

Q.E.  
je

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

**PCT**  
**PATENTE DE INVENCION**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

**05-31053**

54. TITULO

ABRIDOR DE CANAL DE K ACTIVADO POR CALCIO DE ALTA CONDUCTANCIA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

**A61K 31/381**

71. SOLICITANTE

TANABE SEIYAKU CO., LTD.

DOMICILIO

OSAKA-SHI, OSAKA 541-8505, JAPON

74. APODERADO

HECTOR GOMEZ MEJIA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:   
C.C. 22720 de Bogotá T.P/19436 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14.656  
FECHA : FEBRERO 24 DE 2003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 85031853 60030006 Folios: 193  
Fecha (AMD): 2003-04-27 16:21:35  
Trámite : C11 SCT-PATENT 379 FASE 1201 411 PRESENTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 28030949 | 24/02/2003 | 19,983,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                    |
|-------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES |                                   |
|       |             | 1           | TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN |
|       |             |             | TOTAL :                           |
|       |             |             | 443,000.00                        |
|       |             |             | 443,000.00                        |

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
29 April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/035570 A1

(51) International Patent Classification: C07D 409/04,  
405/04, 333/28, 333/24, 307/54, 307/337, 409/14, A61K  
31/381, 31/341, 31/4025, A61P 13/00

330-0854 (JP). KOHNOMI, Shuntarou [JP/JP]; Tanabe  
Seiyaku Toda-ryo 415, 3-8, Kawagishi 2-chome, Toda-shi,  
Saitama 335-0015 (JP).

(21) International Application Number:  
PCT/JP2003/013194

(74) Agent: TSUKUNI, Hajime; SVAX TS Bldg., 22-12,  
Toranomon 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-0001 (JP).

(22) International Filing Date: 15 October 2003 (15.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:  
2002-300860 15 October 2002 (15.10.2002) JP  
2003-104260 8 April 2003 (08.04.2003) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): TAN-  
ABE SEIYAKU CO., LTD. [JP/JP]; 2-10, Doshomachi  
3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): HOSAKA, Toshi-  
hiro [JP/JP]; 2-7, Higashi-ono 2-chome, Taitou-ku, Tokyo  
110-0015 (JP). KUSAMA, Mari [JP/JP]; 24-6-105, Tsuji  
2-chome, Minami-ku, Saitama-shi, Saitama 336-0026  
(JP). OHBA, Kiyomi [JP/JP]; 17-17-301, Fukushima  
5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0003 (JP).  
KONO, Rikako [JP/JP]; Towa City Coop 401, 180-1,  
Sakuragi-cho 4-chome, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

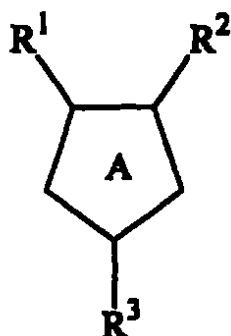
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search 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.

(54) Title: LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER



(I)

(57) Abstract: There are disclosed a large conductance calcium-activated K channel opener comprising a compound of the formula (I): wherein ring A is a 5-membered heterocyclic ring containing any one of O, N or S, which ring may be substituted by R<sub>a</sub>. R<sub>1</sub> is aryl, heterocyclic or heterocycle-substituted carbonyl; R<sub>2</sub> is hydrogen, halogen, carboxy, amino, alkyl, alkoxy-carbonyl, alkenyl or cycloalkyl; R<sub>3</sub> is aryl, heterocyclic or alkyl; and R<sub>4</sub> is hydrogen or alkyl, each of substituents may be substituted, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

WO 2004/035570 A1

5  
40

## DESCRIPTION

## LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER

## 5 FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to an excellent large conductance calcium-activated K channel opener containing a 5-membered heterocyclic compound as an active ingredient, which is  
10 useful for treatment of disorders or diseases such as pollakiuria, urinary incontinence, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, and the like.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

15

Potassium is the most abundant intracellular cation, and is very important in maintaining physiological homeostasis. Potassium channels are present in almost all vertebrate cells, and the potassium influx through these channels is  
20 indispensable for maintaining hyperpolarized resting membrane potential.

Large conductance calcium-activated potassium channels (also BK channels or maxi-K channels) are expressed  
25 especially in neurons and smooth muscle cells. Because both of the increase of intracellular calcium concentration and membrane depolarization can activate maxi-K channels, maxi-K channels have been thought to play a pivotal role in regulating voltage-dependent calcium influx. Increase in  
30 the intracellular calcium concentration mediates many processes such as release of neurotransmitters, contraction of smooth muscles, cell growth and death, and the like. Actually, the opening of maxi-K channels causes strong membrane hyperpolarization, and inhibits these calcium-  
35 induced responses thereby. Accordingly, by inhibiting various depolarization-mediated physiological responses, a

---

substance having an activity of opening maxi-K channels is expected to have potential for the treatment of diseases such as cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, pollakiuria, urinary incontinence, and the like.

5

There have been various reports on a large conductance calcium-activated potassium channel opener. For example, in International Publications WO96/40634 and WO99/36069, pyrrole derivatives have been disclosed, in Japanese Provisional Patent Publication No. 2000-351773, a furan derivative has been disclosed and in International Publication WO98/04135, a nitrogen-containing 5-membered derivative in which the nitrogen is substituted by phenyl group or benzyl group has been disclosed.

10

15

#### SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide an excellent large conductance calcium-activated K channel opener containing a 5-membered heterocyclic compound as an active ingredient, which is useful for treatment of disorders or diseases such as pollakiuria, urinary incontinence, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, and the like.

20

25

The present inventors have studied intensively to solve the problems, and as a result, they have found that a certain kind of a 5-membered heterocyclic compound has an excellent large conductance calcium-activated K channel opening activity, whereby they have accomplished the present invention.

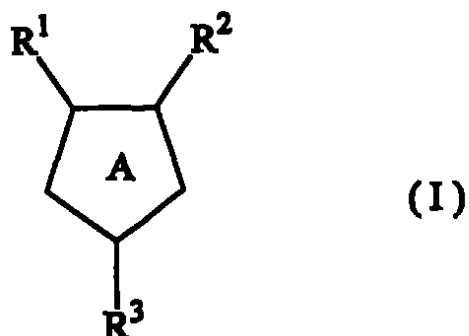
30

That is, the present invention is as mentioned below.

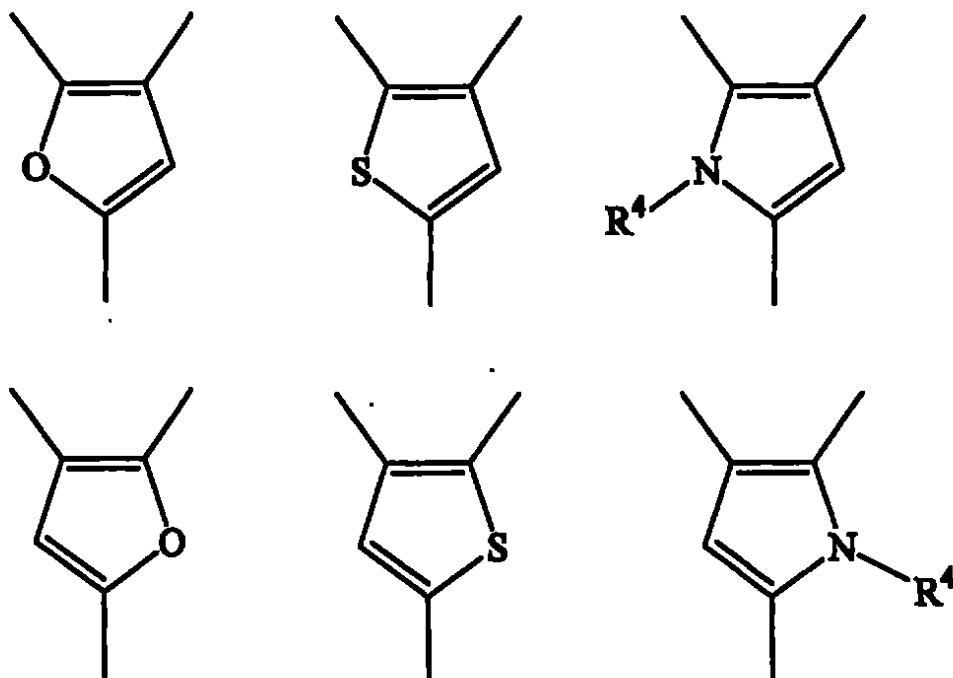
[1] A large conductance calcium-activated K channel opener comprising a 5-membered heterocyclic compound of the formula (I):

35

76



wherein ring A is a ring represented by any one of the formulae:



5        R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl; R<sup>2</sup> is hydrogen, a halogen, carboxy, a substituted or unsubstituted amino, a substituted or unsubstituted alkyl, an alkoxycarbonyl, a substituted or unsubstituted alkenyl or a cycloalkyl; R<sup>3</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted alkyl; and R<sup>4</sup> is hydrogen or a substituted or

10

15        unsubstituted alkyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

[2] The large conductance calcium-activated K channel opener according to the above [1],

wherein  $R^1$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of  
5 nitro, amino, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, tri-fluoromethyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfonylamino  
10 and phenylalkoxy, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino,  
15 alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl, or (3) a heterocycle-substituted carbonyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl,  
20 hydroxyalkyl, alkoxy, alkanoyl, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl;

$R^2$  is (1) hydrogen, (2) halogen, (3) carboxy, (4) amino which may be substituted by a substituent(s) selected  
25 from the group consisting of formyl, alkyl, alkanoyl, alkylsulfonyl and alkoxycarbonyl, (5) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, aminosulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino,  
30 alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or  
35 di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, hetero-

A<sup>7</sup>

cycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkyl-carbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl, (6) alkoxycarbonyl, (7) alkenyl which may be substituted by carboxy or alkoxycarbonyl, or (8) cycloalkyl;

5         $R^3$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl,  
10 hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of  
15 oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio,  
20 alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino,  
25 hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and heterocycle; and

$R^4$  is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be  
30 substituted by mono- or di-alkylamino.

[3] The large conductance calcium-activated K channel opener according to the above [1] or [2],

      wherein  $R^1$  is a substituted or unsubstituted aryl or  
35 a substituted or unsubstituted heterocycle;

$R^2$  is carboxy, a substituted or unsubstituted amino,

a substituted or unsubstituted alkyl, alkoxycarbonyl or a substituted or unsubstituted alkenyl; and

$R^3$  is a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heterocycle.

5

[4] The large conductance calcium-activated K channel opener according to the above [1],

wherein  $R^1$  is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s) or (2) a heterocycle which may be substituted by halogen or alkyl;

10

$R^2$  is alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of carboxy, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkoxycarbonyl, alkylsulfonylcarbamoyl and heterocycle;

15

$R^3$  is (1) a heterocycle which may be substituted by one or two substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkyl-amino and alkylthio or (2) aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino; and

20

$R^4$  is hydrogen or alkyl.

25

[5] The large conductance calcium-activated K channel opener according to the above [1],

wherein  $R^1$  is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s), (2) thienyl which may be substituted by halogen or (3) pyridyl which may be substituted by alkyl;

30

$R^2$  is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl, (4) alkoxycarbonylalkyl, (5) alkylsulfonylcarbamoylalkyl or (6) tetrazolylalkyl;

35

$R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substi-

tuent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy, alkyl, dialkylamino or alkylthio, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl; and

10  $R^4$  is hydrogen or alkyl.

[6] The large conductance calcium-activated K channel opener according to the above [1],

15 wherein  $R^1$  is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s) or (2) thienyl which may be substituted by halogen;

$R^2$  is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl, or (4) alkoxycarbonylalkyl;

20  $R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy or dialkylamino, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl; and

30  $R^4$  is hydrogen or alkyl.

[7] The large conductance calcium-activated K channel opener according to the above [1],

35 wherein  $R^1$  is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s) or (2) thienyl which may be substituted by halogen;

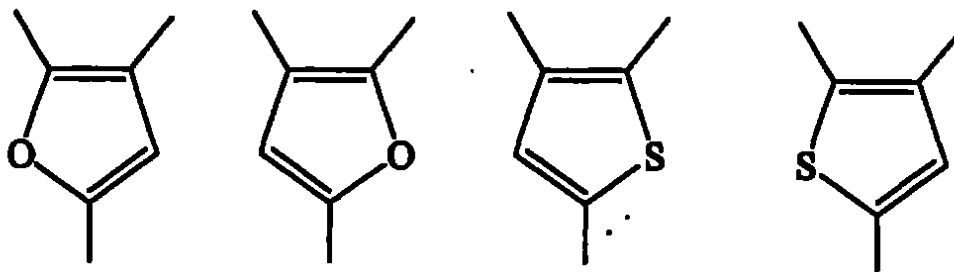
$R^2$  is (1) carboxyalkyl or (2) alkoxy-carbonylalkyl;

$R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by alkoxy or dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by dialkylamino, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl or (7) indolyl which may be substituted by alkyl; and

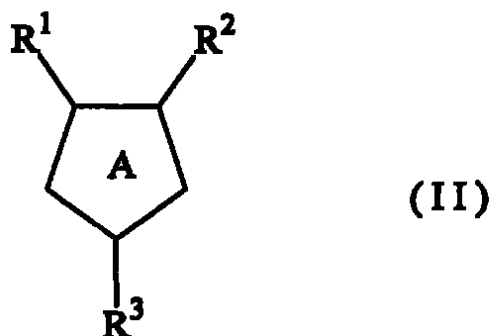
$R^4$  is hydrogen or alkyl.

[8] The large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of the above [1] to [6], wherein  $R^2$  is carboxymethyl or alkoxy-carbonylmethyl.

[9] The large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of the above [1] to [8], wherein the Ring A is a ring represented by either one of the formulae:

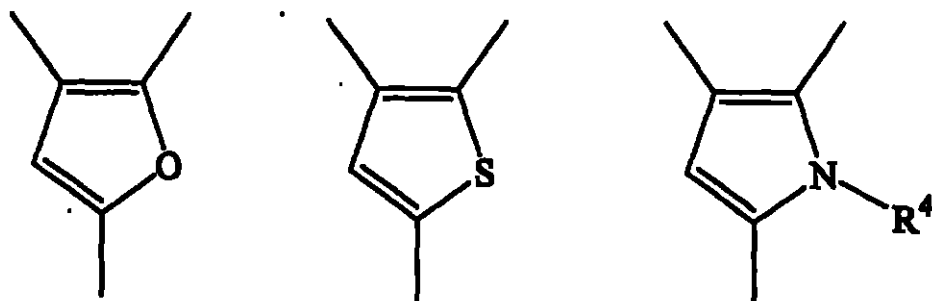


[10] A 5-membered heterocyclic compound of the formula (II):



wherein ring A is a ring represented by any one of

the formulae:



R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl;  
R<sup>2</sup> is a substituted alkyl;

R<sup>3</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted alkyl; and

R<sup>4</sup> is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl;

provided that when R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> are phenyl, R<sup>2</sup> is not carboxymethyl or ethoxycarbonylmethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[11] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [10], wherein R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted heterocycle, a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl, or an aryl substituted by two halogens.

[12] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [10] or [11],

wherein R<sup>1</sup> is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, amino, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, trifluoromethyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl,

sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfonylamino and phenylalkoxy, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl, or (3) a heterocycle-substituted carbonyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkanoyl, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl;

$R^2$  is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, amino-sulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, heterocycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkylcarbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl;

$R^3$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminomethyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of

oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and heterocycle; and

$R^4$  is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be substituted by mono- or di-alkylamino.

[13] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [10] or [11],

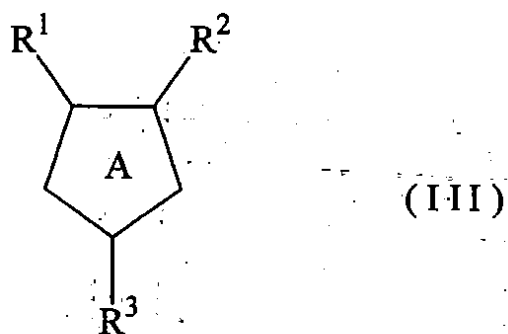
wherein  $R^1$  is (1) an aryl which may be substituted by one or two halogen(s), or (2) a heterocycle which may be substituted by halogen or alkyl;

$R^2$  is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of carboxy, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkoxycarbonyl, alkylsulfonylcarbamoyl and heterocycle; and

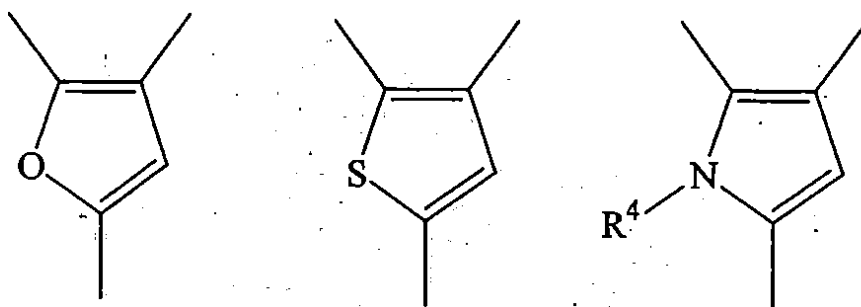
$R^3$  is (1) a heterocycle which may be substituted by one or two substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino and alkylthio, or (2) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino; and

$R^4$  is hydrogen or alkyl.

[14] A 5-membered heterocyclic compound of the formula (III):



wherein ring A is a ring represented by any one of the formulae:



$R^1$  is a substituted or unsubstituted thienyl, or an aryl substituted by two halogens;

$R^2$  is substituted alkyl;

$R^3$  is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted alkyl; and

$R^4$  is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl;

provided that when  $R^1$  is 2-thienyl,  $R^3$  is not 2-thienyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[15] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [14],

wherein R<sup>2</sup> is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, amino-sulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino, alkanoyl-amino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkyl-carbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkyl-sulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarba-moyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, heterocycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkylcarba-moyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl;

R<sup>3</sup> is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkanoyl, alkanoyl-oxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and heterocycle; and

$R^4$  is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be substituted by mono- or di-alkylamino.

5 [16] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [14],

wherein  $R^2$  is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of carboxy, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or  
10 two alkyl(s), alkoxycarbonyl, alkylsulfonylcarbamoyl and heterocycle;

$R^3$  is (1) a heterocycle which may be substituted by one or two substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkyl-  
15 amino and alkylthio, or (2) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino; and

20  $R^4$  is hydrogen or alkyl.

[17] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [10] or [14],

25 wherein  $R^1$  is thienyl which may be substituted by halogen(s);

$R^2$  is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl, (4) alkoxycarbonylalkyl, (5) alkylsulfonylcarbamoylalkyl or (6) tetrazolylalkyl;

30  $R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from  
35 the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy, alkyl,

dialkylamino or alkylthio, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl; and

5         $R^4$  is hydrogen or alkyl.

[18] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [17],

10        wherein  $R^2$  is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl or (4) alkoxycarbonylalkyl; and

15         $R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy or dialkylamino, (5) thienyl which may be substituted by one or two  
20        alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl.

25        [19] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [17],

          wherein  $R^2$  is carboxyalkyl or alkoxycarbonylalkyl; and

30         $R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group  
35        consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by dialkylamino, (5) thienyl

which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl or (7) indolyl which may be substituted by alkyl.

5 [20] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of the above [17] to [19], wherein  $R^2$  is carboxymethyl or alkoxy-carbonylmethyl.

10 [21] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of the above [17] to [20], wherein ring A is furan or thiophen.

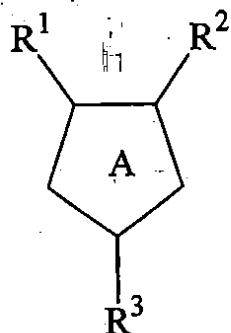
15 [22] A compound selected from the group consisting of the compounds described in the examples and preferable examples in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 [23] A medicine comprising the 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of the above [10] to [22].

25 [24] A large conductance calcium-activated K channel opener comprising the 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of the above [10] to [22] as an active ingredient.

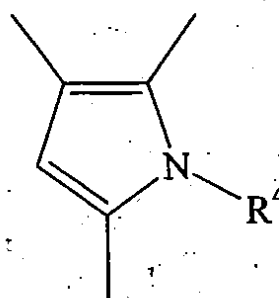
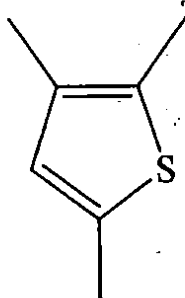
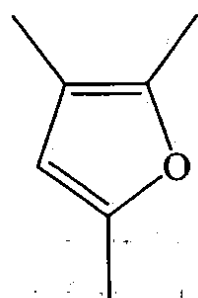
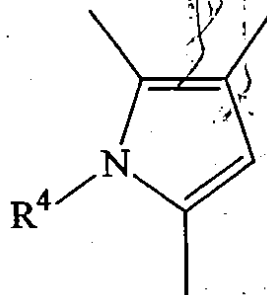
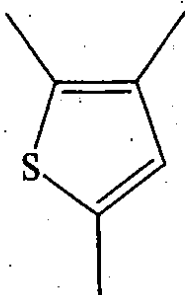
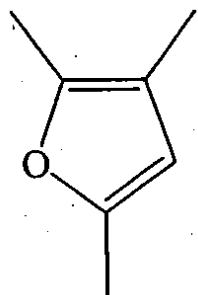
30 [25] A large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of the above [1] to [9] and [24], which is for the prophylaxis and/or treatment of pollakiuria or urinary incontinence.

[26] A 5-membered heterocyclic compound of the formula (I):



(I)

wherein ring A is a ring represented by any one of the formulae:



5

R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl;

10

R<sup>2</sup> is hydrogen, a halogen, carboxy, a substituted or unsubstituted amino, a substituted or unsubstituted alkyl, an alkoxycarbonyl, a substituted or unsubstituted alkenyl or a cycloalkyl;

R<sup>3</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted alkyl; and

15

R<sup>4</sup> is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[27] The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the above [26],

wherein  $R^1$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of  
5 nitro, amino, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, trifluoromethyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfonylamino  
10 and phenylalkoxy, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino,  
15 alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl, or (3) a heterocycle-substituted carbonyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl,  
20 hydroxyalkyl, alkoxy, alkanoyl, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl;

$R^2$  is (1) hydrogen, (2) halogen, (3) carboxy, (4) amino which may be substituted by a substituent(s) selected  
25 from the group consisting of formyl, alkyl, alkanoyl, alkylsulfonyl and alkoxycarbonyl, (5) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, aminosulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino,  
30 alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or  
35 di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, hetero-

cycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkyl-carbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl, (6) alkoxycarbonyl, (7) alkenyl which may be substituted by carboxy or alkoxycarbonyl, or (8) cycloalkyl;

- 5  $R^3$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of
- 10 oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and heterocycle; and
- 20

- 30  $R^4$  is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be substituted by mono- or di-alkylamino.

#### DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

- The "alkyl", and the alkyl in "alkylthio", "alkylsulfinyl" and "alkylsulfonyl" are exemplified by a straight or branched  $C_{1-6}$  alkyl, more specifically, by methyl, ethyl,
- 35

propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, etc. A C<sub>1-4</sub> alkyl is preferred.

5 The "alkoxy", and the alkoxy in "alkoxycarbonyl" are exemplified by a straight or branched C<sub>1-6</sub> alkoxy, more specifically, by methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, hexoxy, etc. A C<sub>1-4</sub> alkoxy is preferred.

10 The "alkenyl" is exemplified by a straight or branched C<sub>2-7</sub> alkenyl, more specifically, by vinyl, allyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-hexenyl, etc. It is preferably a C<sub>2-5</sub> alkenyl.

15 The "alkanoyl" is exemplified by a straight or branched C<sub>2-7</sub> alkanoyl, more specifically, by acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl, etc. It is preferably a C<sub>2-5</sub> alkanoyl.

20 The "cycloalkyl" is exemplified by a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, preferably a C<sub>3-6</sub> cycloalkyl.

The "halogen" is exemplified by fluorine, chlorine, bromine, iodine, etc., preferably fluorine, chlorine.

25 The "aryl" is exemplified by monocyclic, bicyclic or tricyclic C<sub>6-14</sub> aryl, specifically, phenyl, naphthyl, phenanthryl, anthryl, etc. Phenyl and naphthyl are preferred.

30 The "heterocycle" and the heterocycle in "heterocycle-substituted carbonyl" are exemplified by a monocyclic, bicyclic or tricyclic 5 to 14-membered heterocycle, which may be partially or wholly saturated, containing 1 to 4 hetero atom(s) selected from nitrogen, oxygen and sulfur,  
35 and the like.

15  
17

The monocyclic heterocycle is preferably exemplified by a 5 to 7-membered heterocycle and may be partially or wholly saturated, containing 1 to 4 hetero atom(s) selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and it is specifically exemplified by furyl, thienyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, piperidyl, piperadinyl and morpholyl, etc.

The bicyclic heterocycle is preferably exemplified by a bicyclic heterocycle in which two of the same or different monocyclic heterocycles above are fused, or a bicyclic heterocycle in which the above monocyclic heterocycle and benzene are fused, and it is specifically exemplified by indolyl, dihydroindolyl, isoindolyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl, naphthylidyl, quinoxalyl, dihydroquinoxalyl, phthaladinyl, quinazolinyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, benzofuryl, isobenzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzothienyl, benzodioxanyl, chromenyl, indolidinyl, purinyl, quinuclidinyl, trihydrocyclopentathienyl, benzothianyl, benzothiazolyl, imidazopyridyl, indolinyl, chromanyl, thiophenopyridyl, furanopyridyl, dihydrobenzopyranyl and 3,4-methylenedioxyphenyl, etc.

The tricyclic heterocycle is preferably exemplified by a tricyclic heterocycle in which the above monocyclic heterocycle and the above bicyclic heterocycle are fused, or a tricyclic heterocycle in which the above monocyclic heterocycle and two benzenes are fused, and it is specifically exemplified by carbazolyl, carbolinyl, xanthenyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenazinyl, and phenoxazinyl, etc.

The preferred heterocycle is exemplified by a heterocycle having at least one aromatic ring. It is specifically

exemplified by furyl, thienyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, tetrazolyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl, dihydrobenzofuryl, thienopyridyl and benzodioxanyl, etc. The preferred heterocycle of  $R^1$  is exemplified by thienyl and pyridyl, etc. The preferred heterocycle of  $R^3$  is exemplified by benzothienyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, thieno[3.2-b]pyridyl, indolyl, benzofuryl and dihydrobenzofuryl, etc., and particularly preferably benzo[b]thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, thieno[3.2-b]pyridyl and indolyl, etc.

The substituent for the "substituted aryl" of  $R^1$  is exemplified by nitro, amino, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, trifluoromethyl, alkoxy-carbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfonylamino and phenylalkoxy, etc. The aryl may be substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above. The preferred substituent(s) is exemplified by a halogen such as chlorine and fluorine, etc.

The substituent for the "substituted heterocycle" of  $R^1$  is exemplified by nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxy-carbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl, etc. The heterocycle may be substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above. The preferred substituent(s) is exemplified by a halogen such as chlorine and fluorine, alkyl, etc.

The substituent on the heterocycle for the "substituted heterocycle-substituted carbonyl" of  $R^1$  is exemplified by

nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxy-carbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkanoyl, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoyl-amino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl, etc. The heterocycle-substituted carbonyl may be substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above. The preferred substituent(s) is exemplified by a halogen such as chlorine and fluorine, etc.

10.

The substituent for the "substituted amino" of  $R^2$  is exemplified by formyl, alkyl, alkanoyl, alkylsulfonyl and alkoxy-carbonyl, etc. The amino may be substituted by 1 or 2 same or different substituent(s) as mentioned above.

15

The substituent for the "substituted alkyl" and "substituted alkenyl" of  $R^2$  is exemplified by halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, aminosulfonyl, amidino-thio, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonyl-amino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by 1 or 2 alkyl(s), alkylsulfonyl-carbamoyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxy-carbonyl, heterocycle, heterocycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkylcarbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl, etc. The particularly preferred substituent is exemplified by carboxy, alkoxy-carbonyl, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, tetrazol-yl, etc. The alkyl and alkenyl may be each substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above. The particularly preferred example of the "substituted alkyl" of  $R^2$  include carboxymethyl, alkoxy-carbonylmethyl, carbamoylmethyl, mono- or di-alkylcarbamoylmethyl and tetrazolylmethyl, etc.

35

The substituent for the "substituted aryl" of  $R^3$  is exemplified by cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy, carbamoyl, mono- or di-alkyl-amino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl, trimethylene and tetramethylene, etc. The aryl may be substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above. The preferred substituent is exemplified by amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino, etc., particularly preferably halogen, alkylthio, alkoxy and dialkylamino, etc. When  $R^3$  is a substituted phenyl, the preferred substituted position of the substituent(s) includes a para-position and a meta-position. For example, the 2 or more above-mentioned substituents may be substituted at the para-position and the meta-position, or else, a divalent group (an alkylene such as trimethylene, tetramethylene, etc.) may be substituted at the para-position and the meta-position.

The substituent for the "substituted heterocycle" of  $R^3$  is exemplified by oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkyl-aminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxy-carbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl, heterocycle, trimethylene and tetramethylene, etc. The heterocycle may be substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above. The preferred substituent(s) is exemplified by amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino, etc. The preferred substituted position of the substituted heterocycle includes a  $\beta$ -position and a  $\gamma$ -

position (the second or the third position from the binding position) from the binding position to the 5-membered heterocycle of the formula (1). For example, the above-mentioned 2 or more substituents may be substituted at the  $\beta$ -position and the  $\gamma$ -position, or else, a divalent group (an alkylene such as trimethylene and tetramethylene, etc.) may be substituted at the  $\beta$ -position and the  $\gamma$ -position.

The substituent for the "substituted alkyl" of  $R^3$  is exemplified by hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and heterocycle, etc. The alkyl may be substituted by 1 to 3 same or different substituent(s) as mentioned above.

The substituent for the "substituted alkyl" of  $R^4$  is exemplified by mono- or di-alkylamino, etc. The alkyl may be substituted by the same or different 1 or 2 respective substituent(s) as mentioned above.

In the 5-membered heterocyclic compound (1) of the present invention, an optical isomer or a tautomer based on an asymmetric carbon may be present depending on a kind of a substituent(s). Any of the optical isomer, the tautomer and a mixture thereof may be encompassed in the present invention.

The 5-membered heterocyclic compound (1) of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be used for the present medical use in the free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compound (1) may include, for example, inorganic acid salts such as hydrochloride, sulfate, phosphate or hydrobromide, and

organic acid salts such as acetate, fumarate, oxalate, citrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, tosylate or maleate. In addition, in case of compound having an acidic group such as carboxy, salts with a base (for example, 5 alkali metal salts such as a sodium salt and a potassium salt, alkaline earth metal salts such as a calcium salt, organic base salts such as a triethylamine salt, or amino acid salts such as a lysine salt) can be mentioned.

10 The 5-membered heterocyclic compound (1) of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof includes its internal salts, and solvates such as hydrates.

The 5-membered heterocyclic compound (1) of the present 15 invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be administered orally or parenterally, and used as common pharmaceutical preparations such as tablets, granules, capsules, powders, injection and inhalants with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

20 A pharmaceutically acceptable carrier for a preparation of oral administration includes a material commonly used, for example, a binder (such as syrup, Gum Arabic, gelatin, sorbit, tragacanth and polyvinyl pyrrolidone), an excipient 25 (such as lactose, sugar, corn starch, potassium phosphate, sorbit and glycine), a lubricant (such as magnesium stearate, talc, polyethylene glycol and silica), a disintegrator (such as potato starch) and a humectant (such as anhydrous lauryl sodium sulfate).

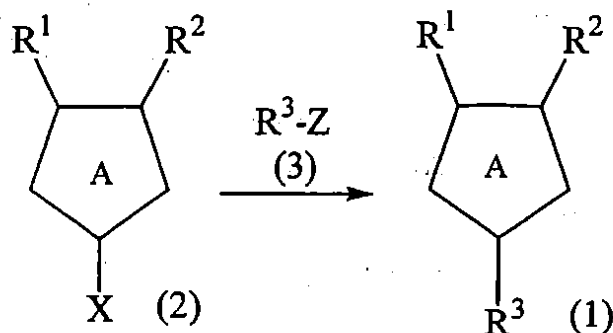
30 On the other hand, when the active ingredient of the present invention is administered parenterally, it may be formulated into the form of an injection or a drip infusion by using distilled water for injection, physiological 35 saline, an aqueous glucose solution and the like, or a suppository.

A dose of the 5-membered heterocyclic compound (1) of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof may vary depending on an administration route, an age, weight, conditions or a kind or degree of disease of a patient, and generally about 0.1 to 50 mg/kg per day, particularly preferably about 0.3 to 30 mg/kg per day.

The 5-membered heterocyclic compound (1) of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof has an excellent large conductance calcium-activated K channel opening activity and hyperpolarizes a membrane electric potential of cells, so that it may be used as an agent for a prophylactic, relief and/or treatment of, for example, hypertension, premature birth, irritable bowel syndrome, chronic heart failure, angina, cardiac infarction, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, cerebral hypoxia, peripheral blood vessel disorder, anxiety, male-pattern baldness, erectile dysfunction, diabetes, diabetic peripheral nerve disorder, other diabetic complication, sterility, urolithiasis and pain accompanied thereby, pollakiuria, urinary incontinence, nocturnal enuresis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cough accompanied by asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebral apoplexy, cerebral ischemia, traumatic encephalopathy, and the like.

The 5-membered heterocyclic compound (1) of the present invention can be prepared by, for example, the following [Method A] to [Method G].

[Method A]



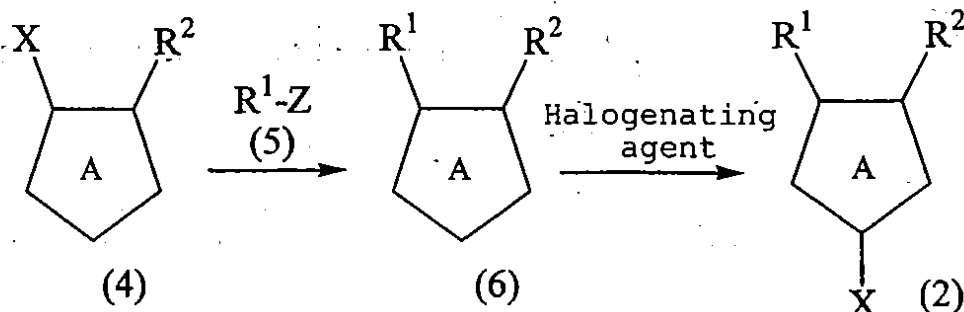
wherein X is a reactive residue, Z is  $-\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OH})_2$  or  $-\text{Sn}(\text{R})_3$ , R is alkyl, and Ring A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  have the same meanings as defined above.

5

Compound (1) can be produced by reacting compound (2) and compound (3) in the presence of a palladium catalyst. The palladium catalyst is exemplified by a zero (0) valent or divalent palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0), bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride and palladium (II) acetate, and they are suitably used. When the reaction is carried out by using compound (3) wherein Z is  $-\text{B}(\text{OR})_2$  or  $-\text{B}(\text{OH})_2$ , it is preferred to add a base. The base is exemplified by inorganic bases such as an alkali metal carbonate, an alkali metal hydroxide, an alkali metal phosphate and an alkali metal fluoride, or organic bases such as triethylamine, and they are suitably used. The present reaction can be carried out in a suitable solvent or without any solvent. The solvent, it may be any solvent which does not cause any bad effect on the reaction, it is exemplified by dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dimethylformamide, methanol, ethanol, toluene, benzene, chloroform or a mixed solvent thereof, and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 60 to 150°C, particularly preferably at 80 to 120°C. The reactive residue of X may be preferably a halogen, etc.

The starting compound (2) can be produced, for example, as mentioned below.

30



wherein Ring A, X, Z, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the same meanings as defined above.

5 Compound (6) can be produced by reacting compound (4) and compound (5) in the same manner as in the above-mentioned [Method A]. Compound (6) can also be obtained by reacting compound (4) wherein X is -B(OR)<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub> or -Sn(R)<sub>3</sub> with compound (5) wherein Z is a reactive residue.

10

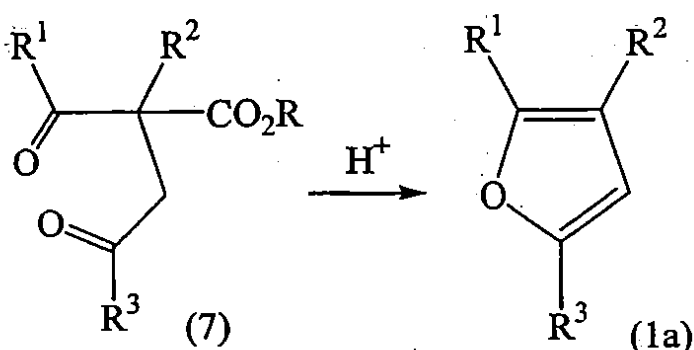
Subsequently, compound (2) can be produced by halogenating compound (6) by using a halogenating agent according to the conventional manner and the like. The halogenating agent is exemplified by bromine, chlorine, iodine, [bis(tri-fluoroacetoxy)iodo]benzene, N-bromosuccinic imide, etc., and they can be suitably used. The present reaction can proceed suitably according to the conventional manner at 0°C to 30°C.

15

20 In the present [Method A], it is explained by a method in which R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> are introduced in this order into Ring A to which R<sup>2</sup> has been introduced, but it is also possible to introduce in the order of R<sup>3</sup> and R<sup>1</sup>, or to introduce another substituent at the position of R<sup>2</sup> and finally  
 25 converting it to R<sup>2</sup>.

This [Method A] can be suitably applied to compound (1) wherein Ring A is furan and thiophene.

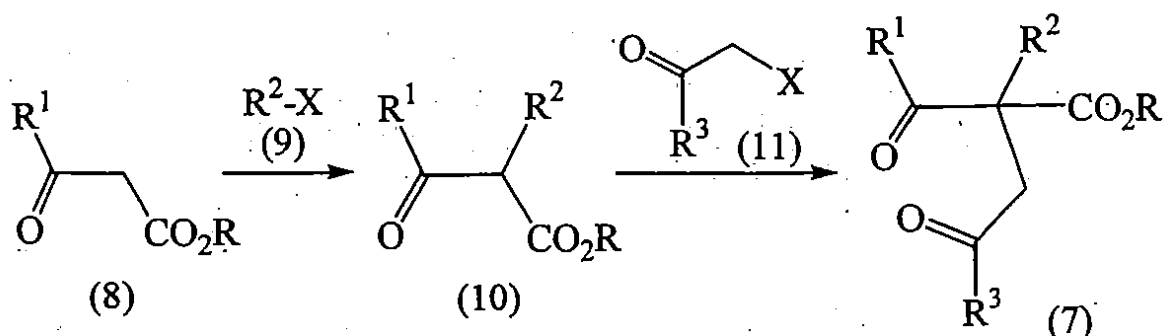
30 [Method B]



wherein R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the same meanings as defined above.

- 5 Compound (1a) wherein Ring A is furan can be produced by treating compound (7) with an acid. The acid is exemplified by hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid, etc. As a reaction solvent, any solvent may be used
- 10 so long as it does not cause any bad effect on the reaction, and, for example, a solvent which can dissolve compound (7) and the above-mentioned acid can be used, and specifically, acetic acid, etc. may be suitably used. As a reaction temperature, a range from room temperature to the
- 15 boiling point of the solvent may be mentioned. In the above-mentioned preparation method, the reaction in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the above-mentioned configuration is shown, but compound in which the bonding sites of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are exchanged to each other can be also prepared in the same
- 20 manner as mentioned above.

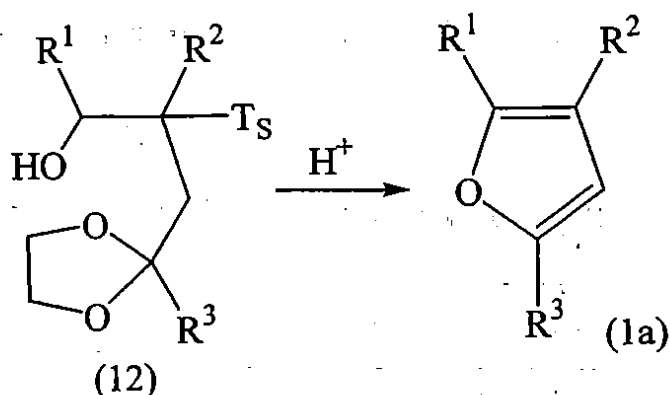
The starting compound (7) can be produced, for example, as mentioned below.



wherein X, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the same meanings as defined above.

Compound (10) can be produced by reacting compound (8) with compound (9) in the presence of a base according to the conventional manner. Subsequently, compound (10) is reacted with compound (11) in the presence of a base according to the conventional manner to obtain the starting compound (7). In the present reaction, compound (11) may be reacted with compound (8) first, and then, the resulting compound is reacted with compound (9).

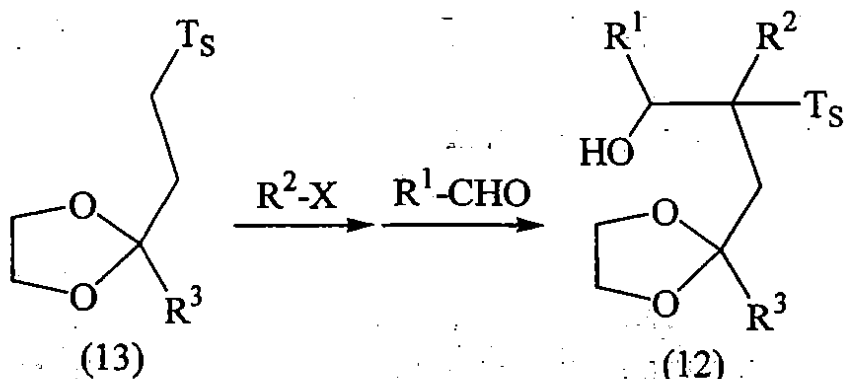
#### [Method C]



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the same meanings as defined above and Ts is p-toluenesulfonyl.

Compound (1a) wherein Ring A is furan can be produced by treating compound (12) with an acid according to the conventional manner ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 4, A. Katritzky, et al., Pergamon Press Ltd., p.661-662; 1984). In the above-mentioned preparation method, the reaction in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the above-mentioned con-

figuration is shown, but compound in which the bonding sites of  $R^1$  and  $R^2$  are exchanged to each other can be also prepared in the same manner as mentioned above.

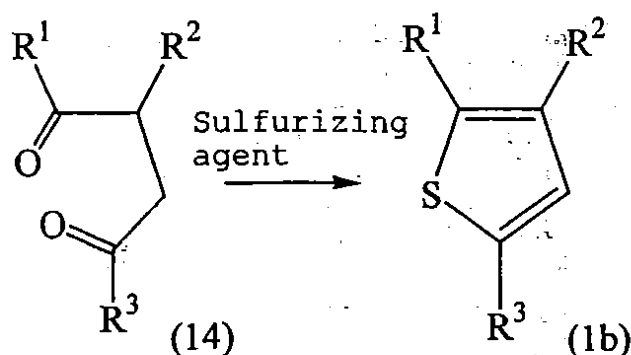


5

wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X and Ts have the same meanings as defined above.

The starting compound (12) can be produced by reacting compound (13) with  $R^2$ -X and  $R^1$ -CHO in this order in the presence of a base according to the conventional manner ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky et al., Pergamon Press Ltd., p.661-662, 1984).

