GAVEl.TJ’R j)
AGO(SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

EDIFIC 18650

73611

www.cavelier.com CARRERA No. 06-095224- -00007-0000) 4814
cavelier@cavelier.com BOGOTA 8 Fecha: 2010-10-05 16:36:13 Dep, 2020 DIR.NUEVASCR 57743
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Sefiora Directora Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 106
DIRECCION DE NUEVAS CR.EACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trmite: 01].
Everito 378
Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 06095224
Asunto So]icitud de patente para: "Dezivado de
benzimidazo]." -
Solicitante : TAKE1DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Fecha de solicitud: Septiembre 21 de 2006.

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, mayor de edad, domiciliada en ;S Bogota, D.C., identificada con la CØdula de ciudadania No

35.456.344 de UsaquØn, obrando como apoderada del solicitante en
el asunto antes identificado, me ref iero a]. Oficio No. 7213
notificado por fijaciôn en lista del 4 de Junio de 2010. Ivlediante memorial radiaado e]. 26 de Agosto de 2010 solicitØ in plazo de
treinta (30) dias para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 7213 se puso en conocimiento del
solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

Su Despacho enuncia:

"El titulo se debe modificar de forma tal que se elimine el tdrmino "uso" ya que corresponde a materia no patentable".

"Las combinaciones de las reivindicaci ones 11, 12, 18 y 22
carecen de concisión ya que no indican especificamente las sustancias activas que van en conibinacidn con los compuestos de formula (I) sino que las caracteriza por su actividad farmacolegica".

Con respecto a lo sefialado por su Despacho mi representada desea seflalar lo siguiente:

NIT. 860.041.367-3

CAVELIER

AROGADOS

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con
el articulo 36 de la 1Decisi6n 486, que permite al solicitante an cualqiIer momenta del trÆmite dividir su solicitud, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar
una (1) solicitud divisional y un nuevo capitulo reivindicatorio correspondiente a la modificación de la presente solicitud.

El objeto de esta divisional es superar las objeciones formuladas par falta de claridad y concision.

La divisional se beneficiarA de la fecha de prioridad, de acuerdo con lo estahiecido en el articulo 36 de la DecisiOn 486.

El nuevo capitulo descriptivo de la solicitud divisional tendrIa el siguiente ttulo: "Derivado de benziznldazol".

4. Modificaei6n de la solicitud en trâinite.

4.1 Capitulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud original:

De acuerdo con el artIculo 34 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, donde se establece que la rnodificaciOn de una solicitud es posible en cualquier momenta del trÆmite mientras no impl–que una ampliaciôn de la solicitud inicial, se presenta un nuevo capitulo reivindicatorio conformado par 9 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capitulo reivindicatorio, la reivindicaciOri 1 ha sido redactada nuevamente y de tal forma que ahora se refiere especificamente al compuesto (5-metil-2-oxo-1,3dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-{(2’-(5-oxo-.4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-iljmetil}-1H-benZimidaZol-7-CarboXilato.

Adicionalmente, las reivindicaciones 11-12, 18 y 22 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, de tal inanera que las objeciones formuladas a este respecto se deben tener par superadas.

Con respecto a la objeciOn formulacla al tItulo de la presente solicitud, se pone de presente que el mismo ha sido modificado de la siguiente manera: 9)erivado de bexizimidazol". AsI entonces, la objeciOn formulada a este respecto se debe tener par superada.

De otro lado, se presenta anexo al presente memorial un nuevo pliego descriptivo en el cual, en las pginas 24 y 33 se han corregido errores tipogrÆficos. En particular, se han reemplazado las expresiones "mal de Verger" par "mal de Berger", "elcaltonin" por "elcatonin" y "mal de Leiner" par "mal de Raynaud" respectivamente.

4.2 CapItulo reivindicatorio de la nueva solicitud divisional:

En este capitulo reivindicatorio se reivindican en la reivindicaciOn 1 compuestos de fOrmula (I) caracterizados porque R’ 55 un grupo representado por la fOrmula

CAVELIER

ABOGADOS

donde R2 e s
yR3, R4, R5
0 un aiquilo

R2 R3R4 R6 R7

)R5OYO

R8

or 0 0 0
independientemente hidrôgeno a alquiloC2.6,
R67, R y R8 son independientemente un Ætomo de hidrôgeno
C16, 0 una sal del mismo.

De otro lado, la reivindicación 2 se encuentra caracterizada porque el
compuesto de formula (I) de la reivindicacidn 1 se selecciona del grupo integrado por 2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4 ill metil}-1H-benzimidazol-7-
carbaxilato, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-1-{[2’-(S-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-l-{ [2’- (5-oxo-4,5-
dihidrol,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]meti}-lH-benzimidazol-7-
carboxilato, o una sal del mismo.

Asi entonces, teniendo en cuenta el pliego reivindicatorio de la nueva
solicitud divisional y las modificaciones realizadas al capitulo reivindicatorio de la solicitud original, es claro que quedan subsanadas las objeciones que por claridad y concisidn hizo su Despacho, ya que el pliego reivindicatorio de la solicitud original se
refiere a un ünico compuesto (i.e. (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-4il}metil}-lH-benzimidazol-7-carboxilato) y la solicitud divisional a compuestos especIficos estructuralmente similares entre si. De tal manera que, tanto el nuevo pliego reivindicatorio de la solicitud original como el pliego de la solicitud divisional permiten determinar el alcance de la protecciôn reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del articulo 30 de la Decision 486 y par tanto la objeciOn formulada a este respecta se debe tener par superada. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificaciOn adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la prerrogativa otorgada a ese Despacho en el artIculo 45 de la Decisiôn 486 en el sentido de requerir dos a mae veces al solicitante para que aclare 0 complemente su solicitud de patente.

5. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que los documentos EP 0520423(D1) y "Journal of
Medicinal Chemistry" (D2) afectan el nivel inventivo de la presente
solicitud de patente. Su Despacho enuncia

"La ünica diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados por Dl es el ester de la posiciOn 7
del anillo benzimidazOlico que en la solicitud corresponde a un grupo 2-oxo-dioxol o 5-oxotetrahidro-2-furanil mientras que en
Dl es un grupo C(CH3) (OCO) a H2CCOCH3. La ventaja tØcnica

3

CAVELIER

AROGADOS

otorgada por esta diferencia teóricamente es una mejora en las propiedades biofarmacØuticas".

"De acuerdo a los argumentos dados, es evidente que D2 brinda la información suficiente para que el tØcnico medio, enfrentando al problema de mejorar las propiedades biofarmacuticas de los compuestos antagonistas All divulgados en Dl, derive de inanera obvia la solución propuesta por la presente invención, es decir, formar profrrnacos esterificando el carboxilo de la posición 7
con grupos lÆbiles como el 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il para mejorar sus propiedades biofarmacØuticas, por lo tanto ni a los compuestos reivindicados ni a su proceso de obtenciôn ni a sue composiciones EarmacØuticas se lee puede atribuir altura
inventiva".

Con respecto a lo seflalado por su Despacho, ml representada desea poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artIculo 18 de la Decisión 486:

"ArtIculo 18.- Se considerarÆ que una invención tiene
nivel inventivo, si pare una persona del oficio normalmente
versada en la materia tØcnica correspondiente, esa
invenci6n no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado
de manera evidente del estado de la tØcnica"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invenciôn en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Palses de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su conj unto existe_alguna indicacL6n que hove a ha persona versada an la materia a modificar o adapter el estado de la tØcnica mÆs cercazzo pare resolver oh problem tŒcnico, de tel forma quo lleque a un z-esultado quo estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Neqrita fuera del texto).

La obligatoriedad de este Manual no reside en su fuerza normativa intrinseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de 3usticia del Acuerdo de Cartagena en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decision 486 y por ende, cuando establece cOmo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invenciOn.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el carÆcter vinculante que tienen las interpretaciones prejudiciales del Tribunal para el Consejo de Estado y el hecho de que Øste ilitimo revisa la legalidad de las decisiones adoptadas por su Despacho, consideramos que dicho Manual si resulta relevante pare el estudio del nivel inventivo de la presente
invenciOn.

4

CAVELIER

ABOGADOS

AsI entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la
evaluaciôn de nivel inventivo de la presente invericiôn, los documentos
citados deberan revelar sugerencias y enseianzas c1araspara el tØcnico en la materia que 10 ileven a obtenerla. Para este fin el
Sefior Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos
documentos (el estado de la tØcnica mÆs prôximo), una persona versada
en la materia habrla o no propuesto las caracteristicas tcnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las ense?lanzas del arte previo sin adoptar la posici6n de un inventor que se preguntarla cômo solucionar epoblema tØcflico en cuestiôn. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimierito tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionô el problema tØcnico, la invenciôn en todos los casos le resultar& obvia y evidente.

A este respecto, consideramos pertinente poner de presente la cita del tratadista GOMEZ SEGADE, mencionada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en la sentencia proferida, dentro del Proceso No. 26-IP-99, el 23 de julio de 1999, en relaciôn con el significado que la doctrina y la jurisprudencia le han dado a la caracteristica de
nivel inventivo.

y como lo establece GOMEZ SEGADE (obra citada) el
inventor debe reunir los mØritos que le permitan
atribuirse una patente, s6lo si la invención fruto de su investigaci6n y desarrollo creativo constituyen "un
salto cualitativo an la elaboraci6n de la regla
tØcnica", actividad intelectual minima que leperrnitirÆ
crue su invención no sea evidente (no obvia) del estado
de la tØcnica."

Teniendo en cuenta el anterior planteamiento sobre lo que debe considerarse nivel inventivo, podemos concluir que una invenciôn solamente curnplirÆ con este reQuisito cuando la misma hava resultado a
travs de estudio yperimentaci6n (investigaciôn) y constituya un
adelanto tecnol6qico, materializado en un resultado inesperado
(mejorado) y ademâs no evidente para alguien del oficio normalmente
versado en la materia.

Asimismo, es importante resaltar que si bien el resultado y/o los
medios reivindicÆdos en la invenciôn objeto de anlisis pudieran ya
, haber sido conocidos (estado de la tØcnica), la invenciôn no
necesariamente carecerÆ de nivel inventivo.

En efecto, se pone de presente que si al momento de efectuar el examen
de nivel inventivo de una invención cualguiera, los medios usados para
la producci6n de dicho resultado son conocidos, este solo hecho no permitird al examinador concluir que la invenciôn carece de nivel inventivo y que por ende no puede ser objeto de patente de invenci6n.

5

CAVELIER

ABOGADOS

Precisamente esto resulta plenamente concordante con la posiciôn reciente de esa misma Corporaciôn, quien en sentencia del 28 do enero
de 2010 en el Expediente No. 2004-00401, siendo Consejero ponente el
Dr. Marco Antonio Velilla Moreno, seflalô:

"(...] si el inventor para la creac16n en cuesti6u, extrajo eleinentos de anterioridades coma componentes para su invento, no afectaria negativainente su altura inventiva, en].a medida en que 6sta se considere en su combinación y no en cada uno de los elementos extraidos para an estructura, tal como acertadamente lo analiza el Tribunal Andino en la interpretaci6n so].icitada a este proceso" -se refiere a la sentencia de interpretaciôn prejudicial del Proceso 198-IP-2006 -

Do conformidad con el anterior articulo, se expone a continuación el
por qu6 la presente invenciôn posee nivel inventivo frente a los
documentos Dl y D2. Veamos:

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de
nuevos derivados do benzirnidazol antagonistas All que tengan propiedades biofarrnacØuticas mejoradas con respecto a los ya
. conocidos. Este problema es el quo precisamente soluciona la presente
solicitud toda vez que se refiere a un (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-{[2’-(5-oXo-4,5--d–hidro-1,2,4-OxadiaZol-3-il)bifenil-4 -illmetil}-1H-benzimidazol-7--carboxilato que presenta los
efectos deseados.

Ahora bien, a partir del anlisis de diferencias tØcnicas llevado a
cabo por el Exarninador en el presente caso, es claro que existen diferencias estructurales entre los compuestos enseæados en las anterioridades citadas y el compuesto do conformidad con la presente
invención. En ofecto, es claro que la combinaci6n de los documentos
D1 -D2 no resulta obvia para una persona versada en la materia tØcnica correspondiente, ya que (i) dicha combinación no se definió como posible en los documentos D1 -D2 citados por su Despacho y (ii) el compuesto de formula I acÆ reivindicado no resulta de la ywctaposiciôn
de las caracteristicas (sustituyentes) do los compuestos revelados en
dichos documentos.

Por lo tanto, existe un claro salto tecnológico, a saber: compuestos
que poseen una estructura ineaperada y la actividad fat-znacológica

S mencionada. Asi las cosas, se dehe tener en cuenta que de acuerdo con

los preceptos del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes do
Invencidn la mere estructura ye le confiere nivel inventive, por lo
cual solicitamos dar aplicaciBn al indicio de nivel inventivo en el presente caso para dar por superada esta objeción.

Adicionalmente, mi representada desea poner de presente los siguientes argurnentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud:

CAVELIER
ABOGADOS

(i) La tabla 1 de la presente invenciôri muestra que el compuesto de formula (I) acÆ reivindicado presenta un efecto inhibitorio significativo contra la respuesta presora, en comparaciôn con los
compuestos C y D. A este respecto, se aclara a su Despacho que el
compuesto C es el mismo compuesto del ejemplo 4 de Dl, y el compuesto D es el mismo compuesto del ejemplo 13 de Dl. De modo que, el compuesto de la presente inveuci6n tiene un efecto inhibitorio sigm.ificativainente mayor contra la respuesta presora, en comparaciôn con los compuestos de los ejemplos 4 y 13 de Dl.

