combined can be present as pharmaceutically acceptable salts. If these compounds have, for example, at least one basic center, they can form acid addition salts. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. The compounds having an acid group (for example COOH) can also form salts with bases.

The structure of the active agents identified by generic or tradenames may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both in vitro and in vivo.

The following Examples further illustrate the invention with respect to specific PDE5 inhibitors. The preparation of the compounds of these Examples, their intermediates and their analytical characterization is disclosed in WO 01/77110, the whole content of which is being incorporated by reference herewith.

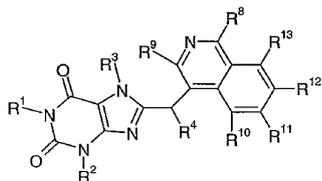
Examples 1- 87

Compounds of formula I which are also of formula

WO 03/028730

21

PCT/EP02/10826



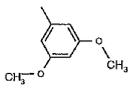
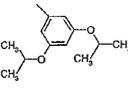
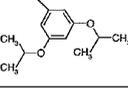
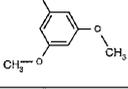
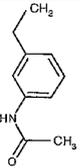
v

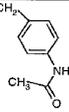
where R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> and R<sup>8</sup> to R<sup>13</sup> are as hereinbefore defined, in free or salt form, and their methods of preparation are shown in the following table, the methods being described hereinafter. R<sup>3</sup> is H in all Examples except No 44, where it is CH<sub>3</sub>. R<sup>4</sup> is H in all examples except Nos 25 - 27 and 41 - 43, where it is CH<sub>3</sub>. R<sup>9</sup> is H in all Examples except No 29, where it is CH<sub>3</sub>. R<sup>10</sup> is H in all Examples except No 57, where it is Br and No 75 where it is Cl. R<sup>13</sup> is H in all Examples except Nos 56 where it is F, and 65 and 66, where it is Br.

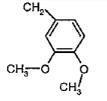
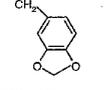
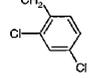
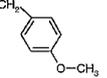
WO 03/028730

22

PCT/EP02/10826

Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
1	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
2	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
3	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
5	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
7	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
8	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
9	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
12	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
14	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
15	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
16	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
17	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
20	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
21	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
22	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
23	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H		
24	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>
26	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CN	H	OCH <sub>3</sub>
27	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		H	OCH <sub>3</sub>
28	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH
29	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

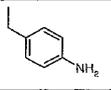
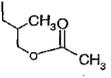
Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
31	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
32	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
33	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
34	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
35	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
36	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	H
37	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
38	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
39	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
40	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
41	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
42	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
43	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
44	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
45	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H

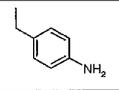
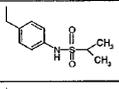
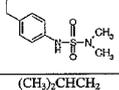
Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
46	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
47	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	Cl	H
48	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	Cl	H
49	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
50	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H
51	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
52	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
53	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	Br	H
54	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
55	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	C=CH	H
56	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
57	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
58	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
59	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
60	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
61	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

WO 03/028730

26

PCT/EP02/10826

Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
62	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
63	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	OH
64	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OH	OH
65	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OH	OH
66	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	OH
67	CH <sub>3</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
68	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
69	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
70	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
71	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
72	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
73	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	F
74	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	H
75	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
76	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CN	H
77	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
78	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
79	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
80	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
81	CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	H
82	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
83	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
83	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
84	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
85	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

Example 86 - 3-Isobutyl-1-methyl-8-[1-(6-methyl-5-oxo-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g.]isoquinolin-8-yl)-ethyl]-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

Example 87 - 8-(6,7-Dimethoxy-quinolin-4-ylmethyl)-3-isobutyl-1-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

Another aspect of the present invention relates to the prevention, delay of progression or treatment of a condition or disease selected from the group consisting of sexual dysfunction, a cardiovascular disease or disorder, a diabetic disease or disorder, a hyperlipidemic disease or disorder, and a metabolic disease or disorder comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising

(a) a PDE 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and

- (b) at least one active ingredient selected from the group consisting of
- (i) an anti-diabetic agent;
  - (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors;
  - (iii) an anti-hypertensive agent; and
  - (iv) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI)
- or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- to a warm-blooded mammal in need thereof.