15 [Method D]



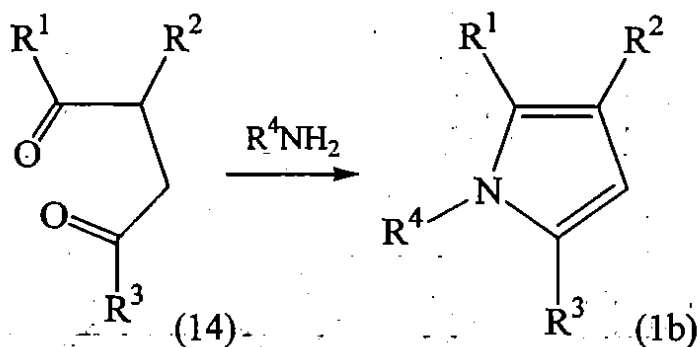
wherein  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  have the same meanings as defined above.

20 Compound (1b) wherein Ring A is thiophene can be produced by reacting a sulfurizing agent to compound (14) according to the conventional manner ("Comprehensive Heterocyclic

Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky et al., Pergamon Press Ltd., p.885-887, 1984). The sulfurizing agent is exemplified by hydrogen sulfide, phosphorus trisulfide, Lawesson's reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfide), etc. and they are suitably used.

Compound (14) can be also produced, for example, from the starting compound (7) of [Method B]. In the above-mentioned preparation method, the reaction in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the above-mentioned configuration is shown, but compound in which the bonding sites of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are exchanged to each other can be also prepared in the same manner as mentioned above.

[Method E]

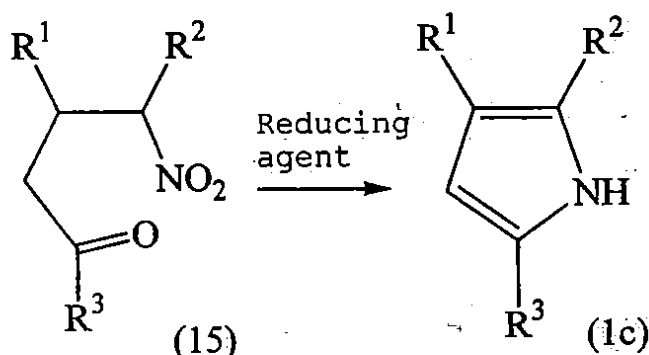


wherein R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> have the same meanings as defined above.

Compound (1b) wherein Ring A is pyrrole can be produced by reacting compound (14) with R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> or its salt according to the conventional manner ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky et al., Pergamon Press Ltd., p.329-330, 1984). The R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> or its salt is exemplified by ammonia, ammonium carbonate, ammonium acetate, monoalkylamine, etc., and they can be used. Compound (1b) wherein R<sup>4</sup> is hydrogen can be also produced by subjecting to the reaction using an amide derivative such as acetic amide or a sulfonamide derivative in place of R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> according to the conventional manner, and then, subjecting to

hydrolysis. In the above-mentioned preparation method, the reaction in which  $R^1$  and  $R^2$  have the above-mentioned configuration is shown, but compound in which the bonding sites of  $R^1$  and  $R^2$  are exchanged to each other can be also prepared in the same manner as mentioned above.

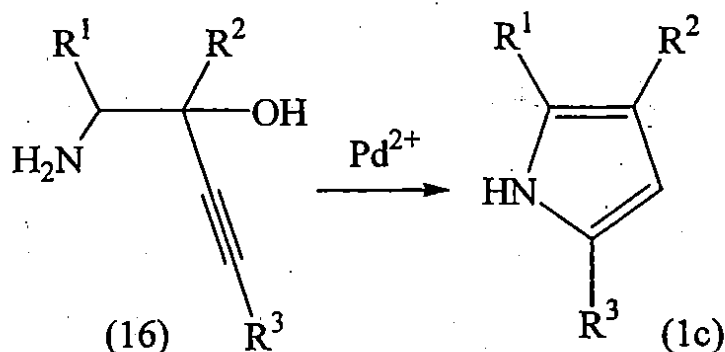
[Method F]



wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  have the same meanings as defined above.

Compound (1c) wherein Ring A is pyrrole can be produced by reacting a reducing agent on compound (15) according to the conventional manner. The reducing agent is exemplified by a disulfide such as diphenyldisulfide, and a phosphine such as tri-n-butylphosphine, and they can be used in combination. The reaction temperature may vary depending on a kind of the reducing agent, and is, for example, from 0°C to a boiling point of the solvent. In the above-mentioned preparation method, the reaction in which  $R^1$  and  $R^2$  have the above-mentioned configuration is shown, but compound in which the bonding sites of  $R^1$  and  $R^2$  are exchanged to each other can be also prepared in the same manner as mentioned above.

[Method G]



wherein  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  have the same meanings as defined above.

- 5 Compound (1c) wherein Ring A is pyrrole can be produced by acting a palladium catalyst on compound (16) ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky et al., Pergamon Press Ltd., p.321, 1984). In the above-mentioned preparation method, the reaction in which  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  have
- 10 the above-mentioned configuration is shown, but a compound in which the bonding sites of  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  are exchanged to each other can be also prepared in the same manner as mentioned above.
- 15 In the 5-membered heterocyclic compound (1) produced by the above-mentioned preparation methods, its functional group may be converted into the other functional group, if necessary. Conversion between the functional groups can be carried out according to the conventional manner, and
- 20 methods as disclosed in, for example, "Comprehensive Organic Transformations" Richard C. Larock, VCH Publishers Inc., 1989, "Comprehensive Organic Synthesis" Vol. 1-9, Barry M. Trost et al., Pergamon Press Ltd., 1991, "Organic Reactions" John Wiley & Sons Ltd., 1963, etc. can be used.
- 25 There are mentioned conversion from carboxy to hydroxy, Curtius rearrangement from carboxy to amino, conversion from carboxy to amide, condensation of amide and Grignard reagent, Friedel-Crafts reaction, Vilsmeier reaction and the like, and specific methods are as mentioned in the

following methods (a) to (u).

Method (a):

- 5 Compound (1) wherein  $R^2$  is a halogen can be produced by reacting compound wherein the corresponding  $R^2$  is hydrogen and a halogenating agent. The halogenating agent is exemplified by bromine, chlorine, iodine, [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene, N-bromosuccinic imide, etc., and they are  
10 suitably used. The present reaction suitably proceeds at 0°C to 30°C.

Method (b):

- 15 Compound (1) wherein  $R^1$  is an aryl which may be substituted or a heterocycle which may be substituted can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^1$  is a halogen and a trialkyl tin compound having an aryl which may be substituted or a heterocycle which may be substituted  
20 ed in the presence of a catalyst. The catalyst is exemplified by a zero-valent or divalent palladium series catalyst such as bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride, palladium (II) acetate, tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0), etc., and they are suitably used. The  
25 present reaction further suitably proceeds by the addition of a zinc salt such as zinc chloride, zinc bromide, zinc iodide, etc. The present reaction suitably proceeds at 50°C to 120°C.
- 30 The present reaction can be also carried out by using a boric acid compound or a borate compound in place of the trialkyl tin compound in the presence of a base. The palladium series catalyst and the base are exemplified by either of those as mentioned in the above-mentioned Method  
35 A, and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 60°C to 120°C.

## Method (c):

Compound (1) wherein  $R^4$  is an alkyl which may be substituted can be produced by reacting a compound wherein the  
5 corresponding  $R^4$  is hydrogen with an alkyl halide (alkyl iodide, alkyl chloride, alkyl bromide, etc.) or an alkyl-sulfonate (alkyltrifluoromethane sulfonate, alkylmethane sulfonate, etc.) both of which may be substituted in the presence of a base. The base is exemplified by an alkali  
10 metal hydride, an alkali metal carbonate, an alkali metal alkoxide, alkali metal hydroxide, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 30°C to 80°C.

## 15 Method (d):

Compound (1) wherein  $R^2$  is formylamino or N-alkyl-N-formyl-amino can be produced by reacting a compound wherein the  
20 corresponding  $R^2$  is amino or N-alkylamino and an alkyl formate (methyl ester, ethyl ester, etc.). The present reaction suitably proceeds at 60°C to 100°C.

## Method (e):

25 Compound (1) wherein  $R^2$  is N-methylamino, N-alkyl-N-methyl-amino or N-ethylamino can be produced by reacting compound wherein the corresponding  $R^2$  is formylamino, N-alkyl-N-formylamino or N-acetylamino in the presence of a reducing  
30 agent.

The reducing agent is exemplified by a borane complex (for example, borane-dimethylsulfide complex, etc.) or lithium aluminum hydride, and they are suitably used. The present  
35 reaction suitably proceeds at 0°C to 60°C.

## Method (f):

Compound (1) wherein  $R^2$  is alkoxycarbonylamino can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is amino and an alkoxycarbonyl halide in the presence of a base. The base is exemplified by pyridine, triethyl-  
5 amine, an alkali metal carbonate, an alkali metal alkoxide, an alkali metal hydride, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 0°C to 50°C.

Method (g):

10

Compound (1) wherein  $R^2$  is hydroxyalkyl can be produced by reacting compound wherein the corresponding  $R^2$  is hydrogen and formaldehyde in the presence of a base. The base is exemplified by an alkali metal carbonate, an alkali metal  
15 alkoxide, triethylamine, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 60°C to 120°C.

Method (h):

20

Compound (1) wherein  $R^2$  is a halogenoalkyl can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is a hydroxyalkyl with a halogenating agent. The halogenating agent is exemplified by thionyl chloride, thionyl bromide, etc., and they are suitably used. The present reaction  
25 suitably proceeds at 0°C to 50°C.

Method (i):

30

Compound (1) wherein  $R^2$  is an alkoxyalkyl can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is a halogenoalkyl and an alkanol. The alkanol is exemplified by methanol, ethanol, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 30°C to 80°C.

35

Method (j):

Compound (1) wherein  $R^2$  is an alkylthioalkyl can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is a halogenoalkyl and an alkylsulfide salt. The alkylsulfide salt is exemplified by an alkali metal salt such as sodium methylsulfide, etc., and they are suitably used. The present reaction is preferably carried out in the presence of a base. The base is exemplified by triethylamine, pyridine, an alkali metal carbonate, an alkali metal hydroxide, an alkali metal alkoxide, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 0°C to 60°C.

Method (k):

Compound (1) wherein  $R^2$  is an alkylsulfinylalkyl or alkylsulfonylalkyl can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is an alkylthioalkyl with an oxidizing agent. The oxidizing agent is exemplified by metachloroperbenzoic acid, aqueous hydrogen peroxide, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at -20°C to 30°C.

Method (l):

Compound (1) wherein  $R^2$  is a carboxyalkyl can be produced by hydrolyzing compound wherein the corresponding  $R^2$  is an alkoxycarbonylalkyl in the presence of a base. The base is exemplified by alkali metal hydroxide, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 30°C to 60°C.

Method (m):

Compound (1) wherein  $R^3$  is a heterocycle substituted by sulfo can be produced by reacting compound wherein the corresponding  $R^3$  is unsubstituted heterocycle (provided

that it may have other substituent(s) than the position of the heterocyclic ring onto which the sulfo group is substituted) and a halogenosulfonic acid (chlorosulfonic acid, etc.), and then, treating the resulting compound with an aqueous basic solution (aqueous ammonia, etc.). The present reaction suitably proceeds at 0°C to 50°C.

Method (n):

10 Compound (1) wherein R<sup>3</sup> is a heterocycle substituted by sulfamoyl can be produced by treating compound wherein the corresponding R<sup>3</sup> is a heterocycle substituted by chlorosulfonyl obtained by the above-mentioned Method (m) with ammonia. The present reaction suitably proceeds at 0°C to 60°C.

Method (o):

20 Compound (1) wherein R<sup>1</sup> or R<sup>3</sup> is a heterocycle substituted by a hydroxyalkyl can be produced by treating a compound wherein the corresponding R<sup>1</sup> or R<sup>3</sup> is a heterocycle substituted by an alkoxycarbonyl with a reducing agent. The reducing agent is exemplified by lithium aluminum hydride, lithium borohydride, a borane complex (for example, borane-dimethylsulfide complex, etc.), etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 0°C to 60°C.

Method (p):

30 Compound (1) wherein R<sup>3</sup> is pyridyl substituted by a mono- or di-alkylamino, or pyrazinyl substituted by a mono- or di-alkylamino can be produced by reacting compound wherein the corresponding R<sup>3</sup> is a halogenopyridyl or halogenopyrazinyl and a corresponding mono- or di-alkylamine. The present reaction suitably proceeds at 30°C to 120°C.

## Method (q):

Compound (1) wherein  $R^3$  is pyrimidinyl substituted by a mono- or di-alkylamino can be produced by oxidizing a compound wherein the corresponding  $R^3$  is an alkylthio-pyrimidinyl with an oxidizing agent, and subsequently reacting with a mono- or di-alkylamine. The oxidizing agent is exemplified by m-chloroperbenzoic acid, hydrogen peroxide, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 30°C to 120°C.

## Method (r):

Compound (1) wherein  $R^2$  is a carbamoylalkyl which may be substituted can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is a carboxyalkyl and a corresponding amine which may be substituted in the presence of a condensing agent. The condensing agent is exemplified by 3-ethyl-1-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, cyano diethyl phosphate, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 0°C to 50°C.

## Method (s):

Compound (1) wherein  $R^2$  is a cyanoalkyl can be produced by reacting a compound wherein the corresponding  $R^2$  is a carbamoylalkyl and a dehydrating agent. The dehydrating agent is exemplified by phosphorus oxychloride, acetic anhydride, thionyl chloride, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 50°C to 100°C.

## Method (t):

Compound (1) wherein  $R^2$  is a tetrazolylalkyl can be produced by reacting a compound wherein the corresponding

$R^2$  is a cyanoalkyl and an azide compound. The azide compound is exemplified by sodium azide, trialkyl tin azide, trialkyl silicon azide, etc., and they are suitably used. The present reaction suitably proceeds at 80°C to 120°C.

Method (u):

Compound (1) wherein  $R^2$  is an alkoxycarbonylmethyl can be synthesized by a one-carbon increasing reaction of compound wherein the corresponding  $R^2$  is formyl. The one-carbon increasing reagent is exemplified by methyl(methylsulfinylmethyl)sulfide, tosylmethyl isocyanate, diethylphosphonodithiane, diethyl 1-piperidinomethyl phosphonate, etc., and they are suitably used. After reacting with these reagents in the presence of a base, the resultant compound is reacted with an alcohol in the presence of an acid to give an alkoxycarbonylmethyl compound.

The reactions described in the above-mentioned Methods (a) to (u) can be carried out in a solvent which is inactive to the reaction or in the absence of a solvent. The solvent is not specifically limited, and it is exemplified by methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, isopropanol, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, water, ethyl acetate, dimethoxyethane, toluene, benzene, etc., or a mixed solvent of the above-mentioned solvents.

In the above-mentioned preparations, the protection and deprotection of a functional group can be carried out, if necessary. As a protective group for the functional group, those used in the general organic synthetic chemistry can be used, and examples thereof include those described in "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. Wuts, John Wiley and Sons 1991, etc. The conditions for introduction of the protective group and deprotection are

exemplified by those described in the above publication.

In the above-mentioned preparations, the respective compounds and the respective intermediates to be produced can be purified by the usual manner such as column chromatography, recrystallization, etc. The solvent to be used for the recrystallization is exemplified by an alcohol solvent such as methanol, ethanol, 2-propanol, etc., an ether solvent such as diethyl ether, etc., an ester solvent such as ethyl acetate, etc., an aromatic solvent such as toluene, etc., a ketone solvent such as acetone, etc., a hydrocarbon solvent such as hexane, etc., water and the like or a mixed solvent of the above-mentioned solvents. The compound (1) of the present invention can be converted into a pharmaceutically acceptable salt according to the conventional manner, and thereafter, recrystallization, etc., may be carried out.

#### BEST MODE OF EMBODIMENT OF THE INVENTION

In the following, the present invention will be explained in more detail by referring to Examples, Reference examples and Experimental examples, but the present invention is not limited by Examples, etc.

The following abbreviations used in the present specification have the following means, respectively.

Me: methyl

Et: ethyl

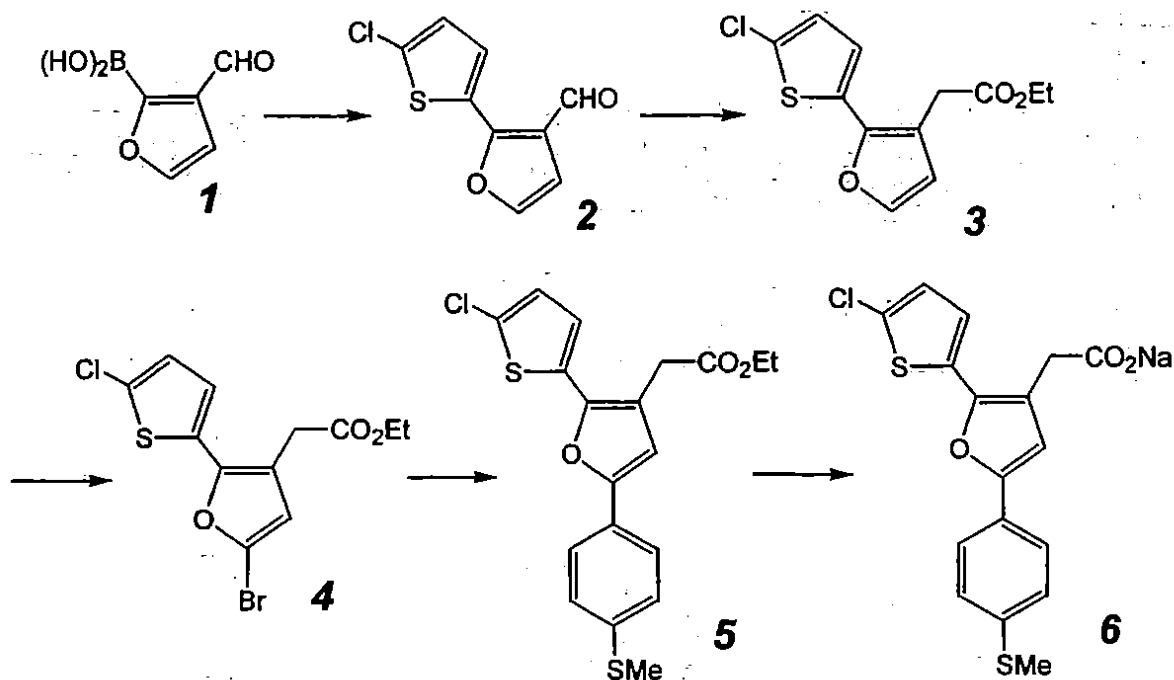
Ph: phenyl

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimethylformamide

DME: dimethoxyethane

Example 1



(1) A 2N aqueous sodium carbonate solution (5.5 ml) was added to a mixed solution of compound 1 (0.5 g, 3.6 mmol), 2-bromo-5-chlorothiophene (0.6 ml, 5.5 mmol) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (250 mg, 0.36 mmol) dissolved in DMF (17 ml). After subjecting to reflux under heating for 3 hours, the mixture was subjected to filtration with Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate=20/1) to give compound 2 (215 mg, 28.2%) as powder. MS-APCI (m/z): 227/229 ([M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>)

(2) To a solution of compound 2 (200 mg, 0.94 mmol) dissolved in THF (5 ml) were added methyl(methylsulfinylmethyl)sulfide (0.3 ml, 2.9 mmol) and Triton B (0.22 ml, 0.5 mmol, 40% methanol solution), and the mixture was refluxed under heating for 4 hours. The reaction mixture was poured into 0.5N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a 0.5N

hydrochloric acid-ethanol solution (5 ml), and the mixture was refluxed under heating for 1.5 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate=20/1) to give compound 3 (148 mg, 58.1%) as an oily substance.

10 MS·APCI (m/z): 271/273 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) To a solution of compound 3 (68 mg, 0.25 mmol) dissolved in chloroform (5 ml) was added dropwise a solution of bromine (40 mg, 0.25 mmol) dissolved in chloroform (1 ml) under ice-cooling. After an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with a 15% aqueous sodium thiosulfate solution and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give crude compound 4 (0.1 g).

(4) To a solution of compound 4 and 4-methylthiophenyl boric acid (75 mg, 45 mmol) dissolved in DME were added PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (60 mg, 0.029 mmol) and a 2N sodium carbonate solution (0.86 ml, 1.8 mmol). After the reaction mixture was refluxed under heating for 3 hours, the resulting mixture was subjected to filtration with Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, washed successively with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate=20/1) to give compound 5 (57 mg, 57.9%) as powder.

35 MS·APCI (m/z): 393/395 ([M+H]<sup>+</sup>)

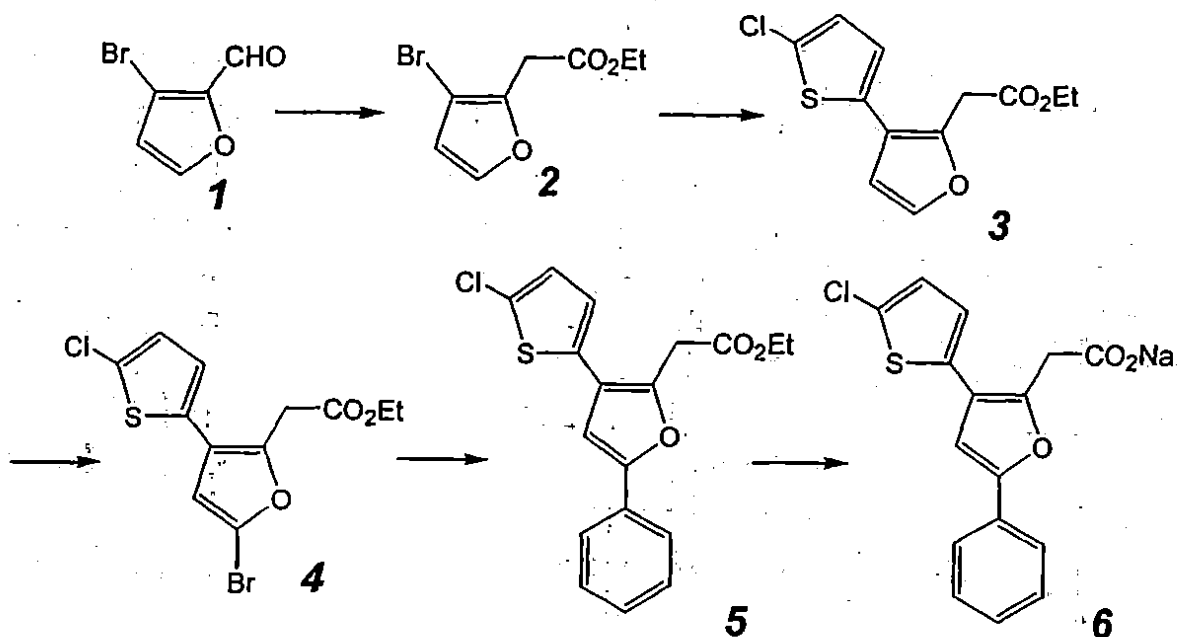
(5) To a solution of compound 5 (52 mg, 0.13 mmol) dissolved in ethanol (5 ml) was added a 2N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC to give a corresponding carboxylic acid (34 mg, 71%).

MS-ESI (m/z): 363/365 ( $[M-H]^+$ )

The resulting carboxylic acid (31 mg, 0.085 mmol) was dissolved in methanol (1.5 mmol), and 0.5N sodium methoxide (methanol solution, 0.165 ml, 0.083 mmol) was added thereto. The solvent was removed to give compound 6 (35 mg).

MS-ESI (m/z): 363/365 ( $[M-Na]^+$ )

## 20 Example 2



(1) By using compound 1 (875 mg, 5 mmol: Helvetica Chimica Acta, 60, 2085 (1977)), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 3 of Example

1 to give compound 2 (664 mg, 57.0%) as an oily substance.  
MS-APCI (m/z): 250/252 ( $[M+NH_4]^+$ )

(2) A solution of compound 2 (650 mg, 2.8 mmol), 5-chloro-  
2-thienyl(tributyl)tin (1.71 g, 4.18 mmol) and  $PdCl_2(PPh_3)_2$   
(98 mg, 0.14 mmol) dissolved in toluene (10 ml) was  
refluxed under heating for 4 hours. To the resulting  
mixture were added an aqueous potassium fluoride solution  
(40%, 10 ml) and ethanol (5 ml), and the mixture was  
stirred for 30 minutes. To the reaction mixture were added  
water and isopropyl ether, and the resulting mixture was  
subjected to filtration with Celite. The organic layer of  
the filtrate was washed with brine, dried over anhydrous  
sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.  
The residue was purified by silica gel column chromato-  
graphy (hexane/ethyl acetate=30/1) to give compound 3 (154  
mg, 20.4%) as powder.  
MS-APCI (m/z): 288/290 ( $[M+NH_4]^+$ )

(3) To a solution of compound 3 (145 mg, 0.54 mmol) in  
chloroform (5 ml) was added dropwise a bromine (86 mg, 0.54  
mmol) solution dissolved in chloroform (1 ml) under ice-  
cooling. After an hour, an aqueous saturated sodium  
hydrogen carbonate solution and 15% aqueous sodium thio-  
sulfate solution were added to the reaction mixture, and  
the resulting mixture was extracted with hexane. The  
organic layer was washed with brine, dried over anhydrous  
sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.  
The residue was purified by silica gel column chromato-  
graphy (hexane/ethyl acetate=50/1) to give compound 4 (47  
mg, 25.1%) as an oily substance.  
MS-ESI (m/z): 349/351 ( $[M+H]^+$ )

(4) By using phenyl boric acid (21 mg, 0.17 mmol) and  
compound 4 (40 mg, 0.11 mmol), the reaction was carried out  
in the same manner as in the preparation of compound 5 of

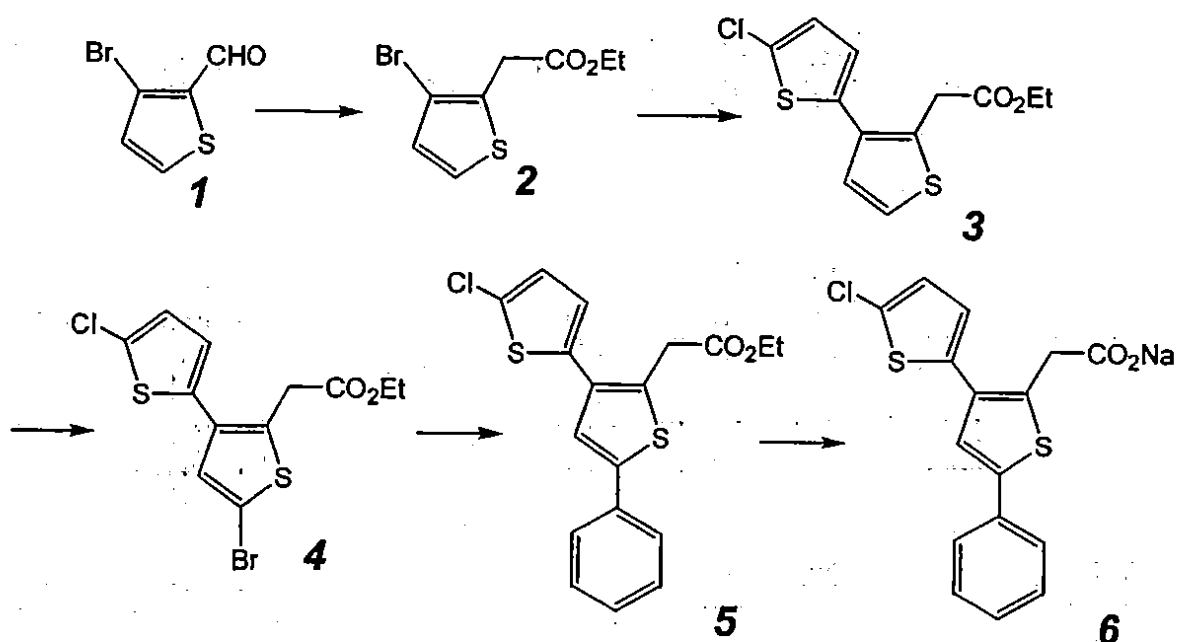
Example 1 to give compound 5 (32 mg, 80.0%) as an oily substance.

MS·ESI (m/z): 347/349 ( $[M+H]^+$ )

- 5 (5) By using compound 5 (28 mg, 0.08 mmol), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 6 of Example 1 to give a carboxylic acid (20 mg, 77 %), and the carboxylic acid (16 mg, 0.05 mmol) was made a sodium salt to give compound 6 (17 mg, 99%).

10 MS·ESI (m/z): 317/319 ( $[M-Na]^+$ )

### Example 3



- 15 (1) By using compound 1 (5 g, 26.17 mmol), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 1 of Example 2 to give compound 2 (4.58 g, 70.2%) as an oily substance.

MS·APCI (m/z): 266/268 ( $[M+NH_4]^+$ )

20

- (2) By using compound 2 (3.74 g, 15 mmol) and 5-chloro-2-thienyl boric acid (3.17 g, 19.5 mmol), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 5 of Example 2 to give a crude compound 3 (3.35 g)

as an oily substance.

MS·APCI (m/z): 304/306 ( $[M+NH_4]^+$ )

- (3) By using the crude compound 3 (574 mg, 2.22 mmol) and bromine (384 mg), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 4 of Example 2 to give compound 4 (80 mg, 9% (2 steps)) as an oily substance. MS·APCI (m/z): 382/384 ( $[M+NH_4]^+$ )

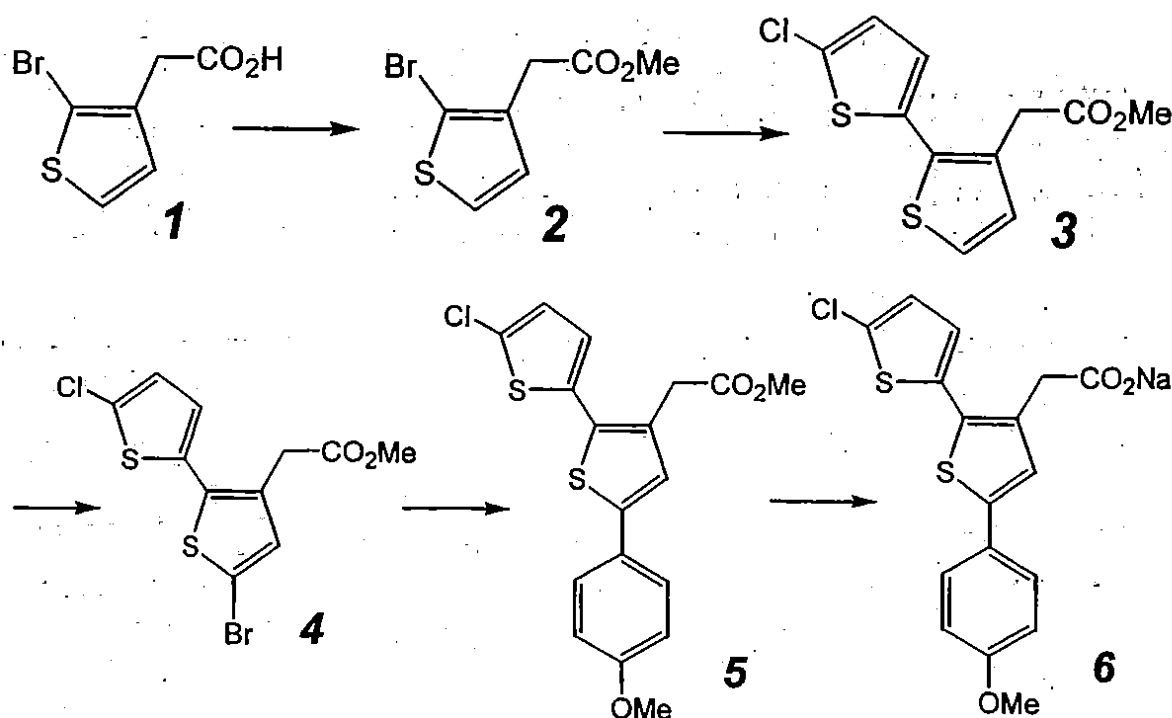
- (4) By using phenyl boric acid (366 mg, 3 mmol) and compound 4 (731 mg, 2 mmol), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 5 of Example 2 to give compound 5 (552 mg, 72.9 %) as an oily substance.

- MS·APCI (m/z): 363/365 ( $[M+H]^+$ )

(5) By using compound 5 (470 mg, 1.24 mmol), the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 6 of Example 1 to give compound 6 (91 mg, 20.5 %).

- MS·ESI (m/z): 333/335 ( $[M-Na]^+$ )

#### Example 4



(1) A suspension of compound 1 (25.6 g, 116 mmol: Tetra-  
hedron, 2000, 56, 7205), iodomethane (11.0 ml, 0.177 mmol)  
and potassium carbonate (24.0 g, 0.174 mmol) was stirred at  
room temperature overnight. The reaction mixture was  
poured into water, extracted with ethyl acetate, washed  
with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and  
filtered. The filtrate was concentrated and the residue  
was purified by silica gel column chromatography (hexane/  
ethyl acetate=20/1) to give compound 2 (23.17 g, 85.1 %) as  
an oily substance.

MS·APCI (m/z): 252/254 ( $[M+NH_4]^+$ )

(2) By using compound 2 (3.0 g, 12.8 mmol) and 5-chloro-2-  
thienyl(tributyl)tin (7.80 g, 19.1 mmol), the reaction was  
carried out in the same manner as in the preparation of  
compound 3 of Example 2 to give compound 3 (3.09 g, 88.8 %)  
as an oily substance.

MS·APCI (m/z): 273/275 ( $[M+H]^+$ )

(3) By using compound 3 (3.0 g, 0.011 mmol) and bromine  
(0.57 ml, 0.011 mmol), the reaction was carried out in the  
same manner as in the preparation of compound 4 of Example  
2 to give compound 4 (3.62 g, 93.6 %) as an oily substance.

MS·APCI (m/z): 352/354 ( $[M+H]^+$ )

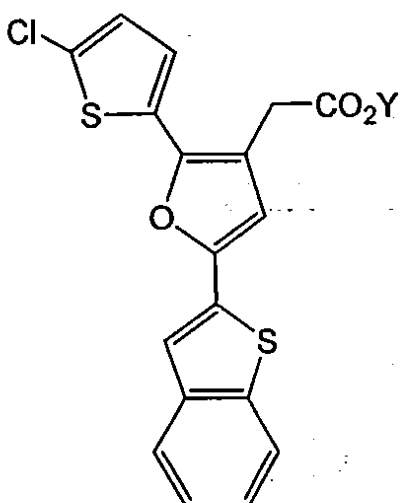
(4) By using 4-methoxyphenyl boric acid (325 mg, 2.1 mmol)  
and compound 4 (500 mg, 1.4 mmol), the reaction was carried  
out in the same manner as in the preparation of compound 5  
of Example 2 to give compound 5 (405 mg, 75.1 %) as an oily  
substance.

MS·APCI (m/z): 379/381 ( $[M+H]^+$ )

(5) By using compound 5 (345 mg, 0.91 mmol), the reaction  
was carried out in the same manner as in the preparation of  
compound 6 of Example 1 to give compound 6 (239 mg).

MS·ESI (m/z): 363/365 ( $[M-Na]^+$ )

## Examples 5 and 6

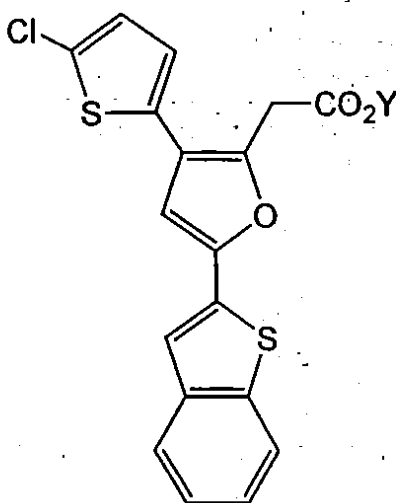


In the same manner as in Example 2, the above-mentioned ethyl ester and carboxylic acid sodium salt were synthesized.

Compound (Y=ethyl) of Example 5: MS·APCI (m/z): 403/405 ([M+H]<sup>+</sup>)

10 Compound (Y=Na) of Example 6: MS·ESI (m/z): 373/375 ([M-Na]<sup>+</sup>)

## Examples 7 and 8



15 In the same manner as in Example 2, the above-mentioned ethyl ester and carboxylic acid sodium salt were

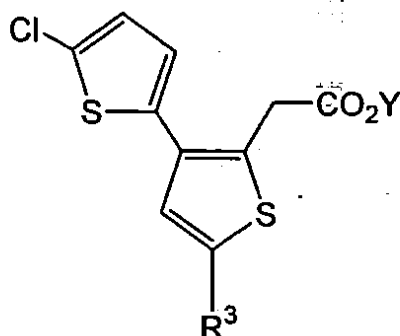
synthesized.

Compound (Y=ethyl) of Example 7: MS·APCI (m/z): 403/405  
([M+H]<sup>+</sup>)

Compound (Y=Na) of Example 8: MS·ESI (m/z): 329/331 ([M-Na-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>)

Examples 9 to 16

In the same manner as in Example 3, compounds of Examples 9 to 16 were synthesized.

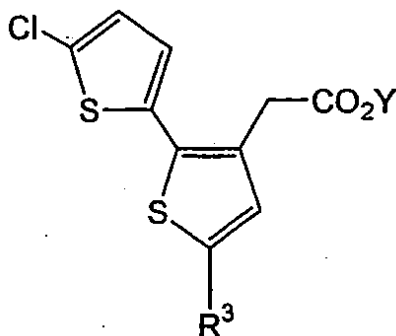


| Example | R <sup>3</sup>     | Y     | MS                                                 |
|---------|--------------------|-------|----------------------------------------------------|
| 9       | 4-fluorophenyl     | ethyl | 381/383 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 10      | 4-fluorophenyl     | Na    | 307/309 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |
| 11      | 2-benzo[b]thienyl  | ethyl | 419/421 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 12      | 2-benzo[b]thienyl  | Na    | 345/347 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |
| 13      | 4-methylthiophenyl | ethyl | 409/411 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 14      | 4-methylthiophenyl | Na    | 335/337 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |
| 15      | 4-methoxyphenyl    | ethyl | 393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 16      | 4-methoxyphenyl    | Na    | 319/321 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |

Examples 17 to 26

In the same manner as in Example 4, compounds of Examples

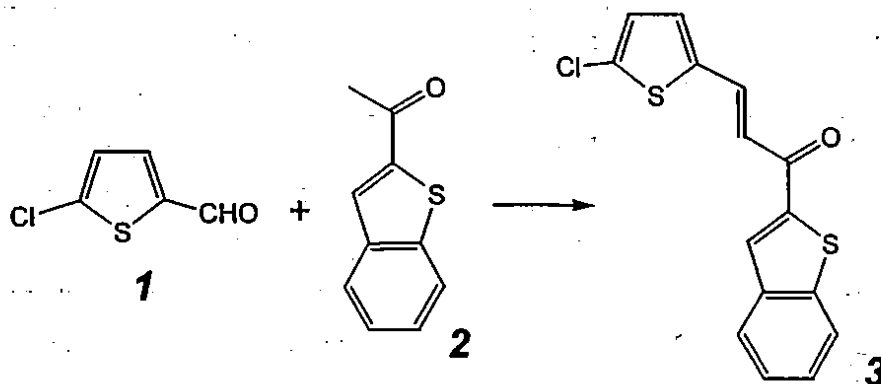
17 to 26 were synthesized.

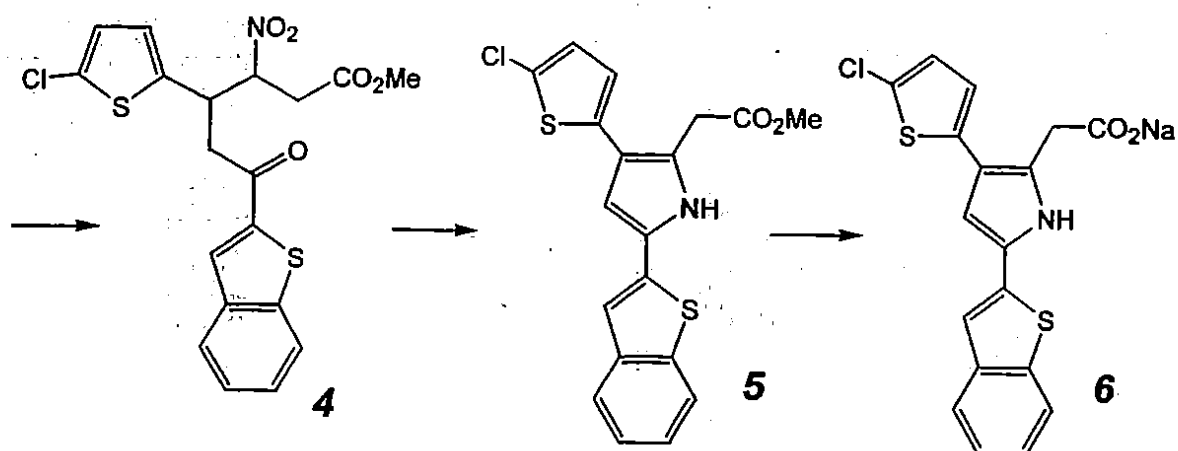


| Example | R <sup>3</sup>                | Y      | MS                                |
|---------|-------------------------------|--------|-----------------------------------|
| 17      | 4-fluorophenyl                | methyl | 367/369 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 18      | 4-fluorophenyl                | Na     | 351/353 [M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 19      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | methyl | 393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 20      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | Na     | 377/379 [M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 21      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | methyl | 394/396 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 22      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | Na     | 378/380 [M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 23      | 2-benzo[b]thienyl             | methyl | 405/407 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 24      | 2-benzo[b]thienyl             | Na     | 389/391 [M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 25      | 4-methylthiophenyl            | methyl | 395/397 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 26      | 4-methylthiophenyl            | Na     | 379/381 [M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |

5

#### Example 27





(1) To a solution of compound 1 (1.76 g, 12 mmol) and compound 2 (1.76 g, 10 mmol) dissolved in ethanol (20 ml) was added an aqueous solution of potassium hydroxide (1.12 g, 20 mmol) (1.1 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight, and water was added to the mixture and precipitates were collected by filtration. The precipitates were washed with water, dissolved in ethyl acetate-THF, and dried over anhydrous magnesium sulfate. Activated charcoal was added to the extract, and the mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was triturated from ethyl acetate-isopropyl ether to give compound 3 (2.36 g, 77 %).

