

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/00



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/505 A61K 31/5355

A61K 31/535 A61K 31/4985

A61K 31/495 A61K 31/53

A61K 38/28 A61K 45/06

A61P 3/04 A61P 3/06

A61P 3/08 A61P 3/10

[21] 申请号 01814039.4

[43] 公开日 2003 年 10 月 1 日

[11] 公开号 CN 1446084A

[22] 申请日 2001.8.6 [21] 申请号 01814039.4

[30] 优先权

[32] 2000. 8. 11 [33] US [31] 60/224,928

[32] 2000. 12. 15 [33] GB [31] 0030649.8

[32] 2001. 2. 2 [33] US [31] 60/266,083

[32] 2001. 3. 15 [33] GB [31] 0106465.8

[32] 2001. 3. 15 [33] GB [31] 0106468.2

[32] 2001. 7. 13 [33] GB [31] 0117134.7

[86] 国际申请 PCT/IB01/01428 2001.8.6

[87] 国际公布 WO02/13798 英 2002.2.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.11

[71] 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72] 发明人 D·A·弗里伯格 E·M·吉布斯

N·P·考比克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

A61P 9/12 A61P 9/10

A61P 7/04

权利要求书 14 页 说明书 39 页

[54] 发明名称 胰岛素抗性综合症的治疗

[57] 摘要

选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性综合症的药物中的用途，其中所述胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在两种或多种如下症状：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 或糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症，其中所述用途可以单独进行或者与其它试剂组合进行治疗胰岛素抗性综合症或胰岛素抗性综合症的各个方面。

ISSN 1008-4274

1. 选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性综合症的药物中的用途，其中所述胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在两种或多种如下症状：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

2. 如权利要求 1 的用途，其中所述患者患 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和至少一种或多种如下症状：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

3. 如权利要求 1 的用途，其中所述患者患 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和至少两种或多种如下症状：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

4. 如权利要求 1 的用途，其中所述患者患 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低或糖尿病家族史和至少三种或多种如下症状：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

5. 如权利要求 1 的用途，其中所述患者患 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低或糖尿病家族史和至少四种或多种如下症状：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

6. 如权利要求 1 的用途, 其中所述患者患 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低或糖尿病家族史和至少五种或多种如下症状: 血脂异常; 高血压; 高尿酸血症和/或痛风; 促凝血状态; 动脉粥样硬化; 或躯干肥胖症。

7. 如权利要求 1 的用途, 其中所述患者患 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低和血脂异常和高血压和躯干肥胖症。

8. 如权利要求 1 的用途, 其中所述患者患三种或多种如下症状: II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 或具有糖尿病家族史; 血脂异常; 高血压; 高尿酸血症和/或痛风; 促凝血状态; 动脉粥样硬化; 或躯干肥胖症。

9. 如权利要求 1 的用途, 其中所述患者患四种或多种如下症状: II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 或具有糖尿病家族史; 血脂异常; 高血压; 高尿酸血症和/或痛风; 促凝血状态; 动脉粥样硬化; 或躯干肥胖症。

10. 如权利要求 1 的用途, 其中所述患者患五种或多种如下症状: II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 或具有糖尿病家族史; 血脂异常; 高血压; 高尿酸血症和/或痛风; 促凝血状态; 动脉粥样硬化; 或躯干肥胖症。

11. 如权利要求 1 的用途, 其中所述患者患血脂异常、高血压、II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低 (IGT) 和躯干肥胖症。

12. 如权利要求 1-11 任意的用途, 其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-

乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮; 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮和 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

13. 如权利要求 1-12 任意的用途, 其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

14. 选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性综合症的药物中的用途, 其中所述胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在血脂异常和高血压和 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)、和躯干肥胖症, 并且其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂是昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基

哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮; 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮和 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

15. 如权利要求 14 的用途, 其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

16. 如权利要求 14 的用途, 其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂是昔得那非。

17. 昔得那非或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗患者中胰岛素抗性综合症的药物中的用途, 所述患者患 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和至少一种或多种的: 血脂异常; 高血压; 高尿酸血症和/或痛风; 促凝血状态; 动脉粥样硬化; 或躯干肥胖症。

18. 昔得那非或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗

哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂并混合一种或多种选自以下的其它组分：一种或多种如下症状：蛋白激酶抑制剂；和/或一种或多种的激活剂或 AMP-激活的蛋白激酶；和/或一种或多种重量减轻剂；和/或胰岛素；和/或一种或多种的 PPAR- γ 激动剂；和/或一种或多种的 PPAR- α 激动剂；和/或一种或多种的双重 PPAR- α /PPAR- γ 激动剂；一种或多种的山梨糖醇脱氢酶抑制剂；一种或多种的醛糖还原酶抑制剂；一种或多种的胰岛素灵敏剂；一种或多种的低血糖剂。

25. 选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

26. 如权利要求 25 的用途，其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

27. 如权利要求 26 或 27 的用途，其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧

患者中胰岛素抗性综合症的药物的用途，所述患者具有：II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史；血脂异常；高血压；和躯干肥胖症。

19. 昔得那非或其药用组合物与所述的其它试剂组合在制备用于治疗、减轻或预防治疗患者中胰岛素抗性综合症的药物的用途，所述患者具有：II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史；血脂异常；高血压；和躯干肥胖症。

20. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物。

21. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物，其中所述给予包括每日剂量并且其中所述剂量可以是单个、多个或分开剂量的形式。

22. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物。其中所述给予包括每日给药持续 5 天或更多天，并且其中所述剂量可以是单个、多个或分开剂量的形式。

23. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物，其中所述给予包括连续剂量 5 天或更多天，其中所述连续剂量可以单个或多个连续释放剂型。

24. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述

啉-7-酮。

28. 吡唑并嘧啶酮选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗 II 型糖尿病的药物中的用途, 其中所述 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

29. 如权利要求 28 的用途, 其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂是昔得那非。

30. 昔得那非或其药用可接受的盐或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

31. 昔得那非或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

32. 昔得那非或其药用组合物与所述的其它试剂组合用于制备用于治疗、减轻或预防治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

33. 一种治疗哺乳动物中 II 型糖尿病的方法, 包括向所述哺乳

动物给予有效量的昔得那非或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物。

34. 一种治疗哺乳动物中 II 型糖尿病的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物，其中所述给药包括每日剂量并且其中所述剂量可以是单个、多个或分开剂量的形式。

35. 一种治疗哺乳动物中 II 型糖尿病的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物，其中所述给药包括每日剂量持续 5 天或更多天，其中所述每日剂量可以是单个、多个或分开剂量的形式。

36. 一种治疗哺乳动物中 II 型糖尿病的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物其中所述给药包括连续剂量持续 5 天或更多天，其中所述连续剂量可以是单个、多个或分开剂量的形式。

37. 一种治疗哺乳动物中 II 型糖尿病的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非与一种或多种选自以下的其它组分的组合：一种或多种如下症状：蛋白激酶抑制剂；和/或一种或多种的激活剂或 AMP-激活的蛋白激酶；和/或一种或多种重量减轻剂；和/或胰岛素；和/或一种或多种的 PPAR- γ 激动剂；和/或一种或多种的 PPAR- α 激动剂；和/或一种或多种的双重 PPAR- α /PPAR- γ 激动剂；一种或多种的山梨糖醇脱氢酶抑制剂；一种或多种的醛糖还原酶抑制剂；一种或多种的胰岛素灵敏剂；一种或多种的低血糖剂。

38. 选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗葡萄糖耐量降低(IGT)的药物的用

途。

39. 如权利要求 38 的用途, 其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

40. 如权利要求 38 或 39 的用途, 其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

41. 吡唑并嘧啶酮选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗葡萄糖耐量降低(IGT)的用途, 其中所述 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡

啉-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

42. 如权利要求 41 的用途, 其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂是昔得那非。

43. 昔得那非或其药用可接受的盐或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗葡萄糖耐量降低(IGT)的用途。

44. 昔得那非或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗葡萄糖耐量降低(IGT)的药物的用途。

45. 昔得那非或其药用组合物与所述其它试剂组合在制备用于治疗、减轻或预防治疗葡萄糖耐量降低(IGT)的药物的用途。

46. 一种治疗哺乳动物中葡萄糖耐量降低(IGT)的方法, 包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物。

47. 一种治疗哺乳动物中葡萄糖耐量降低(IGT)的方法, 包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非与一种或多种的选自以下其它组分的组合: 一种或多种如下症状: 蛋白激酶抑制剂; 和/或一种或多种的激活剂或 AMP-激活的蛋白激酶; 和/或一种或多种的重量减轻剂; 和/或胰岛素; 和/或一种或多种的 PPAR- γ 激动剂; 和/或一种或多种的 PPAR- α 激动剂; 和/或一种或多种的双重 PPAR- α /PPAR- γ 激动

剂；一种或多种的山梨糖醇脱氢酶抑制剂；一种或多种的醛糖还原酶抑制剂；一种或多种的胰岛素灵敏剂；一种或多种的低血糖剂。

48. 选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性(IR)的药物的用途。

49. 如权利要求 48 的用途，其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

50. 如权利要求 48 或 49 的用途，其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

51. 吡唑并嘧啶酮选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性(IR)的药物的用途，其中所述 cGMP PDE5 抑制剂选自昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯

基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

52. 如权利要求 51 的用途, 其中所述选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂是昔得那非。

53. 昔得那非或其药用可接受的盐或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性(IR)的药物的用途。

54. 昔得那非或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性(IR)的药物的用途。

55. 昔得那非或其药用组合物与所述其它试剂组合在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性(IR)的药物的用途。

56. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性(IR)的方法, 包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非或其药用可接受的盐、溶剂化物或组合物。

57. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性(IR)的方法, 包括向所述哺乳动物给予有效量的昔得那非与一种或多种选自以下的其它组分的组

