



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-95224

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADO DE BENZIMIDAZOL Y SU USO COMO

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR AII

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

5410045, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad. 06-095224-00000-0000

Fec: 2006-08-21 17:28:44 Dep. 2020 NUECREACIONESⁿ

Tra. 11 PATENTE/II

Eve: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 121

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-09-06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-Ku, Osaka-shi
Osaka 5410045
Japón

Domicilio: Osaka 5410045
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Takanobu KUROITA**
10-13-302, Hoshida 4-chome
Katano-shi
Osaka 5760018
Japón

3. **Mami OJIMA**
18-12-401 Tsukaguchicho 1-chome
Amagasaki-shi
Hyogo 6610002
Japón

2. **Hiroki SAKAMOTO**
11-1-215 Tsukaguchihonmachi 6-chome
Amagasaki-shi
Hyogo 6610001
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/003422

Fecha: 23 de febrero de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080384 A2

Fecha: 1 de septiembre de 2005

6

Título (54)

DERIVADO DE BENZIMIDAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTA
DEL RECEPTOR AII

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/000

AGIK 31/4245 oxadiazol
A 61K 31/484 benzimidazol

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP
US

(32) Fecha

25 de febrero de 2004
7 de enero de 2005

(31) Número de Solicitud

2004-048928
11/031,057

9

Comprobante de pago N .: 06-71,892

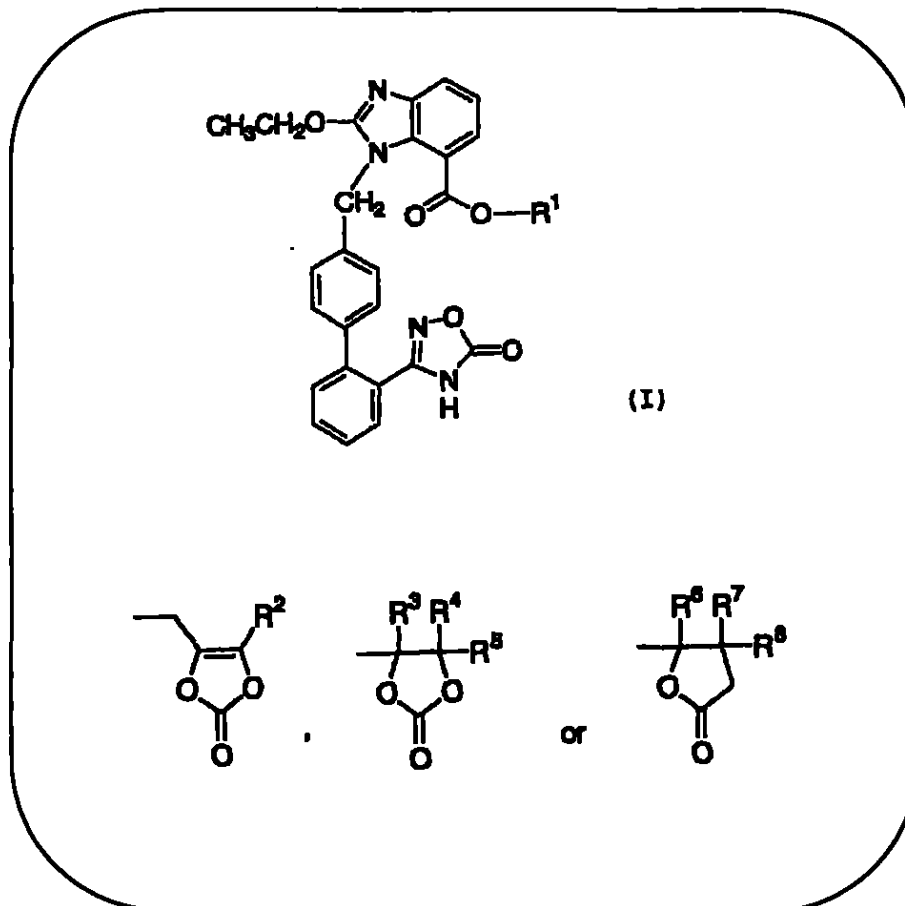
Fecha: 18 de septiembre de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/080384 A2
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

FE

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

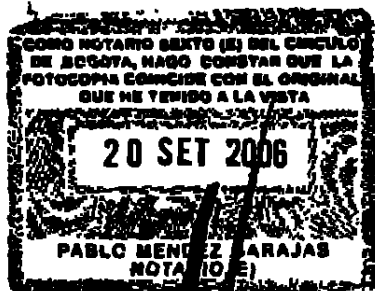
14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consúl de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero, o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, distintivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

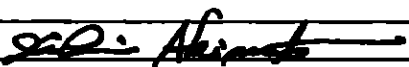
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

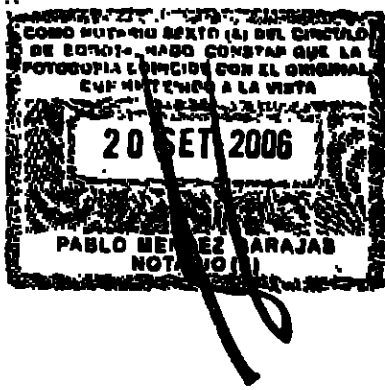
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the obtaining, maintenance of patents, utility models and industrial designs, registration of trademarks, collective, distinctive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetable varieties and denominations of origin, their renewal, transfer, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions, cancellations, administrative or Court cancellation, nullity, injunctive measures, tutela, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

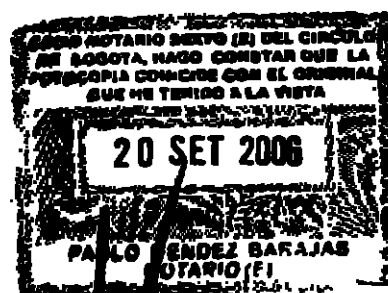


promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004
en/in Osaka, Japan
por/by 
Firma **Hiroshi Akimoto Ph. D.** Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer







APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

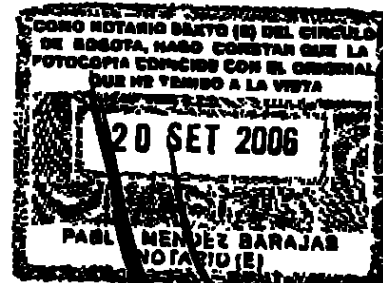
9. Seal/stamp:

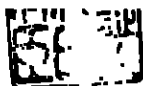


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

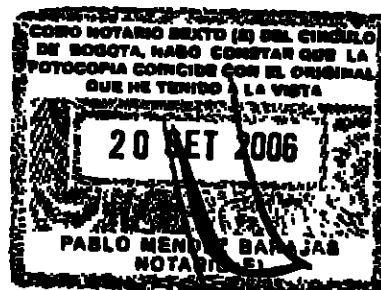
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

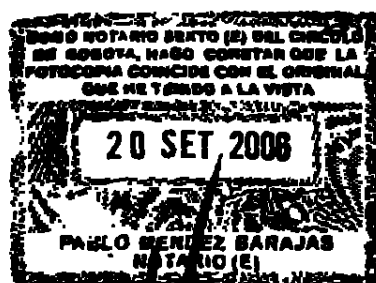
公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣







REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D.; Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

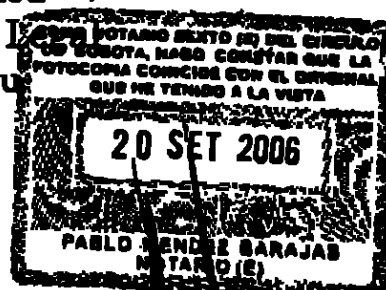
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

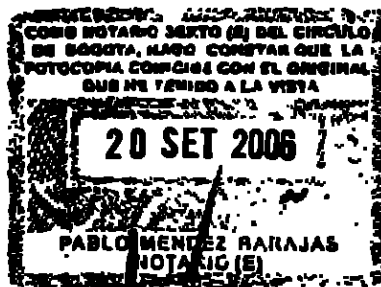
Kiyomi Fujita

Kiyomi Fujita

Notary attached

to The Osaka Intellectual
Affairs Bureau







総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人 藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登録 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏

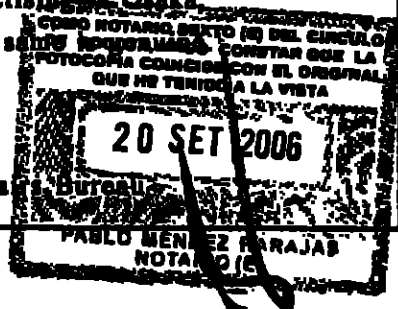


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka
Japan, and that the Official seal appearing on the same

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-8442-6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 0000149

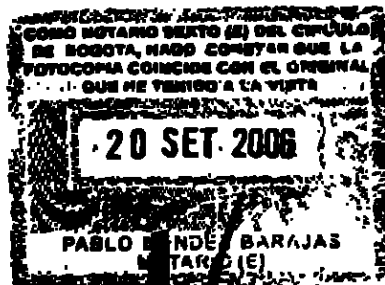


THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA 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

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**, tpa. 23555; y **GERMÁN CAVELIER**, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma: **Hiroshi Akimoto Ph. D.**

Director Ejecutivo

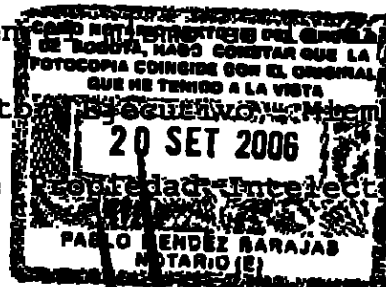
Miembro de la Junta, Gerente General,

Departamento de Propiedad Intelectual

Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el documento es auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

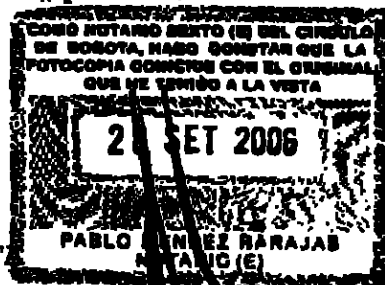
1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

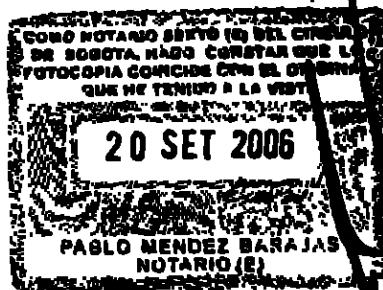
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S), DE

Diego Mendez

COINCIDE(EN) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Mendez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PONE
ALAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

20 SET 2006

PABLO MENDEZ NOTARIO

Certificado

- 5. en Osaka
- 6. DIC 17 DE 2004
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

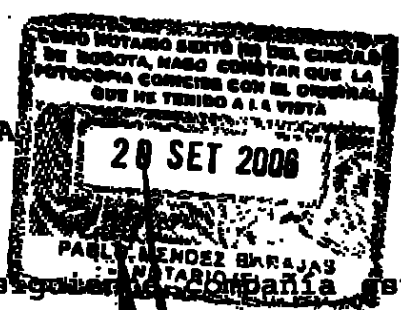
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5413 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

NOVIEMBRE 17 DE 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313390

Diego Varon
CARTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE *Diego Varon*

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTA FE DE BOGOTA, 08 FEB 2005



COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TRUENO A LA VISTA

20 SET 2006

FABLO MENDEZ VARAJAS
NOTARIO(S)

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. _____

2. _____

3. _____

domiciliado(s) en

1. _____

2. _____

3. _____

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención: DERIVADO DE BENZIMIDAZOL Y SUUSO COMO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR AIIdeclaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedadTAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de

JAPONdomiciliada en 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU,OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JAPON,todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente
de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Takanobu KUROITA2. Hiroki SAKAMOTO3. Mami OJIMA

of

1. 10-13-302, Hoshida 4-chome, Katano-shi,Osaka 576-0016 Japan2. 11-1-215, Tsukaguchihonmachi 6-chome,Amagasaki-shi, Hyogo 661-0001 Japan3. 18-12-401, Tsukaguchicho 1-chome, Amagasaki-shi,Hyogo 661-0002 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND
USE AS A II RECEPTOR ANTAGONISTstate as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

domiciled in _____

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

_____ day of _____ 200 6

en/in _____

Firma/Signature

Takanobu Kuroita

1. Takanobu KUROITA

Hiroki Sakamoto

2. Hiroki SAKAMOTO

Mami Ojima

3. Mami OJIMA

CAVELIER ABOGADOS

WFFODE01-374



17

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by

Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of

**Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of

Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. **JUL - 7. 2006**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No.

2842

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Toshiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 294 号



囑託人 黒板 孝信、坂本 博輝 および 小島 まみ は、本職の
 面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 7 月 6 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



18
19



REGISTER NUMBER 294 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and
that the signatures appearing on the same are the true signatures of
Messrs. Takanobu KUROITA, Hiroki SAKAMOTO and Mami OJIMA. *m.l.*

Dated this 6th day of July, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

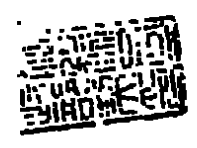
Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal

Affairs Bureau

20 19



総 第 2419 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

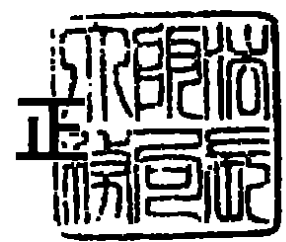
平成18年 7 月 8 日付

平成18年 登簿 第 294 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成18年 7 月 7 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 08. 7. 7.

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

20
21

Libro de registro 2006, No.294

**Certifico que el presente documento fue firmado por Takanobu Kuroita,
Hiroki Sakamoto y Mami Ojima ante mi presencia, y por tanto las firmas que
aparecen allí son auténticas.**

Julio 6, 2006 Higobashi TS Bldg, 1-01-8, Edobori, Nishi-Ku, Osaka
En el despacho notarial
Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Notario Masaharu Kemma -firma y sello-

SO 2419

CERTIFICACION

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Masaharu Kemma
Con fecha Julio 6, 2006 Libro de registro 2006 No 294

**Certifico que la adjudicación del presente certificado fue efectuada por el
Notario en ejercicio bajo su facultad legal, y su sello estampado tambien es
Legitimo.**

Julio 7, 2006
Jefe del Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Kiyomasa Yamagaki -sello oficial-

La presente traducción oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE
No. 2842 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha de
Julio 7, 2006.



[Handwritten signature]

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

#8026
Tsutomu Uematsu
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

20 AGO 23 12 24
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

24
22

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.22/06a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual 1. Takanobu KUROITA; 2. Hiroki SAKAMOTO; 3. Mami OJIMA, domiciliados en 1. 10-13-302, Hoshida 4-chome, Katano-shi, Osaka 576-0016, Japón; 2. 11-1-215, Tsukaguchihonmachi 6-chome, Amagasaki-shi, Hyogo 661-0001 Japón; 3. 18-12-401, Tsukaguchicho 1-chome, Amagasaki-shi, Hyogo 661-0002 Japón; declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de "DERIVADO DE BENZIMIDAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR AII" y declaran que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

1. Firma ilegible
Takanobu KURIOTA

2. Firma ilegible
Hiroki SAKAMOTO

3. Firma ilegible
Mami OJIMA

REGISTRO NÚMERO 294 / 2006

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas auténticas de los Sres. Takanobu KUROITA, Hiroki SAKAMOTO y Mami OJIMA.

Fechado hoy 6 de Julio de 2006

10-8, Edobori 1-chome
Nishi-ku, Osaka, Japón

22
23

Firma ilegible

Masaharu KEMMA
Notario adscrito a
la Oficina de Asuntos
Legales de Osaka

Documento anterior en japonés.

Adjunto:

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial adjunto ha sido suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 06.7.7

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Masaharu KEMMA

3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de
Asuntos Legales de Osaka

4. lleva el sello/estampilla de Masaharu KEMMA, Notario Público

Certificado

5. en **saka**

6. JUL -7. 2006

23
24

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 2842

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Toshihiko TANAKI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-8033/WPCL002G/COLO 14656-841-012-1

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
48011984
RECEIVED
DOCUMENTO DE EMPLA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 AGO 03 P 0:59
JEFE DE LEJALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080384 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/00

(21) International Application Number:
PCT/JP2005/003422

(22) International Filing Date: 23 February 2005 (23.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2004-048928 25 February 2004 (25.02.2004) JP
11/031,057 7 January 2005 (07.01.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED [JP/JP];
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka,
5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KUROITA,

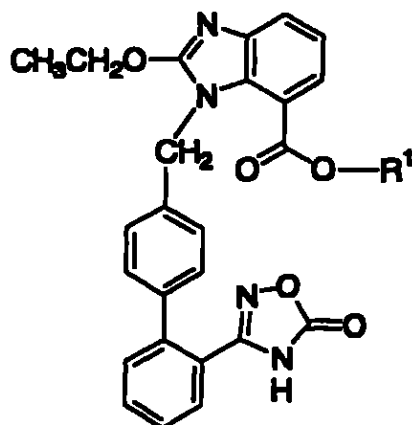
Takanobu [JP/JP]; 10-13-302, Hoashida 4-chome,
Katano-shi, Osaka, 5760016 (JP). SAKAMOTO, Hi-
roki [JP/JP]; 11-1-215, Tsukaguchihonmachi 6-chome,
Amagasaki-shi, Hyogo, 6610001 (JP). OJIMA, Masu-
ki [JP/JP]; 18-12-401, Tsukaguchicho 1-chome, Ama-
gasaki-shi, Hyogo, 6610002 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei Os-
aka Midouji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, 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.

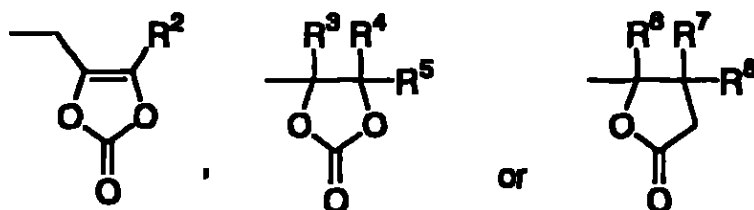
[Continued on next page]

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by the formula (I) wherein R¹ is a group represented by the formula wherein R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are each independently a hydrogen atom or a C₁-alkyl, or a salt thereof. The compound of the present invention is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases such as hypertension and the like and metabolic diseases such as diabetes and the like.



or



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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

DESCRIPTION

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND USE THEREOF

Technical Field

The present invention relates to a novel benzimidazole
5 derivative having superior properties of a pharmaceutical
agent. More particularly, the present invention relates to a
prodrug of a benzimidazole derivative having a particular
structure, which has a strong and long lasting angiotensin II
antagonistic activity and hypotensive action, and an insulin
10 sensitizing activity, and which is useful as an agent for the
prophylaxis or treatment of circulatory diseases such as
hypertension, cardiac diseases (cardiac hypertrophy, cardiac
failure, cardiac infarction and the like), nephritis, stroke
and the like and metabolic diseases such as diabetes and the
15 like, and use thereof.

Background Art

Angiotensin II causes vasoconstriction via an
angiotensin II receptor on the cell membrane and elevates blood
pressure. Therefore, an angiotensin II receptor antagonist can
20 be an effective therapeutic drug for circulatory diseases such
as hypertension and the like.

As a preferable chemical structure to express strong
angiotensin II antagonistic activity, a structure having an
acidic group such as a tetrazolyl group, a carboxyl group and
25 the like on a biphenyl side chain is known, and, as a
pharmaceutical compound having such structural characteristics,
losartan, candesartan cilexetil, olmesartan medoxomil and the
like have been clinically used (Ruth R. Wexler et al., Journal
of Medicinal Chemistry, vol. 39, p. 625 (1996), JP-A-4-364171,
30 JP-A-5-78328 and the like). JP-A-5-271228 describes that a
compound wherein an acidic group on a biphenyl side chain is 5-
oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group exhibits a long
lasting and strong angiotensin II antagonistic activity and
hypotensive action by oral administration. In addition,

WO03/047573 describes that, of the benzimidazole derivatives described in JP-A-5-271228, a particular compound (2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid : compound A) has
5 an insulin sensitizing activity in addition to an angiotensin II antagonistic activity.

As one of the means for enhancing practical use of a pharmaceutical agent, conversion of a compound having a certain pharmacological activity to a prodrug is known. For example,
10 as a prodrug of carboxylic acid, alkylcarbonyloxymethyl ester, 1-alkylcarbonyloxyethyl ester, alkyloxycarbonyloxymethyl ester, 1-alkyloxycarbonyloxyethyl ester and (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester have been widely used for a compound that shows insufficient expression of activity by oral
15 administration in the development of pharmaceutical products to the present. In addition, Farnesol ester, which is a liposoluble substance of indomethacin, and ethyl ester as an ACE inhibitor are known to afford sustained activity and the like.

20 As esters of compound A, methyl ester (compound B), 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl ester (compound C) and acetoxymethyl ester (compound D) are specifically described in JP-A-5-271228.

The present invention aims at providing a novel compound
25 superior as an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases such as hypertension and the like and metabolic diseases such as diabetes and the like.

Disclosure of the Invention

The present inventors have conducted intensive studies
30 to find a new compound which is more potent and superior in the duration of action by oral administration, thereby to provide a pharmaceutical agent clinically more useful as an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases such as hypertension and the like and metabolic diseases such as

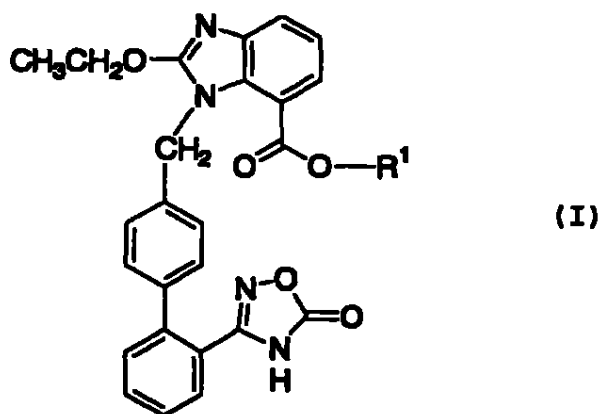
26
27

diabetes and the like.