Another aspect of the present invention relates to the treatment of sexual dysfunction, especially male erectile dysfunction (MED) and a cardiovascular disease or disorder comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a PDE5 inhibitor and an anti-hypertensive agent to a warm-blooded mammal in need thereof. To evaluate the antihypertensive activity of the combination according to the invention, for example, the methodology as described by Lovenberg W: Animal models for hypertension research. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987, 229, 225-240 may be applied. For the evaluation that the combination according to the present invention may be used for the treatment of congestive heart failure, for example, the methods as disclosed by Smith HJ, Nuttall A: Experimental models of heart failure. *Cardiovasc Res* 1985, 19, 181-186 may be applied. Molecular approaches such as transgenic methods are also described, for example by Luft et al.: Hypertension-induced end-organ damage. A new transgenic approach for an old problem. *Hypertension* 1999, 33, 212-218.

Another aspect of the present invention relates to the treatment of MED and a diabetic disease or disorder comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a PDE5 inhibitor and an anti-diabetic agent to a warm-blooded mammal in need thereof. The insulin secretion enhancing properties of the combination according to the present invention may be determined by following the methodology as disclosed, for example, in the publication of Tikenoue et al. *Biol.Pharm.Bull.* 29(4), 354-359 (1997).

Another aspect of the present invention relates to the treatment of MED and a hyperlipidemic disease or disorder comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a PDE5 inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor to a warm-blooded mammal in need thereof. To evaluate the HMG-Co-A reductase

inhibitory activities of the combination according to the invention, for example, may be determined by following the methodology as disclosed, for example, in US 4,739,073 or US 5,354,772, respectively. The corresponding subject matter of these two references is herewith incorporated by reference in this specification.

In yet another aspect of the present invention relates to the treatment of MED and a metabolic disease or disorder comprising administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a PDE5 inhibitor and an SSRI to a warm-blooded mammal in need thereof.

The pharmaceutical activities as effected by administration of the combination of active agents used according to the present invention can be demonstrated e.g. by using corresponding pharmacological models known in the pertinent art. The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant animal test model to prove the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications and beneficial effects.

Accordingly, the combination or pharmaceutical composition according to the present invention may be used, e.g., for the prevention, delay of progression or treatment of diseases and disorders selected from those named hereinbefore and hereinafter.

A "cardiovascular disease or disorder" as defined in this application comprises, but is not limited to hypertension, congestive heart failure, diabetes, glomerulosclerosis, chronic and acute renal failure, coronary heart disease, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular restenosis endothelial dysfunction, impaired vascular compliance and congestive heart failure.

A "diabetic disease or disorder" as defined in this application comprises, but is not limited to hyperglycemia, hyperinsulinaemia, diabetes, insulin resistance, impaired glucose metabolism, conditions of impaired glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, obesity, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, diabetic neuropathy and syndrome X.

A "hyperlipidemic disease or disorder" as defined in this application comprises, but is not limited to hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, coronary heart disease, vascular restenosis, endothelial dysfunction, obesity and impaired vascular compliance.

A "metabolic disease or disorder" as defined in this application comprises, but is not limited to obesity.

Hypertension, especially in connection with a "cardiovascular disease or condition", includes and is not limited to mild, moderate and severe hypertension as defined in Journal of Hypertension 1999, 17:151-183, especially on page 162. Especially preferred is "isolated systolic hypertension" (ISH).

Preferably, the jointly therapeutically effective amounts of the active agents according to the combination of the present invention can be administered simultaneously or sequentially in any order, e.g. separately or in a fixed combination.

All the more surprising is the experimental finding that the combined administration of a PDE5 inhibitor with an anti-diabetic agent, a HMG-Co A reductase inhibitor, an anti-hypertensive agent and/or an SSRI, in each case, a pharmaceutically acceptable form thereof, results not only in a beneficial, especially a potentiating or a synergistic, therapeutic effect. Independent thereof, additional benefits resulting from combined treatment can be achieved such as a surprising prolongation of efficacy, a broader variety of therapeutic treatment and surprising beneficial effects on diseases and conditions.

The term "potentiation" shall mean an increase of a corresponding pharmacological activity or therapeutical effect, respectively. Potentiation of one component of the combination according to the present invention by co-administration of an other component according to the present invention means that an effect is being achieved that is greater than that achieved with one component alone.

The term "synergistic" shall mean that the drugs, when taken together, produce a total joint effect that is greater than the sum of the effects of each drug when taken alone.