- (ii) Como se muestra en la tabla siguiente, el compuesto de la presente invenciôn tiene un ester coma el del compuesto lot de D2, el compuesto C tiene un ester como el del compuesto lOs de D2, y el compuesto D tiene un ester como el del compuesto ba de D2.

Tabla 1.

Ingredients Prodroga (ester)
activo (5-metil-2-oxo- 1- (ciclohexiloxi Acetoximetil
(Æcido 1, 3-dioxol-4- carboniloxi)etil ester
carboxilico) il)metil ester ester
Azilsartan El compuesto de Ejemplo 4 de Dl Ejemplo 13 de Dl
(Compuesto A de la presente (compuesto C en (compuesto 1D en
la presente invenciôn tabla 1 de la Tabla 1 de la
invenciôn) presente presente
invenciôri) invención)
Candesartan Compuesto lot deCompuesto lOs de Compuesto lOa de
D2 D2 D2

A partir de la tabla III de D2, se puede observar que el efecto
inhibitorio contra la respuesta presora a las 24 horas siguientes de la administración de los compuestos lot, lOa y lOs es de 6%, 23%, 36%
respectivamente. De tal manera que, el compuesto lOa y el compuesto
lOs muestran. un efecto inhibitorio mayor contra la respuesta presora qi..ie el compuesto lot.

Asl entonces, a partir de los resultados divulgados de D2 una persona versada en la materia esperarla que los compuestos C y D de Dl mostraran un efecto inhibitorio mayor contra la respuesta presora que los compuestos de la presente invenciôn toda vez que estos ültimos presentan un grupo ester como el del compuesto lot de D2 (compuesto
con menor efecto inhibitorio). Sin embargo, la tabla 1 de la presente
invenc–6n muestra que el compuesto de la presente invención presenta
un efecto inhibitorio contra la respuesta presora significativamente mayor, en comparación con los compuestos C y D. Por 10 tanto, el compuesto de la presents invención presenta un efecto mejorado inesperado.

- (iii) El compuesto lot de D2 tiene el mismo grupo ester que el compuesto de la presente invenciôn. Sin embargo, presenta el menor / efecto inhibitorio contra la respuesta presora entre los compuestos lot, lOa y lOs de D2 (24 horas despuØs de su administraciôn).

IA

CAVELIER

ABOGADOS

POr 10 tanto, una persona versada en la materia a partir de las ensefianzas de]D2 no seleccionarla el grupo ester del compuesto lot para alcanzar el objeto de la presente solicitud (i.e. un efecto inhibitorio fuerte y duradero contra la respuesta presora). En otras
palabras, la descripción de D2 previene a la persona versada en la
materia a alcanzar el compuesto de la presente invenciôn.

- (iv) A partir de las enseIanzas de las anterioridades citadas, una persona versada en la materia no esperaria una acción farmacológica mejorada cuando un ingredierite activo diferente es esterificado en una prodroga (Ver iriciso (II). En otras palabras, cada ingrediente activo(
tiene su prodroga ôptima, pero incluso aciuel].os versados en la materia
no pueden predecir que forma es ôptima.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente solicitamos al Despacho evaluar nuevamente el presente caso toda vez que con los argumentos presentados a favor del nivel inventivo de la presente solicitud es claro que la el compuesto de formula I acÆ reivindicado
goza de altura inventiva. Lo anterior, teniendo en cuenta que el
problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevos derivados de benzimidazol antagonistas All que tengan propiedades biofarmacØuticas mejoradas con respecto a los ya conocidos y a diferencia de compuestos similares conocidos en el estado del arts, los compuestos reivindicados SI presentan los efectos deseables.

AsI entonces, teniendo en cuenta que las ensefianzas de las anterioridades citadas por su Despacho no lievan a un tØcnico versado en la materia a resolver el problema acÆ planteado y a obtener la presente invenciôn ya que no ensean 0 sugieren las caracteristicas tØcnicas esenciales relacionadas con la misma (modificaciones realizadas en la estructura, i.e. posición de los sustituyentes) tal
como acÆ es reivindicada, y ademÆs los compuestos reivindicados
presentan un efecto tØcnico mejorado (inhibiciôn contra la respuesta
presora), es claro que a partir de dichos documentos no era posible
para un tØcnico medio obtener de manera obvia y/o evidente el
compuesto acÆ reivindicado. Lo anterior si se tiene en cuenta que
para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posiciOn de un inventor y que ademÆs no puede partir de la soluciôn dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos mÆs cercanos del estado del arte, que en el presents son Dl y D2.

6. Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la presente solicitud depatente es inventiva frente al estado de la tØcnica y por tanto, respetuosamente solicito se continue con su tramitaciôn.

7. nexos:

Memoria descriptiva y pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones de la nueva solicitud divisional.

Formulario para solicitud divisional.
Recibos por concepto de presentación de solicitud.

8

CAVELIER

AI3OGADOS

Nuevo pliego reivindicatorio de la solicitud original compuesto par 9 reivindicaciones.
Formulario para modificaciones de solicitud original.

Sefora Directora,

L2
LZ CLEMNCIA DgEPlAiZ
C.C. NO 35.456.344 de Usaqun
T.P.A. No. 23.555
COLO-14656-841-012-1
COLO-14656-841-069-1
MGM\MGM\ID-179795\WPC14656 /No. M-2010-179795\MGM

0

9

CAVELIERABOGADOS S COLO 14656-841-012-1 ID-179856

I

El

I
Industria Comercio Espacio reservado pam el adhesivo do radicación

SUPER1NTENDENCIA S

J
FORMULARIO LJNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

0 SOLICITUD DE:

LI Correcciªnde Error Material 9 Modfficac:Æn a unasolidtud
Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

2 Socirdad:onstituida existeritc bao as Ieys do
SOLICITANTE Japon.
IDENTIFICACION
Direccion: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku,

Osaka 410045 C.E. El Otro El

J a pan N(imero:
Domicilio: Osaka,
Japón--

TelØfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: cIientes(äcaveIier.com

IDENTIFICACIÔN Nombre: LIJZ CLEMENCIA DE PAEZ
DirecciOn: Carrera No. 72-35

REPRESENTANTE TelØfono: 3473611 C.C. NIT 0
0 APODERADO Fax: 2118650 C.E. 0 Otro 0
E-mail: ciientescavelier.com Cual

Domiciiio: Bogota, Colombia. NUmero 35456.344 T. P. 23.555

0 Nümero de expediente: 06.095.224

0 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Prsntu nuevu capitulo reivindicatoria compuesto por 9 reivindicaciones con el tin de superar las

uu’ecic’as hechas pci Su Dspacho a la presenle solicitud de patente pido respetuosamente que

rI examen Ut patontabilidari sea reaIidn sore estas nuevas reivindicaciones presentadas

0 Comprobante de pago No Fecha _____

Anexos

’..’ 0 Comprobarite de pago de (a tasa pot $114.000, por concepto de modificaciones.
0 Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales despuØs de (a dØcima
reivindicación por

0 Poderes, si fuere el caso
0 Documento que acredita (a existencia y representaciOn legal de (as partes, cuando sean

0 NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA:

C.C. 35.456.344 de Usaquen T.P.A. 23,555

JMMG$.4

CAVELIER ABOGADOS COLO 14656-841-069-I ID-179857

0

tI Espacioreservado para el adhesivo de

Industria Comercio

S UP E R I N T END E N CIA

FORMULARIO UNICO DE CONVERSION, DMSIÔN Y FUSION DE SOLICITUDES

SOUCITIJD DE:
1

0 ConversiOn. II DivisiOn 0 Fusion

0 Patente de InvenciOæ 0 Patente de Modelo de Utilidad

0 Registro de Diseæo Industrial 0 Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL 0 COMPANY LIMITED

SOLICITANTE Sociedail constituida oxistente bao as
(71) eyes de Japon. IDENTIFICACION

Dirección: 1-1,Dcshomach 4-chome, C C NIT huo H
Os eke -s hi

(1)seka 5410045, CE. Otro
JaçDon Cii e I
Dornicilio: Osaka, Ndmero
JapOn
TelØfono: 546 09 70 Fax: 24940 70
E-mail: cavIier(cavelier.com

3 Nombre: LUZ CLEMENGIA DE PAEZ IDENTIFICACIÔN

REPRESENTANTE Di ecciOn Carrara 4a. No 72-35
APODERADO TelØfono: 3473611 C.C. [I NIT 0
Fax: 211 86 50 C.E. 0 Otro 0
E-mail: clientescavelier,com

Domicillo: Bogota, Colombia. Cual

NOmero 35.456.344 T. P. 23.555

CONVERSION 1t’ DIVISION

de

- 1-

DERXV?aDOS DE BENZIMIDAZOL.

Campo TØcnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de benzimidazol que posee las propiedades superiores de un agente farmacutico. Ms especlficamente, la presente invención se refiere a un profÆrrnaco 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 sensibilizacidn a la insulina; ademÆs resulta de utilidad como un agente para la profilaxis a tratamiento de enfermedades circulatorias coma hipertensiôn, enfermedades cardlacas (hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardlaca, infarto cardiaco y similares), nefritis, apdplejla, y similares y enfermedades metabôlicas como diabetes y similares, y al usa del mismo.

La angiotensina II provoca vasoconstricci6n a travØs de un receptor de angiotensina II en la membrana de las cØlulas y eleva la presión sanguinea. En consecuencia, un antagonista del receptor de angiotensina II puede constituir una droga de utilidad terapØutica para enfermedades circulatorias coma la hipertensidn y similares. Coma estructura quImica preferida para expresar una fuerte actividad antagonista de angiotensina II se conoce una estructura que posee un grupo Æcido coma un grupo tetrazolilo, un grupo carboxilo y similares en una cadena latoral de bifenilo, mientras que, coma compuestos farmacØuticos con tales caracteristicas estructurales, clinicamerite 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 Æcido en una cadena latoral de bifenilo es 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazal-3-ilo exhibe una prolongada y fuerte actividad antagonista de angiotensina II y acción hipotensiva par administraciÔn oral. AdemØs, W003/047573 describe que, entre los derivados de benzimidazol descriptos en JP-A-5-271228, un compuesto especifico (Æcido (2_etoxi_l_{[2’_(5-oxo-4,5-dihidrO-1,2,4-OXadiazol-3-il)bifenil_4_il]metil}_1H_beflZiTflidaZOl-7-CarboxilicO: compuesto A) posee actividad de sensibilizaciôn a la insulina ademâs de la acción antagonista de angiotensina II.
Coma un media destinado a mejorar el uso prÆctico de un agente farmacØutico, se conoce la conversion en un profÆruiaco de un compuesto que posea cierta actividad farrnacoldgica. Par ejemplo, en el

Q

- 2-

desarrollo de productos farmacØuticos, en el caso de compuestos que demuestran una insuficiente expresión de actividad al ser administrados por via oral, como profrmacos de dcido carboxilico, se han utilizado en gran medida aiquilcarboniloximetil ester, 1-aiquilcarboniloxietil ester, aiquiloxicarboniloximeti]. ester, 1-alquiloxi carboniloxietil ester y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il) meti]. ester. Adems, entre otros, Farnesol ester, que es una sustancia liposoluble de indometacina, y un ester etilico como un inhibidor ACE son conocidos por lograr una actividad sostenida.
rP-A-5-271228 describe especIficamente Østeres del compuesto A,
ester metilico (compuesto B), i-(ciclohexi].oxicarboniloxi) etil ester (compuesto C) y acetoximetil ester (compuesto D).
La presente invenciôn 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 metabôlicas como la diabetes y similares. Revelación de la Invención
Los inventores de la presente han lievado a cabo intensivos estudios.tendientes a decubrir un nuevo compuesto que resulte ms potente y efectivo en cuanto a la duración de su acci6n al ser adminiatrado por via oral, a travØs del cual proveer un agente farmacØutico de mayor utilidad desde el pwito de vista clinico como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias como hipertensiôn y similares y enfermedades metabôlicas como diabetes y similares.
Como resultado de ello han descuhierto que un profÆrmaco de cierta estructura, que se convierte en un compuesto A en el cuerpo, demuestra ser excelentemente seguro y posee propiedades extremadamente superiores como agents farmaceutico, conforms lo evidencia la inesperadamente fuerte y duradera acciôn hipotensiva, y la estabilizaciôn de la presi6n sanguInea durante un largo periodo de tiempo, etc., habiendo lievado a la prÆctica la presente invenciôn.
En consecuencia, la presente invención se reflere a (1) un compuesto representado por la fôrmula (I)

CH3CH20<’

CH2 OR1

N
H

(I)

- 3 -

en la cual R1 es un grupo representado por la formula
R3 R4 R6R1

H- - I I R5 R8

OTO
, or 0)) 0
N. del T.: "Or = 0"
donde R2, i, R, R6, R7 y RG son independientetnente un âtomo
de hidrOgeno o un alquilo C1, o una sal del mismo;
(2) el compuesto de (1), el cual es una sal;
(3) el compuesto de (1), en el cual R’ as un grupo representado por la
fOrmula