合：一种或多种如下症状：蛋白激酶抑制剂；和/或一种或多种的激活剂或 AMP-激活的蛋白激酶；和/或一种或多种的重量减轻剂；和/或胰岛素；和/或一种或多种的 PPAR- γ 激动剂；和/或一种或多种的 PPAR- α 激动剂；和/或一种或多种的双重 PPAR- α /PPAR- γ 激动剂；一种或多种的山梨糖醇脱氢酶抑制剂；一种或多种的醛糖还原酶抑制剂；一种或多种的胰岛素灵敏剂；一种或多种的低血糖剂。

58. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂与一种或多种选自以下的其它组分的组合：一种或多种如下症状：蛋白激酶抑制剂；和/或一种或多种的激活剂或 AMP-激活的蛋白激酶；和/或一种或多种的重量减轻剂；和/或胰岛素；和/或一种或多种的 PPAR- γ 激动剂；和/或一种或多种的 PPAR- α 激动剂；和/或一种或多种的双重 PPAR- α /PPAR- γ 激动剂；一种或多种的山梨糖醇脱氢酶抑制剂；一种或多种的醛糖还原酶抑制剂；一种或多种的胰岛素灵敏剂；一种或多种的低血糖剂。

59. 一种治疗哺乳动物中胰岛素抗性综合症的方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂，优选吡唑并嘧啶酮，特别是昔得那非与一种或多种选自以下的其它组分的组合：一种或多种如下症状：重量减轻剂、磺酰脲类、胰岛素、瑞珠林、阿万地、阿克托、格列吡嗪、甲福明、阿卡波糖、罗斯格利他松、吡格列酮、法格列他扎、LY333531、CS011、PPAR- α 激动剂、和/或 CP-470711。

60. 选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗胰岛素抗性综合症的药物的用途，其中所述胰岛素抗性综合症意思是在多基因性患者中伴随存在两种或多种如下症状：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族

史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

61. 一种如权利要求 37、47 或 57 任意的治疗方法，其中所述方法包括向需要这种治疗的哺乳动物给予有效量的选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂，特别是昔得那非与一种或多种选自以下的其它组分的组合：一种或多种如下症状：重量减轻剂、磺酰脲类、胰岛素、瑞珠林、阿万地、阿克托、格列吡嗪、甲福明、阿卡波糖、罗斯格利他松、吡格列酮、法格列他扎、LY333531、CS011、PPAR- α 激动剂、和/或 CP-470711。

62. 如权利要求 1-32、38-45、48-55 或 60 任意的用途或者如权利要求 33-37、46、47、56-59 或 61 任意的的方法，其中所述用途或方法是经过口给药进行的。

63. 如前面权利要求任意的用途，其中所述 cGMP PDE5 抑制剂具有低于 100nM 的抗 PDE5 IC_{50} ，并且 PDE5 相对 PDE3 的选择性比大于 100。

胰岛素抗性综合症的治疗

本发明涉及选择性 cGMP PDE5 抑制剂的用途，具体地说本发明涉及用于治疗胰岛素抗性综合症的选择性 cGMP PDE5 抑制剂化合物如化合物昔得那非(sildenafil)。

本文定义的胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在两种或多种如下症状：血脂异常、高血压、II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)或 II 型糖尿病家族史、高尿酸血症和/或痛风、前凝血质状态、动脉粥样硬化、躯干肥胖症。本文定义的 II 型糖尿病家族史意思是其近亲属，即同胞、父母或祖父母患有 II 型糖尿病。在胰岛素抗性综合症的中心，对胰岛素作用的组织抗性的常见特征在生物医学文献中还称之为“综合症 X”和“代谢综合症”。这种对胰岛素的损伤性生物效应既能够在胰岛素的代谢感应又能够在胰岛素的血管感应中得到证明。尽管存在胰岛素抗性(IR)的单基因性综合症，其中已鉴定一确定基因为胰岛素抗性的原因(例如矮妖精貌综合症)，但是相对稀少。相反更常见存在的 IRS 与肥胖(特别是腹部)有关并呈现是多基因的。

在患有胰岛素抗性综合症的许多个体中对胰岛素抗性的早期适应性反应是产生代偿性高胰岛素血症。当具有胰岛素抗性综合症的患者逐渐抗胰岛素时，它们证明在临床参数方面有不同程度的变化，包括血压、和/或血清葡萄糖、和/或胆固醇和/或甘油三酸酯、和/或尿酸、和/或增进凝固的因子的水平增加。一旦这些临床参数变化足够大，具有 IRS 的患者可能不同地呈现容易识别的临床症状或诊断。这些症状包括：

1. 高血压(高血压)；
2. 葡萄糖耐量降低(IGT)或 II 型糖尿病(DM)；

3. 高脂血症或血脂异常，特别是(但不限于)高甘油三酸酯血症;
4. 高尿酸血症或痛风;
5. 高凝固性(定义为异常，形成凝块的趋势增加，特别是血管内);
6. 动脉粥样硬化。

这些临床症状被确定为心血管(冠状动脉和脑血管)疾病的危险因素。

因为与该综合症有关的共同危险因子的多样性，以及可能许多受胰岛素抗性综合症影响的个体由于它们可能未呈现外在症状并且没有冠心病的病史而未被发现，因此难以估计胰岛素抗性综合症在一般人群中的普遍性。然而可以假定，至少呈现胰岛素抗性综合症的危险的患者人群包括肥胖个体，特别(腹部)肥胖。由于肥胖是工业化世界极常见的问题并且伴随有上述的临床症状，很可能 IRS 的普遍性非常高。单考虑这种潜在的患者群形成潜在呈现胰岛素抗性综合症并发症危险的很大人群。例如在美国，1994 年有 23% 的年龄在 20-74 岁之间的人口患高血压，每 100,000 个人中有 5 人死亡(1997)。在 2000 年全世界估计有 154,392,000 糖尿病患者。其中，15,000,000 人在美国，934,000 在英国。在 WHO 区域两种性别患缺血性心脏病在 1998 年估计是 51,948,000 人，死亡 7,375,000，占总死亡数的 13.7% 并在死亡得分中排列最高。在 WHO 区域在两种性别中患糖尿病的在 1998 年估计是 11,668,000。因此存在很大的有效且安全口服治疗胰岛素抗性综合症和预防胰岛素抗性综合症及其临床结果出现的需要。

胰岛素作用的抗性也可以内皮对胰岛素的血管感应的减少的生物效应观察。即，胰岛素至少部分通过一氧化氮的作用促使血管松弛。在内皮中产生的一氧化氮然后刺激血管中产生 cGMP 并使它们松弛或扩张。血管的这种打开使得更多血液流动，当重要器官，例如心脏需要更多血流时这是特别重要的。已证实从患胰岛素抗性的内皮释放的一氧化氮(NO)减少。一氧化氮的这种减少的释放不仅由于胰岛素，而

且也归因于其它重要的血管舒张剂如乙酰胆碱。这种所谓的“内皮机能障碍”归于由胰岛素抗性综合症引起的心血管疾病的危险因素。认为胰岛素的血管作用归因于胰岛素调节新陈代谢的效果，特别是，但不一定限于，葡萄糖代谢。

除了一氧化氮的血管作用之外，NO还对骨骼肌的葡萄糖吸收有直接的影响。即，NO-供体物质(硝普盐)的治疗或cGMP类似物体外治疗使葡萄糖吸收增加(通过GLUT4葡萄糖运输器运输)。这种血管舒张非依赖性路径描述在G. J. Etgen、D. A. Fryburg和E. M. Gibbs的*Diabetes*, 46, 1997 pp. 1915-1919, 通过引用将其内容加入本文。总之本文提出，一氧化氮和cGMP具有影响、介导或模仿胰岛素作用的直接组织水平和血管作用。

内皮的损伤性NO释放的进一步影响包括：血管平滑肌细胞(VSMC)生长、增殖和移动增加，它可能是导致中风的血管粥样硬化斑块形成的关键步骤；血小板聚集和粘附度增加(这些对血小板的影响也是cGMP驱使的)；脂质过氧化和对包括血管细胞粘着分子(VCAM-1)、胞内粘着分子(ICAM)和E-选择蛋白的细胞粘着分子表达的抑制的影响的增加。损伤性内皮NO释放还通过转录激活剂核因子 κ B的降低的活性影响炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α 的活性、和单核细胞化学趋化因子的产生。

实例是归于IRS(例如肥胖)的因子的治疗或IRS本身的治疗，例如用曲格列酮或瑞珠林(Rezulin)，改善许多这些临床症状。例如，仅诱导重量减轻的饮食或药物治疗剂将降低血压、血糖和甘油三酸酯。设计改善胰岛素敏感性的药剂也可以有利地改变血压、脂类和血糖。

本文提出，成功的诊断和用选择性PDE5抑制剂，特别是昔得那非治疗具有胰岛素抗性综合症(如上面定义的)的患者，可以获得血压和/或血糖和/或脂质和/或尿酸、和/或促凝血因子的临床相关改善。这种治疗可以单独发生或者与改善IRS的其它治疗组合发生。这些临床症状的改善应减少一部分这些患者中的心血管疾病以及这些个体素

乱的其它并发症(包括,但不限于糖尿病性神经病、肾病和视网膜病)发生的危险。

本发明涉及对具有上面定义的胰岛素抗性综合症的个体的药物治疗的研究。

尽管胰岛素抗性综合症具有许多显示,但是这种症状的一个重要的机械基础在于对胰岛素的血管和代谢影响的抗性。还应理解的是,在胰岛素抗性综合症中血管抗性的基础病理学是通过内皮细胞响应胰岛素产生的 NO 量减少。在胰岛素抗性个体的该胰岛素路径中,可能存在胰岛素对葡萄糖吸收的损伤性信号(从磷脂酰肌醇 3-激酶, P13K, 路径),它可能导致无效的 GLUT-4 运输机理。尽管不希望受任何特定理论的约束,但是本文提出 GLUT-4 运输机理的路径和 cGMP-NO 机理路径不知何故互相连结。