Further benefits are that lower doses of the individual drugs to be combined according to the present invention can be used to reduce the dosage, for example, that the dosages need not only often be smaller but are also applied less frequently, or can be used in order to diminish the incidence of side effects. This is in accordance with the desires and requirements of the patients to be treated.

The present invention also relates to a method for the prevention, delay of progression or treatment of sexual dysfunction, especially MED, and a diabetic, cardiovascular, metabolic, hyperlipidemic disease and disorder comprising administering to a warm-blooded mammal, including man, in need thereof jointly therapeutically effective amounts of a pharmaceutical composition comprising

- (a) a PDE 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one active ingredient selected from the group consisting of
  - (i) an anti-diabetic agent;
  - (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors;
  - (v) an anti-hypertensive agent; and
  - (vi) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI)or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

Further, the present invention relates to the use of a combination comprising

- (a) a PDE 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one active ingredient selected from the group consisting of
  - (i) an anti-diabetic agent;
  - (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors;
  - (vii) an anti-hypertensive agent; and
  - (viii) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI)or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof;

for the preparation of an agent for the treatment of sexual dysfunction, especially MED, a diabetic, cardiovascular, metabolic or hyperlipidemic disease and disorder.

The pharmaceutical composition according to the present invention as described hereinbefore and hereinafter may be used for simultaneous use or sequential use in any order, e.g. for separate use or as a fixed combination.

The pharmaceutical composition according to the present invention comprises a "kit of parts" in the sense that the components can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the components at different time points. The parts of the "kit of parts" can then e.g. be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the "kit of parts". Preferably, the time intervals are chosen such that the effect on the treated disease or condition in the combined use of the parts is larger than the effect that would be obtained by use of only any one of the components. Preferably, there is at least one beneficial effect, e.g. a mutual enhancing of the effect of a pharmaceutical composition comprising

- (a) a PDE 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one active ingredient selected from the group consisting of
  - (i) an anti-diabetic agent;
  - (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors;
  - (iii) an anti-hypertensive agent; and
  - (iv) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof;

and a pharmaceutically acceptable carrier;

in particular a potentiation or a synergism, e.g. a more than additive effect, additional advantageous effects, less side effects, a combined therapeutical effect in a non-effective dosage of one or each of the components, especially a potentiation or synergism.

The invention furthermore relates to a commercial package comprising the combination according to the present invention together with instructions for simultaneous, separate or sequential use.

These pharmaceutical preparations are for oral administration to homeotherms, with the preparations comprising the pharmacological active compound either alone or together with customary pharmaceutical auxiliary substances. For example, the pharmaceutical preparations consist of from about 0.1 % to 90 %, preferably of from about 1 % to about 80 %, of the active compounds. These are prepared in a manner that is known per se, for example using conventional mixing, granulation, coating, solubilizing or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining

the active compound with solid excipients, if desired granulating a mixture which has been obtained, and, if required or necessary, processing the mixture or granulate into tablets or coated tablet cores after having added suitable auxiliary substances.

The dosage of the active compound can depend on a variety of factors, such as mode of administration, homeothermic species, age and/or individual condition.

Preferred dosages for the active ingredients of the pharmaceutical combination according to the present invention are therapeutically effective dosages, especially those that are commercially available.

Normally, in the case of oral administration of pharmaceutical composition in accordance with the present invention, an approximate daily dose of from about 1 mg to about 360 mg is to be estimated, preferably a daily dose of from 1 mg to 100 mg, more preferably a daily dose of from 1 mg to 50 mg, e.g. for a patient of approximately 75 kg in weight.

The insulin secretion enhancer repaglinde is preferably administered in a dosage range of about 0.01 mg to about 8 mg, more preferred from about 0.5 to about 6 mg.

In case of HMG-Co-A reductase inhibitors, preferred dosage unit forms of HMG-Co-A reductase inhibitors are, for example, tablets or capsules comprising e.g. from about 5 mg to about 120 mg, preferably, when using fluvastatin, for example, 20 mg, 40 mg or 80 mg (equivalent to the free acid) of fluvastatin, for example, administered once a day.

