



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-40962

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

AGENTE PARA LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DEL
SINDROME METABOLICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

461K31/19 // A61P3/00

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA 542-0045, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.099 de Usaquén

24/04/2007

22. BOGOTÁ, D. C.,

05-2007

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-040882- -00000-0000

 Fecha: 2007-04-24 16:23:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**

 sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.

 Dirección: 1-1 Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541 - 0045,
Japón

 Domicilio: Osaka-shi,
Osaka 541 - 0045,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**

 Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**

 Teléfono: **347 38 11**

 Fax: **211 86 50**

 E-mail: **clientes@camvp.com.**

 Domicilio: **Bogotá, Colombia.**
IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Nobuhiro NISHIGAKI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
17-85 Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 5328686,
Japón

5

PCT (86).

 Solicitud Internacional No. **PCT/JP2005/018823**

 Fecha: **6 de octubre de 2005**

 Publicación Internacional No. **WO 2006/038722 A1**

 Fecha: **13 de abril de 2006**

6

Título (54)
**AGENTE PARA LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DEL SINDR ME
METABOLICO**

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/19**
A 61P3/00

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen

 JP
JP

(32) Fecha

 7 de octubre de 2004
22 de abril de 2005

(31) Número de Solicitud

 2004-294889
2005-125373

9

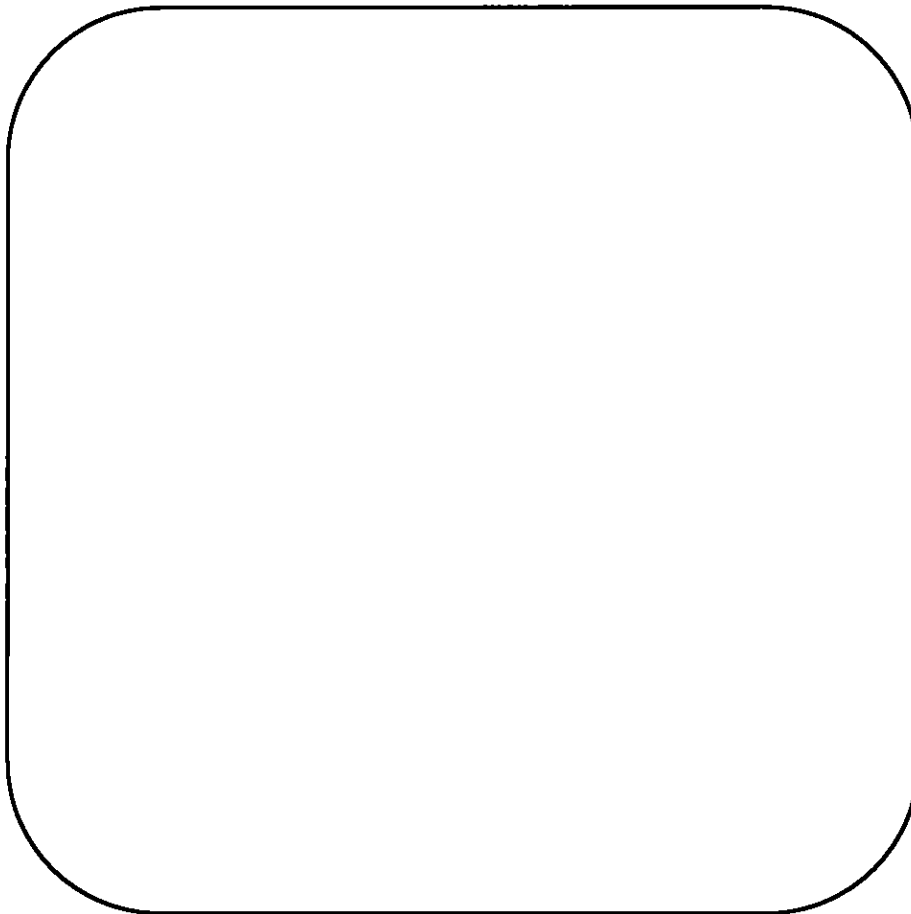
Comprobante de pago No.: 07 - 30,138
Fecha: 16 de abril de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MSM

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/038722 A1

Descripción:

Páginas 29 en el idioma original

Páginas 40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 4

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

FE

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

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

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

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

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

37

5

COMO NOTARIO SE-TO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, MAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIBE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 ABR 2007
JUAN MANUEL BOTERO LOPEZ
NOTARIO

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma

Hiroshi Akinoto
Hiroshi Akinoto Ph. D.

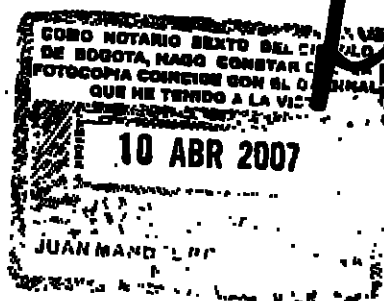
Signature

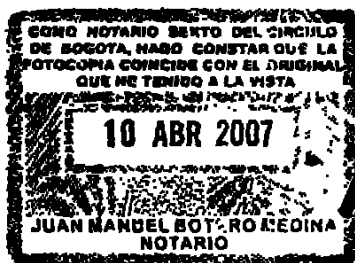
Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer







APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

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

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

Certified

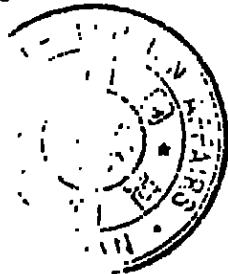
5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

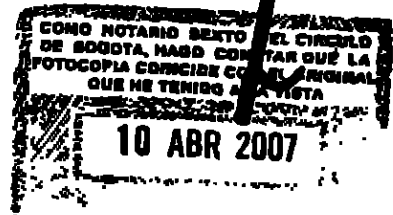
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

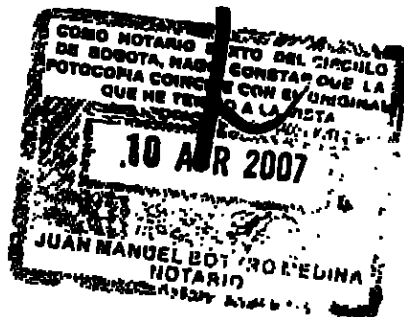
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣



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

10 ABR 2007

JUAN MANUEL SOLÍS ALFONSO
NOTARIO



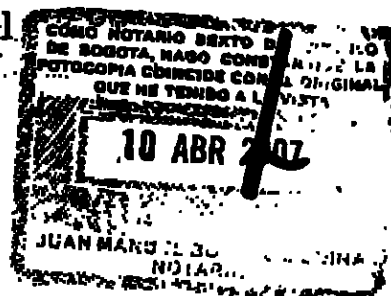
REGISTER NUMBER 334 / 2004

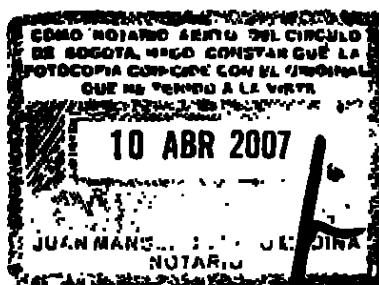
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

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

Kiyomi Fujita
Kiyomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau







THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-8442-6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

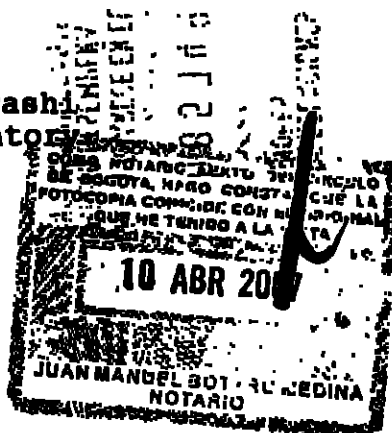
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

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

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 12009149



YATILLOKI & FORNAMO RO GEOMANO ANA20 EMT

NOTA: Este documento es una copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón.

El 20 de febrero

El 20 de febrero

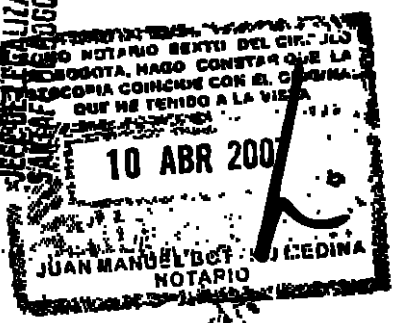
El 20 de febrero

El 20 de febrero

NO SE ABUQUE
RESPONSABILIDAD DEL TITULO

2005 FEB -4 A 2:33

1003
RESERVA DE DERECHOS
SALVADORA DE AGOTADO D.C.



DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

085749

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23,00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



第 3603 号



明 証

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登録 第 334 号

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

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏

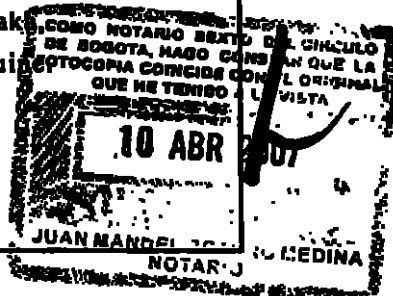


CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



11
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor
Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y
registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

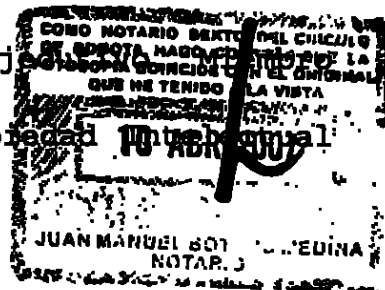
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un
documento por medio del cual TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los
Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO,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

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

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



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

12

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

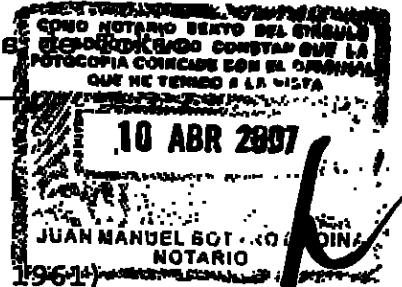
El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

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

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

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

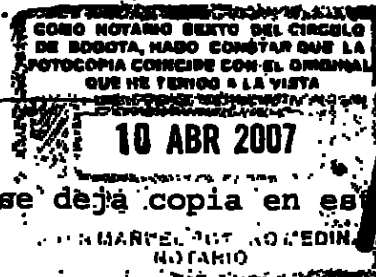
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

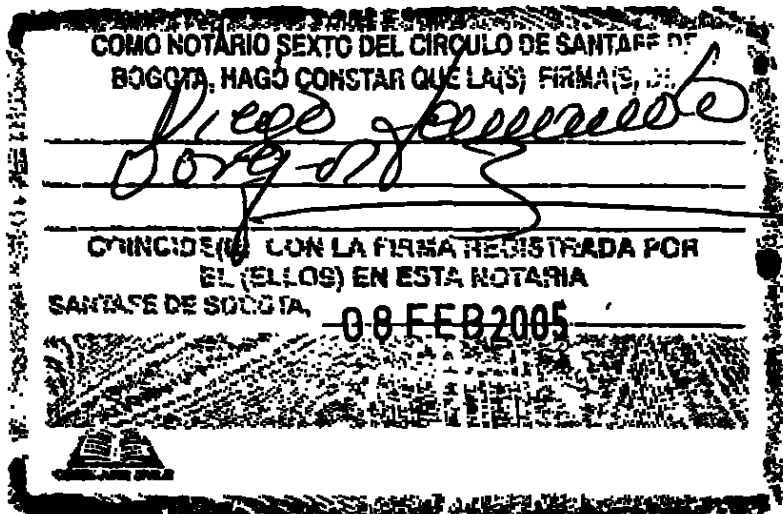
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

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

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



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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

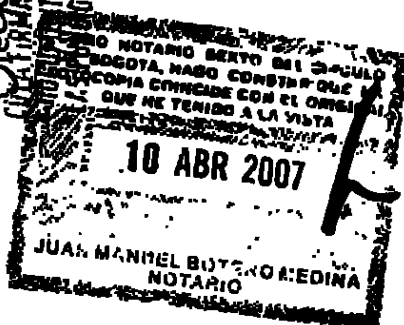
2005 FEB -8 P 2:40

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Ferrer
CUAL FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS SIGUIENTES INDICADAS



Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

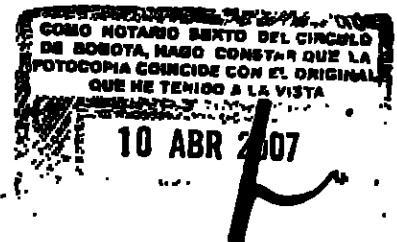
LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6413 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:39
UCS
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

3133911

Diego Varon
Cada firma aparece en el
documento de manera
las funciones indicadas

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Varon
Diego Varon
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 ABR 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/038722 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/19

(21) International Application Number:
PCT/JP2005/018823

(22) International Filing Date: 6 October 2005 (06.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2004-294889 7 October 2004 (07.10.2004) JP
2005-125373 22 April 2005 (22.04.2005) JP

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): NISHIGAKI,
Nobuhiko [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

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

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

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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: AGENT FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

(57) Abstract: The present invention provides an agent for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome, which com-
prises 2-ethoxy-1-[(2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt
thereof or a prodrug thereof and a PPAR agonist-like substance in combination.

WO 2006/038722 A1

DESCRIPTION**AGENT FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME**

5

Technical Field

The present invention relates to an agent for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome.