就葡萄糖吸收(经 GLUT-4 运输机理)的胰岛素信号路径的最佳活动而言,优选具有一正常活动的 NO-cGMP 路径。

本文还提出,在具有胰岛素抗性综合症的患者中使用 cGMP 特异性 PDE5 抑制剂将 cGMP 信号扩大,将有利于使胰岛素葡萄糖吸收信号最佳化并在关键组织改善胰岛素作用。通过使组织对胰岛素更敏感,本文由此也提出 IRS 的临床参数的改善将使得包括,但不限于如下的改善:

1. 血糖控制: 在患有糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)的患者中,本文假定胰岛素抗性的改善应使得血浆葡萄糖浓度降低(或者禁食或者在口服葡萄糖耐量试验或餐后)。以相关方式,正如通过患者的病理生理学调节,在或者禁食状态时或者在食用葡萄糖或餐后,可能存在血清胰岛素浓度改善。血糖控制的这些改善,如果患者具有 II 型糖尿病,将证实在长期血糖控制例如,但不限于,血红蛋白 A1c (糖基化血红蛋白)或果糖胺的测定上改善了; 和/或

2. 血压: 本文假定胰岛素抗性的改善也可以获得收缩压和舒张压的改善; 和/或

3. 脂类: 本文假定胰岛素抗性的改善也可以获得血清脂类,包

括，但不限于，血清胆固醇和甘油三酸酯的改善；和/或

4. 尿酸：本文假定胰岛素抗性的改善也可以获得血清尿酸的改善；和/或

5. 凝固因子：本文假定胰岛素抗性的改善也将使促凝血状态恶化的因子朝正常恢复。

胰岛素抗性的这些改善(改善的敏感性)可能伴随有或者可能不伴随有代偿性高胰岛素血症的改善并因此改善胰岛素抗性综合症的组分。

cGMP PDE5 抑制剂预防磷酸二酯酶 5 酶将 cGMP 转化为无活性 GMP 因此增加 cGMP 的积聚量的影响。cGMP 积聚将扩大可获得的一氧化氮和胰岛素的血管舒张、代谢和抗致动脉粥样化影响。本文假定这种扩大作用(血浆 cGMP 的)将减轻由 IRS 引起的副作用并改善一种或多种相关症状。

昔得那非(Viagra[®])是一种为人体阴茎海绵体中的主要 PDE5 同功酶的环鸟苷一磷酸酯 (cGMP) 特异性磷酸二酯酶 5 型(PDE5)的口服活性的、有效和选择性抑制剂。因此，已显示昔得那非能有效地治疗男性勃起机能障碍。本文提出通过抑制 cGMP 到 GMP 的转化路径，选择性 cGMP PDE5 抑制剂和具体地说昔得那非增加得自 cGMP 的一氧化氮(NO)的胞内浓度。这种积聚将扩大可获得的一氧化氮和胰岛素的血管舒张、代谢和抗-致动脉粥样化影响。

因此根据本发明的第一个方面，提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括：用有效量的选择性 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗患者，其中胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在两种或多种的如下症状：血脂异常、高血压、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据具有 IRS 的个体，该方法可以对本文定义的 IRS 引起的一种或多种症状具有益影响。因此根据另一方面，本发明另外提供了一种治疗 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)；或血脂异常、或高尿酸血

症和/或痛风、或促凝血状态的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该患者。根据又一方面，本发明还提供了一种在没有因 IRS 引起的其它危险因子的患者中治疗 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)的方法，包括用有效量的本文后面定义的选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或药用可接受的盐或其药用组合物治疗该患者。根据又一方面，本发明还提供了一种预防患者从葡萄糖耐量降低(IGT)发展至 II 型糖尿病的方法，包括用有效量的选择性本文后面定义的吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或药用可接受的盐或其药用组合物治疗需要这种治疗的患者。

根据第二方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该患者，其中胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在三种或多种如下症状：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第三方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该患者，其中胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在四种或多种如下症状：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第四方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该患者，其中胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在五种或多种如下症状：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第五方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该患者，

其中胰岛素抗性综合症意思是在患者中伴随存在有：血脂异常；高血压；II型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)；和躯干肥胖症。

根据第六方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和以下症状中至少一种的患者：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据本发明的第七方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(GT)或糖尿病家族史和以下症状中至少两种的患者：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第八方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和以下症状中至少三种的患者：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第九方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IRS)或糖尿病家族史和以下症状中至少三种的患者：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第十方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和以下症状中至少四种的患者：血脂异常；高血压；高尿酸血症；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据第十一方面，本发明提供了一种治疗胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗具有 II

型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或糖尿病家族史和以下症状中至少一种的患者：血脂异常；高血压；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症。

根据另一方面，本发明还提供了一种在鉴定为具有发生胰岛素抗性综合症危险的患者中减少心血管疾病发生的危险的方法，其中所述方法包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该患者，其中有发生胰岛素抗性综合症危险的患者定义为具有以下症状中至少一种的个体：血脂异常；高血压；II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史；高尿酸血症和/或痛风；促凝血状态；动脉粥样硬化；或躯干肥胖症并且接下来分析发现具有至少两种所述症状。

根据又一方面，本发明提供了一种在多基因性胰岛素抗性个体中治疗本文前面定义的胰岛素抗性综合症的方法，包括用有效量的 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物治疗该个体。

用于本发明药用组合物的适宜的 PDE5i 是本文后面定义的 cGMP PDE5i。特别优选有效和选择性的 cGMP PDE5i 用于本文。

用于本发明的适宜的 cGMP PDE5 抑制剂包括：

EP-A-0463756 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；EP-A-0526004 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；国际专利申请 WO 93/06104 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；公开的国际专利申请 WO 93/07149 中公开的同分异构吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮类；公开的国际专利申请 WO 93/12095 中公开的喹唑啉-4-酮类；公开的国际专利申请 WO 94/05661 中公开的吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮类；公开的国际专利申请 WO 94/00453 中公开的嘌呤-6-酮类；公开的国际专利申请 WO 98/49166 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；公开的国际专利申请 WO 99/54333 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；EP-A-0995751 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-4-酮类；公开的国际专利申请 WO 00/24745 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；EP-A-0995750 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-4-酮类；公开的国际专利申请

W095/19978 中公开的化合物；公开的国际专利申请 W0 99/24433 中公开的化合物和公开的国际专利申请 W0 93/07124 中公开的化合物。

公开的国际专利申请 W0 01/27112 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；公开的国际专利申请 W0 01/27113 中公开的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类；EP-A-1092718 中公开的化合物和 EP-A-1092719 中公开的化合物。

用于本发明的优选的选择性 V 型磷酸二酯酶抑制剂包括：

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(昔得那非)，还称之为 1-[[3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-甲基哌嗪(参见 EP-A-0463756)；

5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 EP-A-0526004)；

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 W098/49166)；

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 W099/54333)；

(+)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，也称之为 3-乙基-5-{5-[4-乙基哌嗪-1-基磺酰基]-2-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧基}吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 W099/54333)；

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，也称之为 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪(参见 W0 01/27113, 实施例 8)；

5-[2-异丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 WO 01/27113, 实施例 15);

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 WO 01/27113, 实施例 66);

5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 WO 01/27112, 实施例 124);

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 WO 01/27112, 实施例 132);

及其药用可接受的盐、多形体和溶剂化物。

因此根据一个优选方面, 本发明提供了选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗哺乳动物中的胰岛素抗性综合症的药物的用途, 其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂选自: 昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮和 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药或多形体。

更具体地说, 本发明提供了一种治疗具有胰岛素抗性综合症的患者的方法, 包括用有效量的选自以下的选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂治疗该患者: 昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶

基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

本发明还提供了选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂,尤其是昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮用于生产治疗或预防胰岛素抗性综合症的组合物的用途。

根据另一方面,本发明还提供了昔得那非或其药用可接受的盐或药用组合物用于治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史和以下症状中至少一种:血脂异常;高血压;高尿酸血症和/或痛风;促凝血状态;动脉粥样硬化;或躯干肥胖症的患者中的胰岛素抗性综合症的用途。

根据又一方面,本发明还提供了昔得那非或其药用可接受的盐或药用组合物用于治疗具有 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史和以下症状中一种或多种:血脂异常;高血压;或躯干肥胖症的患者中的胰岛素抗性综合症的用途。

根据又一方面,本发明还提供了昔得那非或其药用可接受的盐或药用组合物用于治疗具有 II 型糖尿病、或葡萄糖耐量降低(IGT)或具有糖尿病家族史和血脂异常和高血压和躯干肥胖症的患者中的胰岛素抗性综合症的用途。

本文中所用的优选的昔得那非的药用可接受的盐是昔得那非柠檬酸盐和昔得那非甲磺酸盐。

本文定义的 cGMP PDE5 抑制剂,尤其是有效和选择性 cGMP PDE5 抑制剂,最优选昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧

啉-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮另外可用于生产治疗或预防内皮机能障碍的组合物。

适用于本文用途的其它 V 型 PDE 抑制剂包括:

(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-六氢-2-甲基-6-(3, 4-亚甲基二氧基苯基)吡嗪并[2', 1':6, 1]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 4-二酮 (IC-351), 即公开的国际申请 W095/19978 中实施例 78 和 95 的化合物, 以及实施例 1、3、7 和 8 的化合物;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5, 1-f][1, 2, 4]三嗪-4-酮 (vardenafil), 也称之为 1-[[3-(3, 4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5, 1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪, 即公开的国际申请 W099/24433 的实施例 20、19、337 和 336 的化合物; 和

公开的国际申请 W093/07124 (EISAI) 的实施例 11 的化合物; 和 Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257 的化合物 3 和 14.