In case of ACE inhibitors, preferred dosage unit forms of ACE inhibitors are, for example, tablets or capsules comprising e.g. from about 5 mg to about 20 mg, preferably 5 mg, 10 mg, 20 mg or 40 mg, of benazepril; from about 6.5 mg to 100 mg, preferably 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg or 100 mg, of captopril; from about 2.5 mg to about 20 mg, preferably 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 20 mg, of enalapril; from about 10 mg to about 20 mg, preferably 10 mg or 20 mg, of fosinopril; from about 2.5 mg to about 4 mg, preferably 2 mg or 4 mg, of perindopril; from about 5 mg to about 20 mg, preferably 5 mg, 10 mg or 20 mg, of quinapril; or from about 1.25 mg to about 5 mg, preferably 1.25 mg, 2.5 mg, or 5 mg, of ramipril. Preferred is t.i.d. administration.

Valsartan, as a representative of the class of AT<sub>1</sub>-receptor antagonists, is supplied in the form of suitable dosage unit form, for example, a capsule or tablet, and comprising a therapeutically effective amount, e.g. from about 20 mg to about 320 mg, of valsartan which may be administered to patients, preferably from about 80 mg to about 320 mg. The application of the active ingredient may occur up to three times a day, starting e.g. with a daily dose of 20 mg or 40 mg of valsartan, increasing via 80 mg daily and further to 160 mg daily up to 320 mg daily. Preferably, valsartan is applied twice a day with a dose of 80 mg or 160 mg, respectively, each. Corresponding doses may be taken, for example, in the morning, at mid-day or in the evening. Preferred is b.i.d. administration.

In case of SSRIs, preferred dosage unit forms are, for example, tablets or capsules comprising e.g. from about 20 mg to about 200 mg, administered once a day.

In case of PDE5, preferred dosage unit forms are, for example, tablets or capsules comprising e.g. from about 25 mg to about 200 mg, per dose, with 3-isobutyl-8-(6-methoxy-isoquinolin-4-ylmethyl)-1-methyl-3, 7-dihydro-purine-2,6-dione being administered in a dose of about 100 mg to about 200 mg.

Examples of formulations of active ingredients of the present inventions are disclosed in WO 01/76573 and WO 01/76574, respectively, the contents of which being incorporated by reference herewith.

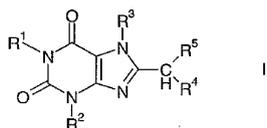
WO 03/028730

35

PCT/EP02/10826

What is claimed is

1. A pharmaceutical composition, comprising
  - (a) a PDE 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
  - (b) at least one active ingredient selected from the group consisting of
    - (i) an anti-diabetic agent;
    - (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors;
    - (iii) an anti-hypertensive agent; and
    - (v) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI)
 or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 and a pharmaceutically acceptable carrier.
  
2. The pharmaceutical composition according to claim 1 wherein PDE 5 inhibitor is a compound of formula



in free or salt form, where

R<sup>1</sup> is hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, or alkylthio,  
 R<sup>2</sup> is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkenyl, cycloalkylalkyl, heterocyclalkyl, aralkyl in which the aryl ring thereof is optionally fused to a 5-membered heterocyclic group or is optionally substituted by one or more substituents selected from alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, halogen, hydroxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonylamino or dialkylaminosulfonylamino,  
 R<sup>3</sup> is hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, or alkylthio,  
 R<sup>4</sup> is hydrogen or alkyl,  
 R<sup>5</sup> is a quinolinyl, isoquinolinyl or oxodihydroisoquinolinyl group optionally fused to a 5-membered heterocyclic group and optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkoxy, alkylthio, alkenyl, alkoxy carbonyl, alkynyl, carboxyl, acyl, a group of formula -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, aryl

optionally substituted by one or more substituents selected from halogen or alkoxy, or heteroaryl having 5 or 6 ring atoms attached through a ring carbon atom to the indicated carbon atom, and

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy or alkoxy or one of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen and the other is acyl, or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- or 6- membered heterocyclyl group.

3. The pharmaceutical composition of claim 2 wherein the PDE 5 inhibitor is 3-isobutyl-8-(6-methoxy-isoquinolin-4-ylmethyl)-1-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

4. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the anti-diabetic agent is selected from the group consisting of insulin secretion enhancers, insulin sensitivity enhancers, insulin signalling pathway modulators, like inhibitors of protein tyrosine phosphatases (PTPases), antidiabetic non-small molecule mimetic compounds and inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT); compounds influencing a dysregulated hepatic glucose production, like inhibitors of glucose-6-phosphatase (G6Pase), inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-BPase), inhibitors of glycogen phosphorylase (GP), glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK); pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK) inhibitors; inhibitors of gastric emptying; insulin; inhibitors of GSK-3; retinoid X receptor (RXR) agonists; agonists of Beta-3 AR; agonists of uncoupling proteins (UCPs); non-glitazone type PPAR $\gamma$  agonists; dual PPAR $\gamma$  / PPAR $\alpha$  agonists; antidiabetic vanadium containing compounds; incretin hormones, like glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1 agonists;  $\beta$ -cell imidazoline receptor antagonists; miglitol; and  $\alpha_2$ -adrenergic antagonists.

5. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the HMG-Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin.

6. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the anti-hypertensive agent is selected from the group consisting of ACE inhibitors, AT1 receptor antagonists, adrenergic blockers, diuretics, neutral endo-peptidases inhibitors, renin inhibitors, endothelin converting enzymes inhibitors, endothelin receptor antagonists, adrenergic stimulants, alpha/beta adrenergic blockers beta adrenergic blocking agents, calcium channel blockers, diuretics, rauwolfia derivatives and vasodilators.

7. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the SSRI is selected from the group consisting of fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine, cefclamine, duloxetine, milnacipran, nefazodone and cyanodothiepin.
8. A method for the prevention, delay of progression or treatment of sexual dysfunction, hyperglycemia, hyperinsulinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, diabetes, insulin resistance, impaired glucose metabolism, conditions of impaired glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, obesity, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, diabetic neuropathy, syndrome X, erectile dysfunction, coronary heart disease, chronic and acute renal failure, hypertension, especially ISH, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular restenosis, endothelial dysfunction, impaired vascular compliance, congestive heart failure, comprising administering a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of claim 1 to a warm-blooded mammal in need thereof.
9. The method of claim 8, wherein sexual dysfunction is male erectile dysfunction.
10. A pharmaceutical composition according to claim 1 for use in a method according to claim 8.

## 【国際公開パンフレット(コレクション)】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/028730 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/505, 31/425, A61P 43/00 // (A61K 31/505, 31/425)
- (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/10826
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 26 September 2002 (26.09.2002)
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/325,485 27 September 2001 (27.09.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): COHEN, David, Saul [US/US]; 98 Primrose Drive, New Providence, NJ 07974 (US).
- (88) Date of publication of the international search report: 4 September 2003
- Published: with international search report
- (87) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- 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.



WO 03/028730 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS OF PDE-V INHIBITORS AND OTHER AGENTS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition, comprising (a) a phosphodiesterase 5 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) at least one of the active ingredients selected from the group consisting of (i) an anti-diabetic agent; (ii) HMG-Co-A reductase inhibitors; (iii) an anti-hypertensive agent; and (iv) a serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or, in each case, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition may be employed for the treatment of sexual dysfunction, hyperglycemia, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, diabetes, insulin resistance, impaired glucose metabolism, conditions of impaired glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, obesity, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, diabetic neuropathy, syndrome X, erectile dysfunction, coronary heart disease, hypertension, especially ISH, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular restenosis, endothelial dysfunction, impaired vascular compliance, congestive heart failure.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/JP 02/10826
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/505 A61K31/425 A61P43/00 //(A61K31/505,31:425)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 44 162 A (WILL GOTTFRIED ;DUNZENDORFER UDO (DE)) 30 March 2000 (2000-03-30) abstract page 2, line 10 - line 13 claims 1-16 ---	1-4,8-10
A	WO 99 30697 A (WYLLIE MICHAEL GRANT ;PFIZER PROD INC (US)) 24 June 1999 (1999-06-24) abstract page 1, line 3 - line 7 page 4, line 2 - line 9 claims 1-125 ---	1-4,8-10
	-/--	
<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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 January 2003	Date of mailing of the international search report 10 7. 05 03	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 546-3340, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 546-3016	Authorized officer Taylor, G	

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PC/EP 02/16826

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 54774 A (PENTECH PHARMACEUTICALS INC) 21 September 2000 (2000-09-21). abstract page 1, line 3 - line 7 page 7, line 17 - line 28 claims 1-20 ---	1-4,8-10
P,X	WO 02 13798 A (KOPPIKER NANDAN PARMANAND ; PFIZER LTD (GB); PFIZER (US); FRYBURG D) 21 February 2002 (2002-02-21) abstract page 1, line 3 - line 5 page 27, line 13 -page 34, line 29 claims 1-63 ---	1-4,8-10
P,X	WO 02 060422 A (KOPPIKER NANDAN PARMANAND ; PFIZER LTD (GB); PFIZER (US); FRYBURG D) 8 August 2002 (2002-08-08) abstract page 12, line 18 -page 19, line 15 claims 1-7 -----	1-4,8-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 02/10826**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 8 and 9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: 1, 4, 8-10 (partially)  
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.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  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.  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.:  
1-3 (partially), 4, 8-10 (partially)