MS-APCI (m/z): 305/307 ([M+H]<sup>+</sup>)

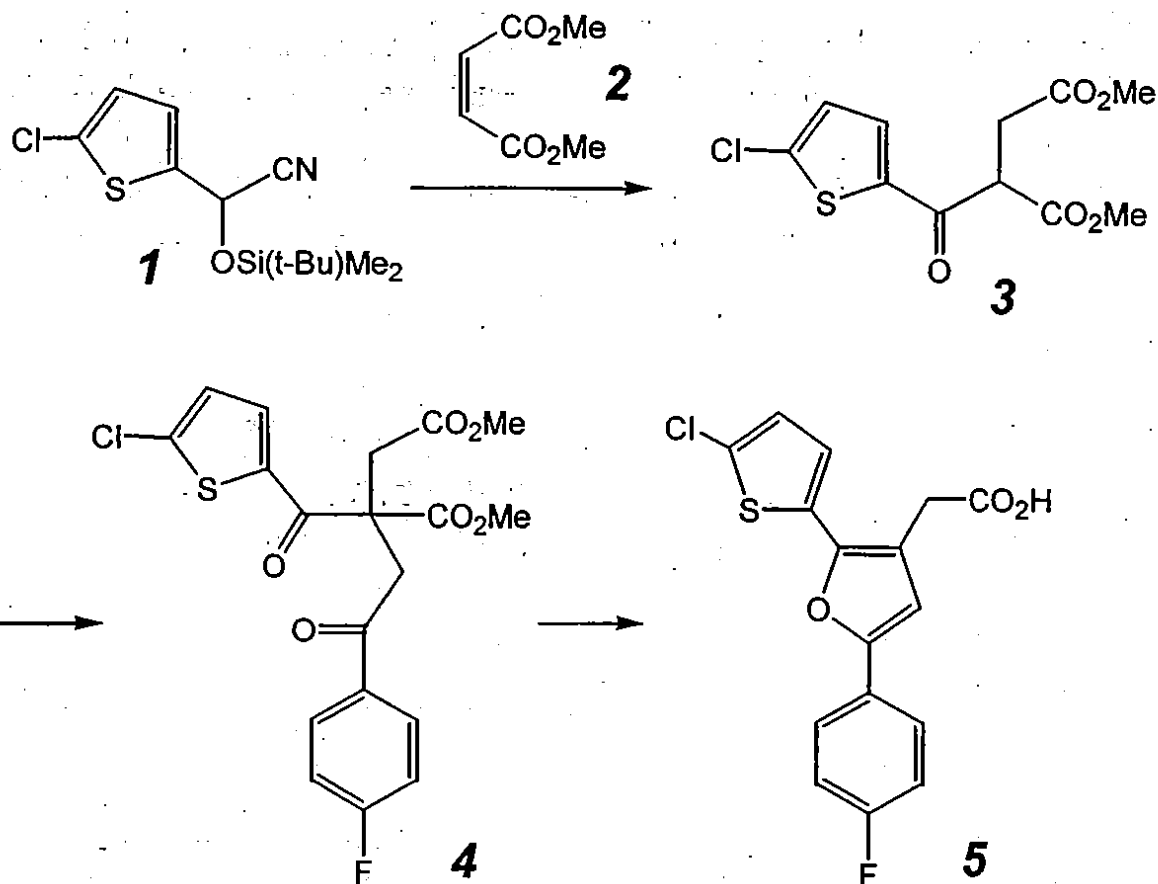
(2) A solution of potassium t-butoxide (22 mg, 0.2 mmol), methyl 3-nitroacrylate (200 mg, 1.5 mmol: A. Rodriguez et al., Tetrahedron Lett., 39, 8563 (1998)) and compound 3 (305 mg, 1 mmol) dissolved in THF (10 ml) was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added 10% hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform/ethyl acetate=50/1) to give compound 4 (312 mg, 71.2 %) as powder.

MS-APCI (m/z): 438/440 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) To a solution of compound 4 (700 mg, 1.6 mmol) and diphenyldisulfide (1.05 g, 4.81 mmol) dissolved in THF was added tri-n-butylphosphine (2.4 ml, 9.64 mmol) at room temperature, and the mixture was refluxed under heating for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (chloroform/hexane=1/1→9/1) to give compound 5 (340 mg, 55 %).  
MS·APCI (m/z): 388/390 ([M+H]<sup>+</sup>)

(4) By using compound 5, the reaction was carried out in the same manner as in the preparation of compound 6 of Example 1 to give compound 6.  
MS·ESI (m/z): 372/374 ([M-Na]<sup>+</sup>)

Example 28



(1) To a solution of diisopropylamine (13.68 g, 135 mmol) dissolved in THF (600 ml) was added n-butyl lithium (1.56 M in Hexane, 85 ml, 135 mmol) under dry ice-acetone cooling,

and a solution of compound 1 (38 g, 134 mmol) dissolved in THF (50 ml) was added to the mixture. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 25 minutes, and then, a solution of compound 2 (17 ml) dissolved in THF (20 ml) was added to the mixture. The temperature of the reaction mixture was returned to room temperature and the mixture was further stirred for 3.5 hours. After adding a saturated aqueous ammonium chloride solution to the reaction mixture, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in THF (750 ml), 1N tetrabutylammonium fluoride (THF solution, 130 ml) was added to the solution and the resulting mixture was stirred for an hour. To the reaction mixture was added an aqueous saturated sodium bicarbonate solution, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate=5/1) to give compound 3 (18.53 g, 48%).

MS-APCI (m/z): 308/310 ( $[M+NH_4]^+$ )

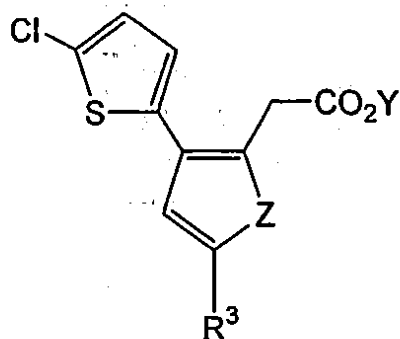
(2) Compound 3 (148 mg, 0.51 mmol) was dissolved in acetone (5 ml), and potassium carbonate (106 mg, 0.77 mmol) and 4-fluorophenacyl bromide (260 mg, 2.4 mmol) were added to the solution and the resulting mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated, and then, water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give compound 4 (163 mg, 75%).

MS-APCI (m/z): 427/429 ( $[M+H]^+$ )

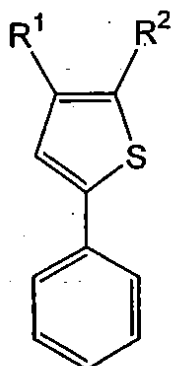
(3) Compound 4 (83.1 mg, 0.195 mmol) was dissolved in acetic acid (2 ml), and conc. hydrochloric acid (0.5 ml) and water (0.5 ml) were added to the solution. The mixture was refluxed under heating for 6 hours, and then, water was added to the mixture and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. Activated charcoal was added to the extract and the mixture was filtered, and the filtrate was concentrated to give compound 5 (48 mg, 73 %).

MS-ESI (m/z): 335/337 ([M-H]<sup>-</sup>)

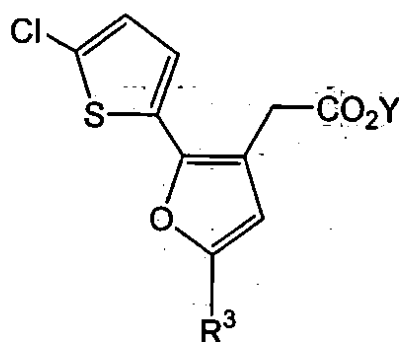
In the same manner as in the above-mentioned Examples, compounds of Examples 29 to 62 were synthesized.



| Example | R <sup>3</sup>                | Y     | Z | MS                                    |
|---------|-------------------------------|-------|---|---------------------------------------|
| 29      | 4-fluorophenyl                | ethyl | O | 365/367 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 30      | 4-fluorophenyl                | Na    | O | 291/293 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 31      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | ethyl | O | 391/393 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 32      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | Na    | O | 317/319 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 33      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | ethyl | S | 407/409 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 34      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | Na    | S | 333/335 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 35      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | ethyl | O | 392/394 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 36      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | Na    | O | 318/320 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 37      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | ethyl | S | 408/410 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 38      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | Na    | S | 334/336 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 39      | 4-methylthiophenyl            | ethyl | O | 393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 40      | 4-methylthiophenyl            | Na    | O | 319/321 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 41      | 4-methoxyphenyl               | ethyl | O | 377/379 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 42      | 4-methoxyphenyl               | Na    | O | 303/305 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |

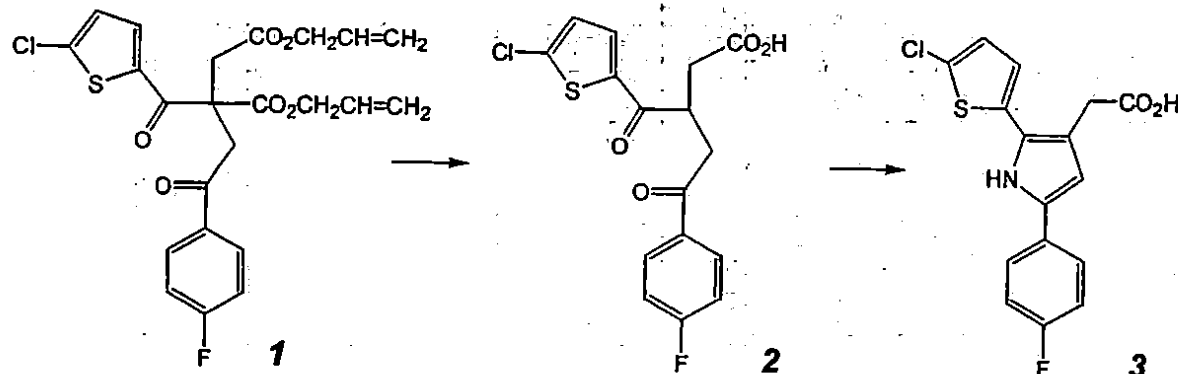


| Example | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup>                | Salt          | MS                                    |
|---------|--------------------|-------------------------------|---------------|---------------------------------------|
| 43      | phenyl             | carboxymethyl                 | Na salt       | 249 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI)     |
| 44      | 4-chloro-phenyl    | carboxymethyl                 | Na salt       | 655/657 [2M-2Na+H] <sup>-</sup> (ESI) |
| 45      | 3-pyridyl          | carboxymethyl                 | Na salt       | 250 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI)     |
| 46      | 5-chloro-2-thienyl | 1-carboxy-1-methylethyl       | Na salt       | 363/365 [M-Na+2H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 47      | 3-thienyl          | carboxymethyl                 | Na salt       | 621 [2M-Na] <sup>-</sup> (ESI)        |
| 48      | 3-pyridyl          | Ethyl                         | hydrochloride | 266 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)         |
| 49      | 5-chloro-2-thienyl | carbamoyl-methyl              |               | 334/336 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 50      | 5-chloro-2-thienyl | N-methyl-carbamoyl-methyl     |               | 348/350 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 51      | 5-chloro-2-thienyl | N,N-dimethyl-carbamoyl-methyl |               | 362/364 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 52      | 5-chloro-2-thienyl | hydroxy-carbamoyl-methyl      |               | 350/352 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 53      | 5-chloro-2-thienyl | methoxy-carbamoyl-methyl      |               | 364/366 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |



| Example | R <sup>3</sup>                | Y     | MS                               |
|---------|-------------------------------|-------|----------------------------------|
| 54      | phenyl                        | ethyl | 347/349[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 55      | phenyl                        | Na    | 317/319[M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 56      | 4-fluorophenyl                | Na    | 335/337[M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 57      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | ethyl | 391/393[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 58      | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | Na    | 361/363[M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 59      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | ethyl | 392/394[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 60      | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | Na    | 362/364[M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |
| 61      | 4-methoxyphenyl               | ethyl | 377/379[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 62      | 4-methoxyphenyl               | Na    | 347/349[M-Na] <sup>-</sup> (ESI) |

## Example 63



(1) By using compound 1 synthesized in the same manner as in Example 28 except for using diallyl malonate in place of compound 2 in Example 28, to a solution of compound 1 (48 mg, 0.10 mmol) dissolved in THF (2 ml) were added tetrakis-(triphenylphosphine) palladium (12 mg, 0.01 mmol) and morpholine (0.026 ml), and under argon atmosphere, the

mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added an aqueous citric acid solution, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. After evaporation of the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform:methanol=100:0 → 95:5) to give compound 2 (35 mg, 99 %).

MS·ESI (m/z): 353/355 (M-H)

10

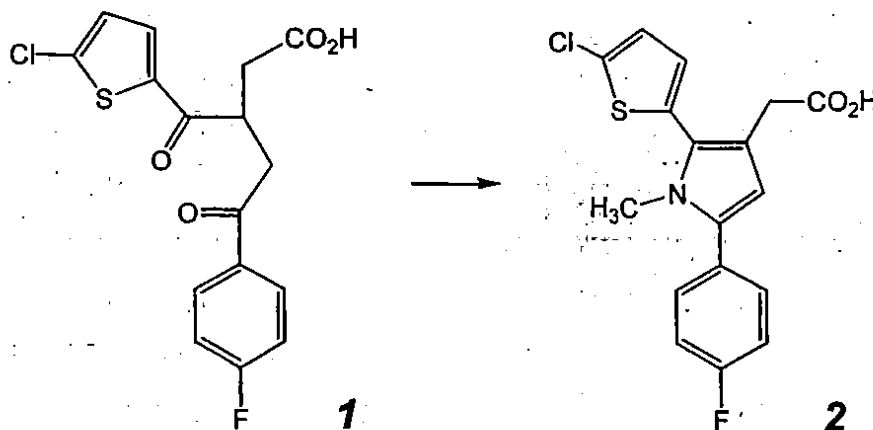
(2) A mixture of compound 2 (209 mg, 0.59 mmol) and ammonium acetate (910 mg, 12 mmol) was stirred at 120°C for 30 minutes. After cooling the reaction mixture, water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, treated with activated charcoal. After evaporation of the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform) to give compound 3 (104 mg, 53%).

15 20 MS·ESI (m/z): 334/336 (M-H)

Compound 3 was treated with sodium methoxide in the same manner as in Example 1(5) to give a corresponding sodium salt.

25 MS·ESI (m/z): 334 [M-Na]<sup>-</sup>

#### Example 64



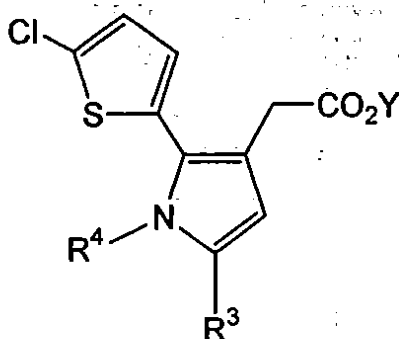
In Example 63 (2), by using a solution of methylamine dissolved in methanol in place of ammonium acetate, the same reaction and treatment was carried out to give compound 2.

5 MS·ESI (m/z): 348/350 (M-H)

Compound 2 was treated with sodium methoxide in the same manner as in Example 1 (5) to give a corresponding sodium salt.

10 MS·ESI (m/z): 348/350 [M-Na]<sup>-</sup>

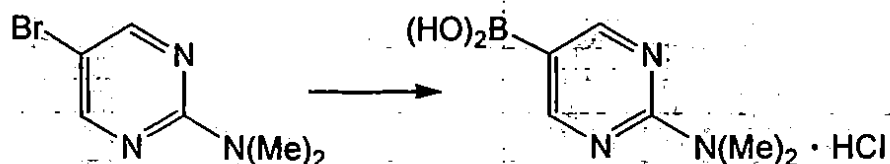
In the same manner as in the above-mentioned Examples, compounds of Examples 65 and 66 were synthesized.



15

| Example | R <sup>3</sup>    | Y  | R <sup>4</sup> | MS                                   |
|---------|-------------------|----|----------------|--------------------------------------|
| 65      | phenyl            | Na | H              | 316/318 [M-Na] <sup>-</sup><br>(ESI) |
| 66      | 2-benzo[b]thienyl | Na | H              | 372/374 [M-Na] <sup>-</sup><br>(ESI) |

#### Reference example 1



20

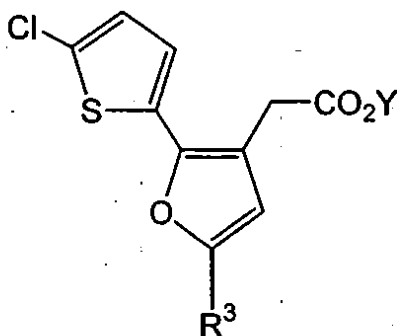
To a solution of 5-bromo-2-dimethylaminopyrimidine (2.0 g, 9.9 mmol: Bull. Chem. Soc. Jpn., 72, 2523 (1999)) dissolved in THF (25 ml) was added 1.56 M of n-butyl lithium (hexane solution, 7.0 ml, 10.9 mmol) under cooling with a dry ice-acetone bath. After stirring the mixture for 40 minutes, a

36  
20  
22

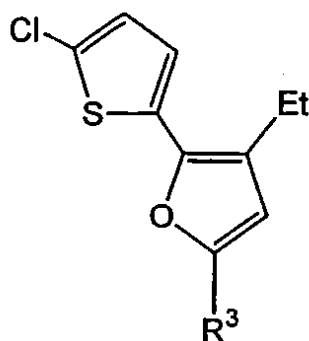
solution of triisopropyl borate (3.5 ml, 0.15 ml) dissolved in THF (6 ml) was added to the reaction mixture. The temperature of the mixture was raised to room temperature, hydrochloric acid was added to the mixture, and then the solvent was removed. The residue was triturated by methanol-diethyl ether to give 2-dimethylamino-5-pyrimidinylboric acid hydrochloride (2.26 g).

The compound obtained in Reference example 1 was used in the preparation of compound of Examples 21 and 22.

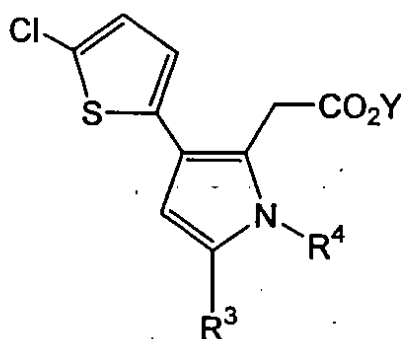
In the same manner as in the above-mentioned Examples and Reference examples, compound mentioned below can be further synthesized.



| Preferable example | R <sup>3</sup> | Y     |
|--------------------|----------------|-------|
| 1                  | 4-fluorophenyl | ethyl |



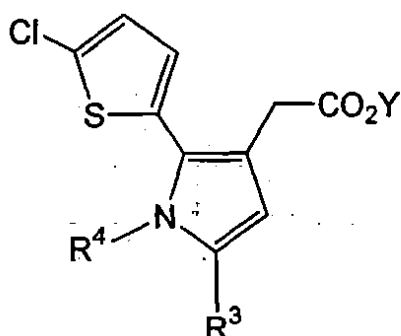
| Preferable example | R <sup>3</sup>    |
|--------------------|-------------------|
| 2                  | phenyl            |
| 3                  | 4-methoxyphenyl   |
| 4                  | 2-benzo[b]thienyl |



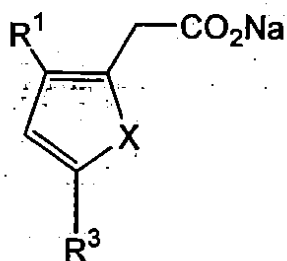
5

| Preferable example | R <sup>3</sup>                | Y     | R <sup>4</sup> |
|--------------------|-------------------------------|-------|----------------|
| 5                  | phenyl                        | ethyl | H              |
| 6                  | phenyl                        | Na    | H              |
| 7                  | phenyl                        | Na    | methyl         |
| 8                  | phenyl                        | Na    | methyl         |
| 9                  | 4-fluorophenyl                | ethyl | H              |
| 10                 | 4-fluorophenyl                | Na    | H              |
| 11                 | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | ethyl | H              |
| 12                 | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | Na    | H              |
| 13                 | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | ethyl | H              |
| 14                 | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | Na    | H              |

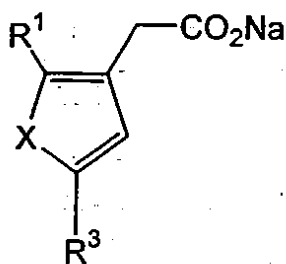
|    |                    |       |   |
|----|--------------------|-------|---|
| 15 | 2-benzo[b]thienyl  | ethyl | H |
| 16 | 4-methylthiophenyl | ethyl | H |
| 17 | 4-methylthiophenyl | Na    | H |
| 18 | 4-methoxyphenyl    | ethyl | H |
| 19 | 4-methoxyphenyl    | Na    | H |



| Preferable example | R <sup>3</sup>                | Y     | R <sup>4</sup> |
|--------------------|-------------------------------|-------|----------------|
| 20                 | phenyl                        | ethyl | H              |
| 21                 | phenyl                        | Na    | methyl         |
| 22                 | 4-fluorophenyl                | ethyl | H              |
| 23                 | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | ethyl | H              |
| 24                 | 6-dimethylamino-3-pyridyl     | Na    | H              |
| 25                 | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | ethyl | H              |
| 26                 | 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl | Na    | H              |
| 27                 | 2-benzo[b]thienyl             | ethyl | H              |
| 28                 | 4-methylthiophenyl            | ethyl | H              |
| 29                 | 4-methylthiophenyl            | Na    | H              |
| 30                 | 4-methoxyphenyl               | ethyl | H              |
| 31                 | 4-methoxyphenyl               | Na    | H              |



| Preferable example | X | $\text{R}^1$            | $\text{R}^3$                   |
|--------------------|---|-------------------------|--------------------------------|
| 32                 | O | 3,4-difluorophenyl      | phenyl                         |
| 33                 | S | 3,4-difluorophenyl      | phenyl                         |
| 34                 | O | 3,4-difluorophenyl      | 2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl |
| 35                 | S | 3,4-difluorophenyl      | 2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl |
| 36                 | O | 3,4-difluorophenyl      | 4-methoxyphenyl                |
| 37                 | S | 3,4-difluorophenyl      | 4-methoxyphenyl                |
| 38                 | O | 4-chloro-3-fluorophenyl | phenyl                         |
| 39                 | S | 4-chloro-3-fluorophenyl | phenyl                         |
| 40                 | O | 4-chloro-3-fluorophenyl | 2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl |
| 41                 | S | 4-chloro-3-fluorophenyl | 2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl |
| 42                 | O | 4-chloro-3-fluorophenyl | 4-methoxyphenyl                |
| 43                 | S | 4-chloro-3-fluorophenyl | 4-methoxyphenyl                |



| Preferable example | X | $\text{R}^1$       | $\text{R}^3$   |
|--------------------|---|--------------------|----------------|
| 44                 | O | 3,4-difluorophenyl | 4-fluorophenyl |

|    |   |                         |                              |
|----|---|-------------------------|------------------------------|
| 45 | S | 3,4-difluorophenyl      | 4-fluorophenyl               |
| 46 | O | 3,4-difluorophenyl      | 2-dimethylamino-pyridin-5-yl |
| 47 | S | 3,4-difluorophenyl      | 2-dimethylamino-pyridin-5-yl |
| 48 | O | 3,4-difluorophenyl      | 4-methoxyphenyl              |
| 49 | S | 3,4-difluorophenyl      | 4-methoxyphenyl              |
| 50 | O | 4-chloro-3-fluorophenyl | 4-fluorophenyl               |
| 51 | S | 4-chloro-3-fluorophenyl | 4-fluorophenyl               |
| 52 | O | 4-chloro-3-fluorophenyl | 2-dimethylamino-pyridin-5-yl |
| 53 | S | 4-chloro-3-fluorophenyl | 2-dimethylamino-pyridin-5-yl |
| 54 | O | 4-chloro-3-fluorophenyl | 4-methoxyphenyl              |
| 55 | S | 4-chloro-3-fluorophenyl | 4-methoxyphenyl              |

#### Experimental example 1

#### 5 Relaxation effect on potassium-induced contraction of isolated rabbit urinary bladder

Urinary bladder was isolated from Male NZW rabbits (body weight: 2.0-3.5kg) and immersed in ice-cold Krebs-bicarbonate solution (in mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.55 CaCl<sub>2</sub>, 1.18 MgSO<sub>4</sub>, 1.18 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.88 NaHCO<sub>3</sub> and 11.1 glucose). The urinary bladder was cut into longitudinal strips (5 mm length, 3-4 mm width) after mucosal layer was removed.

Preparations were mounted in organ baths containing 10 ml of Krebs solution maintained at 37°C and gassed with 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Accordingly, preparations were stretched with an initial tension of 2.0±1.0 g, and changes in isometric tension were measured by force-displacement transducer. The preparations were pre-contracted by changing organ-bath solution into high-K<sup>+</sup> (30 mM) Krebs solution (in mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.55 CaCl<sub>2</sub>, 1.18 MgSO<sub>4</sub>, 1.18 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.88

NaHCO<sub>3</sub> and 11.1 glucose).

After stable tension was obtained, compounds were added into organ baths cumulatively ( $10^{-8}$  M- $10^{-4}$  M). The effects of compounds were expressed as a percentage of the maximum relaxation produced by  $10^{-4}$  M papaverine as 100%. 50% relaxation concentration (IC<sub>50</sub>) was calculated and IC<sub>50</sub> value range ( $\mu$ M) of compounds of the present invention was shown in the following Table 1 with a rank of A, B or C.

These ranges are as mentioned below.

$$3 \mu\text{M} \geq \text{C} > 1 \mu\text{M} \geq \text{B} > 0.5 \mu\text{M} \geq \text{A}$$

Table 1

| Example        | IC <sub>50</sub> value |
|----------------|------------------------|
| 2 (Compound 6) | A                      |
| 3 (Compound 6) | B                      |
| 6              | A                      |
| 8              | A                      |
| 10             | A                      |
| 14             | B                      |
| 16             | C                      |
| 26             | A                      |

#### Experimental example 2

Inhibitory effect on the rhythmic bladder contractions induced by substance P in anesthetized rats

For the experiments, Sprague-Dawley female rats (9 to 12 weeks old) weighing between 200 to 300 g were used. After urethane anesthetization (subcutaneously administered with a dose of 1.2 g/kg), cannulae were placed in both right and left femoral veins. One intravenous catheter was used for administration of compounds, and the other was for the substance P (0.33  $\mu$ g/kg/min) infusion. We also cannulated into ureter to pass urine. Polyethylene catheters were

1  
2

inserted into carotid artery for continuous monitoring of arterial blood pressure and heart rate. For continuous infusion, transurethral bladder catheter was inserted into the bladder through the urethra and tied in place by a  
5 ligature around the urethral orifice. One end of the catheter was attached to a pressure transducer in order to measure intravesical pressure. The other end of the catheter was used for infusion of saline into the bladder.

After stabilization of blood pressure and heart rate and  
10 after the bladder was emptied, cystometry was performed by filling the bladder slowly with about 0.6 ml of saline.

After about 10 minutes, intravenous infusion of substance P (0.33 µg/kg/min) was started for stabilization of the micturition reflex. Compounds were administered after

15 stable rhythmic bladder contraction was obtained over 15 minutes. All compounds were dissolved or suspended in saline containing 0.5% Tween 80 for intravenous administration (0.1 ml/kg). The rhythmic contraction frequency and the intravesical pressure were observed for 35 minutes  
20 after administration of the test compound.

As a result, compounds of the present invention decreased the frequency of bladder rhythmic contraction without changing the amplitude of contraction. Also, we determined  
25 a time (minute) during which the frequency of the rhythmic contraction had been completely inhibited by administering 0.25 mg/kg of compound. A 100% inhibition time (minute) of the selected compounds of the present invention is shown in the following Table 2.

30

Table 2

| Example        | 100% inhibiting time<br>(min) |
|----------------|-------------------------------|
| 2 (Compound 6) | 13.1                          |
| 3 (Compound 6) | 27.1                          |
| 6              | 16.8                          |
| 18             | 12.5                          |
| 36             | 15.3                          |
| 58             | 23.8                          |

5 Active ingredients of the present invention showed relaxation effect on 20mM K<sup>+</sup>-contracted preparation and the effect was blocked by iberiotoxin, a selective large conductance calcium-activated K channel blocker.

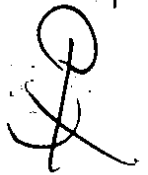
10 Also, in *in vivo* animal study, pre-administration of iberiotoxin (0.15 mg/kg, intravenous administration) reduced inhibitory effect of active ingredients in the present invention on the rhythmic bladder contraction. Thus, it is suggested from the results that the active ingredients of the present invention have a detrusor  
15 relaxing activity through the large conductance calcium-activated K channel.

Thus, it was shown that compounds which are active ingredients of the present invention were effective for  
20 prophylaxis and treatment of diseases such as pollakiuria, urinary incontinence and the like through the large conductance calcium-activated K channel opening activity.

#### INDUSTRIAL APPLICABILITY

25

The 5-membered heterocyclic compound (I) or a pharmaceutically acceptable salt which is an active ingredient of the present invention has an excellent large conductance



calcium-activated K channel opening activity and hyperpolarizes a membrane electric potential of cells, so that it is useful for a prophylactic, relief and/or treatment agent of, for example, hypertension, premature birth,

5 irritable bowel syndrome, chronic heart failure, angina, cardiac infarction, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, cerebral hypoxia, peripheral blood vessel disorder, anxiety, male-pattern baldness, erectile dysfunction, diabetes, diabetic

10 peripheral nerve disorder, other diabetic complication, sterility, urolithiasis and pain accompanied thereby, pollakiuria, urinary incontinence, nocturnal enuresis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cough accompanied by asthma or chronic obstructive pulmonary

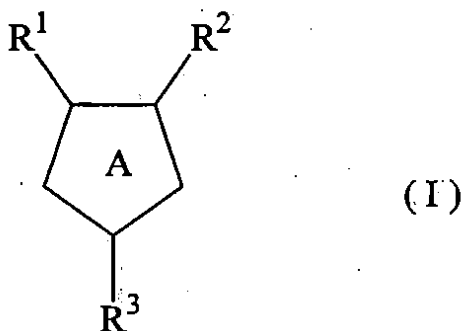
15 disease (COPD), cerebral apoplexy, cerebral ischemia, traumatic encephalopathy, and the like.

Also, the 5-membered heterocyclic compound (I) or a pharmaceutically acceptable salt has a low toxicity, so

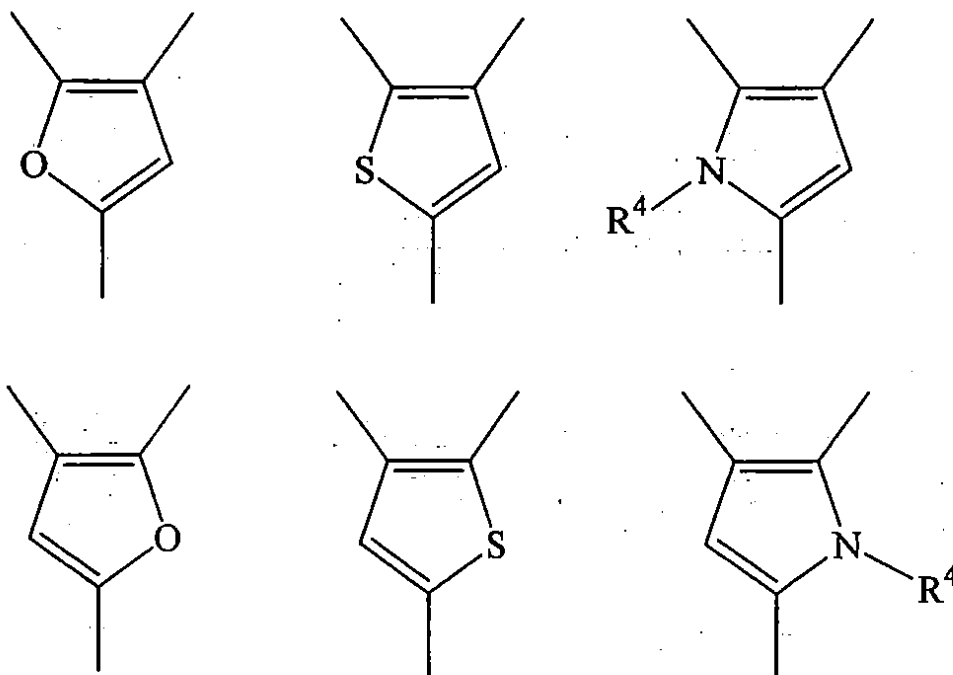
20 that it has high safety as a medicine.

## Claims:

1. A large conductance calcium-activated K channel opener comprising a 5-membered heterocyclic compound of the formula (I):



wherein ring A is a ring represented by any one of the formulae:



R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl;  
 R<sup>2</sup> is hydrogen, a halogen, carboxy, a substituted or unsubstituted amino, a substituted or unsubstituted alkyl, an alkoxy carbonyl, a substituted or unsubstituted alkenyl or a cycloalkyl;  
 R<sup>3</sup> is a substituted or unsubstituted aryl, a substi-

tuted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted alkyl; and

R<sup>4</sup> is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

2. The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1,

10 wherein R<sup>1</sup> is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, amino, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, tri-fluoromethyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-  
15 alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfonylamino and phenylalkoxy, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and  
20 mono- or di-alkylsulfamoyl, or (3) a heterocycle-substituted carbonyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkanoyl, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl;

30 R<sup>2</sup> is (1) hydrogen, (2) halogen, (3) carboxy, (4) amino which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of formyl, alkyl, alkanoyl, alkylsulfonyl and alkoxycarbonyl, (5) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group  
35 consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl,

amino, aminosulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, heterocycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkylcarbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl, (6) alkoxycarbonyl, (7) alkenyl which may be substituted by carboxy or alkoxycarbonyl or (8) cycloalkyl;

$R^3$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and heterocycle; and

$R^4$  is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be

substituted by mono- or di-alkylamino.

3. The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1 or 2,

5        wherein R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heterocycle;

      R<sup>2</sup> is carboxy, a substituted or unsubstituted amino, a substituted or unsubstituted alkyl, alkoxy carbonyl or a substituted or unsubstituted alkenyl; and

10       R<sup>3</sup> is a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heterocycle.

4. The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1,

15       wherein R<sup>1</sup> is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s) or (2) a heterocycle which may be substituted by halogen or alkyl;

      R<sup>2</sup> is alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of carboxy, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkoxy carbonyl, alkylsulfonylcarbamoyl and heterocycle;

20       R<sup>3</sup> is (1) a heterocycle which may be substituted by one or two substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkyl-amino and alkylthio or (2) aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino; and

30       R<sup>4</sup> is hydrogen or alkyl.

5. The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1,

35       wherein R<sup>1</sup> is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s), (2) thienyl which may be substituted

by halogen or (3) pyridyl which may be substituted by alkyl;

R<sup>2</sup> is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl, (4) alkoxycarbonylalkyl, (5) alkylsulfonylcarbamoylalkyl, or (6) tetrazolylalkyl;

R<sup>3</sup> is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy, alkyl, dialkylamino or alkylthio, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl; and

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

6. The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1,

wherein R<sup>1</sup> is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s) or (2) thienyl which may be substituted by halogen;

R<sup>2</sup> is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl, or (4) alkoxycarbonylalkyl,

R<sup>3</sup> is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy or dialkylamino, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl; and

$R^4$  is hydrogen or alkyl.

7. The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1,

5 wherein  $R^1$  is (1) aryl which may be substituted by one or two halogen(s) or (2) thienyl which may be substituted by halogen;

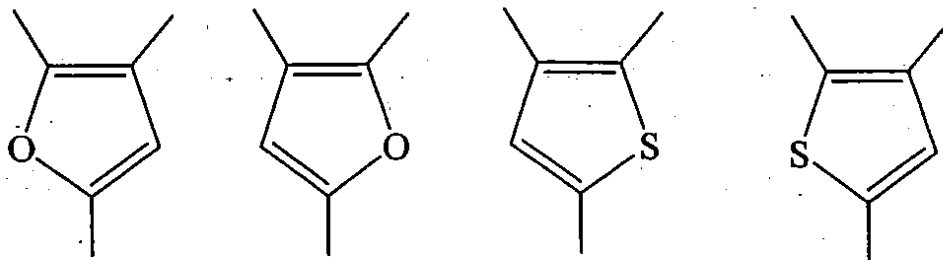
$R^2$  is (1) carboxyalkyl or (2) alkoxycarbonylalkyl;

10  $R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by alkoxy or dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by dialkylamino, (5) thienyl which  
15 may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl or (7) indolyl which may be substituted by alkyl; and

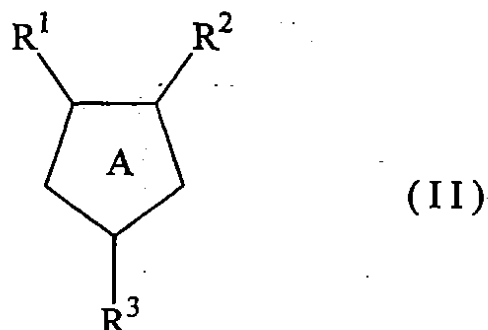
$R^4$  is hydrogen or alkyl.

20 8. The large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of Claims 1 to 6, wherein  $R^2$  is carboxymethyl or alkoxycarbonylmethyl.

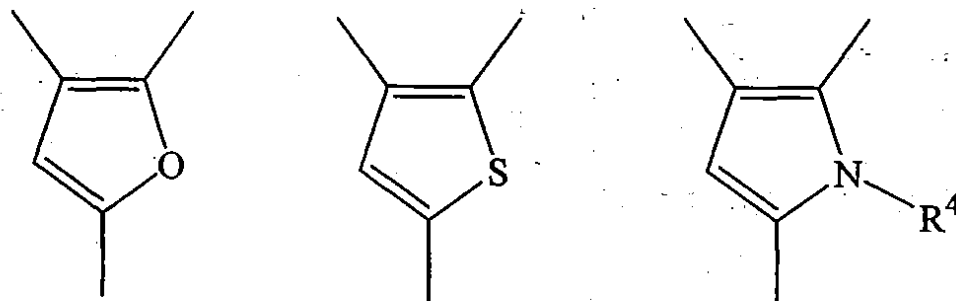
9. The large conductance calcium-activated K channel opener  
25 according to any one of Claims 1 to 8, wherein the Ring A is a ring represented by either one of the formulae:



10. A 5-membered heterocyclic compound of the formula (II):



wherein ring A is a ring represented by any one of the formulae:



5.  $R^1$  is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl;

$R^2$  is a substituted alkyl;

10.  $R^3$  is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted or unsubstituted alkyl; and

$R^4$  is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl;

15. provided that when  $R^1$  and  $R^3$  are phenyl,  $R^2$  is not carboxymethyl or ethoxycarbonylmethyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 10,

20. wherein  $R^1$  is a substituted or unsubstituted heterocycle, a substituted or unsubstituted heterocycle-substituted carbonyl, or an aryl substituted by two halogens.

12. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceuti-

cally acceptable salt thereof according to Claim 10 or 11,

wherein  $R^1$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, amino, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, tri-  
5 fluoromethyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfonylamino and phenylalkoxy, (2) a heterocycle which may be substi-  
10 tuted by a substituent(s) selected from the group consist- ing of nitro, hydroxy, formyl, carbamoyl, cyano, amino, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino, mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and  
15 mono- or di-alkylsulfamoyl, or (3) a heterocycle-substi- tuted carbonyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of nitro, hydroxy, carbamoyl, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkanoyl, mono- or di-alkylamino,  
20 mono- or di-alkanoylamino, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfamoyl and mono- or di-alkylsulfamoyl;

$R^2$  is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, amino-  
25 sulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino, alkanoyl- amino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di- alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkyl- sulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxy- carbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or  
30 two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, hetero- cycle-substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkyl- carbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl;

$R^3$  is (1) an aryl which may be substituted by a  
35 substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy,

carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxy carbonyl and heterocycle; and

$R^4$  is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be substituted by mono- or di-alkylamino.

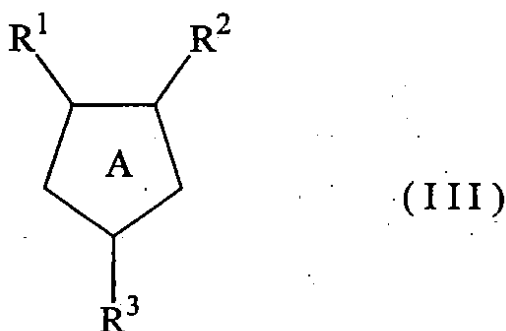
13. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 10 or 11, wherein  $R^1$  is (1) an aryl which may be substituted by one or two halogen(s), or (2) a heterocycle which may be substituted by halogen or alkyl;

$R^2$  is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of carboxy, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkoxy carbonyl, alkylsulfonyl carbamoyl and heterocycle; and

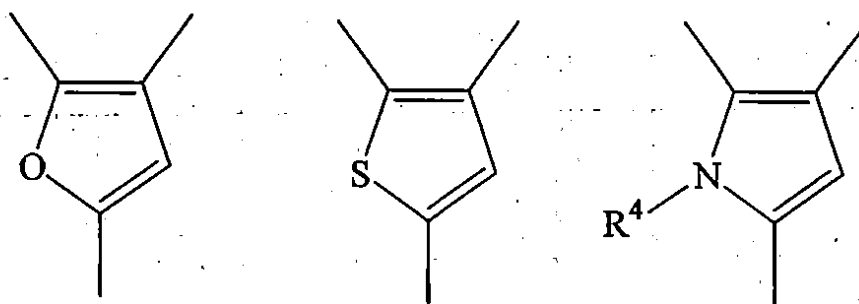
$R^3$  is (1) a heterocycle which may be substituted by

- one or two substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkyl-amino and alkylthio, or (2) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino; and
- $R^4$  is hydrogen or alkyl.

14. A 5-membered heterocyclic compound of the formula  
10 (III):



wherein ring A is a ring represented by any one of the formulae:



- 15  $R^1$  is a substituted or unsubstituted thienyl, or an aryl substituted by two halogens;  
 $R^2$  is substituted alkyl;  
 $R^3$  is a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocycle or a substituted  
 20 or unsubstituted alkyl; and  
 $R^4$  is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl;  
 provided that when  $R^1$  is 2-thienyl,  $R^3$  is not 2-thienyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 14,

5        wherein  $R^2$  is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino, amino-sulfonyl, amidinothio, mono- or di-alkylamino, alkanoyl-amino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkyl-  
10 carbamoyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkyl-sulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or two alkyl(s), alkylsulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl, heterocycle, heterocycle-  
15 substituted carbamoyl, heterocycle-substituted alkylcarbamoyl and heterocycle-substituted sulfonylcarbamoyl;

$R^3$  is (1) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of cyano, nitro, amino, halogen, trifluoromethyl, carboxy, hydroxy,  
20 carbamoyl, mono- or di-alkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkanoyl, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkyl, sulfo, alkylthio, alkylthioalkyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl and  
25 alkylsulfinyl, (2) a heterocycle which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of oxo, cyano, nitro, amino, halogen, carboxy, hydroxy, formyl, carbamoyl, mono- or di-alkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylamino, aminoalkyl, mono- or di-alkylaminoalkyl,  
30 mono- or di-alkylcarbamoyl, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkanoyl, sulfo, alkylthio, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkylsulfinyl and heterocycle or (3) an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group  
35 consisting of hydroxy, cyano, carboxy, carbamoyl, amino,

mono- or di-alkylamino, alkanoylamino, alkylsulfonylamino, hydroxyamino, mono- or di-alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, halogen, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- or di-alkylsulfamoyl, alkoxycarbonyl and  
5 heterocycle; and

R<sup>4</sup> is (1) hydrogen or (2) an alkyl which may be substituted by mono- or di-alkylamino.

16. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 14,  
10 wherein R<sup>2</sup> is an alkyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of carboxy, carbamoyl, mono- or di-alkylcarbamoyl, hydroxycarbamoyl, hydroxycarbamoyl which is substituted by one or  
15 two alkyl(s), alkoxycarbonyl, alkylsulfonylcarbamoyl and heterocycle;

R<sup>3</sup> is (1) a heterocycle which may be substituted by one or two substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkyl-  
20 amino and alkylthio, or (2) an aryl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of amino, halogen, alkyl, alkylthio, alkoxy and mono- or di-alkylamino; and

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

25 17. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 10 or 14,

wherein R<sup>1</sup> is thienyl which may be substituted by  
30 halogen(s);

R<sup>2</sup> is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl, (4) alkoxycarbonylalkyl, (5) alkylsulfonylcarbamoylalkyl or (6) tetrazolylalkyl;

R<sup>3</sup> is (1) benzothienyl which may be substituted by  
35 halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen,

alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy, alkyl, dialkylamino or alkylthio, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl; and

$R^4$  is hydrogen or alkyl.

18. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 17,

wherein  $R^2$  is (1) carboxyalkyl, (2) carbamoylalkyl, (3) mono- or di-alkylcarbamoylalkyl or (4) alkoxycarbonylalkyl; and

$R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkyl, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by alkoxy or dialkylamino, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl, (7) benzofuryl, (8) dihydrobenzofuryl or (9) indolyl which may be substituted by alkyl.

19. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to Claim 17,

wherein  $R^2$  is carboxyalkyl or alkoxycarbonylalkyl; and

$R^3$  is (1) benzothienyl which may be substituted by halogen, (2) phenyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group consisting of halogen, alkylthio, alkoxy and dialkylamino, (3) pyridyl which may be substituted by a substituent(s) selected from the group

consisting of alkyl, alkoxy and dialkylamino, (4) pyrimidinyl which may be substituted by dialkylamino, (5) thienyl which may be substituted by one or two alkyl(s), (6) thieno[3,2-b]pyridyl or (7) indolyl which may be substituted by alkyl.

20. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of Claims 17 to 19, wherein R<sup>2</sup> is carboxymethyl or alkoxy-carbonylmethyl.

21. The 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of Claims 17 to 20, wherein ring A is furan or thiophen.

22. A compound selected from the group consisting of the compounds described in the examples and preferable examples in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A medicine comprising the 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of Claims 10 to 22.

24. A large conductance calcium-activated K channel opener comprising the 5-membered heterocyclic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of Claims 10 to 22 as an active ingredient.

25. A large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of Claims 1 to 9 and 24, which is for the prophylaxis and/or treatment of pollakiuria or urinary incontinence.

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

29 de Abril de 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/035570 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 409/04, 405/04, 333/28, 333/24, 307/54, 207/337, 409/14, A61K 31/381, 31/341, 31/4025, A61P, 13/00
- (21) Numero de Solicitud Internacional: PCT/JP2003/013194
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 15 de Octubre de 2003 (15.10.2003)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad: 2002-300860 15 de Octubre de 2002 (15.10.2002) JP 2003-104260 8 de Abril de 2003 (08.04.2003) JP
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): TANABE SEIYAKU CO., LTD [JP/JP]; 2-10 Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka shi, Osaka 541-8508 (JP).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para US): HOSAKA, Toshihiro [JP/JP]; 2-7, Higashi-ueno 2-chome, Taitou-ku, Tokio 110-0015 (JP). KUSAMA, Mari [JP/JP]; 24-6-105, Tsuji 2 chome, Minami-ku, Saitama-shi, Saitama 336-0026 (JO). OHBA, Kijomi [JP/JP]; 17-17-301, Fukushima 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0003 (JP). KONO, Rikako [JP/JP]; Towa City Coop 401, 180-1, Sakuragi-cho 4-chome, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama 330-0854 (JO). KOHNOMI, Shuntarou [JP/JP]; Tanabe Seiyaku Toda-ryo 415, 3-8, Kawagishi 2-chome, Toda-shi, Saitama 335-0015 (JP).
- (74) Agente: TSUNIKI, Jaime; SVAX TS Bldg., 22-12, Toranomom 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-0001 (JP)
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicado: — con el informe de búsqueda internacional
- Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: ABRIDOR DE CANAL DE K ACTIVADO POR CALCIO DE ALTA CONDUCTANCIA

(57) Resumen: Se divulgan un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia que comprende un compuesto de fórmula (I): en donde el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene uno de O, N o S, anillo que puede estar sustituido por R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> es arilo, carbonilo heterocíclico o carbonilo heterocíclico sustituido; R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, carboxilo, amino, alquilo, alcoxi-carbonilo, alquenilo o cicloalquilo; R<sub>3</sub> es arilo, heterocíclico o alquilo; y R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo, cada uno de los sustituyentes puede ser sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

### Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un excelente abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia que contiene un compuesto heterocíclico de 5 miembros como un ingrediente activo, el cual resulta de utilidad para el tratamiento de desórdenes o enfermedades como poliuria, incontinencia urinaria, infarto cerebral, hemorragia subaracnóidea, y similares.

### Antecedentes de la Invención

El potasio es el catión intracelular más abundante, y es muy importante en el mantenimiento de la homeostasis fisiológica. Los canales de potasio están presentes en casi todas las células de los vertebrados, y el influjo de potasio por estos canales es indispensable en orden a mantener el potencial de la membrana hiporpolizado.

Los canales de potasio activados por calcio de alta conductancia (también denominados canales BK o canales maxi-K) se expresan especialmente en las neuronas y las células de los músculos lisos. Dado que el incremento en la concentración de calcio intracelular y la despolarización de la membrana pueden activar los canales maxi-K, se ha sostenido que los canales maxi-K juegan un rol fundamental en la regulación del influjo de calcio dependiente de la tensión. El aumento en la concentración de calcio intracelular media muchos procesos como la liberación de neurotransmisores, la contracción de los músculos lisos, el crecimiento y muerte de las células, y similares. En realidad, la apertura de los canales maxi-K provoca una fuerte hiperpolarización de la membrana, e inhibe estas respuestas inducidas por calcio en consecuencia. Por lo tanto, a través de la inhibición de varias respuestas fisiológicas mediadas por la despolarización, se espera que una

50

- 2 -

sustancia con capacidad para abrir los canales maxi-K tenga el potencial para el tratamiento de enfermedades como infarto cerebral, hemorragia subaracnóidea, poliuria, incontinencia urinaria, y similares.

Se han producido varios informes sobre un abridor de canal de potasio activado por calcio de alta conductancia. Por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales WO96/40634 y WO99/36069 se han revelado derivados de pirrol, en la Publicación de Patente Provisional Japonesa Nro. 2000-351773, se ha revelado un derivado de furan, y en la Publicación Internacional WO98/04135, se ha revelado un derivado de 5 miembros que contiene nitrógeno en el cual el nitrógeno es sustituido por un grupo fenilo o un grupo bencilo.

#### Resumen de la Invención

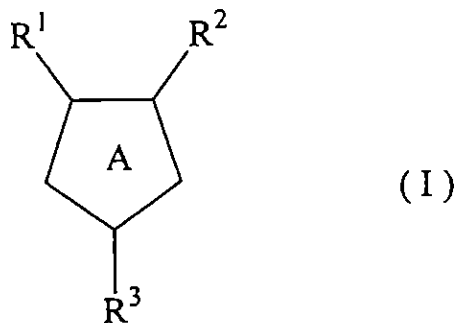
Constituye un objeto de la presente invención proveer un excelente abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia que contiene un compuesto heterocíclico de 5 miembros como un ingrediente activo, el cual resulta de utilidad para el tratamiento de desórdenes o enfermedades como poliuria, incontinencia urinaria, infarto cerebral, hemorragia subaracnóidea, y similares.

Los inventores de la presente han realizado estudios intensivos tendientes a solucionar los problemas, y como resultado de ellos, han descubierto que cierta clase de compuesto heterocíclico de 5 miembros ejerce una excelente actividad de apertura de canal de K activado por calcio de alta conductancia, por medio de lo cual han concebido la presente invención.

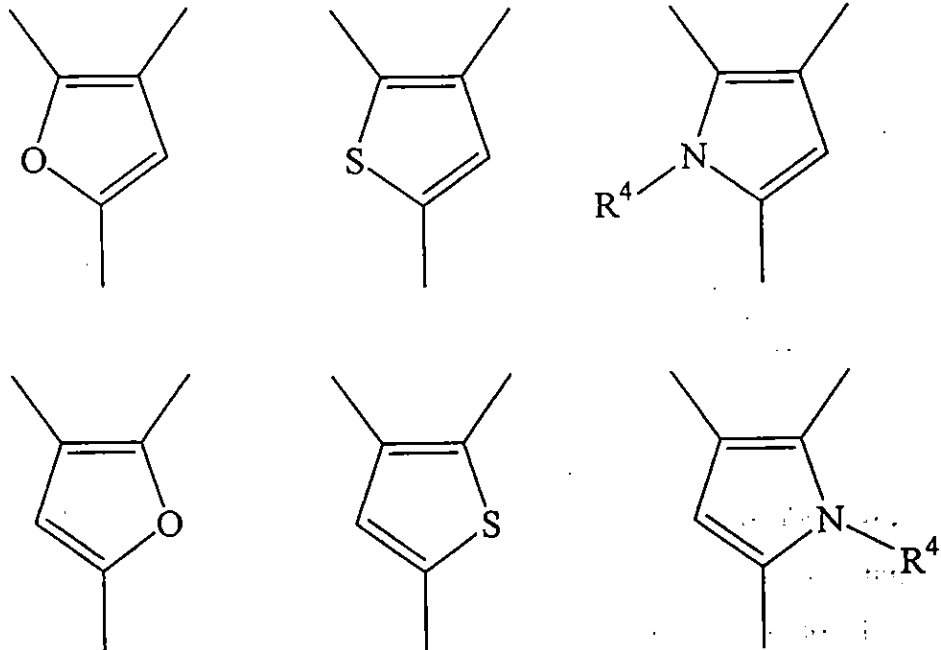
Es decir, la presente invención comprende lo siguiente.

51

1. Un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia que comprende un compuesto heterocíclico de 5 miembros de la fórmula (I):



en la cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



$R^1$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un carbonilo sustituido por heterociclo sustituido o insustituido;  
 $R^2$  es hidrógeno, un halógeno, carboxi, un amino sustituido o insustituido, un

alquilo sustituido o insustituido, un alcoxicarbonilo, un alquenilo sustituido o insustituido o un cicloalquilo;  $R^3$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y  $R^4$  es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

2. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a (1),

en el cual  $R^1$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, amino, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino y fenilalcoxi, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxilo, formilo, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo y mono- o di-alquilsulfamoilo, o (3) un carbonilo sustituido por heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquil-sulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, y mono- o di-alquil sulfamoilo;

$R^2$  es (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) carboxi, (4) amino que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por formilo, alquilo, alcanoilo, alquilsulfonilo y alcoxicarbonilo, (5) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxicarbamoilo, hidroxicarbamoilo sustituido por uno o dos alquilo, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxicarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo, (6) alcoxicarbonilo, (7) alquenilo que puede ser sustituido por carboxi o alcoxicarbonilo, u (8) cicloalquilo;

$R^3$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoiloxialquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxilo, formilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi,

54  
2  
7

alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcanilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfino y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo y heterociclo; y

$R^4$  es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

3. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a (1) o (2),

en el cual  $R^1$  es un arilo sustituido o insustituido o un heterociclo sustituido o insustituido;

$R^2$  es carboxi, amino sustituido o insustituido, un alquilo sustituido o insustituido, alcoxycarbonilo o un alqueno sustituido o insustituido; y

$R^3$  es un arilo sustituido o insustituido o un heterociclo sustituido o insustituido.

4. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a (1),

en el cual  $R^1$  es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) un heterociclo que puede ser sustituido por halógeno o alquilo;

$R^2$  es alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por carboxi, carbamoilo, mono- o di-

alquilcarbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

R<sup>3</sup> es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo.

5. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a (1),

en el cual R<sup>1</sup> es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos, (2) tienilo que puede ser sustituido por halógeno o (3) piridilo que puede ser sustituido por alquilo;

R<sup>2</sup> es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o di-alquilcarbamoilalquilo, (4) alcoxicarbonilalquilo, (5) alquilsulfonilcarbamoilalquilo o (6) tetrazolilalquilo;

R<sup>3</sup> es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, alquilo, dialquilamino o alquiltio, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilo, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo.

6. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a (1),

en el cual  $R^1$  es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) tienilo que puede ser sustituido por halógeno;

$R^2$  es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o dialquilcarbamoilalquilo o (4) alcóxicarbonilalquilo;

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, o dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

7. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a (1),

en el cual  $R^1$  es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) tienilo que puede ser sustituido por halógeno;

$R^2$  es (1) carboxialquilo o (2) alcóxicarbonilalquilo;

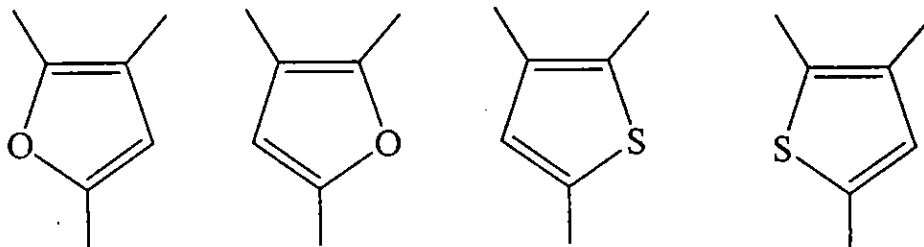
$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por alcoxi o dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido

por dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilo, (6) tieno[3,2-b]piridilo o (7) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

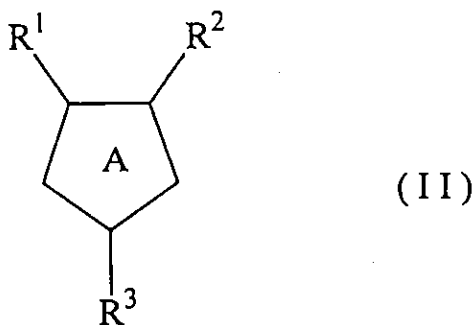
$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

8. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a cualquiera de los puntos (1) a (6) en el cual  $R^2$  es carboximetilo o alcóxicarbonilmetilo.

9. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a cualquiera de los puntos (1) a (8) en el cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



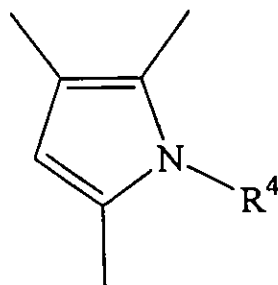
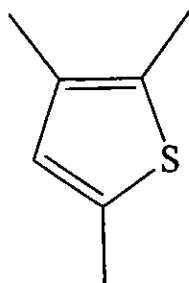
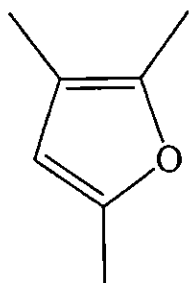
10. Un compuesto heterocíclico de 5 miembros de la fórmula (II):



en la cual el Anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



- 10 -



$R^1$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un carbonilo sustituido por un heterociclo sustituido o insustituido;

$R^2$  es un alquilo sustituido;

$R^3$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y

$R^4$  es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido;

con la condición que cuando  $R^1$  y  $R^3$  sean fenilo,  $R^2$  no sea carboximetilo o etoxycarbonilmetilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 10, en el cual  $R^1$  es un heterociclo sustituido o insustituido, un carbonilo sustituido por un heterociclo sustituido o insustituido, o un arilo sustituido por dos halógenos.

12. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 10 u 11,

en el cual  $R^1$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, amino, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, trifluorometilo, alcoxycarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-



- 11 -

alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino y fenilalcoxi, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxilo, formilo, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcoxycarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo y mono- o di-alquilsulfamoilo, o (3) un grupo carbonilo sustituido por heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquil-sulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, y mono- o di-alquil sulfamoilo;

$R^2$  es un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilcarbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo,

$R^3$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo,

alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanilo, alcaniloxi, alcaniloalquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxilo, formilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcanilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo y heterociclo; y

$R^4$  es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

13. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 10 u 11,

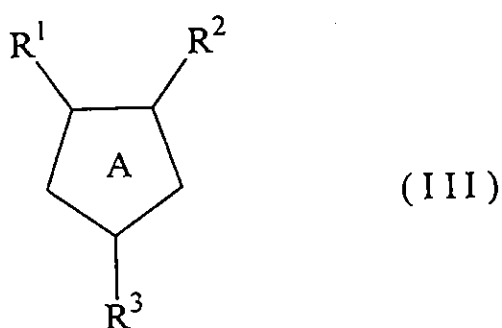
en el cual  $R^1$  es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) un heterociclo que puede ser sustituido por halógeno o alquilo;

$R^2$  es alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por carboxi, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

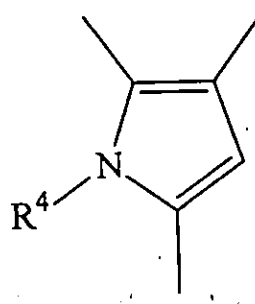
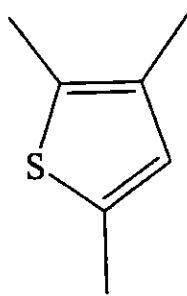
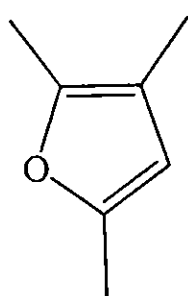
$R^3$  es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

14. Un compuesto heterocíclico de 5 miembros de la fórmula (III):



en la cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



$R^1$  es un tienilo sustituido o insustituido, o un arilo sustituido por dos halógenos;

$R^2$  es alquilo sustituido;

26

- 14 -

$R^3$  es arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y

$R^4$  es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido;

con la condición que cuando  $R^1$  sea 2-tienilo,  $R^3$  no sea 2-tienilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 14,

en el cual  $R^2$  es un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilcarbamoilo, hidroxilcarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquilcarbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo,

$R^3$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoiloxialquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxilo, formilo, carbamoilo, mono-

3/10

o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcanoilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo y heterociclo; y

$R^4$  es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

16. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 14,

$R^2$  es un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por carboxi, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alcoxycarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

$R^3$  es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

3/6

17. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 10 o 14,

en el cual  $R^1$  es tienilo que puede ser sustituido por uno o más halógenos;

$R^2$  es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o dialquilcarbamoilalquilo, (4) alcoxicarbonilalquilo, (5) alquilsulfonilcarbamoilalquilo o (6) tetrazolilalquilo;

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, alquilo, dialquilamino o alquiltio, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

18. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 17,

en el cual  $R^2$  es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o dialquilcarbamoilalquilo o (4) alcoxicarbonilalquilo; y

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser

sustituido por alcoxi, o dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo.

19. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 17,

en el cual  $R^2$  es carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo; y

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo o (7) indolilo que puede ser sustituido por alquilo.

20. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de los puntos 17 a 19 en el cual  $R^2$  es carboximetilo o alcoxi-carbonilmetilo.

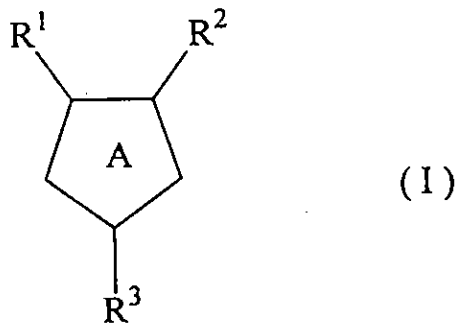
21. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de los puntos 17 a 20 en el cual el anillo A es furan o tiofeno.

22. Un compuesto seleccionado del grupo integrado por los compuestos descritos en los ejemplos y ejemplos preferidos de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un medicamento que comprende el compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de los puntos 10 a 22.

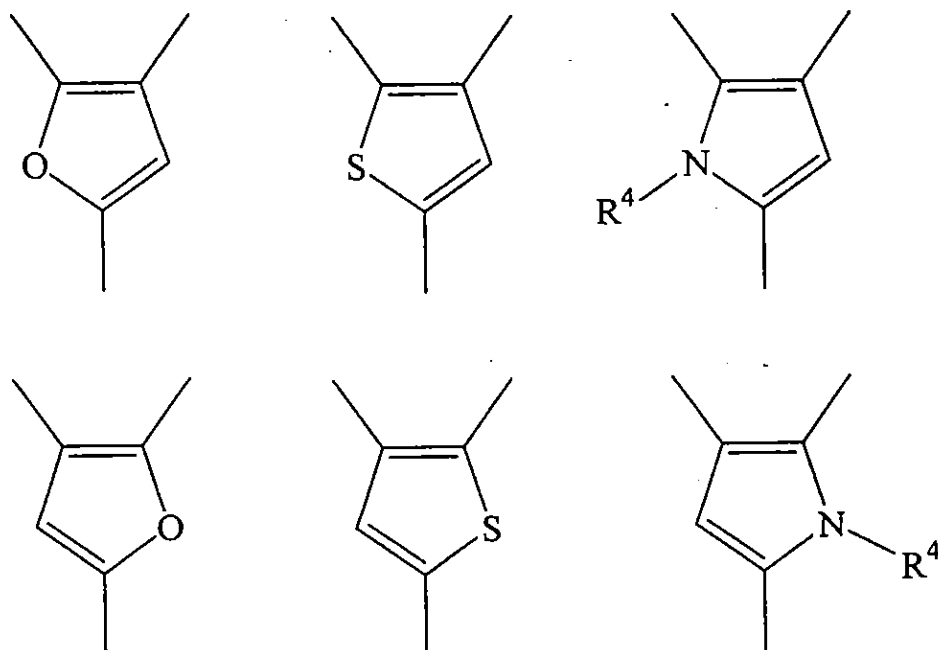
66

24. Un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia que comprende el compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de los puntos 10 a 22 como un ingrediente activo.
25. Un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a cualquiera de los puntos 1 a 9 y 24 para la profilaxis y/o tratamiento de poliuria o incontinencia urinaria.
26. Un compuesto heterocíclico de 5 miembros de la fórmula (I):



en la cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:

- 19 -



R<sup>1</sup> es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o carbonilo sustituido por heterociclo sustituido o insustituido; R<sup>2</sup> es hidrógeno, un halógeno, carboxi, un amino sustituido o insustituido, un alquilo sustituido o insustituido, un alcóxicarbonilo, un alqueno sustituido o insustituido o un cicloalquilo;

R<sup>3</sup> es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a 26, en el cual

R<sup>1</sup> es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitró, amino, hidróxi, carbamilo, ciano,

57

- 20 -

carboxi, trifluorometilo, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino y fenilalcoxi, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxil, formilo, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo y mono- o di-alquilsulfamoilo, o (3) un carbonilo sustituido por heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxil, carbamoilo, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquil-sulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, y mono- o di-alquil sulfamoilo;

$R^2$  es (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) carboxi, (4) amino que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por formilo, alquilo, alcanoilo, alquilsulfonilo y alcóxicarbonilo, (5) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxil, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxicarbamoilo, hidroxicarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcóxicarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo, (6)

alcoxicarbonilo, (7) alquenilo que puede ser sustituido por carboxi o alcoxicarbonilo, u (8) cicloalquilo;

$R^3$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoiloxialquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxilo, formilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcanoilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxicarbonilo y heterociclo; y

$R^4$  es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

#### Descripción de las Realizaciones Preferidas



Los grupos "alquilo", y el alquilo en "alquiltio", "alquilsulfinilo" y "alquilsulfonilo" son ejemplificados por un alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, más específicamente, por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, etc. Se prefiere un alquilo  $C_{1-4}$ .

El "alcoxi", y el alcoxi en el "alcoxycarbonilo" son, por ejemplo, un alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, más específicamente, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Se prefiere un alcoxi  $C_{1-4}$ .

El "alquenilo" es, por ejemplo un alquenilo  $C_{2-7}$  de lineal o ramificado, más específicamente vinilo, alilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc. Se prefiere alquenilo  $C_{2-5}$ .

El "alcanoilo" es, por ejemplo, un alcanoilo  $C_{2-7}$  lineal o ramificado, más específicamente acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, etc. Se prefiere un alcanoilo  $C_{2-5}$ .

El "cicloalquilo" es, por ejemplo, un cicloalquilo  $C_{3-8}$ , preferentemente un cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

El "halógeno" es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc., preferentemente flúor, cloro.

El "arilo" es, por ejemplo, arilo  $C_{6-14}$  monocíclico, bicíclico o tricíclico, específicamente, fenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, etc. Se prefieren fenilo y naftilo.

El "heterociclo" y el heterociclo en "carbonilo sustituido por heterociclo" son, por ejemplo, un heterociclo de 5 a 14 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, que pueden ser parcial o totalmente insaturados, que contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y similares.

El heterociclo monocíclico es preferentemente, por ejemplo, un heterociclo de 5 a 7 miembros y puede ser parcial o totalmente saturado, conteniendo entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, específicamente furilo, tienilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piperidilo, piperadinilo y morfolilo, etc.

El heterociclo bicíclico preferentemente es, por ejemplo, un heterociclo bicíclico en el cual dos heterociclos monocíclicos de los mencionados iguales o diferentes son fusionados, o un heterociclo bicíclico en el cual el se fusionan el heterociclo monocíclico anterior y benceno, siendo específicamente ejemplificado por indolilo, dihidroindolilo, isoindolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, naftilidilo, quinoxalilo, dihidroquinoxalilo, ftaladinilo, quinazolinilo, quinolinilo, dihidroquinolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurilo, benzotienilo, benzodioxanilo, cromenilo, indolidinilo, purinilo, quinuclidinilo, trihidrociclopentatienilo, benzotianilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, indolinilo, cromanilo, tiofenopiridilo, furanopiridilo, dihidrobenzopiranilo y 3,4-metilendioxfenilo, etc.

El heterociclo tricíclico es, por ejemplo, un heterociclo tricíclico en el cual el heterociclo monocíclico anterior y el heterociclo bicíclico anterior se fusionan, o un heterociclo tricíclico en el cual el heterociclo monocíclico anterior y dos bencenos se fusionan, específicamente carbazolilo, carbolinilo, xantenilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenazinilo, y fenoxazinilo, etc.

El heterociclo preferido es, por ejemplo, un heterociclo que posee al menos un anillo aromático. Específicamente es, por ejemplo, furilo, tienilo,

tiazolilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, dihidrobenzofurilo, tienopiridilo, y benzodioxanilo, etc. El heterociclo preferido de R<sup>1</sup> es, por ejemplo, tienilo y piridilo, etc. El heterociclo preferido de R<sup>3</sup> es, por ejemplo, benzotienilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, tieno[3.2-b]piridilo, indolilo, benzofurilo y dihidrobenzofurilo, etc., y particularmente benzo[b]tienilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, tieno[3.2-b]piridilo e indolilo, etc.

El sustituyente para el "arilo sustituido" de R<sup>1</sup> es, por ejemplo, nitro, amino, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, trifluorometilo, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquil-sulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino y fenilalcoxi, etc. El arilo puede ser sustituido por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados. Los sustituyentes preferidos son, por ejemplo, halógeno como cloro y flúor, etc.

El sustituyente para el "heterociclo sustituido" de R<sup>1</sup> es, por ejemplo, nitro, hidroxilo, formilo, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, mono o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquil-sulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, etc. El heterociclo puede ser sustituido por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados. Los sustituyentes preferidos son, por ejemplo, halógeno como cloro y flúor, alquilo, etc.

El sustituyente en el heterociclo para el "carbonilo sustituido por heterociclo sustituido" de R<sup>1</sup> es, por ejemplo, nitro, hidroxilo, formilo, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi,

alcanoilo, mono o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquil-sulfinilo, sulfamoilo, y mono- o di-alquilsulfamoilo, etc. El carbonilo sustituido por heterociclo puede ser sustituido por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados. Los sustituyentes preferidos son, por ejemplo, halógeno como cloro y flúor, etc.

El sustituyente para el "amino sustituido" de  $R^2$  es, por ejemplo, formilo, alquilo, alcanoilo, alquilsulfonilo y alcoxicarbonilo, etc. El amino puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados.

El sustituyente para el "alquilo sustituido" y "alquenilo sustituido" de  $R^2$  es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxicarbamoilo, hidroxicarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxicarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo, etc. El sustituyente particularmente preferido es, por ejemplo, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, tetrazolilo, etc. El alquilo y alquenilo pueden ser respectivamente sustituidos por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados. El ejemplo particularmente preferido del "alquilo sustituido" de  $R^2$  incluye carboximetilo, alcoxicarbonilmetilo, carbamoilmetilo, mono- o di-alquilcarbamoilmetilo, y tetrazolilmetilo, etc.

El sustituyente para el "arilo sustituido" de  $R^3$  es, por ejemplo, ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxilo, carbamoilo, mono- o di-

alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoiloxialquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, trimetileno y tetrametileno, etc. El arilo puede ser sustituido por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados. El sustituyente preferido es, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino, etc., particularmente halógeno, alquiltio, alcoxi y dialquilamino, etc. Cuando  $R^3$  es un fenilo sustituido, la posición preferida para el o los sustituyentes incluye una para-posición y una meta-posición. Por ejemplo, los dos o más sustituyentes mencionados pueden ser sustituidos en la para-posición y la meta-posición, o de lo contrario, un grupo divalente (un alquilenos como trimetileno, tetrametileno, etc.) puede ser sustituido en la para-posición o la meta-posición.

El sustituyente para el "heterociclo sustituido" de  $R^3$  es, por ejemplo, oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxilo, formilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, heterociclo, trimetileno, y tetrametileno, etc. El heterociclo puede ser sustituido por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados. Los sustituyentes preferidos son, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino, etc. La posición de sustitución preferida del heterociclo sustituido incluye una posición  $\beta$  y una posición  $\gamma$  (la segunda o tercer posición

desde la posición de enlace) desde la posición de enlace al heterociclo de 5 miembros de la fórmula (1). Por ejemplo, los mencionados dos o más sustituyentes pueden ser sustituidos en la posición  $\beta$  u la posición  $\gamma$ , o de lo contrario, un grupo divalente (un alquileo como trimetileno y tetrametileno, etc.) puede ser sustituido en la posición  $\beta$  y la posición  $\gamma$ .

El sustituyente para el "alquilo sustituido" de  $R^3$  es, por ejemplo, hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxicarbonilo y heterociclo, etc. El alquilo puede ser sustituido por entre 1 y 3 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados.

El sustituyente para el "alquilo sustituido" de  $R^4$  es, por ejemplo, mono- o di-alquilamino, etc. El alquilo puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes entre los mencionados.

En el compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención, es posible la presencia de un isómero óptico o tautómero basado en un carbono asimétrico de acuerdo a la clase de sustituyente/s. La presente invención abarca cualquier isómero óptico, tautómero, y mezcla de los mismos.

El compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser aplicado al uso médico en forma libre o bajo la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (1) pueden incluir, entre otros, sales de ácidos inorgánicos como clorhidrato, sulfato, fosfato o hidrobromuro, y sales de ácidos orgánicos como acetato,

fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencensulfonato, tosilato, o maleato. Además, en el caso de un compuesto que posee un grupo ácido como carboxi, es posible mencionar sales con una base (por ejemplo, sales de metales alcalinos como una sal de sodio y una sal de potasio, sales de metales térreos alcalinos como una sal de calcio, sales de base orgánica como sal de trietilamina, o sales de aminoácidos como una sal de lisina).

El compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye sus sales internas, y solvatos como hidratos.

El compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado por vía oral o parenteral, y utilizado bajo preparaciones farmacéuticas comunes como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos, inyectables e inhalantes con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un portador farmacéuticamente aceptable para una preparación de administración oral incluye materiales convencionales, por ejemplo, un aglomerante (como jarabe, goma arábica, gelatina, sorbit, tragacanto, y polivinil pirrolidona), un excipiente (como lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de potasio, sorbit y glicina), un lubricante (como estearato de magnesio, talco, polietilen glicol, y sílice), un desintegrador (como almidón de papa), y un humectante (como lauril sulfato de sodio anhidro).

Por otro lado, cuando el ingrediente activo de la presente invención es administrado por vía parenteral, puede ser formulado como una inyección o infusión mediante el uso de agua destilada para inyecciones, solución salina fisiológica, una solución de glucosa acuosa, y similares, o un supositorio.

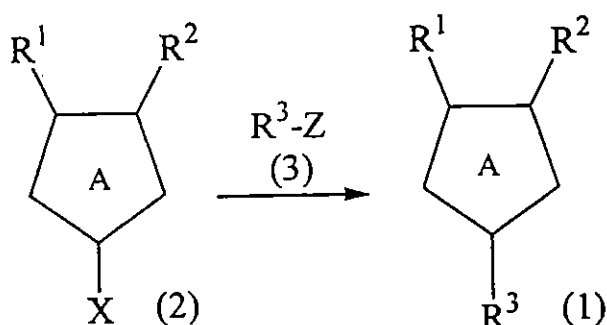
La dosis del compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo a la vía de administración, la edad, peso, condiciones o tipo o grado de la enfermedad del paciente, y en general entre aproximadamente 0.1 y 50 mg/kg por día, preferentemente entre aproximadamente 0.3 y 30 mg/kg por día.

El compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ejerce una excelente actividad de apertura del canal de K activado por calcio de alta conductancia e hiperpolariza el potencial eléctrico de la membrana de las células, de modo que puede ser empleado como un agente profiláctico, de alivio y/o tratamiento para, por ejemplo, hipertensión, parto prematuro, síndrome de intestino irritable, insuficiencia cardíaca crónica, angina, infarto cardíaco, infarto cerebral, hemorragia subaracnóidea, vasoespasma cerebral, hipoxia cerebral, trastorno de los vasos sanguíneos periféricos, ansiedad, calvicie de patrón masculino, disfunción eréctil, diabetes, trastorno nervioso periférico diabético, otras complicaciones diabéticas, esterilidad, urolitiasis y el consecuente dolor, poliuria, incontinencia urinaria, enuresis nocturna, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), tos acompañada por asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), apoplejía cerebral, isquemia cerebral, encefalopatía traumática, y similares.

El compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) de la presente invención puede ser preparado mediante, por ejemplo, los siguientes métodos A-G.

#### Método A

- 30 -

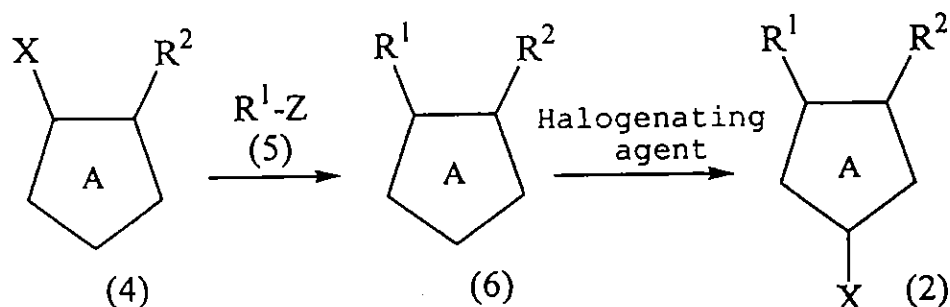


en la cual X es un residuo reactivo, Z es  $-\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OH})_2$  o  $-\text{Sn}(\text{R})_3$ , R es alquilo, y el anillo A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  mantienen las definiciones anteriores.

El compuesto (1) puede ser preparado sometiendo a una reacción al compuesto (2) con el compuesto (3) en presencia de un catalizador de paladio. El catalizador de paladio puede ser, por ejemplo, un catalizador de paladio de valencia cero o divalente como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), bis (trifenilfosfina) paladio (II) cloruro y acetato de paladio (II). Cuando la reacción se lleva a cabo usando el compuesto (3) donde Z es  $-\text{B}(\text{OR})_2$  o  $-\text{B}(\text{OH})_2$ , se prefiere incorporar una base. La base es, por ejemplo, una base inorgánica como un carbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino y un fluoruro de metal alcalino, o una base orgánica como trietilamina. La presente reacción puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado o en ausencia de solvente. El solvente puede ser cualquiera que no afecte negativamente la reacción, por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofuran, dimetilformamida, metanol, etanol, tolueno, benceno, cloroformo o una mezcla de los mismos. La presente reacción convenientemente procede a una temperatura que oscila entre 60 y 150°C, preferentemente entre 80 y 120°C. El residuo reactivo de X puede ser preferentemente un halógeno, etc.



El compuesto iniciador (2) puede ser preparado, por ejemplo, según se indica a continuación.



N. del T: Halogenating agent = Agente halogentante.

en la cual el anillo A, X, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> mantienen las definiciones anteriores.

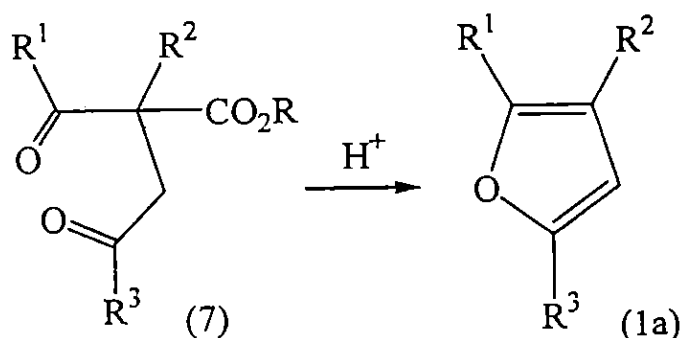
El Compuesto (6) puede ser preparado sometiendo a una reacción el compuesto (4) y el compuesto (5) según se ha indicado para el Método A. El Compuesto (6) puede además obtenerse sometiendo a una reacción el compuesto (4) donde X es -B(OR)<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub> o -Sn(R)<sub>3</sub> con el compuesto (5) donde Z es un residuo reactivo.

Subsecuentemente, el compuesto (2) puede ser preparado halogenando el compuesto (6) mediante el uso de un agente halogenante de acuerdo a prácticas convencionales, etc. El agente halogenante es, por ejemplo, bromo, cloro, yodo, [bis(tri-fluoroacetoxi) yodo]benceno, imida N-bromosuccínico, etc. La presente reacción puede proceder a una temperatura que oscila entre 0 y 30°C, según es de práctica.

En el Método A de la presente, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son introducidos en este orden en el Anillo A al cual se ha introducido R<sup>2</sup>, pero también es posible introducir de R<sup>3</sup> a R<sup>1</sup>, u otro sustituyente en la posición de R<sup>2</sup> y finalmente convertirlo en R<sup>2</sup>.

El Método A puede ser adecuadamente aplicado al compuesto (1) donde el Anillo A es furan y tiofeno.

Método B



en la cual R,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  mantienen la definición anterior.

El compuesto (1a) donde el Anillo A es furan puede ser preparado tratando el compuesto (7) con un ácido. El ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, etc. Como solvente de reacción, es posible emplear cualquier solvente en la medida que no afecte negativamente la reacción, y, por ejemplo, es posible emplear un solvente capaz de disolver el compuesto (7) y el ácido antes mencionado, específicamente, ácido acético, etc. La temperatura de reacción oscila entre la marca ambiente y el punto de ebullición del solvente. En el método de preparación antes mencionado, se expone la reacción en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen la configuración indicada, aunque es posible preparar del mismo modo un compuesto en el cual los sitios de unión de  $R^1$  y  $R^2$  se intercambien entre sí.

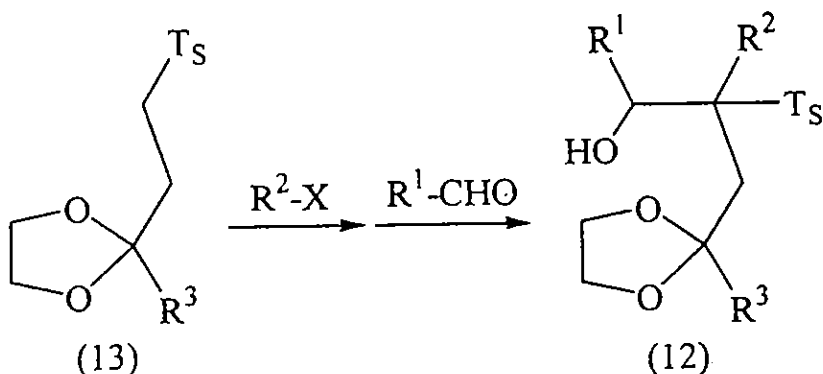
El compuesto iniciador (7) puede ser preparado, por ejemplo, según se indica a continuación.

El Compuesto (10) puede ser preparado sometiendo a una reacción el compuesto (8) con el compuesto (9) en presencia de una base de modo convencional. Subsecuentemente, el compuesto (10) se somete a una reacción con el compuesto (11) en presencia de una base de modo convencional al efecto de obtener el compuesto iniciador (7). En la presente reacción, el compuesto (11) puede ser sometido con el compuesto (8) en primer término, y luego, el compuesto resultante con el compuesto (9).

en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  mantienen las definiciones anteriores y Ts es p-toluensulfonilo.



El Compuesto (1 a) en el cual el Anillo A es furan puede ser preparado tratando el compuesto (12) con un ácido de modo convencional ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry", tomo 4, A. Katritzky y otros, Pergamon Press Ltd., página 661-662, 1984). En el método de preparación antes mencionado, se expone la reacción en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen la configuración indicada, aunque es posible preparar del mismo modo un compuesto en el cual los sitios de unión de  $R^1$  y  $R^2$  se intercambien entre si.

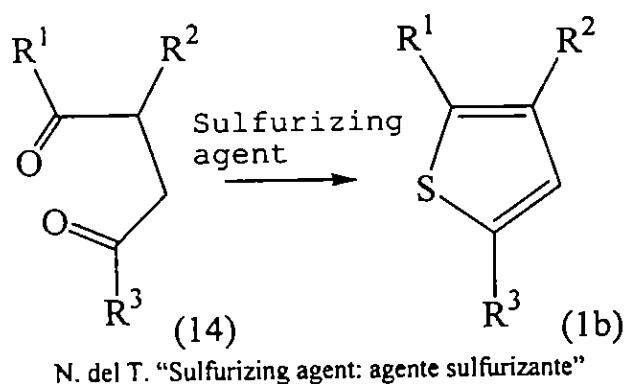


en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X y Ts mantienen las definiciones anteriores.

El compuesto iniciador (12) puede ser preparado sometiendo a una reacción el compuesto (13) con  $R^2-X$  y  $R^1-CHO$  en este orden en presencia de una base de modo convencional ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry", tomo 4, A. Katritzky y otros, Pergamon Press Ltd., página 661-662, 1984).

#### Método D

- 35 -



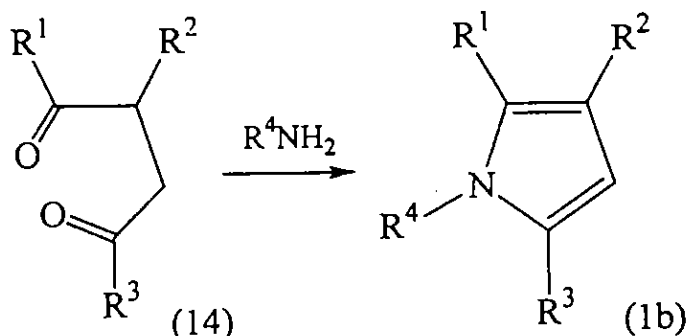
en la cual R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> mantienen las definiciones anteriores.

El compuesto (1b) en el cual el Anillo A es tiofeno puede ser preparado sometiendo a una reacción un agente sulfurizante con el compuesto (14) de modo convencional ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry", tomo 4, A. Katritzky y otros, Pergamon Press Ltd., página 885-887, 1984). El agente sulfurizante puede ser, por ejemplo, sulfuro de hidrógeno, trisulfuro de fósforo, reactivo de Lawesson (2,4-bis (4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro), etc.

El compuesto (14) también puede ser preparado, por ejemplo, a partir del compuesto iniciador (7) del Método B. En el método de preparación antes mencionado, se expone la reacción en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen la configuración indicada, aunque es posible preparar del mismo modo un compuesto en el cual los sitios de unión de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se intercambien entre si.

#### Método E

- 36 -



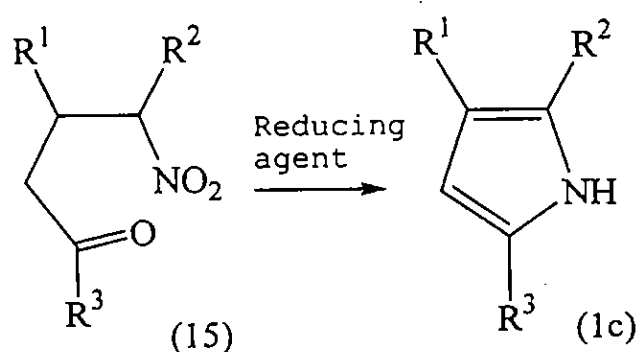
en la cual R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> mantienen las definiciones anteriores.

El compuesto (1b) en el cual el Anillo A es pirrol puede ser preparado sometiendo a una reacción el compuesto (14) con R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> o su sal de modo convencional ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry", tomo 4, A. Katritzky y otros, Pergamon Press Ltd., página 329-330, 1984). El R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> o su sal pueden ser, por ejemplo, amoníaco, carbonato de amonio, acetato de amonio, monoalquilamina, etc. El compuesto (1b) en el cual R<sup>4</sup> es hidrógeno puede ser preparado sometiendo a la reacción un derivado de amida como amida acética o un derivado de sulfonamida en lugar de R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> de modo convencional, y luego a hidrólisis.

En el método de preparación antes mencionado, se expone la reacción en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen la configuración indicada, aunque es posible preparar del mismo modo un compuesto en el cual los sitios de unión de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se intercambien entre sí.