_ R2

en la cual R2 mantiene la definiciôn anterior;

(4) un compuesto seleccionado del grupo integrado por (5meti1-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)Utetil 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro_l,2,4_oxadiazol-3-il)bifeflil-4-il]metil}-1H-beflZimidaZOl-7-carboxilato,
2-oxo-1,3-dioxOlafl-4--il 2-etoxi-l-{ (2’- (5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol_3_il)bifenil-4-il]metil}-1H-beflZimidaZOl-7carbOxilato, 4-metil-2-oxo-1,3--diOxOlafl-4-il 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidrO-1,2,4_oxadiazol_3_il)bifeflil_4-il]Tfletil}-1H-beflZimidaZOl-7-CarbOXilato

5-oxotetrahidro-2-furanil 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidrO--1,2,4-

10 oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]meti}-1H-beflziTflidaZOl-7-CarbOxilatO, 0 una
sal del mismo;

(5) sal de potasio de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-l-
{ (2’ _(5-oxo_4,5_dihidro-1,2,4-OxadiaZOl-3-il)bifeflil--4-il]metil}-lH-
benzimiclazol-7 -carboxilato;

(6) un proceso de preparaciOn de un compuesto representado por la
fOrmula

- 4 -

en la cual R2 as un Ætomo de hidrdgeno o un alciuilo C1.6, o una
sal del mismo, que comprende someter a una recci6n un derivado reactivo de ficido 2-etoxi-1-{[2’-(5-oXo-4,5-dihidrO-1,2,4-OXadiazOl-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-CarbOXIliCO a una sal del mismo con un compuesto representado por la fôrmula
H0\R2

010

an la cual R2 mantiene la definici6n anterior, o una sal del mismo;
(7) un medicamento que comprende el compuesto de (1);
(8) el medicamento de (7) el cual as un antagonista de angiotensina II;

(9) el medicamento de (7), el cual as un sensibilizador de insulina;
(10) el medicamento de (7), el cual as nfl agente para la profilaxis a tratamiento de enfermedades circulatorias;
(11) un medicamento que comprende el compuesto de (1) an conibinaciôn con un antagonista de calcio oun agente diurØtico;
(12) el medicamento de (11), el cual as un agente para la profilaxis a tratamiento de enfermedades circulatorias;
(13) un mØtodo para antagonizar angiotensina II an un mamifero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) a dicho mamifero;
(14) un mØtodo para mejorar la resistencia de la insulina an un mamifero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) a dicho mamifero;
(15) un mØtodo para prevenir a tratar enfermedades circulatorias an un mamifero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) a dicho mamifero;
(16) un mØtodo para prevenir a tratar enfermedades circulatorias an nra mamifero, qua comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de (1) an couibinaciôn con un antagonista de calcio 0 un agente diurØtico a dicho mamifero;
(17) ci uso del compuesto de (1) para la fabricaci6n de nra antagonista de angiotensina II;
(18) el uso del compuesto de (1) para la fabricaci6n 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;

WE

(20) el uso del compuesto de (1) en combinación con un antagonista de calcio o un agente diurØtico para la fabricaciôn de un agente destinado a la profilaxis o tratamiento de enfermedades circulatorias; y similares.
Descripciªn Detallada
En la formula anterior, R’ es un grupo representado por

R5 R8

oYo1 Y or ’u1 0 0 0
en la cual R2, R3, R4, R5, R6, R7 y son independientemente un
, âtomo de hidrOgeno o un alquilo C16, como aiquilo C6 es posible
mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-
butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo,
neopentulo, n-hexilo, isohexilo, i.,l-dimetilbUtilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilpropilo y similares.
Para R’, se prefiere un grupo representado por la fOrmula

 ’111H

R2

OyO

donde R2 mantiene la definiciOn anterior, en tanto para R2 se prefiere metilo.
En la f6rmula anterior, el grupo representado por la fOrmula

I?AN 0

(grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-OXadiaZOl3i1o) incluye tree tautOmeros (a’, b’ y c’) representados por las fOrmulas

)L -0H
?AN> N N

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’.

WE

Como compuestos representados por la formula (I) de la presents invenci6n, preferentemente se emplean (5-metil-2-.oxo-1,3-diOxol-4-il)meti1 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dthidro,2,4_oxadiazol-3-il)bifeflil-4-il1metil}-lH-beflZimidaZOl-7 carboxilato,
2-oxo-1,3-dioxolan-4-il 2-etoxi-l-{ [2’-(5-oxo-4,5-dihidrol,2,4
oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-beflZimidaZOl--1-CarboXilatO,. 4-metil-2-oxo-1,37dioXOlafl-4-il 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidrO-1,2,4_oxadiazol-3-il)bifeflil-4-i-].]metil}-lH-beIlZimidaZOl-7-carboxilato,
5-oxotetrahidro-2-furanil 2-etoxi-1-{[2’-(5-OXo-4,5--dihidrO-1,2,4-
oxadiazol_3_il)bifenil-4-ilJmetil}-lH-beflZiTflidaZOl-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 fOrmula (I) puede ser cualquiera en la medicla que resulte farmacolOgicamente aceptable. Por
ejemplo, es posible mencionar sales de un compuesto representado por
la fOrmula (I) con una base inorgnica (por ejemplo, metales alcalinos como sodia, potasio y similares; metales tØrreos alcalinos como calcio, magnesio y similares; etc.), una base orgÆnica (por ejemplo,
aminas org.nicas como trometamina [tris (hidroximeti)metilamiria],
etanolamina, trimetilarnina, trietilamina, t-butilamina, piridina, picolina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N’- dibenziletilendiamina y similares; aminocidos bÆsicos como arginina,
lisina, ornitina y similares, etc.), amoniaco y similares.
Como sal del compuesto representado por la fOrmula (I), se prefieren las sales de metales alcalinos del compuesto representado por la fOrmula (I). Entre Østas, particularmente se prefiere la sal de potasio.
El compuesto representado por la fOrmula (I) puede ser marcado
con un isotopo (por ejemplo, 3 H, 35s, 1251 y similares), y
similares.

Como compuesto representado por la fOrmula (I) a una sal del mismo (en adelante en algunos casos denominado compuesto (I) o compuesto de la presente invenciOn) se prefiere particularmente la sal de potasio de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-i1)metil 2-etoxi-1-{[2’-(S-oxo4,5_dihidro_l,2,4-oxadiaZol-3-il)bifeflil-4-il]metil}-1H-
benz imidazol -7- carboxilato.
Mtodos de PreparaciOn
El compuesto (I) puede ser preparado, por ejemplo, a travØs del
mØtodo que sigue o un mØtodo anÆlogo al mismo, y similares.

- 7 -

No obstante el rendimiento del compuesto (I) obtenido en el mØtodo siguiente puede variar de acuerdo a las condiciones de reacciôn empleadas, el compuesto (I) puede ser obtenido con facilidad con un alto grado de pureza a travØs de rnedios convencionales de separación o
purificaciØri (por ejemplo, recristalizaciôn, cromatograf ía en columna
y similares) a partir del producto.
El compuesto (I) puede ser preparado sometiendo a una reacciôn
un derivado reactivo (por ejemplo, un anhidrido Æcido mixto, un haluro Æcido y similares) del compuesto representado por la f6rmula (II) (compuesto A) o una sal del mismo (en adelante en algunos casos denominado compuesto (II)) con un alcohol correspondiente (IV) (HO -R3,) o irna sal del mismo.
MØtodo A

EtO([C1

OOH

N°

7 N
H

0

XU -R12 H0R1
0i41.flj Uisvrj

(IV)

N -

Et0<’vj
N

0 0R1

N0

7 N
H

(II) (III)
donde X es un Atomo hal6geno (cloro, bromo, yodo, etc.), Et es
un etilo, R12 es un aiquilo (por ejemplo aiquilo C como metilo,
etilo, propilo, t-butilo, y similares), un alcoxi (por ejemplo, alcoxi
C como metoxi, etoxi, isobutiloxi, y similares) o un fenilo
opcionalmente sustituido por un Atomo halógeno, aiquilo C1 0 Ufl grupo
nitro y similares, R’ mantiene la definición anterior.
El mØtodo A comprende someter a una reacción e]. compuesto (II)
con un agente acilante (III) en presencia de una base en orden a obtener un anhidrido Æcido mixto y someter a una reacciôn el compuesto resultante con un alcohol correspondiente (IV) (HO-R’) en presencia de una base para permitir la esterificaciôn.
El anhidrido Acido 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

ME

solvente y se agrega el alcohol correspondierite y una base para permitir qua la reacciôn ejecute la esterificaci6n.
Como la base, as posible emplear trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de calcio y carbonato de sodio.
Como el agente acilante, se empl.ean 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-dinitrobenzoil cloruro y similares descriptos an el Boletin de la Sociedad Qulmica del Japón, tomo 52, pginas 1989-1993 (1979)
Como el solvente, an general as posible emplear diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etil acetato, tetrahidrofuran, tolueno, acetonitrilo, acetona, etil metil cetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil sulfôxido y similares.
No obstante las condiciones de reacción para la producción de un anhIdrido dcido mixto varlan de acuerdo a la combinación de la base, el agente acilante y el solvente a emplear, la reacciôn preferentemente se ileva a cabo a una temperatura qua oscila entre aproximadamente -30°C y la marca ambiente por espacio de aproximadamente entre 1 y 10 horas. No obstante las condiciones de reacc16n para. la esterificación varian de acuerdo a la combinaci6n del anhIdrido. Acido. mixto obtenido y un solvents, la reacci6n prefØrentemente se lleva a cabo a una temperatura que oscila aproximadamente entre 300C y la temperatura de reflujo del solvente por espacio de aproximadamente entre 1 y 10 horas.

MØtodo B
N
EtO<’I.

HOR1 or (COOl)2 Di$W]j 0 OH
Wu
N

S.-

IH

(Iv)
(II) (I)
donde RImantiene la definición anterior.
El mØtodo B comprende someter a una reacción un compuesto representado por la fôrmula (II) o una sal del mismo con cloruro de tionilo o cloruro de oxazolilo an presencia de un catalizador como DMF y similares para obtener un cloruro 9cido, y someter el cloruro Æcido

WE

a una reacci6n con el correspondiente alcohol (IV) en presencia de una base en orden a permitir la esterificación.
El cloruro Æcido es preparado usando aproximadamente entre 1 y 3 moles de cloruro de tionilo o cloruro de oxazolilo con relaciôn a 1 mol del compuesto (II) en presencia de una cantidad catalitica 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 reacciôn ejecute la esterificación.
Como la base, es posible emplear aquellas utilizadas en el MØtodo A y similares.
Como el solvente, es posible emplear aquellos utilizados en el Mtodo A y similares.
No obstante las condiciones de reacciôn para producir un cloruro
cido varIan de acuerdo al solvente a emplear, en general preferentemente la reacción se ileva 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 reaecin para la esterificaci6n varlan de acuerdo a la cornbinación del cloruro Æcido producido y el solvente, la reacción preferentemente se lieva 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.
MØtodo C

O OH XR1
Ow

(II) (I) en la cual X’ es un Atomo halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.) y
R1 mantiene la definición anterior.
El MØtodo C comprende someter a una reacci6n un compuesto representado por la formula (II) o una sal del mismo (por ejemplo, una
sal con un metal alcalino como sodio, potaslo y similares; una sal con
un metal tØrreo alcalino cotno 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 esterificaciOn.