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1, 4, 8-10 (partially)

Present claims 1, 4 and 8-10 relate to a product/method defined by references to desirable characteristics or properties, namely:

\*\*\*\*\*[identify the characteristic or property]\*\*\*\*\*

The claims cover all products/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Art. 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Art. 5 PCT for only a very limited number of such product/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the products/methods by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

It is furthermore noted that the application contains not a single example of the effects of combination therapy, either from in vitro or in vivo tests, and the application is furthermore deemed to lack support within the meaning of Art. 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Art. 5 PCT.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products/methods relating to combinations of the PDE-V inhibitors as defined in claims 2 and 3 in combination with the insulin secretion inhibitor repaglinide, as disclosed on p.33, 4th full paragraph.

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/EP 02/10826

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-3 (partially), 4, 8-10 (partially)  
Combinations of PDE-V inhibitors and anti-diabetic agents.
2. Claims: 1-3 (partially), 5, 8-10 (partially)  
Combinations of PDE-V inhibitors and HMG-Co-A reductase inhibitors.
3. Claims: 1-3 (partially), 6, 8-10 (partially)  
Combinations of PDE-V inhibitors and anti-hypertensive agents.
4. Claims: 1-3 (partially), 7, 8-10 (partially)  
Combinations of PDE-V inhibitors and SSRIs.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International Application No.  
 PCT/EP 02/10826

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19844162	A	30-03-2000	DE 19844162 A1 30-03-2000
			AT 220909 T 15-08-2002
			DE 59902102 D1 29-08-2002
			DK 995441 T3 28-10-2002
			EP 0995441 A2 26-04-2000
WO 9930697	A	24-06-1999	AP 915 A 18-12-2000
			AU 9455898 A 05-07-1999
			BG 104528 A 28-02-2001
			BR 9813699 A 10-10-2000
			CA 2314993 A1 24-06-1999
			CH 1282248 T 31-01-2001
			CZ 20002199 A3 17-10-2001
			EP 1637616 A2 27-09-2000
			HR 20000407 A1 31-10-2000
			HU 0100705 A2 28-08-2001
			WO 9930697 A2 24-06-1999
			JP 2002506315 T 19-03-2002
			NO 20003065 A 15-08-2000
			NZ 504487 A 26-11-2002
			PL 341575 A1 23-04-2001
			SK 8782000 A3 05-03-2002
			TR 200001733 T2 21-11-2000
			ZA 9811507 A 19-06-2000
			WO 0054774
AU 3744500 A 04-10-2000			
BR 0009016 A 16-04-2002			
CA 2367605 A1 21-09-2000			
CN 1350454 T 22-05-2002			
CZ 20013344 A3 14-08-2002			
EP 1173178 A1 23-01-2002			
HU 0200549 A2 29-07-2002			
JP 2002539163 T 19-11-2002			
NO 20014519 A 25-10-2001			
PL 350313 A1 02-12-2002			
WO 0054774 A1 21-09-2000			
WO 0213798	A	21-02-2002	AU 7660701 A 25-02-2002
			WO 0213798 A2 21-02-2002
			US 2002165237 A1 07-11-2002
			WO 02060422 A2 08-08-2002
			US 2002143015 A1 03-10-2002
WO 02060422	A	08-08-2002	AU 7660701 A 25-02-2002
			WO 0213798 A2 21-02-2002
			WO 02060422 A2 08-08-2002
			US 2002143015 A1 03-10-2002
			US 2002165237 A1 07-11-2002

## 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 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	

(81) 指定国 EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 デイビッド・ソール・コーエン

アメリカ合衆国 0 7 9 7 4 ニュージャージー州ニュー・プロビデンス、プリムローズ・ドライブ 9  
8 番

Fターム(参考) 4C084 AA19 AA20 AA23 DC32 MA02 MA35 MA37 MA52 NA05 ZA361  
ZA811 ZC201 ZC211 ZC331 ZC351 ZC751  
4C086 AA01 AA02 CB07 MA01 MA02 MA03 MA35 MA37 MA52 NA05  
ZA36 ZA81 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75