Background Art

10 As a main cause of the cardiovascular diseases such as myocardial infarction and cerebral stroke that top the list of the causes of death in advanced countries, chronic diseases (what is called lifestyle-related diseases) such as diabetes, hyperlipidemia and
15 hypertension have been considered. Recent epidemiological studies have reported that, when a multiplicity of these lifestyle-related diseases have been developed, the incidence of cardiovascular diseases is markedly high as compared to when a single lifestyle-
20 related disease has been developed. Therefore, a new category so-called metabolic syndrome has been formed as a disease having a high risk (non-patent reference 1).

The metabolic syndrome refers to a pathology where the symptoms of obesity, hypertriglyceridemia, hypo-
25 high-density-lipoproteinemia, impaired glucose tolerance, hypertension and the like are concurrently developed, and arteriosclerosis, a main cause of cardiovascular diseases, progress easily. To be specific, according to the criterion of WHO, patients with at least two of
30 visceral obesity, dyslipidemia (high TG or low HDL) and hypertension in addition to hyperinsulinemia or impaired glucose tolerance are diagnosed as metabolic syndrome (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its

Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). In addition, according to the criterion of Adult Treatment Panel III in National Cholesterol Education Program, that is an indicator for managing ischemic heart diseases in the United States, patients with at least three of visceral obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesteremia, hypertension and impaired glucose tolerance are diagnosed as metabolic syndrome (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), non-patent reference 2).

Patent reference 1 describes benzimidazole derivatives having a potent angiotensin II antagonistic activity, which is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of hypertension and the like. Patent reference 2 describes that, of the benzimidazole derivatives described in patent reference 1, a particular compound (2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid: compound A) has an effect of improving insulin resistance in addition to an angiotensin II antagonistic activity, and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

Patent reference 3 describes that a combination of a compound having an angiotensin II antagonistic activity and a compound having an effect of improving insulin resistance is useful for the prophylaxis or treatment of various angiotensin II-mediated diseases. Compounds having an effect of improving insulin resistance (e.g., troglitazone, pioglitazone,

14
17

rosiglitazone etc.) have been employed clinically as highly superior therapeutic agents for diabetes and they are known to have a PPAR γ agonistic activity (e.g., non-patent reference 3).

5 Patent reference 4 describes a combination of a compound having an angiotensin II antagonistic activity and a compound having an effect of improving insulin resistance.

Patent reference 5 generally describes that a
10 compound having both a PPAR agonistic activity and an angiotensin II antagonistic activity is used for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome.

Patent reference 6 generally describes that a
compound having a PPAR α/γ agonistic activity and a
15 compound having an angiotensin II antagonistic activity are used in combination to treat metabolic syndrome.

Patent reference 7 describes that a compound
having an angiotensin II antagonistic activity
suppresses body weight gain due to a PPAR γ agonist-like
20 substance.

patent reference 1: JP-A-5-271228

patent reference 2: JP-A-2003-231636

patent reference 3: JP-A-9-323940

patent reference 4: WO 2002/015933

25 patent reference 5: WO 2004/014308

patent reference 6: WO 2004/017896

patent reference 7: WO 2004/060399

non-patent reference 1: The Journal of the
American Medical Association, Vol. 288, 2709-2716, 2002

30 non-patent reference 2: The Journal of the
American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001

non-patent reference 3: Journal of Pharmacology
and Experimental Therapeutics, 284, 751-759, 1998

Disclosure of the Invention

Patients with metabolic syndrome have an extreme high incidence of cardiovascular diseases as compared to patients with a single lifestyle-related disease, the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome is quite important to prevent cardiovascular diseases. While superior treatment methods of individual diseases such as diabetes, hyperlipidemia and hypertension have been established under the present situation, a pharmaceutical agent that exhibits a superior prophylactic or therapeutic effect for metabolic syndrome is desired, in view of the fact that one of the major final objects of the prophylaxis or treatment of lifestyle-related diseases is the prophylaxis of cardiovascular diseases.

The present inventors have found that, by combining a particular compound having an angiotensin II antagonistic activity with a compound having a PPAR γ agonistic activity, a particularly remarkable prophylactic or therapeutic effect of the level higher than that achieved by adding the effects of the individual pharmaceutical agents can be exhibited on metabolic syndromes as well as advantages for a pharmaceutical agent in the safety, stability, dose, administration form, method of use and the like can be afforded, which resulted in the completion of the present invention.

Accordingly, the present invention relates to

(1) An agent for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome, which comprises 2-ethoxy-1-[(2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof or a prodrug thereof and a PPAR γ agonist-like substance in combination;

- (2) the agent of the aforementioned (1), wherein the PPAR γ agonist-like substance is pioglitazone or a salt thereof;
- (3) a method for the prophylaxis or treatment of
5 metabolic syndrome in a mammal, which comprises administering 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof or a prodrug thereof and a PPAR γ agonist-like substance to the mammal;
- 10 (4) use of 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof or a prodrug thereof in combination with a PPAR γ agonist-like substance for the production of an agent for the prophylaxis or
15 treatment of metabolic syndrome; and the like.

Brief Description of Drawings

Figure 1 shows the effect of combined treatment of compound A (0.3 mg/kg) and pioglitazone hydrochloride (1
20 mg/kg) on systolic blood pressure in SHR/NDmcr-cp rats, wherein +/+; SHR/NDmcr-cp (+/+) rats, V; Vehicle-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats, A; Compound A (0.3 mg/kg)-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats, P; Pioglitazone hydrochloride (1 mg/kg)-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa)
25 rats, A+P; (Compound A + Pioglitazone hydrochloride)-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats. Data are presented as mean $\pm$ SEM (n=5-8), * P < 0.05, ** P < 0.01 vs. Vehicle-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats (Dunnett's test).

Figure 2 shows the effect of combined treatment of
30 compound A (0.3 mg/kg) and pioglitazone hydrochloride (1 mg/kg) on plasma glucose, insulin, triglyceride and total cholesterol levels in SHR/NDmcr-cp rats, wherein +/+; SHR/NDmcr-cp (+/+) rats, V; Vehicle-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats, A; Compound A (0.3 mg/kg)-

treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats, P; Pioglitazone hydrochloride (1 mg/kg)-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats, A+P; (Compound A + Pioglitazone hydrochloride)-treated SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats, data are presented as
5 mean $\pm$ SEM (n=5-8), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. Vehicle-treated SHR/NDmcr-cp rats (Steel's test).

Best Mode for Carrying Out the Invention

Since 5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group
10 of Compound A to be used in the present invention has a tautomeric form, Compound A also refers to 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid.

Compound A to be used in the present invention can
15 be produced by a method disclosed in patent reference 1 and the like.

Compound A to be used in the present invention may be itself or a pharmacologically acceptable salt. As such salt, a salt with an inorganic base (e.g., alkali
20 metals such as sodium and potassium; alkaline earth metals such as calcium and magnesium; transition metal such as zinc, iron and copper; etc.); a salt with an organic base (e.g., organic amines such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline,
25 tromethamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, t-butylamine and N,N'-dibenzylethylenediamine; basic amino acids such as arginine, lysine and ornithine; etc.); and the like can be mentioned.

30 A prodrug of compound A or a salt thereof to be used in the present invention refers to a compound which is converted into compound A or a salt thereof by a reaction with an enzyme, stomach acid or the like under the physiological conditions in a living body, that is,

a compound which undergoes enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis or the like, and is changed into compound A or a salt thereof; a compound which undergoes hydrolysis by stomach acid or the like, and is changed
5 into compound A or a salt thereof; or the like. For example, ester of compound A (e.g., methyl ester, ethyl ester, medoxomil ester etc.) can be used.

Compound A or a salt thereof or a prodrug thereof may be either a hydrate or a non-hydrate.

10 The PPAR γ agonist-like substance to be used in the present invention may be any agonist of PPAR γ , and may be any substance as long as it can exert a PPAR γ agonistic activity.

The PPAR γ agonist-like substance is, for example,
15 preferably a substance exhibiting a clear in vitro PPAR γ agonistic activity at a concentration of not more than 10 μ M and the like.

As preferable examples of the PPAR γ agonist-like substance, insulin sensitizers such as troglitazone,
20 rosiglitazone, englitazone, ciglitazone, pioglitazone, PGJ₂, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011 and FK-614 can be mentioned.

The PPAR γ agonist-like substance includes a pharmacologically acceptable salt, and as such salt, a
25 salt with an inorganic or organic base similar to those exemplified as the salt of compound A; a salt with an inorganic acid (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid etc.); a salt with an organic acid (e.g., acetic acid, phthalic
30 acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid etc.); and the like can be mentioned.

The PPAR γ agonist-like substance to be used in the

present invention may further have a PPAR α functional regulatory activity (agonistic or antagonistic activity).

In the agent of the present invention, as a preferable combination of compound A or a salt thereof
5 or a prodrug thereof and a PPAR γ agonist-like substance, for example, a combination of compound A or a salt thereof and pioglitazone or a salt thereof (preferably pioglitazone hydrochloride) and the like can be mentioned.

10 An agent for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome of the present invention (herein sometimes to be simply abbreviated as "the agent of the present invention) has low toxicity and can be used for the prophylaxis and/or treatment of metabolic syndrome
15 in mammals (e.g., human, mouse, rat, rabbit, dog, cat, bovine, horse, swine, monkey etc.).

Criteria for diagnosis of metabolic syndrome are announced by WHO in 1999, and by NCEP in 2001.

According to the criterion of WHO, patients with
20 at least two of visceral obesity, dyslipidemia (high TG or low HDL) and hypertension in addition to hyperinsulinemia or impaired glucose tolerance are diagnosed as metabolic syndrome (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification
25 of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). According to the criterion of Adult Treatment Panel III in National Cholesterol Education Program, that is an indicator for
30 managing ischemic heart diseases in the United States, patients with at least three of visceral obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesteremia, hypertension and impaired glucose tolerance are diagnosed as metabolic syndrome (National Cholesterol

Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III),
5 non-patent reference 2).

In addition, according to the criterion of Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare as regards benefits of worker's compensation insurance for the cost of secondary check in the regular health check,
10 the cost of secondary check is paid when an individual has all of hypertension [systolic (maximum) blood pressure is not less than 140 mmHg or diastolic (minimum) blood pressure is not less than 90 mmHg], obesity [BMI is not less than 25], hyperglycemia
15 [fasting blood glucose level is not less than 110 mg/dL, hemoglobin A1c is not less than 5.6%], and hyperlipidemia [total cholesterol is not less than 220 mg/dL or HDL cholesterol is less than 40 mg/dL or triglyceride (neutral fat) is not less than 150 mg/dL].

20 Moreover, according to the diagnostic criterion in Japan, metabolic syndrome is diagnosed when two or more items out of the following three items are met, with the basic conditions that the size of the circumference of the waist is not less than 85 cm for male and not less
25 than 90 cm for female.

- 1) Hypertriglyceridemia (not less than 150 mg/dL) and/or Low HDL-cholesteremia (less than 40 mg/dL).
- 2) Systolic blood pressure is not less than 130 mmHg and/or diastolic blood pressure is not less than 85 mmHg.
- 30 3) Fasting blood glucose level is not less than 110 mg/dL.

In the present invention, the agent of the present invention encompasses either embodiment of administering compound A or a salt thereof or a prodrug thereof and

PPAR γ agonist-like substance as separate preparations or as a single combination preparation.

When a single combination preparation is to be prepared, compound A or a salt thereof or a prodrug thereof and PPAR γ agonist-like substance are mixed as they are, or a pharmacologically acceptable carrier is further mixed by a method known *per se* to give a pharmaceutical composition.

When they are used in combination as separate preparations, the timing of administration of respective preparations is not particularly limited, and these may be administered to an administration subject simultaneously, or may be administered at different times. The dosage form of respective preparations may be the same or different, and as each dosage form, one generally employed for a pharmaceutical agent is appropriately selected depending on the active ingredient. Each preparation can be used in the form of each active ingredient as it is or a pharmaceutical composition prepared by mixing the active ingredient with a pharmacologically acceptable carrier according to a method known *per se*.

The content of compound A or a salt thereof or a prodrug thereof in the preparation is, for example, about 0.01 to about 99.9 wt%, preferably about 0.1 to about 99.9 wt%, more preferably about 0.5 to about 50 wt%, relative to a combination preparation (relative to each preparation when used in combination with individual preparations).

The content of a PPAR γ agonist like substance in the preparation is, for example, about 0.01 to about 99.9 wt%, preferably about 0.1 to about 99.9 wt%, more preferably about 0.5 to about 50 wt%, relative to a combination preparation (relative to each preparation

when used in combination with individual preparations).

As a pharmaceutically acceptable carrier, various organic or inorganic carrier materials which are conventional as a pharmaceutical material are used, and
5 is incorporated as an excipient, a lubricant, a binder or a disintegrant in a solid preparation; as a solvent, a solubilizer, a suspending agent, an isotonic agent, a buffer or a soothing agent in a liquid preparation. If necessary, pharmaceutical additives such as a
10 preservative, an antioxidant, a colorant and a sweetener may be used.

The dosage form of the pharmaceutical composition includes oral preparations such as tablets, capsules (including soft capsules and microcapsules), granules,
15 powders, syrups, emulsions, suspensions and sustained-releasing preparations; and parenteral preparations such as injections (e.g., subcutaneous injection, intravenous injection, intramuscular injection, intraperitoneal injection, intravitreal injection etc.), eye drops,
20 external preparations (e.g., transnasal preparation, transdermal preparation, ointment etc.), suppositories (e.g., rectal suppository, vaginal suppository etc.), pellets and drops, and these can be safely administered either orally or parenterally.