与本发明结合使用的其它类型的 cGMP PDE5 抑制剂包括: 4-溴-5-(吡啶基甲基氨基)-6-[3-(4-氯苯基)-丙氧基]-3(2H)吡嗪酮; 1-[4-[(1, 3-苯并二氧代-5-基甲基)氨基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-哌啶-羧酸、一钠盐; (+)-顺式-5, 6a, 7, 9, 9, 9a-六氢-2-[4-(三氟甲基)-苯基甲基-5-甲基-环戊-4, 5]咪唑并[2, 1-b]嘌呤-4(3H)酮; 普唑西林; 顺式-2-己基-5-甲基-3, 4, 5, 6a, 7, 8, 9, 9a-八氢环戊[4, 5]-咪唑并[2, 1-b]嘌呤-4-酮; 3-乙酰基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-羧酸盐; 3-乙酰基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-羧酸盐; 4-溴-5-(3-吡啶基甲基氨基)-6-(3-(4-氯苯基)丙氧基)-3-(2H)吡嗪酮; 1-甲基-5(5-吗啉乙酰基-2-正丙氧基苯基)-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并(4, 3-d)嘧啶-7-酮; 1-[4-[(1, 3-苯并二氧代-5-基甲基)氨基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-哌啶羧酸、一钠盐; Pharmaprojects 4516 号 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects 5051 号 (Bayer);

Pharmaprojects 5064 号 (Kyowa Hakko; 参见 WO 96/26940); Pharmaprojects 5069 号 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 和 E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 和 38-9456 (Bayer) 和 Sch-51866.

应理解的是, 上面公开的专利申请的内容, 特别是其中的权利要求书的治疗活性化合物的通式和例证化合物通过引用全文加入本文作为参考。

任何特定 cGMP PDE5 抑制剂的适应性可以使用文献方法通过评价其效力和选择性, 接着根据标准药用时间评价其毒性、吸收性、代谢、药动学等容易地确定。

优选这些 cGMP PDE5 抑制剂具有低于 100 毫微克分子 (优选低于 50 毫微克分子) 的抗 PDE5 酶的 IC_{50} 。

根据另一方面, 本发明提供了选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂或其药用组合物在制备用于治疗、减轻或预防治疗哺乳动物中 II 型糖尿病或 IGT 的药物的用途, 其中所述选择性 cGMP PDE5 抑制剂选自: 昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮和 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药或多形体。

更具体地说, 本发明提供了一种治疗具有 II 型糖尿病、IGT 或 IR 的患者的方法, 包括用有效量的选自以下的选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂治疗患者: 昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并

[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

根据另一方面，本发明还提供了选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂，尤其是昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮用于生产治疗或预防 II 型糖尿病、IGT 或 IR 的组合物的用途。

根据另一方面，本发明还提供了昔得那非或其药用可接受的盐或其药用组合物用于治疗 II 型糖尿病、IGT 或 IR 的用途。

cGMP PDE5 抑制剂的 IC_{50} 值可以使用本文后面的试验方法部分中的 PDE5 测定来确定。

优选用于本发明药用组合物的 cGMP PDE5 抑制剂对 PDE5 酶具有选择性。优选它们对 PDE5 的选择性比对 PDE3 的大 100，更优选大 300。更优选该 PDE5 具有比 PDE3 和 PDE4 大 100 的选择性，更优选大 300。

本领域技术人员可以容易地确定选择性比。PDE3 和 PDE4 酶的 IC_{50} 值可以使用确定的文献方法学测定，参见 S A Ballard 等，Journal of Urology, 1998, 第 159 卷，第 2164-2171 页并且如本文后面详述的。

根据另一方面，本发明提供了根据本文前面的任何方面或本文后面所述的、适用于口服给药的药用药物的用途，所述药物包括 IC_{50} 小于 100 毫微克分子并且选择性比 PDE3 大 100 的 PDE5 抑制剂。其中所述口服用途用于治疗胰岛素抗性综合症、或 II 型糖尿病或 IGT 或 IR，根据本文前面详述的本发明的任何方面，所述 PDE5 抑制剂优选是吡唑并嘧啶酮，更优选昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-

乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮和 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药或多形体,并且尤其是昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,并且特别是昔得那非。

其中所述口服给药 PDE5 抑制剂用于治疗胰岛素抗性; II 型糖尿病; 葡萄糖耐量降低(IGT); 血脂异常; 高尿酸血症和/或痛风; 或促凝血状态,并且所述 PDE5 抑制剂是吡唑并嘧啶酮,更优选是昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮和 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药或多形体,尤其是昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡

唑并[4,3-咪啉-7-酮，特别是昔得那非。

正如本文前面提出的，在具有胰岛素抗性综合症的患者中使用 cGMP 特异性 PDE5 抑制剂扩大 cGMP 信号将有助于使胰岛素葡萄糖吸收信号最佳化并改善胰岛素在关键组织的作用。通过使组织对胰岛素更敏感，本文也由此提出了将使 IRS 的临床参数改善。因此，根据另一方面，本发明还提供了一种改善胰岛素作用(治疗胰岛素抗性)的方法，其中所述方法包括治疗具有胰岛素抗性综合症的患者，它是用有效量的选择性吡唑并咪啉酮 cGMP PDE5 抑制剂(本文前面详述的)治疗具有胰岛素抗性的患者。

因此本发明还提供了一种治疗胰岛素抗性的方法，包括用有效量的选自以下的选择性吡唑并咪啉酮 cGMP PDE5 抑制剂治疗具有胰岛素抗性的患者：昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-咪啉-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]咪啉-7-酮或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

根据具有 IRS 的个体，本文前面详述的任何方法可以对由本文定义的 IRS 引起的一种或多种症状具有有益效果。因此根据另一方面，本发明还提供了一种治疗 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)；或血脂异常、或高尿酸血症、或促凝血状态的方法，其中所述方法包括用有效量的选择性吡唑并咪啉酮 cGMP PDE5 抑制剂(如本文前面详述的)治疗具有潜伏胰岛素抗性的方法。

因此本发明还提供了一种治疗 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低(IGT)；或血脂异常、或高尿酸血症、或促凝血状态的方法，包括用有效量的选自以下的选择性吡唑并咪啉酮 cGMP PDE5 抑制剂治疗患者：昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]咪啉-7-酮或 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]咪啉-7-酮或其药用可接受

的盐、溶剂化物、前药、多形体或药用组合物。

根据本发明含有基本核芯的用于治疗胰岛素抗性综合症的本文公开的选择性 cGMP PDE5 抑制剂化合物的药用可接受的盐例如是用无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸，用羧酸，或者用有机磺酸类形成的无毒酸加成盐。实例包括其 HCl、HBr、HI、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、蔗糖盐(saccharate)、延胡羧酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐。用于本发明的选择性 cGMP PDE5 抑制剂化合物也可以用碱提供药用可接受的金属盐，特别是无毒碱金属和碱土金属盐。实例包括钠、钾、铝、钙、镁、锌和二乙醇胺盐。对适宜药用盐的评价 Berge 等, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977。

适用于本文公开的本发明任何方面的 cGMP PDE5i 化合物、其药用可接受的盐和药用可接受的溶剂化物可以单独给药，但是在人治疗中通常以与根据所需的给药路径和标准药用实践选择的适宜的药用赋形剂、稀释剂或载体的混合物给药。

例如，适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物或其盐或溶剂化物可以如下形式经口、颊或舌下给药：片剂、胶囊(包括软胶囊)、多微粒、凝胶、薄膜、卵状小体、酞剂、溶液或悬液，可以含有风味剂或着色剂，用于即刻-、延迟-、改进-、持续-、双重-、控制-释放或脉动递送应用。这些化合物也可以经快速分散或快速溶解剂型或者高能分散体的形式或者作为包衣颗粒给药。适宜的药用制剂可以如所需为包衣或未包衣形式。

这种固体药用组合物，例如片剂可以含有赋形剂如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸和淀粉(优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)，崩解剂如淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐，和颗粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外可以含

有润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸、甘油二十二碳酸酯和滑石粉。

类似类型的固体组合物也可用作明胶胶囊或 HPMC 胶囊中的填料。这方面优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖或高分子量聚乙二醇。就含水悬液和/或酞剂而言，这些 cGMP PDE5i 化合物可以与各种甜味剂或风味剂、着色剂或染料、与乳化剂和/或悬浮剂以及与稀释剂如水、乙醇、丙二醇和甘油、及其组合混合。

改进释放和脉动释放剂型可以含有赋形剂如即刻释放剂型详述的那些以及起释放速度改进剂作用的其它赋形剂、包衣在设备主体上和/或包含在内的。释放速度改进剂包括，但决不限于，羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、聚氧乙烯、黄原胶、卡波姆、甲基丙烯酸铵共聚物、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、石蜡、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物及其混合物。改进释放和脉动释放剂型可以含有释放速度改进赋形剂中一种或其组合。释放速度改进赋形剂可以出现在剂型内，即基质内，和/或剂型上，即在表面或包衣上。

快速分散或溶解剂量制剂 (FDDF) 可以含有以下组分：阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、二抗血酸 (diascorbic acid)、丙烯酸乙酯、乙基纤维素、明胶、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、甲基丙烯酸甲酯、薄荷风味剂、聚乙二醇、熔融二氧化硅、二氧化硅、淀粉乙醇酸钠、硬脂酰基延胡羧酸钠、山梨糖醇、木糖醇。本文描述 FDDF 所用的术语分散或溶解取决于所用药物的溶解度，即药物为不溶性时可以制备快速分散剂型，当药物是可溶性时可以制备快速溶解剂型。

适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物也可以不经肠道给药，例如经肺内、静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、输尿管内、胸骨内、颅内、肌内或皮下，或者它们可以通过输注或无针技术给药。就这种非肠道给药而言，它们最好以无菌水溶液的形式使用，这种水溶液可以含有其它物质，例如足够的盐或葡萄糖从而使溶液与血液等