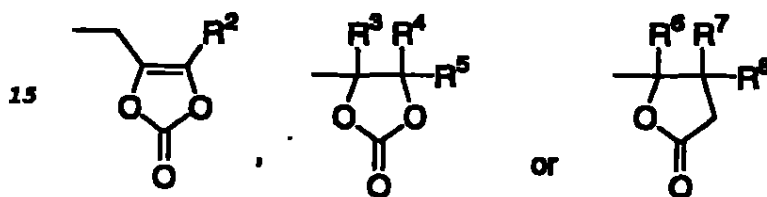
As a result, they have found that a prodrug compound having a particular structure, which is converted to compound A in the living body, is superior in safety and has extremely superior properties as a pharmaceutical agent, as evidenced by an unexpectedly strong and long lasting hypotensive action, possible stable control of blood pressure for a long time and the like, and completed the present invention.

Accordingly, the present invention relates to

(1) a compound represented by the formula (I)



wherein R^1 is a group represented by the formula

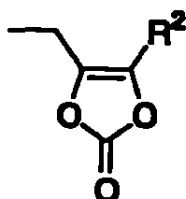


wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are each independently a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, or a salt thereof;

(2) the compound of the aforementioned (1), which is a salt;

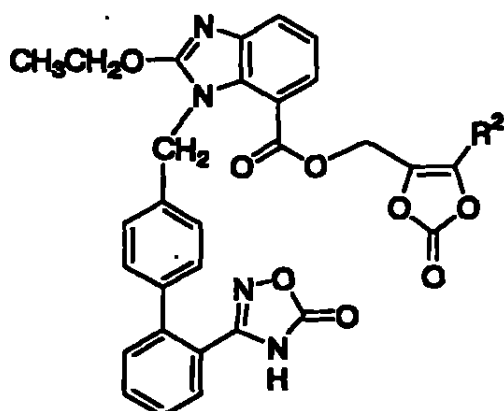
(3) the compound of the aforementioned (1), wherein R^1 is a

group represented by the formula



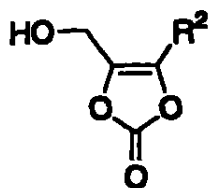
wherein R^2 is as defined above;

- (4) a compound selected from the group consisting of
 (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-
 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-
 benzimidazole-7-carboxylate,
 2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-
 1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-
 carboxylate,
 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-
 dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-
 benzimidazole-7-carboxylate and
 5-oxotetrahydro-2-furanyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-
 1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-
 carboxylate, or a salt thereof;
 (5) (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-
 oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-
 benzimidazole-7-carboxylate potassium salt;
 (6) a process for producing a compound represented by the
 formula



wherein R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, or a salt thereof, which comprises reacting a reactive derivative of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-

4-yl)methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof with a compound represented by the formula



wherein R² is as defined above, or a salt thereof;

- 5 (7) a medicament comprising the compound of the aforementioned (1);
- (8) the medicament of the aforementioned (7), which is an angiotensin II antagonist;
- (9) the medicament of the aforementioned (7), which is an
- 10 insulin sensitizer;
- (10) the medicament of the aforementioned (7), which is an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases;
- (11) a medicament comprising the compound of the aforementioned (1) in combination with a calcium antagonist or a diuretic
- 15 agent;
- (12) the medicament of the aforementioned (11), which is an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases;
- (13) a method for antagonizing angiotensin II in a mammal, which comprises administering an effective amount of the
- 20 compound of the aforementioned (1) to said mammal;
- (14) a method for improving insulin resistance in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound of the aforementioned (1) to said mammal;
- (15) a method for preventing or treating of circulatory
- 25 diseases in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound of the aforementioned (1) to said mammal;
- (16) a method for preventing or treating of circulatory diseases in a mammal, which comprises administering an
- 30 effective amount of the compound of the aforementioned (1) in combination with a calcium antagonist or a diuretic agent to

said mammal;

(17) use of the compound of the aforementioned (1) for manufacture of an angiotensin II antagonist;

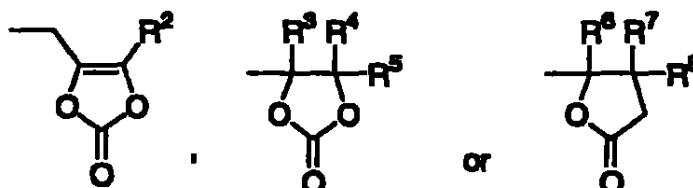
(18) use of the compound of the aforementioned (1) for
5 manufacture of an insulin sensitizer;

(19) use of the compound of the aforementioned (1) for manufacture of an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases;

(20) use of the compound of the aforementioned (1) in
10 combination with a calcium antagonist or a diuretic agent for manufacture of an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases;
and the like.

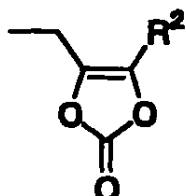
Disclosure of the Invention

15 In the aforementioned formula, R¹ is a group represented by



wherein R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are each independently a
20 hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl, and as the C₁₋₆ alkyl, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylpropyl and the like can be mentioned.

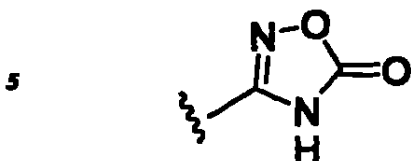
25 For R¹, a group represented by the formula



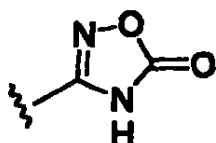
wherein R² is as defined above, is preferable and for R²,

methyl is preferable.

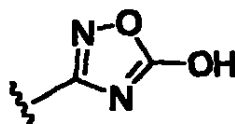
In the aforementioned formula, the group represented by the formula



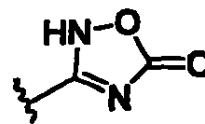
(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group) includes three tautomers (a', b' and c') represented by the formulas



a'



b'



c'

10 and a 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group encompasses all of the above-mentioned a', b' and c'.

As a compound represented by the formula (I) of the present invention,

15 (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate,

2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate,

20 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate,

5-oxotetrahydro-2-furanyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-

25 carboxylate and the like are preferably used. Among them, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-

benzimidazole-7-carboxylate is particularly preferably used.

The salt of a compound represented by the formula (I) may be any as long as it is a pharmacologically acceptable salt. As such salt, salts of a compound represented by the
5 formula (I) with an inorganic base (e.g., alkali metals such as sodium, potassium and the like; alkaline earth metals such as calcium, magnesium and the like; etc.), an organic base (e.g., organic amines such as
tromethamine[tris(hydroxymethyl)methylamine], ethanolamine,
10 trimethylamine, triethylamine, t-butylamine, pyridine, picoline, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the like; basic amino acids such as arginine, lysine, ornithine and the like; etc.), ammonia and the like, can be mentioned.

15 As a salt of the compound represented by the formula (I), alkali metal salts of the compound represented by the formula (I) are preferable. Of these, a potassium salt is particularly preferable.

The compound represented by the formula (I) may be
20 labeled with an isotope (e.g., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I and the like) and the like.

As the compound represented by the formula (I) or a salt thereof (hereinafter sometimes to be referred to as compound
(I) or the compound of the present invention), (5-methyl-2-oxo-
25 1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate potassium salt is particularly preferable.

Production methods

Compound (I) can be produced by, for example, a method
30 shown in the following or a method analogous thereto and the like.

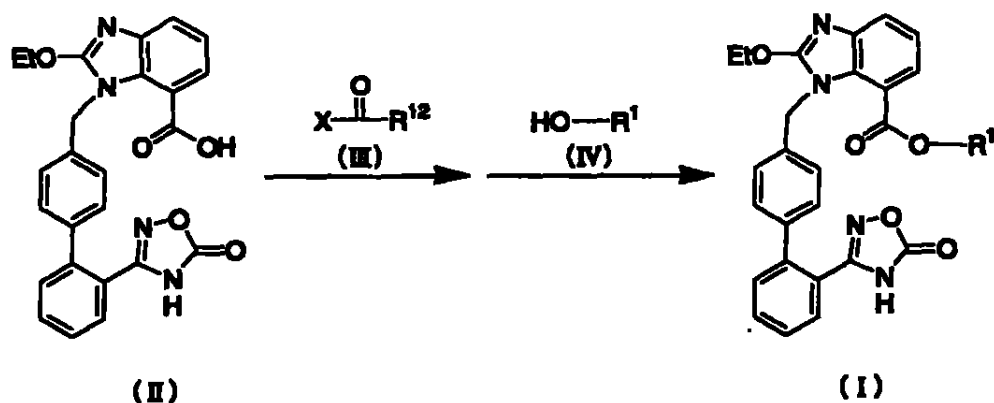
While the yield of compound (I) obtained by the following method may vary depending on the reaction conditions used, compound (I) can be obtained easily at a high purity by a

21
30

conventional means of separation or purification (e.g., recrystallization, column chromatography and the like) from the product by such methods.

Compound (I) can be produced by reacting a reactive derivative (for example, a mixed acid anhydride, an acid halide and the like) of the compound represented by the formula (II) (compound A) or a salt thereof (hereinafter sometimes to be referred to as compound (II)) with a corresponding alcohol (IV) (HO-R¹) or a salt thereof.

10 Method a



wherein X is a halogen atom (chlorine, bromine, iodine etc.), Et is an ethyl, R¹² is an alkyl (e.g., C₁₋₆ alkyl such as methyl, ethyl, propyl, t-butyl and the like), an alkoxy (e.g., C₁₋₆ alkoxy such as methoxy, ethoxy, isobutyloxy and the like) or a phenyl optionally substituted by halogen atom, C₁₋₆ alkyl or nitro group and the like, R¹ is as defined above.

Method a comprises reacting compound (II) with an acylating agent (III) in the presence of a base to give a mixed acid anhydride and reacting the resulting compound with a corresponding alcohol (IV) (HO-R¹) in the presence of a base to allow esterification.

The mixed acid anhydride is produced using about 1 - 3 mol of a base and about 1 - 3 mol of an acylating agent relative to 1 mol of compound (II) in a solvent. Subsequently, the corresponding alcohol is added to allow reaction, or after

once filtering off the salt (salt of the base with H-X),
concentrating the filtrate, diluting the residue with a solvent
and adding the corresponding alcohol and a base to allow
reaction to perform esterification.

5 As the base, triethylamine, diisopropylethylamine, DBU,
4-dimethylaminopyridine, sodium hydride, potassium t-butoxide,
potassium carbonate and sodium carbonate and the like can be
used.

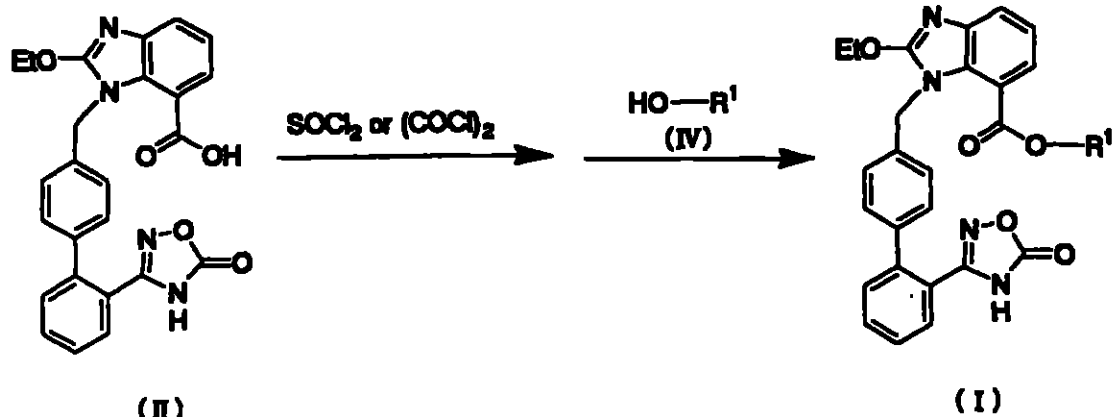
10 As the acylating agent, pivaloyl chloride, ethyl
chlorocarbonate, isobutyl chlorocarbonate, or 2,4,6-
trichlorobenzoyl chloride, 2,6-dichlorobenzoyl chloride, 2,4,6-
tribromobenzoyl chloride, 2,3,6-trimethyl-4,5-dinitrobenzoyl
chloride and the like described in Bulletin of the Chemical
Society of Japan, vol. 52, 1989-1993 page (1979) are used.

15 As the solvent, generally, dichloromethane, chloroform,
1,2-dichloroethane, ethyl acetate, tetrahydrofuran, toluene,
acetonitrile, acetone, ethyl methyl ketone, dioxane,
dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide and
the like can be used.

20 While the reaction conditions for producing a mixed acid
anhydride vary depending on the combination of the base,
acylating agent and solvent to be used, the reaction is
generally preferably carried out at about -30°C to room
temperature for about 1 - 10 hrs. While the reaction
25 conditions for the esterification vary depending on the
combination of the mixed acid anhydride produced and a solvent,
the reaction is generally preferably carried out at about -30°C
to the solvent refluxing temperature for about 1 - 10 hrs.

Method b

30



wherein R^1 is as defined above.

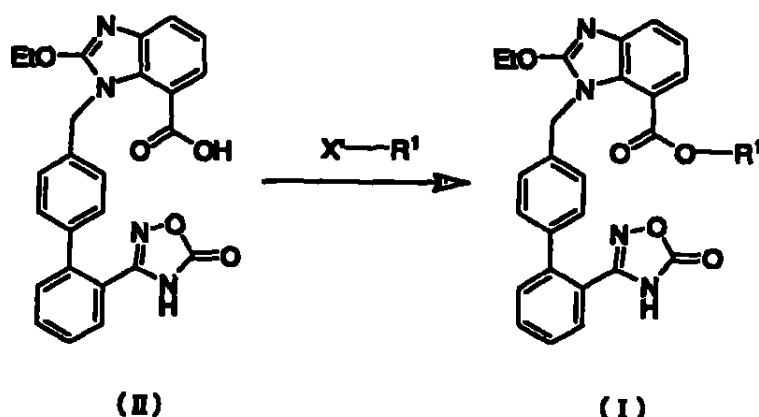
Method b comprises reacting a compound represented by the formula (II) or a salt thereof with thionyl chloride or oxalyl chloride in the presence of a catalyst such as DMF and the like to give an acid chloride, and reacting the acid chloride with a corresponding alcohol (IV) in the presence of a base to allow esterification.

The acid chloride is produced using about 1 - 3 mol of thionyl chloride or oxalyl chloride relative to 1 mol of compound (II) in the presence of a catalytic amount of DMF, in a solvent where necessary. After subsequent concentration, a solvent is added and then the corresponding alcohol ($HO-R^1$) and the base to allow reaction to perform esterification.

As the base, those similar to the bases used in Method a and the like are used.

As the solvent, those similar to the solvents used in Method a and the like are used.

While the reaction conditions for producing an acid chloride vary depending on the solvent to be used, the reaction is generally preferably carried out at about -30°C to the refluxing temperature for about 10 min. to 5 hrs. The reaction conditions for the esterification vary depending on the combination of the acid chloride produced and the solvent, the reaction is generally preferably carried out at about -30°C to the refluxing temperature of the solvent for about 1 to 10 hrs.

Method c

wherein X' is a halogen atom (chlorine, bromine, iodine etc.)
 5 and R^1 is as defined above.

Method c comprises reacting a compound represented by the
 formula (II) or a salt thereof (e.g., salt with alkali metal
 such as sodium, potassium and the like; salt with alkaline
 earth metal such as calcium, magnesium and the like; etc.) with
 10 an alkylating agent ($X'-R^1$) as necessary in the presence of a
 base to allow esterification.

The esterification is carried out using about 1 - 3 mol
 of a base and about 1 - 3 mol of an alkylating agent relative
 to 1 mol of compound (II) in a solvent.

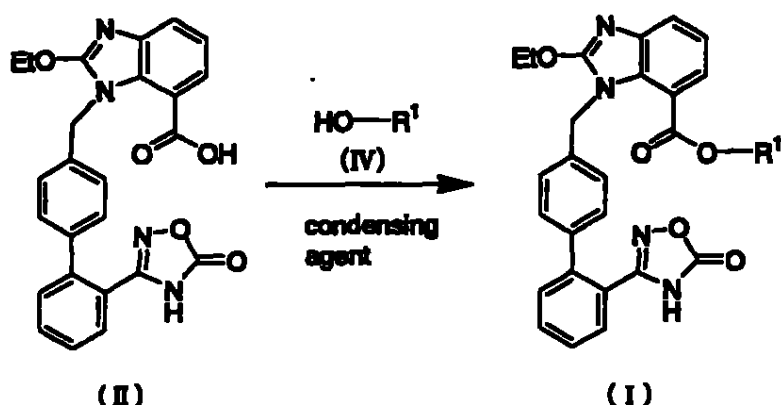
15 As the base, those similar to the bases used in Method a
 and the like are used.

As the solvent, those similar to the solvents used in
 Method a and the like are used.

While the reaction conditions for the esterification vary
 20 depending on the combination of the base, alkylating agent and
 solvent to be used, the reaction is generally preferably
 carried out at about -30°C to the refluxing temperature for
 about 30 min. to 10 hrs.

Method d

25



wherein R^1 is as defined above.

Method d comprises reacting compound (II) with the corresponding alcohol (IV) in the presence of a condensing agent to perform esterification.

The esterification is carried out using about 1 - 3 mol of the condensing agent and about 1 - 3 mol of the corresponding alcohol (IV) relative to 1 mol of compound (II) in a solvent.

As the condensing agent, DCC, WSC, Mitsunobu reagents and the like are used.

As the solvent, those similar to the solvents used in Method a and the like are used.

While the reaction conditions for the esterification vary depending on the combination of the condensing agent and solvent to be used, the reaction is generally preferably carried out at about -30°C to the refluxing temperature for about 30 min. to 24 hrs.

Compound (II) can be produced by the method described in JP-A-5-271228 and the like.

When compound (I) is obtained as a free form, it can be converted to an object salt by a method known per se or a method analogous thereto. Conversely, when it is obtained as a salt, it can be converted to a free form or a different object salt by a method known per se or a method analogous thereto.

When optical isomers of compound (I) exist, such individual optical isomers and a mixture thereof are all

naturally encompassed in the scope of the present invention.

Compound (I) may be a crystal, and may have a form of a single crystal or a form of a mixture of plural crystals. Crystals can be produced by crystallization according to a
5 crystallization method known per se. Compound (I) is preferably a crystal.

Compound (I) may be a solvate (e.g., hydrate etc.) and both solvate and non-solvate (e.g., non-hydrate etc.) are encompassed in the scope of the present invention.

10 The compound of the present invention thus produced shows lower toxicity and is safe (in other words, more superior as a pharmaceutical agent from the aspects of acute toxicity, chronic toxicity, genetic toxicity, reproductive toxicity, cardiac toxicity, drug interaction, carcinogenicity and the
15 like), and rapidly converted to compound A in the living body of an animal, particularly a mammal (e.g., human, monkey, cat, pig, horse, bovine, mouse, rat, guinea pig, dog, rabbit etc.).

Since compound A normalizes the intracellular insulin signal transduction mechanism, which mainly causes insulin
20 resistance, thereby reducing insulin resistance and enhancing insulin action, and has a glucose tolerance improvement action.

Therefore, the compound of the present invention can be used for mammals (e.g., human, monkey, cat, pig, horse, bovine, mouse, rat, guinea pig, dog, rabbit etc.) as an improving agent
25 or an agent for the prophylaxis and/or treatment of the diseases in which insulin resistance is involved. As such diseases, for example, insulin resistance, impaired glucose tolerance; diabetes such as noninsulin dependent diabetes, type II diabetes, type II diabetes associated with insulin
30 resistance, type II diabetes associated with impaired glucose tolerance etc.; various complications such as hyperinsulinemia, hypertension associated with insulin resistance, hypertension associated with impaired glucose tolerance, hypertension associated with diabetes (e.g., type II diabetes etc.),

hypertension occurring in association with hyperinsulinemia, insulin resistance occurring in association with hypertension, impaired glucose tolerance occurring in association with hypertension, diabetes occurring in association with

5 hypertension, hyperinsulinemia occurring in association with hypertension, diabetic complications [e.g., microangiopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cataract, large vessel disease, osteopenia, diabetic hyperosmolar coma, infectious diseases

10 (e.g., respiratory infectious disease, urinary tract infectious disease, digestive infectious disease, infectious disease of dermal soft tissue, infectious disease of inferior limb etc.), diabetic gangrene, dry mouth, lowered sense of hearing, diabetic cerebrovascular disorder, diabetic peripheral

15 hematogenous disorder, diabetic hypertension and the like], diabetic cachexia and the like; and the like can be mentioned. The compound of the present invention can also be used for treating patients of high normal blood pressure with diabetes.

Since compound A has a strong angiotensin II

20 antagonistic activity, the compound of the present invention is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of a disease (or a disease whose onset is promoted) developed by the contraction or growth of blood vessels or organ disorder, which expresses via an angiotensin II receptor, or due to the

25 presence of angiotensin II, or a factor induced by the presence of angiotensin II, in mammals (e.g., human, monkey, cat, pig, horse, bovine, mouse, rat, guinea pig, dog, rabbit etc.).