25 The pharmaceutical compositions can be prepared by conventional methods in the technical field of pharmacy, such as the methods described in the Japanese Pharmacopoeia. Specific process for producing preparations will be described in detail below.

30 For example, oral preparations are produced by adding, for example, an excipient (e.g., lactose, sucrose, starch, D-mannitol etc.), a disintegrant (e.g., calcium carboxymethylcellulose etc.), a binder (e.g., gelatinized starch, gum arabic, carboxymethylcellulose,

hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone etc.) or a lubricant (e.g., talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000 etc.) to an active ingredient, compression-molding them and, if necessary, coating the molded
5 material with a coating base (e.g., a sugar-coated base, a water-soluble film coating base, an enteric film coating base, a sustained-releasing film coating base etc.) by a method known per se for the purpose of taste masking, enteric coating or sustainability.

10 Injections are prepared by dissolving, suspending or emulsifying an active ingredient together with a dispersing agent (e.g., polysorbate 80, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60, polyethylene glycol, carboxymethylcellulose, sodium arginate etc.), a
15 preservative (e.g., methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol etc.), an isotonic (e.g., sodium chloride, glycerin, D-mannitol, D-sorbitol, glucose etc.) in an aqueous solvent (e.g., distilled water, physiological saline, Ringer's solution etc.) or
20 an oily solvent (e.g., vegetable oil such as olive oil, sesame oil, cottonseed and corn oil, propylene glycol etc.). If desired, additives such as a solubilizer (e.g., sodium salicylate, sodium acetate etc.), a stabilizer
(e.g., human serum albumin etc.) and a soothing agent
25 (benzyl alcohol etc.) may be used.

The daily dose and administration ratio of each active ingredient in the agent of the present invention can be appropriately selected according to the
administration subject, administration route, target
30 disease, condition, combination of active ingredients and the like, and each active ingredient only needs to be not more than the maximum dose when it is used solely for clinical application.

For example, while the dose of compound A (dose as

compound A when administered as a salt of compound A, a prodrug of compound A, or a prodrug of a salt of compound A) for oral administration to an adult patient with metabolic syndrome (body weight 60 kg) varies depending on the administration subject, administration route, target disease, condition and the like, it is about 0.001 to about 500 mg, preferably about 0.1 to about 100 mg, more preferably about 1 to about 60 mg as a daily dose. These amounts may be administered once a day, or in 2 or 3 portions.

As a dose of a PPAR γ agonist-like substance (e.g., pioglitazone hydrochloride), the daily dose is about 0.1 to about 600 mg, preferably about 0.5 to about 240 mg, more preferably about 1.0 to about 100 mg. These amounts may be administered once a day, or in 2 or 3 portions.

The administration ratio of compound A and a PPAR γ agonist-like substance (PPAR γ agonist-like substance/compound A) is about 0.0002 to about 600000, preferably about 0.005 to about 2400, more preferably about 0.02 to about 100, further preferably about 0.1 to about 50.

The mammal to be the application subject for the present invention may be any of animals having environmental factor causality including diet and the like or a genetic background, or animals having both factors of environmental factor and a genetic background. For example, these animals may have developed hyperglycemia, hypertension and the like attributable to obesity, or may have developed hypertension and hyperlipidemia attributable to hyperglycemia and obesity, and the order of onset is not particularly limited.

Moreover, the agent of the present invention improves blood pressure and plural plasma parameters (e.g., triglyceride level, glucose level and the like)

of mammals affected with metabolic syndrome and can be used for treating patients with lifestyle-related diseases, who are affected with insulin resistance, impaired glucose tolerance; diabetes (e.g., noninsulin dependent diabetes, type II diabetes, type II diabetes associated with insulin resistance, type II diabetes associated with impaired glucose tolerance etc.); hyperinsulinemia; various complications such as hypertension associated with insulin resistance, hypertension associated with impaired glucose tolerance, hypertension associated with diabetes (e.g., type II diabetes etc.), hypertension associated with hyperinsulinemia, hypertension associated with hypertriglyceridemia, hypertension associated with low HDL-cholesteremia, insulin resistance occurring in association with hypertension, impaired glucose tolerance occurring in association with hypertension, diabetes occurring in association with hypertension, hyperinsulinemia occurring in association with hypertension, diabetic complications [e.g., microangiopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cataract, large vessel disease, osteopenia, diabetic hyperosmolar coma, infectious diseases (e.g., respiratory infectious disease, urinary tract infectious disease, digestive infectious disease, infectious disease of dermal soft tissue, infectious disease of inferior limb etc.), diabetic gangrene, dry mouth, lowered sense of hearing, diabetic cerebrovascular disorder, diabetic impairment of peripheral blood flow, diabetic hypertension etc.], diabetic cachexia and diabetic nephropathy.

The combination of compound A or a salt thereof or a prodrug thereof with a PPAR γ agonist-like substance can be also used for the prophylaxis or treatment of the

24
target disease of a compound having an angiotensin II antagonistic activity. As the target disease of a compound having an angiotensin II antagonistic activity, diseases developed or whose onset is promoted by

5 contraction and growth of blood vessels or organ disorders that express via angiotensin II receptor, by the presence of angiotensin II, or by the factors induced by the presence of angiotensin II, and the like can be mentioned.

10 As such diseases, for example, hypertension, blood pressure circadian rhythm abnormality, heart diseases (e.g., cardiac hypertrophy, acute heart failure and chronic heart failure including congestive heart failure, cardiac myopathy, angina pectoris, myocarditis,
15 arrhythmia, tachycardia, cardiac infarction etc.), cerebrovascular disorders (e.g., asymptomatic cerebrovascular disorder, transient ischemic attack, cerebral stroke, cerebrovascular dementia, hypertensive encephalopathy, cerebral infarction etc.), cerebral
20 edema, cerebral circulatory disorder, recurrence and sequela of cerebrovascular disorders (e.g., neurotic symptom, psychic symptom, subjective symptom, disorder in daily living activities etc.), ischemic peripheral circulation disorder, myocardial ischemia, venous
25 insufficiency, progression of cardiac insufficiency after cardiac infarction, renal diseases (e.g., nephritis, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, renal failure, thrombotic microvasculopathy, complication of dialysis, organ dysfunction including nephropathy due to
30 irradiation etc.), arteriosclerosis including atherosclerosis (e.g., aneurysm, coronary arteriosclerosis, cerebral arteriosclerosis, peripheral arteriosclerosis etc.), vascular hypertrophy, vascular hypertrophy or obliteration and organ disorders after

intervention (e.g., percutaneous transluminal coronary angioplasty, stenting, coronary angioscopy, intravascular ultrasound, intracoronary thrombolytic therapy etc.), vascular re-obliteration and restenosis
5 after bypass, polycythemia, hypertension, organ disorder and vascular hypertrophy after transplantation, rejection after transplantation, ocular diseases (e.g., cataract, diabetic retinopathy, glaucoma, ocular hypertension etc.), thrombosis, multiple organ failure,
10 endothelial dysfunction, hypertensive tinnitus, sleep apnea syndrome, migraine, other circulatory diseases (e.g., deep vein thrombosis, obstructive peripheral circulatory disorder, arteriosclerosis obliterans, thromboangiitis obliterans, ischemic cerebral
15 circulatory disorder, Raynaud's disease, Buerger's disease etc.), metabolic or nutritional disorders (e.g., obesity, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hyperuratemia, hyperkalemia, hypernatremia etc.), neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's disease,
20 Parkinson's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, AIDS encephalopathy etc.), central nervous system disorders (e.g., disorders such as cerebral hemorrhage and cerebral infarction, and their sequela and
25 sensory malfunction, sensory dysfunction, autonomic nervous system malfunction, autonomic nervous system dysfunction, multiple sclerosis etc.), dementia, defects of memory, consciousness disorder, amnesia, anxiety symptom, catatonic symptom, discomfort mental state,
30 psychoses (e.g., depression, epilepsy, alcoholism etc.). inflammatory diseases (e.g., arthritis such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid myelitis, periostitis etc.; inflammation after operation or injury; remission of swelling; pharyngitis; cystitis;

pneumonia; atopic dermatitis; inflammatory intestinal diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis etc.; meningitis; inflammatory ocular disease; inflammatory pulmonary disease such as pneumonia, 5 pulmonary silicosis, pulmonary sarcoidosis, pulmonary tuberculosis etc.), allergic diseases (e.g., allergic rhinitis, conjunctivitis, gastrointestinal allergy, pollinosis, anaphylaxis etc.), chronic obstructive pulmonary disease, interstitial pneumonia, pneumocystis 10 carinni pneumonia, collagen diseases (e.g., systemic lupus erythematoses, scleroderma, polyarteritis etc.), hepatic diseases (e.g., hepatitis including chronic hepatitis, hepatic cirrhosis etc.), portal hypertension, digestive system disorders (e.g., gastritis, gastric 15 ulcer, gastric cancer, gastric disorder after operation, dyspepsia, esophageal ulcer, pancreatitis, colon polyp, cholelithiasis, hemorrhoidal disease, varices ruptures of esophagus and stomach etc.), blood or myelopoietic diseases (e.g., erythrocytosis, vascular purpura, 20 autoimmune hemolytic anemia, disseminated intravascular coagulation syndrome, multiple myelopathy etc.), bone diseases (e.g., fracture, refracture, osteoporosis, osteomalacia, bone Paget's disease, sclerosing myelitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis of the knee and 25 joint tissue destruction due to similar diseases etc.), solid tumor, tumors (e.g., malignant melanoma, malignant lymphoma, cancer of digestive organs (e.g., stomach, intestine etc.) etc.), cancer and cachexia following cancer, metastasis of cancer, endocrinopathy (e.g., 30 Addison's disease, Cushing's syndrome, pheochromocytoma, primary aldosteronism etc.), Creutzfeldt-Jakob disease, urinary organ or male genital diseases (e.g., cystitis, prostatic hypertrophy, prostatic cancer, sex infectious disease etc.), female disorders (e.g., climacteric

disorder, gestosis, endometriosis, hystero myoma, ovarian disease, mammary gland disease, sex infectious disease etc.), diseases relating to environment or occupational factor (e.g., radiation hazard, hazard by ultraviolet, infrared, or laser beam, altitude sickness etc.), respiratory diseases (e.g., cold syndrome, pneumonia, asthma, pulmonary hypertension, pulmonary thrombosis, pulmonary embolism etc.), infectious diseases (e.g., viral infectious diseases with cytomegalovirus, influenza virus, herpes virus etc., rickettsiosis, bacterial infectious disease etc.), toxemias (e.g., sepsis, septic shock, endotoxin shock, Gram-negative sepsis, toxic shock syndrome etc.), otorhinolaryngological diseases (e.g., Meniere's syndrome, tinnitus, dysgeusia, vertigo, disequilibrium, dysphagia etc.), skin diseases (e.g., keloid, hemangioma, psoriasis etc.), intradialytic hypotension, myasthenia gravis, systemic diseases such as chronic fatigue syndrome can be mentioned.

In addition, long-term suppression of action of angiotensin II results in the improvement or suppression of promotion of disorder or abnormality in the biofunction and physiological action, that causes adult disorders and various diseases associated with aging and the like, which in turn leads to the primary and secondary prophylaxis of diseases or clinical conditions caused thereby or suppression of the progression thereof. As the disorder or abnormality in the biofunction and physiological action, for example, disorder or abnormality in automatic controlling capability of cerebral circulation or renal circulation, disorder of circulation (e.g., peripheral circulation, cerebral circulation, microcirculation etc.), disorder of blood-brain-barrier, salt sensitivity, abnormal state of

coagulation and fibrinolysis system, abnormal state of blood and blood cell components (e.g., enhancement of platelet aggregation, malfunction of erythrocyte deformability, enhancement of leukocyte adhesiveness, 5 rise of blood viscosity etc.), enhancement of production and function of growth factor or cytokines (e.g., PDGF, VEGF, FGF, interleukin, TNF- α , MCP-1 etc.), enhancement of production and infiltration of inflammatory cells, enhancement of production of free radical, enhancement 10 of lipomatosis, endothelial function disorder, dysfunctions of endothelium, cell and organ, edema, morphogenesis of cells such as smooth muscle (morphogenesis to proliferation type etc.), enhancement of production and function of vasoactive substance or 15 thrombosis inducers (endothelin, thromboxane A₂ etc.), abnormal constriction of blood vessel etc., metabolic disorder (serum lipid abnormalities, dysglycemia etc.), abnormal growth of cell etc., angiogenesis (including abnormal vasculogenesis during abnormal capillary 20 network formation in adventitia of atherosclerotic lesion) and the like can be mentioned. Of these, the present invention can be used as an agent for the primary and/or secondary prophylaxis or treatment of organ disorders associated with various diseases (e.g., 25 cerebrovascular disorder and organ disorder associated therewith, organ disorder associated with circulatory disease, organ disorder associated with diabetes, organ disorder after intervention etc.) can be mentioned.