0I

- 10- 10

La esterificaciôn se lieva a cabo usando aproximadamente entre 1
y 3 moles de una base y aproximadamente entre 1 y 3 moles de un agente aiquilante con relación a 1 mol del compuesto (II) en un solvente. Como la base, es posible emplear aquellas utilizadas en el MØtodo A y similares.
Como el solvente, es posible emplear aq-uellos utilizados en el MØtodo A y similares.
No obstante las condiciones de reacciôn para la esterificaciOn varlan de acuerdo a la combinación de la base, agente aiquilante y solvente a emplear, la reacción en general y preferentemente se lieva 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.
MØtodo D

Et0<’

LJi#WEIj

HO--R1
OOR

condensing

) agent II 2:=o

(IV)
N. del T. "Condensing agent = agente condensante".
(II) (I)
donde R1 mantiene la definición anterior.
El mØtodoD comprende someter a una reacciôn el compuesto (II)
con el alcohol correspondiente (IV) en presencia de un agente condensante en orden a ejecutar la esterificaciôn.
La esterificaciôn se lieva 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 Mitunobu y similares.
Como el solvente, es posible emplear aquellos utilizados en el MØtodo A y similares.
No obstante las condiciones de reacción para la esterificaciôn varian de acuerdo a la combinación del agente condensante y el solvente a emplear, en general y preferentemerite la reacciôn se lieva

SEE

a cabo a una temperatura que oscila aproxirnadamente entre -30°C y el punto de reflujo durante aproximadamente entre 30 minutos y 24 horas. El Compuesto (II) puede ser preparada a travØs del mØtodo descripta en JP-A-5-271228 y similares.
Cuando el compuesto (I) es obtenido como una farina lthre, puede
ser convertido en una sal a travØs de un mØtodo conocido per se a un anØlogo al misma. RecIprocamente, cuando se obtiene coma una sal, puede ser canvertido en una farina libre u otra sal a travØs de un mØtodo conocido per se a anÆloga al mismo.
En casa deproducirse isômeros ópticos del compuesto (I), Østos
y sue mezclas naturalmente caen dentro del alcance de la presente
invencióri -

El compuesto (I) puede ser un cristal, y puede adoptar la forma
de un cristal simple a una mezcla de multiples cristales. Las cristales pueden ser preparados par cristalizaci5n de acuerdo a un mØtado de cristalizaciôn conocido per se. El compuesto (I) preferentemente es un cristal.
El compuesto (I) puede ser un salvata (par ejemplo, hidrato, etc.) y tanto el salvato coma el no-solvato (par ejemplo, no hidrata, etc.) caen dentra del alcance de la presente invenciôn.
El compuesto de la presente invención asI praducida demuestra
una menar toxicidad y es seguro (en otras palabras, canstituye un agente farmacØutica superior considerando los siguierites aspectos,
toxicidad aguda, toxicidad crônica, toxicidad genØtica, toxicidad
repraductiva, toxicidad cardiaca, interacciôn can otras dragas, carcinogen.iticidad, y similares), y rØpidamente se convierte en el compuesto A en el arganismo viviente de un animal, particularmente un
mamifera (par ejemplo, ser humana, mono, gata, cerda, caballa, bovino,
rat6n, rata, chanchito de la india, perro, caneja, etc.).
Considerando que el compuesto A normaliza el mecanismo de transducciOn de la sefal de insulina intracelular, que fundamentalmente provaca la resistencia a la insulina, se reduce consecuentemente la resistencia a la insulina y se mejara su accianar, y mejara la talerancia a la glucasa. Par la tanta, el compuesto de la
presente invenciôn puede ser utilizado en mamiferos (par ejemplo, ser
humano, mono, gata, cerda, caballo, bavino, ratdn, rata, chanchito de la india, perra, coneja, etc.) coma un agente mejarador a un agente para la prafilaxis y/o tratamienta de aquellas enferrnedades en las cuales estÆ involucrada la resistencia a la insulina. Coma tales enfermedades, es posible mencionar, entre otras, resistencia a la insulina, afectación de la tolerancia a la glucasa; diabetes coma diabetes no insulino dependiexite, diabetes tipo II, diabetes tipo II asociada can resistencia a].a insulina, diabetes tipo II asociada con

2
- 12-

la afectaciôn de la tolerancia a la glucosa, etc; distintas complicaciones como hiperinsulinemia, hipertensiôn asociada con
resistencia a la insulina, hipertensión asociada con afectación de la
tolerancia a la glucosa, hipertensión asociada con diabetes (par ejemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensiôn asociada a una hiperinsulinemia, resistencia a la insulina asociada a una
hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa asociada a una
hipertensi6n, diabetes asociada a una hipertensiôn, hiperinsulinemia
asociada a una hipertensiôn, complicaciones diabØticas (par ejemplo,
microangiopatia, neuropatia diabØtica, nefropatia diabØtica,
retinopatIa diabØtica, catarata diabØtica, enfermedad de los grarides
vasos, osteopenia, coma hiperosmolar diabØtico, enfermedades infeeciosas (par ejemplo, enfermedad infecciosa respiratoria, enfermedad infecciosa del tracto urinario, enfermedad infecciosa
digestiva, enfermedad infecciosa del tejido blando dØrmico, enfermedad
infecciosa del mietthro inferior, etc), gangrena diabØtica, sequedad de boca, manor agudeza auditiva, afecciôn cerebrovascular diabØtica,
afecciôn hematogØnica perifØrica diabØtica, hipertensiôn diabØtica, y
similares), caquexia diabØtica y similares. El compuesto de la presente invenciôn tambiØn 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 coma un agents para la
prof ilaxis o tratamiento de una enfermedad (o una enfermedad cuyo
inicio se estimula) desarrollada par la contracciôn o crecimiento de los vasos sanguIneos o una disfunciôn orgØnica, que se expresa a
travØs de un receptor de angiotensina II, o debida a la presencia de
angiotensina II, o un factor inducido par la presencia de angiotensina II, en mamIferos (par ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo,
bovino, rat6n, rata, chanchito de la india, perro, conejo, etc.).
Entre tales enfermedades, es posible mencionar, par ejemplo, hipertensiôn, anormalidad del ritmo cicardiano de la presidn
sanguinea, enfermedades cardlacas (par ejemplo, hipertrofia cardiaca,
insuficiencia cardlaca aguda e insuficiencia cardlaca crônica incluyendo insuficiencia cardlaca congestiva, miopatla cardiaca, angina pectoris, miocarditis, fibrilaci6n atrial, arritmia, taquicardia, infarto cardlaco, etc.), afecciones cerebrovasculares
(par ejemplo, afecciôn cerebrovascular asintomØtica, isquemia cerebral
transitoria, apoplejIa, demencia cerebrovascular, encefalopatla hipertensiva, infarto cerebral, etc), edema cerebral, afección
circulatoria cerebral, recurrericia secuelas de afecciones
cerebrovasculares (par ejemplo, sintomas neurótico, sintomas psiquicos, sintomas subjetivos, afectaciôn de las actividades

- 13-

cotidianas, etc.), afecciôn de la circulación perifØrica isquØmica, isquemia miocardial, insuficiencia venosa, avance de la insuficiencia cardiaca luego de un infarto cardiaco, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, vasculopatia trombótica, complicación de diÆlisis, disfunci6n orgÆnica incluyendo nefropatia derivada de dao por irradiación, etc.), arteriosclerosis incluyendo ateroscierosis (por ejemplo, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, arteriosclerosis perifØrica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u obliteración y disfunciones orgÆnicas luego de una intervención (par ejemplo, angioplastla coronaria transluminal percutÆnea, colocación de stents, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, terapia trombolitica, etc.), reobliteraciôn vascular y restenosis luego de bypass, policitemia, hipertensión, afección orgÆnica e hipertrofia vascular luego de transpiante, rechazo luego de transplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensin ocular, etc.), tronibosis, disfunciôn orgÆnica multiple, disfunciôn endotelial, tinnitus hipertensivo, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis venosa profunda, enfermedad circulatoria perifØrica obstructive, arteriosclerosis obliterada, tromboangiitis obstructiva, enfermedad circulatoria cerebral isquØmica, mal de Raynaud, mal de Berger, etc.), enfermedades metabôlicas y/o nutricionales (por ejemplo, obesidaci, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hipercalemia, hipernatremia, etc.), enfermedades degenerativas nerviosas (par ejemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatla par SIDA, etc), enfermedades del sistema nervioso central (par ejemplo, hemorragia cerebral, infarto cerebral, sus
secuelas y complicaciones, dai’io cerebral, daflo en la mØdula espinal,
edema cerebral, disfunciones sensoriales, disfunciones funcionales sensoriales, disfunción del sistema nervioso autonómico, mal funcionamiento del sistema nervioso autonómico, escierosis multiple, etc.), demencia, fallas de memoria, afecciones en la conciencia, amnesia, sintoma de arisiedad, sIntoma catatônico, alteración del estado mental, psicopatlas (por ejemplo, depresidn, epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis coma artritis reumatoidea, osteoartritis, mielitis reumatoidea, periostitis, etc.; inflamación luego de cirugla y heridas; remisión de la hinchaz6n; faringitis; cistitis; neumonie; dermatitis atópica; enfermedades intestinales inflamatorias coma mal de Crohn, colitis ulcerante, etc.; meningitis; enfermedad inflamatoria ocular; enfermedad pulmonar inflamatoria como neumonla, silicosis pulmonar, sarcosidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades

- 14-

alØrgicas (por ejemplo, rinitis alØrgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, etc), enfermedad pulmonar obstructiva crônica, neumonIa intersticial, neumonia carinni neumocitis, enfermedades del colgeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistØmico, escleroderma, poliarteritis, etc.), enfermedades hepÆticas (por ejemplo, hepatitis, incluso hepatitis cr6nica, cirrosis hepØtica, etc.), hipertensi6n portal, enfermedades del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, ülcera gÆstrica, cancer gÆstrico, afección g&strica luego de una cirugia, dispepsia, ülcera esofageal, pancreatitis, pôlipos de colon, colelitiasis, enfermedad hemorroidal, ruptura de vÆrices del esôfago, estômago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyØticas (por ejemplo, eritrocitosis, pürpura vascular, anemia hernolitica autoinmune, sindrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatia multiple, etc.), enfermedades de los huesos (por ejemplo, fractura, refractura, osteoporosis, osteomalacia, mal de Paget, mielitis eaclerosante, artritis reumatoidea, osteoartritis de la rodilla y disfunciôn del tejido de las articulaciones y sitnilares provocadas por enfermedades similares a Østas, etc.), tumor s6lido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cancer de los órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), cancer y caquexia luego de cancer,
metØstasis, endocrinopatlas (por ejemplo, mal de Addison, sindrome 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 prostÆtica, cancer prostØtico, enfermedad infecciosa sexual, etc.), afecciones femeninas (por ejemplo, afecci6n climatØrica, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad ovârica, 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 lÆscres, apunamiento, etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, resfrio, neumonla, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar, y enibolismo pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales con citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes, etc., ricketsia, enfermedad infecciosa bacteriana, etc.); toxemias (por ejemplo, sepsis, shock sØptico, shock de endotoxinas, sepsis Gram-negativa, sindrome de shock tôxico, etc.), enfermedades otorrinolaringolôgicas (por ejemplo, mal de Meniere, tinnitus, disgenesia, vertigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de lä piel (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión intradialitica, miastemia gravis, enfermedades sistØmicas como sindrome de fatiga crØnica.

- 15-

flado que el compuesto de la presente invenciôn es capaz de
mantener una acción hipotensiva constante tanto de dIa como de noche, es posible reducir su dosis y frecuencia de administración con relaci6n al compuesto A. AdemÆs, puede suprimir con efectividad el aumento particularmente problemÆtico de la presiôn sangulnea antes y luego de levantarse en el caso de pacientes hipertensos.
AdemÆs, a travØs de la supresión sostenida durante un mayor lapso de la acción de angioterisina II, el compuesto de la presente invenci6n mejora las enfermedades o anormalidades 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 clinicas causadas en consecuencia 0 a la supresi6n de su avance. Entre las afecciones o
anormalidades en la biofunción y acciôn fisiológica, es posible
mencionar, por ejemplo, la afección o anormalidad en la capacidaci de control automÆtico de la circulaclØn cerebral y/o renal, afecciones en la c–rculaciOn (por ejemplo, perifØrica, cerebral, microcirculación, etc.), afecci6n de la barrera sangre-cerebro, susceptibilidad a la sal, estado anormal de coagulaci6n y el sistema de fibrinolisis, etado anormal de la sangre y los componentes celulares de la sangre (por ejemplo, acentuaci6n de la actividad de acumulación de plaquetas, capacidad de deformaciØn de los eritrocitos, acentuaci6n de la adhesion de los leucocitos, aumento de la viscosidad de la sangre, etc.), produccic5n y acentuaci6n de la funciOn de los factores de crecimiento y citoquirias (por ejemplo, PDGF, VEGFI interleuquina, TNF-alfa, MCP -1, etc), acentuaci6n de la proliferaciOn e infliltraciOn de las cØlulas inflamatorias, acentuaci6n de la producciOn de radicales libres, acentuaci6n de la liposteatosis, alteraciOn de la funciOn endotelial, disfunciOn del endotelio, cØlulas y Organos, edema, cambio en la niorfogØnesis celular de los müsculos lisos, etc. (morfogØnesis a tipo proliferaciOn, etc.), acentuaci6n de la producciOn y funciOn de sustancias vasoactivas e inductores de la tronibosis (por ejemplo, endotelina, troinboxano A2, etc.), constricciOn anormal de los vasos sangulneos, etc., alteraci6n metabOlica (por ejemplo, anormalidades de los lipidos en suero, disglicemia, etc.), crecimiento anormal de las cØlulas, etc., angiogØnesis (incluyendo vasculogØnesis anormal durante la formaciOn reticular capilar anormal en el recubrimiento adventicial de la arteriosclerosis) y similares. Entre Østas, la presente invenci6n puede ser empleada como un agente para la profila.xis primaria y secundaria o tratamiento de alteraciones orgÆnicas vinculadas con varias enfermedades (por ejemplo, alteraciones
cerebrovasculares y orgÆnicas vinculadas, alteraciones orgØnicas

- 16-

asociadas con una enferineclad cardiovascular, alteraciones orgÆnicas luego de una intervención, etc.). En particular, dado que el compuesto
A es capaz de inbibir la proteinuria, es posible emplearlo como un
agente pars la protecciôn de los riæones. En consecuencia, el compuesto de la presente invención puede ser convenienternente empleado cuando pacientes con resistØncia a is insulina, deterioro de la tolerancia a la glucosa, diabetes o hiperinsulinemia han concurreritemente desarrollado las enfermedades o condiciones clinicas antes indicadas.