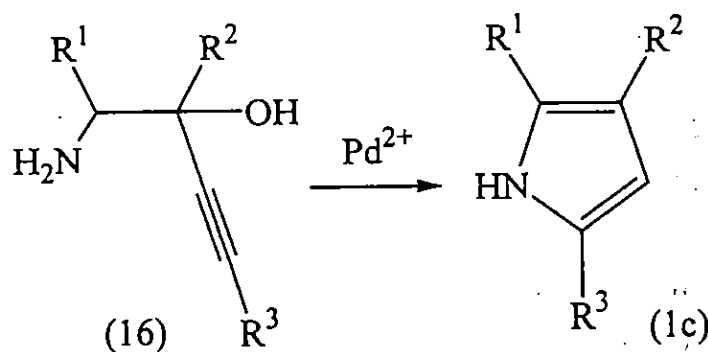
#### Método F

20



N. del T. "Reducing agent: Agente de reducción"

El Compuesto (1c) en el cual el Anillo A es pirrol puede ser preparado sometiendo a una reacción un agente de reducción con el compuesto (15) de modo convencional. El agente de reducción puede ser, por ejemplo, un disulfuro como difenildisulfuro, y una fosfina como tri-n-butilfosfina, pudiendo ser utilizados en combinación. La temperatura de reacción puede variar de acuerdo al tipo de agente de reducción, oscilando, por ejemplo, entre 0°C y el punto de ebullición del solvente. En el método de preparación antes mencionado, se expone la reacción en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen la configuración indicada, aunque es posible preparar del mismo modo un compuesto en el cual los sitios de unión de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se intercambien entre si.

Método G

en la cual  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  mantienen las definiciones anteriores.

El compuesto (1c) en el cual el Anillo A es pirrol puede ser preparado sometiendo a una reacción un catalizador de paladio con el compuesto (16). ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry", tomo 4, A. Katritzky y otros, Pergamon Press Ltd., página 321, 1984). En el método de preparación antes mencionado, se expone la reacción en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen la configuración indicada, aunque es posible preparar del mismo modo un compuesto en el cual los sitios de unión de  $R^1$  y  $R^2$  se intercambien entre sí.

En el compuesto heterocíclico de 5 miembros (1) preparado a través de los métodos antes indicados, su grupo funcional puede ser convertido en otro grupo funcional, de ser necesario. La conversión entre grupos funcionales puede ser llevada a cabo de manera convencional, y los métodos revelados en, por ejemplo, "Comprehensive Organic Transformations" Richard C. Larock, VCH Publishers Inc., 1989, "Comprehensive Organic Synthesis" Tomo. 1-9, Barry M. Trost et al., Pergamon Press Ltd., 1991, "Organic Reactions" John Wiley & Sons Ltd., 1963, etc. pueden ser aplicados. Se menciona la conversión de carboxi a hidroxí, el reacomodamiento de Curtius de carboxi a amino, la conversión de carboxi a amida, la condensación de amida y reactivo de Grignard, reacción de Friedel-Crafts, reacción de Vilsmeier y similares, siendo los métodos específicos los descritos en los siguientes métodos (a) a (u).

Método (a):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un halógeno puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es hidrógeno y un agente halogenante. El agente halogenante puede ser, por ejemplo, bromo, cloro, yodo, [bis (trifluoroacetoxi) yodo] benceno, imida N-

bromosuccínica, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 30°C.

Método (b)

El compuesto (1) en el cual  $R^1$  es un arilo que puede ser sustituido o un heterociclo que puede ser sustituido puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^1$  es un halógeno y un compuesto de trialquil estaño que posee un arilo que puede ser sustituido o un heterociclo que puede ser sustituido en presencia de un catalizador. El catalizador puede ser, por ejemplo, un catalizador del tipo paladio de valencia cero o divalente como bis (trifenilfosfina) paladio (II) cloruro, acetato de paladio (II), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), etc. La presente reacción además procede adecuadamente mediante la adición de una sal de zinc como cloruro de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 50 y 120°C.

La presente reacción puede también ser llevada a cabo usando un compuesto de ácido bórico o un compuesto borato en lugar del compuesto de trialquil estaño en presencia de una base. El catalizador de la serie paladio y la base pueden ser cualquiera de los mencionados para el Método A. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 60 y 120°C.

Método (c):

El compuesto (1) en el cual  $R^4$  es un alquilo que puede ser sustituido puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^4$  es hidrógeno con un alquil haluro (alquil yoduro, alquil cloruro, alquil bromuro, etc.) o un alquil sulfonato (alquiltrifluorometano

9  
25

- 40 -

sulfonato, alquil metano sulfonato, etc.) los cuales pueden ser sustituidos en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 30 y 80°C.

Método (d):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es formilamino o N-alquil-N-formil-amino puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es amino o N-alquilamino con un alquil formato (éster metílico, éster etílico, etc.). La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 60 y 100°C.

Método (e):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es N-metilamino, N-alquil-N-metilamino o N-etilamino pueden ser preparados sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es formilamino, N-alquil-N-formilamino o N-acetilamino en presencia de un agente de reducción.

El agente de reducción puede ser, por ejemplo, un complejo de borano (por ejemplo, un complejo de borano-dimetilsulfuro, etc.) o hidruro de aluminio litio. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 60°C.

Método (f):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es alcóxicarbonilamino puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es amino y un alcóxicarbonil haluro en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, piridina, trietilamina, un carbonato de

metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 50°C.

Método (g):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es hidroxialquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es hidrógeno y formaldehído en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, trietilamina, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 60 y 120°C.

Método (f):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un halógenoalquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto donde el correspondiente  $R^2$  es un hidroxialquilo con un agente halogenante. El agente halogenante puede ser, por ejemplo, tionil cloruro, tionil bromuro, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 50°C.

Método (i):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un alcoxialquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es un halógeno alquilo y un alcohol. El alcohol puede ser, por ejemplo, metanol, etanol, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 30 y 80°C.

Método (j):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un alquiltioalquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es

un halógenoalquilo y una sal de alquilsulfuro. La sal de alquilsulfuro puede ser, por ejemplo, una sal de metal alcalino como metasulfuro de sodio, etc. La presente reacción preferentemente es conducida en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, trietilamina, piridina, un carbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 60°C.

Método (k):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un alquilsulfinilalquilo o un alquilsulfonilalquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es un alquiltioalquilo con un agente oxidante. El agente oxidante puede ser, por ejemplo, ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre -20 y 30°C.

Método (l):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es carboxialquilo puede ser preparado hidrolizando un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es un alcoxycarbonilalquilo en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 30 y 60°C.

Método (m):

El compuesto (1) en el cual  $R^3$  es un heterociclo sustituido por sulfo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^3$  es un heterociclo insustituido (con la condición que puede

91  
2

tener otro/s sustituyente/s además de aquél en la posición del anillo heterocíclico en el cual se sustituye el grupo sulfo) y un ácido halógenosulfónico (ácido clorosulfónico, etc.), y luego, tratando el compuesto resultante con una solución básica acuosa (amoníaco acuoso, etc.). La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 50°C.

Método (n):

El compuesto (1) en el cual  $R^3$  es un heterociclo sustituido por sulfamoilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^3$  es un heterociclo sustituido por clorosulfonilo obtenido en el método (m) precedente con amoníaco. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 60°C.

Método (o):

El compuesto (1) en el cual  $R^1$  o  $R^3$  es un heterociclo sustituido por un hidroxialquilo puede ser preparado tratando un compuesto en el cual el correspondiente  $R^1$  o  $R^3$  es un heterociclo sustituido por un alcóxicarbonilo con un agente de reducción. El agente de reducción puede ser, por ejemplo, hidruro de aluminio litio, borohidruro de litio, un complejo de borano (por ejemplo, un complejo de borano-dimetilsulfuro, etc.), etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 60°C.

Método (p):

El compuesto (1) en el cual  $R^3$  es piridilo sustituido por un mono- o di-alquilamino, o pirazinilo sustituido por un mono- o di-alquilamino puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^3$  es un halógenopiridilo o halógenopirazinilo y una



correspondiente mono- o di-alquilamina. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 30 y 120°C.

Método (q):

El Compuesto (1) en el cual  $R^3$  es pirimidinilo sustituido por un mono- o di-alquilamino puede ser preparado oxidando un compuesto en el cual el correspondiente  $R^3$  es un alquiltio-pirimidinilo con un agente oxidante, y subsecuentemente sometándolo a una reacción con una mono- o di-alquilamina. El agente oxidante puede ser, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 30 y 120°C.

Método (r):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un carbamoilalquilo que puede ser sustituido puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es un carboxialquilo y una correspondiente amina que puede ser sustituida en presencia de un agente de condensación. El agente de condensación puede ser, por ejemplo, 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato, ciano dietil fosfato, etc.. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 0 y 50°C.

Método (s):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un cianoalquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es un carbamoilalquilo y un agente de deshidratación. El agente de deshidratación puede ser, por ejemplo, oxicloruro fosforoso, anhídrido acético, tionil cloruro, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 50 y 100°C.

Método (t):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un tetrazolilalquilo puede ser preparado sometiendo a una reacción un compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es un cianoalquilo y un compuesto de azida. El compuesto de azida puede ser, por ejemplo, azida de sodio, azida de trialquil estaño, azida de trialquil silicona, etc. La presente reacción procede adecuadamente a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

Método (u):

El compuesto (1) en el cual  $R^2$  es un alcóxicarbonilmetilo puede ser sintetizado mediante una reacción de incremento de un carbono del compuesto en el cual el correspondiente  $R^2$  es formilo. El reactivo de incremento de un carbono puede ser, por ejemplo, metil (metilsulfonilmetil) sulfuro, tosilmetil isocianato, dietilfosfonoditiano, dietil 1-piperidino fosfonato, etc.. Luego de reaccionar estos reactivos en presencia de una base, el compuesto resultante es sometido a una reacción con un alcohol en presencia de un ácido para obtener un compuesto de alcóxicarbonilmetilo.

Las reacciones descritas en los métodos precedentes (a) a (u) pueden ser llevadas a cabo en un solvente que resulte inocuo para la misma o en ausencia de solvente. El solvente puede ser, por ejemplo, entre otros, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofuran, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, etil acetato, dimetoxietano, tolueno, benceno, etc., o una mezcla de los mismos.

En las preparaciones antes mencionadas, la protección y desprotección de un grupo funcional puede llevarse a cabo, de ser necesario. Como grupo de protección para el grupo funcional, es posible emplear aquellos utilizados en la

química sintética orgánica general, incluyendo sus ejemplos aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. Wuts, John Wiley and Sons 1991, etc. Las condiciones para la introducción del grupo de protección y desprotección son ejemplificadas a través de aquellas descritas en la publicación precedente.

En las preparaciones antes mencionadas, los respectivos compuestos e intermedios a preparar pueden ser purificado de modo usual, por ejemplo, por cromatografía en columna, recristalización etc. El solvente a emplear para la recristalización puede ser, por ejemplo, un alcohol como metanol, etanol, 2-propanol, etc., un éter como éter dietílico, etc., un éster como acetato etílico, etc., un solvente aromático como tolueno, etc., una cetona como acetona, etc., un hidrocarburo como hexano, etc., agua y similares o una mezcla de los mismos. El compuesto (1) de la presente invención puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable de modo convencional, y luego llevarse a cabo la recristalización, etc.

#### Mejor Modo de Llevar a la Práctica la Invención

A continuación, la presente invención será explicada de manera más detallada con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Ejemplos Experimentales, no obstante lo cual no se limita a ellos.

Las siguientes abreviaturas usadas en la presente memoria significan, respectivamente:

Me: metilo

Et: etilo

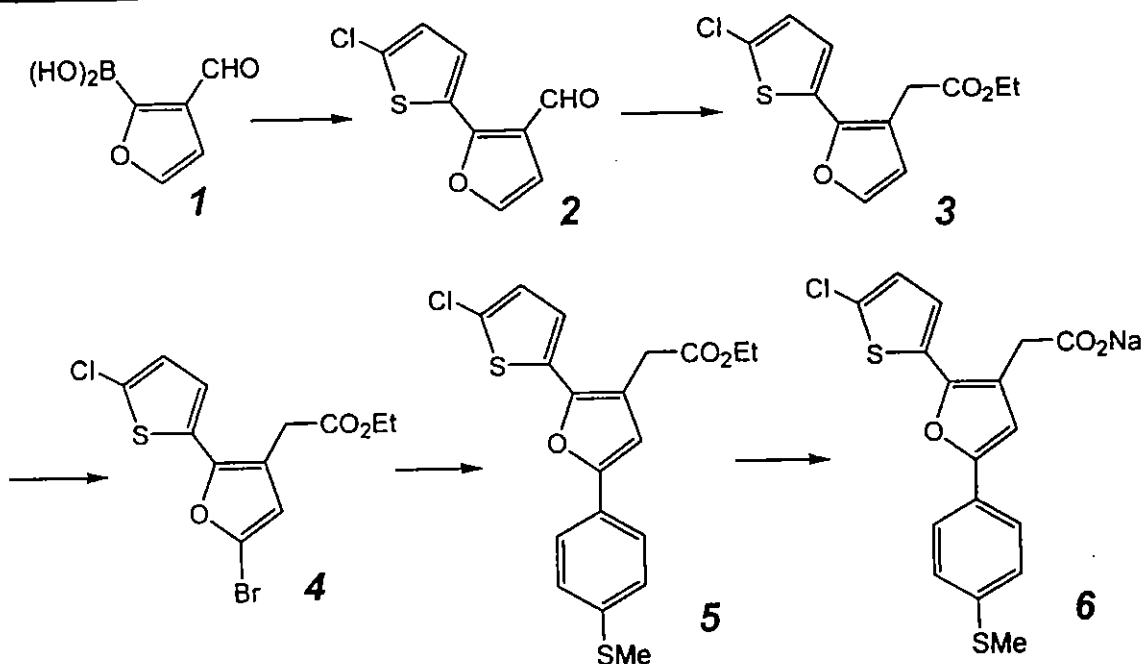
Ph: fenilo

THF: tetrahidrofuran

- 47 -

DMF: N,N-dimetilformamida

DME: dimetoxietano

Ejemplo 1

(1) Una solución de carbonato de sodio acuosa 2N (5.5 ml) fue incorporada a una solución mixta del compuesto 1 (0.5 g, 3.6 mmol), 2-bromo-5-clorotiofeno (0.6 ml, 5.5 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (250 mg, 0.36 mmol) disuelta en DMF (17 ml). Luego de someter a reflujo bajo calentamiento por espacio de 3 horas, la mezcla fue sometida a filtración con Celite. El filtrado fue extraído con etil acetato, lavado con agua y solución salina, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por

- 48 -

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 20/1) para obtener el compuesto 2 (215 mg, 28.2%) como un polvo.

MS-APCI (m/z): 227/229 ( $[M+H+MeOH-H_2O]^+$ )

(2) A una solución del compuesto 2 (200 mg, 0.94 mmol) disuelta en THF (5 ml) se agregaron metil (metilsulfinilmetil) sulfuro (0.3 ml, 2.9 mmol) y Triton B (0.22 ml, 0.5 mmol, solución en metanol al 40%), y la mezcla fue sometida a reflujo bajo calentamiento por espacio de 4 horas. La mezcla de reacción fue vertida en ácido clorhídrico 0.5N, y extraída con etil acetato. El extracto fue lavado con solución salina, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en una solución de ácido clorhídrico 0.5N-etanol (5 ml), y la mezcla fue sometida a reflujo bajo calentamiento por espacio de 1.5 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida, y el residuo fue extraído con etil acetato. El extracto fue lavado con solución salina, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 20/1) para obtener el compuesto 3 (148 mg, 58.1%) como una sustancia aceitosa.

MS-APCI (m/z): 271/273 ( $[M+H]^+$ )

(3) A una solución del compuesto 3 (68 mg, 0.25 mmol) disuelto en cloroformo (5 ml) se agregó por goteo una solución de bromo (40 mg, 0.25 mmol) disuelto en cloroformo (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. Luego de incorporar a la mezcla de reacción una solución de carbonato de hidrógeno sodio saturada acuosa, la mezcla resultante fue extraída con etil acetato. El extracto fue lavado sucesivamente con una solución de tiosulfato de sodio

acuosa y solución salina al 15%, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo 4 (0.1 g).

(4) A una solución del compuesto 4 y ácido 4-metiltiofenil bórico (75 mg, 45 mmol) en DME se agregaron  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (60 mg, 0.029 mmol) y una solución de carbonato de sodio 2N (0.86 ml, 1.8 mmol). Una vez sometida la mezcla de reacción a reflujo bajo calentamiento por espacio de 3 horas, la mezcla resultante fue sometida a filtración con Celite. El filtrado fue extraído con etil acetato, lavado sucesivamente con agua y solución salina, secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 20/1) para obtener el compuesto 5 (57 mg, 57.9%) como un polvo.

MS-APCI (m/z): 393/395 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

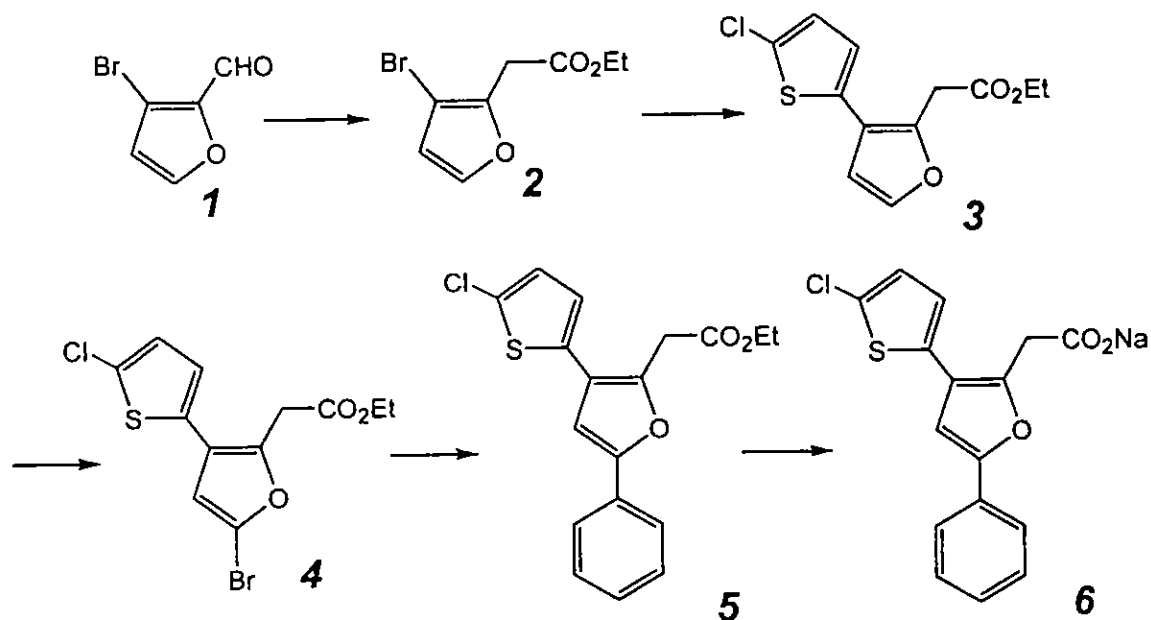
(5) A una solución del compuesto 5 (52 mg, 0.13 mmol) disuelto en etanol (5 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2N, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante fue extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC de preparación para obtener un correspondiente ácido carboxílico (34 mg, 71%).

MS-ESI (m/z): 363/365 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ )

El ácido carboxílico resultante (31 mg, 0.085 mmol) fue disuelto en metanol (1.5 mmol), y se agregó metóxido de sodio 0.5N (solución en metanol, 0.165 ml, 0.083 mmol). El solvente fue removido para obtener el compuesto 6 (35 mg).

MS-ESI (m/z): 363/365 ([M-Na]<sup>+</sup>)

### Ejemplo 2



(1) Usando el compuesto 1 (875 mg, 5 mmol: Helvetica Chimica Acta, 60, 2085 (1977)), la reacción fue llevada como en la preparación del compuesto 3 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto 2 (664 mg, 57.0%) como una sustancia aceitosa.

MS-APCI (m/z): 250/252 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

(2) Una solución del compuesto 2 (650 mg, 2.8 mmol), 5-cloro-2-tienil (tributil) estaño (1.71 g, 4.18 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (98 mg, 0.14 mmol) disuelto en tolueno (10 ml) fue sometida a reflujo bajo calentamiento por espacio de 4 horas. A la mezcla resultante se incorporó una solución de fluoruro de potasio acuosa (40%, 10 ml) y etanol (5 ml), y la mezcla fue agitada por espacio de 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron agua y éter isopropílico, y la mezcla resultante fue sometida a filtración con Celite. La capa orgánica del

100/99

filtrado fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 30/1) para obtener el compuesto 3 (154 mg, 20.4%) como un polvo.

MS-APCI (m/z): 288/290 ( $[M+NH_4]^+$ )

(3) A una solución del compuesto 3 (145 mg, 0.54 mmol) en cloroformo (5 ml) se agregó por goteo una solución de bromo (86 mg, 0.54 mmol) disuelto en cloroformo (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. Luego de una hora, se agregaron una solución de carbonato de hidrógeno sodio saturada acuosa y una solución de tiosulfato de sodio acuosa al 15% a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con hexano. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 50/1) para obtener el compuesto 4 (47 mg, 25.1%) como una sustancia aceitosa.

MS-ESI (m/z): 349/351 ( $[M+H]^+$ )

(4) Usando ácido fenil bórico (21 mg, 0.17 mmol) y el compuesto 4 (40 mg, 0.11 mmol), la reacción fue conducida de igual modo que en la preparación del compuesto 5 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto 5 (32 mg, 80.0%) como una sustancia aceitosa.

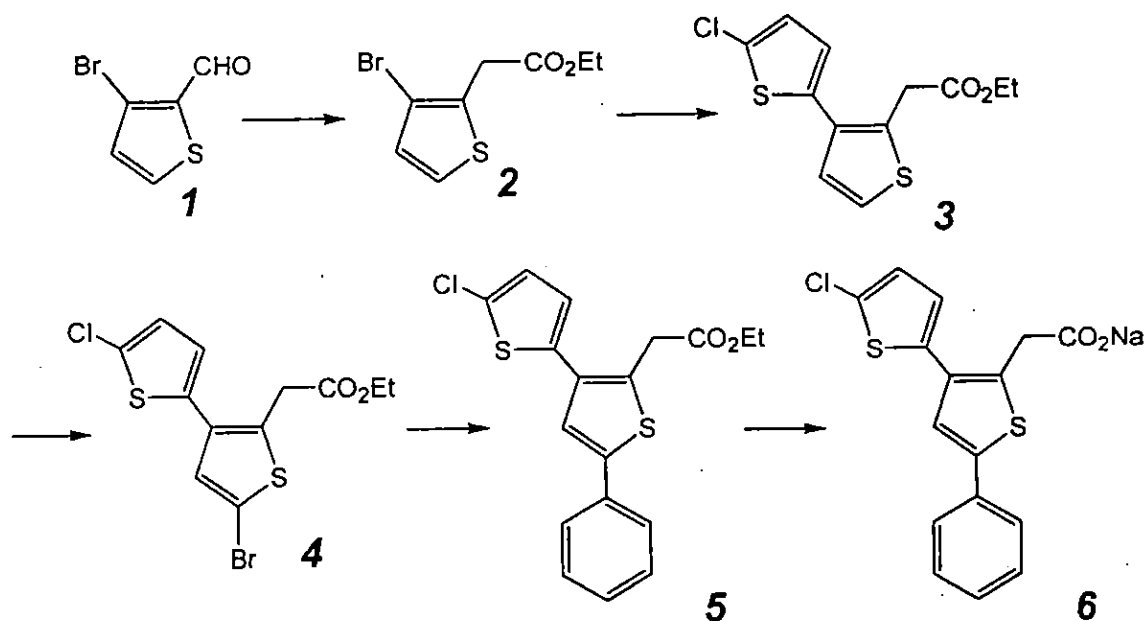
MS-ESI (m/z): 347/349 ( $[M+H]^+$ )

(5) Usando el compuesto 5 (28 mg, 0.08 mmol), la reacción fue conducida de igual modo que en la preparación del compuesto 6 del Ejemplo 1 para obtener un ácido carboxílico (20 mg, 77%), y el ácido carboxílico (16 mg,

0.05 mmol) fue transformado en una sal de sodio para obtener el compuesto 6 (17 mg, 99%).

MS·ESI (m/z): 317/319 ([M-Na]<sup>+</sup>)

### Ejemplo 3



(1) Usando el compuesto 1 (5 g, 26.17 mmol), la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del compuesto 1 del Ejemplo 2 para obtener el compuesto 2 (4.58 g, 70.2%) como una sustancia aceitosa.

MS·APCI (m/z): 266/268 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

(2) Usando el compuesto 2 (3.74 mg, 15 mmol) y ácido 5-cloro-2-tienil bórico (3.17 g, 19.5 mmol), la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del compuesto 5 del Ejemplo 2 para obtener un compuesto crudo 3 (3.35 g) como una sustancia aceitosa.

MS·APCI (m/z): 304/306 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

MS-APCI (m/z): 382/384 ( $[M+NH_4]^+$ )

MS-APCI (m/z): 363/365 ( $[M+H]^+$ )

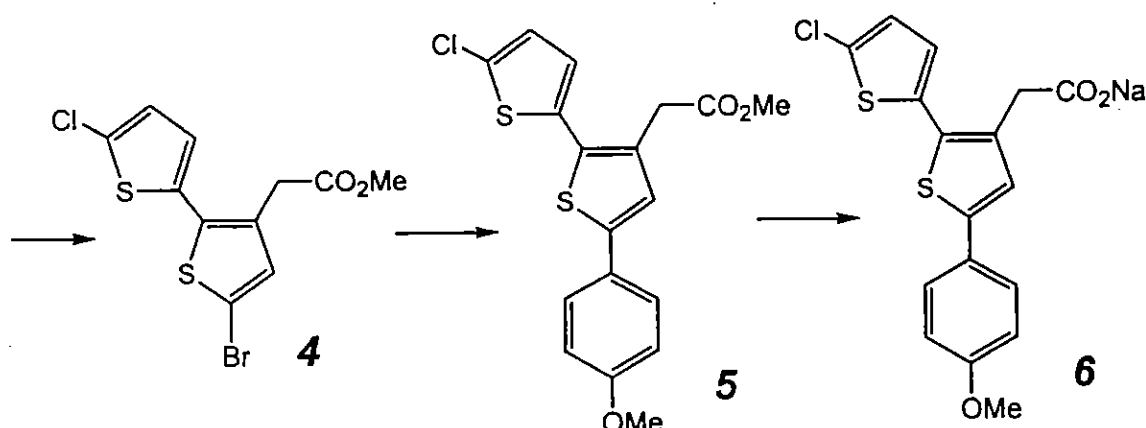
MS-ESI (m/z): 333/335 ([M-Na]<sup>+</sup>)

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **3** from compound **1**:

Compound **1** (2-bromo-3-(carboxymethyl)thiophene) is converted to compound **2** (methyl 2-bromo-3-(thiophen-2-yl)propanoate) via an arrow.

Compound **2** is then converted to compound **3** (methyl 2-(2-chlorothiophen-2-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoate) via an arrow.

102  
M  
P



(1) Una suspensión del compuesto 1 (25.6 g, 116 mmol: Tetrahedron, 2000, 56, 7205), yodometano (11.0 ml, 0.177 mmol) y carbonato de potasio (24.0 g, 0.174 mmol) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua, extraída con etil acetato, lavada con solución salina, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrada. El filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 20/1) para obtener el compuesto 2 (23.17 g, 85.1%) como una sustancia aceitosa.

MS-APCI (m/z): 252/254 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

(2) Usando el compuesto 2 (3.0 g, 12.8 mmol) y 5-cloro-2-tienil (tributil) estaño (7.80 g, 19.1 mmol), la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del compuesto 3 del Ejemplo 2 para obtener el compuesto 3 (3.09 g, 88.8%) como una sustancia aceitosa.

MS-APCI (m/z): 273/275 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) Usando el compuesto 3 (3.0 g, 0.011 mmol) y bromo (0.57 ml, 0.011 mmol), la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del

104 703

compuesto 4 del Ejemplo 2 para obtener el compuesto 4 (3.62 g, 93.6%) como una sustancia aceitosa.

MS-APCI (m/z): 352/354 ([M+H]<sup>+</sup>)

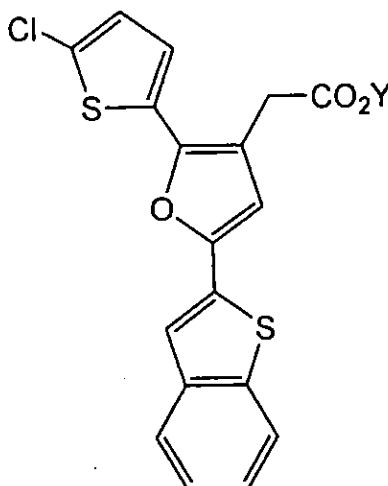
(4) Usando ácido 4-metoxifenil bórico (325 mg, 2.1 mmol) y el compuesto 4 (500 mg, 1.4 mmol), la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del compuesto 5 del Ejemplo 2 para obtener el compuesto 5 (405 mg, 75.1%) como una sustancia aceitosa.

MS-APCI (m/z): 379/381 ([M+H]<sup>+</sup>)

(5) Usando el compuesto 5 (345 mg, 0.91 mmol), la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del compuesto 6 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto 6 (239 mg).

MS-ESI (m/z): 363/365 ([M-Na]<sup>+</sup>)

#### Ejemplos 5 y 6

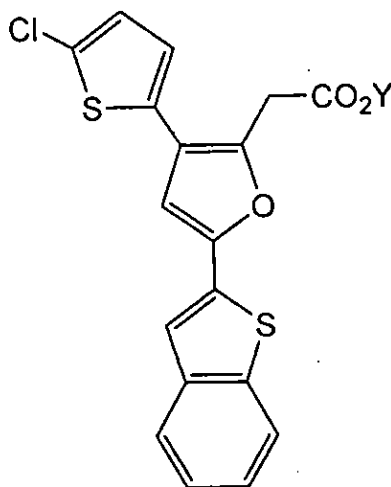


Del mismo modo que en el Ejemplo 2, se sintetizaron el éster etílico y la sal de sodio de ácido carboxílico antes mencionados.

Compuesto (Y=etilo) del Ejemplo 5: MS-APCI (m/z): 403/405 ([M+H]<sup>+</sup>)

Compuesto (Y=Na) del Ejemplo 6: MS-ESI (m/z): 373/375 ([M-Na]<sup>+</sup>)

Ejemplos 7 y 8



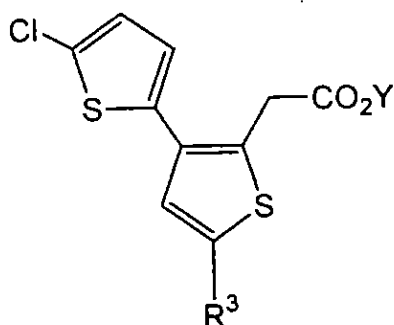
Del mismo modo que en el Ejemplo 2, se sintetizaron el éster etílico y la sal de sodio de ácido carboxílico antes mencionados.

Compuesto (Y=etilo) del Ejemplo 7: MS-APCI (m/z): 403/405 ([M+H]<sup>+</sup>)

Compuesto (Y=Na) del Ejemplo 8: MS-ESI (m/z): 329/331 ([M-Na-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>)

Ejemplos 9 a 16

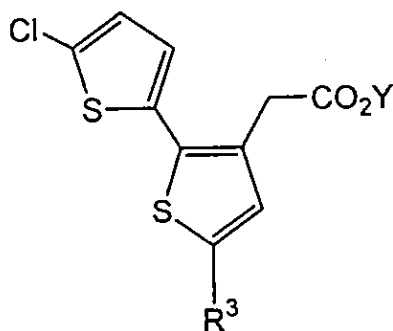
Del mismo modo que en el Ejemplo 3, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 9 a 16.



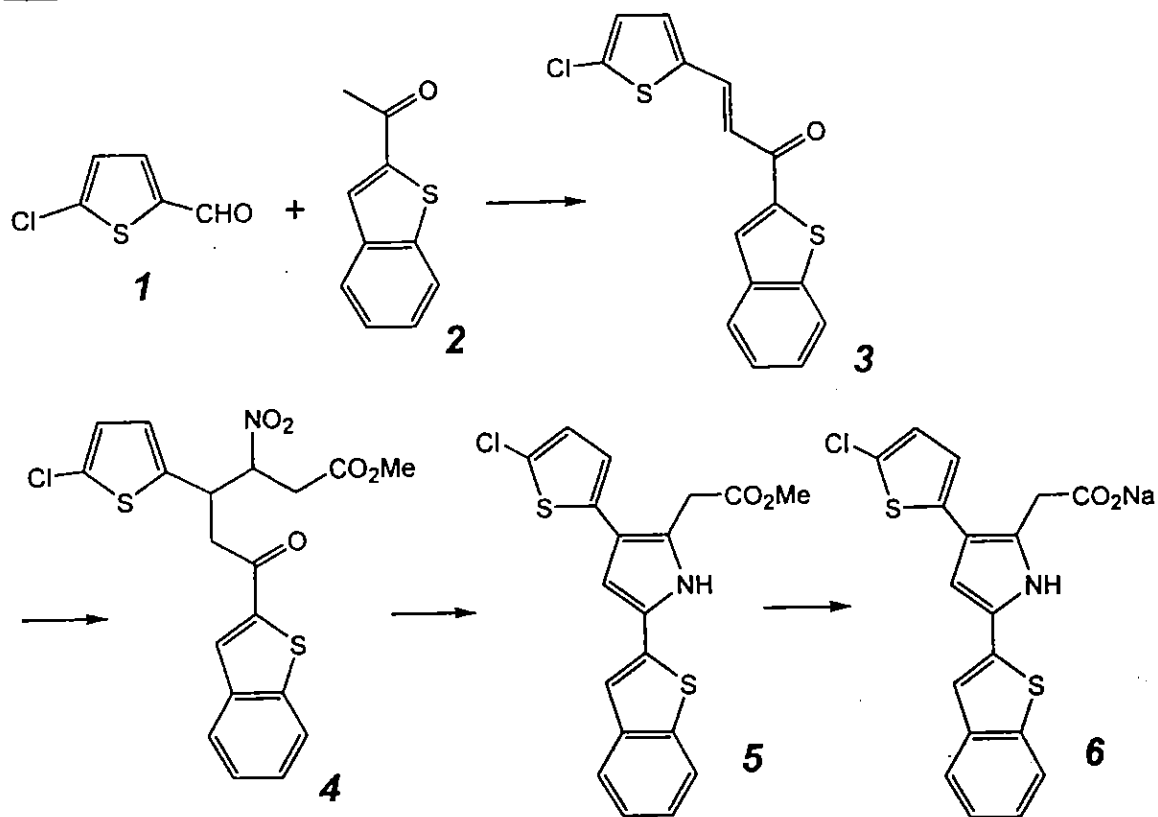
| Ejemplo | R <sup>3</sup>    | Y     | MS                                                 |
|---------|-------------------|-------|----------------------------------------------------|
| 9       | 4-fluorofenilo    | Etilo | 381/383 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 10      | 4-fluorofenilo    | Na    | 307/309 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |
| 11      | 2-benzo[b]tienilo | Etilo | 419/421 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 12      | 2-benzo[b]tienilo | Na    | 345/347 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |
| 13      | 4-metiltiofenilo  | Etilo | 409/411 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 14      | 4-metiltiofenilo  | Na    | 335/337 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |
| 15      | 4-metoxifenilo    | Etilo | 393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)                  |
| 16      | 4-metoxifenilo    | Na    | 319/321 [M-Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> (ESI) |

#### Ejemplos 17 a 26

Del mismo modo que en el Ejemplo 4, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 17 a 26.



| Ejemplo | R <sup>3</sup>                | Y      | MS                                |
|---------|-------------------------------|--------|-----------------------------------|
| 17      | 4-fluorofenilo                | metilo | 367/369 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 18      | 4-fluorofenilo                | Na     | 351/353 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 19      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | metilo | 393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 20      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | Na     | 377/379 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 21      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | metilo | 394/396 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 22      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | Na     | 378/380 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 23      | 2-benzo[b]tienilo             | metilo | 405/407 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 24      | 2-benzo[b]tienilo             | Na     | 389/391 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 25      | 4-metiltiofenilo              | metilo | 395/397 [M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 26      | 4-metiltiofenilo              | Na     | 379/381 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |

Ejemplo 27

(1) A una solución del compuesto 1 (1.76 g, 12 mmol) y del compuesto 2 (1.76 g, 10 mmol) disueltos en etanol (20 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio (1.12 g, 20 mmol) (1.1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y se agregó agua a la misma, colectándose los precipitados por filtración. Los precipitados fueron lavados con agua, disueltos en etil acetato-THF, y secados sobre sulfato de magnesio anhidro. Se agregó carbón activado al extracto, y la mezcla fue filtrada y el filtrado concentrado. El residuo fue triturado a partir de etil acetato – éter isopropílico para obtener el compuesto 3 (2.36 g, 77%).

MS-APCI (m/z): 305/307 ([M+H]<sup>+</sup>)

(2) Una solución de t-butoxido de potasio (22 mg, 0.2 mmol), metil 3-nitroacrilato (200 mg, 1.5 mmol: A. Rodriguez y otros, Tetrahedron Lett., 39, 8563 (1998)) y del compuesto 3 (305 mg, 1 mmol) disueltos en THF fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico al 10%, y la mezcla fue extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 50/1) para obtener el compuesto 4 (312 mg, 71.2%) como un polvo.

MS-APCI (m/z): 438/440 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) A una solución del compuesto 4 (700 mg, 1.6 mmol) y difenildisulfuro (1.05 g, 4.81 mmol) disueltos en THF se agregó tri-n-butilfosfina (2.4 ml, 9.64 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla fue sometida a reflujo bajo calentamiento por espacio de 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada

108

- 60 -

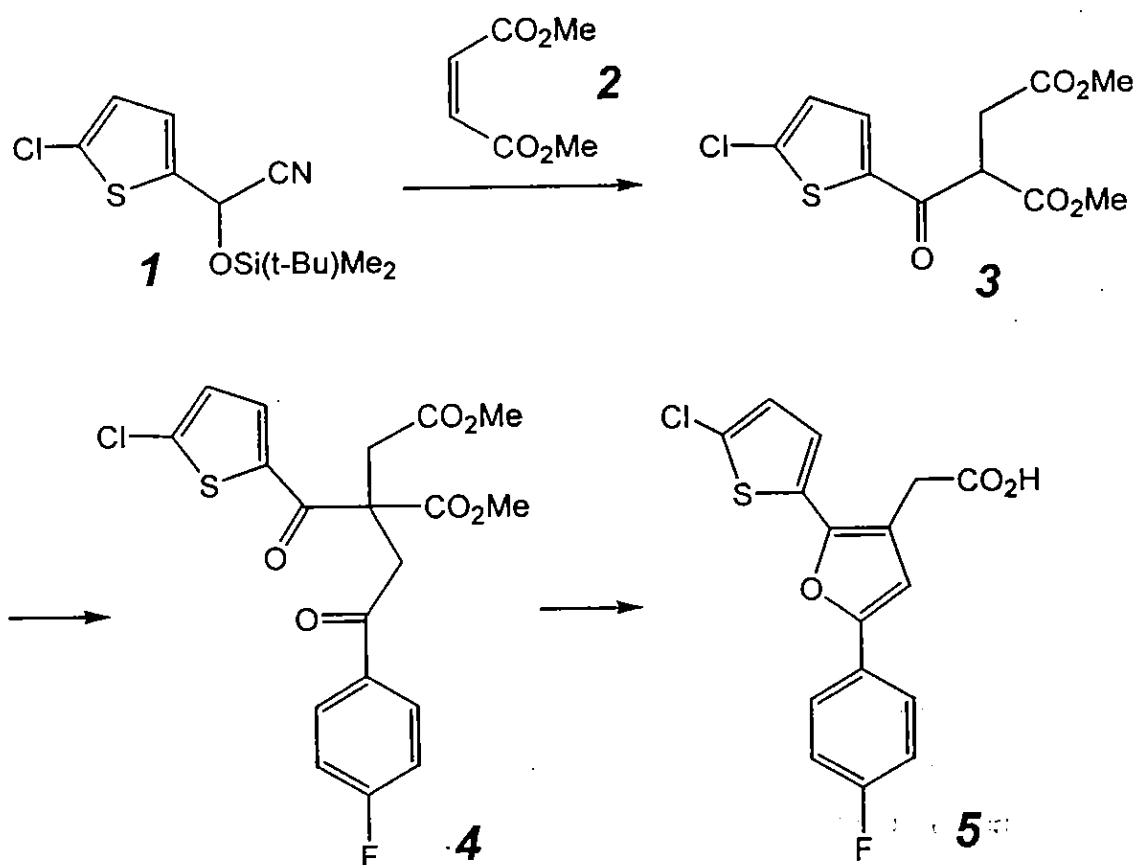
y purificada por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/hexano = 1/1->9/1) para obtener el compuesto 5 (340 mg, 55%).

MS-APCI (m/z): 388/390 ([M+H]<sup>+</sup>)

(4) Usando el compuesto 5, la reacción fue conducida del mismo modo que en la preparación del compuesto 6 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto 6.

MS-ESI (m/z): 372/374 ([M-Na]<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 28



P  
11

(1) A una solución de diisopropilamina (13.68 g, 135 mmol) disuelta en THF (600 ml) se agregó n-butil litio (1.56 M en hexano, 85 ml, 135 mmol) bajo enfriamiento con hielo seco-acetona, y una solución del compuesto 1 (38 g, 134 mmol) disuelto en THF (50 ml) fue incorporada a la mezcla. La mezcla resultante fue agitada a la misma temperatura por espacio de 25 minutos, y luego, una solución del compuesto 2 (17 ml) disuelto en THF (20 ml) fue incorporada a la mezcla. La temperatura de la mezcla de reacción fue llevada a la marca ambiente y la mezcla fue agitada por espacio de 3.5 horas más. Luego de agregar una solución de cloruro de amonio acuosa saturada a la mezcla de reacción, la mezcla resultante fue extraída con etil acetato. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada, y el filtrado fue concentrado. El residuo fue disuelto en THF (750 ml), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1N (solución de THF, 130 ml) a la solución y la mezcla resultante fue agitada por espacio de 1 hora. Se agregó a la mezcla de reacción una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, la mezcla resultante fue extraída con etil acetato, y el extracto fue secado sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etil acetato = 5/1) para obtener el compuesto 3 (18,53 mg, 48%).

MS-APCI (m/z): 308/310 ( $[M+NH_4]^+$ )

(2) El compuesto 3 (148 mg, 0.51 mmol) fue disuelto en acetona (5 ml), y se agregaron carbonato de potasio (106 mg, 0.77 mmol) y 4-fluorofenacil cloruro (260 mg, 2.4 mmol) a la solución y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada, y luego se agregó agua al residuo y la mezcla fue extraída con etil acetato. El extracto fue lavado

con solución salina, y secado sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 4 (163 mg, 75%)

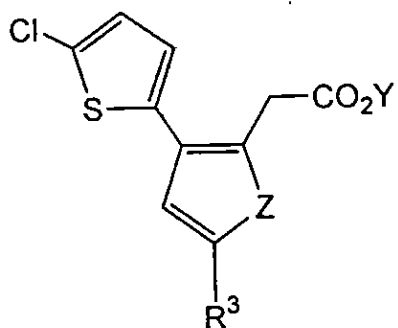
MS-APCI (m/z): 427/429 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) El compuesto (4) (83.1 mg, 0.195 mmol) fue disuelto en ácido acético (2 ml), y se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.5 ml) y agua (0.5 ml) a la solución. La mezcla fue sometida a reflujo bajo calentamiento por espacio de 6 horas, a continuación de lo cual se agregó agua a la mezcla y la mezcla resultante fue extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con solución salina, y secada sobre sulfato de sodio anhidro. Se agregó carbón activado al extracto y la mezcla fue filtrada, y el filtrado concentrado para obtener el compuesto 5 (48 mg, 73%).