渗。如果需要的话，该水溶液应适宜地加以缓冲(优选至 pH 为 3-9)。通过本领域技术人员公知的标准制药技术可以容易地实现在无菌条件下制备适宜的非肠道制剂。

就向患者经口和非肠道给药而言，本文公开的本发明任何方面使用的选择性 cGMP PDE5 抑制剂化合物或其盐或溶剂化物的日剂量水平通常是 5-500 mg (以单剂量或分开剂量)。就治疗胰岛素抗性综合症而言，该剂量可以经单剂量、分开日剂量、多个日剂量、急性剂量、特定时期的连续(慢性)日剂量，它们可以是 1-5 天或者 5 天以上，例如高达 10 天或更长。另外胰岛素抗性综合症的治疗可能受连续给药的影响，例如经控制释放剂型，其中这些连续剂型可以天为基础持续许多天给药，或者其中这些连续剂量可以经缓慢释放制剂进行，每次给药持续 1 天以上。就慢性症状而言可以经连续日剂量或经重复规则给药控制或持续释放制剂等进行。所有这些治疗形式的参考同样可以用于本文所述的本发明其它方面，例如就 II 型糖尿病、IGT 或胰岛素抗性的治疗而言。

因此，就每次给药一个或两个或多个而言，例如适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物或其盐或溶剂化物的片剂或胶囊可以含有 5 mg-250 mg 的活性化合物，视情况而定。无论如何医师将确定最适宜任何单个患者的实际剂量，并且它将随年龄、体重和特定患者的反应变化。上面剂量是列举的平均情况。当然，存在或高或低的剂量范围是较好的个别情况，这种情况也在本发明的范围内。

实例片剂

一般说来片剂典型地可以含有约 0.01 mg-500mg 用于本发明的选择性 cGMP PDE5 抑制剂化合物(或其盐)，同时片剂填充重量可以是 50mg-1000mg。描述的实例制剂是 10mg 片剂：

制剂 1

<u>组分</u>	<u>%w/w</u>
昔得那非柠檬酸盐	10.000*
乳糖	64.125

淀粉	21.375
交联羧甲纤维素钠	3.000
硬脂酸镁	1.500

* 该量典型地根据药物活性进行调整。

制剂 2

使用以下组分制备片剂:

	<u>量 (mg/片剂)</u>
昔得那非	250
微晶纤维素	400
熔融二氧化硅	10
硬脂酸	5
合计	665mg

将这些组分混合并压制形成每个重 665mg 的片剂。

制剂 3

可以如下制备静脉内制剂:

昔得那非	100mg
等渗生理盐水	1,000ml

适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物也可以经鼻内或者通过吸入给药并且方便地以干粉吸入物的形式递送或者从加压容器、泵、喷雾或雾化器用适宜的推进剂, 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟链烷如 1,1,1,2-四氟乙烷 (HFA 134A[商标] 或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷 (HFA 227EA[商标]))、二氧化碳或其它适宜气体气溶胶喷雾呈递。当为加压气溶胶时, 通过提供一释放计量的阀可以确定该剂量单位。该加压容器、泵、喷雾或雾化器可以含有该活

性化合物的溶液或悬液，例如使用乙醇和推进剂的混合物作为溶剂，另外可以含有润滑剂，例如脱水山梨糖醇三油酸酯。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如用明胶制备的)可以经过配制含有本发明化合物和适宜的粉末基料如乳糖或淀粉的粉末混合物。

气溶胶或干粉制品优选经配制以便每一计量剂量或“喷”含有 1-50 mg 释放给患者的本发明化合物。气溶胶的全天剂量将是在 1-50 mg 的范围内，它可以单一剂量给药，或者更经常在全天以分开剂量给药。

适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物也可以经过配制通过雾化器释放。用于雾化器设备的制剂可以含有例如作为加溶剂、乳化剂或悬浮剂的以下组分：水、乙醇、甘油、丙二醇、低分子量聚乙二醇类、氯化钠、碳氟化合物、聚乙二醇醚类、脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸。

或者，适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物或其盐或溶剂化物可以栓剂或子宫托的形式给药，或者它们可以凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、膏剂、软膏或撒粉的形式局部地涂敷。适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物或其盐或溶剂化物也可以经皮肤或透皮给药，例如使用皮肤贴剂。它们也可以通过肺或直肠路径给药。

这些化合物也可以通过眼路径给药。就眼科用途而言，这些化合物可以配制成等渗、pH 经过调整的、无菌盐水的微粉化悬液，或者优选配制成等渗、pH 经过调整的、无菌盐水的溶液，任选与防腐剂如氯化苄基烷镧混合。或者可以将它们配制到软膏如矿脂中。

就局部涂敷到皮肤上而言，适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物或其盐或溶剂化物可以配制成含有该活性化合物的适宜软膏，这些化合物悬浮或溶解在例如具有以下一种或多种的混合物中：矿物油、液体矿脂、白色矿脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，它们可以配制成适宜洗剂或膏剂，例如悬浮或溶于具有以下一种或多种的混合物中：矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨酯 60、鲸蜡基酯蜡、cetearyl 醇、2-辛基

十二烷醇、苯甲醇和水。

适用于本发明的 cGMP PDE5i 化合物也可以与环糊精混合使用。已知环糊精可以与药物分子形成包含和不包含复合物。药物-环糊精复合物的形成可以改善药物分子的溶解性、溶解速度、生物可利用率和/或稳定性。药物-环糊精复合物是对大多数剂型和给药途径有用的。作为与药物的直接复合的一种替换形式，可以将环糊精作为辅助添加剂使用，例如作为载体、稀释剂或加溶剂。最常用 α -、 β -和 γ -环糊精并且适宜的实例描述在 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518 和 WO-A98/55148。

通常，在人内，口服给药是优选路径，是最方便的。当接受者患吞咽障碍或者口服之后药物吸收下降的情况下，药物可以经非肠道、舌下或颊给药。

就兽医用而言，化合物、或其兽用可接受的盐、或其兽用可接受的溶剂化物或前药，根据正常兽用实践以兽医的可接受的制品给药，并且兽用医师将决定最适宜特定动物给药的剂量方案和路径。

因此，例如根据本发明使用的选择性 cGMP PDE5 抑制剂化合物或其盐或溶剂化物的片剂或胶囊可以含有一次、两次或多次给药每次适宜地 5 mg-250 mg 的活性化合物。任何情况下医师将决定最适宜个别患者的实际剂量并且将随年龄、体重和特定患者的反应而变化。上面的剂量是平均情况的举例。当然，个别情况可以较高或较低是有利的，并且这些都在本发明的范围内。

应理解本文所有参考涉及的治疗包括治愈、减轻和预防治疗并包括急性治疗(根据需要服用)和慢性治疗(即长期连续的治疗)。

本发明另外包括用本文定义的 cGMP PDE5 抑制剂化合物与一种或多种如下的附加药用活性剂的组合治疗胰岛素抗性综合症：

1) 一种或多种天然存在或合成的前列腺素或其酯。适用于本文的前列腺素包括如下化合物：前列地尔、前列腺素 E₁、前列腺素 E₀、13,14-二氢前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、甲哌双喘通、天然、合成和半合成的前列腺素及其衍生物，包括 WO-00033825 和/或 2000 年 3 月

14 日授权的 US 6,037,346 中所述的那些(通过引用都加入本文)、PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁ α、19-羟基 PGA₁、19-羟基-PGB₁、PGE₂、PGB₂、19-羟基-PGA₂、19-羟基-PGB₂、PGE₃α、甲基前列腺素地诺前列素、氨丁三醇、地诺前列酮、脂前列素(lipoprost)、吉美前列素、甲烯前列素、磺前列酮、噻前列素和莫西赛利;和/或

2) 一种或多种α-肾上腺素能受体拮抗剂化合物、α-阻滞剂。适用于本文的化合物包括:1998年6月14日公开的PCT申请W099/30697中所述的α-肾上腺素能受体阻滞剂。将涉及α-肾上腺素能受体的公开物加入本文作为参考并包括,选择性α₁-肾上腺素受体或α₂-肾上腺素受体阻滞剂和非选择性肾上腺素受体阻滞剂,适宜的α₁-肾上腺素受体阻滞剂包括:酚妥拉明、酚妥拉明甲磺酸盐、曲唑酮、醛酶质、吲哚拉明、萘哌地尔、坦洛新、达哌唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依法克生、育亨宾(α₂-阻滞剂)、萝芙藤碱类、瑞考达替(Recordati)15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪和哌唑嗪;公开于US 6,037,346 [2000年3月14日]的α₂-阻滞剂、地苯那明、妥拉唑林、曲马唑嗪和地苯那明;如下美国专利中所述的α-肾上腺素能受体:4,188,390;4,026,894;3,511,836;4,315,007;3,527,761;3,997,666;2,503,059;4,703,063;3,381,009;4,252,721和2,599,000,将它们每一个通过引用加入本文;α₂-肾上腺素受体阻滞剂包括:可乐定、罂粟碱、罂粟碱盐酸盐,任选有强心剂如吡可明(pirxamine)存在;和/或

3) 一种或多种NO-供体(NO-激动剂)化合物。适用于本文的NO-供体化合物包括有机硝酸盐,例如单-、二或三-硝酸盐或有机硝酸酯类,包括甘油三硝酸酯(也称之为硝酸甘油)、异山梨醇5-单硝酸酯、异山梨醇二硝酸酯、季戊四醇四硝酸酯、赤藓醇四硝酸酯、硝普钠(SNP)、3-吗啉sydnimine吗多明、S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP)、S-亚硝基-N-谷光甘肽(SNO-GLU)、N-羟基-L-精氨酸、戊基硝酸酯、林西多明、林西多明盐酸盐(SIN-1)、S-亚硝基-N-半胱氨