As such diseases, for example, hypertension, blood pressure circadian rhythm abnormality, heart diseases (e.g.,

30 cardiac hypertrophy, acute heart failure and chronic heart failure including congestive heart failure, cardiac myopathy, angina pectoris, myocarditis, atrial fibrillation, arrhythmia, tachycardia, cardiac infraction etc.), cerebrovascular disorders (e.g., asymptomatic cerebrovascular disorder,

transient cerebral ischemia, apoplexy, cerebrovascular dementia, hypertensive encephalopathy, cerebral infarction etc.), cerebral edema, cerebral circulatory disorder, recurrence and sequela of cerebrovascular disorders (e.g.,
5 neurotic symptom, psychic symptom, subjective symptom, disorder in daily living activities etc.), ischemic peripheral circulation disorder, myocardial ischemia, venous insufficiency, progression of cardiac insufficiency after cardiac infarction, renal diseases (e.g., nephritis,
10 glomerulonephritis, glomerulosclerosis, renal failure, thrombotic vasculopathy, complication of dialysis, organ dysfunction including nephropathy by radiation damage etc.), arteriosclerosis including atherosclerosis (e.g., aneurysm, coronary arteriosclerosis, cerebral arteriosclerosis,
15 peripheral arteriosclerosis etc.), vascular hypertrophy, vascular hypertrophy or obliteration and organ disorders after intervention (e.g., percutaneous transluminal coronary angioplasty, stenting, coronary angiography, intravascular ultrasound, dounce thrombolytic therapy etc.), vascular re-
20 obliteration and restenosis after bypass, polycythemia, hypertension, organ disorder and vascular hypertrophy after transplantation, rejection after transplantation, ocular diseases (e.g., glaucoma, ocular hypertension etc.), thrombosis, multiple organ disorder, endothelial dysfunction,
25 hypertensive tinnitus, other cardiovascular diseases (e.g., deep vein thrombosis, obstructive peripheral circulatory disorder, arteriosclerosis obliterans, obstructive thromboangiitis, ischemic cerebral circulatory disorder, Raynaud's disease, Berger disease etc.), metabolic and/or
30 nutritional disorders (e.g., obesity, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hyperuricacidemia, hyperkalemia, hypernatremia etc.), nerve degeneration diseases (e.g., Alzheimer's disease, Parkinson's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS encephalopathy etc.), central nervous system

disorders (e.g., cerebral hemorrhage, cerebral infarction, their sequela and complications, head injury, spinal injury, cerebral edema, sensory malfunction, sensory functional disorder, autonomic nervous system disorder, autonomic nervous system malfunction, multiple sclerosis etc.), dementia, defects of memory, disorder of consciousness, amnesia, anxiety symptom, catatonic symptom, discomfort mental state, psychopathies (e.g., depression, epilepsy, alcoholism etc.), inflammatory diseases (e.g., arthritis such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid myelitis, periostitis etc.; inflammation after operation and injury; remission of swelling; pharyngitis; cystitis; pneumonia; atopic dermatitis; inflammatory intestinal diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis etc.; meningitis; inflammatory ocular disease; inflammatory pulmonary disease such as pneumonia, pulmonary silicosis, pulmonary sarcoidosis, pulmonary tuberculosis etc.), allergic diseases (e.g., allergic rhinitis, conjunctivitis, gastrointestinal allergy, pollinosis, anaphylaxis etc.), chronic obstructive pulmonary disease, interstitial pneumonia, pneumocystis carinii pneumonia, collagen diseases (e.g., systemic lupus erythematoses, scleroderma, polyarteritis etc.), hepatic diseases (e.g., hepatitis including chronic hepatitis, hepatic cirrhosis etc.), portal hypertension, digestive system disorders (e.g., gastritis, gastric ulcer, gastric cancer, gastric disorder after operation, dyspepsia, esophageal ulcer, pancreatitis, colon polyp, cholelithiasis, hemorrhoidal disease, varices ruptures of esophagus and stomach etc.), blood and/or myelopoietic diseases (e.g., erythrocytosis, vascular purpura, autoimmune hemolytic anemia, disseminated intravascular coagulation syndrome, multiple myelopathy etc.), bone diseases (e.g., fracture, refracture, osteoporosis, osteomalacia, bone Paget's disease, sclerosing myelitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis of the knee and joint tissue dysfunction and the

like caused by diseases similar to these etc.), solid tumor, tumors (e.g., malignant melanoma, malignant lymphoma, cancer of digestive organs (e.g., stomach, intestine etc.) etc.), cancer and cachexia following cancer, metastasis cancer,

5 endocrinopathy (e.g., Addison's disease, Cushing's syndrome, pheochromocytoma, primary aldosteronism etc.), Creutzfeldt-Jakob disease, urinary organ and/or male genital diseases (e.g., cystitis, prostatic hypertrophy, prostatic cancer, sex infectious disease etc.), female disorders (e.g., climacteric

10 disorder, gestosis, endometriosis, hysteromyoma, ovarian disease, breast disease, sex infectious disease etc.), disease relating to environment and occupational factors (e.g., radiation hazard, hazard by ultraviolet, infrared or laser beam, altitude sickness etc.), respiratory diseases (e.g., cold

15 syndrome, pneumonia, asthma, pulmonary hypertension, pulmonary thrombosis and pulmonary embolism etc.), infectious diseases (e.g., viral infectious diseases with cytomegalovirus, influenza virus, herpes virus etc., rickettsiosis, bacterial infectious disease etc.), toxemias (e.g., sepsis, septic shock,

20 endotoxin shock, Gram-negative sepsis, toxic shock syndrome etc.), otorhinolaryngological diseases (e.g., Meniere's syndrome, tinnitus, dysgeusia, vertigo, disequilibrium, dysphagia etc.), skin diseases (e.g., keloid, hemangioma, psoriasis etc.), intradialytic hypotension, myasthenia gravis,

25 systemic diseases such as chronic fatigue syndrome and the like can be mentioned.

Since the compound of the present invention can maintain a constant hypotensive action both day and night, reduction of the dose and frequency is possible as compared to the

30 administration of compound A. In addition, it can effectively suppress particularly problematic increase in the blood pressure before and after rising in patients with hypertension.

In addition, by longer term sustained suppression of the action of angiotensin II, the compound of the present invention

improves disorder or abnormality or suppresses promotion thereof in the biofunction and physiological action, that causes adult disorders and various diseases linked with aging and the like, which in turn leads to the primary and secondary prophylaxis of diseases or clinical conditions caused thereby or suppression of the progression thereof. As the disorder or abnormality in the biofunction and physiological action, for example, disorder or abnormality in automatic controlling capability of cerebral circulation and/or renal circulation, disorder of circulation (e.g., peripheral, cerebral, microcirculation etc.), disorder of blood-brain-barrier, salt susceptibility, abnormal state of coagulation and fibrinolysis system, abnormal state of blood and blood cell components (e.g., accentuation of platelet aggregation activity, erythrocyte deformability, accentuation of leukocyte adhesiveness, rise of blood viscosity etc.), production and function accentuation of growth factor and cytokines (e.g., PDGF, VEGF, FGF, interleukin, TNF- α , MCP-1 etc.), accentuation of proliferation and infiltration of inflammatory cells, accentuation of production of free radical, liposteatosis accentuation, endothelial function disorder, dysfunction of endothelium, cell and organ, edema, cell morphogenesis change of smooth muscle etc. (morphogenesis to proliferation type etc.), production and function accentuation of vasoactive substance and thrombosis inducers (e.g., endothelin, thromboxane A₂ etc.), abnormal constriction of blood vessel etc., metabolic disorder (e.g., serum lipid abnormalities, dysglycemia etc.), abnormal growth of cell etc., angiogenesis (including abnormal vasculogenesis during abnormal capillary reticular formation in adventitial coat of arteriosclerosis) and the like can be mentioned. Of these, the present invention can be used as an agent for the primary and secondary prophylaxis or treatment of organ disorders associated with various diseases (e.g., cerebrovascular disorder and organ

disorder associated therewith, organ disorder associated with cardiovascular disease, organ disorder associated with diabetes, organ disorder after intervention etc.). In particular, since compound A has an activity of inhibiting proteinuria, the compound of the present invention can be used as an agent for protecting kidney. Therefore, the compound of the present invention can be advantageously used when the patients with insulin resistance, impaired glucose tolerance, diabetes or hyperinsulinemia have concurrently developed the above-mentioned diseases or clinical condition.

Since compound A has an activity of inhibiting body weight gain, the compound of the present invention can be used as a body weight gain inhibitor to mammals. Target mammals may be any mammals of which body weight gain is to be avoided. The mammals may have a risk of body weight gain genetically or may be suffering from lifestyle-related diseases such as diabetes, hypertension and/or hyperlipidemia etc. The body weight gain may be caused by excessive feeding or diet without nutrient balance, or may be derived from combination drug, for example, insulin sensitizers having PPAR γ -agonistic activity such as troglitazone, rosiglitazone, englitazone, ciglitazone, pioglitazone etc. and the like. In addition, body weight gain may be preliminary to obesity, or may be body weight gain of obesity patients. Here, obesity is defined that BMI (body mass index; body weight (kg)/[height (m)]²) is at least twenty-five for Japanese (criterion by Japan Society for the Study of Obesity) , or at least thirty for westerner (criterion by WHO).

The new criteria were reported about diabetic criteria in 1999 by the Japan Diabetes Society.

According to this report, diabetes is a condition wherein the fasting blood glucose level (glucose concentration of venous plasma) is not less than 126 mg/dl, the 2-hour value (glucose concentration of venous plasma) of the 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) is not less than 200 mg/dl,

or the casual blood glucose level (glucose concentration of venous plasma) is not less than 200 mg/dl. In addition, a condition which does not fall under the above-mentioned diabetes, and which is not a "condition where the fasting blood
5 glucose level (glucose concentration of venous plasma) is less than 110 mg/dl or the 2-hour value (glucose concentration of venous plasma) of the 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) is less than 140 mg/dl" (normal type), is called a "borderline type".

10 In addition, regarding diagnostic criteria for diabetes, new diagnostic criteria were reported by ADA (The American Diabetes Association) in 1997 and by WHO in 1998.

According to these reports, diabetes is a condition where the fasting blood glucose level (glucose concentration in
15 venous plasma) is not less than 126 mg/dl, and the 2-hour value (glucose concentration in venous plasma) of the 75 g oral glucose tolerance test is not less than 200 mg/dl.

In addition, according to the above reports, impaired glucose tolerance is a condition where the fasting blood
20 glucose level (glucose concentration in venous plasma) is less than 126 mg/dl, and the 2-hour value (glucose concentration in venous plasma) of the 75 g oral glucose tolerance test is not less than 140 mg/dl and less than 200 mg/dl. Furthermore, according to the ADA report, a condition where the fasting
25 blood glucose level (glucose concentration in venous plasma) is not less than 110 mg/dl and less than 126 mg/dl, is called IFG (Impaired Fasting Glucose). On the other hand, according to the WHO report, of the conditions of IFG (Impaired Fasting Glucose), a condition where the 2-hour value (glucose
30 concentration in venous plasma) of the 75 g oral glucose tolerance test is less than 140 mg/dl, is called IFG (Impaired Fasting Glycemia).

The compound of the present invention can be used as an improving agent or an agent for the prophylaxis or treatment of

diabetes, borderline type, impaired glucose tolerance, IFG (Impaired Fasting Glucose) and IFG (Impaired Fasting Glycemia) as defined by the above-mentioned new diagnostic criteria. Furthermore, the compound of the present invention can be also
5 used as a therapeutic agent for hypertension of hypertensive patients showing a level not less than the above-mentioned diagnostic criteria (e.g., fasting blood glucose level of 126 mg/dl). Moreover, the compound of the present invention can be also used to prevent the progression of the borderline type,
10 impaired glucose tolerance, IFG (Impaired Fasting Glucose) or IFG (Impaired Fasting Glycemia) to diabetes.

The compound of the present invention is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome. Because patients with metabolic syndrome have an extreme high
15 incidence of cardiovascular diseases as compared to patients with single lifestyle-related diseases, the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome is quite important to prevent cardiovascular diseases

Criteria for diagnosis of metabolic syndrome are
20 announced by WHO in 1999, and by NCEP in 2001. According to the criterion of WHO, patients with at least two of abdominal obesity, dyslipidemia (high serum triglycerides or low HDL cholesterol), hypertension in addition to hyperinsulinemia or fasting blood glucose are diagnosed as metabolic syndrome
25 (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). According to the criterion of Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education
30 Program, that is an indicator for managing ischemic heart diseases in America, patients with at least three of abdominal obesity, high triglycerides, low HDL cholesterol, hypertension and fasting blood glucose are diagnosed as metabolic syndrome (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of

86
37

the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001) .

The compound of the present invention can be used for treating patients of high blood pressure with metabolic syndrome.

Because compound A has an inflammatory action, the compound of the present invention can be used as an anti-inflammatory agent for preventing or treating inflammatory diseases. Examples of inflammatory diseases include inflammatory diseases due to various diseases such as arthritis (e.g. rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid myelitis, gouty arthritis, synovitis), asthma, allergic diseases, arteriosclerosis including atherosclerosis (aneurysm, coronary sclerosis, cerebral arterial sclerosis, peripheral arterial sclerosis etc.), digestive tract disease such as inflammatory intestine disease (e.g. Crohn's disease, ulcerative colitis), diabetic complication (diabetic nerves disorder, diabetic vascular disorder), atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease, systemic lupus erythematosus, visceral inflammatory disease (nephritic, hepatitis), autoimmune hemolytic anemia, psoriasis, nervous degenerative disease (e.g. Alzheimer's disease, Parkinson's diseases, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS encephalopathy), central nervous disorder (e.g. cerebrovascular disorder such as cerebral hemorrhage and cerebral infarct, head trauma, spinal damage, cerebral edema, multiple sclerosis), meningitis, angina, cardiac infarct, congestive cardiac failure, vascular hypertrophy or occlusion and organ disorder after intervention (transdermal coronary plasty, stent indwelling, coronary endoscope, intravascular ultrasound, intracoronary thrombolysis etc), vascular reocclusion or restenosis after bypass

operation, endothelial functional disorder, other circulatory disease (intermittent claudication, obstructive peripheral circulatory disorder, obstructive arteriosclerosis, obstructive thrombotic angitis, ischemic cerebral circulatory disorder, 5 Leiner's disease, Verger's disease), inflammatory ocular disease, inflammatory pulmonary disease (e.g. chronic pneumonia, silicosis, pulmonary sarcoidosis, pulmonary tuberculosis), endometritis, toxemia (e.g. sepsis, septic shock, endotoxin shock, gram negative sepsis, toxin shock 10 syndrome), cachexia (e.g. cachexia due to infection, carcinomatous cachexia, cachexia due to acquired immunodeficiency syndrome), cancer, Addison's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, virus infection (e.g. infection of virus such as cytomegalovirus, influenza virus, herpes etc.), 15 disseminated intravascular coagulation.

In addition, because compound A has an analgesic action, the compound of the present invention can be also used as an analgesic agent for preventing or treating pain. Examples of pain diseases include acute pain due to inflammation, pain 20 associated with chronic inflammation, pain associated with acute inflammation, pain after operation (pain of incisional, deep pain, organ pain, chronic pain after operation etc.), muscular pain (muscular pain associated with chronic pain disease, shoulder stiffness etc.), arthralgia, toothache, 25 gnathicarthralgia, headache (migraine, catatonic headache, headache associated with fever, headache associated hypertension), organ pain (cardiac pain, angina pain, abdominal pain, renal pain, ureterane pain, bladder pain), pain in obstetrics area (mittelschmerz, dysmenorrheal, labor pain), 30 neuralgia, (disc hernia, nerve root pain, neuralgia after herpes zoster, trigeminal neuralgia), carcinomatous pain, reflex sympathetic atrophy, complex local pain syndrome, and the like. The compound of the present invention is effective in alleviate directly and rapidly various pains such as nervous

pain, carcinomatous pain and inflammatory pain, and exhibits the particularly excellent analgesic effect to patients and pathologies in which a pain sense threshold is lowered.

The compound of the present invention is particularly
5 useful as an analgesic agent for pain associated with chronic inflammation or pain associated with hypertension, or as an agent for preventing or treating inflammatory disease or pain due to (1) arteriosclerosis including atherosclerosis, (2) vascular hypertrophy, occlusion or organ disorder after
10 intervention, (3) reocclusion, restenosis or endothelial functional disorder after bypass operation, (4) intermittent claudication, (5) occlusive peripheral circulatory disorder, (6) occlusive arteriosclerosis.

The compound of the present invention can be used as a
15 safe pharmaceutical agent to mammals (e.g., human, monkey, cat, swine, horse, bovine, mouse, rat, guinea pig, dog, rabbit and the like) in the form of the compound as it is or a pharmaceutical composition after admixing with a pharmacologically acceptable carrier according to a method
20 known per se.

As used herein, as the pharmacologically acceptable carrier, various organic or inorganic carrier substances conventionally used as materials for preparations can be used. For example, excipient, lubricant, binder and disintegrant for
25 solid preparations; solvent, dissolution aids, suspending agent, isotonizing agent and buffer for liquid preparations; and the like can be mentioned. Where necessary, additives for preparation, such as preservative, antioxidant, coloring agent, sweetening agent and the like, can be also used.

30 Preferable examples of excipient include lactose, sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, starch, pregelatinized starch, dextrin, crystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose sodium, gum arabic, pullulan, light silicic anhydride, synthetic aluminum silicate,

magnesium aluminometasilicate and the like.

Preferable examples of lubricant include magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

5 Preferable examples of binder include pregelatinized starch, sucrose, gelatin, gum arabic, methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose sodium, crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, trehalose, dextrin, pullulan, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl
10 cellulose, polyvinylpyrrolidone and the like.

Preferable examples of disintegrant include lactose, sucrose, starch, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose calcium, croscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, light silicic anhydride, low-substituted hydroxypropyl
15 cellulose and the like.

Preferable examples of solvent include water for injection, physiological brine, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, sesame oil, corn oil, olive oil, cottonseed oil and the like.

20 Preferable examples of dissolution aids include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, sodium salicylate, sodium acetate and the like.

25 Preferable examples of suspending agent include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionate, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glycerol monostearate etc.; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol,
30 polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose etc.; polysorbates, polyoxyethylene hydrogenated castor oil and the like.

Preferable examples of isotonizing agent include sodium

chloride, glycerin, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like.

Preferable examples of buffer include buffers such as phosphate, acetate, carbonate, citrate etc., and the like.

5 Preferable examples of preservative include p-oxybenzoate, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Preferable examples of antioxidant include sulfite, ascorbate and the like.

10 Preferable examples of coloring agent include water-soluble edible tar dyes (e.g., food colors such as Food Red Nos. 2 and 3, Food Yellow Nos. 4 and 5, Food Blue Nos. 1 and 2 etc.), water-insoluble Lake dyes (e.g., aluminum salts of the
15 aforementioned water-soluble edible tar dyes etc.), natural colors (e.g., β -carotene, chlorophyll, iron oxide red etc.) and the like.

Preferable examples of sweetening agent include saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia and the like.

20 The dosage form of the pharmaceutical composition includes, for example, oral agents such as tablet, capsule (including soft capsule and microcapsule), granule, powder, syrup, emulsion, suspension, sustained-release preparation and the like, which can be each safely administered orally.

25 The pharmaceutical composition can be prepared by conventional methods in the field of pharmaceutical manufacturing technical field, such as methods described in the Japanese Pharmacopoeia, and the like. Specific production methods for such preparations are hereinafter described in
30 detail.

For example, a tablet is produced by adding, for example, excipients (e.g., lactose, sucrose, starch, D-mannitol etc.), disintegrants (e.g., carboxymethyl cellulose calcium etc.), binders (e.g., pregelatinized starch, gum arabic,

2A
40

carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone etc.), lubricants (e.g., talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000 etc.) and the like, to the active ingredient, compression-shaping, and, where necessary, applying a coating by a method known per se using coating base known per se for the purpose of achieving taste masking, enteric dissolution or sustained release.

The capsule can be made as a hard capsule filled with a powder or granular pharmaceutical agent, or a soft capsule filled with a liquid or suspension liquid. The hard capsule is produced by mixing and/or granulating an active ingredient with, for example, an excipient (e.g., lactose, sucrose, starch, crystalline cellulose, D-mannitol and the like), a disintegrant (low substituted hydroxypropyl cellulose, carmellose calcium, corn starch, croscarmellose sodium and the like), a binder (hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose and the like), a lubricant (magnesium stearate and the like) and the like, and filling the mixture or granule in a capsule formed from the aforementioned gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose and the like. The soft capsule is produced by dissolving or suspending the active ingredient in a base (soybean oil, cottonseed oil, medium chain fatty acid triglyceride, beeswax and the like) and sealing the prepared solution or suspension in a gelatin sheet using, for example, a rotary filling machine and the like.

When compound (I) is a salt and avoidance of contact of compound (I) in the form of a salt with water is preferable, compound (I) is preferably dry-mixed with an excipient and the like to give a hard capsule.

The content of compound (I) in a pharmaceutical composition is generally about 0.01 - about 99.9 wt%, preferably about 0.1 - about 50 wt%, relative to the entire preparation.

The dose of compound (I) is determined in consideration

of age, body weight, general health condition, sex, diet, administration time, administration method, clearance rate, combination of drugs, the level of disease for which the patient is under treatment then, and other factors.

5 While the dose varies depending on the target disease, condition, subject of administration, administration method and the like, for oral administration as a therapeutic agent for essential hypertension in adult, the daily dose of 0.1 - 100 mg is preferably administered in a single dose or in 2 or 3
10 portions.

In addition, because the compound of the present invention is superior in safety, it can be administered for a long period.