The combination of compound A or a salt thereof or 30 a prodrug thereof with a PPAR γ agonist-like substance can be also used for the prophylaxis or treatment of the target disease of a PPAR γ agonist-like substance. The applicable diseases of the PPAR γ agonist-like substance include, for example, diabetes (e.g., type I diabetes,

type II diabetes, gestational diabetes mellitus and the like), hyperlipidemia (e.g., hypetriglyceridemia, hypercholesterolemia, hypo-high density lipoproteinemia, postprandial hyperlipidemia and the like), diabetic
5 complications (e.g., neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract, macroangiopathy, osteopenia and the like), impaired glucose tolerance (IGT), obesity, osteoporosis, cachexia (e.g., carcinomatous cachexia, tuberculous cachexia, diabetic cachexia, cachexia due to
10 hemopathy, cachexia due to endocrinopathy, cachexia due to infection, or cachexia due to acquired immune deficiency syndrome), fatty liver, hypertension, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes mellitus, renal diseases (e.g., diabetic nephropathy,
15 glomerulonephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, end stage renal disease and the like), muscular dystrophy, myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular disorders (e.g., cerebral infarction, cerebral stroke), insulin
20 resistance syndrome, hyperinsulinemia, sensory disturbance in hyperinsulinemia, tumors (e.g., leukemia, breast cancer, prostatic cancer, skin carcinoma and the like), irritable bowel syndrome, acute or chronic diarrhea, visceral obesity syndrome and the like. In
25 addition, the PPAR γ agonist-like substance can be used for the treatments aiming at improved insulin resistance, enhanced insulin sensitivity, and suppression of the shift from impaired glucose tolerance to diabetes.

Furthermore, the agent of the present invention
30 can be used in combination with pharmaceutical agents such as a therapeutic agent for diabetes, a therapeutic agent for diabetic complications, an anti-hyperlipidemia agent, an anti-hypertensive agent, an anti-obesity agent, a diuretic, a chemotherapeutic agent, an

immunotherapeutic agent, and the like (hereinafter to be abbreviated as a combination drug). Moreover, the agent of the present invention can be also used in combination with vaccine preparations such as angiotensin vaccine, 5 or gene treatment for peripheral arterial obstruction etc., or regenerative medicines using embryonic stem cells, or the like. When the agent of the present invention is used in combination with a combination drug, the agent of the present invention and the combination 10 drug may be administered as independent pharmaceutical agents or a combined preparation as a single pharmaceutical agent.

When used in combination as independent pharmaceutical agents, the timing of administration of 15 the agent of the present invention and that of the combination drug are not limited. They may be administered simultaneously or at staggered times to the administration subject. Furthermore, two or more kinds of combination drugs may be used in combination at an 20 appropriate ratio.

The dose of the combination drug can be suitably determined based on the dose clinically employed for each agent. In addition, the administering ratio of the agent of the present invention and a combination drug 25 can be determined depending on the administration subject, administration route, subject disease, the symptom, combination and the like.

As the therapeutic agent for diabetes, for example, insulin preparations (e.g., animal insulin preparations 30 extracted from the bovine or swine pancreas; human insulin preparations synthesized by a genetic engineering technique using *E. coli* or a yeast, and the like), α -glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate etc.), biguanides (e.g.,

phenformin, metformin, buformin etc.), insulin secretagogues [e.g., sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, 5 glybuzole etc.), repaglinide, senaglinide, nateglinide, mitiglinide or its calcium salt hydrate, GLP-1 etc.], amylin agonists (e.g., pramlintide etc.), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., vanadic acid etc.), can be mentioned.

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

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

As the antihypertensive agents, for example, angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril, quinapril etc.), angiotensin II antagonists (e.g., losartan, candesartan,

candesartan cilexetil, eprosartan, valsantan, termisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil etc.), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, 5 nicardipine, azelnidipine, clinidipine etc.) and the like can be mentioned.

As the anti-obesity agents, for example, central acting anti-obesity agent (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, amfepramone, 10 dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex, rimonabant etc.), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat etc.), $\beta 3$ agonist (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), anorectic peptides (e.g., leptin, 15 CNTF (ciliary neurotropic factor) etc.), cholecystokinin agonists (e.g., lintitript, FPL-15849 etc.) and the like can be mentioned.

As the diuretics, for example, xanthine derivatives (e.g., theobromine sodium salicylate, 20 theobromine calcium salicylate etc.), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichlormethiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penfluthiazide, polythiazide, methyclothiazide etc.), 25 anti-aldosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene, eplerenone etc.), carbonic anhydrase inhibitors (e.g., acetazolamide etc.), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide etc.), azosemide, 30 isosorbide, ethacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like can be mentioned.

As the chemotherapeutic agents, for example, alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide etc.), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-

fluorouracil etc.), anticancer antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin etc.), plant-derived anticancer agents (e.g., vincristine, vindesine, taxol etc.), cisplatin, carboplatin, etoposide and the like can be
5 mentioned. Of these, furtulon, neofurtulon etc., which are 5-fluorouracil derivatives, and the like are preferable.

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

Moreover, pharmaceutical agents having a cachexia improving effect acknowledged in animal models and
20 clinical situations, which include cyclooxygenase inhibitors (e.g., indomethacin etc.), progesterone derivatives (e.g., megestrol acetate), glucosteroid (e.g., dexamethasone etc.), metoclopramide
pharmaceutical agents, tetrahydrocannabinol
25 pharmaceutical agents, fat metabolism improving agents (e.g., eicosapentaenoic acid etc.), growth hormone, IGF-1, and antibodies against TNF- α , LIF, IL-6 and oncostatin M, which is a factor inducing cachexia, and the like, can be also used in combination with the agent
30 of the present invention.

When the agent of the present invention is used in combination with a combination drug, the amounts of these agents can be decreased in a safe range in consideration of opposition effect of these agents.

Therefore, the side effects expected to be induced by the combination of these agents can be safely prevented. In addition, the dose of the combination drug can be reduced, and as a result, the side effects expected to be induced by the combination drug can be effectively prevented.

The combination drug used in combination with the agent of the present invention preferably includes biguanides (e.g., phenformin, metformin, buformin etc.);
10 sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole etc.);
statin compounds (e.g., pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin,
15 itavastatin or a salt thereof (e.g., sodium salt etc.) etc.); squalene synthetase inhibitors; fibrates (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate etc.);
calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine, azelnidipine,
20 clinidipine etc.); Single-pill amlodipine besylate/atorvastatin calcium (e.g. Caduet); central acting anti-obesity agent (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine,
25 clobenzorex, rimonabant etc.); pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat etc.); and the like.

The agent of the present invention exhibits a superior effect in the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome. While patients with metabolic
30 syndrome show a high incidence of onset of cardiovascular diseases, the agent of the present invention can suppress the onset of cardiovascular diseases by prophylaxis or treatment of thereof, reduce the severity of the diseases and strikingly improve the

QOL (Quality of Life) of the patients.

The present invention is explained in detail in the following by referring to Experimental Examples and Examples. However, these Examples do not limit the present invention.

As the ingredients (additives) other than the active ingredient in the formulations described as Examples, those listed in the Japanese Pharmacopoeia, Japanese Pharmaceutical Codex or Japanese Pharmaceutical Excipients can be used.

Test Example 1

Effect of concomitant administration of 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate (compound A) and pioglitazone hydrochloride on rat with metabolic syndrome

1) Test method

As a metabolic syndrome model animal, male SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats (obtained from Disease Model Cooperative Research Association) were used. Blood was drawn from the tail vein of 15-week-old rats, and the levels of glucose, triglyceride and insulin in plasma were measured. As SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats reveal hypercholesterolemia in addition to metabolic syndrome, plasma total cholesterol level was also measured. Insulin level was quantified by radioimmunoassay (Shionolia Insulin, Shionogi). Systolic blood pressure was measured by tail-cuff method (Softron BP-98A, Softron) with incubation in a chamber at 37°C. SHR/NDmcr-cp (fa/fa) rats were divided into 4 groups (9 per group) to make the above-mentioned parameters equal, and five SHR/NDmcr-cp (+/+) rats were used as control rats. Compound A (0.3 mg/kg) and pioglitazone

hydrochloride (1 mg/kg) were orally administered independently or in combination once a day on consecutive days from the time point of 16 weeks of age (0.5% methylcellulose solution was administered to a vehicle group). The blood pressure was measured at 12 weeks after the administration (5 hr after administration), blood was drawn from the tail vein at 13 weeks after administration, and the levels of glucose, triglyceride, insulin and total cholesterol in plasma were determined. The values are all expressed in mean $\pm$ standard error (SEM). The statistical analysis was conducted by Dunnett's test using the values of the vehicle administration group and the drug administration group in the case of homogeneity of variance, and in the case of heterogeneity of variance, Steel's test was used.

2) Results

Results are shown in Figures 1 and 2. The pathology of metabolic syndrome was exhibited by SHR/NDmcr-cp (fa/fa), which maintained high blood pressure almost equivalent to that of control SHR/NDmcr-cp (+/+) rats, and showed increase in the plasma glucose, triglyceride, insulin and total cholesterol levels.

Only the concomitant administration group of compound A and pioglitazone hydrochloride showed significant decrease in all of blood pressure, plasma glucose, triglyceride, insulin and total cholesterol, exhibiting a remarkable improvement in the metabolic syndrome index.

Example 1 Capsule

	(1) Compound A	5 mg
	(2) Pioglitazone hydrochloride	30 mg
	(3) Lactose	85 mg
5	(4) Microcrystalline cellulose	70 mg
	(5) Magnesium stearate	10 mg

1 capsule

200 mg

10 (1), (2), (3), (4) and 1/2 of (5) are admixed and granulated. Thereto is added the remaining (5), and the total amount is sealed in a gelatin capsule.

Example 2 Tablet

15	(1) Compound A	10 mg
	(2) Pioglitazone hydrochloride	30 mg
	(3) Lactose	35 mg
	(4) Corn starch	140 mg
	(5) Microcrystalline cellulose	30 mg
20	(6) Magnesium stearate	5 mg

1 tablet

250 mg

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

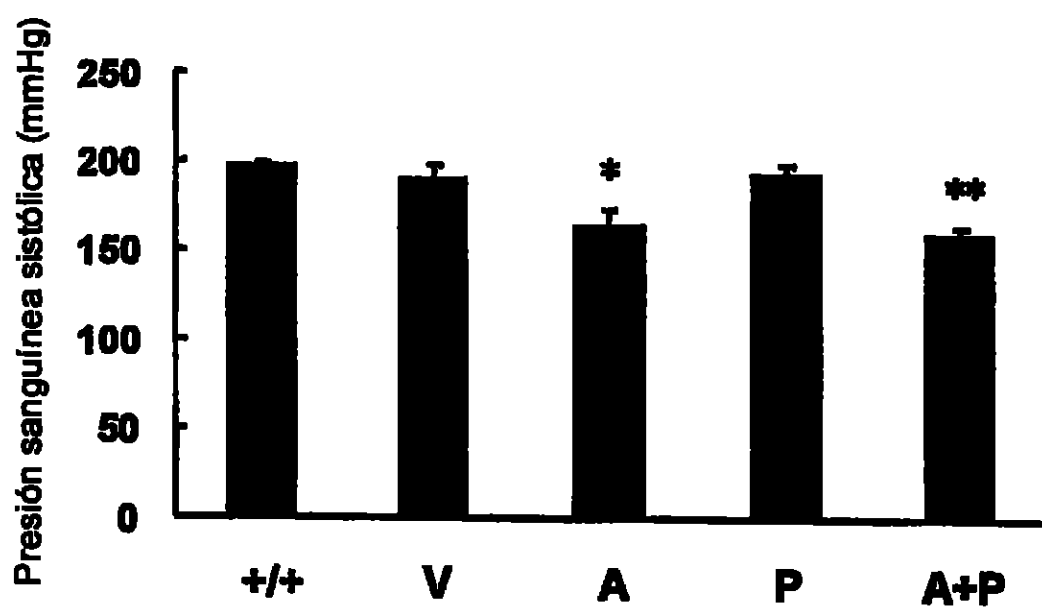
Industrial Applicability

30 The agent of the present invention has a superior effect on metabolic syndrome. While patients with metabolic syndrome show a high incidence of onset of cardiovascular diseases, the agent of the present invention can suppress the onset of cardiovascular

diseases by prophylaxis or treatment thereof, reduce the severity of the diseases and strikingly improve QOL of the patients.

CLAIMS

1. An agent for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome, which comprises 2-ethoxy-1-[[2'-(5-
5 oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof or a prodrug thereof and a PPAR γ agonist-like substance in combination.
- 10 2. The agent according to claim 1, wherein the PPAR γ agonist-like substance is pioglitazone or a salt thereof.
3. A method for the prophylaxis or treatment of metabolic syndrome in a mammal, which comprises
15 administering 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof or a prodrug thereof and a PPAR γ agonist-like substance to the mammal.
- 20 4. Use of 2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid or a salt thereof or a prodrug thereof in combination with a PPAR γ agonist-like substance for
the production of an agent for the prophylaxis or
25 treatment of metabolic syndrome.