Considerando que el compuesto A es capaz de inhibir la ganancia
de peso del cuerpo, el compuesto de la presente invenciôn puede ser
empleado como un inhibidor de aumento de peso en mamiferos. Los mamiferos obj eta de este tratamiento pueden ser aquellos en los cuales deba evitarse el aumento de peso. Los mamiferos pueden tener una tendencia genØtica al aumento de peso o sufrir de enfermedades
relacionadas con los hbitos de vida como la diabetes, hipertensión
y/o hiperlipidernia, etc. El aumento de peso puede ser causado por una excesiva alimentación o una dieta sin un equilibria de nutrientes, o estar vinculado a al administración de ciertas drogas, por ejemplo, sensibilizadores a la insulina que poseen actividad agonistica de PPARy como trogiitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona, etc., y similares. AdemÆs, el aumento de peso puede anteceder a is obesidad, o producirse en pacientes obesos. En este caso, la obesidad se define a travØs de un BMI (indice de masa
corporal; peso (kg) /(altura (m) 2)de 25 (criteria de la Sociedad
Japonesa pars el Estudio de la Obesidad), o de por lo menos 30 en el caso de la sociedad occidental (criterio de la Organizaciôn Mundial de la Salud).
La Sociedad de Diabetes del JapØn han reportado nuevos criterios acerca de la diabetes en el ao 1999.
De acuerdo a este informs, la diabetes es una condición en la
cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentraciôn de glucosa
en el plasma venoso) no es inferior a 126 mg/dl, en tanto el valor de
2 horas (concentraciôn de glucosa en plasma venoso) del ensayo de
tolerancia de glucosa oral par 75 g (OGTT 75g) no es inferior a 200 mg/dl, o el nivel de glucosa en sangre casual (concentracidn de glucosa del plasma venoso) no es inferior a 200 mg/dl. AdemÆs, aquella condición que no cae dentro de la clasificaciØn de diabetes mencionada, "en is cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas no es
inferior a 100 mg/dl, o el valor de 2 horas (concentraciôn 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".

- 17-

AdemÆs, en lo referido a los criterios de diagnôstico de la diabetes, ADA (Asociaciôn Americana de la Diabetes) ha reportado nuevos criterios en 1997 habiendo hecho lo propio la cDrganizaciôn Mundial de la Salud en 1998.

Dc acuerdo a estos reportes, la diabetes es una condiciôn en la
cual el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentracidn de glucosa en plasma venoso) no es inferior a 126 mg/dl, en tanto el valor de 2 horas (concentraci6n de glucosa en plasma venoso) del ensayo de tolerancia de glucosa oral por 75 g no es inferior a 200 mg/dl. AdemÆs, 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 (concentracidn de glucosa en plasma venoso) es inferior a 124 mg/dl, en tanto el valor de 2 horas (concentraciôn 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 condicidn en la cual ci nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentraciôn 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 Organizaciôn 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 invenciôn puede ser empleaclo como un agente mejorador o destinado a la profilaxis o tratamiento dc 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. AdemÆs, ci compuesto de la presente invenciôn tambiØn puede ser empleado como un agente teraputico para la hipertensiôn de pacientes hipertensos que no exhiben un nivel inferior a los criterios diagn6sticos antes indicados (por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre en ayunas de 126 mg/di). Por otra parte, el compuesto de la presente invencidn puede tainbiØn ser utilizado para evitar el avance de la condici6n 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 sindrome metaLbdlico. Dado que los pacientes con sindrome metabólico poseen una incidencia extremadamente alta de enfermedades cardiovasculares con respecto a los pacientes que padecen enfermedades relacionadas con los hÆbitos de vida simples, la profilaxis o tratamiento del mismo es de suma importancia en orden a evitar las enfermedades cardiovasculares.

tI

Los criterios para el diagnóstico del sindrome metabOlico fueron anunciados par la Organizaciórl Mundial de la Salud en 1999 y par NCEP 2001. De acuerdo al criterior de la OMS, los pacientes con par lo menos dos de obesidad abdominal, dislipidemia (elevado contenido de triglicØrido en suero o baja colesterol HDL), hipertensiôn adem&s de hiperinsulinemia o g].ucosa en sangre en ayunas padecen sindrome metabôlico (OMS: Definiciôn, Diagrióstico y Clasificaciôn de la Diabetes Melitus y sue Complicaciones. Parte I: Diagnóstico y Clasificaciôn de la Diabetes Melitus, OMS, Ginebra, 1999). De acuerdo al criteria del Panel III de Tratamiento en Adultos del Programa Nacional de Edücación para el Colesterol, que constituye un indicador para controlar las enfermedades cardiacas isquØmicas en Estados Unidos, los pacientes con par lo menos 3 de obesidad abdominal, altos triglicØridos, bajo colesterol }3DL, hipertensiôn y glucosa en sangre en ayunas padecen sindrome metab6lico (Programa Nacional de Educaciin para el Colesterol: Resumen del Tercer Informe del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP) sabre Detección, Evaluaci6n 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 sindrome metabólico.
Dado que el compuesto A poses acción antiinflamatoria, el compuesto de la presente invencin puede ser empleado coma un agente antiinflamatorio destinado a prevenir a tratar enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen aquellas debidas a varias enfermedades como la artritis (par ejemplo, artritis reumatoidea, asteoartritis, mielitis reumatoidea, artritis gotosa, sinovitis), asma, enfermedades alØrgicas, arteriosclerosis Incluso aterosclerosis (aneurisma, esclerosis coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial perifØrica, etc.), enfermedades del tracto digestivo como enfermedades inflamatorias del inteatino (par ejemplo, mal de Crohn, colitis ulcerante), complicaciones diabØticas (afección nerviosa diabØtica, afecciôn vascular diabØtica), dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva cr6nica, lupus eritematoso siatØmico, enfermedad inflamatoria visceral (nefritis, hepatitis), anemia hemolitica autoinmune, psoriasis, enfermedades degenerativas nerviosas (par ejemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrôfica, encefalopatia par SIDA), enfermedades del sistema nervioso central (par ejemplo, afecciones cerebrovasculares como hemorragia cerebral, infarto cerebral, traumatismo de crÆneo, daflo en la mØdula espinal, edema cerebral, esclerosis multiple), meningitis, angina, infarto cardiaco,

irisuficiencia cardlaca congestiva, hipertrofia vascular u oclusiôn y
afecciones orgÆnicas luego do una intervención (plasty coronaria
transdºrmica, colocaciôn de stent, endoscopia cororiaria, ultrasonido
intravascular, trombolisis intracoronaria, etc.), reoclusiOn ocular o restenosis luego de un bypass, disfuriciôn endotelial, otras enfermedades circulatorias (claudicación intermitente, afecci6n circulatoria perifØrica obstructiva, arteriosclerosis obstructiva, angitis trombôtica obstructiva, afección circulatoria cerebral isquØmica, mal de Leiner, mal de Berger), enfermedades oculares inflamatorias, enfermedades pulmonares inflamatorias (por ejemplo, neumonia cr6n–ca, silicosis, sarcosidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar), endometritis, toxemia (por ejemplo, sepsis, shock sØptico, shock do endotoxinas, sepsis gram-negativa, sIndrome de shock tôxico,
etc.), caquexia (por ejemplo, caquexia por infección, caquexia
carcinomatosÆ, caquexia debida al SIDA), cancer, mal de Addison, mal de Creutzfeldt-Jakob, infecciones virales (por ejemplo, infecciôn por citomegalovirus, virus de la gripe, hepes, etc.), coagulación
intravascular diseminada.

AdemÆs, dado que el compuesto A posse acción analgØsica, el
compuesto de la presente invenciôn tanibiØn puede ser empleado como un
agente analgØsico en orden a prevenir o tratar el dolor. Los ejemplos de enfermedades dolorosas incluyen dolor agudo por inflamaciôn, dolor asociado con una inflamaciôn crônica, dolor asociado con una
inflamaciôn aguda, dolor luego de una cirugia (dolor en la incisiôn,
dolor profundo, dolor orgÆnico, dolor crónico luego de una cirugia, etc.), dolor muscular (dolor muscular asociado con dolor crónico, rigidez de hombros, etc.), artralgia, dolor de muelas, gnaticartralgia, dolor do cabeza (migrafla, dolor de cabeza catatónico, dolor de cabeza asociado con la fiebre, dolor de cabeza asociado con la hipertensión), dolor orgÆnico (dolor cardlaco, dolor por angina, dolor abdominal, dolor renal, dolor ureterano, dolor de vejiga), dolor en el area obstØtrica (mittelshmerz, dismenorrea, dolor por labor),
neuralgia, (hernia de disco, dolor en la raiz nerviosa, neuralgia
luego de herpes zoster, neuralgia trigeminal), dolor carcinomatoso, atrofia simpatØtica refleja, sindrome de dolor local complejo, y similares. El compuesto de la presents invenciOn resulta efectivo en el alivio directo y rapido do varios dolores como el dolor nervioso, dolor carcinomatoso y dolor inflamatorio, y exhibe un efecto analgØsico particularmente excelente en pacientes y sobre patologias donde desciende el umbral del sentido del dolor.
El compuesto de la presente invenciôn resulta de particular
utilidad como un agente analgØsico para el dolor asociado con una
inflamación crônica o dolor asociado con la hipertensión, o como un

- 20 -

agents para prevenir o tratar una enfermedad inflatnatoria o el dolor
debido a (1) arteriosclerosis incluso ateroscierosis, (2) hipertrofia
vascular, oclusiôn y disfunción orgÆnica luego de una intervención,
(3) reoclusión, restenosia o desorden funcional endotelial luego de un bypass, (4) claudicación interniitente, (5) afección circulatoria perifØrica oclusiva, (6) arteriosclerosis oclusiva.
El compuesto de la presente invención puede ser utilizado como
un agente farmacØutico seguro en mamiferos (por ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratôri, rata, chanchito de la india, perro, conejo, etc.) como tal o en forma de una composición farmacütica luego de mezclarlo con un portador farrnacológicamente aceptable de acuerdo a un mØtodo conocido per se.
Conforme a la presente, el portador farmacológicamente aceptable
estÆ. representado por distintas sustancias portadoras orgÆnicas o inorgÆnicas convencionalmente empleadas como ingredientes en las preparaciones. Por ejemplo, es posible mencionar, excipientes, lubricantes, aglomerantes y desintegradores para preparaciones s6lidas; solventes, auxiliares de disolución, agentes de suspension, agentes isotonizantes y buffers para preparaciones liquidas; y similares. En la medida de lo necesario tambiØn es posible emplear aditivos, como coriservantes, antioxidantes, colorantes, enduizantes y similares.

Los ejemplos preferidos de excipientes incluyen lactosa, sucrosa, D-manitol,]D-sorbitol, almidón, almidOn pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa sOdica, goma arØbiga, pululan, anhidrido silicico suave, silicato de aluminio sintØtico, aluminometasilicato de magnesio y similares.
Los ejemplos preferidos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, silice coloidal, y similares. Los ejemplos preferidos de aglomerantes incluyen almidón pregelatinizado, sucrosa, gelatina, goma arbiga, metil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sOdica, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pulu].an, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinil pirrolidona y similares.
Los ejemplos preferidos de desintegrantes incluyen lactosa, sucrosa, almidOn, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cicica, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidOn sOdico, anhidrido sillcico suave, hidroxipropil celulosa poco sustituida, y similares.

Los ejemplos preferidos de solventes incluyen agua para inyecciones, soluciOn saline fisiolOgica, soluciOn de Ringer, alcohol,

WIM

propilen glicol, polietilen glicol, aceite de sØsamo, aceite de maIz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodôn, y similares.
Los ejemplos preferidos de auxiliares- de disoluciôn incluyen
polietilen glicol, propilen glicol, 1D-manitol, trehalosa, benzoato bencilico, etanol, trisaminometano, colestero]., trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares.
Los ejemplos preferidos de agentes de suspension incluyen surfactantes tales como estearil trietanol amina, lauril sulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, glicerol nionoestearato, etc.; polimeros hidrofilicos coino alcohol polivinhlico, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa sOdica, 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 bencIlico, alcohol fenetIlico, Æcido dehidroacØtico, Æcido sOrbico y similares.
Los ejemplos preferidos de antioxidantes incluyen gulfito, ascorbato y similares.
Los ejemplos preferidos de agentes colorantes incluyen colorantes a base de alquitrÆn comestibles solublea 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 alumino de los colorantes a base de alquitrÆn comestibles solubles en agua), colores naturales (por ejemplo, beta-caroteno, clorofila, Oxido de hierro rojo, etc.) y
similares.