The compound of the present invention can be used in
15 combination with pharmaceutical agents such as a therapeutic agent for diabetes, a therapeutic agent for diabetic complications, an anti-hyperlipidemia agent, an anti-arteriosclerotic agent, an anti-hypertensive agent, an anti-obesity agent, a diuretic, an antigout agent, an antithrombotic
20 agent, an anti-inflammatory agent, a chemotherapeutic agent, an immunotherapeutic agent, a therapeutic agent for osteoporosis, an anti-dementia agent, an erectile dysfunction amelioration agent, a therapeutic agent for urinary incontinence/urinary
25 combination drug). On such occasions, the timing of administration of the compound of the present invention and that of the combination drug is not limited, as long as the compound of the present invention and the combination drug are combined. As the mode of such administration, for example, (1)
30 administration of a single preparation obtained by simultaneous formulation of the compound of the present invention and a combination drug, (2) simultaneous administration of two kinds of preparations obtained by separate formulation of the compound of the present invention and a combination drug, by a

40
41

single administration route, (3) time staggered administration of two kinds of preparations obtained by separate formulation of the compound of the present invention and a combination drug, by the same administration route, (4) simultaneous administration of two kinds of preparations obtained by separate formulation of the compound of the present invention and a combination drug, by different administration routes, (5) time staggered administration of two kinds of preparations obtained by separate formulation of the compound of the present invention and a combination drug, by different administration routes, such as administration in the order of the compound of the present invention and then the combination drug, or administration in a reversed order, and the like can be mentioned. The dose of the combination drug can be appropriately determined based on the dose clinically employed. The mixing ratio of the compound of the present invention and the combination drug can be appropriately selected according to the administration subject, administration route, target disease, condition, combination, and other factors. In cases where the administration subject is human, for example, the combination drug may be used in an amount of 0.01 to 100 parts by weight per part by weight of the compound of the present invention.

As the therapeutic agent for diabetes, for example, insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from the bovine or swine pancreas; human insulin preparations synthesized by a genetic engineering technique using *E. coli* or a yeast, and the like), other insulin sensitizers (e.g., pioglitazone hydrochloride, troglitazone, rosiglitazone, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614 etc.), α -glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate etc.), biguanides (e.g., phenformin, metformin, buformin etc.), insulin secretagogues [e.g., sulfonylureas (e.g., tolbutamide,

glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole etc.), repaglinide, senaglinide, nateglinide, mitiglinide or its calcium salt hydrate, GLP-1 etc.], amylin
5 agonists (e.g., pramlintide etc.), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., vanadic acid etc.), dipeptidylpeptidase IV inhibitors (e.g., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 etc.), β 3
agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), gluconeogenesis inhibitors
10 (e.g., glycogen phosphorylase inhibitor, glucose-6-phosphatase inhibitor, glucagon antagonist etc.), SGLT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095 etc.) and the like, can be mentioned.

As the therapeutic agents for diabetic complications,
15 for example, aldose reductase inhibitors (e.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112 etc.), neurotrophic factors (e.g., NGF, NT-3, BDNF etc.), PKC inhibitors (e.g., LY-333531 etc.), AGE
inhibitors (e.g., ALT946, pimagedine, pyratoxathine, N-
20 phenacylthiazolium bromide (ALT766), EXO-226 etc.), active oxygen scavengers (e.g., thiocetic acid etc.), cerebral vasodilators (e.g., tiapride, mexiletine etc.) and the like can be mentioned.

As the anti-hyperlipidemia agents, for example, statin
25 compounds which are cholesterol synthesis inhibitors (e.g., cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin or salts thereof (e.g., sodium salt etc.) etc.), squalene synthetase inhibitors (e.g. TAK-475 etc.) or fibrate compounds having a triglyceride
30 lowering effect (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate etc.) and the like can be mentioned.

As the anti-arteriosclerotic agents, for example, an acyl-Coenzyme A cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitor (e.g. melinamide, CS-505 etc.) and a lipid rich plaque

44
42

regressing agent (e.g. compounds described in WO 02/06264, WO 03/059900 etc.) and the like can be mentioned.

As the antihypertensive agents, for example, angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, 5 delapril etc.), angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, candesartan, losartan, losartan potassium, eprosartan, valsartan, temisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil etc.), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, 10 nicardipine etc.), β -blocker (e.g., metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol etc.), clonidine and the like can be mentioned.

As the anti-obesity agents, for example, central acting anti-obesity agent (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, 15 phentermine, sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex etc.), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat etc.), β 3 agonist (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), anorectic peptides (e.g., leptin, CNTF (ciliary 20 neurotropic factor) etc.), cholecystokinin agonists (e.g., lintitript, FPL-15849 etc.) and the like can be mentioned.

As the diuretics, for example, xanthine derivatives (e.g., theobromine and sodium salicylate, theobromine and calcium salicylate etc.), thiazide preparations (e.g., 25 ethiazide, cyclopenthiazide, trichlormethiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penfluthiazide, poly 5 thiazide, methyclothiazide etc.), anti-aldosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene etc.), carbonic anhydrase 30 inhibitors (e.g., acetazolamide etc.), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide etc.), azosemide, isosorbide, ethacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like can be mentioned.

As the antigout agents, for example, allopurinol,

probenecid, colchicine, benzbromarone, febuxostat, citrate and the like can be mentioned.

As the antithrombotic agents, for example, anticoagulating agent [e.g., heparin sodium, heparin potassium, 5 warfarin potassium (warfarin), activated blood coagulation factor X inhibitor (e.g., compounds described in WO 2004/048363 etc.)], thrombolytic agent [e.g., tPA, urokinase], antiplatelet agent [e.g., aspirin, sulfinpyrazone (anturan), dipyridamole (persantin), ticlopidine (panaldine), cilostazol (pletal), 10 GPIIb/IIIa antagonist (ReoPro), clopidogrel etc.] , and the like can be mentioned.

As the antiinflammatory agents, for example, non-steroidal antiinflammatory agents, such as acetaminophen, fenasetin, ethenzamide, sulpyrine, antipyrine, migrenin, 15 aspirin, mefenamic acid, flufenamic acid, diclofenac sodium, loxoprofen sodium, phenylbutazone, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprozin, flurbiprofen, fenbufen, pranoprofen, floctafenine, epirizol, tiaramide hydrochloride, zaltoprofen, gabexate mesilate, camostat mesilate, ulinastatin, 20 colchicine, probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone, allopurinol, sodium gold thiomalate, sodium hyaluronate, sodium salicylate, morphine hydrochloride, salicylic acid, atropine, scopolamine, morphine, pethidine, levorphanol, ketoprofen, naproxen, oxymorphone and their salts etc., and the like can be 25 mentioned.

As the chemotherapeutic agents, for example, alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, ifosphamide etc.), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-fluorouracil etc.), anticancer antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin etc.), 30 plant-derived anticancer agents (e.g., vincristine, vindesine, taxol etc.), cisplatin, carboplatin, etoposide and the like can be mentioned. Of these, furtulon, neofurtulon etc., which are 5-fluorouracil derivatives, and the like are preferable.

As the immunotherapeutic agents, for example,

microorganism or bacterial components (e.g., muramyl dipeptide derivative, picibanil etc.), polysaccharides having immunostimulant activity (e.g., lenthinan, schizophyllan, krestin etc.), cytokines obtained by genetic engineering techniques (e.g., interferon, interleukin (IL) etc.), colony stimulating factor (e.g., granulocyte-colony stimulating factor, erythropoietin etc.) and the like can be mentioned, with preference given to IL-1, IL-2, IL-12 and the like.

As the therapeutic agents for osteoporosis, for example, alfacalcidol, calcitriol, elcaltonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, pamidronate disodium, alendronate sodium hydrate, incadronate disodium and the like can be mentioned.

As the anti-dementia agents, for example, tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine and the like can be mentioned.

As the erectile dysfunction amelioration agents, for example, apomorphine, sildenafil citrate and the like can be mentioned.

As the therapeutic agent for urinary incontinence/urinary frequency, for example, flavoxate hydrochloride, oxybutynin hydrochloride, propiverine hydrochloride and the like can be mentioned.

Moreover, pharmaceutical agents having a cachexia improving effect acknowledged in animal models and clinical situations, which include cyclooxygenase inhibitors (e.g., indomethacin etc.) [Cancer Research, Vol. 49, 5935-5939 pages, 1989], progesterone derivatives (e.g., megestrol acetate) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, 213-225 pages, 1994], glucocorticoid (e.g., dexamethasone etc.), metoclopramide pharmaceutical agents, tetrahydrocannabinol pharmaceutical agent (publications are the same as the above), fat metabolism improving agent (e.g., eicosapentanoic acid etc.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, pp. 314-318, 1993], growth hormone, IGF-1, and antibodies against TNF- α , LIF, IL-6 and oncostatin

M, which induce cachexia, and the like, can be also used in combination with the pharmaceutical agent of the present invention.

The combination drug preferably includes a diuretic, an
5 insulin preparation, an insulin sensitizer, an α -glucosidase inhibitor, a biguanide agent, an insulin secretagogue (preferably sulfonylurea agent) and the like. Particularly, a diuretic such as hydrochlorothiazide and the like and an
insulin sensitizers such as pioglitazone hydrochloride and the
10 like are preferable.

The above-mentioned combination drug may be a combination of two or more kinds thereof combined at appropriate ratios.

Since the compound of the present invention potentiates
15 hypoglycemic activity of other insulin sensitizers, a combined use of the compound of the present invention and other insulin sensitizers (preferably pioglitazone hydrochloride) markedly enhances a prophylactic and/or therapeutic effect against diseases in which insulin resistance is involved, such as type
20 II diabetes and the like.

The compound of the present invention shows a superior prophylactic or therapeutic effect against circulatory diseases such as hypertension and the like and metabolic diseases such as diabetes and the like.

25 Examples

The present invention is explained in detail by referring to the following Examples, Preparation Examples and Experimental Examples. However, these Examples are mere practical embodiments and do not limit the present invention.
30 The present invention may be modified as long as the scope of the invention is not deviated.

The elution by column chromatography in Examples was performed under observation by TLC (thin-layer chromatography). In the TLC observation, 60F₂₅₄ (Merck) was used as a TLC plate,

43
44

the solvent used as an elution solvent in the column chromatography was used as a developing solvent, and UV detector was used for detection. As silica gel for column, Kieselgel 60 (70-230 mesh) or Kieselgel 60 (230-400 mesh) manufactured by Merck was used. NMR spectrum was measured using tetramethylsilane as an internal or external standard, and the chemical shift is expressed in δ value and the coupling constant is expressed in Hz. The symbols in the Examples mean the following.

- 10 s : singlet
 d. : doublet
 t : triplet
 q : quartet
 dd : double doublet
15 m : multiplet
 J : coupling constant
 THF : tetrahydrofuran
 DMF : dimethylformamide
 DMSO : dimethyl sulfoxide
20 DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene

Example 1

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate

- 25 To a solution of disodium 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate (2.0 g) in DMF (20 mL) was added 4-chloromethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-one (0.99 g) and the mixture was stirred at room temperature for 12 hrs. The reaction
30 mixture was concentrated and the residue was dissolved in chloroform and 1N hydrochloric acid. The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound (0.26 g, 14%) as a

44
45

colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.14 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.87 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 1.4Hz, 7.6Hz)

Example 2

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

To a solution of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (5.0 g) and triethylamine (1.69 mL) in THF (50 mL) was added dropwise 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (1.81 mL) under ice-cooling. After stirring the mixture at room temperature for 12 hrs, insoluble material was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in methylene chloride (50 mL), and 4-hydroxymethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-one (1.72 g) and N,N-dimethylaminopyridine (1.61 g) were added under ice-cooling. After stirring the mixture at room temperature for 4 hrs, the reaction mixture was diluted with chloroform (150 mL), washed with water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, 1N hydrochloric acid and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was crystallized from diisopropyl ether to give crude crystals. The crude crystals were dissolved in ethanol (18 mL) with refluxing. Activated carbon (0.1 g) was added to the solution and the mixture was stirred with refluxing for 30 min. Insoluble material was filtered off and the filtrate was allowed to cool to room temperature. After 12 hrs., the precipitated crystals were collected by filtration and the crystals were washed with ice-cooled ethanol and dried under reduced pressure at room temperature to give the title compound (3.0 g, 50%). 4-Hydroxymethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-one was

synthesized by the method described in Alpegiani, M.; Zarini, F.; Perrone, E. Synthetic Communication, Vol. 22, pp. 1277-1282 (1992).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.37 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.14 (3H, s), 4.58 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.10 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.61-7.73 (3H, m).

Example 3

2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

A solution of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (1.0 g), 4-chloro-1,3-dioxolan-2-one (0.41 g) and triethylamine in DMF was stirred at 90°C for 12 hrs. The reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in chloroform and 1N hydrochloric acid. The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound (0.20 g, 22%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.52-4.65 (3H, m), 4.78 (1H, dd, J = 5.8Hz, 10.1Hz), 5.55 (2H, d, J = 2.6Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.1Hz, 5.6Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.43-7.57 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 1.0Hz, 7.8Hz).

Example 4

4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

The title compound (0.21 g, 11%) was obtained from 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (2.0 g) and 4-chloro-4-methyl-1,3-dioxolan-2-one (1.2 g) according to a

method similar to the method of Example 3. 4-Chloro-4-methyl-1,3-dioxolan-2-one was synthesized according to the method described in JP-A-62-290071.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.81 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 3.6Hz), 4.63 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.57 (2H, d, J = 6.4Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.54-7.69 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.9Hz).

Example 5

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate potassium salt

The compound (0.55 g) obtained in Example 1 or 2 was dissolved in acetone (10 mL) at 50°C. The solution was ice-cooled and a solution of potassium 2-ethylhexanoate (0.17 g) in acetone (2 mL) was added dropwise. The mixture was left standing overnight in a refrigerator, and the precipitated crystals were collected by filtration and dried under reduced pressure at room temperature to give the title compound (0.37 g, 63%). melting point: 196°C (dec.)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.42 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.17 (3H, s), 4.62 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.16-7.27 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.1Hz, 7.9Hz).

Example 6

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate sodium salt

The compound (10 g) obtained in Example 1 or 2 was dissolved in THF (200 mL) at 50°C. The solution was ice-cooled and a solution of sodium 2-ethylhexanoate (2.93 g) in THF (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was concentrated and the residue was washed with diethyl ether and the crystals were collected by filtration. The crystals were dried under reduced pressure at 50°C to give the title compound (8.52 g,

46
47

82%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.16 (3H, s), 4.61 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.19-7.28 (4H, m), 7.29-7.68 (4H, m), 7.76 (1H, m).

Example 7

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate calcium salt adduct with calcium acetate

The compound (1.0 g) obtained in Example 6 was dissolved in acetonitrile (10 mL) at room temperature. A solution of calcium acetate monohydrate (0.26 g) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise to the solution at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight and the precipitated crystals were collected by filtration. The crystals were dried under reduced pressure at 50°C to give the title compound (0.78 g, 56%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.78 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.62 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.11 (1H, s), 5.51 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.18-7.23 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.69-7.74 (1H, m).

Example 8

5-oxotetrahydro-2-furanyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate

To a solution of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (4.0 g) and triethylamine (1.3 mL) in THF (50 mL) was added dropwise 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (1.4 mL) under ice-cooling. After stirring at room temperature for 12 hrs., insoluble material was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in methylene chloride (50 mL) and 5-oxotetrahydro-2-furanyl (0.67 g) and N,N-

dimethylaminopyridine (1.0 g) were added under ice-cooling. After stirring at room temperature for 4 hrs., the reaction mixture was diluted with chloroform (150 mL), washed with water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, 1 N

5 hydrochloric acid and saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound (0.16 g, 3.3%) as a colorless solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.31-2.39
10 (1H, m), 2.45-2.66 (2H, m), 2.67-2.79 (1H, m), 4.63 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.61 (1H, d, J = 18Hz), 5.81 (1H, d, J = 18Hz), 6.71-6.73 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.48-7.59 (3H, m), 7.69-7.80 (2H, m).

Example 9

15 (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

To a solution of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-
20 carboxylic acid (9.0 g) and 4-hydroxymethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-one (3.08 g) in N,N-dimethylacetamide (100 mL) were added p-toluenesulfonyl chloride (4.13 g), N,N-dimethylaminopyridine (0.48 g) and potassium carbonate (3.54 g),
under ice-cooling and the mixture was stirred at about 10°C for
25 3 hrs. After adjusting the pH of the mixture to about 5, the mixture was crystallized by adding water (72 mL) to give crystals as a solvate. The isolated crystals were suspended in a mixture of water (63 mL) and acetone (27 mL) and the suspension was stirred at about 35°C for 2 hrs. After stirring
30 under ice-cooling for 2 hrs, the crystals were collected by filtration and the crystals were washed with water (18 mL) and dried under reduced pressure at 40°C to give the title compound (10.6 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39 (3H, t, J = 6.4Hz), 2.17 (3H,

s), 4.60 (2H, q, J = 6.4Hz), 5.12 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.0Hz), 7.22-7.24 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.64-7.75 (3H, m).

Formulation Examples

5 When the compound of the present invention is used as a therapeutic agent for circulatory diseases such as hypertension, cardiac disease, stroke, nephritis and the like, for example, the following formulation can be used.

 In the following formulation, as the components
10 (additive) other than the active ingredient, those listed in the Japanese Pharmacopoeia, the Japanese Pharmacopoeia quasi drugs or the pharmaceutical product additive standard, and the like can be used.

15 1. Tablet

(1) Compound obtained in Example 1	10 mg
(2) Lactose	35 mg
(3) Corn starch	150 mg
(4) Microcrystalline cellulose	30 mg
20 (5) Magnesium stearate	5 mg

1 tablet

230 mg

(1), (2), (3) and 2/3 of (4) are admixed and granulated. Thereto are added the remaining (4) and (5), and the mixture is
25 compression formed to give tablets.

2. Capsule

(1) Compound obtained in Example 5	10 mg
(2) Lactose	69.5 mg
30 (3) Light silicic anhydride	0.2 mg
(4) Magnesium stearate	0.3 mg

1 capsule

80 mg

(1), (2), (3) and (4) were dry mixed and filled in HPMC

48
49

capsule (No. 3).

3. Tablet

(1) Compound obtained in Example 1	10 mg
5 (2) Amlodipine besilate	5 mg
(3) Lactose	30 mg
(4) Corn starch	150 mg
(5) Microcrystalline cellulose	30 mg
(6) Magnesium stearate	5 mg

10

1 tablet

230 mg

(1), (2), (3), (4) and 2/3 of (5) are admixed and granulated. Thereto are added the remaining (5) and (6), and the mixture is compression formed to give tablets.

15

4. Capsule

(1) Compound obtained in Example 5	10 mg
(2) Amlodipine besilate	5 mg
(3) Lactose	64.5 mg
20 (4) Light silicic anhydride	0.2 mg
(5) Magnesium stearate	0.3 mg

1 capsule

80 mg

(1), (2), (3), (4) and (5) were dry mixed and filled in

25 HPMC capsule (No. 3).

5. Tablet

(1) Compound obtained in Example 1	10 mg
(2) Hydrochlorothiazide	12.5 mg
30 (3) Lactose	22.5 mg
(4) Corn starch	150 mg
(5) Microcrystalline cellulose	30 mg
(6) Magnesium stearate	5 mg

1 tablet

230 mg

(1), (2), (3), (4) and 2/3 of (5) are admixed and granulated. Thereto are added the remaining (5) and (6), and the mixture is compression formed to give tablets.

5

6. Capsule

(1) Compound obtained in Example 5	10 mg
(2) Hydrochlorothiazide	12.5 mg
(3) Lactose	57 mg
10 (4) Light silicic anhydride	0.2 mg
(5) Magnesium stearate	0.3 mg

1 capsule

80 mg

(1), (2), (3), (4) and (5) were dry mixed and filled in
15 HPMC capsule (No. 3).

Experimental Example 1

Inhibitory effects of compounds of the present invention against angiotensin II induced pressor response in rats

20 Male Sprague-Dawley rats (9-11 weeks old, CLEA Japan, Inc.) were anesthetized with pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) and the femoral artery and vein were isolated and cannulated with polyethylene tubes filled with saline containing heparin (200 U/mL). The catheters were subcutaneously inserted to a site in
25 the back of the neck and fixed. After recovery period, the rat was subjected to the experiment. The arterial catheter was connected to a pressure transducer coupled to a blood pressure monitor amplifier (2238, NEC San-ei Instruments) and the pressure was recorded on a recorder (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei
30 Instruments). After establishing angiotensin II (AII, 100 ng/kg, i.v.) induced pressor responses, a test compound at a dose corresponding to an equimolar amount of compound A (2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid) was

49
50

administered. AII was administered 24 hours later and increase in the blood pressure was measured, based on which the inhibition rate from the value before the administration was calculated. All compounds were suspended in 0.5%
5 methylcellulose and orally administered at a volume of 2 mL/kg.

The results are shown in mean±SEM (Table 1). The significance between the group administered with the compound obtained in Example 5 and the other groups was analyzed using
10 Student's t-test (**: p>0.01, *: p>0.05).

Table 1

	24 hrs after administration
Example 5 [0.13 mg/kg, p.o. (n=5)]	32.7±4.6
compound B [0.10 mg/kg, p.o. (n=3)]	0.8±4.9**
compound C [0.14 mg/kg, p.o. (n=5)]	9.3±8.6*
compound D [0.12 mg/kg, p.o. (n=4)]	10.9±5.6*

compound B: methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-
15 benzimidazole-7-carboxylate
compound C: 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate
compound D: acetoxymethyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-
20 1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate

As is clear from the results, the compound of the present invention shows a significantly long lasting and potent
25 pharmacological action by oral administration, as compared with esters described in JP-A-5-271228.

Experimental Example 2

Inhibitory effects of the compounds of the present invention

against angiotensin II induced pressor response in dogs

For the experiment, male beagles (body weight 12.0 - 14.7 kg, KITAYAMA LABES, CO., LTD.) were used. They were anesthetized with sodium pentobarbital (50 mg/kg, i.p.), and a tracheal tube was inserted for management of the airway. The femoral region and the back of the neck were shaved, and a disinfectant (Isodine solution, MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) was applied. The dog was fixed at the dorsal position and the right femoral region was incised. A mirror catheter (5F, MILLER INDUSTRIES) was inserted and placed in the femoral artery and a polyurethane tube in the femoral vein. The catheter and tube were passed through subcutaneously and fixed at the back region. The incised region was sutured thereafter and penicillin G potassium (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., 40000 units) was intramuscularly administered to prevent infection. Beginning from the next day, penicillin G potassium (40000 units) was administered once a day for 3 days. After 3 days for recovery, the dog was subjected to the experiment.