**Fig. 1**

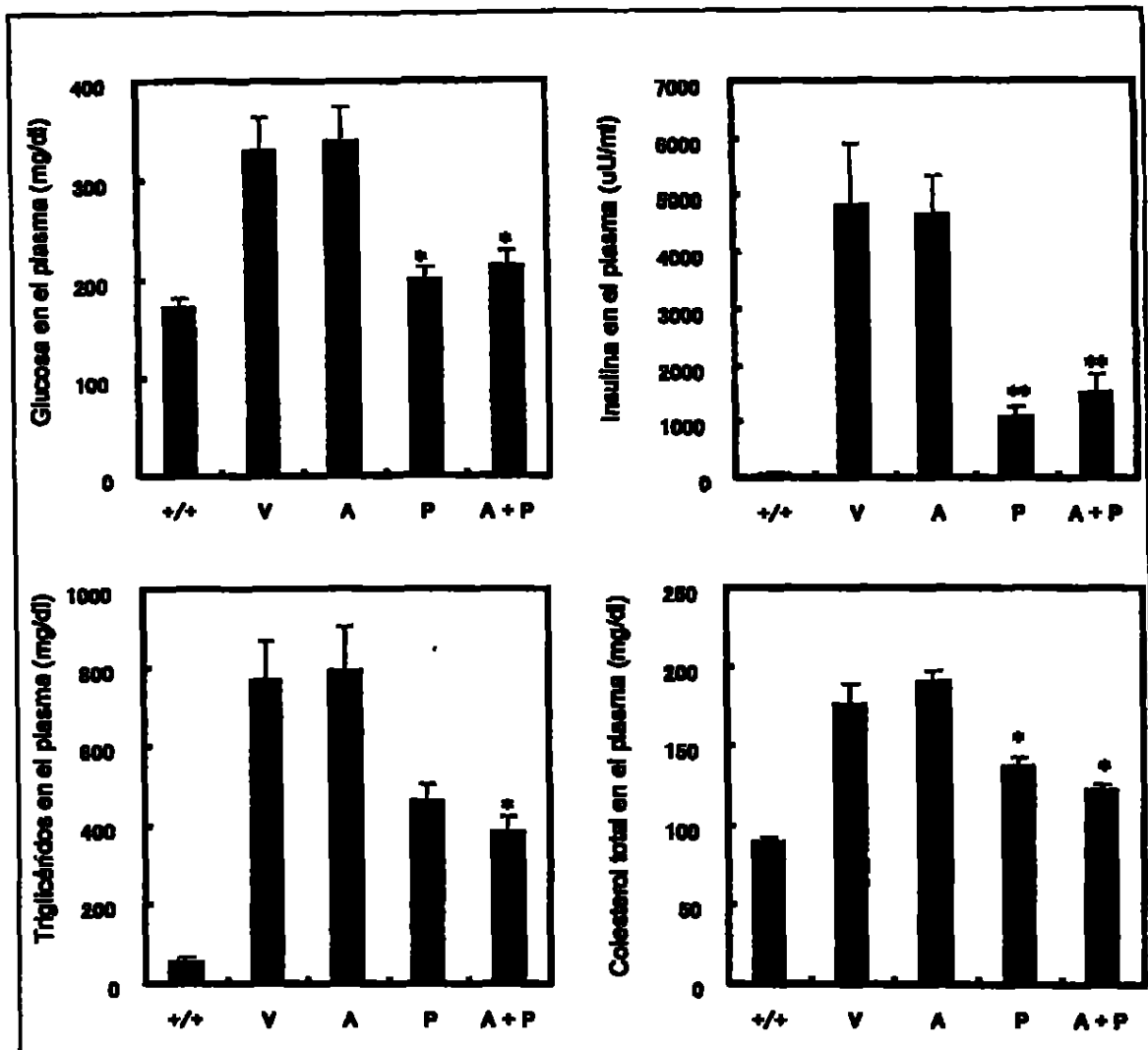


Fig. 2

**AGENTE PARA LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DEL SINDROME
METABOLICO**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un agente para
la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Como causa principal de las enfermedades
10 cardiovasculares tales como el infarto al miocardio y la
apoplejía cerebral que encabezan la lista de causas de
mortalidad en los países desarrollados, se han considerado
las enfermedades crónicas (las llamadas enfermedades
relacionadas con el estilo de vida) como la diabetes,
15 hiperlipidemia e hipertensión. Estudios epidemiológicos
recientes han reportado que, al desarrollarse una
multiplicidad de estas enfermedades relacionadas con el
estilo de vida, la incidencia de las enfermedades
cardiovasculares es marcadamente elevada en relación a
20 aquellos casos en los cuales se ha desarrollado una sola
enfermedad de esta especie. En consecuencia, se ha formado
una nueva categoría llamada síndrome metabólico que
representa una enfermedad de alto riesgo (referencia no de
patente 1).

25 El síndrome metabólico hace referencia a una

patología en la cual los síntomas de obesidad, hipertrigliceridemia, hipo-lipoproteinemia de alta densidad, deterioro de la tolerancia a la glucosa, hipertensión y similares se desarrollan en forma concurrente, con lo cual, la arterioesclerosis, una causa fundamental de las enfermedades cardiovasculares, progresa con facilidad. Para ser específicos, de acuerdo al criterio de la Organización Mundial de la Salud, aquellos con al menos dos condiciones entre obesidad visceral, dislipidemia (elevado TG o bajo HDL) e hipertensión además de hiperinsulinemia o deterioro de la tolerancia a la glucosa son diagnosticados como pacientes de síndrome metabólico (Organización Mundial de la Salud: Definición, Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. Parte I: Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999). Además, de acuerdo al criterio del Panel de Tratamiento de Adultos III en el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, que es un indicador para manejar enfermedades cardíacas isquémicas en los Estados Unidos, los pacientes con al menos tres afecciones entre obesidad visceral, hipertrigliceridemia, colesteremia por bajo HDL, hipertensión y deterioro de la tolerancia a la glucosa son diagnosticados como pacientes de síndrome metabólico (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol: Executive Summary of the Third Report of National

Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), referencia no de patente 2).

5 La referencia de patente 1 describe derivados de bencimidazol que poseen una potente actividad antagonista de angiotensina II, que resultan de utilidad como agentes para la profilaxis o tratamiento de la hipertensión y similares. La referencia de patente 2 describe que, entre los derivados
10 de bencimidazol descritos en la referencia de patente 1, un compuesto en especial ácido (2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico: compuesto A) tiene el efecto de mejorar la resistencia a la insulina además de una actividad
15 antagonista de angiotensina II, resultando de utilidad como un agente para la profilaxis o tratamiento de la diabetes y similares.

 La referencia de patente 3 describe que una combinación de un compuesto que posee una actividad
20 antagonista de angiotensina II y un compuesto capaz de mejorar la resistencia a la insulina resulta de utilidad para la profilaxis o tratamiento de varias enfermedades mediadas por angiotensina II. Los compuestos capaces de mejorar la resistencia a la insulina (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, etc.) han sido empleados
25

clínicamente como agentes terapéuticos de nivel superior para la diabetes y son conocidos por su actividad agonista de PPAR γ (por ejemplo, referencia no de patente 3).

5 La referencia de patente 4 describe una combinación de un compuesto que posee actividad antagonista de angiotensina II y un compuesto capaz de mejorar la resistencia a la insulina.

La referencia de patente 5 describe en
10 general que un compuesto con actividad agonista de PPAR y antagonista de angiotensina II es utilizado para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico.

La referencia de patente 6 en general
15 describe que un compuesto con actividad agonista de PPAR α/γ y un compuesto con actividad antagonista de angiotensina II son utilizados en combinación para tratar el síndrome metabólico.

La referencia de patente 7 describe que un
20 compuesto con actividad antagonista de angiotensina II suprime el aumento de peso corporal debido a una sustancia tipo agonista de PPAR γ .

Referencia de patente 1: JP-A-5-271228

Referencia de patente 2: JP-A-2003-231636

Referencia de patente 3: JP-A-9-323940
Referencia de patente 4: WO 2002/015933
Referencia de patente 5: WO 2004/014308
Referencia de patente 6: WO 2004/017896
Referencia de patente 7: WO 2004/060399

Referencia no de patente 1: The Journal of the
American Medical Association, Vol. 288, 2709-2716, 2002

Referencia no de patente 2: The Journal of
the American Medical Association, Vol. 285, 2486-
2497, 2001

Referencia no de patente 3: Journal of
Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284, 751-
759, 1998.

Los pacientes con síndrome metabólico poseen
una alta incidencia de enfermedades cardiovasculares
respecto de aquellos que padecen sólo una enfermedad
relacionada con el estilo de vida, la profilaxis o
tratamiento del síndrome metabólico es bastante
importante para prevenir las enfermedades
cardiovasculares. A pesar de haberse establecido
métodos de tratamiento superiores de las enfermedades
individuales como la diabetes, hiperlipidemia e hipertensión
bajo la presente situación, se desea contar con un agente

farmacéutico que exhiba un efecto profiláctico o terapéutico superior para el síndrome metabólico, en vista del hecho que uno de los objetivos finales fundamentales de la profilaxis o tratamiento de las enfermedades vinculadas con el estilo de vida es la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares.

Los inventores de la presente han descubierto que, combinando un compuesto específico que posee actividad antagonista de angiotensina II con un compuesto que posee actividad agonista de PPAR γ , es posible lograr un efecto profiláctico o terapéutico particularmente significativo de un nivel tan elevado como el que se alcanza agregando los efectos de los agentes farmacéuticos individuales en síndromes metabólicos así como también un agente farmacéutico con beneficios vinculados a la seguridad, estabilidad, dosis, forma de administración, método de uso y similares, que dan como resultado la finalización de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En consecuencia, la presente invención se refiere a:

- 20 (1) un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico, que comprende ácido 2-etoxil-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ combinados;
- 25 (2) el agente de (1) anteriormente mencionado, en

el cual la sustancia tipo agonista de PPAR γ es pioglitazona o una sal de la misma;

(3) un método para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico en un mamífero, que comprende administrar
5 ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ al mamífero;

(4) el uso de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-
10 dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico o una sal. del mismo o un profármaco del mismo en combinación con una sustancia tipo agonista de PPAR γ para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico; y
15 similares.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra el efecto del tratamiento combinado del compuesto A (0.3 mg/kg) y clorhidrato de
20 pioglitazona (1 mg/kg) sobre la presión sanguínea sistólica en ratas SHR/NDmcr-cp, donde +/+; ratas SHR/NDmcr-cp (+/+), V; ratas SHR/NDmcr-cp (fa-fa) tratadas con vehículo, A; ratas SHR/NDmcr-cp (fa-fa) tratadas con Compuesto A (0.3 mg/kg), P; ratas SHR/NDmcr-cp (fa-fa) tratadas con clorhidrato de
25 pioglitazona (1 mg/kg), A+P; ratas SHR/NDmcr-cp (fa-fa)

tratadas con (Compuesto A + clorhidrato de pioglitazona). Los datos son presentados como promedios $\pm$ SEM (n=5-8), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) tratadas con vehículo (ensayo de Dunnett).

5 La Figura 2 ilustra el efecto del tratamiento combinado de compuesto A (0.3 mg/kg) y clorhidrato de pioglitazona (1 mg/kg) sobre el nivel de glucosa en plasma, insulina, triglicéridos y colesterol total en ratas SHR/NDmcr-cp, donde +/+; ratas SHR/NDmcr-cp (+/+), V; ratas
10 SHR/NDmcr-cp (fa-fa) tratadas con vehículo, A; ratas SHR/NDmcr-cp (fa-fa) tratadas con Compuesto A (0.3 mg/kg), P; ratas SHR/NDmcr-cp (fa-fa) tratadas con clorhidrato de pioglitazona (1 mg/kg), A+P; ratas SHR/NDmcr-cp(fa-fa) tratadas con (Compuesto A + clorhidrato de pioglitazona), los
15 datos son presentados como promedios $\pm$ SEM (n=5-8), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) tratadas con vehículo (ensayo de Steel).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 Dado que el grupo 5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo del Compuesto A, a ser empleado en la presente invención posee una forma tautomérica, el Compuesto A también se refiere al ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-
25 bencimidazol-7-carboxílico.

El Compuesto A a ser utilizado en la presente invención puede ser preparado a través de un método revelado en la referencia de patente 1 y similares.

El Compuesto A a ser utilizado en la presente invención puede ser el compuesto mismo o una sal farmacológicamente aceptable. Como la sal, es posible mencionar una sal con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos como sodio y potasio; metales alcalinos térreos como calcio y magnesio; metales de transición como zinc, hierro y cobre; etc.); una sal con una base orgánica (por ejemplo, aminas orgánicas como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, t-butilamina y N,N'-dibenciletilenodiamina; aminoácidos básicos como arginina, lisina y ornitina; etc.); y similares que se puedan mencionar.

Un profármaco del compuesto A o una sal del mismo a ser empleado en la presente invención se refiere a un compuesto que es convertido en el compuesto A o una sal del mismo a través de una reacción con una enzima, ácido estomacal o similar bajo las condiciones fisiológicas imperantes en el ser viviente, es decir, un compuesto que es sometido a una oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similar, que se transforma en el Compuesto A o una sal del mismo; un compuesto sometido a hidrólisis por el ácido

estomacal o similar, que se transforma en el Compuesto A o una sal del mismo; o similar. Por ejemplo, el éster del compuesto A (por ejemplo, éster metílico, éster etílico, éster medoxomílico, etc.) puede ser utilizado.

5 El Compuesto A o una sal del mismo o un profármaco del mismo puede ser un hidrato o un no hidrato.

La sustancia tipo agonista de PPAR γ a ser utilizada en la presente invención puede ser cualquier agonista de PPAR γ , y puede ser cualquier sustancia en la medida en que
10 pueda ejercer una actividad agonista de PPAR γ .

La sustancia tipo agonista de PPAR γ es, por ejemplo, preferentemente una sustancia que exhibe una clara actividad agonista de PPAR γ en vitro a una concentración que no supera los 10 μ M y similares.

15 Como ejemplos preferidos de la sustancia tipo agonista de PPAR γ , es posible mencionar sensibilizadores de insulina como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona, PGJ $_2$, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011 y FK-614.

20 La sustancia tipo agonista de PPAR γ incluye una sal farmacológicamente aceptable, y como esta sal, es posible mencionar una sal con una base inorgánica u orgánica similar a aquellas ejemplificadas como la sal del Compuesto A; una sal con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico,
25 ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido

fosfórico, etc.); una sal con un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.); y similares.