MS-ESI (m/z): 335/337 ([M-H]<sup>-</sup>)

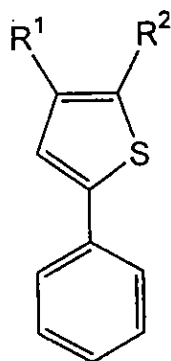
Del mismo modo que en los Ejemplos antes mencionados, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 29 a 62.

111  
H2

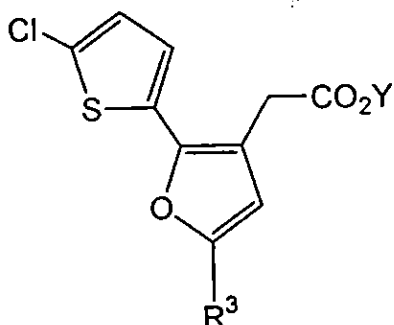


| Ejemplo | R <sup>3</sup>                | Y     | Z | MS                                                                         |
|---------|-------------------------------|-------|---|----------------------------------------------------------------------------|
| 29      | 4-fluorofenilo                | Etilo | O | 365/367 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>291/293 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 30      | 4-fluorofenilo                | Na    | O |                                                                            |
| 31      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | etilo | O | 391/393 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>317/319 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 32      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | Na    | O |                                                                            |
| 33      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | etilo | S | 407/409 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>333/335 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 34      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | Na    | S |                                                                            |
| 35      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | etilo | O | 392/394 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>318/320 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 36      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | Na    | O |                                                                            |
| 37      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | etilo | S | 408/410 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>334/336 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 38      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | Na    | S |                                                                            |
| 39      | 4-metiltiofenilo              | etilo | O | 393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>319/321 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 40      | 4-metiltiofenilo              | Na    | O |                                                                            |
| 41      | 4-metoxifenilo                | etilo | O | 377/379 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)<br>303/305 [M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI) |
| 42      | 4-metoxifenilo                | Na    | O |                                                                            |

112  
3  
11

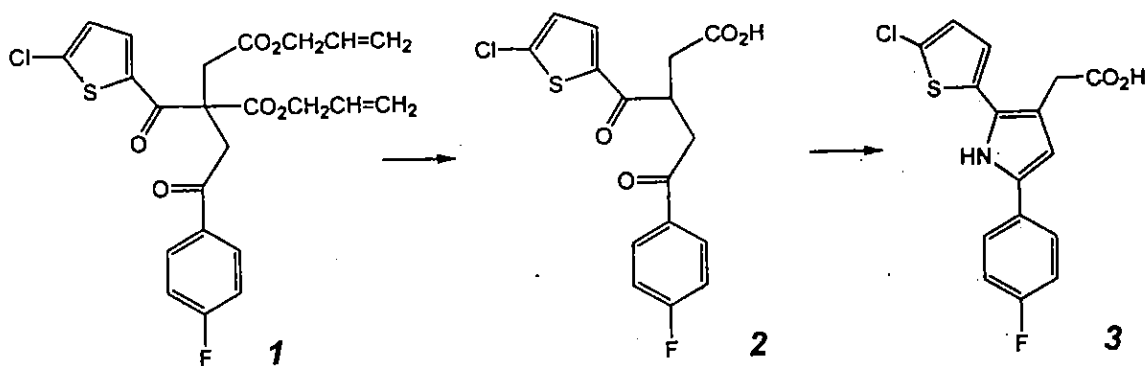


| Ejemplo | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup>              | Sal          | MS                                   |
|---------|-------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------------------|
| 43      | fenilo            | Carboximetilo               | Sal de sodio | 249[M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI)     |
| 44      | 4-clorofenilo     | Carboximetilo               | Sal de sodio | 655/657[2M-2Na+H] <sup>+</sup> (ESI) |
| 45      | 3-piridilo        | Carboximetilo               | Sal de sodio | 250[M-Na-COO] <sup>-</sup> (ESI)     |
| 46      | 5-cloro-2-tienilo | 1-carboxi-1-metiloetilo     | Sal de sodio | 363/365[M-Na+2H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 47      | 3-tienilo         | Carboximetilo               | Sal de sodio | 621[2M-Na] <sup>-</sup> (ESI)        |
| 48      | 3-piridilo        | Etilo                       | clorhidrato  | 266[M+H] <sup>+</sup> (APCI)         |
| 49      | 5-cloro-2-tienilo | Carbamoilmetilo             |              | 334/336[M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 50      | 5-cloro-2-tienilo | N-metilcarbamoil-metilo     |              | 348/350[M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 51      | 5-cloro-2-tienilo | N,N-dimetilcarbamoil-metilo |              | 362/364[M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 52      | 5-cloro-2-tienilo | hidroxicarbamoil-metilo     |              | 350/352[M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |
| 53      | 5-cloro-2-tienilo | metoxicarbamoil-metilo      |              | 364/366[M+H] <sup>+</sup> (APCI)     |



| Ejemplo | R <sup>3</sup>                | Y     | MS                               |
|---------|-------------------------------|-------|----------------------------------|
| 54      | Fenilo                        | etilo | 347/349[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 55      | Fenilo                        | Na    | 317/319[M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 56      | 4-fluorofenilo                | Na    | 335/337[M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 57      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | etilo | 391/393[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 58      | 6-dimetilamino-3-piridilo     | Na    | 361/363[M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 59      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | etilo | 392/394[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 60      | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | Na    | 362/364[M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 61      | 4-metoxifenilo                | etilo | 377/379[M+H] <sup>+</sup> (APCI) |
| 62      | 4-metoxifenilo                | Na    | 347/349[M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |

### Ejemplo 63



(1) Usando el compuesto 1 sintetizado del mismo modo que en el Ejemplo 28 con la salvedad que se empleó dialil malonato en lugar del compuesto 2 en el Ejemplo 28, a una solución del compuesto 1 (48 mg, 0.10

114

mmol) disuelto en THF (2 ml) se agregaron tetrakis (trifenilfosfina) paladio (12 mg, 0.01 mmol) y morfolina (0.026 ml), y bajo una atmósfera de argón, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó una solución de ácido cítrico acuosa, la mezcla resultante fue extraída con etil acetato, y la capa orgánica fue lavada con solución salina y secada sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la evaporación del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:0 → 95:5) para obtener el compuesto 2 (35 mg, 99%). MS-ESI (m/z): 353/355 (M-H)

(2) Una mezcla del compuesto 2 (209 mg, 0.59 mmol) y acetato de amonio (910 mg, 12 mmol) fue agitada a 120°C por espacio de 30 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción, se agregó agua al residuo y la mezcla fue extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y luego, tratada con carbón activado. Luego de la evaporación del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para obtener el compuesto 3 (104 mg, 53%).

MS-ESI (m/z): 334/336 (M-H)

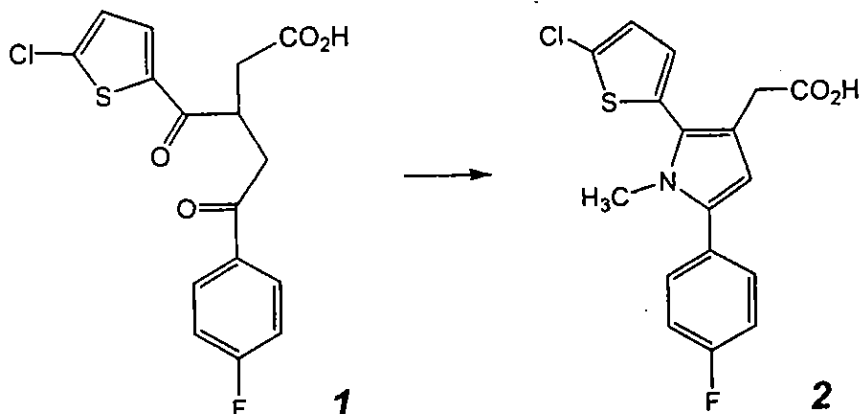
El compuesto 3 fue tratado con metóxido de sodio del mismo modo que en el Ejemplo 1(5) para obtener una sal de sodio correspondiente.

MS-ESI (m/z): 334 [M-Na]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 64

114

- 67 -



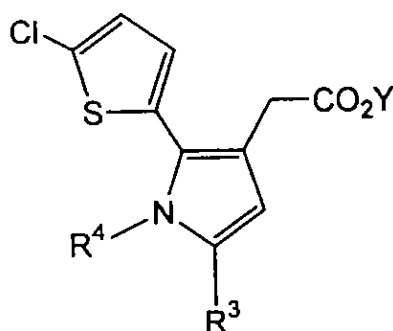
En el Ejemplo 63 (2), usando una solución de metilamina disuelta en metanol en lugar de acetato de amonio, se llevaron a cabo la misma reacción y tratamiento para obtener el compuesto 2.

MS·ESI (m/z): 348/350 (M-H)

El Compuesto 2 fue tratado con metóxido de sodio del mismo modo que en el Ejemplo 1 (5) para obtener una sal de sodio correspondiente.

MS·ESI (m/z): 348/350 [M-Na]<sup>+</sup>

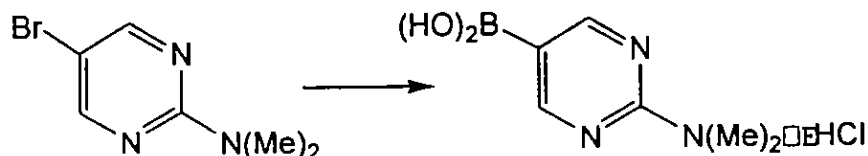
Del mismo modo que en los Ejemplos anteriores, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 65 y 66.



116  
117

| Ejemplo | R <sup>3</sup>    | Y  | R <sup>4</sup> | MS                                |
|---------|-------------------|----|----------------|-----------------------------------|
| 65      | Fenil             | Na | H              | 316/318 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |
| 66      | 2-benzo[b]fienilo | Na | H              | 372/374 [M-Na] <sup>+</sup> (ESI) |

#### Ejemplo de Referencia 1

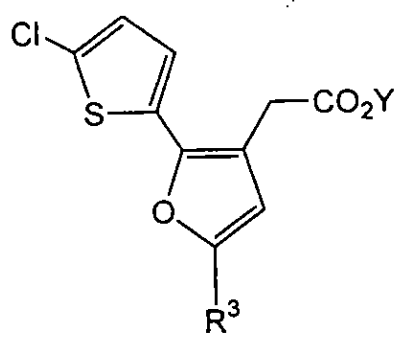


A una solución de 5-bromo-2-dimetilaminopirimidina (2.0 g, 9.9 mmol: Bull. Chem. Soc. Jpn., 72, 2523 (1999)) disuelta en THF (25 ml) se agregó 1.56 M de n-butil litio (solución de hexano, 7.0 ml, 10.9 mmol) bajo enfriamiento con un baño de hielo seco-acetona. Luego de agitar la mezcla por espacio de 40 minutos, se agregó una solución de triisopropil borato (3.5 ml, 0.15 ml) disuelto en THF (6 ml) a la mezcla de reacción. La temperatura de la mezcla fue elevada a la temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico, y luego se removi6 el solvente. El residuo fue triturado mediante metanol-éter dietílico para obtener ácido 2-dimetilamino-5-pirimidinilb6rico clorhidrato (2.26 g).

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 fue usado en la preparaci6n del compuesto de los Ejemplos 21 y 22.

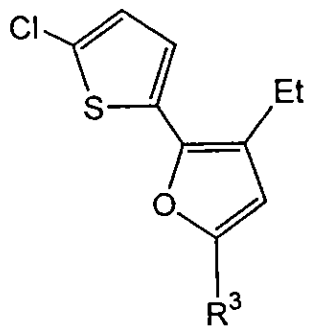
Del mismo modo que en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia anteriores, es posible sintetizar el siguiente compuesto.

117

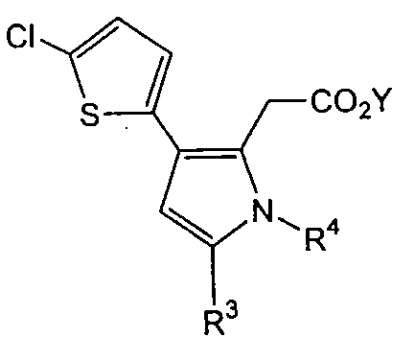


| Ejemplo<br>preferido | $\text{R}^3$   | Y     |
|----------------------|----------------|-------|
| 1                    | 4-fluorofenilo | Etilo |

Handwritten signature or mark.



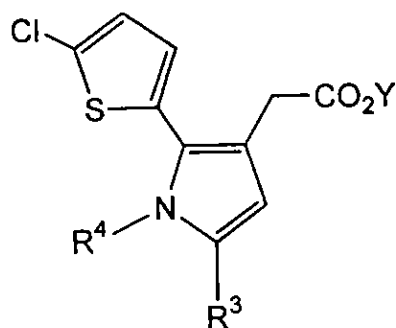
| Ejemplo preferido | R <sup>3</sup>    |
|-------------------|-------------------|
| 2                 | fenilo            |
| 3                 | 4-metoxifenilo    |
| 4                 | 2-benzo[b]tienilo |



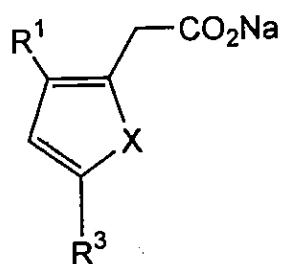
| Ejemplo preferido | R <sup>3</sup>                | Y     | R <sup>4</sup> |
|-------------------|-------------------------------|-------|----------------|
| 5                 | fenilo                        | etilo | H              |
| 6                 | fenilo                        | Na    | H              |
| 7                 | fenilo                        | Na    | metilo         |
| 8                 | fenilo                        | Na    | metilo         |
| 9                 | 4-fluorofenilo                | etilo | H              |
| 10                | 4-fluorofenilo                | Na    | H              |
| 11                | 6-dimetilamino-3-piridilo     | etilo | H              |
| 12                | 6-dimetilamino-3-piridilo     | Na    | H              |
| 13                | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | etilo | H              |
| 14                | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | Na    | H              |

119  
2  
1

|    |                   |       |   |
|----|-------------------|-------|---|
| 15 | 2-benzo[b]tienilo | etilo | H |
| 16 | 4-metiltiofenilo  | etilo | H |
| 17 | 4-metiltiofenilo  | Na    | H |
| 18 | 4-metoxifenilo    | etilo | H |
| 19 | 4-metoxifenilo    | Na    | H |

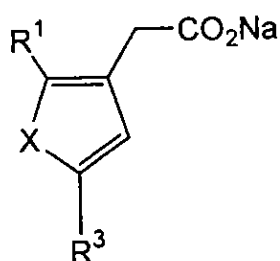


| Ejemplo preferido | R <sup>3</sup>                | Y     | R <sup>4</sup> |
|-------------------|-------------------------------|-------|----------------|
| 20                | fenilo                        | etilo | H              |
| 21                | fenilo                        | Na    | metilo         |
| 22                | 4-fluorofenilo                | etilo | H              |
| 23                | 6-dimetilamino-3-piridilo     | etilo | H              |
| 24                | 6-dimetilamino-3-piridilo     | Na    | H              |
| 25                | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | etilo | H              |
| 26                | 2-dimetilamino-5-pirimidinilo | Na    | H              |
| 27                | 2-benzo[b]tienilo             | etilo | H              |
| 28                | 4-metiltiofenilo              | etilo | H              |
| 29                | 4-metiltiofenilo              | Na    | H              |
| 30                | 4-metoxifenilo                | etilo | H              |
| 31                | 4-metoxifenilo                | Na    | H              |



120  
21

| Ejemplo preferido | X | R <sup>1</sup>         | R <sup>3</sup>               |
|-------------------|---|------------------------|------------------------------|
| 32                | O | 3,4-difluorofenilo     | fenilo                       |
| 33                | S | 3,4-difluorofenilo     | fenilo                       |
| 34                | O | 3,4-difluorofenilo     | 2-dimetilaminopirimidin-5-il |
| 35                | S | 3,4-difluorofenilo     | 2-dimetilaminopirimidin-5-il |
| 36                | O | 3,4-difluorofenilo     | 4-metoxifenilo               |
| 37                | S | 3,4-difluorofenilo     | 4-metoxifenilo               |
| 38                | O | 4-cloro-3-fluorofenilo | fenilo                       |
| 39                | S | 4-cloro-3-fluorofenilo | fenilo                       |
| 40                | O | 4-cloro-3-fluorofenilo | 2-dimetilaminopirimidin-5-il |
| 41                | S | 4-cloro-3-fluorofenilo | 2-dimetilaminopirimidin-5-il |
| 42                | O | 4-cloro-3-fluorofenilo | 4-metoxifenilo               |
| 43                | S | 4-cloro-3-fluorofenilo | 4-metoxifenilo               |



| Ejemplo preferido | X | R <sup>1</sup>         | R <sup>3</sup>             |
|-------------------|---|------------------------|----------------------------|
| 44                | O | 3,4-difluorofenilo     | 4-fluorofenilo             |
| 45                | S | 3,4-difluorofenilo     | 4-fluorofenilo             |
| 46                | O | 3,4-difluorofenilo     | 2-dimetilaminopiridin-5-il |
| 47                | S | 3,4-difluorofenilo     | 2-dimetilaminopiridin-5-il |
| 48                | O | 3,4-difluorofenilo     | 4-metoxifenilo             |
| 49                | S | 3,4-difluorofenilo     | 4-metoxifenilo             |
| 50                | O | 4-cloro-3-fluorofenilo | 4-fluorofenilo             |

121  
221

|    |   |                        |                            |
|----|---|------------------------|----------------------------|
| 51 | S | 4-cloro-3-fluorofenilo | 4-fluorofenilo             |
| 52 | O | 4-cloro-3-fluorofenilo | 2-dimetilaminopiridin-5-il |
| 53 | S | 4-cloro-3-fluorofenilo | 2-dimetilaminopiridin-5-il |
| 54 | O | 4-cloro-3-fluorofenilo | 4-metoxifenilo             |
| 55 | S | 4-cloro-3-fluorofenilo | 4-metoxifenilo             |

### Ejemplo Experimental 1

Efecto de relajación sobre la contracción inducida por potasio de la vejiga urinaria de conejos

Se extirpó la vejiga urinaria de conejos NZW machos (peso corporal: 2.0-3.5 kg) y se la sumergió en solución de Krebs-bicarbonato helada (en mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.55 CaCl<sub>2</sub>, 1.18 MgSO<sub>4</sub>, 1.18 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.88 NaHCO<sub>3</sub> y 11.1 glucosa). La vejiga urinaria fue cortada en tiras longitudinales (longitud 5 mm, 3-4 mm de ancho) una vez removida la capa de mucosa.

Las preparaciones fueron montadas en baños de órganos conteniendo 10 ml de solución de Krebs a 37°C y gasificadas con 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Consecuentemente, las preparaciones fueron estiradas con una tensión inicial de 2.0±1.0 g, midiéndose los cambios en la tensión isométrica mediante un transductor de desplazamiento de fuerza. Las preparaciones fueron pre-contraidas cambiando la solución de baño de órgano por solución de Krebs con alto K<sup>+</sup> (30 m) (en mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.55 CaCl<sub>2</sub>, 1.18 MgSO<sub>4</sub>, 1.18 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.88 NaHCO<sub>3</sub> y 11.1 glucosa).

Obtenida una tensión estable, los compuestos fueron incorporados a baños de órganos acumulativamente (10<sup>-8</sup> M-10<sup>-4</sup> M). Los efectos de los compuestos fueron expresados como un porcentaje de la relajación máxima producida por 10<sup>-4</sup> M papaverina como 100%. Se calculó la concentración de

122  
B  
2  
(

relajación al 50% (IC<sub>50</sub>). La siguiente Tabla 1 lista el rango de valores IC<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención (μM) con una calificación de A, B o C. Estos rangos son mencionados a continuación.

$$3 \mu\text{M} \geq C > 1 \mu\text{M} \geq B > 0.5 \mu\text{M} \geq A$$

Tabla 1

| Ejemplo         | Valor IC <sub>50</sub> |
|-----------------|------------------------|
| 2 (Compuesto 6) | A                      |
| 3 (Compuesto 6) | B                      |
| 6               | A                      |
| 8               | A                      |
| 10              | A                      |
| 14              | B                      |
| 16              | C                      |
| 26              | A                      |

Ejemplo Experimental 2

Efecto inhibitorio sobre las contracciones de la vejiga rítmicas inducidas por la sustancia P en ratas anestesiadas.

Para los experimentos, se utilizaron ratas hembra Sprague-Dawley (9 a 12 semanas de vida) con un peso de entre 200 y 300 g. Luego de anestesiarse con uretano (administrado por vía subcutánea con una dosis de 1.2 g/kg), se colocaron cánulas en las venas femorales derecha e izquierda. Se empleó un catéter intravenoso para la administración de los compuestos, y el otro para la infusión de sustancia P (0.33 μg/kg/minuto). También canulamos la uretra para pasar orina. Se insertaron catéteres de polietileno en la arteria carótida para el monitoreo continuo de la presión arterial y el ritmo cardíaco. Para la infusión continua, se insertó un catéter para vejiga transuretral en la vejiga por la uretra y se fijó mediante una ligadura sobre el orificio uretral. Un extremo del catéter se conectó a un transductor de presión en orden a medir la presión

123  
/

intravesical. El otro extremo del catéter fue usado para la infusión de solución salina en la vejiga. Luego de la estabilización de la presión sanguínea y el ritmo cardíaco y una vez vaciada la vejiga, se llevó a cabo una cistometría llenando la vejiga lentamente con aproximadamente 0.6 ml de solución salina. Transcurridos aproximadamente 10 minutos, se inició una infusión intravenosa de sustancia P (0.33  $\mu$ g/kg/minuto) para la estabilización del reflejo de micción. Los compuestos fueron administrados una vez obtenida una contracción rítmica estable de la vejiga durante 15 minutos. Todos los compuestos fueron disueltos o suspendidos en solución salina conteniendo 0.5% Tween 80 para administración intravenosa (0.1 ml/kg). La frecuencia de contracción rítmica y la presión intravesical fueron observadas por espacio de 35 minutos luego de la administración del compuesto de prueba.

Como resultado de ello, los compuestos de la presente invención disminuyeron la frecuencia de contracción rítmica de la vejiga sin modificar la amplitud de contracción. Asimismo determinamos el tiempo (minutos) durante el cual la frecuencia de la contracción rítmica se inhibió por completo mediante la administración de 0.25 mg/kg de compuesto. La siguiente Tabla 2 lista el tiempo de inhibición al 100% (minutos) de los compuestos seleccionados de la presente invención.

Table 2

| Ejemplo         | Tiempo de inhibición al 100%<br>(minutos) |
|-----------------|-------------------------------------------|
| 2 (Compuesto 6) | 13.1                                      |
| 3 (Compuesto 6) | 27.1                                      |
| 6               | 16.8                                      |
| 18              | 12.5                                      |
| 36              | 15.3                                      |
| 58              | 23.8                                      |

Los ingredientes activos de la presente invención exhibieron el efecto de relajación sobre una preparación de 20 mM contraída por  $K^+$  y el efecto fue bloqueado por iberiotoxina, un bloqueador de canal de K activado por calcio de alta conductancia selectivo.

Asimismo, en el estudio con animales vivos, la administración previa de iberiotoxina (0.15 mg/kg, administración intravenosa) redujo el efecto inhibitorio de los ingredientes activos en la presente invención sobre la contracción rítmica de la vejiga. Así, se sugiere a partir de los resultados que los ingredientes activos de la presente invención ejercen una actividad de relajación del detrusor mediante el canal de K activado por calcio de alta conductancia.

De este modo, se ha demostrado que los compuestos que constituyen los ingredientes activos de la presente invención resultaron efectivos en la profilaxis y tratamiento de enfermedades como poliuria, incontinencia urinaria, y similares mediante la actividad de apertura del canal de K activado por calcio de alta conductancia.

#### Aplicabilidad Industrial

El compuesto heterocíclico de 5 miembros (I) o una sal farmacéuticamente aceptable que constituye un ingrediente activo de la presente invención ejerce una excelente acción de apertura del canal de K activado por calcio de alta conductancia e hiperpolariza el potencial eléctrico de la membrana de las células, de manera que resulta de utilidad como agente profiláctico, de alivio y/o tratamiento para, por ejemplo, hipertensión, parto prematuro, síndrome de intestino irritable, insuficiencia cardíaca crónica, angina, infarto cardíaco, infarto cerebral, hemorragia subaracnóidea, vasoespasmo cerebral, hipoxia cerebral, trastorno de los vasos sanguíneos

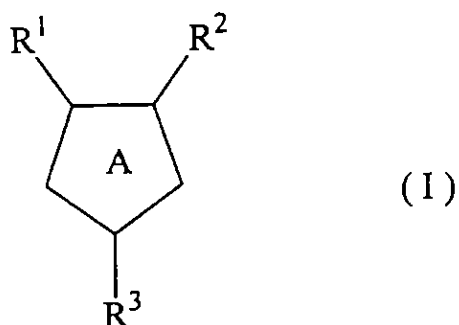
~~20~~

periféricos, ansiedad, calvicie de patrón masculino, disfunción eréctil, diabetes, trastorno nervioso periférico diabético, otras complicaciones diabéticas, esterilidad, urolitiasis y el consecuente dolor, poliuria, incontinencia urinaria, enuresis nocturna, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), tos acompañada po asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), apolejía cerebral, isquemia cerebral, encefalopatía traumática, y similares.

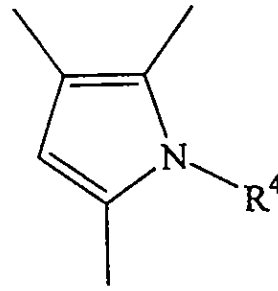
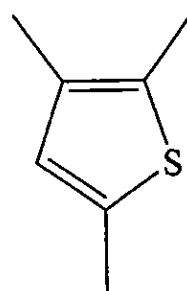
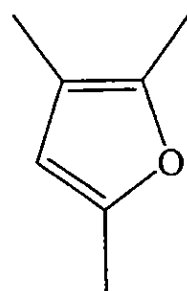
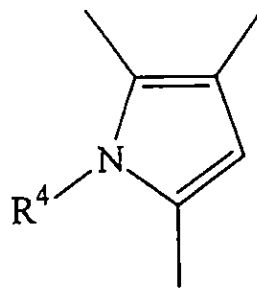
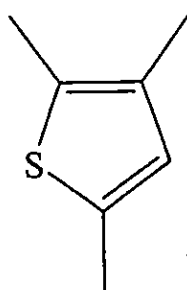
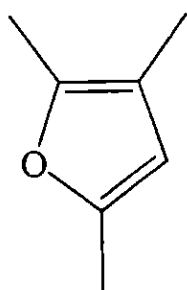
Asimismo, el compuesto heterocíclico de 5 miembros (!) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo demuestra una baja toxicidad, de modo que resulta altamente seguro como medicamento.

# REIVINDICACIONES

1/ Un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia caracterizado porque comprende un compuesto heterocíclico de 5 miembros de la fórmula (I):



en la cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



$R^1$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o carbonilo sustituido por heterociclo sustituido o insustituido;

$R^2$  es hidrógeno, un halógeno, carboxi, un amino sustituido o insustituido, un alquilo sustituido o insustituido, un alcoxicarbonilo, un alquenilo sustituido o insustituido o un cicloalquilo;

$R^3$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y

$R^4$  es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a la Reivindicación 1, caracterizado porque,

$R^1$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, amino, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino y fenilalcoxi, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxilo, formilo, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo y mono- o di-alquilsulfamoilo, o (3) un carbonilo sustituido por heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo,

alcoxi, alcanoilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquil-sulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, y mono- o di-alquil sulfamoilo;

$R^2$  es (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) carboxi, (4) amino que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por formilo, alquilo, alcanoilo, alquilsulfonilo y alcóxicarbonilo, (5) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxí, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxí-carbamoilo, hidroxícarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcóxicarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo, (6) alcóxicarbonilo, (7) alquenilo que puede ser sustituido por carboxi o alcóxicarbonilo, u (8) cicloalquilo;

$R^3$  es (1) un aro que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxí, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxíalquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoiloxíalquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxí, formilo, carbamoilo, mono-

o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcanoilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo y heterociclo; y

R<sup>4</sup> es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque,

R<sup>1</sup> es un arilo sustituido o insustituido o un heterociclo sustituido o insustituido;

R<sup>2</sup> es carboxi, amino sustituido o insustituido, un alquilo sustituido o insustituido, alcoxycarbonilo o un alquenilo sustituido o insustituido; y

R<sup>3</sup> es un arilo sustituido o insustituido o un heterociclo sustituido o insustituido.

El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a la Reivindicación 1, caracterizado porque

R<sup>1</sup> es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) un heterociclo que puede ser sustituido por halógeno o alquilo;

$R^2$  es alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por carboxi, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, hidroxicarbamoilo, hidroxicarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

$R^3$  es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

5. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo la Reivindicación 1, caracterizado porque

$R^1$  es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos, (2) tienilo que puede ser sustituido por halógeno o (3) piridilo que puede ser sustituido por alquilo;

$R^2$  es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o di-alquilcarbamoilalquilo, (4) alcoxicarbonilalquilo, (5) alquilsulfonilcarbamoilalquilo o (6) tetrazolilalquilo;

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, alquilo, dialquilamino o alquiltio, (5) tienilo que puede ser

131  
M  
/

sustituido por uno o dos alquilo, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo.

6. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a la Reivindicación 1, caracterizado porque

en el cual R<sup>1</sup> es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) tienilo que puede ser sustituido por halógeno;

R<sup>2</sup> es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o dialquilcarbamoilalquilo o (4) alcóxicarbonilalquilo;

R<sup>3</sup> es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, o dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilo, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo.

7. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a la Reivindicación 1, caracterizado porque

R<sup>1</sup> es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) tienilo que puede ser sustituido por halógeno;

R<sup>2</sup> es (1) carboxialquilo o (2) alcóxicarbonilalquilo;

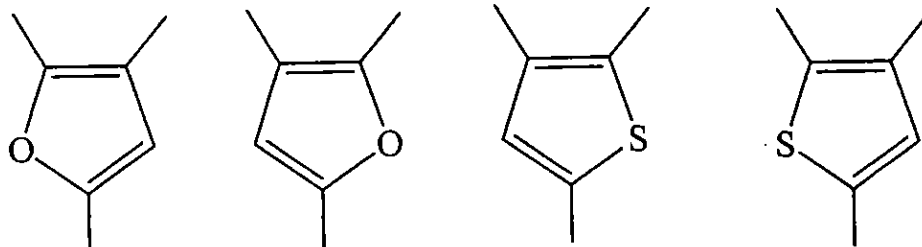
R<sup>3</sup> es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

integrado por halógeno, alquiltio, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por alcoxi o dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilo, (6) tieno[3,2-b]piridilo o (7) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

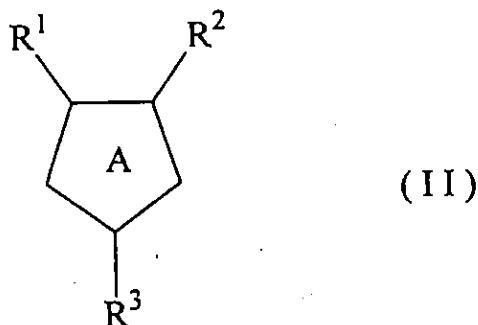
$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

8. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque  $R^2$  es carboximetilo o alcóxicarbonilmetilo.

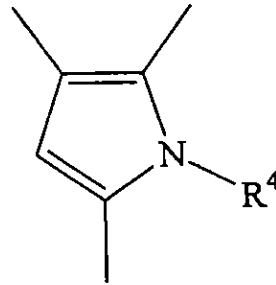
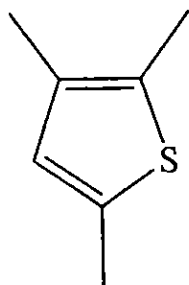
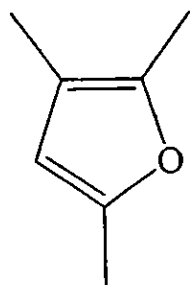
9. El abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



10. Un compuesto heterocíclico de 5 miembros caracterizado por la fórmula (II):



en la cual el Anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



$R^1$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un carbonilo sustituido por un heterociclo sustituido o insustituido;

$R^2$  es un alquilo sustituido;

$R^3$  es un arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y

$R^4$  es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido;

con la condición que cuando  $R^1$  y  $R^3$  sean fenilo,  $R^2$  no sea carboximetilo o etoxycarbonilmetilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 10, caracterizado porque  $R^1$  es un heterociclo sustituido o insustituido, un carbonilo sustituido por un heterociclo sustituido o insustituido, o un arilo sustituido por dos halógenos.

12. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 10 u 11, caracterizado porque,

$R^1$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, amino, hidroxilo, carbamoilo, ciano, carboxi, trifluorometilo, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxi,

alcoxialcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino y fenilalcoxi, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxil, formil, carbamoilo, ciano, amino, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo y mono- o di-alquilsulfamoilo, o (3) un grupo carbonilo sustituido por heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por nitro, hidroxil, carbamoilo, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, alquiltio, alquil-sulfonilo, alquilsulfinilo, sulfamoilo, y mono- o di-alquil sulfamoilo;

$R^2$  es un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxil, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxil-carbamoilo, hidroxilcarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcóxicarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo,

$R^3$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxil, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo,

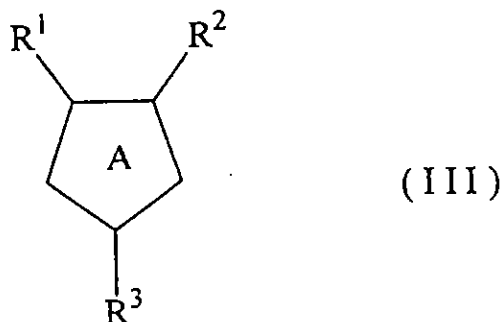
135  
136

alquilcarbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

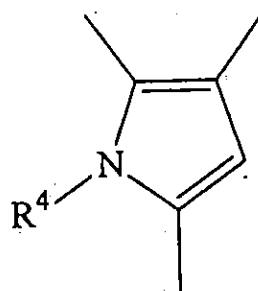
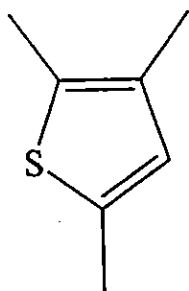
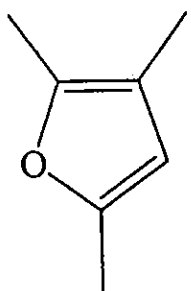
$R^3$  es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

14. Un compuesto heterocíclico de 5 miembros caracterizado por la fórmula (III):



en la cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



Folio  
repetido  
con 138

alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoiloxialquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxil, formilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcanoilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxil, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo y heterociclo; y

R<sup>4</sup> es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

18. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 10 u 11, caracterizado porque

R<sup>1</sup> es (1) arilo que puede ser sustituido por uno o dos halógenos o (2) un heterociclo que puede ser sustituido por halógeno o alquilo;

R<sup>2</sup> es alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por carboxi, carbamoilo, mono- o di-

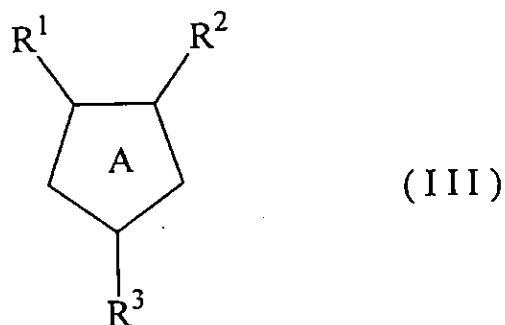
137

alquilcarbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

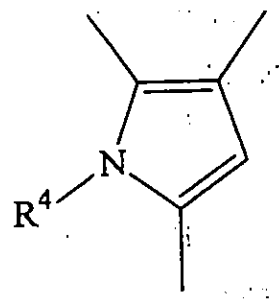
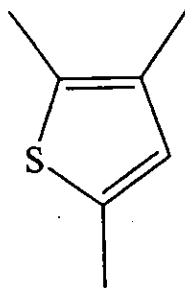
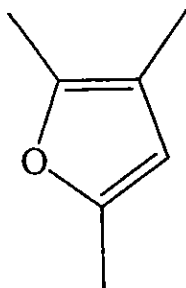
$R^3$  es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

14. Un compuesto heterocíclico de 5 miembros caracterizado por la fórmula (III):



en la cual el anillo A es un anillo representado por cualquiera de las fórmulas:



139

$R^1$  es un tienilo sustituido o insustituido, o un arilo sustituido por dos halógenos;

$R^2$  es alquilo sustituido;

$R^3$  es arilo sustituido o insustituido, un heterociclo sustituido o insustituido o un alquilo sustituido o insustituido; y

$R^4$  es hidrógeno o un alquilo sustituido o insustituido;

con la condición que cuando  $R^1$  sea 2-tienilo,  $R^3$  no sea 2-tienilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 14, caracterizado porque

$R^2$  es un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxilo, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, aminosulfonilo, amidinotio, mono- o di-alquilamino, alcanoilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxil-carbamoilo, hidroxycarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alquilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcoxycarbonilo, heterociclo, carbamoilo sustituido por heterociclo, alquil-carbamoilo sustituido por heterociclo, y sulfonil carbamoilo sustituido por heterociclo,

$R^3$  es (1) un arilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por ciano, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoil, alcanoiloxi, alcanoiloxialquilo, sulfo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo,

mono- o di-alquilsulfamoilo y alquilsulfinilo, (2) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por oxo, ciano, nitro, amino, halógeno, carboxi, hidroxil, formilo, carbamoilo, mono- o di-alquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alcanilo, sulfo, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo y heterociclo o (3) un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por hidroxil, ciano, carboxi, carbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, alcanilamino, alquilsulfonilamino, hidroxiamino, mono- o di-alquilcarbamoilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilsulfamoilo, alcóxicarbonilo y heterociclo; y

$R^4$  es (1) hidrógeno o (2) un alquilo que puede ser sustituido por mono- o di-alquilamino.

16. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 14, caracterizado porque

$R^2$  es un alquilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por carboxi, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, hidroxicarbamoilo, hidroxicarbamoilo sustituido por uno o dos alquilos, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilcarbamoilo, y heterociclo;

$R^3$  es (1) un heterociclo que puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino y alquiltio o (2) un arilo que puede ser sustituido

por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por amino, halógeno, alquilo, alquiltio, alcoxi y mono- o di-alquilamino; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

17. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 10 o 14, caracterizado porque

$R^1$  es tienilo que puede ser sustituido por uno o más halógenos;

$R^2$  es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o di-alquilcarbamoilalquilo, (4) alcóxicarbonilalquilo, (5) alquilsulfonilcarbamoilalquilo o (6) tetrazolilalquilo;

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, alquilo, dialquilamino o alquiltio, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo; y

$R^4$  es hidrógeno o alquilo.

18. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 17, caracterizado porque

en el cual  $R^2$  es (1) carboxialquilo, (2) carbamoilalquilo, (3) mono- o di-alquilcarbamoilalquilo o (4) alcóxicarbonilalquilo; y

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

integrado por halógeno, alquiltio, alquilo, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por alcoxi, o dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo, (7) benzofurilo, (8) dihidrobenzofurilo o (9) indolilo que puede ser sustituido por alquilo.

19. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la Reivindicación 17, caracterizado porque

$R^2$  es carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo; y

$R^3$  es (1) benzotienilo que puede ser sustituido por halógeno, (2) fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquiltio, alcoxi y dialquilamino, (3) piridilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alquilo, alcoxi y dialquilamino, (4) pirimidinilo que puede ser sustituido por dialquilamino, (5) tienilo que puede ser sustituido por uno o dos alquilos, (6) tieno[3,2-b]piridilo o (7) indolilo que puede ser sustituido por alquilo.

20. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 19 caracterizado porque  $R^2$  es carboximetilo o alcoxi-carbonilmetilo.

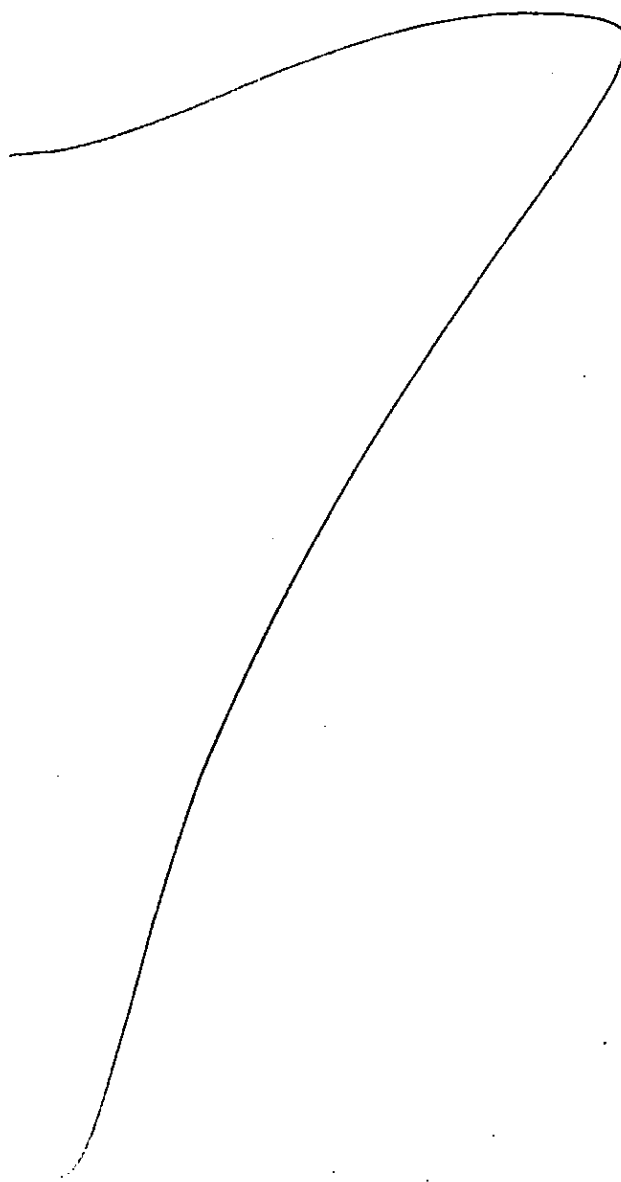
21. El compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 20 caracterizado porque el anillo A es furan o tiofeno.

22. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo integrado por los compuestos descritos en los ejemplos y ejemplos preferidos de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 22.

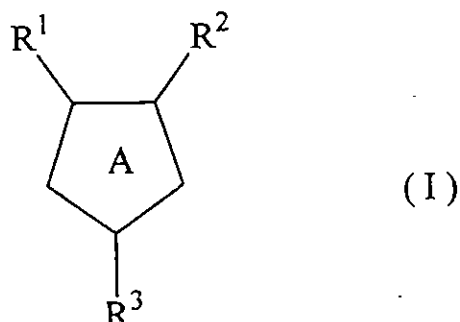
24. Un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia caracterizado porque comprende el compuesto heterocíclico de 5 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 22 como un ingrediente activo.

25. Un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y 24 caracterizado porque se aplica a la profilaxis y/o tratamiento de poliuria o incontinencia urinaria.