酸、二油酸二氮烯鎓(NONOates)、1,5-戊烷二硝酸酯、L-精氨酸、人参、枣果实、吗多明、Re-2047、如公开的 PCT 申请 WO 0012075 中所述的亚硝基化 maxisylyte 衍生物如 NMI-678-11 和 NMI-937; 和/或

4) 一种或多种钾通道开放剂或调节剂。用于本文的适宜钾通道开口剂/调节剂包括尼可地尔、色满卡林、左克罗卡林、lemakalim、吡那地尔、cliazoxide、米诺地尔、charybdotoxin、格列本脲、4-氨基(amini)吡啶、BaCl₂; 和/或

5) 一种或多种多巴胺能试剂, 优选阿朴吗啡或选择性 D2、D3 或 D2/D3 激动剂, 例如普拉克索和罗匹尼罗(如 WO-0023056 中要求保护的)、L-多巴或卡比多巴、PNU95666 (如 WO-0040226 中要求保护的); 和/或

6) 一种或多种血管舒张药。适用于本文的血管舒张药包括尼莫地平、吡那地尔、环扁桃酯、异克舒令、氯丙嗪、氟哌丁苯、Rec 15/2739、曲唑酮, 和/或

7) 一种或多种凝血噁烷 A2 激动剂; 和/或

8) 一种或多种麦角生物碱; 适宜的麦角生物碱描述在 2000 年 3 月 14 日授权的美国专利 6,037,346 并包括乙酰二氢麦角胺、溴麦角林、溴麦角脲、氟麦角林、地麦角脲、地舒勒近、马来酸麦角新碱、酒石酸麦角胺、乙舒麦角、麦角脲、麦角酸二乙胺、美舒麦角、麦角甲麦角林、甲基麦角胺、麦角溴烟酯、培高利特、普罗麦角、丙麦角脲、特麦角脲; 和/或

9) 一种或多种调节尿钠排泄因子, 特别是心房尿钠排泄因子的作用的化合物(还称之为心房尿钠排泄肽)、B 型和 C 型尿钠排泄因子如中性内肽酶的抑制剂; 和/或

10) 一种或多种血管紧张素受体拮抗剂如洛沙坦; 和/或

11) 一种或多种 NO-合成酶的底物, 例如 L-精氨酸; 和/或

12) 一种或多种钙通道阻滞剂如氨氯地平; 和/或

13) 一种或多种内皮素受体的拮抗剂和抑制剂或内皮素转化酶; 和/或

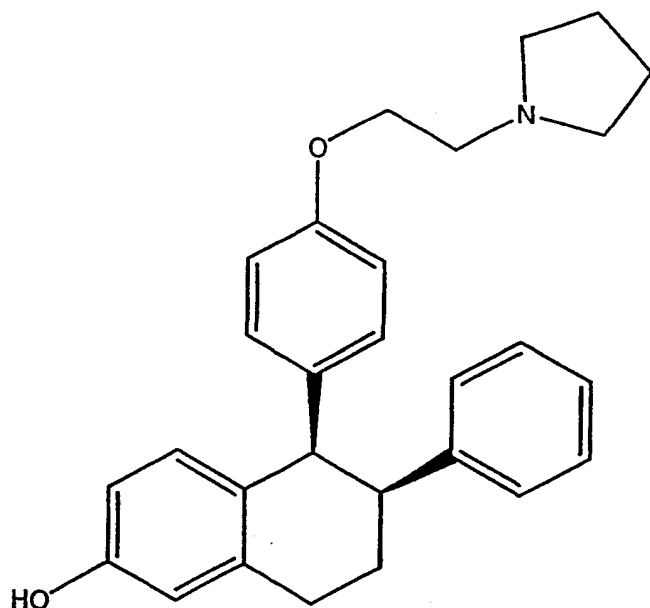
14) 一种或多种胆固醇降低剂如抑制素(例如阿伐他汀/Lipitor-商标)和 fibrate; 和/或

15) 一种或多种抗血小板和抗血栓形成剂, 例如 tPA、uPA、华法林、水蛭素和其它凝血酶抑制剂、肝素、凝血致活酶激活因子抑制剂; 和/或

16) 一种或多种胰岛素灵敏剂如瑞珠林(Rezulin)、阿万地(Avandia)或阿克托(Actos)和低血糖药例如, 但不限于, 格列吡嗪(磺脲类)、甲福明、阿卡波糖; 和/或

17) 一种或多种乙酰胆碱酯酶抑制剂如 donezipil; 和/或

18) 一种或多种雌激素受体调节剂和/或雌激素激动剂和/或雌激素拮抗剂, 优选雷洛昔芬或 lasofoxifene、(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-醇及其药用可接受的盐(下面的化合物 A), 其制备详述于 WO 96/21656.



Compound A

23) 一种或多种的其它 PDE 抑制剂, 更优选 PDE 2、4、7 或 8 抑制剂, 优选 PDE2 抑制剂, 所述抑制剂优选具有低于 100nM 的相对各自酶的 IC_{50} ; 和/或

24) 一种或多种的 NPY(神经肽 Y)抑制剂, 更具体地说 NPY1 或 NPY5 抑制剂, 优选 NPY1 抑制剂, 优选所述的 NPY 抑制剂(包括 NPY

Y1 和 NPY Y5) 具有低于 100nM 的 IC_{50} , 更优选低于 50nM, 适宜的 NPY, 尤其是 NPY1 抑制剂化合物描述在 EP-A-1097718; 和/或

25) 一种或多种血管活性肠肽 (VIP)、VIP 模拟物, 更具体地说由一种或多种的 VIP 受体子类型 VPAC1、VPAC 或 PACAP 介导的(脑垂体腺苷酸环化酶活化肽)、一种或多种 VIP 受体激动剂或 VIP 类似物(例如 Ro-125-1553)或 VIP 片段, 一种或多种的 α -肾上腺素受体拮抗剂与 VIP 组合(例如 Invicorp、Aviptadil); 和/或

26) 一种或多种的黑素皮质素 (melanocortin) 受体激动剂或调节剂或黑素皮质素强化因子, 例如 melanotan 11、PT-14、PT-141 或 WO-09964002、WO-00074679、WO-09955679、WO-00105401、WO-00058361、WO-00114879、WO-00113112、WO-09954358 中要求保护的化合物, 和/或

27) 一种或多种的血清素受体激动剂、拮抗剂或调节剂, 尤其是 5HT1A 的激动剂、拮抗剂或调节剂(包括 VML 670)、5HT2A、5HT2C、5HT3 和/或 5HT6 受体, 包括 WO09902159、WO-00002550 和/或 WO-00028993 中所述的那些; 和/或

28) 一种或多种的睾酮替代剂(掺合的 (inc) 脱氢雄甾二酮)、睾酮(Tostrelle)、二氢睾酮或睾酮植入物; 和/或

29) 一种或多种的雌激素、雌激素和甲羟孕酮或乙酸甲羟孕酮 (MPA) (即作为一组合)、或雌激素和甲基睾酮激素代替治疗剂(例如 HRT, 特别是 Premarin、Cenestin、Oestrofeminal、Equin、Estrace、Estrofem、Elleste Solo、Estring、Eastraderm TTS、Eastraderm Matrix、Dermestril、Premphase、Preempro、Prempak、Premique、Estratest、Estratest HS、替勃龙); 和/或

30) 一种或多种的肾上腺素、多巴胺和/或血清素的转运蛋白的调节剂, 例如安非他酮、GW-320659

31) 一种或多种的嘌呤能受体激动剂和/或调节剂; 和/或

32) 一种或多种的神经激肽 (NK) 受体拮抗剂, 包括 WO-09964008 中所述的那些; 和/或

33) 一种或多种的鸦片样物质受体激动剂、拮抗剂或调节剂，优选 ORL-1 受体的激动剂和/或；

34) 一种或多种的催产素/后叶加压素受体的激动剂或调节剂，优选选择性催产素激动剂或调节剂；和/或

35) 一种或多种的大麻素受体的调节剂。

36) 一种或多种的 CNS 活性剂；和/或

37) 一种或多种的抑制血管紧张素转化酶的化合物如依那普利 (enapril)、和一种或多种的血管紧张素转化酶和中性内肽酶的组抑制剂如 omapatrilat；和/或

38) L-多巴或卡比多巴；和/或

39) 一种或多种的甾族或非甾族消炎剂；和/或

40) 一种或多种的蛋白激酶 C- β 抑制剂如 LY333531；和/或

41) 一种或多种的 AMP-激活蛋白激酶的激活剂如 5-氨基-4-咪唑氨甲酰核糖核苷；和/或

42) 胰岛素；和/或

43) 体重减轻剂如西布曲明或奥利司他；和/或

44) 一种或多种的二肽基肽酶 IV 抑制剂如 NVP DPP728 或 P32/98；和/或

45) 一种或多种的胰高血糖素拮抗剂如 NNC25-2504

46) 一种或多种的抑制 PTP1B 的试剂如 PTP112；和/或

47) 一种或多种的使用反义技术降低 PTP1B 水平的药剂；和/或

48) 一种或多种的糖原合成酶激酶-3 抑制剂如 Chir98014；和/或

49) 一种或多种的 GLP-1 激动剂如 GLP1、NN-2211 或 exendin 4；和/或

50) 一种或多种的 PPAR- γ 激动剂如瑞珠林、阿万地、阿克托或 CS011；和/或

51) 一种或多种的 PPAR- α 激动剂如非诺贝特；和/或

52) 一种或多种的双重的 PPAR- α /PPAR- γ 激动剂如法格列他扎

(farglitazar)、罗斯格列他松(rosiglitazone)、吡格列酮、GW1929、DRF2725、AZ242或KRP 297;和/或

53) 一种或多种的山梨糖醇脱氢酶抑制剂如CP-470711;和/或

54) 一种或多种的醛糖还原酶抑制剂如唑泊司他、折那司他或fidarestat.