La sustancia tipo agonista de PPAR γ a ser utilizada en la presente invención puede además tener una actividad reguladora funcional de PPAR α (actividad agonista o antagonista).

10 En el agente de la presente invención, como una combinación preferida del compuesto A o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ , por ejemplo, es posible mencionar una combinación de compuesto A o una sal del mismo y pioglitazona o una sal del mismo (preferentemente clorhidrato de pioglitazona) y
15 similar.

Un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico de la invención (en la presente en algunos casos simplemente abreviado "el agente de la presente invención") posee baja toxicidad y puede ser empleado para la
20 profilaxis y/o tratamiento del síndrome metabólico en mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono, etc.).

Los criterios para el diagnóstico del síndrome
25 metabólico fueron anunciados por la OMS en 1999, y por NCEP

45
en 2001.

De acuerdo al criterio de la OMS, los pacientes con al menos dos de las siguientes condiciones obesidad visceral, dislipidemia (elevado TG o bajo HDL) e hipertensión además de 5 hiperinsulinemia o deterioro de la tolerancia a la glucosa son diagnosticados como pacientes de síndrome metabólico (Organización Mundial de la Salud: Definición, Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. Parte I: Diagnóstico Clasificación de la Diabetes Mellitus, 10 Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999). De acuerdo al criterio del Panel de Tratamiento de Adultos III en el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, que es un indicador para manejar enfermedades cardiológicas isquémicas en los Estados Unidos, aquellos con al menos tres afecciones 15 entre obesidad visceral, hipertrigliceridemia, colesteremia por bajo HDL, hipertensión y deterioro de la tolerancia a la glucosa son diagnosticados como pacientes de síndrome metabólico (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol: Executive Summary of the Third Report of National 20 Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), referencia no de patente 2:

Además, de acuerdo al criterio del Ministerio de 25 Salud, Trabajo y Bienestar Social del Japón en relación con

los beneficios contemplados por el seguro de los trabajadores, en lo referido al costo del chequeo secundario en el examen de salud regular, este debe ser abonado cuando un individuo posee hipertensión [presión sanguínea sistólica (máxima) no inferior a 140 mmHg o presión sanguínea diastólica (mínima) no inferior a 90 mmHg), obesidad [IMC no inferior a 25], hiperglucemia [el nivel de glucosa en ayunas no es inferior a 110 mg/dL, la hemoglobina Alc no es inferior a 5.6%], e hiperlipidemia [el colesterol total] no es inferior a 220 mg/dL o el colesterol HDL es inferior a 40 mg/dL o los triglicéridos (grasas neutras) no son inferiores a 150 mg/dL].

Por otra parte, de acuerdo al criterio de diagnóstico en Japón, el síndrome metabólico se diagnostica cuando dos o más de las siguientes condiciones se verifican, con la condición básica de que el tamaño de la circunferencia de la cintura no sea inferior a 85 cm en hombres y 90 cm en las mujeres:

- 1) Hipertrigliceridemia (no inferior a 150 mg/dL) y/o colesterolemia por bajo HDL (inferior a 40 mg/dL).
- 2) Presión sanguínea sistólica no inferior a 130 mmHG y/o presión sanguínea diastólica no inferior a 85 mmHg.
- 3) Nivel de glucosa en sangre en ayunas no inferior a 110 mg/dL.

En la presente invención, el agente de la presente

invención, comprende cualquier forma de administración del compuesto A o una sal del mismo o un profármaco del mismo y la sustancia tipo agonista de PPAR γ como preparaciones separadas o en una sola preparación combinada.

5 Cuando se prepara una composición combinada, el compuesto A o una sal del mismo o un profármaco del mismo y la sustancia tipo agonista de PPAR γ son mezclados como tales, o se agrega un portador farmacológicamente aceptable a través de un método conocido para obtener una composición
10 farmacéutica.

 Cuando son utilizados en combinación como preparaciones separadas, la sincronización de administración de las respectivas preparaciones no se ve particularmente limitada, dado que pueden ser administradas a un sujeto en
15 forma simultánea, o en momentos distintos. La forma de dosificación de las respectivas preparaciones puede ser igual o distinta, y como en cada forma de dosificación, se selecciona uno generalmente empleado para un agente farmacéutico apropiadamente dependiendo del ingrediente
20 activo. Cada preparación puede ser empleada en la forma propia de cada ingrediente activo tal cual es o es posible preparar una composición farmacéutica mezclando el ingrediente activo con un portador farmacológicamente aceptable de acuerdo a un método conocido.

25 El contenido de compuesto A o una sal del mismo o

un profármaco del mismo en la preparación, oscila, por ejemplo, aproximadamente entre 0.01 y 99.9% en peso, preferentemente aproximadamente entre 0.1 y 99.9% en peso, más aún aproximadamente entre 0.5 y 50 % en peso, en relación
5 a una preparación combinada (con respecto a cada preparación cuando se emplea en combinación con preparaciones individuales).

El contenido de sustancia agonista de PPAR γ en la preparación oscila, por ejemplo, aproximadamente entre 0.01 y
10 99.9% en peso, preferentemente aproximadamente entre 0.1 y 99.9% en peso, más aún aproximadamente entre 0.5 y 50% en peso, en relación a una preparación combinada (con respecto a cada preparación cuando se emplea en combinación con preparaciones individuales).

15 Como portador farmacéuticamente aceptable, varios materiales portadores orgánicos o inorgánicos convencionales como materiales farmacéuticos son utilizados, incorporándose un excipiente, lubricante, aglutinante o disgregante en una preparación sólida; como solvente, un solubilizante, agente
20 de suspensión, agente isotónico, regulador de pH o agente sedante en una preparación líquida. Si es necesario, se pueden utilizar aditivos farmacéuticos tales como un conservador, una antioxidante, colorante y un edulcorante.

La forma de dosificación de la composición
25 farmacéutica incluye preparaciones orales como tabletas,

capsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas),
gránulos, polvos, jarabes, emulsiones, suspensiones y
preparaciones de liberación sostenida; y preparaciones
parenterales como inyecciones (por ejemplo, inyección
5 subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular,
inyección intraperitoneal, inyección intravítrea, etc.),
gotas oftálmicas, preparaciones externas (por ejemplo, una
preparación transnasal, preparación transdérmica, pomada,
etc.), supositorios (por ejemplo, supositorio rectal,
10 supositorio vaginal, etc.), comprimidos y gotas, que pueden
administrarse con seguridad por vía oral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser
preparadas a través de métodos convencionales en el campo
técnico de la farmacia, como los métodos descritos en la
15 Farmacopea Japonesa. El proceso específico de producción de
las preparaciones será descrito con detalle a continuación.

Por ejemplo, las preparaciones orales son
producidas agregando, por ejemplo, un excipiente (por
ejemplo, lactosa, sucrosa, almidón, D-manitol, etc.), un
20 disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio,
etc.), un aglomerante (por ejemplo, almidón gelatinizado,
goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
polivinilpirrolidona, etc.) o un lubricante (por ejemplo,
talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000, etc.) a
25 un ingrediente activo, se los moldea por compresión y, de ser

80
50

necesario, se recubre el material moldeado con una base de recubrimiento (por ejemplo, una base de azúcar, una base de película soluble en agua, una base de película entérica, una base de recubrimiento de liberación sostenida, etc.) a través
5 de un método conocido per se al efecto de enmascarar el sabor, proveer un recubrimiento entérico o prolongar la liberación del agente.

Las inyecciones son preparadas disolviendo, suspendiendo o emulsionando un ingrediente activo junto con
10 un agente dispersante (por ejemplo, polisorbato 80, polioxietileno, aceite de ricino. hidrogenado 60, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, arginato de sodio, etc.), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol,
15 etc.), un isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa, etc.) en un solvente acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc.), o un solvente aceitoso (por ejemplo, aceite vegetal como aceite de Oliva,
20 aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón y maíz, propilenglicol, etc.). Si se desea, es posible emplear aditivos como un solubilizante (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, etc.), un estabilizador (por ejemplo, albúmina de suero humano, etc.) y un agente sedante
25 (alcohol bencílico, etc.).

La dosis diaria y tasa de administración de cada ingrediente activo en el agente de la presente invención pueden ser adecuadamente seleccionadas de acuerdo al sujeto a tratar, la vía de administración, la enfermedad blanco, la condición, combinación de ingredientes activos y similares, necesitándose de cada ingrediente activo como máxima la dosis más elevada usada cuando se lo emplea sólo como tal clínicamente.

Por ejemplo, a pesar que la dosis del compuesto A (administrado como una sal de compuesto A, o un profármaco, o un profármaco de una sal del mismo) para administración oral a un paciente adulto con síndrome metabólico (peso corporal 60 kg) varía de acuerdo al sujeto a tratar, la vía de administración, la enfermedad blanco, condición y similares, oscila aproximadamente entre 0.001 y 500 mg, preferentemente aproximadamente entre 0.1 y 100 mg, más aún aproximadamente entre 1 y 60 mg diarios. Estas cantidades pueden ser administradas en una toma diaria, o en dos o tres tomas.

Como dosis de la sustancia tipo agonista de PPAR γ (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), la dosis diaria oscila aproximadamente entre 0.1 y 600 mg, preferentemente aproximadamente entre 0.5 y 240 mg, más aún aproximadamente entre 1.0 y 100 mg. Estas cantidades pueden ser administradas en una toma diaria, o en dos o tres tomas.

La tasa de administración de compuesto A y una

SZ

sustancia tipo agonista de PPAR γ (sustancia tipo agonista de PPAR γ /compuesto A) oscila aproximadamente entre 0.0002 y 600000, preferentemente aproximadamente entre 0.005 y 2400, más aún aproximadamente entre 0.02 y 100, más aún
5 aproximadamente entre 0.1 y 50.

El mamífero al cual se aplica la presente invención puede ser cualquier animal objeto del factor ambiental incluyendo la dieta y similares o que posea un antecedente genético, o animales que tengan ambos factores del factor
10 ambiental y un antecedente genético. Por ejemplo, estos animales pueden haber desarrollado hiperglucemia, hipertensión y similares atribuibles a la obesidad, o hipertensión e hiperlipidemia atribuible hiperglucemia y obesidad, en tanto el orden de inicio no este particularmente
15 limitado.

Por otra parte, el agente de la presente invención mejora los parámetros de presión sanguínea y plasma plural (por ejemplo, nivel de triglicéridos, nivel de glucosa, y similares) de los mamíferos afectados con el síndrome
20 metabólico y puede ser empleado para tratar pacientes con enfermedades relacionadas con el estilo de vida, que padezcan resistencia a la insulina, deterioro de la tolerancia a la glucosa; diabetes (por ejemplo, diabetes no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo II asociada con
25 resistencia a la insulina, diabetes tipo II asociada con

deterioro de la tolerancia a la glucosa, etc.); hiperinsulinemia; varias complicaciones como hipertensión asociada con resistencia a la insulina, hipertensión asociada con deterioro de la tolerancia a la glucosa, hipertensión asociada con la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensión asociada con hiperinsulinemia, hipertensión asociada con hipertrigliceridemia, hipertensión asociada con colesterolemia por bajo HDL, resistencia a la insulina asociada a una hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa asociada a una hipertensión, diabetes asociada a una hipertensión, hiperinsulinemia asociada a una hipertensión, complicaciones diabéticas (por ejemplo, microangiopatía, nefropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, catarata diabética, enfermedad de los grandes vasos, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedad infecciosa respiratoria, enfermedad infecciosa del tracto urinario, enfermedad infecciosa digestiva, enfermedad infecciosa del tejido blando dérmico, enfermedad infecciosa del miembro inferior, etc.), gangrena diabética, sequedad de boca, menor agudeza auditiva, afección cerebrovascular diabética, deterioro diabético del flujo sanguíneo periférico, hipertensión diabética, etc.), caquexia diabética y nefropatía diabética.

25 La combinación del compuesto A o una sal del mismo

o un profármaco del mismo con la sustancia tipo agonista de PPAR γ puede además ser empleada para la profilaxis o tratamiento de la enfermedad blanco de un compuesto con actividad antagonista de angiotensina II. Como la enfermedad
5 blanco de un compuesto que posee una actividad antagonista de angiotensina II, pueden mencionarse las enfermedades desarrolladas o cuyo inicio es estimulado por la contracción y crecimiento de los vasos sanguíneos o enfermedades orgánicas que se expresan vía el receptor de angiotensina II,
10 la presencia de angiotensina II, o los factores inducidos por la presencia de angiotensina II, y similares.