# Resumen de la Invención

Se revela un abridor de canal de K activado por calcio de alta conductancia que comprende un compuesto de la fórmula (I):

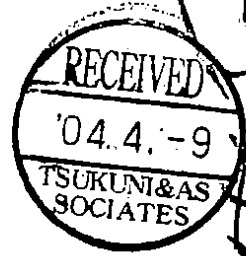


en la cual el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene O, N o S, el cual puede ser sustituido por R<sup>4</sup>,

R<sup>1</sup> es arilo, heterocíclico o carbonilo sustituido por heterociclo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, carboxi, amino, alquilo, alcoxicarbonilo, alquenilo o cicloalquilo; R<sup>3</sup> es arilo, heterocíclico o alquilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo, cada uno de los sustituyentes pueden ser sustituidos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

# PATENT COOPERATION TREATY

144



From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

## NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

To:

TSUKUNI, Hajime  
SVAX TS Bldg. 22-12,  
Toranomon 1-chome, Minato-ku  
Tokyo 105-0001  
JAPON

(PCT Rule 71.1)

|                                                    |                                                          |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Date of mailing<br>(day/month/year) 06/04/2004     |                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT | IMPORTANT NOTIFICATION                                   |
| International application No.<br>PCT/JP03/13194    | International filing date (day/month/year)<br>15/10/2003 |
| Priority date (day/month/year)<br>15/10/2002       |                                                          |
| Applicant<br>TANABE SEIYAKU CO., LTD. et al.       |                                                          |

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

### 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

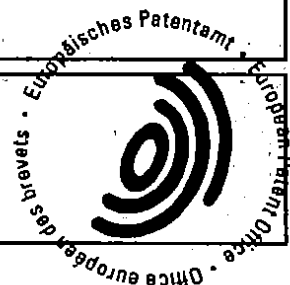
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LONGO E  
Tel. (+49-89) 2399 2828



## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

|                                                                                                   |                                                                                                                               |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>FP2605PCT</b>                                         | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/JP03/13194</b>                                            | International filing date (day/month/year)<br><b>15/10/2003</b>                                                               | Priority date (day/month/year)<br><b>15/10/2002</b> |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>C07D409/04</b> |                                                                                                                               |                                                     |
| Applicant<br><b>TANABE SEIYAKU CO., LTD. et al.</b>                                               |                                                                                                                               |                                                     |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

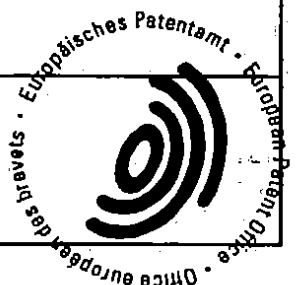
These annexes consists of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><b>26/03/2004</b>                                                                                                                                                                                       | Date of completion of this report<br><b>01/04/2004</b>                 |
| Name and mailing address of the IPEA/<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Authorized officer<br><b>VERHULST W</b><br><br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/13194

147

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/04 C07D405/04 C07D333/28 C07D333/24 C07D307/54  
C07D207/337 C07D409/14 A61K31/381 A61K31/341 A61K31/4025  
A61P13/00

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 C07D A61K A61P

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT.

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | EP 0 842 923 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD)<br>20 May 1998 (1998-05-20)<br>page 30 -page 69; claims<br>& WO 96 40634 A<br>19 December 1996 (1996-12-19)<br>cited in the application<br>-/- | 1-25                  |



Further documents are listed in the continuation of box C.



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 principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2003

Date of mailing of the international search report

05/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/13194

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 134, no. 3,<br>15 January 2001 (2001-01-15)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 29302,<br>HARADA H. ET AL: "Preparation of furans<br>for large conductance calcium-activated<br>potassium channel openers"<br>XP002265271<br>abstract<br>& JP 2000 351773 A (YAMANOUCHI<br>PHARMACEUTICAL CO., LTD.)<br>19 December 2000 (2000-12-19)<br>cited in the application | 1-25                  |
| A          | US 5 602 169 A (HEWAWASAM PIYASENA ET AL)<br>11 February 1997 (1997-02-11)<br>column 1 -column 4; claims                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-25                  |
| A          | WO 98 04135 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>5 February 1998 (1998-02-05)<br>cited in the application<br>claims                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-25                  |
| P, A       | WO 02 083111 A (HOSAKA TOSHIHIRO<br>;KASHIWAGI TOSHIHIKO (JP); TANABE SEIYAKU<br>CO (JP) 24 October 2002 (2002-10-24)<br>claims; examples                                                                                                                                                                                                                                                     | 1-25                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/13194

148

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0842923                                | A | 20-05-1998          | AU 710683 B2               | 30-09-1999          |
|                                           |   |                     | AU 5910996 A               | 30-12-1996          |
|                                           |   |                     | BR 9608502 A               | 06-07-1999          |
|                                           |   |                     | EP 0842923 A1              | 20-05-1998          |
|                                           |   |                     | JP 3160910 B2              | 25-04-2001          |
|                                           |   |                     | NO 975666 A                | 09-02-1998          |
|                                           |   |                     | NZ 309151 A                | 28-01-2000          |
|                                           |   |                     | US 6172102 B1              | 09-01-2001          |
|                                           |   |                     | US 5998459 A               | 07-12-1999          |
|                                           |   |                     | CA 2223918 A1              | 19-12-1996          |
|                                           |   |                     | CN 1349796 A               | 22-05-2002          |
|                                           |   |                     | CN 1186485 A , B           | 01-07-1998          |
|                                           |   |                     | HU 9802290 A2              | 28-10-1999          |
|                                           |   |                     | WO 9640634 A1              | 19-12-1996          |
|                                           |   |                     | RU 2166941 C2              | 20-05-2001          |
|                                           |   |                     | TW 504503 B                | 01-10-2002          |
| JP 2000351773                             | A | 19-12-2000          | NONE                       |                     |
| US 5602169                                | A | 11-02-1997          | US 5565483 A               | 15-10-1996          |
|                                           |   |                     | AT 195515 T                | 15-09-2000          |
|                                           |   |                     | AU 707760 B2               | 22-07-1999          |
|                                           |   |                     | AU 5475796 A               | 19-12-1996          |
|                                           |   |                     | BR 1100180 A3              | 14-03-2000          |
|                                           |   |                     | CA 2176183 A1              | 08-12-1996          |
|                                           |   |                     | CN 1144800 A , B           | 12-03-1997          |
|                                           |   |                     | CZ 9601618 A3              | 12-03-1997          |
|                                           |   |                     | DE 69609772 D1             | 21-09-2000          |
|                                           |   |                     | DE 69609772 T2             | 12-04-2001          |
|                                           |   |                     | DK 747354 T3               | 18-09-2000          |
|                                           |   |                     | EP 0747354 A1              | 11-12-1996          |
|                                           |   |                     | ES 2148685 T3              | 16-10-2000          |
|                                           |   |                     | GR 3034523 T3              | 29-12-2000          |
|                                           |   |                     | HK 1003301 A1              | 27-04-2001          |
|                                           |   |                     | HU 9601547 A1              | 29-09-1997          |
|                                           |   |                     | IL 118349 A                | 26-07-2000          |
|                                           |   |                     | JP 8333336 A               | 17-12-1996          |
|                                           |   |                     | NO 962232 A                | 09-12-1996          |
|                                           |   |                     | NZ 286748 A                | 26-08-1998          |
|                                           |   |                     | PL 314672 A1               | 09-12-1996          |
|                                           |   |                     | PT 747354 T                | 30-11-2000          |
|                                           |   |                     | RU 2165925 C2              | 27-04-2001          |
|                                           |   |                     | SG 70572 A1                | 22-02-2000          |
|                                           |   |                     | TW 384284 B                | 11-03-2000          |
|                                           |   |                     | ZA 9604327 A               | 28-11-1997          |
| WO 9804135                                | A | 05-02-1998          | AU 711736 B2               | 21-10-1999          |
|                                           |   |                     | AU 4067997 A               | 20-02-1998          |
|                                           |   |                     | BR 9710793 A               | 17-08-1999          |
|                                           |   |                     | CN 1226803 A , B           | 25-08-1999          |
|                                           |   |                     | CZ 9900321 A3              | 16-06-1999          |
|                                           |   |                     | EP 0915856 A1              | 19-05-1999          |
|                                           |   |                     | HU 0000063 A2              | 29-01-2001          |
|                                           |   |                     | JP 2000516925 T            | 19-12-2000          |
|                                           |   |                     | KR 2000029735 A            | 25-05-2000          |
|                                           |   |                     | NO 990428 A                | 29-01-1999          |
|                                           |   |                     | NZ 334403 A                | 29-09-2000          |
|                                           |   |                     | PL 331385 A1               | 05-07-1999          |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/13194

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9804135 A                              |                     | RU 2175319 C2              | 27-10-2001          |
|                                           |                     | TW 467902 B                | 11-12-2001          |
|                                           |                     | WO 9804135 A1              | 05-02-1998          |
|                                           |                     | US 6077861 A               | 20-06-2000          |
|                                           |                     | US 6271249 B1              | 07-08-2001          |
|                                           |                     | US 5869509 A               | 09-02-1999          |
|                                           |                     | ZA 9706554 A               | 25-01-1999          |
| WO 02083111 A                             | 24-10-2002          | WO 02083111 A2             | 24-10-2002          |

## PCT REQUEST

FP2605PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.10.2003 02:01:34 PM

|         |                                                                                                                                         |                                                                          |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 0       | For receiving Office use only                                                                                                           |                                                                          |
| 0-1     | International Application No.                                                                                                           |                                                                          |
| 0-2     | International Filing Date                                                                                                               |                                                                          |
| 0-3     | Name of receiving Office and "PCT International Application"                                                                            |                                                                          |
| 0-4     | Form - PCT/RO/101 PCT Request                                                                                                           |                                                                          |
| 0-4-1   | Prepared using                                                                                                                          | PCT-EASY Version 2.92<br>(updated 01.07.2003)                            |
| 0-5     | Petition<br>The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty |                                                                          |
| 0-6     | Receiving Office (specified by the applicant)                                                                                           | Japan Patent Office (RO/JP)                                              |
| 0-7     | Applicant's or agent's file reference                                                                                                   | FP2605PCT                                                                |
| I       | Title of invention                                                                                                                      | LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER                     |
| II      | Applicant                                                                                                                               |                                                                          |
| II-1    | This person is:                                                                                                                         | applicant only                                                           |
| II-2    | Applicant for                                                                                                                           | all designated States except US                                          |
| II-4    | Name                                                                                                                                    | TANABE SEIYAKU CO., LTD.                                                 |
| II-5    | Address:                                                                                                                                | 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku<br>Osaka-shi, Osaka 541-8505<br>Japan |
| II-6    | State of nationality                                                                                                                    | JP                                                                       |
| II-7    | State of residence                                                                                                                      | JP                                                                       |
| III-1   | Applicant and/or inventor                                                                                                               |                                                                          |
| III-1-1 | This person is:                                                                                                                         | applicant and inventor                                                   |
| III-1-2 | Applicant for                                                                                                                           | US only                                                                  |
| III-1-4 | Name (LAST, First)                                                                                                                      | HOSAKA, Toshihiro                                                        |
| III-1-5 | Address:                                                                                                                                | 2-7, Higashi-ueno 2-chome<br>Taitou-ku, Tokyo 110-0015<br>Japan          |
| III-1-6 | State of nationality                                                                                                                    | JP                                                                       |
| III-1-7 | State of residence                                                                                                                      | JP                                                                       |

## PCT REQUEST

FP2605PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.10.2003 02:01:34 PM

|         |                            |                                                                                                       |
|---------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-2   | Applicant and/or inventor: |                                                                                                       |
| III-2-1 | This person is:            | applicant and inventor                                                                                |
| III-2-2 | Applicant for              | US only                                                                                               |
| III-2-4 | Name (LAST, First)         | KUSAMA, Mari                                                                                          |
| III-2-5 | Address:                   | 24-6-105, Tsuji 2-chome, Minami-ku<br>Saitama-shi, Saitama 336-0026<br>Japan                          |
| III-2-6 | State of nationality       | JP                                                                                                    |
| III-2-7 | State of residence         | JP                                                                                                    |
| III-3   | Applicant and/or inventor  |                                                                                                       |
| III-3-1 | This person is:            | applicant and inventor                                                                                |
| III-3-2 | Applicant for              | US only                                                                                               |
| III-3-4 | Name (LAST, First)         | OHBA, Kiyomi                                                                                          |
| III-3-5 | Address:                   | 17-17-301, Fukushima 5-chome,<br>Fukushima-ku<br>Osaka-shi, Osaka 553-0003<br>Japan                   |
| III-3-6 | State of nationality       | JP                                                                                                    |
| III-3-7 | State of residence         | JP                                                                                                    |
| III-4   | Applicant and/or inventor  |                                                                                                       |
| III-4-1 | This person is:            | applicant and inventor                                                                                |
| III-4-2 | Applicant for              | US only                                                                                               |
| III-4-4 | Name (LAST, First)         | KONO, Rikako                                                                                          |
| III-4-5 | Address:                   | Towa City Coop 401<br>180-1, Sakuragi-cho 4-chome, Omiya-ku<br>Saitama-shi, Saitama 330-0854<br>Japan |
| III-4-6 | State of nationality       | JP                                                                                                    |
| III-4-7 | State of residence         | JP                                                                                                    |
| III-5   | Applicant and/or inventor  |                                                                                                       |
| III-5-1 | This person is:            | applicant and inventor                                                                                |
| III-5-2 | Applicant for              | US only                                                                                               |
| III-5-4 | Name (LAST, First)         | KOHNOMI, Shuntarou                                                                                    |
| III-5-5 | Address:                   | Tanabe Seiyaku Toda-ryo 415<br>3-8, Kawagishi 2-chome<br>Toda-shi, Saitama 335-0015<br>Japan          |
| III-5-6 | State of nationality       | JP                                                                                                    |
| III-5-7 | State of residence         | JP                                                                                                    |

## PCT REQUEST

FP2605PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.10.2003 02:01:34 PM

|        |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV-1   | Agent or common representative; or address for correspondence<br>The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: | agent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IV-1-1 | Name (LAST, First)                                                                                                                                                                                                | TSUKUNI, Hajime                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| IV-1-2 | Address:                                                                                                                                                                                                          | SVAX TS Bldg.<br>22-12, Toranomon 1-chome,<br>Minato-ku, Tokyo 105-0001<br>Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IV-1-3 | Telephone No.                                                                                                                                                                                                     | 03-3502-7213                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| IV-1-4 | Facsimile No.                                                                                                                                                                                                     | 03-3502-7218                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| V      | Designation of States                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| V-1    | Regional Patent<br>(other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)                                                                         | AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM<br>ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT<br>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT<br>EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT<br>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT |
| V-2    | National Patent<br>(other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)                                                                         | AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ<br>CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC<br>EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL<br>IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT<br>LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ<br>OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL<br>SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN<br>YU ZA ZM ZW                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## PCT REQUEST

4/5

FP2605PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.10.2003 02:01:34 PM

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| V-5    | <b>Precautionary Designation Statement</b><br>In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. |                                       |
| V-6    | <b>Exclusion(s) from precautionary designations</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NONE                                  |
| VI-1   | <b>Priority claim of earlier national application</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |
| VI-1-1 | Filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 15 October 2002 (15.10.2002)          |
| VI-1-2 | Number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Patent Application 2002-300860        |
| VI-1-3 | Country                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | JP                                    |
| VI-2   | <b>Priority claim of earlier national application</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |
| VI-2-1 | Filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 08 April 2003 (08.04.2003)            |
| VI-2-2 | Number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Patent Application 2003-104260        |
| VI-2-3 | Country                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | JP                                    |
| VI-3   | <b>Priority document request</b><br>The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VI-1, VI-2                            |
| VII-1  | <b>International Searching Authority Chosen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | European Patent Office (EPO) (ISA/EP) |
| VIII   | <b>Declarations</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Number of declarations                |
| VIII-1 | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                     |
| VIII-2 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                     |
| VIII-3 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                     |
| VIII-4 | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                     |
| VIII-5 | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                     |

## PCT REQUEST

5/5

153  
FP2605PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.10.2003 02:01:34 PM

| IX    | Check list                                                 | number of sheets                            | electronic file(s) attached |
|-------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| IX-1  | Request (including declaration sheets)                     | 5                                           | -                           |
| IX-2  | Description                                                | 71                                          | -                           |
| IX-3  | Claims                                                     | 14                                          | -                           |
| IX-4  | Abstract                                                   | 1                                           | EZABST00.TXT                |
| IX-5  | Drawings                                                   | 0                                           | -                           |
| IX-7  | TOTAL                                                      | 91                                          |                             |
|       | Accompanying items                                         | paper document(s) attached                  | electronic file(s) attached |
| IX-8  | Fee calculation sheet                                      | ✓                                           | -                           |
| IX-9  | Original separate power of attorney                        | ✓                                           | -                           |
| IX-17 | PCT-EASY diskette                                          | -                                           | Diskette                    |
| IX-18 | Other (specified):                                         | patent revenue stamps                       | -                           |
| IX-18 | Other (specified):                                         | certificate of payment of international fee | -                           |
| IX-18 | Other (specified):                                         | certificate of payment of search fee        | -                           |
| IX-19 | Figure of the drawings which should accompany the abstract |                                             |                             |
| IX-20 | Language of filing of the International application        | English                                     |                             |
| X-1   | Signature of applicant, agent or common representative     | <i>Hajime Tsukuni</i>                       |                             |
| X-1-1 | Name (LAST, First)                                         | TSUKUNI, Hajime                             |                             |

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

|        |                                                                                                                                         |        |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-1   | Date of actual receipt of the purported International application                                                                       |        |
| 10-2   | Drawings:                                                                                                                               |        |
| 10-2-1 | Received                                                                                                                                |        |
| 10-2-2 | Not received                                                                                                                            |        |
| 10-3   | Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported International application |        |
| 10-4   | Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)                                                              |        |
| 10-5   | International Searching Authority                                                                                                       | ISA/EP |
| 10-6   | Transmittal of search copy delayed until search fee is paid                                                                             |        |

## FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

|      |                                                                |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Date of receipt of the record copy by the International Bureau |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|

## PATENT COOPERATION TREATY

154

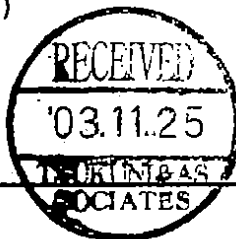
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

TSUKUNI, Hajime  
SVAX TS Bldg.  
22-12, Toranomom 1-chome  
Minato-ku, Tokyo 105-0001  
Japan

|                                                                 |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>14 November 2003 (14.11.03) | IMPORTANT NOTIFICATION                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT-             | International application No.<br>PCT/JP03/13194 |

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TANABE SEIYAKU CO., LTD. (for all designated States except US)  
HOSAKA, Toshihiro et al (for US)

International filing date : 15 October 2003 (15.10.03)

Priority date(s) claimed : 15 October 2002 (15.10.02)

08 April 2003 (08.04.03)

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 07 November 2003 (07.11.03)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,

EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,

LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,

TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

|                                                                                                                                  |                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. (41-22) 338.70.10 | Authorized officer:<br><br>Françoise HENNEQUIN (Fax 338 7010)<br>Telephone No. (41-22) 338 9935 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Continuation of Form PCT/IB/301

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

135

|                                                                 |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>14 November 2003 (14.11.03) | IMPORTANT NOTIFICATION                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT              | International application No.<br>PCT/JP03/13194 |

**ATTENTION**

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☐ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TSUKUNI, Hajime  
SVAX TS Bldg.  
22-12, Toranomom 1-chome  
Minato-ku, Tokyo 105-0001  
Japan

03.12.22

|                                                                      |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>09 December 2003 (09.12.03)      |                                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT                   | IMPORTANT NOTIFICATION                                                   |
| International application No.<br>PCT/JP03/13194                      | International filing date (day/month/year)<br>15 October 2003 (15.10.03) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>15 October 2002 (15.10.02)             |
| Applicant<br>TANABE SEIYAKU CO., LTD. et al                          |                                                                          |

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

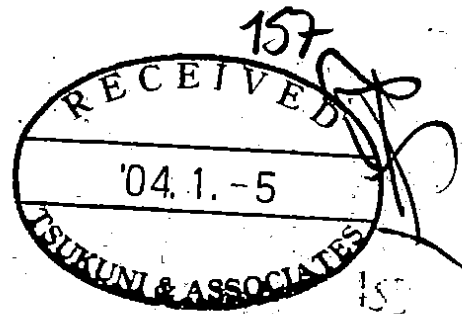
| <u>Priority date</u>    | <u>Priority application No.</u> | <u>Country or regional Office<br/>or PCT receiving Office</u> | <u>Date of receipt<br/>of priority document</u> |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 15 Octo 2002 (15.10.02) | 2002-300860                     | JP                                                            | 04 Dece 2003 (04.12.03)                         |
| 08 Apri 2003 (08.04.03) | 2003-104260                     | JP                                                            | 04 Dece 2003 (04.12.03)                         |

|                                                                                                                                  |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. (41-22) 338.70.10 | Authorized officer<br>Althea NEVERS (Fax 338 7010)<br>Telephone No. (41-22) 338 8392 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)



|                                                    |                                                                                                                                                         |                                                         |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/JP 03/13194   | International filing date (day/month/year)<br>15/10/2003                                                                                                | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>15/10/2002 |
| Applicant<br><br>TANABE SEIYAKU CO., LTD.          |                                                                                                                                                         |                                                         |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority. (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio Application No  
PCT/JP 03/13194

158

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/04 C07D405/04 C07D333/28 C07D333/24 C07D307/54  
C07D207/337 C07D409/14 A61K31/381 A61K31/341 A61K31/4025  
A61P13/00

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 C07D A61K A61P

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A        | EP 0 842 923 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD)<br>20 May 1998 (1998-05-20)<br>page 30 -page 69; claims<br>& WO 96 40634 A<br>19 December 1996 (1996-12-19)<br>cited in the application<br>---<br>-/-- | 1-25                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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 principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*B\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2003

Date of mailing of the international search report

05/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/JP 03/13194

159

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 134, no. 3,<br>15 January 2001 (2001-01-15)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 29302,<br>HARADA H. ET AL: "Preparation of furans<br>for large conductance calcium-activated<br>potassium channel openers"<br>XP002265271<br>abstract:<br>& JP 2000 351773 A (YAMANOUCHI<br>PHARMACEUTICAL CO., LTD.)<br>19 December 2000 (2000-12-19)<br>cited in the application<br>--- | 1-25                  |
| A          | US 5 602 169 A (HEWAWASAM PIYASENA ET AL)<br>11 February 1997 (1997-02-11)<br>column 1 -column 4; claims<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-25                  |
| A          | WO 98 04135 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>5 February 1998 (1998-02-05)<br>cited in the application<br>claims<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1-25                  |
| P, A       | WO 02 083111 A (HOSAKA TOSHIHIRO<br>;KASHIWAGI TOSHIHIKO (JP); TANABE SEIYAKU<br>CO (JP) 24 October 2002 (2002-10-24)<br>claims; examples<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-25                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatic

Application No.

PCT/JP 03/13194

160

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date        |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| EP 0842923                                | A                   | 20-05-1998                 | AU 710683 B2 30-09-1999    |
|                                           |                     |                            | AU 5910996 A 30-12-1996    |
|                                           |                     |                            | BR 9608502 A 06-07-1999    |
|                                           |                     |                            | EP 0842923 A1 20-05-1998   |
|                                           |                     |                            | JP 3160910 B2 25-04-2001   |
|                                           |                     |                            | NO 975666 A 09-02-1998     |
|                                           |                     |                            | NZ 309151 A 28-01-2000     |
|                                           |                     |                            | US 6172102 B1 09-01-2001   |
|                                           |                     |                            | US 5998459 A 07-12-1999    |
|                                           |                     |                            | CA 2223918 A1 19-12-1996   |
|                                           |                     |                            | CN 1349796 A 22-05-2002    |
|                                           |                     |                            | CN 1186485 A ,B 01-07-1998 |
|                                           |                     |                            | HU 9802290 A2 28-10-1999   |
|                                           |                     |                            | WO 9640634 A1 19-12-1996   |
|                                           |                     |                            | RU 2166941 C2 20-05-2001   |
|                                           |                     |                            | TW 504503 B 01-10-2002     |
| JP 2000351773                             | A                   | 19-12-2000                 | NONE                       |
| US 5602169                                | A                   | 11-02-1997                 | US 5565483 A 15-10-1996    |
|                                           |                     |                            | AT 195515 T 15-09-2000     |
|                                           |                     |                            | AU 707760 B2 22-07-1999    |
|                                           |                     |                            | AU 5475796 A 19-12-1996    |
|                                           |                     |                            | BR 1100180 A3 14-03-2000   |
|                                           |                     |                            | CA 2176183 A1 08-12-1996   |
|                                           |                     |                            | CN 1144800 A ,B 12-03-1997 |
|                                           |                     |                            | CZ 9601618 A3 12-03-1997   |
|                                           |                     |                            | DE 69609772 D1 21-09-2000  |
|                                           |                     |                            | DE 69609772 T2 12-04-2001  |
|                                           |                     |                            | DK 747354 T3 18-09-2000    |
|                                           |                     |                            | EP 0747354 A1 11-12-1996   |
|                                           |                     |                            | ES 2148685 T3 16-10-2000   |
|                                           |                     |                            | GR 3034523 T3 29-12-2000   |
|                                           |                     |                            | HK 1003301 A1 27-04-2001   |
|                                           |                     |                            | HU 9601547 A1 29-09-1997   |
|                                           |                     |                            | IL 118349 A 26-07-2000     |
|                                           |                     |                            | JP 8333336 A 17-12-1996    |
|                                           |                     |                            | NO 962232 A 09-12-1996     |
|                                           |                     |                            | NZ 286748 A 26-08-1998     |
|                                           |                     |                            | PL 314672 A1 09-12-1996    |
|                                           |                     |                            | PT 747354 T 30-11-2000     |
|                                           |                     |                            | RU 2165925 C2 27-04-2001   |
|                                           |                     |                            | SG 70572 A1 22-02-2000     |
|                                           |                     |                            | TW 384284 B 11-03-2000     |
|                                           |                     |                            | ZA 9604327 A 28-11-1997    |
| WO 9804135                                | A                   | 05-02-1998                 | AU 711736 B2 21-10-1999    |
|                                           |                     |                            | AU 4067997 A 20-02-1998    |
|                                           |                     |                            | BR 9710793 A 17-08-1999    |
|                                           |                     |                            | CN 1226803 A ,B 25-08-1999 |
|                                           |                     |                            | CZ 9900321 A3 16-06-1999   |
|                                           |                     |                            | EP 0915856 A1 19-05-1999   |
|                                           |                     |                            | HU 0000063 A2 29-01-2001   |
|                                           |                     |                            | JP 2000516925 T 19-12-2000 |
|                                           |                     |                            | KR 2000029735 A 25-05-2000 |
|                                           |                     |                            | NO 990428 A 29-01-1999     |
|                                           |                     |                            | NZ 334403 A 29-09-2000     |
|                                           |                     |                            | PL 331385 A1 05-07-1999    |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No  
PCT/JP 03/13194

161

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9804135                                | A                   | RU 2175319 C2              | 27-10-2001          |
|                                           |                     | TW 467902 B                | 11-12-2001          |
|                                           |                     | WO 9804135 A1              | 05-02-1998          |
|                                           |                     | US 6077861 A               | 20-06-2000          |
|                                           |                     | US 6271249 B1              | 07-08-2001          |
|                                           |                     | US 5869509 A               | 09-02-1999          |
|                                           |                     | ZA 9706554 A               | 25-01-1999          |
| WO 02083111                               | A                   | 24-10-2002                 | WO 02083111 A2      |
|                                           |                     |                            | 24-10-2002          |

From the INTERNATIONAL BUREAU

162

**PCT**

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

TSUKUNI, Hajime  
SVAX TS Bldg.  
22-12, Toranomon 1-chome  
Minato-ku, Tokyo 105-0001  
JAPON



|                                                                |                                                                            |                                                                |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>29 April 2004 (29.04.2004) |                                                                            |                                                                |
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT             |                                                                            | IMPORTANT NOTICE                                               |
| International application No.<br>PCT/JP2003/013194             | International filing date (day/month/year)<br>15 October 2003 (15.10.2003) | Priority date (day/month/year)<br>15 October 2002 (15.10.2002) |
| Applicant<br>TANABE SEIYAKU CO., LTD. et al                    |                                                                            |                                                                |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 29 April 2004 (29.04.2004) under No. WO 2004/035570

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

|                                                                                                                                 |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. +41 22 740 14 35 | Authorized officer<br><br>Masashi Honda<br><br>Facsimile No. +41 22 338 70 10 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|

## PATENT COOPERATION TREATY

163

PCT

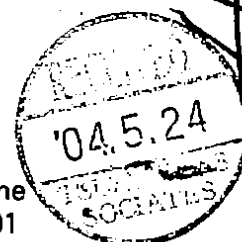
INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TSUKUNI, Hajime  
SVAX TS Bldg.  
22-12, Toranomom 1-chome  
Minato-ku, Tokyo 105-0001  
Japan



|                                                              |                                                                            |                                                                |  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--|
| Date of mailing (day/month/year)<br>14 May 2004 (14.05.2004) |                                                                            | IMPORTANT INFORMATION                                          |  |
| Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT           |                                                                            |                                                                |  |
| International application No.<br>PCT/JP2003/013194           | International filing date (day/month/year)<br>15 October 2003 (15.10.2003) | Priority date (day/month/year)<br>15 October 2002 (15.10.2002) |  |
| Applicant<br>TANABE SEIYAKU CO., LTD. et al                  |                                                                            |                                                                |  |

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,  
SI, SK, TR  
National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW  
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM  
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG  
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

|                                                                                                                                      |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. (41-22) 338.70.10 | Authorized officer:<br><br>Jutaporn SUNDER (Fax 338 7010)<br><br>Telephone No. (41-22) 338 9564 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

164  
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/

# PCT

## CHAPTER II

### DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

| For International Preliminary Examining Authority use only                                                                                                                                                                                                                    |                                                                               |                                                                              |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--|
| Identification of IPEA                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                               | Date of receipt of DEMAND                                                    |  |
| <b>Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION</b>                                                                                                                                                                                                              |                                                                               | Applicant's or agent's file reference<br>FP2605PCT                           |  |
| International application No.<br>PCT/JP03/13194                                                                                                                                                                                                                               | International filing date (day/month/year)<br>15 October 2003<br>(15.10.2003) | (Earliest) Priority date (day/month/year)<br>15 October 2002<br>(15.10.2002) |  |
| Title of invention<br>LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER                                                                                                                                                                                                    |                                                                               |                                                                              |  |
| <b>Box No. II APPLICANT(S)</b>                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                               |                                                                              |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br><br>TANABE SEIYAKU CO., LTD.<br><br>2-10, Doshō-machi 3-chōme, Chuo-ku<br>Osaka-shi, Osaka 541-8505 Japan |                                                                               | Telephone No.                                                                |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                               | Facsimile No.                                                                |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                               | Teleprinter No.                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                               | Applicant's registration No. with the Office                                 |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>JAPAN                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               | State (that is, country) of residence:<br>JAPAN                              |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br><br>HOSAKA, Toshihiro<br><br>2-7, Higashi-ueno 2-chome, Taitou-ku, Tokyo 110-0015 Japan                   |                                                                               |                                                                              |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>JAPAN                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               | State (that is, country) of residence:<br>JAPAN                              |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br><br>KUSAMA, Mari<br><br>24-6-105, Tsuji 2-chome, Minami-ku, Saitama-shi, Saitama 336-0026 Japan           |                                                                               |                                                                              |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>JAPAN                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               | State (that is, country) of residence:<br>JAPAN                              |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further applicants are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                                 |                                                                               |                                                                              |  |

## Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

OHBA, Kiyomi

17-17-301, Fukushima 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0003 Japan

State (that is, country) of nationality:  
JAPAN

State (that is, country) of residence:  
JAPAN

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KONO, Rikako

Towa City Coop 401, 180-1, Sakuragi-cho 4-chome, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama  
330-0854 Japan

State (that is, country) of nationality:  
JAPAN

State (that is, country) of residence:  
JAPAN

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KOHNOMI, Shuntarou

Tanabe, Seiyaku Toda-ryo 415, 3-8, Kawagishi 2-chome, Toda-shi, Saitama 335-0015  
Japan

State (that is, country) of nationality:  
JAPAN

State (that is, country) of residence:  
JAPAN

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.  
The address must include postal code and name of country.)

TSUKUNI, Hajime

SVAX TS Bldg., 22-12, Toramon 1-chome, Minato-ku,  
Tokyo 105-0001 Japan

Telephone No.

03-3502-7213

Facsimile No.

03-3502-7218

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:\***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

\* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

## Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- |                                                                          |   |        |
|--------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 1. translation of international application                              | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34                                           | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19  | : | sheets |
| 5. letter                                                                | : | sheets |
| 6. other (specify)                                                       | : | sheets |

For International Preliminary  
Examining Authority use only

- | received                 | not received             |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- |                                                                                          |                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                             | 5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature                         |
| 2. <input type="checkbox"/> original separate power of attorney                          | 6. <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form                     |
| 3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney                           | 7. <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): certificate of payment             |

## Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

*Hajime Tsukuni*  
TSUKUNI, Hajime

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.  
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:



EMBAJADA DE COLOMBIA  
SECCION CONSULAR  
TOKIO, JAPON

Tokio, 20 de mayo de 2003

No 20/2003

El suscrito Encargado de las Funciones Consulares en Tokio,

CERTIFICA

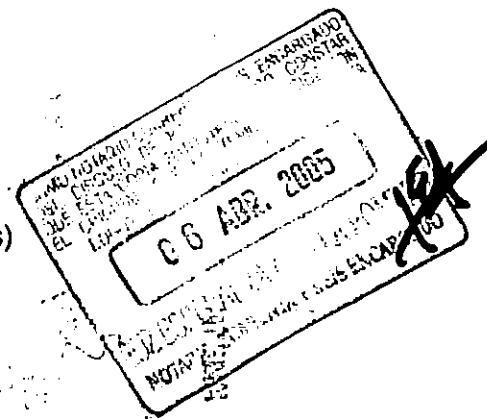
- Que la compañía **TANABE SEIYAKU CO, LTD** está ~~constituida~~ de acuerdo con las leyes del Japón, desde el día 13 de diciembre de 1.933, y tiene su sede principal en la ciudad de Osaka - Japón, según consta en la certificado de inscripción y registro de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka, número de registro de personería jurídica 1299-01-077463, documento cuyo original y traducción al español tuvo a la vista.
- Que el objeto social de la compañía **TANABE SEIYAKU CO, LTD**, se encuentra descrito en el certificado de inscripción y registro anexo a la presente.
- Que la junta directiva de la compañía **TANABE SEIYAKU CO, LTD** esta constituida por las siguientes personas: TOSHIO TANAKA, en calidad de Director Representativo; NATSUKI HAYAMA, en calidad de Director Representativo; TOSHIO ANDO, en calidad de Director; KAZUO NODA, en calidad de Director y Auditor; SUSUMU HATANAKA, en calidad de Director; AKIHIDE NAKAJIMA, en calidad de Director; KATSUNORI TANINO, en calidad de Director; MASATOSHI NAKAMURA, en calidad de Director; KAZUhide KOAMI, en calidad de Director; AKIO NAKAO, en calidad de Director; HIROSHI MATSUMOTO en calidad de Director; MICHIIRO TSUCHIYA, en calidad de Director; JUNICHIRO TANABE, en calidad de Auditor; MASANAO IECHIKA, en calidad de Auditor; IKUO UNO, en calidad de Auditor; SEISHIN YAMAMOTO, en calidad de Auditor y SHOSO YOSHIMATSU, en calidad de Auditor.
- Que el señor **NATSUKI HAYAMA**, en su calidad de ~~Presidente y~~ Director Representativo, esta autorizado para firmar el poder adjunto a la presente.

En constancia de lo anterior se firma en la ciudad de Tokio, Japón a los veinte días del mes de abril de dos mil tres.

  
**SERGIO SUAREZ ROA**  
Primer Secretario

Encargado de las Funciones Consulares

|                            |                                  |
|----------------------------|----------------------------------|
| Fondo Rotatorio            | US\$ 100.00                      |
| Impuesto de timbre         | US\$ 8.00                        |
| Total derechos cancelados: | US\$108.00 (Ciento ocho dólares) |



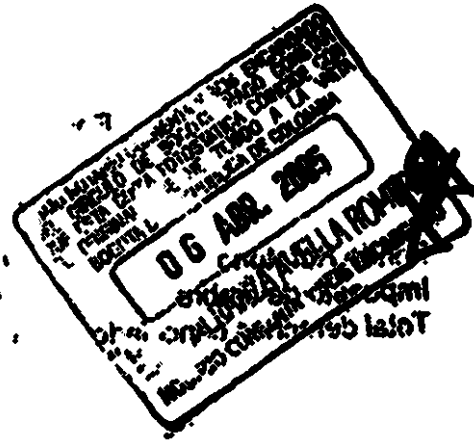
MINISTERIO DE RESERVA

454350  
Soyuz Sorez  
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  
NACIONES UNIDAS  
LAS FRONTERAS NUNCA

MINISTERIO DE RESERVA  
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

19 JUN 19 A 10 PM

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  
NACIONES UNIDAS





# Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200\_

Firma

Nombre  
Cargo

I (We) **TANABE SEIYAKU CO., LTD.**

domiciled in 2-10, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 Japan

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

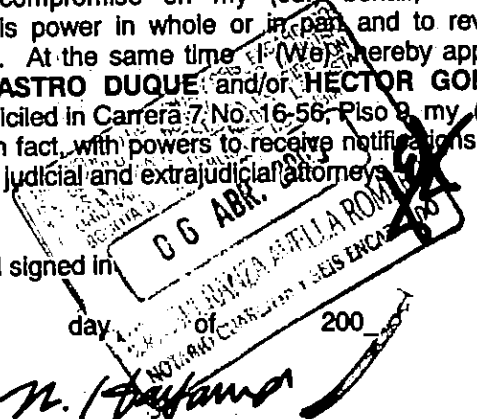
This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this day of 200\_

Signature

Name **Natsuki Hayama**  
Title **President & Representative Director**

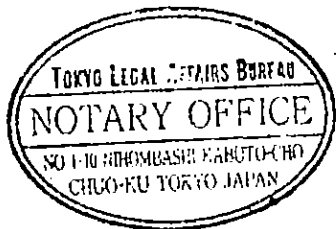


Registration No. 492 of 2003

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Katsuhisa MEREN an attorney-in-fact of Natsuki Hayama who is President & Representative Director of TANABE SEIYAKU CO., LTD. and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company organized and existing according to the laws of Japan, located at 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 Japan Japan, has stated in my very presence that said Natsuki Hayama acknowledges himself to have sign to the said document.

Dated this 14th day of May, 2003.



*Masakazu Watanabe*



Masakazu Watanabe

Notary, attached to  
The Tokyo Legal Affairs Bureau.  
No.1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,  
Chuo-ku, Tokyo, Japan.



172  
17  
1

平成15年登簿第 492 号  
認 証

囑託人 日本国法律に従い設立され日本国大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号に  
所在する田辺製薬株式会社の代表取締役であり、添付の書類に署名する権限を付与されて  
いる葉山夏樹は別添文書における署名が自己のものに相違ない旨、代理人目連勝久を通じ、  
本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

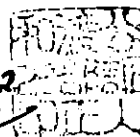
平成15年 5 月 14 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町1番10号

東京法務局所属

公 証 人  
Notary

葉 部 和 夫  
Masakazu Watanabe



総公証 N2115415 号

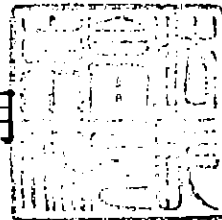
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成15年 5 月 14 日

東京法務局長

寶 金 敏 明



### CERTIFICATE

This is to certify that the signature affixed above has been provided by Notary,  
duly authorized by the Tokyo Legal Affairs Bureau and that the Official Seal  
appearing on the same is genuine.

Date MAY 14, 2003

Toshiaki HOUKIN  
Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

For legalization by the foreign consul in  
Japan, this is to certify that the Seal  
affixed hereto is genuine.

Date MAY 14, 2003

S. Hagihara

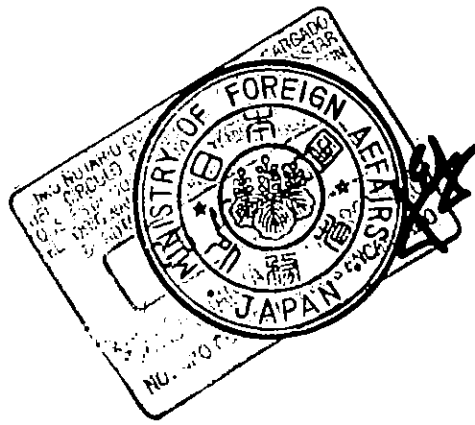
Shinichi HAGIWARA

Tokyo,

Official

Ministry of Foreign Affairs

(Consular and Migration Policy Division)



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JUN 19 A. 10:15

SECRETARÍA DE  
RELACIONES EXTERIORES  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

450351  
Sonia Suarez  
SECRETARÍA DE  
RELACIONES EXTERIORES  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, MAYO 20, 2003  
No. 141

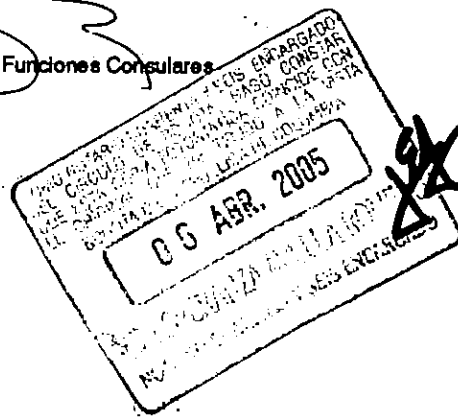
El encargado de las funciones consulares de Colombia  
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) SHINICHI HAGIWARA, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

  
Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00



174

471



DECLARATION

I, Katsuhisa MEREN of No.1359-5-1-511, Yonamoto, Yachiyo-shi, Chiba-ken, Japan, do solemnly and sincerely declare that I well understand the Japanese language and Spanish language and that the attached Spanish version is partial, true and faithful translation made by me this 14th day of May, 2003 of the attached document.

And I made this solemn declaration conscientiously believing the same to be true.

*Katsuhisa MEREN*

Katsuhisa MEREN

NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No. 495 of 2003  
Subscribed and affirmed before me,  
on this 14th day of May, 2003.