Los ejemplos preferidos de agentes enduizantes incluyen sacarina sOdica, glicirrizinato de di-potasio, aspartamo, stevia y similares. La forma de dosificaciôn de la composiciOn farinacØutica incluye,
por ejemplo, agentes orales como tableta, cÆpsula (incluyendo una cÆpsula blanda y microcÆpsula), grÆnulo, polvo, jarabe, emulsiOn, suspensiOn, preparaci6n de liberaciOn prolongada y similares, que pueden ser administradas con seguridad por via oral.
La composiciOn farmacØutica puede ser preparada a travØs de mOtodos convencionales en el campo de la tØcnica farmacØutica, tales como los mØtodos descriptos en la Farmacopea Japonesa, y similares. En

- 22 -

adelante se describen mtodos especificos de preparaciôn para tales preparaciones.
Por ejemplo, una tableta se produce agregando, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, lactosa, sucrosa, almid6n, D-manitol, etc.), desintegrantes (por ejemplo, carboximetil celulosa cÆlcica, etc.), aglomerantes (por ejemplo, almidôn pregelatinizado, goma ar.biga, 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 travØs de un mØtodo conocido per se usando una base de recubrimiento conocida per se al efecto de lograr el erimascaramiento de sabor, disoluciôn entØrica o liberación sostenida.
La cÆpsula puede prepararse como una cÆpsula dura rellena con un polvo o agente farmacØutico granular, o como una cÆpsula blanda rellena de un lIquido o liquido en suspension. La cÆpsula dura se produce mezclando y/o granulando un ingrediente activo con, por ejemplo, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sucrosa, almidOn, celulosa cristalina, D-manitol, y similares), un desintegrante (hidroxipropil celulosa poco sustituida, carmelosa cÆlcica, almidOn de maIz, croscartnelosa sOdica, y similares), un aglomerante (hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulosa y similares), un lubricants (estearato de magnesio y similares) y similares, e incorporando la mazda o grdnulo a una cpsula hecha de gelatina, hidroxipropil metil celulosa y similares. La cpsu1a bJ.anda se prepara disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en una base (aceite de soja, aceite de semilla de algodOn, tri9licØrido de Æcido graso de cadena intermedia, cera de abejas, y similares) y sellando la soluciOn o suspensiôn preparada en una lÆmina de gelatina usando, por ejemplo, una mÆquina 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 cÆpsula dura.
El contenido de compuesto (I) en una composiciOn farmacØutica en general oscila aproximadamente entre 0.01 y 99.9% en peso, preferentemente aproximadamente entre 0.1 y 50% en peso, con relaciOn a toda la preparaciôn.
La dosis del compuesto (I) se determina considerando la edad,
peso, estado de salud general, sexo, dieta, momento de administraciOn, mØtodo de administraciOn, tasa de clearance, combinaciOn de fÆrmacos, nivel de la enfermedad a tratar en el paciente, y demÆs factores.

- 23-

No obstante la dosis varla de acuerdo a la enfermedad, la condiciôn, el sujeto de adininistraciôn, el mØtodo de administraci6n y similares, en el caso de administraclØn oral como agente terapØutico para la hipertensiôn esencial en adultos, la dosis diana de entre 0.1 y 100 mg preferentemente se administra en una sola toma o en dos o
tres tomas.

AdemÆs, considerando que el compuesto de la presente invención
es altamente seguro, puede sen administrado durante un prolongado periodo de tiempo.
El compuesto de la presente invenciôn puede sen utilizado en combinaciôn con agentes fantnacØuticos como un agente farmacØutico para la diabetes, complicaciones di&bØticas, anti-hipenlipidØmico, anti-arteniosclerótico, anti-hipertensivo, anti-obesidad, diurØtico, anti-gota, antitrombôtico, antiinflamatorio, quimioterapØutico, inmunoterapØutico, un agents terapØutico para la osteoporosis, anti-demencia, un agente para mejorar la disfunciôn erØctil, un agente terapØutico para la incontinencia urinaria y frecuencia uninania, y similares (en adelante droga de combinación), En tales ocasiones, el momento de administraci6n del compuesto de la presents invención y la droga de cornbinacidn no estØ limitado en la medida en que anibos se combinen. Como modo de administraciôn es posible mencionar, entne otros, por ejemplo (1) administracidn de una preparación simple obtenida por la fonmulaciôn simultÆnea del compuesto de la presente invencidn y una droga de comb–naci6n, (2) administraci6n simultØnea de dos clases de preparaciones obtenidas a travØs de la formulaciôn separada del compuesto de la presente invenciôn y una droga de combinación, a travØs de una thica via de admiriistraciôn, (3) administracidn escalonada en el tiempo de doe clases de preparaciones obtenidas a travØs de la fonmulaciôn separada del compuesto de la presente invenciôn y una droga de combinacidn, mediante la misma via de administraciôn, (4) administraciôn simultÆnea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulaci6n separada del compuesto de la presente invención y una droga de combinacidn, a tnavØs de distintas vIas de administracidn, (5) administnaciôn escalonada en el tiempo de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulacidn separada del compuesto de la presente invencidn y una droga de combinaciôn, a travØs de distintas vias de administracidn, por ejemplo administracidn del compuesto de la presente invenciôn y luego la droga de combinaciôn, o administracidn en el orden inverso, y similares. La dosis de la droga de administraciôn puede sen adecuadamente determinada basÆndose en la dosis clinicamente empleada. La relaciôn de mezcla del compuesto de la presente invención y la droga de combinacidn puede sen adecuadamente seleccionada de acuerdo

0

(9O

- 24-

al sujeto a tratar, la via de administración, la enfermedad, condición, combinaciôn y dems factores. En caso que el sujeto a
administrar sea un ser humano, par 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 invencion. Como agente terapØutico para la diabetes, es posible mencionar,
par ejemplo, preparaciones de insulina (par ejemplo, preparaciones de insulina, animal extraidas del pancreas de bovinos a cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante una tØcnica de ingenieria genØtica usando E. coli a una levadura, y similares), otros sensibilizadores de insulina (par ejemplo, pioglitazona clorhidrato,
traglitazona, rasiglitazona, GI -262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, UP-
297, CS -011, FK-614, etc.), inhibidores de alfa glucosidasa (par
ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidos (par ejemplo, fenformin, metforinin, bufortnim, etc.), secretÆdores de insulina (par ejemplo, sulfonilüreas (par ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, githuzol, etc.), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, a su sal de calcio hidrata,
GLP- 1, etc.), aganistas de amirina (por ejemplo, pramlintida, etc.),
inhibidores de fosfotirosina fasfatasa (par ejemplo, Æcido vanÆdioo),
inhibiores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 etc.), agonistas de 03 (par ejemplo, Cr4-316243, SR-58611-
A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, EMS -196085, AZ40140 etc.),
inhibidores de la glucogØnesis (por ejemplo, ix-ihibidor de fosforilasa
glicôgeno, inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagan,
etc.), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodia-glucosa) (par
ejemplo, T-1095 etc.) y similares.
Como agentes terapØuticas para complicaciones diabØticas es
posible mencionar, par ejemplo, inhibidores de aldosa reductasa (par
ejemplo, tairestat, epalrestat, zenarestat, zopoirestat, minairestat, fidarestat, SNK-860, CT-112 etc.), factores neurotrôpicos (por
ejemplo, NGF, NT-3, EDNF etc.), inhibidores de P1CC (par ejemplo, LY-
333531 etc.), inhibidores de AGE (par ejemplo, ALT946, pimagedina,
pirataxatina, N-fenaciltiazolio bromuro (ALT766), EXO-226 etc.), purificadores de oxigeno activo (por ejemplo., acido tiôctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (par ejemplo, tiaprida, mexiletina etc.), y similares.
Coma agentes anti-hiperlipidemia es posible mencionar, por ejemplo, compuestos de estatina que son inhibidores de la sintesis del calesterol (por ejemplo, cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin o sales de los mismos (par ejemplo sal de sodio, etc.) etc.), inhibidores de

- 25-

escualeno sintetasa (por ejemplo, TAK-475 etc.) a compuestos fibrados crue ejercen la acciôn de hacer disminuir los triglicØridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato etc.) y
similares.

Coma agentes anti-arterioesclerôticos, es posible mencionar, par ejemplo, un inhibidor de acil-Coenzima A colesterol aciltransferasa
(ACAT) (par ejemplo, melinamida, CS -505, etc.) y un agente de
regresiôn de placa rica en lipidos (par ejemplo, las campuestas descriptos en WO 02/06264, WO 03/059900 etc.) y similares.
Coma agentes antihipertensivos es posible mencionar, par ejemplo, inhibidores de enzima de conversion de angiotensina (par ejemplo, captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de angiotensina II (par ejemplo, candesartan cilexetil, candesartan, losartan, losartan potasia, eprosartan, valsartan, termisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medaxomil etc.), antaganistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efanidipina, nicardipina etc.), f-bloqueador (par ejemplo, metoprolol, atenalol, prapranalol, carvedilal, pindalol etc.), clonidina, y similares.
Coma agentes anti-abesidad, por ejemplo, es posible mencionar un agente anti-obesidad de acciOn central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindal, fenilpropanolamiria, clobenzorex etc.), inhibidores de lipasa
pancretica (par ejemplo, orlistat etc.), agonista do 03 (par
ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), pØptidos anorØcticas (par ejemplo, leptina, CNTF (factor neuratrOpico ciliar) etc.), aganistas de colecistoquinina
(par ejemplo, lintitript, FPL-15849 etc.) y similares.
Coma diurØticos, es posible mencionar, par ejemplo, derivadas de xantina (par ejemplo, teobromo y salicilato de sodia, teobramo y salicilato de calcia, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hydraclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, penflutiazida, pali 5 tiazida, meticlotiazida etc.), preparaciones anti-aldosterona (par ejemplo, spiranolactana, triamterena etc.), inhibidores de anhidrasa carbOnica (par ejemplo, acetazolamida etc.), preparaciones de clorobenzensulfonamida (par ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida etc.), azosemida, isosarbida, Æcido etacrinica, piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.
Coma agentes anti-gota es posible mencionar, par ejemplo, alopurinil, probenecid, coiquicina, benzbromarona, febuxostat, citrata y similares.

Como agentes antitrombôticos es posible mencionar, por ejemplo,
un agente anticoagulante [por ejemplo, heparina sódica, heparina
potasio, warfarin potasio (warfarin), inhibidor del factor X de coagulación sanguinea (por ejemplo, los compuestos descriptos en WO 2004/048363 etc.)], agente trombolitico [por ejemplo, tPA, urokinasa], agente antiplaquetas [por ejemplo, aspirina, sulfinpirazona (anturai-i), 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 esteroidales como acetaminofen, fenasetin, eterizamida, sulpirina, antipirina, migrenin, aspirina, cido mefenÆmico, Æcido flufenÆmico, diclofenac sôdico, loxoprofen sôdico, fenilbutazona, indometacina, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprozin, flurbiprofen, fenhufen, pranoprofen, floctafenina, epirizol, tiaramida clorhidrato, zaltoprofen, gabexato mesilato, camostat mesilato, ulinastatin, colguicina, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, alopurinol, tiomalato de oro sôdico, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, morfina clorhidrato, Æcido salicilico, atropina, scopolamina, morfina, petidiria, levorfanol, ketoprofeno, naproxeno, oiyniorfona y sus sales etc., y similares.
Como agentes quimioteraputicos, es posible mencionar, por ejemplo, agentes aiquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida etc.), antagonistas metabOlicos (por ejemplo, metotrexato, 5-
fluorouracil etc.), antibiôticos anticancer (por ejemplo, mitomicina,
adriarnicina etc.), agentes anticancer derivados de vegetales (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol etc.), cisplatin, carboplatin, etoposido y similares. Entre Østos, furtulon, neofurtulon etc., qua son derivados de 5-fluorouracil y similares son los preferidos.
Como agentes inmurioterapØuticos es posible mencionar, por ejemplo, componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo,
derivado de muramil dipØptido, picibanil etc.), polisacâridos con
actividad inmunoestimulante (por ejemplo, lentinan, esquizofilan, krestin etc.), cytoquinas obtenidas por tØcnicas de ingenieria genØtica (por ejemplo, interferon, interleuquina (IL) etc.), factor estimulador de colonias (por ejemplo, factor de estimulacióri de coloriias de granulocito, eritropoyentina etc.) y similares, prefiriØndose IL-1, IL-2, IL-12 y similares.
Como agentes terapØuticos para la osteoporosis es posible mencionar, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, pamidronato disódico, alendronato sódico hidrato, incadronato disôdico y similares.
Como agentes anti-demencia es posible mencionar, por ejemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina y similares.

- 27-

Coma agentes mejoradores de la disfunción erØctil es posible mencionar, por ejemplo, apomorfina, sildenaf ii citrato y similares. Como agentes terapØuticos para la incontinencia urinaria / frecuencia urinaria, es posible mencionar, por ejemplo, flavoxato clorhidrato, oxibutinin clorhidrato, propiverina clorhidrato y similares.

Por otra parte, tambiØn es posible emplear en combinaciôn con el agente farmacØutico de la presente invención, agentes farmacØuticos
con un efecto mejorador de la caquexia reconocidos en modelos animales
y situaciones clinicas, que incluyen inhibidores de ciclooxigenasa
(par ejemplo, indometacina, etc.) (Cancer Research, Tomo 49, 5935-5939
pÆginas, 19893, derivados de progesterona (por ejemplo, megestrol
acetato) [Journal of Clinical_Oncology, Tomo 12, 213-225 pginas,
. 19941, glucosteroides (par ejemplo, dexametasona etc.), agentes farrnacØuticos de metoclopramida, agentes farmacØuticos de tetrahidrocanabinol (las publicaciones son las mismas), agentes
mejoradores del metabolismo de las grasas (por ejemplo, Æcido eicosapentanoico etc.) [British Journal of Cancer, Tomo 68, pp. 314-
318, 19931, hormona de crecimiento, IGF-1, y anticuerpos contra TNF-a,
LIF, IL-6 y oncostatina r1, que inducen caquexia, y similares.
La droga de combinaciôn preferentemente incluye un diurØtico,
una preparaciØn de insulina, im sensibilizador de insulina, un inhibidor de alfa-glucosidasa, un agente de biguanida, un activador de la secrecin de insulina (preferentemente un agente de sulfonil urea) y similares. Particularmente se prefiere un diurØtico como hidroclorotiazida y similares y sensibilizadores de insulina coma piog].itazona clorhidrato y similares.
La droga de combinación puede ser una corribinación de dos a mae clasesde la misma que se relacionan bajo proporciones adecuadas.
Dada que el compuesto de la presente invenciOn potencia la actividad hipoglicØmica de otros sensibilizadores de insulina, el usa coinbinado del compuesto de la presente invenciôn y otros sensibilizadores de insulina (preferentemente pioglitazona clorhidrato) rnejora marcadamente el efecto profilâctico yb terapØutico contra enfermedades en las cuales estØ involucrada la resistencia a la insulina, como diabetes tipo II y similares.
El compuesto de la presente invenciön exhibe un efecto profilÆctico o terapØutico superior contra enfermedades circulatorias coma la hipertensión y similares y enfermedades metabólicas como diabetes y similares.
Ejemplos
La presente invención serÆ explicada en detalle con referencia a
los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Preparaci6n y Ejemplos

- 28 -

Experimentales. Sin embargo estos ejemplos son mera realizaciones prÆcticas y no limitan el invento. La presente invención puede ser modifjcada en la medida en que el alcance de la misma no se yea
modificado.