Entre tales enfermedades, es posible mencionar, por ejemplo, hipertensión, anormalidad del ritmo circadiano de la presión sanguínea, enfermedades cardíacas (por ejemplo,
15 hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, angina de pecho, miocarditis, arritmia, taquicardia, infarto cardíaco, etc.), afecciones cerebrovasculares (por ejemplo, afección
20 cerebrovascular asintomática, ataque isquémico transitorio, apoplejía, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, afección circulatoria cerebral, recurrencia y secuelas de afecciones cerebrovasculares (por ejemplo, síntomas
25 neurótico, síntomas psíquicos, síntomas subjetivos,

afectación de las actividades cotidianas, etc.), afección de la circulación periférica isquémica, isquemia miocárdial, insuficiencia venosa, avance de la insuficiencia cardíaca luego de un infarto cardíaco, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, microvasculopatía trombótica, complicación de diálisis, disfunción orgánica incluyendo nefropatía derivada de daño por irradiación, etc.), arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, arteriosclerosis periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u obliteración y disfunciones orgánicas luego de una intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, colocación de stents, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, terapia trombolítica intracoronaria, etc.), reobliteración vascular y restenosis luego de bypass, policitemia, hipertensión, afección orgánica e hipertrofia vascular luego de transplante, rechazo luego de transplante, enfermedades oculares (por ejemplo, catarata, retinopatía diabética, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, disfunción orgánica múltiple, disfunción endotelial, zumbido en los oídos hipertensivo, síndrome de apnea del sueño, migraña, otras enfermedades circulatorias (por ejemplo, trombosis venosa profunda, enfermedad

56

circulatoria periférica obstructiva, arteriosclerosis
obliterada, tromboangiitis obstructiva, enfermedad
circulatoria cerebral isquémica, síndrome de Raynaud,
síndrome de Buerger, etc.), enfermedades metabólicas y/o
5 nutricionales (por ejemplo, obesidad, hiperlipidemia,
hipercolesterolemia, hiperuratemia, hipercalemia,
hipernatremia, etc.), enfermedades neurodegenerativas (por
ejemplo, síndrome de Alzheimer, síndrome de Parkinson,
esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA,
10 etc.), enfermedades del sistema nervioso central (por
ejemplo, afecciones tales como hemorragia cerebral e infarto
cerebral, sus secuelas y complicaciones, daño cerebral, daño
en la médula espinal, edema cerebral, disfunciones
sensoriales, disfunciones funcionales sensoriales, disfunción
15 del sistema nervioso autonómico, mal funcionamiento del
sistema nervioso autonómico, esclerosis múltiple, etc.),
demencia, fallas de memoria, afecciones en la conciencia,
amnesia, síntoma de ansiedad, síntoma catatónico, alteración
del estado mental, psicopatías (por ejemplo, depresión,
20 epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias
(por ejemplo, artritis como artritis reumatoide,
osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis, etc.;
inflamación luego de cirugía o heridas; remisión de la
hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis
25 atópica; enfermedades intestinales inflamatorias como

57

síndrome de Crohn, colitis ulcerante, etc.; meningitis; enfermedad inflamatoria ocular; enfermedad pulmonar inflamatoria como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades
5 alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía carinni neumocitis, enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico,
10 escleroderma, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis, incluso hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión de portal, enfermedades del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, afección gástrica luego de una cirugía,
15 dispepsia, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipos de colon, colelitiasis, enfermedad hemorroidal, ruptura de varices del esófago y estómago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación
20 intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades de los huesos (por ejemplo, fractura, refractura, osteoporosis, osteomalacia, síndrome de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoide, osteoartritis de la rodilla y destrucción del tejido de las articulaciones
25 provocadas por enfermedades similares a estas, etc.), tumor

sólido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de los órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.) etc.), cáncer y caquexia luego de cáncer, metástasis de cáncer, endocrinopatías (por ejemplo, 5 síndrome de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), síndrome de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades de los órganos urinarios y/o de los genitales masculinos (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer prostático, enfermedad infecciosa sexual, 10 etc.), afecciones femeninas (por ejemplo, afección climatérica, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad ovárica, enfermedad de la mama, enfermedad infecciosa sexual), enfermedades relativas al ambiente y factores ocupacionales (por ejemplo, exposición a las 15 radiaciones, exposición a rayos UV, infrarrojos o láseres, mal de montaña, etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, resfrío, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar, y embolismo pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales 20 con citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes, etc., rickettsiosis, enfermedad infecciosa bacteriana, etc.); toxemias (por ejemplo, sepsis, choque séptico, choque de endotoxinas, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, 25 síndrome de Meniere, zumbido de oídos, disgeusia, vértigo,

desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión intradialítica, miastemia gravis, enfermedades sistémicas como síndrome de fatiga crónica.

5 Además, la supresión a largo plazo de la acción de la angiotensina II genera un mejoramiento o supresión de la estimulación de la enfermedad o anormalidad en la biofunción y acción fisiológica, que provoca afecciones y varias enfermedades en adultos asociadas con el envejecimiento, y
10 similares, lo cual a su vez conduce a la profilaxis primaria y secundaria de enfermedades o condiciones clínicas causadas en consecuencia o a la supresión de su avance. Entre las afecciones o anormalidades en la biofunción y acción fisiológica, es posible mencionar, por ejemplo, la afección o
15 anormalidad en la capacidad de control automático de la circulación cerebral y/o renal, afecciones en la circulación (por ejemplo, circulación periférica, circulación cerebral, microcirculación, etc.), afección de la barrera sangre-cerebro, susceptibilidad a la sal, estado anormal de
20 coagulación y el sistema de fibrinólisis, estado anormal de la sangre y los componentes celulares de la sangre (por ejemplo, acentuación de la actividad de acumulación de plaquetas, mal funcionamiento de la capacidad de deformación de los eritrocitos, acentuación de la adhesión de los
25 leucocitos, aumento de la viscosidad de la sangre, etc.),

acentuación de la producción y función del factor de crecimiento o citocinas (por ejemplo, PDGF, VEGF, interleucina, TNF-alfa, MCP-1, etc.), acentuación de la producción e infiltración de las células inflamatorias, 5 acentuación de la producción de radicales libres, acentuación de la lipomatosis, alteración de la función endotelial, disfunción del endotelio, células y órganos, edema, morfogénesis celular tal como el músculo liso (morfogénesis a tipo proliferación, etc.), acentuación de la producción y 10 función de sustancias vasoactivas e inductores de la trombosis (por ejemplo, endotelina, tromboxano A2, etc.), constricción anormal de los vasos sanguíneos, etc., alteración metabólica (por ejemplo, anormalidades de los lípidos en suero, disglucemia, etc.), crecimiento anormal de 15 las células, etc., angiogénesis (incluyendo vasculogénesis anormal durante la formación reticular capilar anormal en el recubrimiento adventicial de la lesión arteriosclerótica) y similares. Entre éstas, la presente invención puede ser empleada como un agente para la profilaxis primaria y/o 20 secundaria o tratamiento de alteraciones orgánicas vinculadas con varias enfermedades (por ejemplo, alteraciones cerebrovasculares y orgánicas vinculadas, alteraciones orgánicas asociadas con una enfermedad circulatoria, alteraciones orgánicas asociadas con diabetes, alteraciones 25 orgánicas luego de una intervención, etc.).

La combinación del compuesto A o una sal del mismo o un profármaco del mismo con una sustancia tipo agonista de PPAR γ puede también ser utilizada para la profilaxis o tratamiento de la enfermedad blanco de una sustancia tipo agonista de PPAR γ . Las enfermedades aplicables de la sustancia tipo agonista de PPAR γ incluyen, por ejemplo, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes Mellitus relativa a la gestación y similares), hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteinemia de hipo-alta densidad, hiperlipidemia postprandial, y similares), complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, catarata, macroangiopatía, osteopenia, y similares), deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia debida a hemopatía, caquexia debida a endocrinopatía, caquexia debida a infección, o caquexia debida a síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, diabetes Mellitus de gestación, enfermedades renales (por ejemplo, neuropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad renal en estado terminal, y similares), distrofia muscular, infarto al miocardio, angina

de pecho, afecciones cerebrovasculares (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, disfunción sensorial en hiperinsulinemia, tumores (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer prostático, carcinoma de piel y similares), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, síndrome de obesidad visceral y similares. Además la sustancia tipo agonista de PPAR γ puede ser utilizada en tratamientos tendientes a mejorar la resistencia a la insulina, la sensibilidad a la insulina, y a la supresión del cambio de deterioro de la tolerancia a la glucosa por diabetes.

Además, el agente de la presente invención puede ser utilizado en combinación con agentes farmacéuticos como un agente terapéutico para la diabetes, un agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, un agente anti-hiperlipidemia, un agente antihipertensivo, un agente anti-obesidad, un diurético, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, y similares (en adelante fármaco combinado). Por otra parte, el agente de la presente invención puede además ser utilizado en combinación con vacunas como una vacuna de angiotensina, o un tratamiento genético para la obstrucción arterial periférica, etc., o medicamentos regenerativos usando células de tallo embriónicas, o similares. Cuando el agente de la presente

invención es utilizado con un fármaco combinado, el agente de la presente invención y el fármaco combinado pueden ser administrados como agentes farmacéuticos independientes o como una preparación combinada en un único agente farmacéutico.

Cuando se los utiliza combinados como agentes farmacéuticos independientes, el momento de administración del agente de la presente invención y del fármaco combinado no está limitado. Pueden ser administrados en forma simultánea o escalonada al sujeto a tratar. Además, dos o más clases de fármacos combinados pueden ser utilizados combinados bajo una proporción adecuada.

La dosis del fármaco combinado puede ser adecuadamente determinada basándose en la dosis clínicamente empleada para cada agente. Además, la tasa de administración del agente de la presente invención y una fármaco combinado puede establecerse de acuerdo al sujeto a tratar, la vía de administración, la enfermedad del sujeto, el síntoma, la combinación y similares.

Como el agente terapéutico para la diabetes, es posible mencionar, por ejemplo, preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovinos o cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante una técnica de ingeniería genética usando *E. coli* o una levadura, y similares),

inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas (por
5 ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol, etc.), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, o su hidrato de sal de calcio, GLP-1, etc.), agonistas de amirina (por ejemplo,
10 pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico), etc.

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

Como agentes anti-hiperlipidemia es posible
25 mencionar, por ejemplo, compuestos de estatina que son

inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina o sales de los mismos (por ejemplo sal de sodio, etc.), inhibidores de
5 escualeno sintetasa o compuestos fibratos que ejercen la acción de hacer disminuir los triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.) y similares.

Como agentes antihipertensivos es posible
10 mencionar, por ejemplo, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, quinapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, losartan, candesartan, candesartan cilexetil, eprosartan, valsartan, termisartan, irbesartan, tasosartan,
15 olmesartan, olmesartan medoxomil, etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, azelnidipina, clinidipina, etc.), y similares.

Como agentes anti-obesidad, por ejemplo, es posible
20 mencionar un agente anti-obesidad de acción central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, rimonabant, etc.),
inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat
25 etc.), agonista de $\beta 3$ (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A,

UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), péptidos anorécticos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar) etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849 etc.) y similares.

5 Como diuréticos, es posible mencionar, por ejemplo, derivados de xantina (por ejemplo, teobromo y salicilato de sodio, teobromo y salicilato de calcio, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, 10 benzilhidroclorotiazida, penflutiazida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones anti-aldosterona (por ejemplo, spironolactona, triamtereno, eplerenona, etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencensulfonamida 15 (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.

 Como agentes quimioterapéuticos, es posible mencionar, por ejemplo, agentes alquilantes (por ejemplo, 20 ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracil, etc.), antibióticos anticáncer (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes anticáncer derivados de vegetales (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol, etc.), 25 cisplatina, carboplatina, etoposida y similares. Entre éstos,

furtulon, neofurtulon, etc., que son derivados de 5-fluorouracil y similares son los preferidos.

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

Por otra parte, también es posible emplear en combinación con el agente farmacéutico de la presente invención, agentes farmacéuticos con un efecto mejorador de la caquexia reconocidos en modelos animales y situaciones clínicas, que incluyen inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, etc.), derivados de progesterona (por ejemplo, megestrol acetato), glucoesteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), agentes farmacéuticos de metoclopramida, agentes farmacéuticos de tetrahidrocanabinol, agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico, etc.), hormona de crecimiento, IGF-1, y anticuerpos contra TNF- α , LIF, IL-6 y oncoestatina M, que es

un factor que induce caquexia, y similares.

Cuando el agente de la presente invención es utilizado en combinación con un fármaco combinado, las cantidades de estos agentes pueden ser disminuidas en un
5 intervalo seguro considerando el efecto de opuesto de los mismos. En consecuencia, los efectos secundarios esperados por la combinación de estos agentes pueden evitarse con seguridad. Además, la dosis del fármaco de combinación puede ser reducida, y como resultado de ello, los efectos
10 colaterales esperados pueden ser efectivamente evitados.

El fármaco de combinación empleado en combinación con el agente farmacéutico de la presente invención preferentemente incluye biguanidos (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (por ejemplo,
15 tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol, etc.), compuestos de estatina (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina o
20 sales de los mismos (por ejemplo sal de sodio, etc.), inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.); antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, azelnidipina,
25 clinidipina, etc.); besilato de amlodipina /atorvastatina de

calcio en una píldora (por ejemplo, Caduet); agente anti-
obesidad de acción central (por ejemplo, dexfenfluramina,
fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona,
dexanfetamina, mazindol, fenil propanol amina, clobenzorex,
5 rimonabant, etc.); inhibidores de lipasa pancreática (por
ejemplo, orlistat, etc.); y similares.

El agente de la presente invención exhibe un efecto
superior en la profilaxis o tratamiento del síndrome
metabólico. No obstante los pacientes con síndrome metabólico
10 demuestran una alta incidencia de inicio de enfermedades
cardiovasculares, el agente de la presente invención es capaz
de suprimir el inicio de aquellas a través de su profilaxis o
tratamiento, reducir la severidad de las mismas y mejorar
significativamente la Calidad de Vida de los pacientes.

15 La presente invención será explicada en detalle con
referencia a los siguientes Ejemplos Experimentales y
Ejemplos. Sin embargo estos ejemplos no limitan la presente
invención.