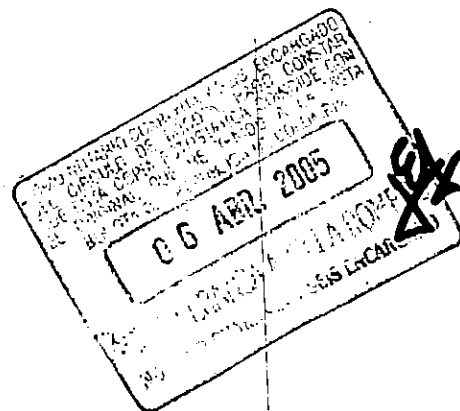


*Masakazu Watanabe*



Masakazu Watanabe

Notary  
No.1-10, Nihombashi  
Kabuto-cho, Chuo-ku,  
Tokyo, Japan



175

*[Handwritten signature]*

Certificado de todos antecedentes

TANABE SEIYAKU CO., LTD.  
2-10, Dosho-machi 3-chome,  
Chuo-ku, Osaka  
Número de corporación, etc. 1299-01-077463

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Razón social                         | TANABE SEIYAKU CO., LTD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Oficina principal                    | 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Método de anuncio oficial            | Publicar en el Nihon Keizai Shimbun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Fecha de fundación de la corporación | 13 de diciembre de 1933                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Objetos                              | <u>1. Producción y compraventa de productos farmacéuticos, productos farmacéuticos para animales, cuasi-drogas, cosméticos, medicamentos para uso industrial, insecticidas agrícolas, fertilizantes, reactivos, instrumentos y materiales médicos, y productos químicos</u><br><u>2. Producción y compraventa de alimentos, aditivos alimenticios, condimentos, especias, bebidas, bebidas alcohólicas, alimentos para los animales domésticos, aditivos alimenticios para los animales domésticos, y medidores</u><br><u>3. Manufactura y compraventa de maquinaria, aparatos, dispositivos, y materiales relativos a los artículos señalados en los párrafos 1 y 2.</u><br><u>4. Compraventa de productos textiles para vestidos, colchones y ropas de cama, y enseres domésticos</u><br><u>5. Cría y compraventa de animales experimentales</u><br><u>6. Cultivo y compraventa de plantas medicinales, etc.</u><br><u>7. Exportación y importación de los artículos señalados en los párrafos anteriores</u><br><u>8. Inspección, trabajo y administración para la prevención y exterminación de animales, aves e insectos dañinos, plantas dañinas, y microbios dañinos para la higiene ambiental</u><br><u>9. Compraventa, arrendamiento, mediación y administración de bienes inmuebles</u><br><u>10. Negocios de imprenta, publicación y traducción</u><br><u>11. Negocio de envío de trabajadores</u><br><u>12. Negocio de los examen y ensayo relativos a diversos productos químicos, incluidos productos farmacéuticos, productos farmacéuticos para animales y medicamentos para uso industrial</u><br><u>13. Empresa de informática por ordenador, desarrollo y compraventa de software, y suministro de información</u><br><u>14. Manejo de institutos de formación profesional para la educación de empleados</u><br><u>15. Manejo de agencias de turismo basadas en la Ley de Turismo</u><br><u>16. Diversos negocios anexos o relativos a los párrafos anteriores, e inversiones en o préstamos a los varios negocios</u> |

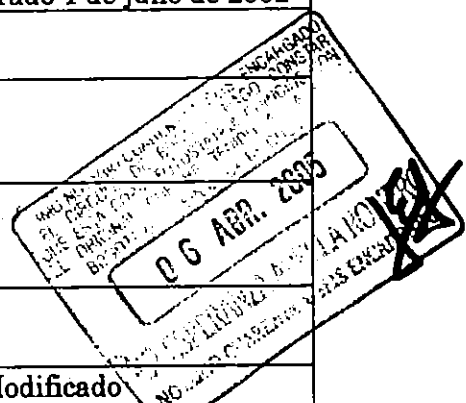
Número de referencia: SE085999  
Nota: Las partes subrayadas significan los asuntos borrados.

06 ABR. 2005

1

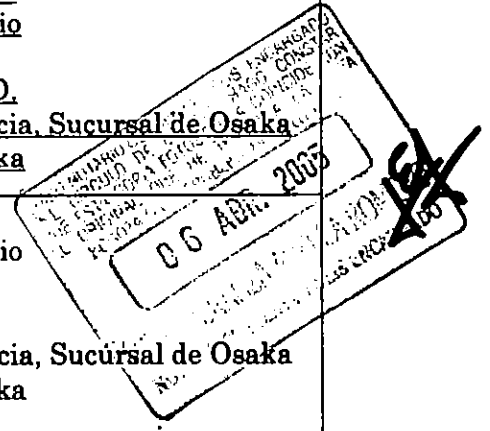
176

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | <p>1. Producción y compraventa de productos farmacéuticos, productos farmacéuticos para animales, cuasi-drogas, cosméticos, medicamentos para uso industrial, insecticidas agrícolas, fertilizantes, reactivos, instrumentos y materiales médicos, y productos químicos</p> <p>2. Producción y compraventa de alimentos, aditivos alimenticios, condimentos, especias, bebidas, bebidas alcohólicas, alimentos para los animales domésticos, aditivos alimenticios para los animales domésticos, y medidores</p> <p>3. Manufactura y compraventa de maquinaria, aparatos, dispositivos, y materiales relativos a los artículos señalados en los párrafos 1 y 2.</p> <p>4. Compraventa de productos textiles para vestidos, colchones y ropas de cama, y enseres domésticos</p> <p>5. Cría y compraventa de animales experimentales</p> <p>6. Cultivo y compraventa de plantas medicinales, etc.</p> <p>7. Exportación y importación de los artículos señalados en los párrafos anteriores</p> <p>8. Inspección, trabajo y administración para la prevención y exterminación de animales, aves e insectos dañinos, plantas dañinas, y microbios dañinos para la higiene ambiental</p> <p>9. Compraventa, arrendamiento, mediación y administración de bienes inmuebles</p> <p>10. Negocio de construcción</p> <p>11. Negocios de imprenta, publicación y traducción</p> <p>12. Negocio de envío de trabajadores</p> <p>13. Negocio de los examen y ensayo relativos a diversos productos químicos, incluidos productos farmacéuticos, productos farmacéuticos para animales y medicamentos para uso industrial</p> <p>14. Empresa de informática por ordenador, desarrollo y compraventa de software, y suministro de información</p> <p>15. Manejo de institutos de formación profesional para la educación de empleados</p> <p>16. Manejo de agencias de turismo basadas en la Ley de Turismo</p> <p>17. Diversos negocios anexos o relativos a los párrafos anteriores, e inversiones en o préstamos a los varios negocios</p> |                                                                  |
|                                                                        | Modificado 27 de junio de 2002 Registrado 1 de julio de 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                  |
| Valor nominal de una acción                                            | 50 yenes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| El número de acciones de una unidad                                    | 1,000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                  |
| Número total de las acciones que se emiten                             | 600,000,000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |
| Número total, clases y respectivos números de de las acciones emitidas | Número total de las acciones emitidas: 241,927,928                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                  |
|                                                                        | Número total de las acciones emitidas: 241,929,211                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Modificado 31 de diciembre de 2000 Registrado 5 de enero de 2001 |



177

|                                                                          |                                                                                                                                                                            |                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | Número total de las acciones emitidas:<br><u>241,939,475</u>                                                                                                               | Modificado<br>28 de febrero de 2001<br>Registrado<br>7 de marzo de 2001   |
|                                                                          | Número total de las acciones emitidas:<br><u>242,081,963</u>                                                                                                               | Modificado<br>31 de marzo de 2001<br>Registrado<br>4 de abril de 2001     |
|                                                                          | Número total de las acciones emitidas:<br><u>246,386,143</u>                                                                                                               | Modificado<br>27 de abril de 2001<br>Registrado<br>11 de mayo de 2001     |
|                                                                          | Número total de las acciones emitidas:<br><u>267,597,847</u>                                                                                                               | Modificado<br>31 de mayo de 2001<br>Registrado<br>12 de junio de 2001     |
| Capital                                                                  | <u>34,250,475,256 yenes</u>                                                                                                                                                |                                                                           |
|                                                                          | <u>34,250,975,626 yenes</u>                                                                                                                                                | Modificado<br>31 de diciembre de 2000<br>Registrado<br>5 de enero de 2001 |
|                                                                          | <u>34,254,978,586 yenes</u>                                                                                                                                                | Modificado<br>28 de febrero de 2001<br>Registrado<br>7 de marzo de 2001   |
|                                                                          | <u>34,310,548,906 yenes</u>                                                                                                                                                | Modificado<br>31 de marzo de 2001<br>Registrado<br>4 de abril de 2001     |
|                                                                          | <u>35,989,179,106 yenes</u>                                                                                                                                                | Modificado<br>27 de abril de 2001<br>Registrado<br>11 de mayo de 2001     |
|                                                                          | <u>44,261,743,666 yenes</u>                                                                                                                                                | Modificado<br>31 de mayo de 2001<br>Registrado<br>12 de junio de 2001     |
|                                                                          |                                                                                                                                                                            |                                                                           |
| Nombre, domicilio<br>y lugar de oficina<br>de agente de<br>transferencia | <u>THE TOYO TRUST &amp; BANKING CO., LTD.</u><br><u>4-3, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokio</u>                                                                         |                                                                           |
|                                                                          | <u>THE TOYO TRUST &amp; BANKING CO., LTD.</u><br><u>Departamento de la Agencia de Transferencia, Sucursal de Osaka</u><br><u>6-3, Fushimimachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka</u> |                                                                           |
|                                                                          | UFJ TRUST BANK LIMITED<br>4-3, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokio                                                                                                       |                                                                           |
|                                                                          | UFJ TRUST BANK LIMITED<br>Departamento de la Agencia de Transferencia, Sucursal de Osaka<br>6-3, Fushimimachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka                                      |                                                                           |
|                                                                          | Modificado 15 de enero de 2002 Registrado 15 de enero de 2002                                                                                                              |                                                                           |



Número de referencia: SE085999

3

Nota: Las partes subrayadas significan los asuntos borrados.

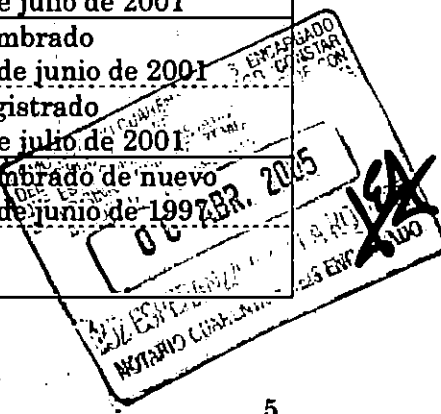
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asuntos sobre directores | <u>Director</u> <u>Toshio Tanaka</u>    | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                                                                                            |
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|                          | Director Toshio Tanaka                  | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001                                                                        |
|                          | <u>Director</u> <u>Toshio Ando</u>      | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                                                                                            |
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|                          |                                         | Dimitido<br>29 de junio de 2000<br>Registrado<br>30 de junio de 2000                                                                                |
|                          | <u>Director</u> <u>Natsuki Hayama</u>   | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                                                                                            |
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|                          | Director Natsuki Hayama                 | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001                                                                        |
|                          | <u>Director</u> <u>Kazuo Noda</u>       | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                                                                                            |
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|                          |                                         | Dimitido<br>29 de junio de 2000<br>Registrado<br>30 de junio de 2000                                                                                |
|                          | <u>Director</u> <u>Susumu Hatanaka</u>  | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                                                                                            |
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|                          | Director Susumu Hatanaka                | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001                                                                        |
|                          | <u>Director</u> <u>Akihide Nakajima</u> | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                                                                                            |
|                          |                                         |                                                                                                                                                     |
|                          | <u>Director</u> <u>Akihide Nakajima</u> | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001<br>Dimitido<br>27 de junio de 2002<br>Registrado<br>1 de julio de 2002 |

Número de referencia: SE085999

Nota: Las partes subrayadas significan los asuntos borrados.



|                                                                                                                         |                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Director</u> <u>Katsunori Tanino</u>                                                                                 | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                     |
| Director Katsunori Tanino                                                                                               | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001 |
| <u>Director</u> <u>Masatoshi Nakamura</u>                                                                               | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                     |
|                                                                                                                         | Retirado<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001          |
| <u>Director</u> <u>Kazuhide Koami</u>                                                                                   | Nombrado<br>29 de junio de 1999                                              |
| Director Kazuhide Koami                                                                                                 | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001 |
| Director Akio Nakao                                                                                                     | Nombrado<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001          |
| Director Hiroshi Matsumoto                                                                                              | Nombrado<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001          |
| Director Michihiro Tsuchiya                                                                                             | Nombrado<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001          |
| <u>3-22, Horiagemidorimachi 3-chome,<br/>Sakai-shi, Osaka</u><br><u>Director Representativo</u><br><u>Toshio Tanaka</u> | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 1999                                     |
| 3-22, Horiagemidorimachi 3-chome,<br>Sakai-shi, Osaka<br>Director Representativo<br>Toshio Tanaka                       | Nombrado de nuevo<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001 |
| 1-54, Obatacho nishinakane, Tajimi-shi,<br>Gifu<br>Director Representativo<br>Natsuki Hayama                            | Nombrado<br>28 de junio de 2001<br>Registrado<br>9 de julio de 2001          |
| <u>Auditor</u> <u>Junichiro Tanabe</u>                                                                                  | Nombrado de nuevo<br>27 de junio de 1999                                     |



Número de referencia: SE085999

Nota: Las partes subrayadas significan los asuntos borrados.

|          |                                                    |                                                                       |
|----------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|          |                                                    | Retirado<br>29 de junio de 2000                                       |
|          |                                                    | Registrado<br>30 de junio de 2000                                     |
|          | <u>Auditor Masanao Iechika</u>                     | Nombrado de nuevo<br>27 de junio de 1997                              |
|          | Auditor Masanao Iechika                            | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 2000                              |
|          |                                                    | Registrado<br>30 de junio de 2000                                     |
|          | <u>Auditor Ikuo Uno</u>                            | Nombrado de nuevo<br>27 de junio de 1997                              |
|          | Auditor Ikuo Uno                                   | Nombrado de nuevo<br>29 de junio de 2000                              |
|          |                                                    | Registrado<br>30 de junio de 2000                                     |
|          | <u>Auditor Seishin Yamamoto</u>                    | Nombrado<br>26 de junio de 1998                                       |
|          |                                                    | Retirado<br>29 de junio de 2000                                       |
|          |                                                    | Registrado<br>30 de junio de 2000                                     |
|          | <u>Auditor Shozo Yoshimatsu</u>                    | Nombrado<br>29 de junio de 1999                                       |
|          | Auditor Shozo Yoshimatsu                           | Nombrado de nuevo<br>27 de junio de 2002                              |
|          |                                                    | Registrado<br>1 de julio de 2002                                      |
|          | <u>Auditor Kazuo Noda</u>                          | Nombrado<br>29 de junio de 2000                                       |
|          |                                                    | Registrado<br>30 de junio de 2000                                     |
| Sucursal | 1<br>26, Sanbancho, Chiyoda-ku, Tokio              |                                                                       |
|          | 2<br>4, Kitanojonishi 7-chome, Chuo-ku,<br>Sapporo |                                                                       |
|          | 4, Kitaichijonishi 7-chome, Chuo-ku,<br>Sapporo    | Autorizada<br>10 de julio de 2000<br>Corregida<br>11 de julio de 2000 |
|          | 3<br>3-15, Nakagofukumachi, Hakata-ku, Fukuoka     |                                                                       |



|  |                                                    |
|--|----------------------------------------------------|
|  | 4                                                  |
|  | 7-2, Marunouchi 3-chome, Naka-ku, Nagoya           |
|  | 5                                                  |
|  | 1-7, Kimachidori 2-chome, Aoba-ku, Sendai          |
|  | 6                                                  |
|  | 2-23, Noboricho, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima |
|  | 7                                                  |
|  | 6-6, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka           |

Va omitido lo demás.

Este document es el que certifica todos los asuntos registrados en el registro y no cerrados.

14 de marzo de 2003

Shigeo Yamamoto  
Oficial encargado del registro  
Oficina De Asuntos Legales De Osaka



Número de referencia: SE085999

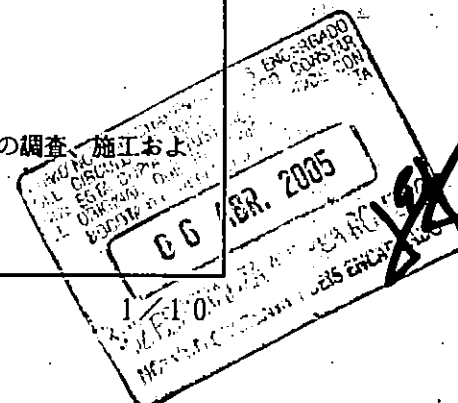
Nota: Las partes subrayadas significan los asuntos borrados.

履歴事項全部証明書

大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
 田辺製薬株式会社  
 会社法人等番号 1299-01-077463

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 商号       | 田辺製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 本店       | 大阪市中央区道修町三丁目2番10号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 公告をする方法  | 日本経済新聞に掲載する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 会社成立の年月日 | 昭和8年12月13日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 目的       | <p>1、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、工業薬品、農薬、肥料、試薬、医療用機械器具および材料、各種化学製品の製造ならびに売買</p> <p>2、食品、食品添加物、調味料、香料、飲料品、酒精飲料、飼料、飼料添加物、計量器の製造ならびに売買</p> <p>3、前1、2号にかかげた物品に関連する機械、器具、装置および材料の製造ならびに売買</p> <p>4、衣料用繊維製品、寝装品および日用品雑貨の売買</p> <p>5、実験用動物の飼育ならびに売買</p> <p>6、薬用植物等の栽培ならびに売買</p> <p>7、前各号にかかげた物品の輸出ならびに輸入</p> <p>8、環境、衛生のための害鳥獣虫類、植物、微生物等防除の調査、施工および管理</p> <p>9、不動産の売買、賃貸借、仲介および管理</p> <p>10、印刷業、出版業および翻訳業</p> <p>11、労働者派遣事業</p> <p>12、医薬品、動物用医薬品、工業薬品等の各種化学製品に関する試験ならびに検査の受託</p> <p>13、コンピューターによる情報処理の受託、ソフトウェアの開発、売買および情報提供サービス業</p> <p>14、社員教育のための研修所の経営</p> <p>15、旅行業法に基づく旅行業および旅行業者代理業</p> <p>16、前各号に付帯関連する諸般の事業ならびに関連ある事業に対する投融資</p> |
|          | <p>1、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、工業薬品、農薬、肥料、試薬、医療用機械器具および材料、各種化学製品の製造ならびに売買</p> <p>2、食品、食品添加物、調味料、香料、飲料品、酒精飲料、飼料、飼料添加物、計量器の製造ならびに売買</p> <p>3、前1、2号にかかげた物品に関連する機械、器具、装置および材料の製造ならびに売買</p> <p>4、衣料用繊維製品、寝装品および日用品雑貨の売買</p> <p>5、実験用動物の飼育ならびに売買</p> <p>6、薬用植物等の栽培ならびに売買</p> <p>7、前各号にかかげた物品の輸出ならびに輸入</p> <p>8、環境、衛生のための害鳥獣虫類、植物、微生物等防除の調査、施工および管理</p> <p>9、不動産の売買、賃貸借、仲介および管理</p> <p>10、建設業</p>                                                                                                                                                                                                                                       |

整理番号 セ085999 \* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。

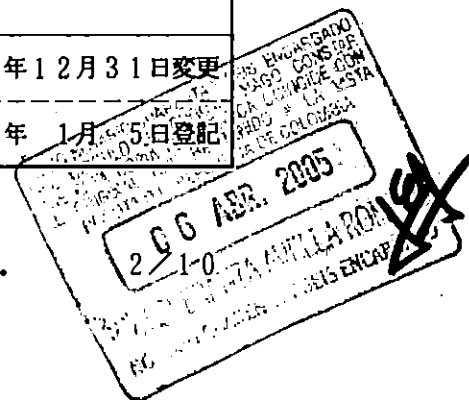


大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製薬株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                      | 11、印刷業、出版業および翻訳業<br>12、労働者派遣事業<br>13、医薬品、動物用医薬品、工業薬品等の各種化学製品に関する試験ならびに検査の受託<br>14、コンピューターによる情報処理の受託、ソフトウェアの開発、売買および情報提供サービス業<br>15、社員教育のための研修所の経営<br>16、旅行業法に基づく旅行業および旅行業者代理業<br>17、前各号に付帯関連する諸般の事業ならびに関連ある事業に対する投融資<br>平成14年 6月27日変更 平成14年 7月 1日登記 |                                |
| 額面株式1株の金額            | 金50円                                                                                                                                                                                                                                                |                                |
| 一単元の株式の数             | 1000株                                                                                                                                                                                                                                               |                                |
| 発行する株式の総数            | 6億株                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |
| 発行済株式の総数<br>並びに種類及び数 | 発行済株式の総数<br>2億4192万7928株                                                                                                                                                                                                                            |                                |
|                      | 発行済株式の総数<br>2億4192万9211株                                                                                                                                                                                                                            | 平成12年12月31日変更<br>平成13年 1月 5日登記 |
|                      | 発行済株式の総数<br>2億4193万9475株                                                                                                                                                                                                                            | 平成13年 2月28日変更<br>平成13年 3月 7日登記 |
|                      | 発行済株式の総数<br>2億4208万1963株                                                                                                                                                                                                                            | 平成13年 3月31日変更<br>平成13年 4月 4日登記 |
|                      | 発行済株式の総数<br>2億4638万6143株                                                                                                                                                                                                                            | 平成13年 4月27日変更<br>平成13年 5月11日登記 |
|                      | 発行済株式の総数<br>2億6759万7847株                                                                                                                                                                                                                            | 平成13年 5月31日変更<br>平成13年 6月12日登記 |
|                      |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |
| 資本の額                 | 金342億5047万5256円                                                                                                                                                                                                                                     |                                |
|                      | 金342億5097万5626円                                                                                                                                                                                                                                     | 平成12年12月31日変更<br>平成13年 1月 5日登記 |

整理番号 セ085999

\* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。



184

184

大阪府中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製菓株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

|                              |                                                                                                                                                  |               |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                              | <u>金342億5497万8586円</u>                                                                                                                           | 平成13年 2月28日変更 |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成13年 3月 7日登記 |
|                              | <u>金343億1054万8906円</u>                                                                                                                           | 平成13年 3月31日変更 |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成13年 4月 4日登記 |
|                              | <u>金359億8917万9106円</u>                                                                                                                           | 平成13年 4月27日変更 |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成13年 5月11日登記 |
|                              | <u>金442億6174万3666円</u>                                                                                                                           | 平成13年 5月31日変更 |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成13年 6月12日登記 |
| 名義書換代理人の<br>氏名及び住所並び<br>に営業所 | <u>東京都千代田区丸の内一丁目4番3号</u><br><u>東洋信託銀行株式会社</u><br><u>大阪府中央区伏見町三丁目6番3号</u><br><u>東洋信託銀行株式会社大阪支店証券代行部</u>                                           |               |
|                              | <u>東京都千代田区丸の内一丁目4番3号</u><br><u>ユーエフジェイ信託銀行株式会社</u><br><u>大阪府中央区伏見町三丁目6番3号</u><br><u>ユーエフジェイ信託銀行株式会社 大阪支店証券代行部</u><br>平成14年 1月15日変更 平成14年 1月15日登記 |               |
| 役員に関する事項                     | <u>取締役</u> <u>田 中 登 志 於</u>                                                                                                                      | 平成11年 6月29日重任 |
|                              |                                                                                                                                                  |               |
|                              | <u>取締役</u> <u>田 中 登 志 於</u>                                                                                                                      | 平成13年 6月28日重任 |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成13年 7月 9日登記 |
|                              | <u>取締役</u> <u>安 東 俊 男</u>                                                                                                                        | 平成11年 6月29日重任 |
|                              |                                                                                                                                                  |               |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成12年 6月29日辞任 |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成12年 6月30日登記 |
|                              | <u>取締役</u> <u>葉 山 夏 樹</u>                                                                                                                        | 平成11年 6月29日重任 |
|                              |                                                                                                                                                  |               |
|                              |                                                                                                                                                  | 平成13年 6月28日重任 |
|                              | <u>取締役</u> <u>葉 山 夏 樹</u>                                                                                                                        | 平成13年 7月 9日登記 |
|                              |                                                                                                                                                  |               |

整理番号 セ085999      \* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。



185  
28  
1

大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製薬株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

|  |     |      |               |
|--|-----|------|---------------|
|  | 取締役 | 野田和夫 | 平成11年 6月29日重任 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成12年 6月29日辞任 |
|  | 取締役 | 畑中進  | 平成12年 6月30日登記 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成11年 6月29日重任 |
|  | 取締役 | 畑中進  |               |
|  |     |      | 平成13年 6月28日重任 |
|  |     |      | 平成13年 7月 9日登記 |
|  | 取締役 | 中島昭英 | 平成11年 6月29日重任 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成13年 6月28日重任 |
|  | 取締役 | 中島昭英 | 平成13年 7月 9日登記 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成14年 6月27日辞任 |
|  |     |      | 平成14年 7月 1日登記 |
|  | 取締役 | 谷野勝則 | 平成11年 6月29日重任 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成13年 6月28日重任 |
|  | 取締役 | 谷野勝則 | 平成13年 7月 9日登記 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成11年 6月29日重任 |
|  | 取締役 | 中村正敏 |               |
|  |     |      | 平成13年 6月28日退任 |
|  |     |      | 平成13年 7月 9日登記 |
|  | 取締役 | 小網和秀 | 平成11年 6月29日就任 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成13年 6月28日重任 |
|  | 取締役 | 小網和秀 | 平成13年 7月 9日登記 |
|  |     |      |               |
|  |     |      | 平成13年 7月 9日登記 |

整理番号 セ085999 \* 下線のあるものは抹消事項であることを示す

ENCARGADO  
DO CONSUL  
CORRESPONDE COM  
O A LA VISTA  
DE ESTA  
DECISION  
06 JUN. 2005  
LA PON  
DES ERECAH

大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
 田辺製薬株式会社  
 会社法人等番号 1299-01-077463

|                              |           |               |
|------------------------------|-----------|---------------|
| 取締役                          | 中 尾 明 夫   | 平成13年 6月28日就任 |
|                              |           | 平成13年 7月 9日登記 |
| 取締役                          | 松 本 宏     | 平成13年 6月28日就任 |
|                              |           | 平成13年 7月 9日登記 |
| 取締役                          | 土 屋 裕 弘   | 平成13年 6月28日就任 |
|                              |           | 平成13年 7月 9日登記 |
| 大阪府堺市堀上緑町三丁3番22号<br>代表取締役    | 田 中 登 志 於 | 平成11年 6月29日重任 |
|                              |           |               |
| 大阪府堺市堀上緑町三丁3番22号<br>代表取締役    | 田 中 登 志 於 | 平成13年 6月28日重任 |
|                              |           | 平成13年 7月 9日登記 |
| 岐阜県多治見市大畑町西仲根1番地の54<br>代表取締役 | 葉 山 夏 樹   | 平成13年 6月28日就任 |
|                              |           | 平成13年 7月 9日登記 |
| 監査役                          | 田 邊 淳 一 郎 | 平成 9年 6月27日重任 |
|                              |           |               |
|                              |           | 平成12年 6月29日退任 |
| 監査役                          | 家 近 正 直   | 平成12年 6月30日登記 |
|                              |           |               |
|                              |           | 平成 9年 6月27日重任 |
| 監査役                          | 家 近 正 直   | 平成12年 6月29日重任 |
|                              |           | 平成12年 6月30日登記 |
|                              |           |               |
| 監査役                          | 宇 野 郁 夫   | 平成 9年 6月27日重任 |
|                              |           |               |
|                              |           | 平成12年 6月29日重任 |
| 監査役                          | 宇 野 郁 夫   | 平成12年 6月30日登記 |
|                              |           |               |

整理番号 セ085999

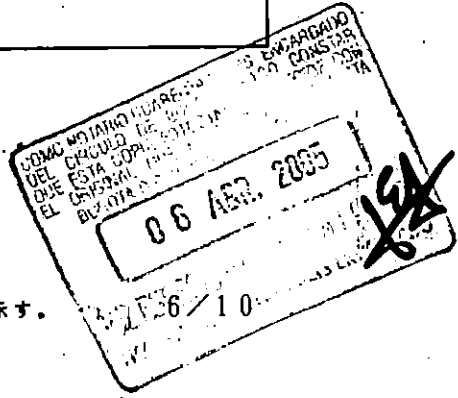
\* 下線のあるものは抹消事項であることを示す



881

大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製薬株式会社  
会社法人等番号 1299-0.1-077463

|     |                              |               |
|-----|------------------------------|---------------|
|     | <u>監査役</u> <u>山 本 正 進</u>    | 平成10年 6月26日就任 |
|     |                              |               |
|     |                              | 平成12年 6月29日退任 |
|     |                              | 平成12年 6月30日登記 |
|     | <u>監査役</u> <u>吉 裕 祥 三</u>    | 平成11年 6月29日就任 |
|     |                              |               |
|     | <u>監査役</u> <u>吉 裕 祥 三</u>    | 平成14年 6月27日重任 |
|     |                              | 平成14年 7月 1日登記 |
|     | <u>監査役</u> <u>野 田 和 夫</u>    | 平成12年 6月29日就任 |
|     |                              | 平成12年 6月30日登記 |
| 支 店 | 1<br>東京都千代田区三番町26番地          |               |
|     | 2<br><u>札幌市中央区北ノ条西七丁目4番地</u> |               |
|     | 札幌市中央区北一条西七丁目4番地             | 平成12年 7月10日許可 |
|     |                              | 平成12年 7月11日更正 |
|     | 3<br>福岡市博多区中呉服町3番15号         |               |
|     | 4<br>名古屋市中区丸の内三丁目7番2号        |               |
|     | 5<br>仙台市青葉区木町通二丁目1番7号        |               |
|     | 6<br>広島県広島市中区幟町2番23号         |               |
|     | 7<br>大阪市中央区平野町二丁目6番6号        |               |



大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製薬株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|      | 8<br>京都市中京区烏丸通御池上ル二条殿町552番<br>地                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |
|      | 京都市中京区烏丸通二条下ル秋野々町518番<br>地                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 平成13年11月23日移転<br>平成13年12月 4日登記 |
| 転換社債 | <p>第8回無担保転換社債</p> <p>転換社債の総額</p> <p>金100億円</p> <p>金99億9400万円</p> <p>平成13年 2月28日変更    平成13年 3月 7日登記</p> <p>金98億8600万円</p> <p>平成13年 3月31日変更    平成13年 4月 4日登記</p> <p>金85億5300万円</p> <p>平成13年 4月27日変更    平成13年 5月11日登記</p> <p>金200万円</p> <p>平成13年 5月31日変更    平成13年 6月12日登記</p> <p>転換の条件</p> <p>(1) 本社債の転換により発行する当社の額面普通株式1株の発行価額は、7<br/>7.9円とする。</p> <p>(2) 転換により発行する株式数</p> <p>本社債の転換により発行する当社の額面普通株式の株式数は、次のとおりと<br/>する。</p> <p>各社債権者が転換請求のために提出した本社債額面金額の総額</p> <p>株式数= <math>\frac{\text{転換価額}}{\text{額面普通株式1株の発行価額}}</math></p> <p>この場合に1株未満の端数を生じたときは、その端数に相当する社債額面金<br/>額を額面100円につき金100円の割合で償還する。</p> <p>ただし、円位未満の金額はこれを1円に切り上げる。</p> <p>(3) 転換価額の下方修正</p> <p>① 平成13年2月9日（以下第一決定日という。）および平成15年2月<br/>7日（以下第二決定日という。）まで（各々当日を含む。）の東京証券取引<br/>所における当社の額面普通株式の普通取引の終値（気配表示を含まない。）<br/>がある各5連続取引日の当該終値の平均値に1.025を乗じ、1円未満を<br/>切り上げた金額が、各決定日に有効な転換価額を1円以上下回る場合には、<br/>転換価額は上記の計算により算出された金額に修正される。</p> <p>② 上記①により修正された金額が、当初の転換価額の80%を下回る場合<br/>には、当該80%にあたる金額の1円未満を切り上げた金額を修正後の転換<br/>価額とする。ただし、当初の転換価額が各決定日までに下記(4)により調整さ<br/>れた場合には、当該調整後の金額（上記①により修正された金額は考慮しな<br/>い。）を当初の転換価額とみなすものとする。</p> <p>③ 上記①および②により修正された転換価額は、第一決定日に決定した転<br/>換価額の修正については平成13年2月26日、第二決定日に決定した転換<br/>価額の修正については平成15年2月24日（以下それぞれ効力発生日とい<br/>う。）以降、これを適用する。</p> <p>④ 各決定日の翌日から各効力発生日までの間に、下記(4)に基づく調整後の<br/>転換価額が適用されることとなる場合には、上記①ないし③による修正が各<br/>決定日に効力が生じたものとみなして、修正後の転換価額について当該調整<br/>を行い、算出された金額を各効力発生日以降に有効な転換価額とする。</p> |                                |

ARGADO  
EL BOYER  
06 ABR. 2005  
NOTARIO ESPERANZA AVELLANO  
NOTARIO CEMENTE / SEIS ENCARBOS

189

大阪府中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製薬株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

⑤ 上記①ないし④により算出された修正後の転換価額が当社の額面普通株式の額面金額を下回るときには、その額面金額をもって修正後の転換価額とする。

(4) 転換価額の調整

転換価額は、当社が本社債発行後、時価を下回る払込金額で新株式を発行する場合は、次の算式により調整される。

新発行株式数 × 1株当たりの払込金額

既発行株式数 + 新発行株式数

調整後

調整前

既発行株式数

時価

価

転換価額

=

転換価額

×

なお、株式の分割もしくは併合ならびに時価を下回る価額をもって株式に転換できる証券の発行もしくは新株を引受ける権利を付与された証券の発行等が行われる場合にも調整される。ただし、転換により当社の額面普通株式を発行する場合で、上記の算式により算出された調整後の転換価額が当社の額面普通株式の額面金額を下回るときは、その額面金額をもって調整後の転換価額とする。

転換によって発行すべき株式の内容

当社額面普通株式（1株の額面金額50円）。ただし、本社債の転換により発行する株式を当社の無額面普通株式とした場合は、当社の無額面普通株式とする。

転換の請求をすることのできる期間

平成12年3月1日（水）から平成20年3月28日（金）（繰上償還の場合には、当該償還日の前銀行営業日）まで

各転換社債の金額

金100万円

各転換社債につき払い込んだ金額

全額

本社債は、これを株式に転換することができるものとする。

平成13年5月31日全部償還

平成13年 6月12日登記

第9回無担保転換社債

転換社債の総額

金100億円

金99億9900万円

平成12年12月31日変更

平成13年 1月 5日登記

金99億9700万円

平成13年 2月28日変更

平成13年 3月 7日登記

金99億9400万円

平成13年 3月31日変更

平成13年 4月 4日登記

金79億7400万円

平成13年 4月27日変更

平成13年 5月11日登記

金100万円

平成13年 5月31日変更

平成13年 6月12日登記

転換の条件

(1) 本社債の転換により発行する当社の額面普通株式1株の発行価額は79円とする。

(2) 転換により発行する株式数

整理番号 セ085999 \* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。



大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製菓株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

本社債の転換により発行する当社の額面普通株式の株式数は、次のとおりとする。

各社債権者が転換請求のために提出した本社債額面金額の総額  
株式数 = 
$$\frac{\text{転換価額}}{\text{1株当りの払込金額}}$$

この場合に1株未満の端数を生じたときは、その端数に相当する社債額面金額を額面100円につき金100円の割合で償還する。  
ただし、円位未満の金額はこれを1円に切り上げる。

(3) 転換価額の下修正

① 平成13年2月9日（以下第一決定日という。）および平成15年2月7日（以下第二決定日という。）まで（各々当日を含む。）の東京証券取引所における当社の額面普通株式の普通取引の終値（気配表示を含まない。）がある各5連続取引日の当該終値の平均値に1.025を乗じ、1円未満を切り上げた金額が、各決定日に有効な転換価額を1円以上下回る場合には、転換価額は上記の計算により算出された金額に修正される。

② 上記①により修正された金額が、当初の転換価額の80%を下回る場合には、当該80%にあたる金額の1円未満を切り上げた金額を修正後の転換価額とする。ただし、当初の転換価額が各決定日までに下記(4)により調整された場合には、当該調整後の金額（上記①により修正された金額は考慮しない。）を当初の転換価額とみなすものとする。

③ 上記①および②により修正された転換価額は、第一決定日に決定した転換価額の修正については平成13年2月26日、第二決定日に決定した転換価額の修正については平成15年2月24日（以下それぞれ効力発生日という。）以降、これを適用する。

④ 各決定日の翌日から各効力発生日までの間に、下記(4)に基づく調整後の転換価額が適用されることとなる場合には、上記①ないし③による修正が各決定日に効力が生じたものとみなして、修正後の転換価額について当該調整を行い、算出された金額を各効力発生日以降に有効な転換価額とする。

⑤ 上記①ないし④により算出された修正後の転換価額が当社の額面普通株式の額面金額を下回るときは、その額面金額をもって修正後の転換価額とする。

(4) 転換価額の調整

転換価額は、当社が本社債発行後、時価を下回る払込金額で新株式を発行する場合は、次の算式により調整される。

|      |     |                 |        |           |
|------|-----|-----------------|--------|-----------|
|      |     |                 | 新発行株式数 | 1株当りの払込金額 |
|      |     |                 | 既発行株式数 | ×         |
| 調整後  | 調整前 | 既発行株式数          | ×      | 時価        |
| 転換価額 | =   | 転換価額            | ×      |           |
|      |     | 既発行株式数 + 新発行株式数 |        |           |

なお、株式の分割もしくは併合ならびに時価を下回る価額をもって株式に転換できる証券の発行もしくは新株を引受ける権利を付与された証券の発行等が行われる場合にも調整される。ただし、転換により当社の額面普通株式を発行する場合で、上記の算式により算出された調整後の転換価額が当社の額面普通株式の額面金額を下回るときは、その額面金額をもって調整後の転換価額とする。

転換によって発行すべき株式の内容

当社額面普通株式（1株の額面金額50円）。ただし、本社債の転換により発行する株式を当社の無額面普通株式とした場合は、当社の無額面普通株式とする。



大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺製菓株式会社  
会社法人等番号 1299-01-077463

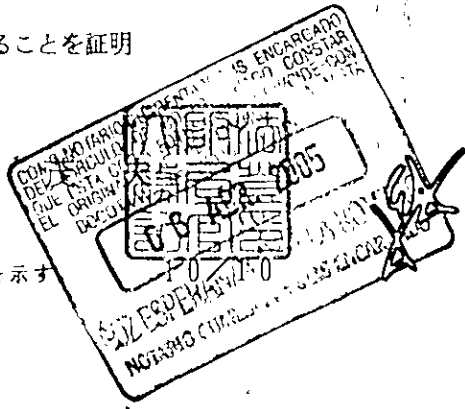
|            |                                                                                                                                                                                                |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <div>転換の請求をすることのできる期間<br/>平成12年3月1日(水)から平成18年3月30日(木) (繰上償還の場合には、当該償還日の前銀行営業日)まで</div> <div>各転換社債の金額<br/>金100万円</div> <div>各転換社債につき払い込んだ金額<br/>全額</div> <div>本社債は、これを株式に転換することができるものとする。</div> |
|            | <div>平成13年5月31日全部償還</div> <div>平成13年 6月12日登記</div>                                                                                                                                             |
| 登記記録に関する事項 | <div>平成元年法務省令第15号附則第3項の規定により</div> <div>平成12年 4月20日移記</div>                                                                                                                                    |

これは登記簿に記録されている閉鎖されていない事項の全部であることを証明した書面である。

平成15年 3月14日  
大阪法務局  
登記官

山 本

整理番号 セ085999 \* 下線のあるものは抹消事項であることを示す





囑託人 目 連 勝 久 は、  
本公証人の面前において別添文書に署名した。

192

よって、これを認証する。  
平成15年 5 月 14 日、本公証人役場において  
東京都中央区日本橋兜町1番10号  
東京法務局所属

公証人  
Notary

渡部 正和  
Masakazu Watanabe



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、  
真実のものであることを証明する。

平成15年 5 月 14 日

東京法務局長

寶金 敏 明



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by Masakazu Watanabe
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of
5. at Tokyo
6. MAY 14 2003
- 7 by the Ministry of Foreign Affairs
8. 03- N0012671
9. Seal/stamp:
10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs





193

GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL  
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo  
Serial

5562241

|                                                                         |               |         |                                     |             |               |                  |        |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-------------------------------------|-------------|---------------|------------------|--------|
| Datos de la oficina de registro                                         |               |         |                                     |             |               |                  |        |
| Clase de oficina:                                                       | Registraduría | Notaría | <input checked="" type="checkbox"/> | Consulado   | Corregimiento | Insp. de Policía | Código |
| País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía |               |         |                                     |             |               |                  |        |
| COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.                                       |               |         |                                     | NOTARÍA 32. |               |                  |        |

|                                              |                  |
|----------------------------------------------|------------------|
| Datos del inscrito                           |                  |
| Apellidos y nombres completos                |                  |
| CASTRO DUQUE RAMIRO                          |                  |
| Documento de identificación (Clase y número) | Sexo (en Letras) |
| C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ                    | MASCULINO        |

|                                                                                                |                          |                                            |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| Datos de la defunción                                                                          |                          |                                            |                                     |
| Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía |                          |                                            |                                     |
| COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.                                                              |                          |                                            |                                     |
| Fecha de la defunción                                                                          |                          | Hora                                       | Número de certificado de defunción  |
| Año                                                                                            | 2 0 0 4                  | Mes                                        | 1 0                                 |
| Día                                                                                            | 3 0                      | 04:10 PM                                   | A- 2094375.                         |
| Presunción de muerte                                                                           |                          |                                            |                                     |
| Juzgado que profiere la sentencia                                                              |                          | Fecha de la sentencia                      |                                     |
| -----                                                                                          |                          | Año Mes Día                                |                                     |
| Documento presentado                                                                           |                          | Nombre y cargo del funcionario             |                                     |
| Autorización judicial                                                                          | <input type="checkbox"/> | Certificado Médico                         | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                                                                                |                          | ANDRÉS DÍAZ CAMPOS.-<br>R. M. No. 79982662 |                                     |

|                                              |       |
|----------------------------------------------|-------|
| Datos del denunciante                        |       |
| Apellidos y nombres completos                |       |
| EDGAR DAVID REGINO II.                       |       |
| Documento de identificación (Clase y número) | Firma |
| C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA       |       |

|                                              |       |
|----------------------------------------------|-------|
| Primer testigo                               |       |
| Apellidos y nombres completos                |       |
| -----                                        |       |
| Documento de identificación (Clase y número) | Firma |
| -----                                        | ----- |

|                                              |       |
|----------------------------------------------|-------|
| Segundo testigo                              |       |
| Apellidos y nombres completos                |       |
| -----                                        |       |
| Documento de identificación (Clase y número) | Firma |
| -----                                        | ----- |

|                      |         |                                              |     |
|----------------------|---------|----------------------------------------------|-----|
| Fecha de inscripción |         | Notario y firma de la autoridad que autoriza |     |
| Año                  | 2 0 0 4 | Mes                                          | 1 1 |
| Día                  | 0 2     | BLANCA GARCÍA RESTREPO<br>NOTARIA            |     |

|                        |  |                    |  |
|------------------------|--|--------------------|--|
| PADRES: ALFONSO CASTRO |  | ESPACIO PARA NOTAS |  |
| MERCEDES DUQUE.        |  |                    |  |

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

# NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

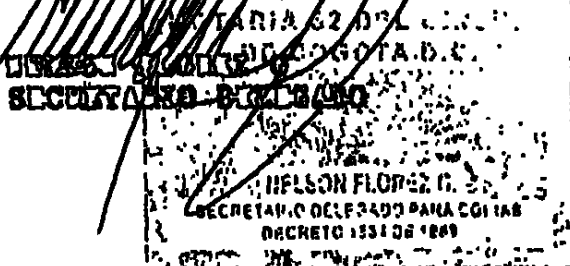
Germán Eleázar Moreno L.

Notario

13  
CÓDIGO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL  
CÍRCULO DE BOGOTÁ

## CERTIFICADO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro  
civil de defunciones serial indicativo número: 562241  
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004



194 19  
594

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05031053 00000000 Folios: 133  
Fecha (AND): 2005-04-07 16:21:35  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA  
Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL  
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripcion de la invencion.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

( ) ( )  
( ) ( )  
( ) ( )  
( ) ( )

COMPLETA ( )

INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

( ) ( )  
( ) ( )  
( ) ( )  
( ) ( )

COMPLETA ( )

INCOMPLETA ( )

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

( ) ( )  
( ) ( )  
( ) ( )  
( ) ( )

COMPLETA ( )

INCOMPLETA ( )

Firma Responsable: *Claudia M. Noya*

Fecha:

Folio 195

2020  
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)  
HECTOR GOMEZ MEJIA  
Apoderado(a)  
TANABE SEIYAKU CO., LTD.

Oficio N° 13136

|         |                                   |                   |
|---------|-----------------------------------|-------------------|
| ASUNTO: | Radicación N°                     | 05-31053          |
|         | Solicitud internacional           | PCT/JP2003/013194 |
|         | Fecha límite inicio fase nacional | 15/05/2005        |
|         | Trámite                           | 011               |
|         | Evento                            | 379               |
|         | Actuación                         | 430               |
|         | Folios                            | 001               |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CESPEDÉS DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 JUL 2005

202027