During the experiment, the dog was placed in a small metabolic cage. For measurement, the mirror catheter inserted in the femoral artery was connected to a transducer unit (MILLER INDUSTRIES), and the systemic blood pressure (average blood pressure) was recorded on a recorder (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) through a DC amplifier (N4777, NEC San-ei Instruments) and a blood pressure monitor amplifier (N4441, NEC San-ei Instruments). The polyurethane tube inserted in the femoral vein was fixed outside the cage and used for administration of AII (PEPTIDE INSTITUTE, INC.). The experiment was conducted under fasting and AII (100 ng/kg, i.v.) was administered 3 or 4 times before administration of a test compound to confirm stabilization of the vasopressor response. A dose of the test compound corresponding to an equimolar amount of compound A was suspended in 0.5% methylcellulose and orally administered at a volume of 2 mL/kg.

After drug administration, AII was administered at each time point of measurement and increase in the blood pressure was measured, based on which the inhibition rate from the value before the administration was calculated.

5 The results are shown in mean $\pm$ SEM (Table 2). The significance between the group administered with the compound obtained in Example 5 and the group administered with compound A was analyzed using Student's t-test with Bonferroni correction (**: $p > 0.01$, *: $p > 0.05$).

10

Table 2

	10 hrs after administration	24 hrs after administration
compound A [1 mg/kg, p.o. (n=6)]	27.0 $\pm$ 3.2	19.6 $\pm$ 3.7
Example 2 [1.25 mg/kg, p.o. (n=6)]	35.9 $\pm$ 4.8	28.6 $\pm$ 4.7
Example 5 [1.33 mg/kg, p.o. (n=5)]	55.6 $\pm$ 3.4**	40.3 $\pm$ 5.1*

As is clear from the results, the compound of the present invention shows a long lasting and potent pharmacological action by oral administration.

15

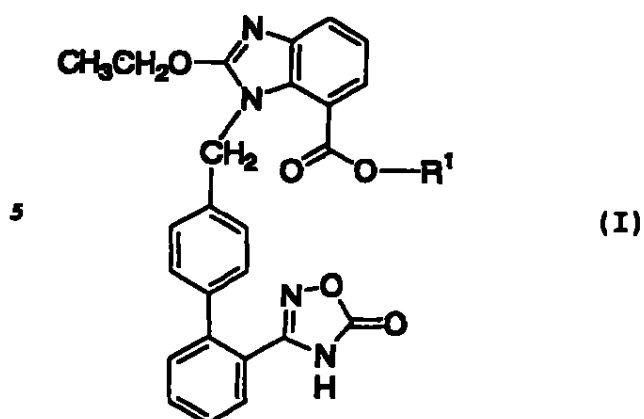
Industrial Applicability

The compound of the present invention is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases such as hypertension and the like and metabolic diseases such
20 as diabetes and the like.

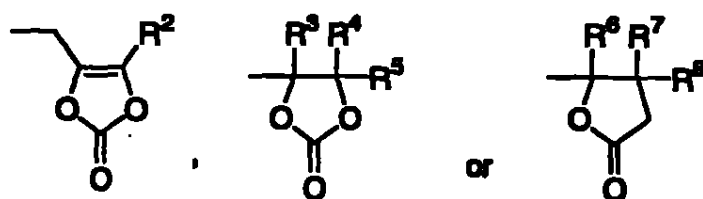
This application is based on a patent application No. 2004-048928 filed in Japan and US patent application SN. 11/031057, the contents of which are hereby incorporated by
25 reference.

CLAIMS

1. A compound represented by the formula (I)



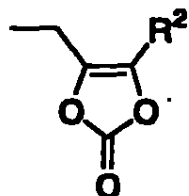
wherein R^1 is a group represented by the formula



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are each independently a
 10 hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, or a salt thereof.

2. The compound of claim 1, which is a salt.

3. The compound of claim 1, wherein R^1 is a group represented
 15 by the formula



wherein R^2 is as defined in claim 1.

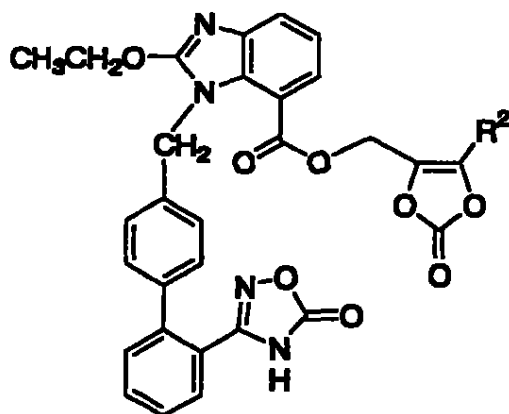
20 4. A compound selected from the group consisting of
 (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-

st
52

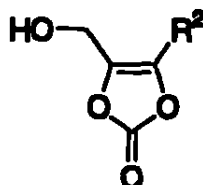
4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylate,
 2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-benzimidazole-7-
 5 carboxylate,
 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate and
 5-oxotetrahydro-2-furanyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-benzimidazole-7-
 10 carboxylate, or a salt thereof.

5. (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate potassium salt.
 15

6. A process for producing a compound represented by the formula



20 wherein R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, or a salt thereof, which comprises reacting a reactive derivative of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof with a compound represented by the formula



wherein R² is as defined above, or a salt thereof.

7. A medicament comprising the compound of claim 1.

5

8. The medicament of claim 7, which is an angiotensin II antagonist.

9. The medicament of claim 7, which is an insulin sensitizer.

10

10. The medicament of claim 7, which is an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases.

11. A medicament comprising the compound of claim 1 in

15 combination with a calcium antagonist or a diuretic agent.

12. The medicament of claim 11, which is an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases.

20 13. A method for antagonizing angiotensin II in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound of claim 1 to said mammal.

14. A method for improving insulin resistance in a mammal,
25 which comprises administering an effective amount of the compound of claim 1 to said mammal.

15. A method for preventing or treating of circulatory diseases in a mammal, which comprises administering an effective amount
30 of the compound of claim 1 to said mammal.

52
53

16. A method for preventing or treating of circulatory diseases in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound of claim 1 in combination with a calcium antagonist or a diuretic agent to said mammal.

5

17. Use of the compound of claim 1 for manufacture of an angiotensin II antagonist.

18. Use of the compound of claim 1 for manufacture of an
10 insulin sensitizer.

19. Use of the compound of claim 1 for manufacture of an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases.

15 20. Use of the compound of claim 1 in combination with a calcium antagonist or a diuretic agent for manufacture of an agent for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases.

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de benzimidazol que posee las propiedades superiores de un agente farmacéutico. Más específicamente, la presente invención se refiere a un profármaco de un derivado de benzimidazol que posee una estructura en particular, el cual ejerce una fuerte y prolongada actividad antagonista de angiotensina II, acción hipotensiva y de sensibilización a la insulina; además resulta de utilidad como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias como hipertensión, enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco y similares), nefritis, apoplejía, y similares y enfermedades metabólicas como diabetes y similares, y al uso del mismo.

Arte Previo

La angiotensina II provoca vasoconstricción a través de un receptor de angiotensina II en la membrana de las células y eleva la presión sanguínea. En consecuencia, un antagonista del receptor de angiotensina II puede constituir una droga de utilidad terapéutica para enfermedades circulatorias como la hipertensión y similares.

Como estructura química preferida para expresar una fuerte actividad antagonista de angiotensina II se conoce una estructura que posee un grupo ácido como un grupo tetrazolilo, un grupo carboxilo y similares en una cadena lateral de bifenilo, mientras que, como compuestos farmacéuticos con tales características estructurales, clínicamente se han utilizado losartan, candesartan cilexetil, olmesartan medoxomil y similares (Ruth R. Wexler et al., Journal of Medicinal Chemistry, tomo 39, p. 625 (1996), JP-A-4-364171, JP-A-5-78328 y similares). JP-A-5-271228 describe que un compuesto en el cual un

grupo ácido en una cadena lateral de bifenilo es 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo exhibe una prolongada y fuerte actividad antagonista de angiotensina II y acción hipotensiva por administración oral. Además, WO03/047573 describe que, entre los derivados de benzimidazol descritos en JP-A-5-271228, un compuesto específico (ácido (2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico: compuesto A) posee actividad de sensibilización a la insulina además de la acción antagonista de angiotensina II.

Como un medio destinado a mejorar el uso práctico de un agente farmacéutico, se conoce la conversión en un profármaco de un compuesto que posea cierta actividad farmacológica. Por ejemplo, en el desarrollo de productos farmacéuticos, en el caso de compuestos que demuestran una insuficiente expresión de actividad al ser administrados por vía oral, como profármacos de ácido carboxílico, se han utilizado en gran medida alquilcarboniloximetil éster, 1-alquilcarboniloxietil éster, alquiloxicarboniloximetil éster, 1-alquiloxi carboniloxietil éster y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il) metil éster. Además, entre otros, Famesol éster, que es una sustancia liposoluble de indometacina, y un éster etílico como un inhibidor ACE son conocidos por lograr una actividad sostenida.

JP-A-5-271228 describe específicamente ésteres del compuesto A, éster metílico (compuesto B), 1-(ciclohexiloxycarbonilo) etil éster (compuesto C) y acetoximetil éster (compuesto D).

La presente invención tiene por objeto proveer un nuevo compuesto de nivel superior como agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades

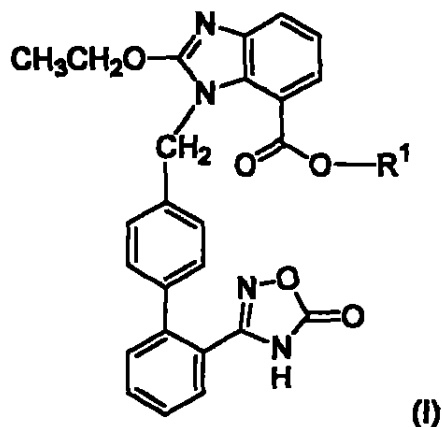
circulatorias como la hipertensión y similares y enfermedades metabólicas como la diabetes y similares.

Revelación de la Invención

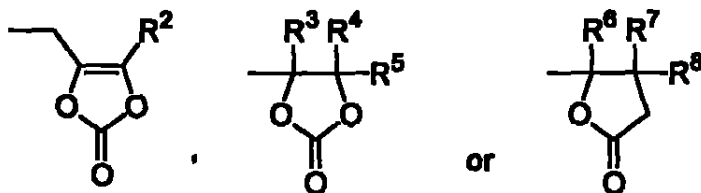
Los inventores de la presente han llevado a cabo intensivos estudios tendientes a descubrir un nuevo compuesto que resulte más potente y efectivo en cuanto a la duración de su acción al ser administrado por vía oral, a través del cual proveer un agente farmacéutico de mayor utilidad desde el punto de vista clínico como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias como hipertensión y similares y enfermedades metabólicas como diabetes y similares.

Como resultado de ello han descubierto que un profármaco de cierta estructura, que se convierte en un compuesto A en el cuerpo, demuestra ser excelentemente seguro y posee propiedades extremadamente superiores como agente farmacéutico, conforme lo evidencia la inesperadamente fuerte y duradera acción hipotensiva, y la estabilización de la presión sanguínea durante un largo período de tiempo, etc., habiendo llevado a la práctica la presente invención.

En consecuencia, la presente invención se refiere a (1) un compuesto representado por la fórmula (I)



en la cual R^1 es un grupo representado por la fórmula

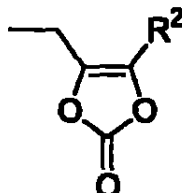


N. del T.: "Or = O"

donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-8} , o una sal del mismo;

(2) el compuesto de (1), el cual es una sal;

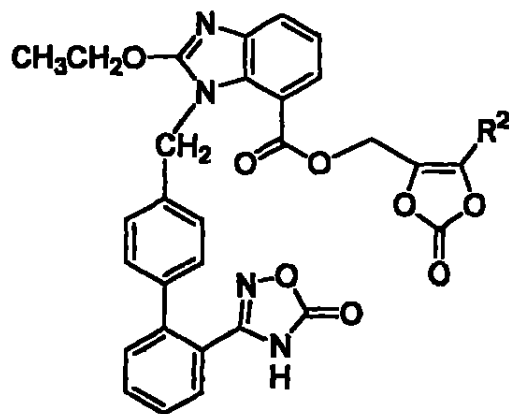
(3) el compuesto de (1), en el cual R^1 es un grupo representado por la fórmula



en la cual R^2 mantiene la definición anterior;

(4) un compuesto seleccionado del grupo integrado por

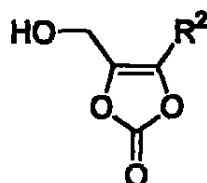
- (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato,
 2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato,
 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato y
 5-oxotetrahidro-2-furanil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato, o una sal del mismo;
 (5) sal de potasio de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato;
 (6) un proceso de preparación de un compuesto representado por la fórmula



en la cual R^2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , o una sal del mismo, que comprende someter a una reacción un derivado reactivo de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula

52
59

- 6 -



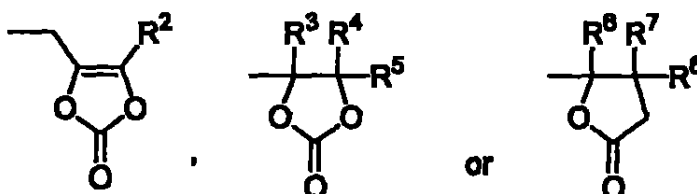
en la cual R^2 mantiene la definición anterior, o una sal del mismo;

- (7) un medicamento que comprende el compuesto de (1);
- (8) el medicamento de (7) el cual es un antagonista de angiotensina II;
- (9) el medicamento de (7), el cual es un sensibilizador de insulina;
- (10) el medicamento de (7), el cual es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias;
- (11) un medicamento que comprende el compuesto de (1) en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurético;
- (12) el medicamento de (11), el cual es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias;
- (13) un método para antagonizar angiotensina II en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) a dicho mamífero;
- (14) un método para mejorar la resistencia de la insulina en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) a dicho mamífero;
- (15) un método para prevenir o tratar enfermedades circulatorias en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) a dicho mamífero;
- (16) un método para prevenir o tratar enfermedades circulatorias en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de

- (1) en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurético a dicho mamífero;
- (17) el uso del compuesto de (1) para la fabricación de un antagonista de angiotensina II;
- (18) el uso del compuesto de (1) para la fabricación de un sensibilizador de Insulina;
- (19) el uso del compuesto de (1) para la fabricación de un agente destinado a la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias;
- (20) el uso del compuesto de (1) en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurético para la fabricación de un agente destinado a la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias;
- y similares.

Descripción Detallada

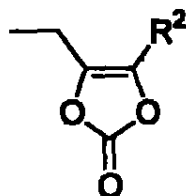
En la fórmula anterior, R^1 es un grupo representado por



en la cual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-8} , como alquilo C_{1-8} es posible mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentulo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilpropilo y similares.

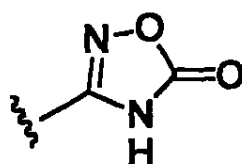
Para R^1 , se prefiere un grupo representado por la fórmula

60
61

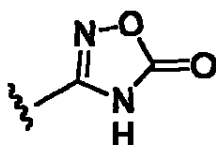


donde R^2 mantiene la definición anterior, en tanto para R^2 se prefiere metilo.

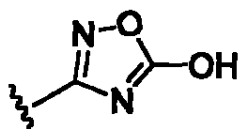
En la fórmula anterior, el grupo representado por la fórmula



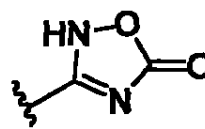
(grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo) incluye tres tautómeros (a', b' y c') representados por las fórmulas



a'



b'



c'

en tanto un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo abarca los antes mencionados a', b' y c'.

Como compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención, preferentemente se emplean

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato,

2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato,

} —

4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato, 5-oxotetrahidro-2-furanil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato, y similares. Entre ellos, se prefiere particularmente (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato.

La sal de un compuesto representado por la fórmula (I) puede ser cualquiera en la medida que resulte farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, es posible mencionar sales de un compuesto representado por la fórmula (I) con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos como sodio, potasio y similares; metales térreos alcalinos como calcio, magnesio y similares; etc.), una base orgánica (por ejemplo, aminas orgánicas como trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], etanolamina, trimetilamina, trietilamina, t-butilamina, piridina, picolina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenziletildiamina y similares; aminoácidos básicos como arginina, lisina, ornitina y similares, etc.), amoníaco y similares.

Como sal del compuesto representado por la fórmula (I), se prefieren las sales de metales alcalinos del compuesto representado por la fórmula (I). Entre éstas, particularmente se prefiere la sal de potasio.

El compuesto representado por la fórmula (I) puede ser marcado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I y similares), y similares.

Como compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo (en adelante en algunos casos denominado compuesto (I) o compuesto de la presente invención) se prefiere particularmente la sal de potasio de (5-metil-2-

oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[(2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato.

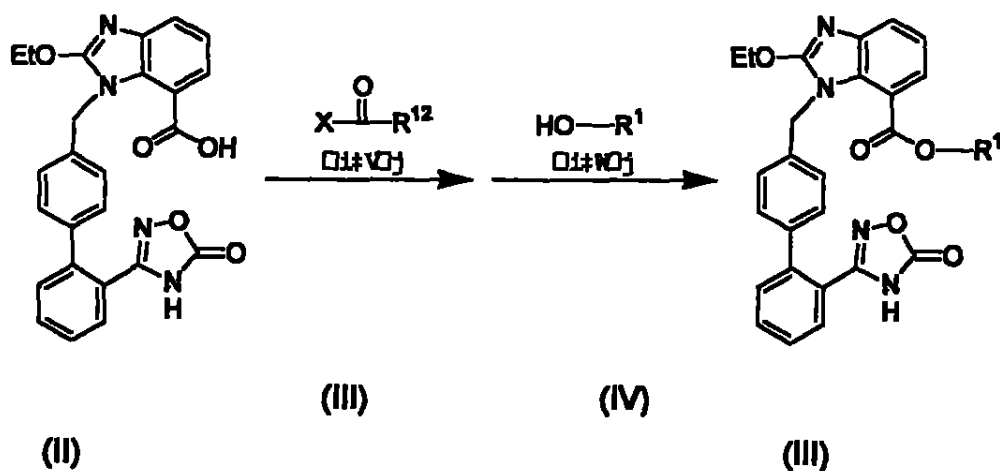
Métodos de Preparación

El compuesto (I) puede ser preparado, por ejemplo, a través del método que sigue o un método análogo al mismo, y similares.

No obstante el rendimiento del compuesto (I) obtenido en el método siguiente puede variar de acuerdo a las condiciones de reacción empleadas, el compuesto (I) puede ser obtenido con facilidad con un alto grado de pureza a través de medios convencionales de separación o purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna y similares) a partir del producto.

El compuesto (I) puede ser preparado sometiendo a una reacción un derivado reactivo (por ejemplo, un anhídrido ácido mixto, un haluro ácido y similares) del compuesto representado por la fórmula (II) (compuesto A) o una sal del mismo (en adelante en algunos casos denominado compuesto (II)) con un alcohol correspondiente (IV) (HO-R^1) o una sal del mismo.

Método A



donde X es un átomo halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.), Et es un etilo, R^{12} es un alquilo (por ejemplo alquilo C_{1-8} como metilo, etilo, propilo, t-butilo, y similares), un alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_{1-8} como metoxi, etoxi, isobutiloxi, y similares) o un fenilo opcionalmente sustituido por un átomo halógeno, alquilo C_{1-8} o un grupo nitro y similares, R^1 mantiene la definición anterior.

El método A comprende someter a una reacción el compuesto (II) con un agente acilante (III) en presencia de una base en orden a obtener un anhídrido ácido mixto y someter a una reacción el compuesto resultante con un alcohol correspondiente (IV) ($HO-R^1$) en presencia de una base para permitir la esterificación.

El anhídrido ácido mixto es preparado usando aproximadamente entre 1 y 3 moles de una base y aproximadamente entre 1 y 3 moles de un agente acilante con relación a 1 mol del compuesto (II) en un solvente. Subsecuentemente, el alcohol correspondiente es incorporado para permitir la reacción, o luego de filtrada la sal (sal de la base con H-X), se concentra el filtrado, se diluye el residuo con un solvente y se agrega el alcohol correspondiente y una base para permitir que la reacción ejecute la esterificación.

Como la base, es posible emplear trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, carbonato de calcio y carbonato de sodio.

Como el agente acilante, se emplean cloruro de pivaloilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo, o 2,4,6-triclorobenzoil cloruro, 2,6-diclorobenzoil cloruro, 2,4,6-tribromobenzoil cloruro, 2,3,6-trimetil-4,5-

64
65:

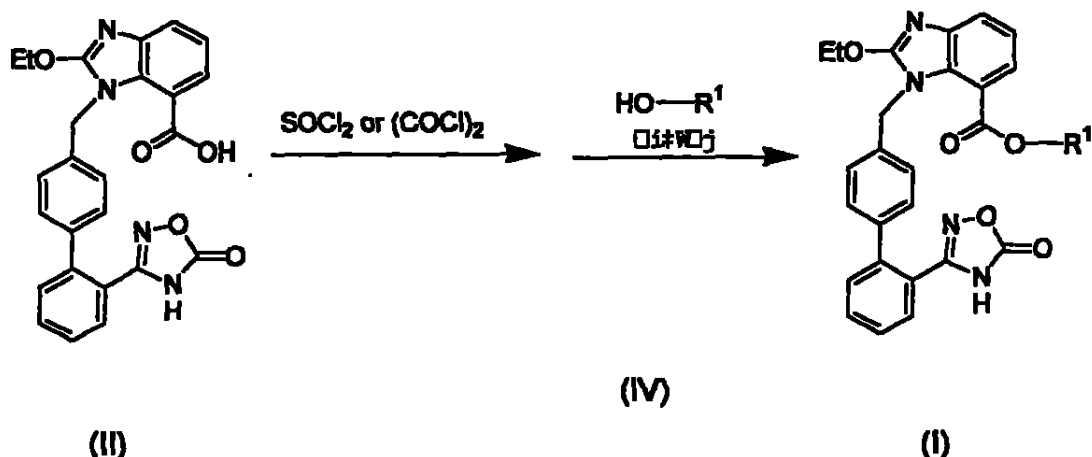
dinitrobenzoil cloruro y similares descritos en el Boletín de la Sociedad Química del Japón, tomo 52, páginas 1989-1993 (1979).