55) 一种或多种的生长激素制品或生长激素促分泌剂;和/或

56) 一种或多种的NEP抑制剂,优选其中所述的NEP是EC 3.4.24.11,更优选其中所述的NEP抑制剂是一种EC 3.4.24.11的选择性抑制剂,更优选选择性NEP抑制剂是一种EC 3.4.24.11的选择性抑制剂,它具有低于100nM的 IC_{50} (例如ompatrilat、sapatrilat),适宜的NEP抑制剂化合物描述在EP-A-1097719和/或;

根据另一方面,本发明包括用cGMP PDE5抑制剂化合物与一种或多种的其它药用活性剂治疗II型糖尿病或IGT或IR,其中所述其它试剂包括一种或多种的本文上面定义的(1)-(56)中的药剂,所述cGMP PDE5抑制剂化合物是吡唑并嘧啶酮,更优选昔得那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-均三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药用可接受的盐、溶剂化物、前药或多形体,并且特别是昔得那非、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并

[4, 3-d]嘧啶-7-酮, 特别是昔得那非。

根据本文所述的本发明任何方面的使用的优选组合包括 cGMP PDE5i, 特别是昔得那非与一种或多种的选自本文上面详述的(16)、(40)、(41)、(42)、(43)、(50)、(51)、(52)、(53)或(54)的其它药剂的组合。

药动学

生物可利用率

优选, 用于本发明的 PDE5 抑制剂化合物(和组合物)可经口服生物利用。口服生物可利用率是指到达全身循环的经口给药的比例。决定药物的口服生物可利用率的因素是溶解性、膜渗透性和代谢稳定性。典型地, 使用首先在体外, 然后在体内技术的筛选级联测定经口生物可利用率。

溶解作用, 药物通过胃肠道(GIT)的含水内含物的增溶作用, 可以在模仿 GIT 的适当 pH 下在体外溶解性试验中预测。优选本发明使用的 PDE5 抑制剂化合物具有 50 mcg/ml 的最小溶解度。溶解度可以通过本领域已知的标准步骤测定, 如 Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3-25, 1997 中所述的。

膜渗透性是指化合物通过 GIT 的细胞的能力。亲油性是评定此的关键性能并使用有机溶剂和缓冲剂通过体外 Log D_{7.4} 测定定义。优选本发明的化合物具有-2 至+4, 更优选-1 至+3 的 Log D_{7.4}。该 log D 可以通过本领域已知的标准步骤如 J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42:144 中所述的测定。

基本上加入细胞单层试验如 Caco-2 评定有回流转运蛋白如 p-糖蛋白的情况下的有用的膜渗透性, 所谓的 Caco-2 通量。优选本发明使用的化合物具有大于 $2 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$, 更优选大于 $5 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$ 的 Caco-2 通量。该 Caco-2 通量值可以通过本领域已知的标准步骤如 J. Pharm. Sci, 1990, 79, 595-600 中所述的来测定。

代谢稳定性代表了在吸收过程中 GIT 或肝代谢化合物的能力: 首

过效应。试验体系如微粒体、肝细胞等决定了代谢倾向。优选这些实施中的化合物显示在该测定体系中代谢稳定性低于 0.5, 这与肝萃取一致。测定体系的实例和数据处理描述在 Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36-44、Drug Met. Disp., 2000, 28, 1518-1523 中。

由于上面方法的相互作用, 因此药物在人体经口生物可利用的进一步支持可通过动物的体内试验获得。在这些研究中通过口服单独或以混合物给药该化合物测定绝对生物可利用率。就绝对测定(%吸收的)而言, 也使用静脉内路径。在动物中经口生物可利用率的评价的实例可以在 Drug Met. Disp., 2001, 29, 82-87; J. Med Chem, 1997, 40, 827-829、Drug Met. Disp., 1999, 27, 221-226. 和 J. Pharm. Sci 79, 7, p595-600 (1990) 中所述的以及 Pharm. Res. vol 14, no. 6 (1997) 中找到。

PDE5 抑制剂-试验方法

磷酸二酯酶(PDE)抑制活性

适用于本发明的优选的 PDE 化合物是有效和选择性 cGMP PDE5 抑制剂。抗环鸟苷 3', 5'-一磷酸酯(cGMP)和环腺苷 3', 5'-一磷酸酯(cAMP)磷酸二酯酶的体外 PDE 抑制活性可以通过测定其 IC₅₀ 值确定(酶活性抑制 50%所需的化合物的浓度)。

所需 PDE 酶可以从各种源, 包括人阴茎海绵体、人和兔血小板、人心室、人骨骼肌和牛视网膜中分离, 主要通过 W. J. Thompson 和 M. M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311) 的方法。具体地说, cGMP-特异性 PDE (PDE5) 和 cGMP-抑制性 cAMP PDE (PDE3) 可以从人阴茎海绵体组织、人血小板或兔血小板中获得; cGMP-刺激性 PDE (PDE2) 可从人阴茎海绵体获得; 钙/钙调蛋白(Ca/CAM)-依赖性 PDE (PDE1) 可从人心室获得; cAMP-特异性 PDE (PDE4) 可从人骨骼肌获得; 并且光受体 PDE (PDE6) 可从牛视网膜中获得。磷酸二酯酶 7-11 可由转染成 SF9 细胞的全长人重组克隆产生。

或者可以使用 W. J. Thompson 等(Biochem., 1979, 18, 5228)的改进的“批”法或者可以使用 Amersham plc 以产品编号 TRKQ7090/7100 所述的方案的改进直接测定 AMP/GMP 的闪烁近似测定进行测定。总而言之, 通过在有不同的抑制剂浓度和低底物的情况下(在浓度约 $1/3 K_m$ 下 cGMP 或 cAMP 以 3:1 未标记与 [^3H]-标记之比)以便 $IC_{50} \approx K_i$, 测定固定量的酶来调查 PDE 抑制剂的效果。用测定缓冲液[20 mM Tris-HCl pH 7.4, 5 mM MgCl_2 , 1 mg/ml 牛血清白蛋白]将最终测定容积补充至 100 μl 。反应用酶引发, 于 30 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 30-60 分钟得到 <30% 底物转化并用 50 μl 硅酸钪 SPA 珠(对 PDE 9 和 11 含 3 mM 的各自未标记的环核苷酸)终止。将平皿再次密封并摇动 20 分钟, 之后在暗处使这些珠沉淀 30 分钟, 然后在 TopCount 平皿计数器(Packard, Meriden, CT)上计数。将放射性单位转化为未抑制对照(100%)的 % 活性, 相对抑制剂浓度绘图并使用“Fit Curve” Microsoft Excel extension 获得抑制剂 IC_{50} 值。

机能活性

这可以在体外通过测定本发明的化合物增强预收缩兔阴茎海绵体组织条的硝普酸钠诱导松弛的能力来测定, 如 S. A. Ballard 等(Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), abstract 153P)中所述。

体内活性

使用以 Trigo-Rocha 等(Neurorol. 和 Urodyn., 1994, 13, 71)所述的方法为基础, 在麻醉狗内测定在静脉注射给药之后化合物增强腔内注射硝普酸钠诱导的阴茎海绵体内压力升高的能力来筛选化合物。

特定选择性 PDE5 抑制剂对动物的胰岛素抗性综合症的影响-对 *ob/ob* 小鼠内血浆葡萄糖和血清甘油三酸酯水平的影响

生物学数据

试验方案

测定化合物:

将待测的选择性 PDE5 抑制剂化合物溶于 10% DMSO/0.1% 多聚醇并使用鼠口腔饲喂针 (20 gauge, Popper & Sons, Inc., New Hyde Park, NY) 经口管饲法计量。每一计量给药 4 ml/kg 体重的体积。在 1-50 mg/kg 剂量范围内测定化合物。或者, 该测定选择性 PDE5 抑制剂化合物在饮用水中给药并发现血浆葡萄糖和甘油三酸酯降低与相同化合物当通过口管饲法给药时观察到的降低类似。

试验动物:

在这些研究中使用从 Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME) 获得的 6-10 周龄的雄性 *ob/ob* 小鼠。每个笼中放 5 只小鼠并使 D11 小鼠自由摄取食物 (Purina, Brentwood, MO) 和水。

试验方案

在开始研究之前使小鼠适应 Pfizer 动物设备 1 周。在第 1 天, 获得眼眶后血样并如本文后面所述测定血浆葡萄糖。然后将小鼠分成 5 个组, 以便每一组的平均血浆葡萄糖浓度没有差别。在第 1 天, 在下午用载体或仅待测选择性 PDE5 抑制剂给予小鼠。接着, 在第 2-4 天每天 2 次在早上和下午给予小鼠。在第 5 天, 小鼠接受上午剂量并在 3 小时之后放血制备血浆, 用于如下所述的葡萄糖和甘油三酸酯分析。或者, 待测选择性 PDE5 抑制剂化合物在饮用水中在第 1 天的下午开始给药并连续至第 5 天, 然后将小鼠放血制备如下所述葡萄糖和甘油三酸酯分析用的血浆。在第 5 天按照如下所述的眼眶后静脉窦放血收集最终血浆样品。在研究的第 1 天和第 5 天测定体重, 并评价这 5 天的食品消耗。

最终放血和组织收集:

在研究最后一天的早上在上午约 8 点钟向小鼠给予试验组合物或

载体。给药 3 小时之后，经眼眶后静脉窦获得 25 μL 血液并将其加入到 100 μL 的 0.025 %肝素化生理盐水的 Denville 科学微管中。这些管以最高设置在 Beckman Microfuge 12 中旋转 2 分钟。收集血浆用于测定血浆葡萄糖和甘油三酸酯。然后通过断头将这些小鼠处死并用肝素锂将约 1 ml 血液收集到 Becton-Dickinson Microtainer 商标血浆收集管中。这些管在 Beckman Microfuge 12 中以最大设置旋转 5 分钟。将血浆收集到 1.5 ml Eppendorf 管中并液氮中快速冷冻。将血浆样品贮藏于 -80°C 下直到分析。