La levigación por cromatografIa en columna en los Ejemplos fue
lievada a cabo bajo observaciôn por TLC (cromatograf ía de capa
delgada). En la obsenración por TLC, se utilizô 60F254 (merck) como la
placa de TLC, el solvente empleado en la cromatograf ía fue empleado
como un solvente de revelaci6n, y a los fines de la detecciOn se usô
un detector de Como gel de silice para la columna se empleó
Kieselgel 60 (malla 70-230) o Kieselgel 60 (malla 230-400) pr9ducido
por Merck. El espectro de RMtI fue medido usando tetrametilsilano como
estndar interrio o externo, en tanto el cambio qulmico se expresa en valor 8 mientras que la constante de acoplamiento se expresaen Hz. Los simbolos 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-diazabiciclo[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)bifenul-4-il]metil}-1H-beflZimidaZole-7-carboxilato

A una soluciôn de 2-.etoxi-1-{ [2’- (5-oxo-4, 5-dihidro-1, 2,4-
oxadiazol-3-yl)bifenil-4-yllmetil}-lH-benzimidazol-7-carboxilatO disôdico (2.0 g) en DMF (20 mL) se agregô 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 the concentrada y el
residuo fue disuelto en cloroformo y Æcido clorhidrico iN. La capa
orgÆnica fue separada, secada sobre sulfato de sodlo anhidro y
coxicentrada. El residuo the purificado por cromatografía en columna de
gel de silice para obtener el compuesto del titulo (0.26 g, 14’6) como
un sôlido incoloro.

’H RNN (300 MHz, CDC13): 1.43 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.14 (314, a), 4.46
(2H, q, J = 7.1Hz), 4.87 (2H, 5), 5.63 (2H, s), 6.93 (2H, d, LT =

- 29 -

8.3Hz), 7.07 (111, t, J = 7.9Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.32-7.37
(2H, m), 7.53-7.64 (3H, rn), 7.83 (1H, dd, J = 1.4Hz, 7.6Hz)
Ejemplo 2
(5-znetil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxa diazol-3-il) bifenil-4-ill metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato
A una solución de 6cido 2.-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenil-4-i1]metil}-1H-beflZimidaZol-7-CarbOXIliCO (5.0 g) y trietilamina (1.69 mL) en THF (50 mL) se agreg6 per goteo 2,4,6-triclorobenzoil 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 residue flue 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 per espacio de 4 horas, la
mezcla de reacciôn fue diluida con cloroformo (150 ml), lavada con
agua, carbonate de hidrôgeno sódico acuoso saturado, Æcido clorhidrico lN y soluciôn sauna saturada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue cristalizado a partir de Œter diisopropilico en etanol (18 ml) bajo reflujo. Se agregô carbono activado (0.1 g) a la soluciôn y la mezcla fue agitada bajo reflujo per 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 colectados per filtración y lavados con etanol helado y secados bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del tItulo (3.0 g, 50). Se sintetizô 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona a travØs del mØtodo descripto en Alpegiani, M.; Zarini, F.; Perrone, E. Synthetic Communication, tomo. 22, pÆginas 1277-1282 (1992).
’H RNN (300 MHz, IDMSO-d6)6: 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, rn), 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-benzimidazel-7-carboxilato
Una soluciôn de Æcido 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro--1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenhl-4-iljmetil}-1H-beflZimidazol-7-CarboXiliCe (1.0 g), 4-cloro-1,3-dioxolan-2-ona (0.41 g) y trietilamina en IDMF fue agitada a 90°C per espacio de 12 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo disuelto en cloroforino y Æcido clorhIdrico lN. La capa orgÆnica fue separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía en

- 30 -

colurnna de gel do sIlice para obtener el compuesto del tltulo (0.20 g, 22’s) como un sólido incoloro.
1H RML’E (300 MHz, DMSO-d6)8: 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.52-4.65 (3H,
rn), 4.78 (lix, dd, J = 5.8Hz, 10.1Hz), 5.55 (2H, d, J = 2.6Hz), 6.84
(1H, dd, J = 2.1Hz, 5.6Hz), 7.03 (211, d, J = 8.3Hz), 7.20-7.25 (3H,
in), 7.43-7.57 (211, m), 7.60-7.69 (311, m), 7.77 (111, dd, J = 1. Oft,
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)bifeflil-4-i]1metil}-1H-beflZimi-daZOl-7-CarbOXi1atO El compuesto del tltulo (0.21 g, 11%) fue obtenido a partir do
Æcido 2-etoxi-1-{(2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oXadiazol-3-il)bifeflil-
4-iljmetil}-1H.-benzimidazol-7-carbOxIlicO (2.0 g) y 4-cloro-4--metil-1,3-dioxolan-2-ona (1.2 g) de acuerdo a un mØtodo similar al del Ejemp].o 3. Se sintetiz6 4-cloro-4-metil-1, 3 -dioxolan-2-ona de acuerdo al mtodo descripto en JP-A-62-290071.
1H RNN (300 MHz, CDC13)6: 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.81 (311, a), 4.53
(2H, d, J = 3.6Hz), 4.63 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.57 (211, d, J 6.4Hz), 6.96 (211, d, J = 8.1Hz), 7.20-7.28 (3H, rn), 7.46 (lix, ci, T 7.9Hz), 7.54-7.69 (4H, m), 7.78 (1H, ci, J = 7.9Hz).
Ejernplo 5
Sal do potasio de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxo].-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- carboxi].ato
El compuesto (0.55 g) obtenido en el Ejemp].o 1 o 2 fue disuelto
en acetona (10 ml) a 50°C. La soluci6n fue enfriada con hielo y so agreg6 por goteo una solución do 2-etilhexanoato do potasio (0.17 g)
en acetona (2 ml). La mezcla se dej6 reposar durante la noche en un
refrigerador, y los cristales precipitados fueron colectados por filtraciôn y secados bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del tItulo (0.37 g, 63k), punto de fusiôn: 196°C
111 RMN (300 MHz, DMSO-d6)8: 1.42 (311, t, J = 7.1Hz), 2.17 (3H, s),
4.62 (211, q, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, a), 5.51 (211, a), 6.85 (211, d, J = 8.3Hz), 7.16-7.27 (4H, rn), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.52 (211, rn), 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-(21-(5-oxo-4,5-dihidxo-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 ui-ia so].ución de 2-etlihexanoato de potaslo (2.93 g) en THF
(2 ml). La niezcla de reacci6n fue concentrada, el reiduo fue lavado

- 3131 -

con Øter dietilico y los cristales colectados por filtraciôn. Los cristales fueron secados bajo presi6n reducida a 50°C pare obtener el compuesto del tItulo (8.52 g, 82%), como un sôlido incoloro.
’H RM (300 MHz, DMSO-d6): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.16 (3H, s),
4.61 (2H, cj, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.91 (2H, d, J 8.4Hz), 7.19-7.28 (4H, rn), 7.29-7.68 (4H, in), 7.76 (1H, in).
Ejemplo7
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-oxadiazol3-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. Tina solución de acetato de calcio monohidrato (0.26 g) en acetonitrilo (10 ml) fue iricorporada por goteo a la soluciôn 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 pare obtener el compuesto del tItulo (0.78 g, 56%) como un sólido incoloro.

’H RMJ (300 MHz, DMSO-d6)8:1.42 (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, rn), 7.47-7.50 (2H, in), 7.69-7.74 (1H, in).
jenplo 8
5-oxotetrahidro-2-furanil 2-etoxi-1-{(2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-i].]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato
A una soluciôn de Æcido 2-etoxi-1-{r2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-
oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxIlico (4.0
g) y trietilamina (1.3 mL) en THF (50 mL) se agregô por goteo 2,4,6-
Lriclorobenzoil 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-oxotetrahidro-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 reacci6n fue duluida con clorofornio (150 ml), lavada con
aqua, carbonato de hidrógeno sâdico acuoso saturado, âcido clorhidrico IN y soluciôn sauna saturada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue purificado por cromatograf ía en colunina de
gel de silice para obtener el compuesto del tItulo (0.16 g, 3.3%) como
un sólido incoloro.

’H RMN (300 MHz, C]JC13)6:1.48 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.31-2.39 (1H, rn), 2.45-2.66 (2H, in), 2.67-2.79 (1H, m), 4.63 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.61
(lH, J = 18Hz), 5.81 (1H, J = 18Hz), 6.71-6.73 (1H, m), 6.98-

- 32-

7.01.0:1 (2H, rn), 7.16-7.25 (3H, m), 7.36-7.38 (114, rn), 7.48-7.59 (314, m),
7.69-7.80 (2H, m).
Ejemplo 9
(5-tnetil-2--oxo-1,3-dioxol-4-il)meti1 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro-1, 2, 4-oxadiazol--3-il)biferiil-4-il] metil} -H--benzimidazol-7-carboxilato
A una solución de Æcido 2-etoxi-1-{(2’-(5-oxo-4,5-dthidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-H-benzimidazol-7-carbOXIliCo (9.0 g) y 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (3.08 g) en N,N-dimetilacetamida (100 tnL) se agregaron cloruro de p-toluensulfonhlo (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 aislaclos 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 filtraciôn y lavados con
agua (18 ml) y secados bajo presión reducida a 40°C para obtener el
compuesto del tItulo (10.6 g, 95%).
1H RM1T (300 MHz, DMSO-d6): 1.39 (314, t, J = 6.4Hz), 2.17 (3H, s), 4.60 (214, q, J = 6.4Hz), 5.12 (214, s), 5.56 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.0Hz), 7.22-7.24 (314, m), 7.46-7.57 (314, m), 7.64-7.75 (3H, m) Ejmpos de Formulación
Cuando el compuesto de la presente invenciôn es empleado como un agente terapØutico para enfermedades circulatorias como hipertensiôn,
afecciones cardlacas, apoplejia, nefritis y similares, por ejemplo, es
posible usar las siguientes formulaciones.
En las siguientes formulaciones, es posible emplear aquellos ingredientes (aditivos) ademÆs del ingrediente activo listados en la
Farmacopea Japonesa, los cuasi fÆrmacos de la Farmacopea Japonesa o
aditivos farmacØuticos comunes, y similares.
1. Tableta

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

1 tableta 230 mg

- 33-

(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 compres–6n para obtener las tabletas.

1

2. CÆpsula
(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 5 10 mg
(2) Lactosa 69.5 mg
(3) AnhIdrido silIcico suave 0.2 mg
(4) Estearato de magnesio 0.3 mg

1 cÆpsula 80 mg
(1), (2), (3) y (4) fueron mezclados en seco e incorporados a una
c.psula de HPMC (No. 3).

3. Tableta

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1 10 mg
(2) Amlodipina besilato 5 mg
(3) Lactosa 30 mg
(4) Almiddn de maIz 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 compresiôn para
obtener las tabletas.

4. CÆpsula
(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 5 10 tug
(2) Arnlodipina besilato S tug
(3) Lactosa 64.5 tug
(4) Anhidrido silicico suave 0.2 tug
(5) Estearato de magnesio 0.3 tug

1 cÆpsula 80 mg
(1), (2), (3), (4) y (5) fueron mezclados en seco e incorporados a una
cÆpsula de HPMC (No. 3).

5. Tableta

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1 10 mg
(2) Hidroclorotiazida 12.5 tug
(3) Lactosa 22.5 mg

- 34-

(4) Aimidôn de malz 150 mg
(5) Celulosa microcristalina 30 mg
(6) Estearato de magnesio 5 mg

1 tabieta 230 mg
(1), (2), (3), (4) y 2/3 de (5) se mezclan y granulan. Se agregaron
los restantes (5) y (6), y la mazda fue moideada por compresi6n para
obtener las tabletas.