En las siguientes formulaciones de acuerdo a los
20 Ejemplos, es posible emplear ingredientes (aditivos), además
del ingrediente activo, listados en la Farmacopea Japonesa,
Código Farmacéutico Japonés o Excipientes Farmacéuticos.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

25 Efecto de la administración concomitante de (2-

OK

etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato (compuesto A) y clorhidrato de pioglitazona sobre ratas con síndrome metabólico.

5 1) Método de prueba

Como modelo animal con síndrome metabólico, se usaron ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) (obtenidas en Disease Model Cooperative Research Association). Se extrajo sangre de la vena de la cola de ratas de 15 semanas de vida, y se midieron los niveles de glucosa, triglicéridos e insulina en plasma. Cuando las ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) revelaron hipercolesterolemia además del síndrome metabólico, también se midió el nivel de colesterol total en plasma. El nivel de insulina fue cuantificado por radioinmunoensayo (Shionolia Insulin, Shionogi). La presión sanguínea sistólica fue establecida a través del método de medición en la cola (Softron BP-98A, Softron) con incubación en una cámara a 37°C. Las ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) fueron divididas en 4 grupos (9 por grupo) para igualar los parámetros antes indicados, y cinco ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) fueron usadas como control. El compuesto A (0.3 mg/kg) y clorhidrato de pioglitazona (1 mg/kg) fueron administrados por vía oral independientemente o combinados una vez por día consecutivamente desde las 16 semanas de vida (se administró una solución de metil celulosa al 0.5% a un grupo de

vehículo. La presión sanguínea fue medida 12 semanas después de la administración (5 horas después de la administración), se extrajo sangre de la vena de la cola 13 semanas después de la administración, y se determinaron los niveles de glucosa, triglicéridos, insulina y colesterol total en plasma. Todos los valores se expresan en promedio $\pm$ error estándar. El análisis estadístico fue conducido mediante el ensayo de Dunnett usando los valores del grupo al que se le administró vehículo y los valores del grupo al que se le administró fármaco en caso de homogeneidad de variación, y en el caso de heterogeneidad de variación, se empleó el ensayo de Steel.

2) Resultados

Los resultados son listados en las Figuras 1 y 2. La patología del síndrome metabólico fue exhibida por las ratas SHR/NDmcr-cp (fa/fa) que mantuvieron una presión sanguínea alta casi equivalente a aquella de las ratas SHR/NDmcr-cp (+/+) de control, demostrando un incremento en los niveles de glucosa en plasma, triglicéridos, insulina y colesterol total.

Sólo el grupo al que se le administró en forma concomitante el compuesto A y clorhidrato de pioglitazona demostró una reducción significativa en los niveles de presión sanguínea, glucosa en plasma, triglicéridos, insulina y colesterol total, exhibiendo una marcada mejora en el

índice de síndrome metabólico.

Ejemplo 1 - Cápsula

	(1)	Compuesto A	5 mg
	(2)	Clorhidrato de pioglitazona	30 mg
5	(3)	Lactosa	85 mg
	(4)	Celulosa microcristalina	70 mg
	(5)	Estearato de magnesio	10 mg
		1 cápsula	200 mg

Se mezclan y granulan (1), (2), (3), (4) y la mitad de (5). Se agrega el resto de (5), y la cantidad total es sellada en una cápsula de gelatina.

	1)	Compuesto A	10 mg
	2)	Clorhidrato de pioglitazona	30 mg
	3)	Lactosa	35 mg
15	4)	Almidón de maíz	140 mg
	5)	Celulosa microcristalina	30 mg
	6)	Estearato de magnesio	5 mg
		1 tableta	250 mg

Se mezclan y granulan (1), (2), (3), (4), 2/3 de (5) y la mitad de (6). Se agrega el resto de (5) y (6), y la mezcla es moldeada por compresión para obtener las tabletas.

Aplicabilidad Industrial

El agente de la presente invención ejerce un efecto superior sobre el síndrome metabólico. No obstante que los

pacientes con síndrome metabólico demuestran una alta incidencia de inicio de enfermedades cardiovasculares, el agente de la presente invención es capaz de suprimir el inicio de aquellas a través de su profilaxis o tratamiento, 5 reducir la severidad de las mismas y mejorar significativamente la Calidad de Vida de los pacientes.

79

REIVINDICACIONES

1.- Un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico, caracterizado porque comprende ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ combinados.

2.- El agente de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia tipo agonista de PPAR γ es pioglitazona o una sal de la misma.

3.- Un método para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ al mamífero.

4.- El uso de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo en combinación con una sustancia tipo agonista de PPAR γ caracterizado por aplicarse a la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico.

75

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico, que comprende ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ combinados.

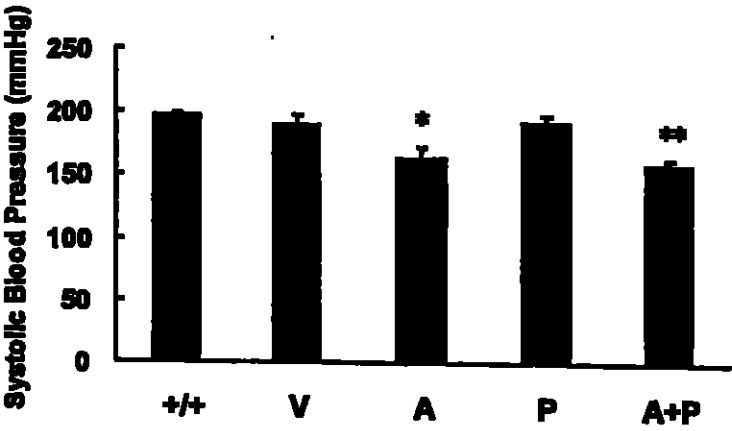


Fig. 1

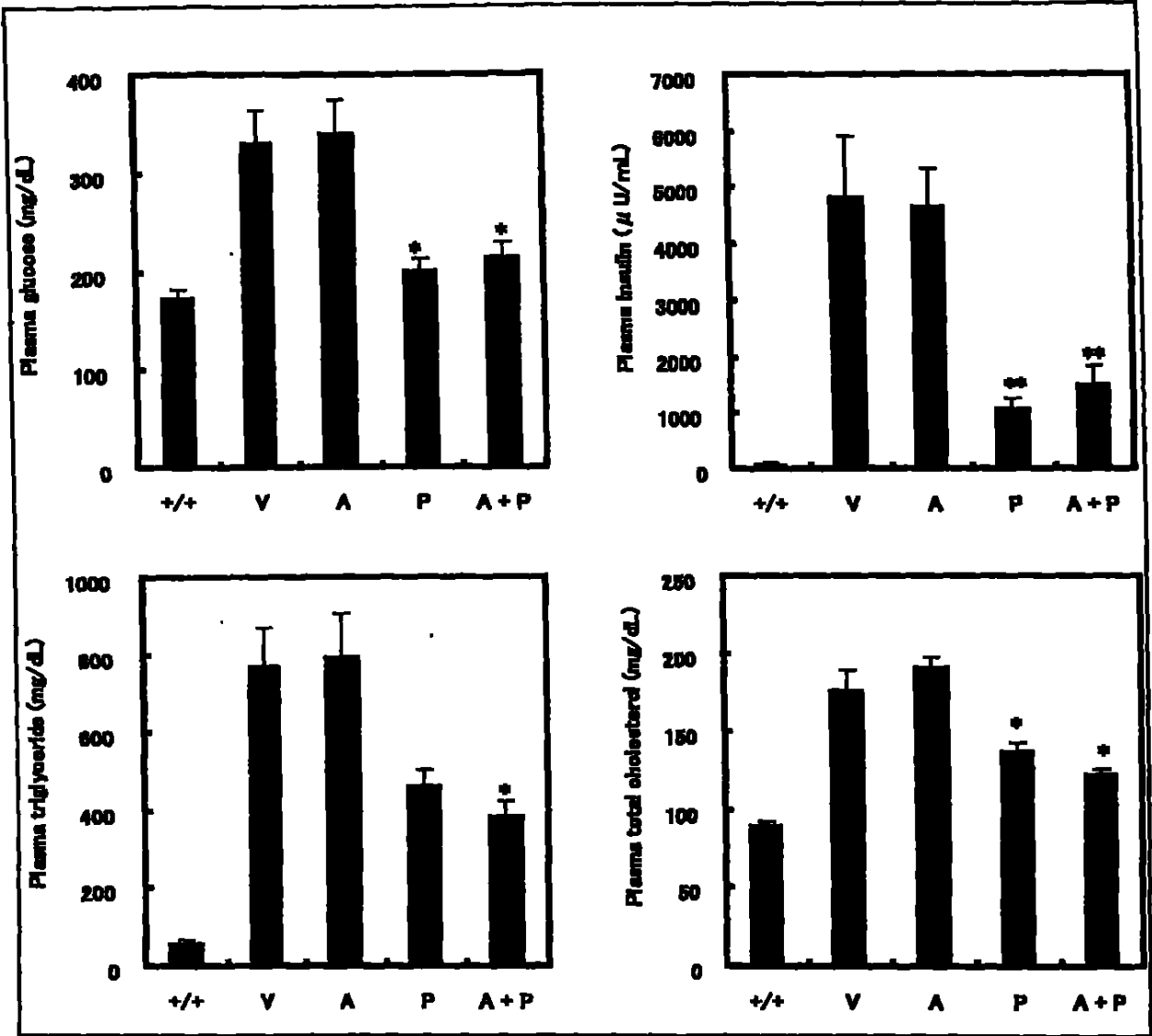


Fig. 2

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)



Applicant's or agent's file reference 09807	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/JP2005/018823	International filing date (day/month/year) 06/10/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/10/2004
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/017896 A (MERCK & CO., INC; WALDSTREICHER, JOANNE; FOX, JONATHAN, C; MERCURI, MI) 4 March 2004 (2004-03-04) page 7, lines 13-35	1-4
X	US 5 243 054 A (NAKA ET AL) 7 September 1993 (1993-09-07) column 2, lines 41-46 - column 43, lines 1-12	1-4
X	US 6 589 547 B1 (IGARI YASUTAKA ET AL) 8 July 2003 (2003-07-08) column 24, line 66 - column 24, line 36; example 1	1-4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2006

Date of mailing of the international search report

26/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP2005/018823

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004017896	A	04-03-2004	AU 2003256419 A1 CA 2495799 A1 EP 1545540 A2	11-03-2004 04-03-2004 29-06-2005
US 5243054	A	07-09-1993	AT 240323 T AU 646343 B2 AU 1859892 A CZ 9202014 A3 DE 69233057 D1 DE 69233057 T2 DK 520423 T3 EP 0520423 A2 ES 2194009 T3 FI 922977 A HU 71218 A2 HU 211162 B3 IE 921861 A1 IL 102183 A JP 2645962 B2 JP 5271228 A NO 922495 A NZ 243304 A PL 295044 A1 PT 520423 T SG 65550 A1 SK 199592 A3	15-05-2003 17-02-1994 07-01-1993 17-02-1993 18-06-2003 24-12-2003 21-07-2003 30-12-1992 16-11-2003 28-12-1992 28-11-1995 30-10-1995 30-12-1992 30-11-1999 25-08-1997 19-10-1993 28-12-1992 27-01-1995 08-03-1993 30-09-2003 22-06-1999 08-01-1997
US 6589547	B1	08-07-2003	AT 258430 T AU 2745199 A BR 9908474 A CA 2318446 A1 CN 1291888 A DE 69914460 D1 DE 69914460 T2 EE 200000499 A EP 1058541 A1 ES 2214013 T3 HU 0101439 A2 ID 25640 A WO 9944590 A1 LT 2000082 A LV 12585 A NO 20004350 A PL 342684 A1 SK 11902000 A3 ZA 9901706 A	15-02-2004 20-09-1999 05-12-2000 10-09-1999 18-04-2001 04-03-2004 28-10-2004 15-02-2002 13-12-2000 01-09-2004 28-10-2001 19-10-2000 10-09-1999 26-03-2001 20-12-2000 03-10-2000 02-07-2001 12-02-2001 03-10-2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	A81K 31/19
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(30) Prioridad	(31)	<i>Prioridad</i>	(32)	<i>Fecha</i>	(33)	<i>País</i>
		2004-284889		07/10/2004		JP
		2005-125373		22/04/2005		JP
					(72) Inventor(es)	NOBUHIRO NISHIGAKI
					(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:					07/05/2007
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					
	Fecha de presentación de la solicitud:					08/10/2005
	No. de solicitud PCT/JP2005/018823					
(87)					Publicación internacional	
					Fecha:	13/04/2006
					N° publicación:	WO 2006/038722 A1
(54) Título: AGENTE PARA LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DEL SINDROME METABOLICO.						

Reivindicación(es):

1.- Un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico, caracterizado porque comprende ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia tipo agonista de PPAR γ combinados.

2.- El agente de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia tipo agonista de PPAR γ es pioglitazona o una sal de la misma.

3.- Un método para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,4-naphthyl]-1H-benzotriazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un profármaco del mismo y una sustancia (po agonista de FPAR) al mamífero.

4.- El uso de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico o una sal del mismo o un fármaco del mismo en combinación con una sustancia tipo agonista de PPAR γ caracterizado por aplicarse a la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico.

87/82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 30,138
FECHA : ABRIL 16 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-040882- -00000-0000

Fecha: 2007-04-24 16:23:10 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35800330	16/04/2007	23,650,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14656 841 019 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-040962-00000-0000
 Fecha: 2007-04-24 16:23:10 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 82



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 24 ABR. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

84

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	07 40962
	Solicitud internacional	PCT/JF2005/018823
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07944

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL 2007.
adpa11