代谢物和激素分析:

使用 Alcyon 临床化学分析仪 (Abbott 实验室, Abbott Park, IL) 用 Abbott 供应的试剂盒测定血浆葡萄糖和甘油三酸酯。使用 Amersham (Piscataway, NJ) 的 Biotrak 酶免疫试验系统测定血浆 cGMP。通过类似技术可以由 ALPCO (Uppsala, Sweden) 的 Mercodia ELISA 胰岛素试剂盒评价血浆胰岛素。所有试验都是根据厂商提供的指南进行的。

统计分析:

通过 Student's 的 t-检验对药物治疗和适宜的载体之间进行比较。

结果(总结):

根据本文前面所述的生物学试验方法证明了选择性 PDE5 抑制剂降低了 ob/ob 小鼠产生的血浆葡萄糖和血清甘油三酸酯的水平。

结果

表 1 描述了在 5 天时间内用选择性 PDE5 抑制剂化合物观察到的血浆葡萄糖水平的变化。

- 选择性 PDE5 化合物 A: 3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
- 选择性 PDE5 化合物 B: 5-(2-乙氧基-5-吗啉乙酰基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

表 1

	血浆葡萄糖浓度的变化(mg/dl)
载体	-9±22
PDE5 A - 10 mg/kg	-115±34*
PDE5 A - 50 mg/kg	-105±25*
PDE5 B - 25 mg/kg	-97±32*

表 1 的数据是以平均值±平均值的标准误差表示的。这些数字反映了血浆葡萄糖水平的绝对降低。与载体对照的显著差异以 * $p < 0.05$ 指示。

表 2 描述了用待测选择性 PDE5 抑制剂化合物 A 和 B 观察的 ob/ob 小鼠中血浆 cGMP 和血浆甘油三酸酯水平的变化。

表 2

	血浆 cGMP 水平(mg/dl)	血浆甘油三酸酯水平(mg/dl)
载体	9.8±0.5	178±16
PDE5 A - 10 mg/kg	48.3±19.0 [^]	163±10
PDE5 B - 25 mg/kg	30.7±3.3**	143±7 [^]

表 2 中的数据是以平均值±平均值的标准误差表示的。与载体对照的显著差异以 $\hat{p} < 0.1$ 、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 指示。

表 3 描述了在 5 天时间内用饮用水给予小鼠选择性 PDE5 抑制剂化合物观察到的血浆葡萄糖水平的降低。

选择性 PDE5 化合物 C: 昔得那非

表 3

	血浆葡萄糖浓度的变化 (mg/dl)
载体	25±25
PDE 5 C-9 mg/kg	-27±34
PDE5 C -22 mg/kg	-15±27
PDE 5 C-45 mg/kg	-36±22 $\hat{}$

表 3 中的数据是以平均值±平均值的标准误差表示的。该表中的正值反应血浆葡萄糖水平降低。与载体对照的显著差异以 $\hat{p} < 0.1$ 指示。

表 4 描述了用饮用水给予小鼠测定选择性 PDE5 抑制剂化合物 C 治疗的 ob/ob 小鼠中甘油三酸酯水平。

表 4

	血浆甘油三酸酯水平 (mg/dl)
载体	204±13
PDE5 C-9 mg/kg	163±14*
PDE5 C-22 mg/kg	212±20
PDE5 C-45 mg/kg	151±10**

表 4 中的数据是以平均值±平均值的标准误差表示的。与载体对照的显著差异以*p < 0.05、**p < 0.01 指示。

总之，这些在高血糖、胰岛素抗性 ob/ob 小鼠中的试验结果暗示选择性 PDE5 抑制作用改善了因 IRS 引起的代谢参数。

而且这些结果暗示用选择性 PDE5 抑制剂治疗可以使血浆葡萄糖浓度降低。正如本文前面详述的，血浆葡萄糖浓度的降低与为 IRS 的临床参数的胰岛素抗性的改善一致，并且正如本文前面进一步详述的，在患 II 型糖尿病的患者中这些改善将证实例如血红蛋白 A1c 的改善。

这些结果也暗示了用选择性 PDE5 抑制剂的治疗可以使血清脂质水平改善。正如本文前面详述的，血清脂质水平的改善(例如甘油三酸酯水平)与为 IRS 的临床参数的胰岛素抗性的改善一致。这种改善，在患 IRS 的患者(正如本文定义的)中将证实例如血脂异常(高甘油三酸酯血)的改善。

胰高血糖、胰岛素抗性 ob/ob 小鼠中的这些结果还暗示连续用选择性 PDE5 抑制剂治疗可以在 5 天或更少时间内改善因 IRS 引起的代谢参数。

临床试验数据 1

在用昔得那非的 28 天临床试验中，在从非糖尿病患者给药之前和结束时获得血清甘油三酸酯水平。在该研究中包括的剂量是 10mg、25mg 和 50gm 的昔得那非或安慰剂，每天给药 1 次。这些患者患有本文前面定义的危险因子定义的胰岛素抗性综合症。数据呈现在下表 5 和 6 中从而描述患者患胰岛素抗性综合症的证据。

表 5 描述了研究的患者中 IRS 组分的细分。

冠状动脉疾病(CAD)/缺血性心脏病(IHD)是患有胰岛素抗性综合症的患者中的一种临床结果。为此 CAD/IHD 的存在呈现了支持在仅患有一种定义的危险因子的患者中胰岛素抗性综合症的存在。

表 5

IRS 组分	安慰剂	昔得那非	合计
血脂异常(高甘油三酸酯血症)	40	74	114
肥胖(BMI>26)	26	47	73
高血压	10	12	22
冠状动脉疾病(h/o 咽痛、心率不齐、MI, 即动脉粥样硬化)	8	5	13
高尿酸血症	0	2	02

BMI-体质指数

表 6 描述了在患者组内 IRS 组分的数量的总和。

表 6

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

T=升高的甘油三酸酯(血脂异常), O=肥胖, H=高血压, I=CAD/IHD, U=高尿酸血症

最初数据呈现在下面, 它证实了用昔得那非治疗降低了血清甘油三酸酯水平。对 10、25 和 50mg 昔得那非组分别观察到血清甘油三酸酯水平(以 mg/dl 计)降低 100.3、67.3 和 23.9, 而在安慰剂组中降低 19.9mg/dl。这上面用昔得那非治疗从基线值(mg/dl) 255、213 和

191 分别降低约 40%、31%和 12%，而对安慰剂而言从基线 185mg/dl 降低 10.7%。

在昔得那非组中观察到的血清甘油三酸酯的降低与安慰剂相比统计学上差异显著($p=0.0457$)。在 HDL 中也看到趋势($p=0.0539$)。在具有许多 IRS 特征的非糖尿病患者中，这些变化与胰岛素抗性综合症的改善一致。

而且这些结果与具有 IRS 的许多特征的非糖尿病患者当用昔得那非治疗时的一致。因此根据另一方面，本发明还包括用选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂(如上所述)治疗胰岛素抗性。

临床试验数据 2

在门诊病人、多中心研究中对患糖尿病的成年患者用柠檬酸昔得那非慢性治疗。患者一直服用几种不同的降糖药(包括,但不限于,甲福明、胰岛素或磺酰脲类)或者仅用膳食治疗。在治疗之前和研究结束时测定糖基化血红蛋白(HbA1C)。糖基化血红蛋白(HbA1c)是慢性葡萄糖控制的识别手段。在本研究在患有 II 型糖尿病的所述患者中当用柠檬酸昔得那非(Viagra™)治疗时观察到葡萄糖控制显著改善。在整个患者组中一致地观察到这些显著改善,而不管其背景治疗如何。

这些结果与用昔得那非治疗时成年患者中 IRS 的改善一致。而且这些结果与患 II 型糖尿病的患者中当用昔得那非治疗时的葡萄糖控制一致。因此本发明提供了一种治疗 II 型糖尿病的方法,包括用选择性吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂(如本文前面定义的),特别是昔得那非治疗需要这种治疗的患者。特别是所述治疗通过口服进行。

临床试验 2 的结果支持本文前面定义的选择性 cGMP PDE5 抑制剂,特别是昔得那非用于治疗 IGT 的用途。

另外这些结果与成年患者用昔得那非和降糖药的组合治疗时的 IRS 的改善一致。因此本发明另外包括选择性 PDE5 抑制剂和降糖药

的组合治疗 IRS。特别是所述组合治疗是通过口服进行的。

根据另一方面，本发明提供了一种适用于治疗 IRS、IR、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、高尿酸血症和/或痛风、血脂异常、促凝血状态或躯干肥胖症的组合治疗，其中所述组合包括选择性 cGMP PDE5 抑制剂，优选吡唑并嘧啶酮，特别是昔得那非与本文前面定义的其它活性剂，并优选(16)、(40)、(41)、(42)、(50)、(52)、(53)和/或(54)，更优选一种或多种如下症状：重量减轻剂、磺酰脲类、胰岛素、瑞珠林、阿万地、阿克托、格列吡嗪、甲福明、阿卡波糖、罗斯格利他松、吡格列酮、法格列他扎、LY333531、CS011、PPAR- α 激动剂、和/或 CP-470711 组合。

根据另一方面，所述组合治疗是通过口进行的并且还可以是试剂盒的形式。

总之，动物和人试验的结果都与 IRS 以及因 IRS 引起的临床参数的改善一致。即，糖尿病和非糖尿病试验中的甘油三酸酯的改善以及患糖尿病的那些的葡萄糖的改善支持 PDE5 抑制剂化合物，包括但不限于昔得那非对 IRS 的活性。