Como el solvente, en general es posible emplear diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etil acetato, tetrahidrofuran, tolueno, acetonitrilo, acetona, etil metil cetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil sulfóxido y similares.

No obstante las condiciones de reacción para la producción de un anhídrido ácido mixto varían de acuerdo a la combinación de la base, el agente acilante y el solvente a emplear, la reacción preferentemente se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre aproximadamente -30°C y la marca ambiente por espacio de aproximadamente entre 1 y 10 horas. No obstante las condiciones de reacción para la esterificación varían de acuerdo a la combinación del anhídrido ácido mixto obtenido y un solvente, la reacción preferentemente se lleva a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre -30°C y la temperatura de reflujo del solvente por espacio de aproximadamente entre 1 y 10 horas.

65
66

Método B



donde R¹ mantiene la definición anterior.

El método B comprende someter a una reacción un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo con cloruro de tionilo o cloruro de oxazolilo en presencia de un catalizador como DMF y similares para obtener un cloruro ácido, y someter el cloruro ácido a una reacción con el correspondiente alcohol (IV) en presencia de una base en orden a permitir la esterificación.

El cloruro ácido es preparado usando aproximadamente entre 1 y 3 moles de cloruro de tionilo o cloruro de oxazolilo con relación a 1 mol del compuesto (II) en presencia de una cantidad catalítica de DMF, en un solvente en la medida de lo necesario. Luego de la subsecuente concentración, se agrega un solvente y luego el alcohol correspondiente (HO-R¹) y la base para permitir que la reacción ejecute la esterificación.

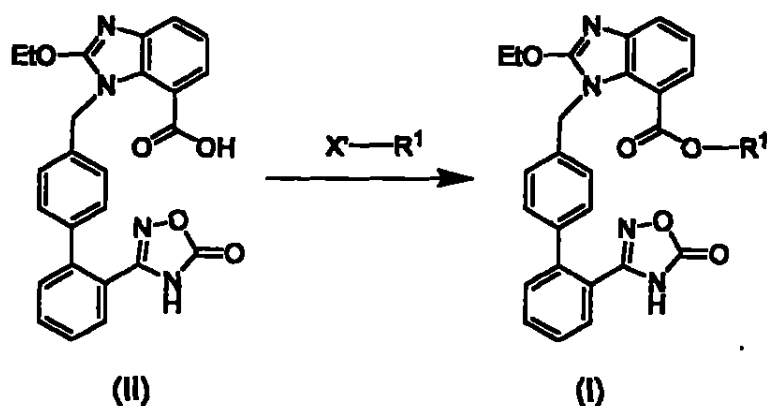
Como la base, es posible emplear aquellas utilizadas en el Método A y similares.

66
67

Como el solvente, es posible emplear aquellos utilizados en el Método A y similares.

No obstante las condiciones de reacción para producir un cloruro ácido varían de acuerdo al solvente a emplear, en general preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre -30°C y la temperatura de reflujo por espacio de aproximadamente entre 10 minutos y 5 horas. Las condiciones de reacción para la esterificación varían de acuerdo a la combinación del cloruro ácido producido y el solvente, la reacción preferentemente se lleva a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre -30°C y la temperatura de reflujo del solvente por espacio de aproximadamente 1 a 10 horas.

Método C



en la cual X' es un átomo halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.) y R^1 mantiene la definición anterior.

El Método C comprende someter a una reacción un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo (por ejemplo, una sal con un metal alcalino como sodio, potasio y similares; una sal con un metal térreo alcalino como calcio, magnesio y similares; etc.) con un agente alquilante (X' -

R') en la medida de lo necesario en presencia de una base para permitir la esterificación.

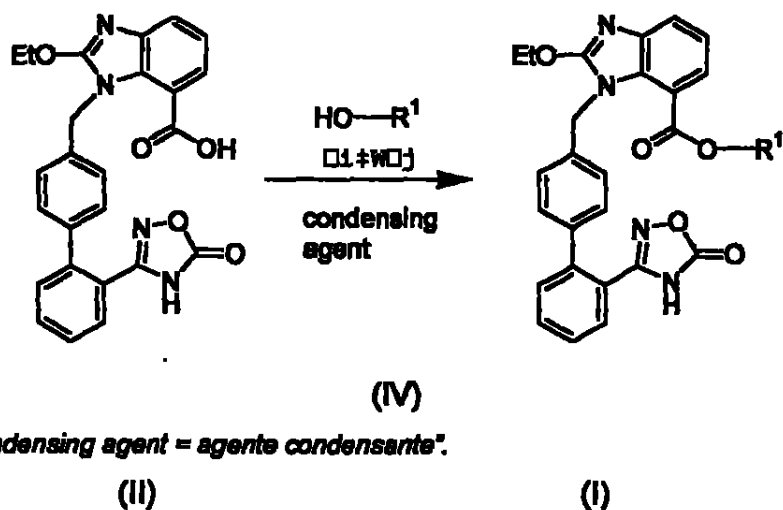
La esterificación se lleva a cabo usando aproximadamente entre 1 y 3 moles de una base y aproximadamente entre 1 y 3 moles de un agente alquilante con relación a 1 mol del compuesto (II) en un solvente.

Como la base, es posible emplear aquellas utilizadas en el Método A y similares.

Como el solvente, es posible emplear aquellos utilizados en el Método A y similares.

No obstante las condiciones de reacción para la esterificación varían de acuerdo a la combinación de la base, agente alquilante y solvente a emplear, la reacción en general y preferentemente se lleva a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre -30°C y la temperatura de reflujo por espacio de aproximadamente entre 30 minutos y 10 horas.

Método D



N. del T. "Condensing agent = agente condensante".

donde R^1 mantiene la definición anterior.

El método D comprende someter a una reacción el compuesto (II) con el alcohol correspondiente (IV) en presencia de un agente condensante en orden a ejecutar la esterificación.

La esterificación se lleva a cabo usando aproximadamente entre 1 y 3 moles del agente condensante y aproximadamente entre 1 y 3 moles del alcohol correspondiente (IV) con relación a 1 mol del compuesto (II) en un solvente.

Como agente condensante se emplean DCC, WSC, reactivos de Mitsunobu y similares.

Como el solvente, es posible emplear aquellos utilizados en el Método A y similares.

No obstante las condiciones de reacción para la esterificación varían de acuerdo a la combinación del agente condensante y el solvente a emplear, en general y preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre -30°C y el punto de reflujo durante aproximadamente entre 30 minutos y 24 horas.

El Compuesto (II) puede ser preparado a través del método descrito en JP-A-5-271228 y similares.

Cuando el compuesto (I) es obtenido como una forma libre, puede ser convertido en una sal a través de un método conocido per se o un análogo al mismo. Recíprocamente, cuando se obtiene como una sal, puede ser convertido en una forma libre u otra sal a través de un método conocido per se o análogo al mismo.

En caso de producirse isómeros ópticos del compuesto (I), éstos y sus mezclas naturalmente caen dentro del alcance de la presente invención.

SA
70

El compuesto (I) puede ser un cristal, y puede adoptar la forma de un cristal simple o una mezcla de múltiples cristales. Los cristales pueden ser preparados por cristalización de acuerdo a un método de cristalización conocido per se. El compuesto (I) preferentemente es un cristal.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) y tanto el solvato como el no-solvato (por ejemplo, no hidrato, etc.) caen dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención así producido demuestra una menor toxicidad y es seguro (en otras palabras, constituye un agente farmacéutico superior considerando los siguientes aspectos, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad cardíaca, interacción con otras drogas, carcinogenicidad, y similares), y rápidamente se convierte en el compuesto A en el organismo viviente de un animal, particularmente un mamífero (por ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, chanchito de la india, perro, conejo, etc.).

Considerando que el compuesto A normaliza el mecanismo de transducción de la señal de insulina intracelular, que fundamentalmente provoca la resistencia a la insulina, se reduce consecuentemente la resistencia a la insulina y se mejora su accionar, y mejora la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser utilizado en mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, chanchito de la india, perro, conejo, etc.) como un agente mejorador o un agente para la profilaxis y/o tratamiento de aquellas enfermedades en las cuales está involucrada la resistencia a la insulina. Como tales enfermedades, es posible mencionar, entre otras, resistencia a la insulina, afectación de la

tolerancia a la glucosa; diabetes como diabetes no insulino dependiente, diabetes tipo II, diabetes tipo II asociada con resistencia a la insulina, diabetes tipo II asociada con la afectación de la tolerancia a la glucosa, etc; distintas complicaciones como hiperinsulinemia, hipertensión asociada con resistencia a la insulina, hipertensión asociada con afectación de la tolerancia a la glucosa, hipertensión asociada con diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensión asociada a una hiperinsulinemia, resistencia a la insulina asociada a una hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa asociada a una hipertensión, diabetes asociada a una hipertensión, hiperinsulinemia asociada a una hipertensión, complicaciones diabéticas (por ejemplo, microangiopatía, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, catarata diabética, enfermedad de los grandes vasos, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedad infecciosa respiratoria, enfermedad infecciosa del tracto urinario, enfermedad infecciosa digestiva, enfermedad infecciosa del tejido blando dérmico, enfermedad infecciosa del miembro inferior, etc), gangrena diabética, sequedad de boca, menor agudeza auditiva, afección cerebrovascular diabética, afección hematogénica periférica diabética, hipertensión diabética, y similares), caquexia diabética y similares. El compuesto de la presente invención también puede ser utilizado para tratar pacientes hipertensos con diabetes.

Dado que el compuesto A ejerce una marcada actividad antagonista de angiotensina II, resulta de utilidad como un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad (o una enfermedad cuyo inicio se estimula) desarrollada por la contracción o crecimiento de los vasos sanguíneos o una disfunción orgánica, que se expresa a través de un receptor de angiotensina II,

o debida a la presencia de angiotensina II, o un factor inducido por la presencia de angiotensina II, en mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, chanchito de la india, perro, conejo, etc.).

Entre tales enfermedades, es posible mencionar, por ejemplo, hipertensión, anomalía del ritmo cardíaco de la presión sanguínea, enfermedades cardíacas (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, angina pectoris, miocarditis, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, infarto cardíaco, etc.), afecciones cerebrovasculares (por ejemplo, afección cerebrovascular asintomática, isquemia cerebral transitoria, apoplejía, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc), edema cerebral, afección circulatoria cerebral, recurrencia y secuelas de afecciones cerebrovasculares (por ejemplo, síntomas neurótico, síntomas psíquicos, síntomas subjetivos, afectación de las actividades cotidianas, etc.), afección de la circulación periférica isquémica, isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, avance de la insuficiencia cardíaca luego de un infarto cardíaco, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, insuficiencia renal, vasculopatía trombótica, complicación de diálisis, disfunción orgánica incluyendo nefropatía derivada de daño por irradiación, etc.), arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, arteriosclerosis periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u obliteración y disfunciones orgánicas luego de una intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, colocación de stents, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, terapia

trombolítica, etc.), reobliteración vascular y restenosis luego de bypass, policitemia, hipertensión, afección orgánica e hipertrofia vascular luego de transplante, rechazo luego de transplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, disfunción orgánica múltiple, disfunción endotelial, tinnitus hipertensivo, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis venosa profunda, enfermedad circulatoria periférica obstructiva, arteriosclerosis obliterada, tromboangiitis obstructiva, enfermedad circulatoria cerebral isquémica, mal de Raynaud, mal de Berger, etc.), enfermedades metabólicas y/o nutricionales (por ejemplo, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hipercalemia, hipernatremia, etc.), enfermedades degenerativas nerviosas (por ejemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA, etc), enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, hemorragia cerebral, infarto cerebral, sus secuelas y complicaciones, daño cerebral, daño en la médula espinal, edema cerebral, disfunciones sensoriales, disfunciones funcionales sensoriales, disfunción del sistema nervioso autónomo, mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo, esclerosis múltiple, etc.), demencia, fallas de memoria, afecciones en la conciencia, amnesia, síntoma de ansiedad, síntoma catatónico, alteración del estado mental, psicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis como artritis reumatoidea, osteoartritis, mielitis reumatoidea, periostitis, etc.; inflamación luego de cirugía y heridas; remisión de la hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades intestinales inflamatorias como mal de Crohn, colitis ulcerante, etc.; meningitis; enfermedad inflamatoria ocular; enfermedad

23
24

pulmonar inflamatoria como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, etc), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía carinni neumocitis, enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, pollarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis, incluso hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión portal, enfermedades del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, afección gástrica luego de una cirugía, dispepsia, úlcera esofageal, pancreatitis, pólipos de colon, colelitiasis, enfermedad hemorroidal, ruptura de várices del esófago, estómago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades de los huesos (por ejemplo, fractura, refractura, osteoporosis, osteomalacia, mal de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoidea, osteoartritis de la rodilla y disfunción del tejido de las articulaciones y similares provocadas por enfermedades similares a éstas, etc.), tumor sólido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de los órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), cáncer y caquexia luego de cáncer, metástasis, endocrinopatías (por ejemplo, mal de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), mal de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades de los órganos urinarios y/o de los genitales masculinos (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer prostático, enfermedad infecciosa sexual, etc.), afecciones femeninas (por ejemplo, afección climatérica, gestosis,

endometriosis, histeromioma, enfermedad ovárica, enfermedad de la mama, enfermedad infecciosa sexual), enfermedad relativa al ambiente y factores ocupacionales (por ejemplo, exposición a las radiaciones, exposición a rayos UV, infrarrojos o láseres, apunamiento, etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, resfrío, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar, y embolismo pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales con citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes, etc., rickettsia, enfermedad infecciosa bacteriana, etc.); toxemias (por ejemplo, sépsis, shock séptico, shock de endotoxinas, sépsis Gram-negativa, síndrome de shock tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, mal de Meniere, tinnitus, disgenesia, vértigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión intradialítica, miastenia gravis, enfermedades sistémicas como síndrome de fatiga crónica.

Dado que el compuesto de la presente invención es capaz de mantener una acción hipotensiva constante tanto de día como de noche, es posible reducir su dosis y frecuencia de administración con relación al compuesto A. Además, puede suprimir con efectividad el aumento particularmente problemático de la presión sanguínea antes y luego de levantarse en el caso de pacientes hipertensos.

Además, a través de la supresión sostenida durante un mayor lapso de la acción de angiotensina II, el compuesto de la presente invención mejora las enfermedades o anomalías o suprime su generación biofuncional y fisiológica, lo cual provoca afecciones y varias enfermedades en adultos asociadas con el envejecimiento, y similares, lo cual a su vez conduce a la

profilaxis primaria y secundaria de enfermedades o condiciones clínicas causadas en consecuencia o a la supresión de su avance. Entre las afecciones o anomalías en la biofunción y acción fisiológica, es posible mencionar, por ejemplo, la afección o anomalía en la capacidad de control automático de la circulación cerebral y/o renal, afecciones en la circulación (por ejemplo, periférica, cerebral, microcirculación, etc.), afección de la barrera sangre-cerebro, susceptibilidad a la sal, estado anormal de coagulación y el sistema de fibrinólisis, estado anormal de la sangre y los componentes celulares de la sangre (por ejemplo, acentuación de la actividad de acumulación de plaquetas, capacidad de deformación de los eritrocitos, acentuación de la adhesión de los leucocitos, aumento de la viscosidad de la sangre, etc.), producción y acentuación de la función de los factores de crecimiento y citoquinas (por ejemplo, PDGF, VEGF, interleuquina, TNF-alfa, MCP-1, etc), acentuación de la proliferación e infiltración de las células inflamatorias, acentuación de la producción de radicales libres, acentuación de la liposteatosis, alteración de la función endotelial, disfunción del endotelio, células y órganos, edema, cambio en la morfogénesis celular de los músculos lisos, etc. (morfogénesis a tipo proliferación, etc.), acentuación de la producción y función de sustancias vasoactivas e inductores de la trombosis (por ejemplo, endotelina, tromboxano A2, etc.), constricción anormal de los vasos sanguíneos, etc., alteración metabólica (por ejemplo, anomalías de los lípidos en suero, disglucemia, etc.), crecimiento anormal de las células, etc., angiogénesis (incluyendo vasculogénesis anormal durante la formación reticular capilar anormal en el recubrimiento adventicial de la arteriosclerosis) y similares. Entre éstas, la presente invención puede ser empleada como un agente para la profilaxis

26
27

primaria y secundaria o tratamiento de alteraciones orgánicas vinculadas con varias enfermedades (por ejemplo, alteraciones cerebrovasculares y orgánicas vinculadas, alteraciones orgánicas asociadas con una enfermedad cardiovascular, alteraciones orgánicas luego de una intervención, etc.). En particular, dado que el compuesto A es capaz de inhibir la proteinuria, es posible emplearlo como un agente para la protección de los riñones. En consecuencia, el compuesto de la presente invención puede ser convenientemente empleado cuando pacientes con resistencia a la insulina, deterioro de la tolerancia a la glucosa, diabetes o hiperinsulinemia han concurrentemente desarrollado las enfermedades o condiciones clínicas antes indicadas.

Considerando que el compuesto A es capaz de inhibir la ganancia de peso del cuerpo, el compuesto de la presente invención puede ser empleado como un inhibidor de aumento de peso en mamíferos. Los mamíferos objeto de este tratamiento pueden ser aquellos en los cuales deba evitarse el aumento de peso. Los mamíferos pueden tener una tendencia genética al aumento de peso o sufrir de enfermedades relacionadas con los hábitos de vida como la diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia, etc. El aumento de peso puede ser causado por una excesiva alimentación o una dieta sin un equilibrio de nutrientes, o estar vinculado a la administración de ciertas drogas, por ejemplo, sensibilizadores a la insulina que poseen actividad agonística de PPARy como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona, etc., y similares. Además, el aumento de peso puede anteceder a la obesidad, o producirse en pacientes obesos. En este caso, la obesidad se define a través de un BMI (Índice de masa corporal; $\text{peso (kg) / (altura (m)}^2\text{)}$) de 25 (criterio de la

Sociedad Japonesa para el Estudio de la Obesidad), o de por lo menos 30 en el caso de la sociedad occidental (criterio de la Organización Mundial de la Salud).

La Sociedad de Diabetes del Japón han reportado nuevos criterios acerca de la diabetes en el año 1999.

De acuerdo a este informe, la diabetes es una condición en la cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en el plasma venoso) no es inferior a 126 mg/dl, en tanto el valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) del ensayo de tolerancia de glucosa oral por 75 g (OGTT 75g) no es inferior a 200 mg/dl, o el nivel de glucosa en sangre casual (concentración de glucosa del plasma venoso) no es inferior a 200 mg/dl. Además, aquella condición que no cae dentro de la clasificación de diabetes mencionada, "en la cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas no es inferior a 100 mg/dl, o el valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) en el ensayo de tolerancia de glucosa oral por 75 g (OGTT 75g) no es inferior a 140 mg/dl" se denomina "tipo fronterizo".

Además, en lo referido a los criterios de diagnóstico de la diabetes, ADA (Asociación Americana de la Diabetes) ha reportado nuevos criterios en 1997 habiendo hecho lo propio la Organización Mundial de la Salud en 1998.

De acuerdo a estos reportes, la diabetes es una condición en la cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) no es inferior a 126 mg/dl, en tanto el valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) del ensayo de tolerancia de glucosa oral por 75 g no es inferior a 200 mg/dl.

78
79

Además, conforme a los reportes antes mencionados, el menoscabo de la tolerancia a la glucosa es una condición en la cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) es inferior a 124 mg/dl, en tanto el valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) del ensayo de tolerancia de glucosa oral por 75 g no es inferior a 140 mg/dl pero inferior a 200 mg/dl. Asimismo, de acuerdo al reporte de ADA, aquella condición en la cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) no es inferior a 110 mg/dl pero inferior a 126 mg/dl es denominada (IFG) deterioro del nivel de glucosa en ayunas. Por otro lado, de acuerdo al informe de la Organización Mundial de la Salud, cuando el valor de 2 horas (concentración de glucosa en plasma venoso) en el ensayo de tolerancia de glucosa oral por 75 g es inferior a 140 mg/dl, se denomina IFG (deterioro de la glicemia en ayunas)

El compuesto de la presente invención puede ser empleado como un agente mejorador o destinado a la profilaxis o tratamiento de la diabetes, la condición tipo fronteriza, IFG (deterioro del nivel de glucosa en ayunas), e IFG (deterioro de la glicemia en ayunas) conforme los nuevos criterios diagnósticos. Además, el compuesto de la presente invención también puede ser empleado como un agente terapéutico para la hipertensión de pacientes hipertensos que no exhiben un nivel inferior a los criterios diagnósticos antes indicados (por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre en ayunas de 126 mg/dl). Por otra parte, el compuesto de la presente invención puede también ser utilizado para evitar el avance de la condición tipo fronteriza y ambas IGF hacia la diabetes.

El compuesto de la presente invención resulta de utilidad como un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico. Dado que los

pacientes con síndrome metabólico poseen una incidencia extremadamente alta de enfermedades cardiovasculares con respecto a los pacientes que padecen enfermedades relacionadas con los hábitos de vida simples, la profilaxis o tratamiento del mismo es de suma importancia en orden a evitar las enfermedades cardiovasculares.