6. CÆpsula
(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 5
(2) Hidroclorotiazida
(3) Lactosa
(4) Anhidrido sillcico suave
(5) Estearato de utagnesio

10 mg
12.5 mg
57 mg
0.2 mg
0.3 mg

1 cpsula 80 mg
(1), (2), (3), (4).y (5) fueron mezclados en seco e incorporados a una
câpsula de HPMC (No. 3).
Ejemplo Experimental 1
Efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invenci6n contra la respuesta inducida de angiotensina II en ratas.
Rates macho Sprague-Dawley (9-11 semanas de vida, CI..EA Japan,
Inc.) fueron anestesiadas con pentobarbital (50 mg/kg, ip) y la arteria y vena femoral fueron separadas y canuladas con tubos de polietileno lienos de soluciôn sauna conteniendo heparina (200 U/mi).
Los catØteres fueron subeutÆneamente insertados en un punto en la
parte posterior del cuel].o y fijados. Luego de un perlodo de recuperaci6n, la rate fue sontetida a]. experimento. El cat4ter arterial fue cor’ieetado a un tranaductor de presi6n acoplado a un amplificador de monitor de presi6n sanguinea (2238, NEC San-ei Instruments) y la presi6n fue registrada en un grabador (REC’rI-HORIZ BK, NEC San-si Instruments). Luego de estab].ecer las respuestas inducidas de angiotensina II (All, 100 ng/kg, iv), as administr6 un compuesto de prueba a una dosis correspondiente a una cantidad equimolar del compuesto A (5cido 2-etoxi-l-{ (2’-(5-oxo--4,5-dihidro-1,2,4--oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazoi-7-carboxilico). Se adntinistr6 All luego de 24 bores y as inidió el incremento en la presi6n sanguinea, basado en lo cual se caiculô la tasa de inhibición a partir
del valor previo a la administraciôn. Todos los compuestos fueron
suspendidos en metilcelulosa al O.St y administrados por via oral a un volumen de 2 ml/kg.

- 35-

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

Tabla 1

24 horas luego de
la administración

Ejemplo 5 [0.13 mg/kg, p.o.(n5)] 32.7–4.6
Compuesto B [0.10 mg/kg, p.o.(n=3)] 0.8–4.9**
Compuesto C 10.14 mg/kg, p.o. (n5)1 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-iflmetil}-1H-bezizimidazol-7-carboxilato
Compuesto C: 1- (ciclohexiloxicarboniloxi)etil 2-etoxi-1-{ [2’- (5-oxo-4, 5-dihidro-1, 2, 4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il] meti].} -1I-I-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 invenciôn demuestra una acción fartnacológica significativamente prolongada y potente al ser administrado por via oral, con relaciôn a los Østeres descriptos en JP-A-271228.
Ejemplo Experimental 2
Efectos inhibitorios de los compuestos de].a presente invención contra la respuesta inducida de angiotensina II en perros.
Para el experimento, se usaron Beagles macho (peso 12.0-14.7 kg,
KITAYANA LABES CO, LTD). Fueron anestesiados con pentobarbital sódico
(50 mg/kg, ip), y insertô un tubo traqueal para el manejo de la via aØrea. La region femoral y la parte posterior del cuello fueron afeitadas y se aplicO un desinfectante (soluci6n de isodina, MELII
SEIKP. KAIS} LTD). El perro fue inmovilizado en posici6n dorsal y se
realizO un corte en la regiOn femoral derecha. Un catØter espejo (SF MILLER INDUSTRIES) fue insertado y colocado en la arteria femoral y un tubo de poliuretano en la vena femoral. El catOter y el tubo fueron pasados en forma subcutnea y fijados en la regiOn posterior. La regiOn abierta fue suturada y se administrO por via intramuscular penicilina G potasio (MEIJI SHIKA KAISHA LTD, 40000 unidades) para evitar una infecciOn. Comenzando al dia siguiente, se administrO penicilina G potasio (40000 unidades) una vez por dia durante 3 dIas. Luego de 3 dias de recuperaciOn, el perro fue sometido al experimento.

- 36 -

Ourante el experimento, el perro fue colocado en una jaula metabólica pequefia. Para la medición, el catØter insertado en la vena femoral fue conectado a una unidad transductora (MILLER INDUSTRIES), grabÆndose la presión sanguinea sistØmica (presiôn sanguinea promedlo) en un grabador (RECTI-HORIZ BK, NEC San-ei Instruments), a travØs de un amplificador DC (N4777, NEC San-ei Instruments) y un amplificador de monitor de presión sanguinea (N4441, NEC San-el Instruments). El tubo de poliuretano insertado en la vena femoral fue fij ado fuera de la jaula y usaclo para la administración de All (PEPTIDE INSTITUTE,
INC.). El experimento fue conducido en ayunas y se administró All (100
ng/kg, iv) 3 0 4 veces antes de la administraciôn de un compuesto de
prueba para confirmar la estalDiiización de la respuesta vasopresora. Una dosis del compuesto de prueba correspondiente a una cantidad
S equimolar del compuesto A fue suspendida en metilcelulosa al 0.5% y se administrô oralmente a un volumen de 2 ml/kg. Luego de administrar la
droga, se administrô All en cada momento de medición registr.ndose el
aumento de la presiôn sanguinea, con lo cual se calcul6 la tasa de inhibiciôn a partir del valor previo a la administración.
Los resultados son listados en la Tabla 2 (promedio +1- SEM). La significancia entre el grupo administrado con el compuesto obtenido en el Ejemplo 5 y el grupo que recibiô el compuesto A fue analizada mediante e]. ensayo Student’s t -test con correcci6n de Bonferroni. (**: P>0.01, *: p>0.05).
Tabla 2

10 horas luego
de la
administraci6n

24 horas luego
de la
administración

Cornpuesto A [1mg/kg, p.o. (n=6)] 27.0*3.2 19.6–3.7

Ejemplo 2 [1.25 mg/kg, p.o. (n6)] 35.9–4.8 28.6–4.7

Ejemplo 5 [1.33mg/kg, p.o.(n=5)1 55.6–3.4** 40.3–5.1*

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

Aplicabilidad Industrial
El compuesto de la presente invenciôn resulta de utilidad como
un agente para la profilaxis o tratamiento de antermedades circulatorias como hipertensi6n y similares y enfermedades metabólicas como diabetes y similares.

- 37 -

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

40

REIVINDICACIONES.

1. tIn compuesto de formula (I)
N-
CH3CH2O<’
/N

CH2

yN

t) H

caracterizado porque se selecciona del grupo integrado por (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)meti1 2-etoxi-1-{[2’-(5-oxo-4,5-dihidro_l,2,4_oxadiazol-3-il)bifeflhl-4-il]metil}-1HbeflZimidaZOl-7-carboxilato o una sal del mismo.

2. un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1 caracterizado porque es la sal de potasio de (5-metil-2-oxo-1,3--dioxol-4-il)rnetil 2_etoxi_l-([2’-(5-oxo-4,S-dihidro-1,2,4-OXadiaZOl-3 jl)bifenil_4_il]metil}-1}I-benzimidaZol-7-CarbOxilatO.

3. Un proceso caracterizado porque se prepara un compuesto representado por la fOrmula

CH3CH2’

en la cual R2 es metilo, o una sal del mismo, que comprende someter a una reacciOn un derivado reactivo de Æcido 2-etoxi-1-{2’_(5_oxo_4,5.-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]Tnetil},- 1H-benzimidazol-7-’carboxiliCO o una sal del mismo con un compuesto representado por la fOrmula

en la cual R2 mantiene
mismo.

HO\R2

010

la definición anterior, o una sal del

4. tIn medicamento caracterizado parque comprende el compuesto de la Reivindicación 1.

S. El medicamento de la Reivindicación 4 caracterizado porque es un antagonista de angiotensina II.

6. El.medicamento de la ReivIndicaciôn 4 caracterizado porque es im sensibilizador de insulina.

7. El medicamento de la Reivindicación 4, caracterizado porque es
un agente para la prof ilaxis o tratamiento de enfermedades
circulatarias.

S. El medicamento de la Reivindicación 4 caracterizado porque es
un agente para la prof ilaxis o tratamiento de enfermedades en las
cjue la resistencia a la insulina esta involucrada.

9. El medicamento de la Reivindicación 4, caracterizado porque es

As

un agente para la prof ilaxis o tratamiento de enfermedades de
degeneración de los nervios.

MGM\MGM\ID-179798\WPC14656

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 0695224

Clasificación internaclonal (IPC): COlD 413/14, AGIK 3114184 y A6IP 9112 Concepto TØcnico No 1077

Patente de lnvención

Via Nacional FI

Via PCT (Fase Nacional) F-I

No. Sol. Internacionat
Fecha de Presentación internacional

Patente de Modelo de Utilidad El

Cap. I EKI Cap. II D

PCT/JP2005/003422
23/02/2005

212

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamerito en el articulo 48 de la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados ZI

DescriociOn: Folios 173 a 209 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 210 y 211 modificado segCin respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio I JP 2004-048928 del 25/02/2004

Respuesta del solicitante: Folios 160 a 211.

2. Objeto de la invención

Titulo: DERIVADO DE BENZIMIDAZOL.

Objeto: La solicitud consiste en derivados de benzimidazol de fOrmula (I) como antagonistas del receptor de Angtiotensina II, sus procesos de sintesis y sus composiciones farmacØuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer nuevos derivados de benzimidazol aritagonistas del receptor de Angiotensina II con propiedades biofarmacØuticas mejoradas con respecto a los ya conocidos.

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud proporciona un nuevo compuesto de fOrmula (I) y sus sales, as[coma su proceso de obtención y composiciones farmacØuticas.

EXP 2006 095224 Concesiôn

213

Reivindicaciones I.y 2: El compuesto de formula (I) y sus sales.

(I) Doride R2 es metilo

ReivindicaciOn 3: Un procedimiento para preparar el compuesto de formula (I).

Reivindicaciones 4 a 9: Un medicamento caracterizado porque comprende un compuesto de la reivindicaciOn 1.

El objeto de la solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 413/14, A61 31/4184 yA6IP 9/12.

3. De la solicitud de patente

DescriłciOn: (articulo 28 D 486)

La descripciOn es clara y completa porque la información que contiene permite que el experto en la materia pueda comprender el problema tØcnico y la soluciOn aportada por la invenciOn.

La descripciOn divulga la invención de manera suficientemente completa para que el experto en la materia pueda ejecutarla, par 10 tanto cumple con el articulo 28 de la DecisiOn 486.

Reivindicaciones: (articulo 30 D 486)

Las reivindicaciones I a 9 son claras, concisas, estÆn enteramente sustentadasen la descripciOn y cumplen con el requisito de claridad, concision y sustento en la descripciOn segCin el articulo 30 de la DecisiOn 486.

4. Unidad de invención (articulo 25 D 486)

La solicitud comprende solo una invenciOn y por to tanto cumple con el requisito de unidad de invenciOn.

S. Es una invención (articulo 15 D 486)

El objeto de la solicitud puede ser considerado como una invenciOn de acuerdo al articulo 15 de la DecisiOn 486.

6. ExcepciOn a la patentabiltdad (articulo 20 D 486)

El contenido de las reivindicaciones I a 9 de la solicitud no se encuentra dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas en el articulo 20 de la DecisiOn 486.

EXP 2006 095224 ConcesiOn

214

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a uso distinto (articulos 14 y21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones I a 9 no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los articulos 14 y21 de la Decision 486.

8. Determinación del Estado de la TØcnica

Se determinO el estado de la tØcnica con base en la fecha de presentaciOn de la solicitud de prioridad 25/0212004 y se evaluaron los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicaciOn industrial para establecer la patentabilidad de la invención.

9. AnÆlisis depatentabilidad (articulo 140 486)

Novedad: (articulo 16 0 486)

Las reivindicaciones 1 a 9 de la solicitud reclaman un derivado de benzimidazol de

fOrmula (I) y sus sales, sus procesos de sIntesis y composiciones farmacØuticas.

Se evaluO la novedad de la invenciOn comparando elemento par elemento el compuesto reclamado en Ia solicitud, con los presentes en el estado de la tØcnica.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos idØnticos a los de la presente solicitud que presenten el sustituyente 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil carboxilato en la posiciOn 7 del anillo de benzimidazol, por lo tanto las reivindicaciones I a 9 cumplen con el requisito de novedad segin el artIculo 16 de la Decision 486.

Nivel Inventivo: (artIculo 180 486)

Las reivindicaciones I a 9 de la solicitud reclaman un derivado de benzimidazol de fOrmula (1) como antagonista del receptor All, sus sales, proceso de obtención y composiciones farmacØuticas.

El estado de la tOcnica revela compuestos derivados de benzimidazol como antagonistas del receptor de Angiotensina II.

La presente invenciOn describe un nuevo compuesto antagonista del receptor de angiotensina II con una diferencia estructural importante con respecto a los divulgados en el estado de la tØcnica relacionado, a saber, el sustituyente 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil carboxilato en la posiciOn 7 del anillo de benzimidazol.

El compuesto reivindicado demuestra tener una acción farmacolOgica mucho mÆs potente y prolongada que los compuestos del estado de la tØcnica mÆs cercano (tablas I y 2, folios 207 y 208), to cual evidentemente constituye una ventaja y una soluciOn inesperada nada obvia para un tØcnico medio versado en el estudlo de este tipo de compuestos.

jcaciOn Industrial: (artfculo 19 0 486)

Las reivindicaciones I a 9 cumplen con el requisito de aplicaciOn industrial, ya que pueden ser producidos en cualquier tipo de industria.

EXP 2006 095224 ConcesiOn

215

I O ConcluslØn

En consecuencia y par todo Ia expuesto anteriormente, se recomienda Conceder las reivindicaciones I a 9 (folios 210 y21 1) con el tItulo UDERIVADO DE 7(5-METIL-2-OXO-1,3-DIOXOL-4-IL)-METI L-BENZIMlDAZOL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II".

Bogota,

CONCEPTO TECNICO No. 1077 EXAMINADOR TECNICO
] Codigo No. 202077

EXP 2006 095224 Concesión