Los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico fueron anunciados por la Organización Mundial de la Salud en 1999 y por NCEP 2001. De acuerdo al criterio de la OMS, los pacientes con por lo menos dos de obesidad abdominal, dislipidemia (elevado contenido de triglicérido en suero o bajo colesterol HDL), hipertensión además de hiperinsulinemia o glucosa en sangre en ayunas padecen síndrome metabólico (OMS: Definición, Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Melitus y sus Complicaciones. Parte I: Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Melitus, OMS, Ginebra, 1999). De acuerdo al criterio del Panel III de Tratamiento en Adultos del Programa Nacional de Educación para el Colesterol, que constituye un indicador para controlar las enfermedades cardíacas isquémicas en Estados Unidos, los pacientes con por lo menos 3 de obesidad abdominal, altos triglicéridos, bajo colesterol HDL, hipertensión y glucosa en sangre en ayunas padecen síndrome metabólico (Programa Nacional de Educación para el Colesterol: Resumen del Tercer Informe del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP) sobre Detección, Evaluación y Tratamiento del Alto Colesterol en Sangre en Adultos (Panel de Tratamiento de Adultos III). The Journal of the American Medical Association, Tomo 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto de la presente invención puede ser utilizado para tratar pacientes hipertensos con síndrome metabólico.

Dado que el compuesto A posee acción antiinflamatoria, el compuesto de la presente invención puede ser empleado como un agente antiinflamatorio destinado a prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen aquellas debidas a varias enfermedades como la artritis (por ejemplo, artritis reumatoidea, osteoartritis, mielitis reumatoidea, artritis gotosa, sinovitis), asma, enfermedades alérgicas, arteriosclerosis incluso aterosclerosis (aneurisma, esclerosis coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), enfermedades del tracto digestivo como enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, mal de Crohn, colitis ulcerante), complicaciones diabéticas (afección nerviosa diabética, afección vascular diabética), dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria visceral (nefritis, hepatitis), anemia hemolítica autoinmune, psoriasis, enfermedades degenerativas nerviosas (por ejemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA), enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, afecciones cerebrovasculares como hemorragia cerebral, infarto cerebral, traumatismo de cráneo, daño en la médula espinal, edema cerebral, esclerosis múltiple), meningitis, angina, infarto cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia vascular u oclusión y afecciones orgánicas luego de una intervención (plasty coronaria transdérmica, colocación de stent, endoscopia coronaria, ultrasonido intravascular, trombolisis intracoronaria, etc.), reoclusión ocular o restenosis luego de un bypass, disfunción endotelial, otras enfermedades circulatorias (claudicación intermitente, afección circulatoria periférica obstructiva, arteriosclerosis obstructiva, angitis trombótica obstructiva, afección

B1
B2

circulatoria cerebral isquémica, mal de Leiner, mal de Verger), enfermedades oculares inflamatorias, enfermedades pulmonares inflamatorias (por ejemplo, neumonía crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar), endometritis, toxemia (por ejemplo, sepsis, shock séptico, shock de endotoxinas, sépsis gram-negativa, síndrome de shock tóxico, etc.), caquexia (por ejemplo, caquexia por infección, caquexia carcinomatosa, caquexia debida al SIDA), cáncer, mal de Addison, mal de Creutzfeldt-Jakob, infecciones virales (por ejemplo, infección por citomegalovirus, virus de la gripe, hepes, etc.), coagulación intravascular diseminada.

Además, dado que el compuesto A posee acción analgésica, el compuesto de la presente invención también puede ser empleado como un agente analgésico en orden a prevenir o tratar el dolor. Los ejemplos de enfermedades dolorosas incluyen dolor agudo por inflamación, dolor asociado con una inflamación crónica, dolor asociado con una inflamación aguda, dolor luego de una cirugía (dolor en la incisión, dolor profundo, dolor orgánico, dolor crónico luego de una cirugía, etc.), dolor muscular (dolor muscular asociado con dolor crónico, rigidez de hombros, etc.), artralgia, dolor de muelas, gnaticartralgia, dolor de cabeza (migraña, dolor de cabeza catatónico, dolor de cabeza asociado con la fiebre, dolor de cabeza asociado con la hipertensión), dolor orgánico (dolor cardíaco, dolor por angina, dolor abdominal, dolor renal, dolor ureterano, dolor de vejiga), dolor en el área obstétrica (mittelshmerz, dismenorrea, dolor por labor), neuralgia, (hernia de disco, dolor en la raíz nerviosa, neuralgia luego de herpes zoster, neuralgia trigeminal), dolor carcinomatoso, atrofia simpática refleja, síndrome de dolor local complejo, y similares. El compuesto de la presente invención resulta efectivo en el alivio

82
83

directo y rápido de varios dolores como el dolor nervioso, dolor carcinomatoso y dolor inflamatorio, y exhibe un efecto analgésico particularmente excelente en pacientes y sobre patologías donde desciende el umbral del sentido del dolor.

El compuesto de la presente invención resulta de particular utilidad como un agente analgésico para el dolor asociado con una inflamación crónica o dolor asociado con la hipertensión, o como un agente para prevenir o tratar una enfermedad inflamatoria o el dolor debido a (1) arteriosclerosis incluso aterosclerosis, (2) hipertrofia vascular, oclusión y disfunción orgánica luego de una intervención, (3) reoclusión, restenosis o desorden funcional endotelial luego de un bypass, (4) claudicación intermitente, (5) afección circulatoria periférica oclusiva, (6) arteriosclerosis oclusiva.

El compuesto de la presente invención puede ser utilizado como un agente farmacéutico seguro en mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, chanchito de la india, perro, conejo, etc.) como tal o en forma de una composición farmacéutica luego de mezclarlo con un portador farmacológicamente aceptable de acuerdo a un método conocido per se.

Conforme a la presente, el portador farmacológicamente aceptable está representado por distintas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionalmente empleadas como ingredientes en las preparaciones. Por ejemplo, es posible mencionar, excipientes, lubricantes, aglomerantes y desintegradores para preparaciones sólidas; solventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes y buffers para preparaciones líquidas; y similares. En la medida de lo necesario también es posible emplear

aditivos, como conservantes, antioxidantes, colorantes, endulzantes y similares.

Los ejemplos preferidos de excipientes incluyen lactosa, sucrosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa sódica, goma arábica, pululan, anhídrido silícico suave, silicato de aluminio sintético, aluminometasilicato de magnesio y similares.

Los ejemplos preferidos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

Los ejemplos preferidos de aglomerantes incluyen almidón pregelatinizado, sucrosa, gelatina, goma arábica, metil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululan, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinil pirrolidona y similares.

Los ejemplos preferidos de desintegrantes incluyen lactosa, sucrosa, almidón, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón sódico, anhídrido silícico suave, hidroxipropil celulosa poco sustituida, y similares.

Los ejemplos preferidos de solventes incluyen agua para inyecciones, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilen glicol, polietilen glicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y similares.

Los ejemplos preferidos de auxiliares de disolución incluyen polietilen glicol, propilen glicol, D-manitol, trehalosa, benzoato bencilico, etanol,

84
85

trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares.

Los ejemplos preferidos de agentes de suspensión incluyen surfactantes tales como estearil trietanol amina, lauril sulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, glicerol monoestearato, etc.; polímeros hidrofílicos como alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etc.; polisorbatos, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado, y similares.

Los ejemplos preferidos de agentes isotonizantes incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares.

Los ejemplos preferidos de buffers incluyen fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc., y similares.

Los ejemplos preferidos de conservantes incluyen p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos preferidos de antioxidantes incluyen sulfito, ascorbato y similares.

Los ejemplos preferidos de agentes colorantes incluyen colorantes a base de alquitrán comestibles solubles en agua (por ejemplo, colorantes para alimentos como Rojos Nros. 2 y 3, Amarillo Nros. 4 y 5, Azul Nros. 1 y 2, etc), colorantes a base de laca insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los colorantes a base de alquitrán comestibles solubles en agua), colores naturales (por ejemplo, beta-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo, etc.) y similares.

Los ejemplos preferidos de agentes endulzantes incluyen sacarina sódica, glicirrizinato de di-potasio, aspartamo, stevia y similares.

La forma de dosificación de la composición farmacéutica incluye, por ejemplo, agentes orales como tableta, cápsula (incluyendo una cápsula blanda y microcápsula), gránulo, polvo, jarabe, emulsión, suspensión, preparación de liberación prolongada y similares, que pueden ser administradas con seguridad por vía oral.

La composición farmacéutica puede ser preparada a través de métodos convencionales en el campo de la técnica farmacéutica, tales como los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa, y similares. En adelante se describen métodos específicos de preparación para tales preparaciones.

Por ejemplo, una tableta se produce agregando, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, lactosa, sucrosa, almidón, D-manitol, etc.), desintegrantes (por ejemplo, carboximetil celulosa cálcica, etc.), aglomerantes (por ejemplo, almidón pregelatinizado, goma arábica, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinil pirrolidona, etc.), lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilen glicol 6000, etc.), y similares, al ingrediente activo, se moldea por compresión, y en su caso, se aplica un recubrimiento a través de un método conocido por se usando una base de recubrimiento conocida por se al efecto de lograr el enmascaramiento de sabor, disolución entérica o liberación sostenida.

La cápsula puede prepararse como una cápsula dura rellena con un polvo o agente farmacéutico granular, o como una cápsula blanda rellena de un líquido o líquido en suspensión. La cápsula dura se produce mezclando y/o granulando un ingrediente activo con, por ejemplo, un excipiente (por ejemplo,

lactosa, sucrosa, almidón, celulosa cristalina, D-manitol, y similares), un desintegrante (hidroxipropil celulosa poco sustituida, carmelosa cálcica, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, y similares), un aglomerante (hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulosa y similares), un lubricante (estearato de magnesio y similares) y similares, e incorporando la mezcla o gránulo a una cápsula hecha de gelatina, hidroxipropil metil celulosa y similares. La cápsula blanda se prepara disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en una base (aceite de soja, aceite de semilla de algodón, triglicérido de ácido graso de cadena intermedia, cera de abejas, y similares) y sellando la solución o suspensión preparada en una lámina de gelatina usando, por ejemplo, una máquina de rellenar rotativa y similares.

Cuando el compuesto (I) es una sal y se prefiere evitar el contacto del compuesto (I) en forma de sal con el agua, preferentemente se lo mezcla en seco con un excipiente y similar para obtener la cápsula dura.

El contenido de compuesto (I) en una composición farmacéutica en general oscila aproximadamente entre 0.01 y 99.9% en peso, preferentemente aproximadamente entre 0.1 y 50% en peso, con relación a toda la preparación.

La dosis del compuesto (I) se determina considerando la edad, peso, estado de salud general, sexo, dieta, momento de administración, método de administración, tasa de clearance, combinación de fármacos, nivel de la enfermedad a tratar en el paciente, y demás factores.

No obstante la dosis varía de acuerdo a la enfermedad, la condición, el sujeto de administración, el método de administración y similares, en el caso de administración oral como agente terapéutico para la hipertensión esencial en

adultos, la dosis diaria de entre 0.1 y 100 mg preferentemente se administra en una sola toma o en dos o tres tomas.

Además, considerando que el compuesto de la presente invención es altamente seguro, puede ser administrado durante un prolongado período de tiempo.

El compuesto de la presente invención puede ser utilizado en combinación con agentes farmacéuticos como un agente farmacéutico para la diabetes, complicaciones diabéticas, anti-hiperlipidémico, anti-arteriosclerótico, anti-hipertensivo, anti-obesidad, diurético, anti-gota, antitrombótico, antiinflamatorio, quimioterapéutico, inmunoterapéutico, un agente terapéutico para la osteoporosis, anti-demencia, un agente para mejorar la disfunción eréctil, un agente terapéutico para la incontinencia urinaria y frecuencia urinaria, y similares (en adelante droga de combinación), En tales ocasiones, el momento de administración del compuesto de la presente invención y la droga de combinación no está limitado en la medida en que ambos se combinen. Como modo de administración es posible mencionar, entre otros, por ejemplo (1) administración de una preparación simple obtenida por la formulación simultánea del compuesto de la presente invención y una droga de combinación, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas a través de la formulación separada del compuesto de la presente invención y una droga de combinación, a través de una única vía de administración, (3) administración escalonada en el tiempo de dos clases de preparaciones obtenidas a través de la formulación separada del compuesto de la presente invención y una droga de combinación, mediante la misma vía de administración, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones

88
89

obtenidas mediante la formulación separada del compuesto de la presente invención y una droga de combinación, a través de distintas vías de administración, (5) administración escalonada en el tiempo de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación separada del compuesto de la presente invención y una droga de combinación, a través de distintas vías de administración, por ejemplo administración del compuesto de la presente invención y luego la droga de combinación, o administración en el orden inverso, y similares. La dosis de la droga de administración puede ser adecuadamente determinada basándose en la dosis clínicamente empleada. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y la droga de combinación puede ser adecuadamente seleccionada de acuerdo al sujeto a tratar, la vía de administración, la enfermedad, condición, combinación y demás factores. En caso que el sujeto a administrar sea un ser humano, por ejemplo, la droga de combinación puede ser utilizada en una cantidad que oscile entre 0.01 y 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

Como agente terapéutico para la diabetes, es posible mencionar, por ejemplo, preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovinos o cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante una técnica de ingeniería genética usando E. coli o una levadura, y similares), otros sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona clorhidrato, troglitazona, rosiglitazona, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, etc.), inhibidores de alfa glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalto, etc.), biguanidos (por ejemplo, fenformin, metformin, buformin, etc.), secretadores de insulina (por

ejemplo, sulfonilúreas (por ejemplo, tolbutamida, glibendámda, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol, etc.), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, o su sal de calcio hidrato, GLP-1, etc.), agonistas de amirina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 etc.), agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), inhibidores de la glucogénesis (por ejemplo, Inhibidor de fosforilasa glicógeno, inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagon, etc.), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095 etc.) y similares.

Como agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas es posible mencionar, por ejemplo, inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112 etc.), factores neurotrópicos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF etc.), inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-333531 etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxatina, N-fenaciltiazolio bromuro (ALT766), EXO-226 etc.), purificadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletina etc.), y similares.

Como agentes anti-hiperlipidemia es posible mencionar, por ejemplo, compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin o sales de los mismos (por ejemplo sal de sodio, etc.) etc.), inhibidores de escualeno sintetasa (por ejemplo, TAK-475 etc.) o

20
a1

compuestos fibrados que ejercen la acción de hacer disminuir los triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato etc.) y similares.

Como agentes anti-arterioescleróticos, es posible mencionar, por ejemplo, un inhibidor de acil-Coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) (por ejemplo, melinamida, CS-505, etc.) y un agente de regresión de placa rica en lípidos (por ejemplo, los compuestos descritos en WO 02/06264, WO 03/059900 etc.) y similares.

Como agentes antihipertensivos es posible mencionar, por ejemplo, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetil, candesartan, losartan, losartan potasio, eprosartan, valsartan, temisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina etc.), β -bloqueador (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol etc.), clonidina, y similares.

Como agentes anti-obesidad, por ejemplo, es posible mencionar un agente anti-obesidad de acción central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex etc.), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat etc.), agonista de $\beta 3$ (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), péptidos anorécticos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar) etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, linitript, FPL-15849 etc.) y similares.

2A
92

Como diuréticos, es posible mencionar, por ejemplo, derivados de xantina (por ejemplo, teobromo y salicilato de sodio, teobromo y salicilato de calcio, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, perflutiazida, poli 5 tiazida, meticlotiazida etc.), preparaciones anti-aldosterona (por ejemplo, spironolactona, triamtereno etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida etc.), preparaciones de clorobenzensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.

Como agentes anti-gota es posible mencionar, por ejemplo, alopurinil, probenecid, colquicina, benzbromarona, febuxostat, citrato y similares.

Como agentes antitrombóticos es posible mencionar, por ejemplo, un agente anticoagulante [por ejemplo, heparina sódica, heparina potasio, warfarin potasio (warfarin), inhibidor del factor X de coagulación sanguínea (por ejemplo, los compuestos descritos en WO 2004/048363 etc.)], agente trombolítico [por ejemplo, tPA, urokinasa], agente antiplaquetas [por ejemplo, aspirina, sulfinpirazona (anturan), dipiridamol (persantin), ticlopidina (panaldina), cilostazol (pletal), antagonista GPIIb/IIIa (ReoPro), clopidogrel etc.], y similares.

Como agentes antiinflamatorios, es posible mencionar, por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos como acetaminofen, fenasetin, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenin, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenac sódico, loxoprofen sódico, fenilbutazona, indometacina, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprozin, flurbiprofen, fenbufen, pranoprofen,

92
a3 :

fioctafenina, epirizol, tiaramida clorhidrato, zaltoprofen, gabexato mesilato, camostat mesilato, ulinastatin, colquicina, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, alopurinol, tiomalato de oro sódico, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, morfina clorhidrato, ácido salicílico, atropina, scopolamina, morfina, petidina, levorfanol, ketoprofeno, naproxeno, oimorfona y sus sales etc., y similares.

Como agentes quimioterapéuticos, es posible mencionar, por ejemplo, agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracil etc.), antibióticos anticáncer (por ejemplo, mitomicina, adriamicina etc.), agentes anticáncer derivados de vegetales (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol etc.), cisplatín, carboplatín, etoposido y similares. Entre éstos, furtulon, neofurtulon etc., que son derivados de 5-fluorouracil y similares son los preferidos.

Como agentes inmunoterapéuticos es posible mencionar, por ejemplo, componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, derivado de muramil dipéptido, picibanil etc.), polisacáridos con actividad inmunoestimulante (por ejemplo, lentinan, esquizofilan, krestin etc.), citoquinas obtenidas por técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleuquina (IL) etc.), factor estimulador de colonias (por ejemplo, factor de estimulación de colonias de granulocito, eritropoyentina etc.) y similares, prefiriéndose IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Como agentes terapéuticos para la osteoporosis es posible mencionar, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcaltonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, pamidronato disódico, alendronato sódico hidrato, incadronato disódico y similares.

23
24

Como agentes anti-demencia es posible mencionar, por ejemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina y similares.

Como agentes mejoradores de la disfunción eréctil es posible mencionar, por ejemplo, apomorfina, sildenafil citrato y similares.

Como agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria / frecuencia urinaria, es posible mencionar, por ejemplo, flavoxato clorhidrato, oxibutinín clorhidrato, propiverina clorhidrato y similares.

Por otra parte, también es posible emplear en combinación con el agente farmacéutico de la presente invención, agentes farmacéuticos con un efecto mejorador de la caquexia reconocidos en modelos animales y situaciones clínicas, que incluyen inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, etc.) [Cancer Research, Tomo 49, 5935-5939 páginas, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, megestrol acetato) [Journal of Clinical Oncology, Tomo 12, 213-225 páginas, 1994], glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona etc.), agentes farmacéuticos de metoclopramida, agentes farmacéuticos de tetrahidrocanabinol (las publicaciones son las mismas), agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico etc.) [British Journal of Cancer, Tomo 68, pp. 314-318, 1993], hormona de crecimiento, IGF-1, y anticuerpos contra TNF- α , LIF, IL-6 y oncostatina M, que inducen caquexia, y similares.

La droga de combinación preferentemente incluye un diurético, una preparación de insulina, un sensibilizador de insulina, un inhibidor de alfa-glucosidasa, un agente de biguanida, un activador de la secreción de insulina (preferentemente un agente de sulfonil úrea) y similares. Particularmente se

prefiere un diurético como hidroclorotiazida y similares y sensibilizadores de insulina como pioglitazona clorhidrato y similares.

La droga de combinación puede ser una combinación de dos o más clases de la misma que se relacionan bajo proporciones adecuadas.

Dado que el compuesto de la presente invención potencia la actividad hipoglucémica de otros sensibilizadores de insulina, el uso combinado del compuesto de la presente invención y otros sensibilizadores de insulina (preferentemente pioglitazona clorhidrato) mejora marcadamente el efecto profiláctico y/o terapéutico contra enfermedades en las cuales está involucrada la resistencia a la insulina, como diabetes tipo II y similares.

El compuesto de la presente invención exhibe un efecto profiláctico o terapéutico superior contra enfermedades circulatorias como la hipertensión y similares y enfermedades metabólicas como diabetes y similares.

Ejemplos

La presente invención será explicada en detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos Experimentales. Sin embargo estos ejemplos son mera realizaciones prácticas y no limitan el invento. La presente invención puede ser modificada en la medida en que el alcance de la misma no se vea modificado.

La levigación por cromatografía en columna en los Ejemplos fue llevada a cabo bajo observación por TLC (cromatografía de capa delgada). En la observación por TLC, se utilizó 60F₂₅₄ (merck) como la placa de TLC, el solvente empleado en la cromatografía fue empleado como un solvente de revelación, y a los fines de la detección se usó un detector de UV. Como gel de sílice para la columna se empleó Kieselgel 60 (malla 70-230) o Kieselgel 60

95
96

(malla 230-400) producido por Merck. El espectro de RMN fue medido usando tetrametilsilano como estándar interno o externo, en tanto el cambio químico se expresa en valor δ mientras que la constante de acoplamiento se expresa en Hz. Los símbolos en los Ejemplos significan:

s : simple
d : doblete
t : triplete
q : cuarteto
dd : doble doblete
m : multiplete
J : constante de acoplamiento
THF : tetrahidrofuran
DMF : dimetilformamida
DMSO : dimetil sulfóxido
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

Ejemplo 1

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazole-7-carboxilato

A una solución de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenil-4-yl]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato disódico (2.0 g) en DMF (20 mL) se agregó 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0.99 g) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 12 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue disuelto en cloroformo y ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía en columna

96
97

de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.26 g, 14%) como un sólido incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)δ: 1.43 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.14 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.87 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 1.4Hz, 7.6Hz)

Ejemplo 2

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-il] metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

A una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (5.0 g) y trietilamina (1.69 mL) en THF (50 mL) se agregó por goteo 2,4,6-triclorobenzoi cloruro (1.81 mL) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 12 horas, se filtró el material insoluble y el filtrado fue concentrado. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno (50 ml), y se agregaron 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (1.72 g) y N,N-dimetilaminopiridina (1.61 g) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 4 horas, la mezcla de reacción fue diluida con cloroformo (150 ml), lavada con agua, carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado, ácido clorhídrico 1N y solución salina saturada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue cristalizado a partir de éter diisopropílico en etanol (18 ml) bajo reflujo. Se agregó carbono activado (0.1 g) a la solución y la mezcla fue agitada bajo reflujo por espacio de 30 minutos. El material insoluble fue filtrado y el filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego de 12 horas, los cristales precipitados fueron

97
98

colectados por filtración y lavados con etanol helado y secados bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (3.0 g, 50%). Se sintetizó 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona a través del método descrito en Alpegiani, M.; Zarini, F.; Perrone, E. Synthetic Communication, tomo. 22, páginas 1277-1282 (1992).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.37 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.14 (3H, s), 4.58 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.10 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.61-7.73 (3H, m).

Ejemplo 3

2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

Una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (1.0 g), 4-cloro-1,3-dioxolan-2-ona (0.41 g) y trietilamina en DMF fue agitada a 90°C por espacio de 12 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo disuelto en cloroformo y ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.20 g, 22%) como un sólido incoloro.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.52-4.65 (3H, m), 4.78 (1H, dd, J = 5.8Hz, 10.1Hz), 5.55 (2H, d, J = 2.6Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.1Hz, 5.6Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.43-7.57 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 1.0Hz, 7.8Hz).

Ejemplo 4

4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

El compuesto del título (0.21 g, 11%) fue obtenido a partir de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (2.0 g) y 4-cloro-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona (1.2 g) de acuerdo a un método similar al del Ejemplo 3. Se sintetizó 4-cloro-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona de acuerdo al método descrito en JP-A-62-290071.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.81 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 3.6Hz), 4.83 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.57 (2H, d, J = 6.4Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.54-7.69 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.9Hz).

Ejemplo 5

Sal de potasio de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

El compuesto (0.55 g) obtenido en el Ejemplo 1 o 2 fue disuelto en acetona (10 ml) a 50°C. La solución fue enfriada con hielo y se agregó por goteo una solución de 2-etilhexanoato de potasio (0.17 g) en acetona (2 ml). La mezcla se dejó reposar durante la noche en un refrigerador, y los cristales precipitados fueron colectados por filtración y secados bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0.37 g, 63%), punto de fusión: 196°C

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.17 (3H, s), 4.62 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.16-7.27 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.1Hz, 7.9Hz).

Ejemplo 6

Sal de sodio de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

El compuesto (10 g) obtenido en el Ejemplo 1 o 2 fue disuelto en THF (200 ml) a 50°C. La solución fue enfriada con hielo y se agregó por goteo una solución de 2-etilhexanoato de potasio (2.93 g) en THF (2 ml). La mezcla de reacción fue concentrada, el residuo fue lavado con éter dietílico y los cristales colectados por filtración. Los cristales fueron secados bajo presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (8.52 g, 82%), como un sólido incoloro.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.16 (3H, s), 4.61 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.19-7.28 (4H, m), 7.29-7.68 (4H, m), 7.76 (1H, m).

Ejemplo 7

Aducto de sal de calcio con acetato de calcio de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

El compuesto (1.0 g) obtenido en el Ejemplo 6 fue disuelto en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente. Una solución de acetato de calcio monohidrato (0.26 g) en acetonitrilo (10 ml) fue incorporada por goteo a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y los cristales precipitados fueron colectados por filtración. Los cristales fueron secados bajo presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (0.78 g, 56%) como un sólido incoloro.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.78 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.62 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.11 (1H, s), 5.51 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.18-7.23 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.69-7.74 (1H, m).

Ejemplo 8

5-oxotetrahydro-2-furanil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

A una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (4.0 g) y trietilamina (1.3 mL) en THF (50 mL) se agregó por goteo 2,4,6-triclorobenzoil cloruro (1.4 mL) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar a temperatura ambiente por espacio de 12 horas, el material insoluble fue filtrado y el filtrado concentrado. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno (50 ml) y 5-oxotetrahydro-2-furanilo (0.67 g) y N,N-dimetilaminopiridina (1.0 g) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar a temperatura ambiente por espacio de 4 horas, la mezcla de reacción fue diluida con cloroformo (150 ml), lavada con agua, carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado, ácido clorhídrico 1N y solución salina saturada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.16 g, 3.3%) como un sólido incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.31-2.39 (1H, m), 2.45-2.66 (2H, m), 2.67-2.79 (1H, m), 4.63 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.61 (1H, d, J = 18Hz), 5.81 (1H, d, J = 18Hz), 6.71-6.73 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.48-7.59 (3H, m), 7.69-7.80 (2H, m).

Ejemplo 9

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

A una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico (9.0 g) y 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (3.08 g) en N,N-dimetilacetamida (100 mL) se agregaron cloruro de p-toluensulfonilo (4.13 g), N,N-dimetilaminopiridina (0.48 g) y carbonato de potasio (3.54 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada a aproximadamente 10°C por espacio de 3 horas, Luego de ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 5, la mezcla fue cristalizada agregando agua (72 ml) para obtener cristales como solvato. Los cristales aislados fueron suspendidos en una mezcla de agua (63 ml) y acetona (27 ml) y la suspensión fue agitada a aproximadamente 35°C por espacio de 2 horas. Luego de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas, los cristales fueron colectados por filtración y lavados con agua (18 ml) y secados bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (10.6 g, 95%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.39 (3H, t, J = 6.4Hz), 2.17 (3H, s), 4.60 (2H, q, J = 6.4Hz), 5.12 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.0Hz), 7.22-7.24 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.64-7.75 (3H, m).

Ejemplos de Formulación

Cuando el compuesto de la presente invención es empleado como un agente terapéutico para enfermedades circulatorias como hipertensión, afecciones cardíacas, apoplejía, nefritis y similares, por ejemplo, es posible usar las siguientes formulaciones.

En las siguientes formulaciones, es posible emplear aquellos ingredientes (aditivos) además del ingrediente activo listados en la Farmacopea

102
103

Japonesa, los cuasi fármacos de la Farmacopea Japonesa o aditivos farmacéuticos comunes, y similares.

1. Tableta

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2) Lactosa	35 mg
(3) Almidón de maíz	150 mg
(4) Celulosa microcristalina	30 mg
(5) Estearato de magnesio	5 mg

1 tableta	230 mg
-----------	--------

(1), (2), (3) y 2/3 de (4) son mezclados y granulados. Se agregan los restantes (4) y (5), y la mezcla es moldeada por compresión para obtener las tabletas.

2. Cápsula

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 5	10	mg
(2) Lactosa	69.5	mg
(3) Anhídrido silícico suave	0.2	mg
(4) Estearato de magnesio	0.3	mg

1 cápsula	80	mg
-----------	----	----

(1), (2), (3) y (4) fueron mezclados en seco e incorporados a una cápsula de HPMC (No. 3).

3. Tableta

105
104

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2) Amlodipina besilato	5 mg
(3) Lactosa	30 mg
(4) Almidón de maíz	150 mg
(5) Celulosa microcristalina	30 mg
(6) Estearato de magnesio	5 mg

1 tableta 230 mg

(1), (2), (3), (4) y 2/3 de (5) se mezclan y granulan. Se agregan los restantes (5) y (6), y la mezcla es moldeada por compresión para obtener las tabletas.

4. Cápsula

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 5	10	mg
(2) Amlodipina besilato	5	mg
(3) Lactosa	64.5	mg
(4) Anhídrido silícico suave	0.2	mg
(5) Estearato de magnesio	0.3	mg

1 cápsula 80 mg

(1), (2), (3), (4) y (5) fueron mezclados en seco e incorporados a una cápsula de HPMC (No. 3).

5. Tableta

104
105

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2) Hidroclorotiazida	12.5 mg
(3) Lactosa	22.5 mg
(4) Almidón de maíz	150 mg
(5) Celulosa microcristalina	30 mg
(6) Estearato de magnesio	5 mg

1 tableta	230 mg
-----------	--------

(1), (2), (3), (4) y 2/3 de (5) se mezclan y granulan. Se agregaron los restantes (5) y (6), y la mezcla fue moldeada por compresión para obtener las tabletas.

6. Cápsula

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 5	10	mg
(2) Hidroclorotiazida	12.5	mg
(3) Lactosa	57	mg
(4) Anhídrido silícico suave	0.2	mg
(5) Estearato de magnesio	0.3	mg

1 cápsula	80	mg
-----------	----	----

(1), (2), (3), (4) y (5) fueron mezclados en seco e incorporados a una cápsula de HPMC (No. 3).

Ejemplo Experimental 1

Efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invención contra la respuesta inducida de angiotensina II en ratas.

Ratas macho Sprague-Dawley (9-11 semanas de vida, CLEA Japan, Inc.) fueron anestesiadas con pentobarbital (50 mg/kg, ip) y la arteria y vena femoral fueron separadas y canuladas con tubos de polietileno llenos de solución salina conteniendo heparina (200 U/ml). Los catéteres fueron subcutáneamente insertados en un punto en la parte posterior del cuello y fijados. Luego de un período de recuperación, la rata fue sometida al experimento. El catéter arterial fue conectado a un transductor de presión acoplado a un amplificador de monitor de presión sanguínea (2238, NEC San-ei Instruments) y la presión fue registrada en un grabador (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments). Luego de establecer las respuestas inducidas de angiotensina II (All, 100 ng/kg, iv), se administró un compuesto de prueba a una dosis correspondiente a una cantidad equimolar del compuesto A (ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico). Se administró All luego de 24 horas y se midió el incremento en la presión sanguínea, basado en lo cual se calculó la tasa de inhibición a partir del valor previo a la administración. Todos los compuestos fueron suspendidos en metilcelulosa al 0.5% y administrados por vía oral a un volumen de 2 ml/kg.

Los resultados son listados en la Tabla 1 (promedio +/- SEM). La significancia entre el grupo administrado con el compuesto obtenido en el Ejemplo 5 y los demás grupos fue analizada mediante el ensayo Student's t-test. (**: $p > 0.01$, *: $p > 0.05$).

106
107

Tabla 1

	24 horas luego de la administración
Ejemplo 5 [0.13 mg/kg, p.o.(n=5)]	32.7±4.6
Compuesto B [0.10 mg/kg, p.o.(n=3)]	0.8±4.9**
Compuesto C [0.14 mg/kg, p.o.(n=5)]	9.3±8.6*
Compuesto D [0.12 mg/kg, p.o.(n=4)]	10.9±5.6*

Compuesto B: metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

Compuesto C: 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

Compuesto D: acetoximetil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato

Como claramente surge de los resultados, el compuesto de la presente invención demuestra una acción farmacológica significativamente prolongada y potente al ser administrado por vía oral, con relación a los ésteres descritos en JP-A-271228.

Ejemplo Experimental 2

Efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invención contra la respuesta inducida de angiotensina II en perros.

Para el experimento, se usaron Beagles macho (peso 12.0-14.7 kg, KITAYAMA LABES CO, LTD). Fueron anestesiados con pentobarbital sódico (50 mg/kg, ip), y se insertó un tubo traqueal para el manejo de la vía aérea. La región femoral y la parte posterior del cuello fueron afeitadas y se aplicó un desinfectante (solución de isodina, MEIJI SEIKA KAISHA LTD). El perro fue inmovilizado en posición dorsal y se realizó un corte en la región femoral

derecha. Un catéter espejo (5F MILLER INDUSTRIES) fue insertado y colocado en la arteria femoral y un tubo de poliuretano en la vena femoral. El catéter y el tubo fueron pasados en forma subcutánea y fijados en la región posterior. La región abierta fue suturada y se administró por vía intramuscular penicilina G potasio (MEIJI SEIKA KAISHA LTD, 40000 unidades) para evitar una infección. Comenzando al día siguiente, se administró penicilina G potasio (40000 unidades) una vez por día durante 3 días. Luego de 3 días de recuperación, el perro fue sometido al experimento.

Durante el experimento, el perro fue colocado en una jaula metabólica pequeña. Para la medición, el catéter insertado en la vena femoral fue conectado a una unidad transdutora (MILLER INDUSTRIES), grabándose la presión sanguínea sistémica (presión sanguínea promedio) en un grabador (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments), a través de un amplificador DC (N4777, NEC San-ei Instruments) y un amplificador de monitor de presión sanguínea (N4441, NEC San-ei Instruments). El tubo de poliuretano insertado en la vena femoral fue fijado fuera de la jaula y usado para la administración de AII (PEPTIDE INSTITUTE, INC.). El experimento fue conducido en ayunas y se administró AII (100 ng/kg, iv) 3 o 4 veces antes de la administración de un compuesto de prueba para confirmar la estabilización de la respuesta vasopresora. Una dosis del compuesto de prueba correspondiente a una cantidad equimolar del compuesto A fue suspendida en metilcelulosa al 0.5% y se administró oralmente a un volumen de 2 ml/kg. Luego de administrar la droga, se administró AII en cada momento de medición registrándose el aumento de la presión sanguínea, con lo cual se calculó la tasa de inhibición a partir del valor previo a la administración.

Los resultados son listados en la Tabla 2 (promedio +/- SEM). La significancia entre el grupo administrado con el compuesto obtenido en el Ejemplo 5 y el grupo que recibió el compuesto A fue analizada mediante el ensayo Student's t-test con corrección de Bonferroni. (**: $p > 0.01$, *: $p > 0.05$).

Tabla 2

	10 horas luego de la administración	24 horas luego de la administración
Compuesto A [1 mg/kg, p.o.(n=6)]	27.0±3.2	19.8±3.7
Ejemplo 2 [1.25 mg/kg, p.o.(n=6)]	35.9±4.8	28.6±4.7
Ejemplo 5 [1.33 mg/kg, p.o.(n=5)]	55.6±3.4**	40.3±5.1*

Como claramente surge de los resultados, el compuesto de la presente invención demuestra una acción farmacológica significativamente prolongada y potente al ser administrado por vía oral.

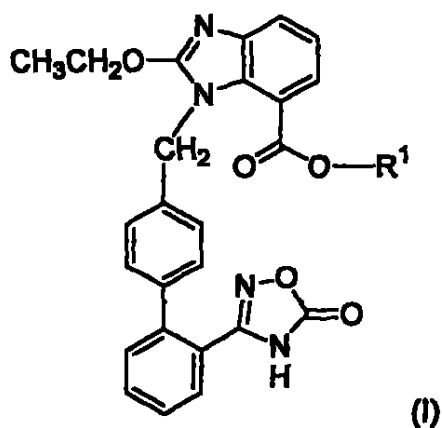
Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la presente invención resulta de utilidad como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias como hipertensión y similares y enfermedades metabólicas como diabetes y similares.

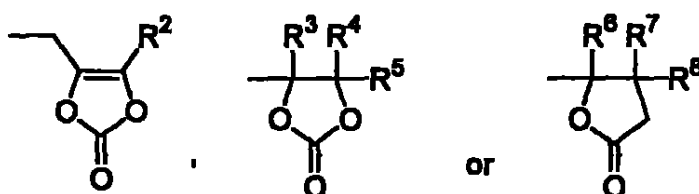
La presente solicitud está basada en la solicitud de patente 2004-048928 presentada en Japón y en la solicitud de patente estadounidense 11/031057 las cuales se incorporan a la presente como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por la fórmula (I)



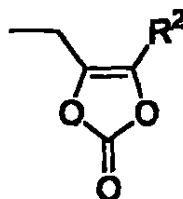
en la cual R^1 es un grupo representado por la fórmula



N. del T.: "Or = O"

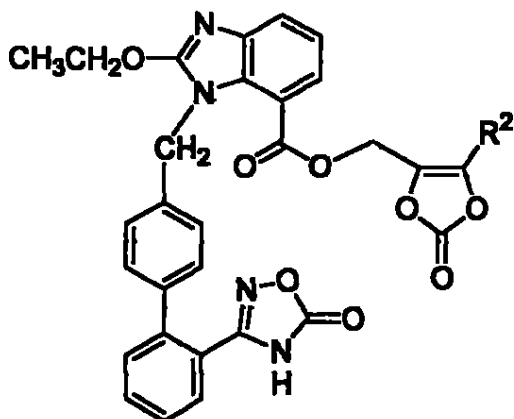
donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , o una sal del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 caracterizado porque es una sal.
3. El compuesto de la Reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo representado por la fórmula



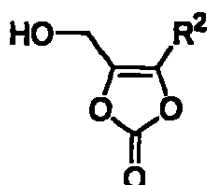
en la cual R^2 mantiene la definición anterior.

4. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo integrado por (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato, 2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato y 5-oxotetrahydro-2-furanil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato, o una sal del mismo.
5. Un compuesto caracterizado porque es sal de potasio de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato.
6. Un proceso caracterizado porque se prepara un compuesto representado por la fórmula



en la cual R^2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , o una sal del mismo, que comprenda someter a una reacción un derivado reactivo de ácido

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula



en la cual R² mantiene la definición anterior, o una sal del mismo;

7. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de la Reivindicación 1.
8. El medicamento de la Reivindicación 7 caracterizado porque es un antagonista de angiotensina II.
9. El medicamento de la Reivindicación 7 caracterizado porque es un sensibilizador de insulina.
10. El medicamento de la Reivindicación 7, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias;
11. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de la Reivindicación en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurético.
12. El medicamento de la Reivindicación 11 caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias;
13. Un método para antagonizar angiotensina II en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 a dicho mamífero.

14. Un método para mejorar la resistencia de la insulina en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 a dicho mamífero.
15. Un método para prevenir o tratar enfermedades circulatorias en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 a dicho mamífero.
16. Un método para prevenir o tratar enfermedades circulatorias en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurético a dicho mamífero.
17. El uso del compuesto de la Reivindicación 1 caracterizado porque se aplica a la fabricación de un antagonista de angiotensina II.
18. El uso del compuesto de la Reivindicación 1 caracterizado por aplicarse a la fabricación de un sensibilizador de insulina;
19. El uso del compuesto de la Reivindicación 1 caracterizado por aplicarse a la fabricación de un agente destinado a la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias.
20. El uso del compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurético caracterizado por aplicarse a la fabricación de un agente destinado a la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias.

donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-8} , o una sal del mismo. El compuesto de la presente invención resulta de utilidad como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión y similares y enfermedades metabólicas tales como diabetes y similares.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09703	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/JP2005/003422	International filing date (day/month/year) 23/02/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/02/2004
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

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, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

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:

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND USE AS A11 RECEPTOR ANTAGONIST

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP2005/003422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/14 A61K31/4245 A61P9/12

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, 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 0 520 423 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 30 December 1992 (1992-12-30) cited in the application the whole document	1,6,7, 11,13-20
A	WO 03/047573 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KAWAHARA, KIMINORI; NAKAGAWA, HARUTO;) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application	1,6,7, 11,13-20
P,A	- & EP 1 452 176 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 1 September 2004 (2004-09-01) the whole document	1,6,7, 11,13-20
	-/-	



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
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2005

Date of mailing of the international search report

03/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP2005/003422

246
117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KUBO ET AL: "Nonpeptide angiotensin receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 12, 1993, pages 1772-1784, XP002142237 ISSN: 0022-2623 tables I,III	1,6,7, 11,13-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003422

118

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP2005/003422

428
119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0520423	A	30-12-1992	AT 240323 T 15-05-2003
			AU 646343 B2 17-02-1994
			AU 1859892 A 07-01-1993
			CA 2072541 A1 28-12-1992
			CN 1067890 A ,C 13-01-1993
			CN 1079966 A ,C 29-12-1993
			CZ 9202014 A3 17-02-1993
			DE 69233057 D1 18-06-2003
			DE 69233057 T2 24-12-2003
			DK 520423 T3 21-07-2003
			EP 0520423 A2 30-12-1992
			ES 2194009 T3 16-11-2003
			FI 922977 A 28-12-1992
			HU 71218 A2 28-11-1995
			HU 211162 B3 30-10-1995
			IE 921861 A1 30-12-1992
			IL 102183 A 30-11-1999
			JP 2645962 B2 25-08-1997
			JP 5271228 A 19-10-1993
			JP 3465215 B2 10-11-2003
			JP 9183778 A 15-07-1997
			KR 233689 B1 01-12-1999
			MX 9203627 A1 01-12-1992
			NO 922495 A 28-12-1992
			NZ 243304 A 27-01-1995
			PL 295044 A1 08-03-1993
			PT 520423 T 30-09-2003
			SG 65550 A1 22-06-1999
			SK 199592 A3 08-01-1997
			RU 2104276 C1 10-02-1998
			US 5354766 A 11-10-1994
			US 6100252 A 08-08-2000
			US 5583141 A 10-12-1996
			US 5736555 A 07-04-1998
			US 5883111 A 16-03-1999
			US 5243054 A 07-09-1993
			ZA 9204666 A 24-12-1993
			RU 2168510 C2 10-06-2001
WO 03047573	A	12-06-2003	AU 2002349673 A1 17-06-2003
			CA 2468827 A1 12-06-2003
			EP 1452176 A1 01-09-2004
			WO 03047573 A1 12-06-2003
			JP 2003231636 A 19-08-2003
			US 2005032854 A1 10-02-2005
EP 1452176	A	01-09-2004	AU 2002349673 A1 17-06-2003
			CA 2468827 A1 12-06-2003
			EP 1452176 A1 01-09-2004
			US 2005032854 A1 10-02-2005
			WO 03047573 A1 12-06-2003
			JP 2003231636 A 19-08-2003

Retiro foto 119 "Enracho"

[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 71,892
FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RAD: 05-050224-00000-0000
Fee. 2006-09-21 17:28:44 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 121

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	48872310	18/09/2006	49,351,180.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50000-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 
IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 14656-891-012-1

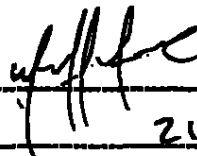
**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (/) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(/)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(/)	()
-Descripción de la invención.	(/)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(/)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(/)	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:


21 de sep 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 123

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	6 95224
	Solicitud internacional	PCT/JP2005/003422
	Fecha inicio fase nacional	25/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2603
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo