



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0507984-5 B1

(22) Data do Depósito: 23/02/2005

(45) Data de Concessão: 03/07/2018



(54) Título: COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, PROCESSO PARA PRODUZIR UM COMPOSTO, MEDICAMENTO, MÉTODOS PARA ANTAGONIZAR ANGIOTENSINA II EM UM MAMÍFERO, PARA MELHORAR A RESISTÊNCIA DE INSULINA EM UM MAMÍFERO E PARA PREVENIR OU TRATAR DOENÇAS CIRCULATÓRIAS EM UM MAMÍFERO, E, USO DO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 413/14; A61P 9/12; A61K 31/4245

(30) Prioridade Unionista: 07/01/2005 US 11/031,057, 25/02/2004 JP 2004-048928

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

(72) Inventor(es): TAKANOBU KUROITA; HIROKI SAKAMOTO; MAMI OJIMA

“COMPOSTO

Campo Técnico

A presente invenção está relacionada a novo derivado de benzimidazol que possui propriedades superiores como agente farmacêutico. Mais particularmente, a presente invenção está relacionada a uma pró-droga de derivado de benzimidazol que possui uma estrutura particular, e que possui uma atividade antagonista a angiotensina II forte e duradoura, uma ação hipotensiva, e uma atividade de sensibilização de insulina, sendo útil como um agente para profilaxia ou tratamento de doenças circulatórias tais como hipertensão, doenças cardíacas (hipertrofia cardíaca, falha cardíaca, infarto cardíaco e similares), nefrite, derrame e similares, e doenças metabólicas tais como diabetes e similares, e ainda ao uso do mesmo.

Fundamentos da Técnica

A angiotensina II causa vasoconstrição através de um receptor de angiotensina II na membrana da célula, elevando a pressão sanguínea. Assim sendo, um antagonista do receptor de angiotensina II pode ser um medicamento terapêutico efetivo para doenças circulatórias tais como hipertensão e similares.

Como uma estrutura química preferida para expressar a forte atividade antagonista a angiotensina II, uma estrutura possuindo um grupo ácido tal como um grupo tetrazolil, um grupo carboxila e similares em uma cadeia lateral bifenil, é conhecida, e, como um composto farmacêutico que possui essas características estruturais, losartan, candesartan cilexetil, olmesartan medoxomil e similares, têm sido clinicamente usados (Ruth R.

Wexler et al., "Journal of Medicinal Chemistry", vol. 39, pg. 625 (1996), JP-A 4-364171, JP-A 5-78328 e similares). A JP-A 5-271228 descreve que, um composto onde um grupo ácido em uma cadeia bifenil lateral é um grupo 5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il, apresenta uma atividade antagonista a angiotensina II forte e duradoura, e uma ação hipotensiva por administração oral. Além disso, o WO 03/047573 descreve que, dos derivados de benzimidazol descritos na JP-A 5-271228, um composto em particular (ácido 2-etóxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico: composto A), possui uma atividade de sensibilização da insulina, em adição a uma atividade antagonista a angiotensina II.

Como um dos meios para acentuar o uso prático de um agente farmacêutico, a conversão de um composto que possui uma determinada atividade farmacológica a uma pró-droga, é conhecida. Por exemplo, como uma pró-droga de um ácido carboxílico, um alquilcarboniloximetil éster, 1-alquilcarboniloxietil éster, alquiloxicarboniloximetil éster, 1-alquiloxicarboniloxietil éster e (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil éster, têm sido amplamente usados para um composto que apresenta uma expressão de atividade insuficiente por administração oral, no desenvolvimento de produtos farmacêuticos no presente. Além disso, o Farnesol éster, que é uma substância lipossolúvel da indometacina, e etil éster como um inibidor de ACE são conhecidos como proporcionando atividade sustentada e similares.

Como ésteres do composto A, os metil éster (composto B), 1-(ciclo-hexiloxicarboniloxi)etil éster (composto C) e o acetóximetil éster (composto D), estão especificamente descritos na JP-A 5-271228.

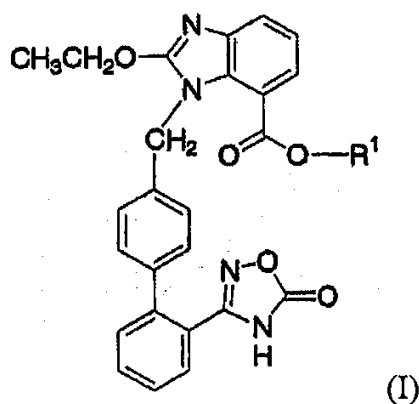
A presente invenção visa proporcionar um novo composto, superior como um agente para profilaxia ou tratamento de doenças circulatórias tais como hipertensão e similares, e doenças metabólicas tais como diabetes e similares.

Divulgação da Invenção

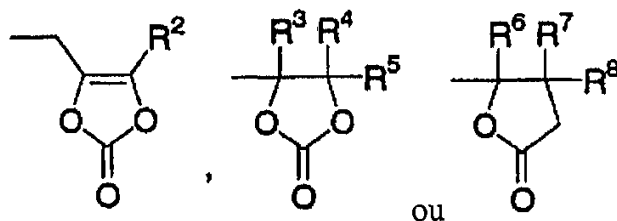
Os presentes inventores conduziram estudos intensivos para verificar um novo composto que é mais potente e de superior ação de duração por administração oral, para deste modo proporcionar um agente farmacêutico clinicamente mais útil como um agente para a profilaxia ou o tratamento de doenças circulatórias tais como hipertensão e similares e doenças metabólicas tais como diabetes e similares.

Como resultado, eles verificaram que um composto de pró-droga que possui uma estrutura particular, que é convertido ao composto A no corpo vivo, é superior do ponto de vista de segurança e possui propriedades extremamente superiores como agente farmacêutico, conforme evidenciado por uma inesperada ação hipotensiva forte e duradoura, possível controle estável da pressão sanguínea por um longo tempo e similares, complementa a presente invenção.

Em consequência, a presente invenção está relacionada a
(1) um composto representado pela fórmula (I)



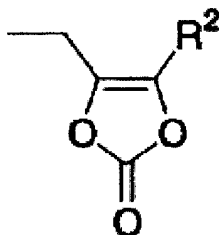
onde R^1 é um grupo representado pelas fórmulas



onde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são cada um, independentemente um átomo de hidrogênio ou um C_{1-6} alquila, ou um sal do mesmo;

(2) o composto do acima mencionado (1), que é um sal;

5 (3) o composto do acima mencionado (1), onde R^1 é um grupo representado pela fórmula



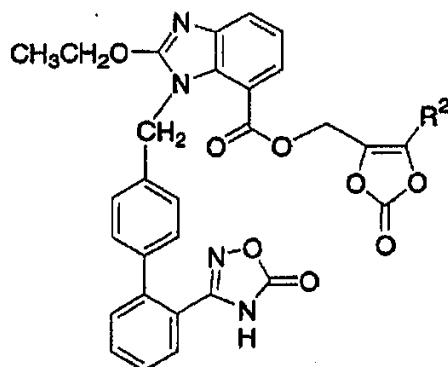
onde R^2 é como acima definido;

(4) um composto selecionado do grupo que consiste de

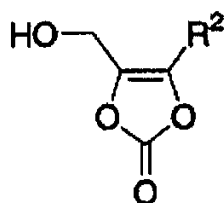
2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]$ metil $\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila,
 10 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]$ metil $\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ila,
 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]$ metil $\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-ila,
 15 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]$ metil $\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de 5-oxotetraidro-2-furanila, ou um sal do mesmo;

(5) 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]$ metil $\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila,
 20 sal de potássio;

(6) processo para produzir um composto representado pela fórmula



onde R^2 é um átomo de hidrogênio ou um C_{1-6} alquila, ou um sal do mesmo, o qual compreende reagir um derivado reativo do ácido 2-etóxi-1- $\{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxílico, ou um sal do mesmo, com um composto representado pela fórmula



onde R^2 é como acima definido, ou um sal do mesmo;

(7) medicamento compreendendo o composto do acima mencionado (1);

(8) medicamento do acima mencionado (7), o qual é um antagonista de angiotensina II;

(9) medicamento do acima mencionado (7), o qual é um sensibilizante de in sulina;

(10) medicamento do acima mencionado (7), o qual é um agente para profilaxia ou tratamento de doenças circulatórias;

(11) medicamento compreendendo o composto do acima mencionado (1) em combinação com um antagonista de cálcio ou um agente diurético;

(12) medicamento do acima mencionado (11), o qual é um

agente para profilaxia ou tratamento de doenças circulatórias;

(13) método para antagonizar angiotensina II em um mamífero, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz do composto do acima mencionado (1) ao dito mamífero;

5 (14) método para melhorar a resistência à insulina em um mamífero, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz do composto do acima mencionado (1) ao dito mamífero;

(15) método para prevenir ou tratar doenças circulatórias em um mamífero, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz do
10 composto do acima mencionado (1) ao dito mamífero;

(16) método para prevenir ou tratar doenças circulatórias em um mamífero, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz do composto do acima mencionado (1) em combinação com um antagonista de cálcio ou um agente diurético ao dito mamífero;

15 (17) uso do composto do acima mencionado (1) para fabricação de um antagonista de angiotensina II;

(18) uso do composto do acima mencionado (1) para fabricação de um sensibilizante de insulina;

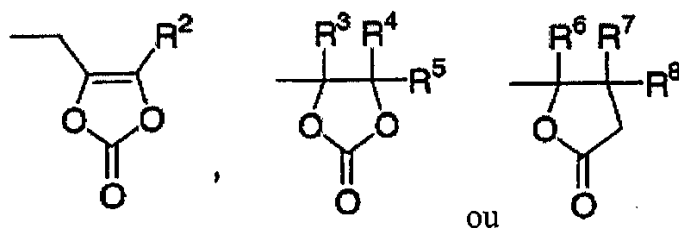
(19) uso do composto do acima mencionado (1) para
20 fabricação de um agente para profilaxia ou tratamento de doenças circulatórias;

(20) uso do composto do acima mencionado (1) em combinação com um antagonista de cálcio ou um agente diurético para fabricação de um agente para profilaxia ou tratamento de doenças
25 circulatórias;

e similares.

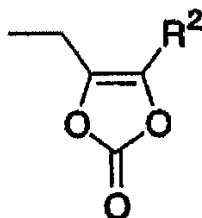
Divulgação da Invenção

Na fórmula acima mencionada, R1 é um grupo representado por



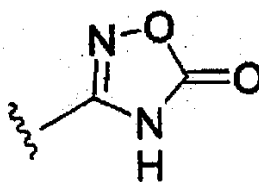
onde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são cada um, independentemente um átomo de hidrogênio ou um C_{1-6} alquila, e como o C_{1-6} alquila, por exemplo, metil, etil, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, ter-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, iso-hexila, 1,1-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 2-etilpropila, e similares, podem ser mencionados.

Para R^1 , um grupo representado pela fórmula

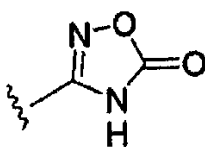


onde R^2 é conforme acima definido, é preferido, e para R^2 , é preferido metil.

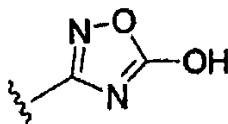
Na fórmula acima mencionada, o grupo representado pela fórmula



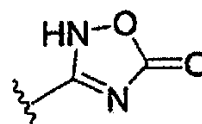
(grupo 5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) inclui três tautômeros (a', b' e c') representados pelas fórmulas



a'



b'



c'

e o grupo 5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il engloba todas as três acima mencionadas a', b' e c'.

Como um composto representado pela fórmula (I) da presente invenção,

5 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila,

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ila,

10 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-ila,

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 5-oxotetraidro-2-furanila, e
15 similares, são usados de preferência.

Entre eles, o 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, é particularmente preferido para uso.

O sal de um composto representado pela fórmula (I) pode ser
20 qualquer um, desde que ele seja um sal farmaceuticamente aceitável. Como esse sal, os sais de um composto representado pela fórmula (I) com uma base inorgânica (por exemplo, de metais alcalinos tais como sódio, potássio e similares; metais alcalino terrosos tais como cálcio, magnésio e similares; etc.), com uma base orgânica (por exemplo, aminas orgânicas tais como
25 trometamina[tris(hidroxi)metil]metilamina], etanolamina, trimetilamina, trietilamina, t-butilamina, piridina, picolina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, N,N'-dibenziletlenodiamina e similares; amino ácidos básicos tais como arginina, lisina, ornitina e similares; etc.), amônia e similares, podem ser mencionados.

Como o sal do composto representado pela fórmula (I), os sais de metais alcalinos do composto representado pela fórmula (I) são preferidos. Destes, o sal de potássio é particularmente preferido.

O composto representado pela fórmula (I) pode ser identificado com um isótopo (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I e similares) e similares.

Como o composto representado pela fórmula (I) ou um sal do mesmo (daqui por diante algumas vezes referido como o composto (I) ou o composto da presente invenção), o sal de potássio do 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]\text{metil}\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila é particularmente preferido.

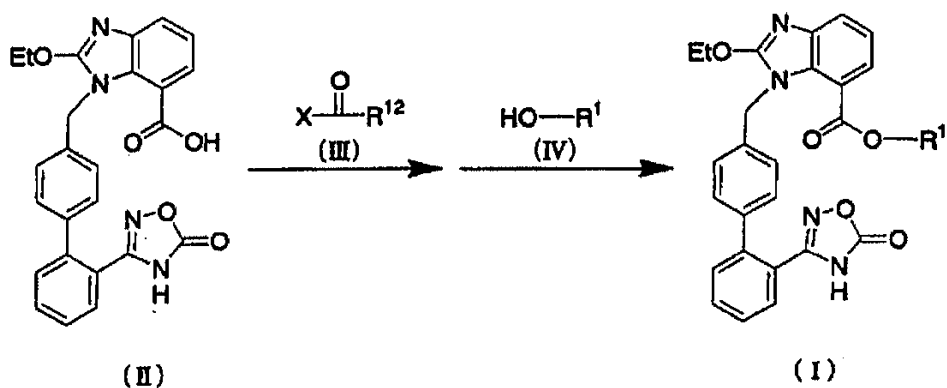
Métodos de Produção

O composto (I) pode ser produzido, por exemplo, por um método mostrado a seguir ou um método análogo ao mesmo e similar.

Enquanto a produção do composto (I) obtido pelo método a seguir possa variar dependendo das condições de reação usadas, o composto (I) pode ser obtido facilmente, com alta pureza, por um método convencional de separação ou de purificação (por exemplo, recristalização, cromatografia em coluna e similares) a partir do produto, por esses métodos.

O composto (I) pode ser produzido reagindo um derivado reativo (como por exemplo, um anidrido de ácido misturado, um halogeneto de ácido, e similares) do composto representado pela fórmula (II) (composto A) ou um sal do mesmo (daqui por diante referido algumas vezes como composto (II)), com um álcool correspondente (IV) (HO-R^1) ou um sal do mesmo.

Método a



onde X é um átomo de halogênio (cloro, bromo, iodo, etc.), Et é etil, R^{12} é uma alquila (por exemplo, C_{1-6} alquila tal como metila, etila, propila, t-butila e similares), um alcóxi (por exemplo, um C_{1-6} alcóxi tal como metóxi, etóxi, isobutoxi e similares) ou uma fenila opcionalmente substituído com um átomo de halogênio, C_{1-6} alquil ou grupo nitro e similares, e R^1 é como definido acima.

O método a compreende reagir o composto (II) com um agente de acilação (III), na presença de uma base, para produzir um anidrido ácido misturado e reagir o composto resultante com um álcool correspondente (IV) ($\text{HO}-\text{R}^1$) na presença de uma base para permitir a esterificação.

O anidrido ácido misturado é produzido usando cerca de 1–3 mol de uma base e cerca de 1–3 mol de um agente de acilação em relação a 1 mol do composto (II), em um solvente. Em seguida, o álcool correspondente é adicionado para permitir a reação, ou após, uma vez separado o sal por filtração (sal da base com $\text{H}-\text{X}$), concentrando o filtrado, diluindo o resíduo com um solvente e adicionando o álcool correspondente e uma base para permitir a reação, para levar a efeito a esterificação.

Como a base, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 4-dimetilaminopiridina, hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, carbonato de potássio e carbonato de sódio, e similares, podem ser usados.

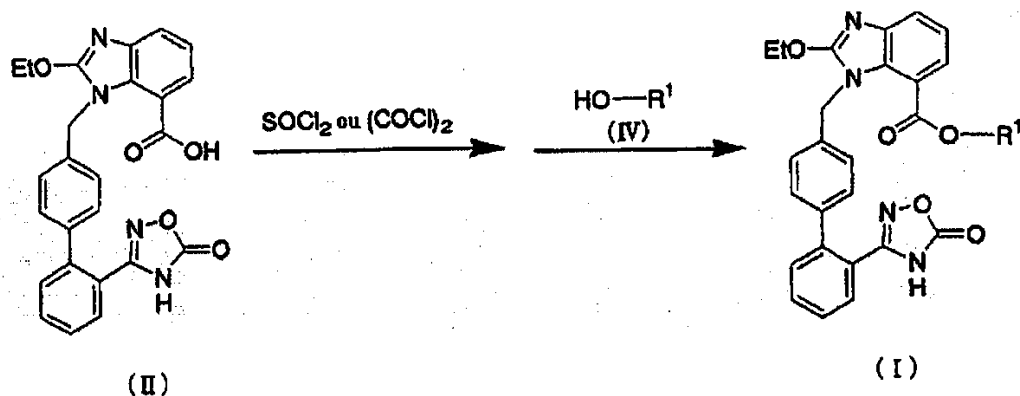
Como o agente de acilação, pivaloil cloreto, etil clorocarbonato, isobutil clorocarbonato, ou 2,4,6-tricloro benzoil cloreto, 2,6-

dicloro benzoil cloreto, 2,4,6-tribromo benzoil cloreto, 2,3,6-trimetil-4,5-dinitro benzoil cloreto, e similares, descritos no "Bulletin of the Chemical Society of Japan", vol. 52, pgs. 1989-1993 (1979) são usados.

Como o solvente, em geral, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, etil acetato, tetraidrofurano, tolueno, acetonitrila, acetona, etil metil cetona, dioxano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, e similares, podem ser usados.

Enquanto as condições de reação para produzir um anidrido ácido misturado variam dependendo da combinação da base, do agente de acilação e do solvente a serem usados, a reação é em geral conduzida de preferência desde cerca de -30° C até a temperatura ambiente, por cerca de 1-10 horas. Enquanto as condições de reação para a esterificação variam dependendo da combinação do anidrido ácido misturado produzido e o solvente, a reação é geralmente, e de preferência, conduzida desde cerca de -30° C até a temperatura de refluxo do solvente, por cerca de 1-10 horas.

Método b



onde R¹ é como acima definido.

O método b compreende reagir um composto representado pela fórmula (II), ou um sal do mesmo, com tionil cloreto ou oxalil cloreto, na presença de um catalisador tal como DMF e similares, para produzir um cloreto de ácido, e reagir esse cloreto de ácido com um álcool correspondente (IV), na presença de uma base, para permitir a esterificação.

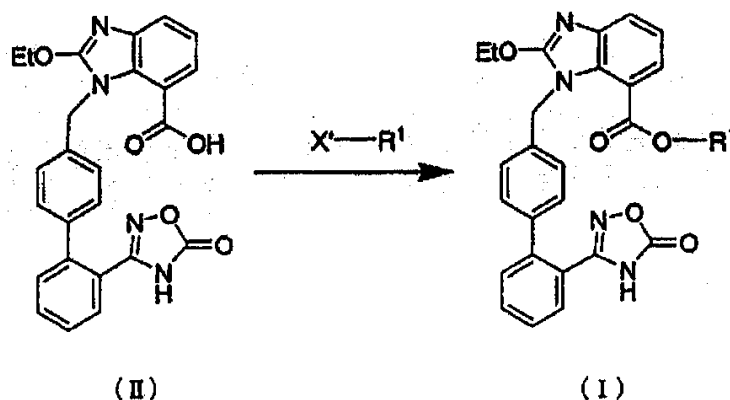
O cloreto de ácido é produzido usando cerca de 1-3 mol do tionil cloreto ou oxalil cloreto em relação a 1 mol do composto (II), na presença que uma quantidade catalítica de DMF, em um solvente, quando necessário. Após uma concentração subsequente, um solvente é adicionado e em seguida o álcool correspondente (HO-R^1), e a base, para permitir a reação e levar a efeito a esterificação.

Como a base, aquelas similares às bases usadas no Método a, e similares, são as usadas.

Como o solvente, aqueles similares aos solventes usados no Método a, e similares, são os usados.

Enquanto as condições de reação para produzir um cloreto de ácido variam dependendo do solvente a ser usado, a reação é em geral, e de preferência, levada a efeito a de cerca de -30°C até a temperatura de refluxo, por cerca de 10 minutos a 5 horas. As condições de reação para a esterificação variam dependendo da combinação do cloreto de ácido produzido e do solvente, a reação é em geral, e de preferência, levada a efeito a de cerca de -30°C até a temperatura de refluxo do solvente, por cerca de 1 a 10 horas.

Método c



onde X' é um átomo de halogênio (cloro, bromo, iodo, etc.), e R^1 é como acima definido.

O método c compreende reagir um composto representado pela fórmula (II) ou um sal do mesmo (por exemplo, um sal com metal

alcalino tal como sódio, potássio e similares; sal com metal alcalino terroso tal como cálcio, magnésio e similares; etc.) com um agente de alquilação ($X'-R^1$) conforme necessário, na presença de uma base para permitir a esterificação.

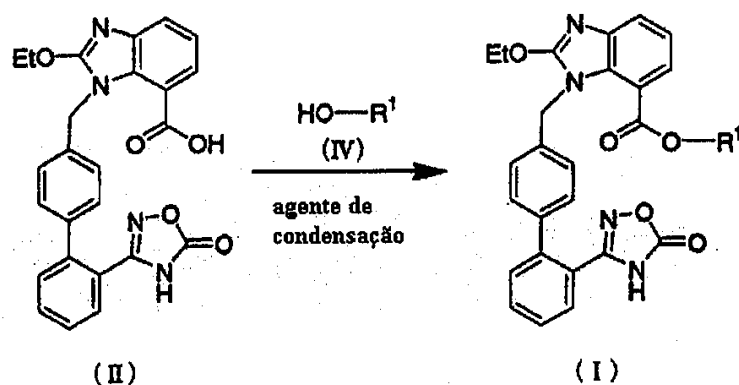
5 A esterificação é levada a efeito usando cerca de 1-3 mol de uma base e cerca de 1-3 mol de um agente de alquilação em relação a 1 mol do composto (II), em um solvente.

Como a base, aquelas similares às bases usadas no Método a, e similares, são as usadas.

10 Como o solvente, aqueles similares aos solventes usados no Método a, e similares, são os usados.

Enquanto as condições de reação para a esterificação variam dependendo da combinação da base, do agente de alquilação e do solvente, a serem usados, a reação é em geral, e de preferência, levada a efeito a de cerca de -30°C até a temperatura de refluxo, por cerca de 30 minutos a 10 horas.

Método d



onde R^1 é como acima definido.

O método d compreende reagir o composto (II) com o álcool correspondente (IV), na presença de um agente de condensação, para levar a efeito a esterificação.

20 A esterificação é levada a efeito usando cerca de 1-3 mol do agente de condensação e cerca de 1-3 mol do álcool correspondente (IV) em

relação a 1 mol do composto (II), em um solvente.

Como o agente de condensação, os reagentes DCC, WSC e Mitsunobu, e similares, são os usados.

5 Como o solvente, aqueles similares aos solventes usados no Método a, e similares, são os usados.

Enquanto as condições de reação para a esterificação variam dependendo da combinação do agente de condensação e do solvente, a serem usados, a reação é em geral, e de preferência, levada a efeito a de cerca de - 30° C até a temperatura de refluxo, por cerca de 30 minutos a 24 horas.

10 O composto (II) pode ser produzido pelo método descrito na JP-A 5-271228 e similares.

Quando o composto (I) é obtido como uma forma livre, ele pode ser convertido a um sal por um método conhecido por si ou um método análogo a ele. Inversamente, quando ele é obtido como um sal, ele pode ser
15 convertido a uma forma livre ou a um sal diferente por um método conhecido por si, ou um método análogo a ele.

Quando existem isômeros óticos do composto (I), tal como isômeros óticos individuais e uma mistura dos mesmos, estão todos naturalmente englobados no escopo da presente invenção.

20 O composto (I) pode ser um cristal, e pode apresentar a forma de um cristal único ou a forma de uma mistura de uma pluralidade de cristais. Os cristais podem ser produzidos por cristalização de acordo com um método de cristalização conhecido por si. O composto (I) é de preferência um cristal.

O Composto (I) pode ser um solvato (por exemplo, hidrato, etc.) e ambos, o solvato e o não-solvato (por exemplo, não-hidrato, etc.) estão
25 englobados no escopo da presente invenção.

O composto da presente invenção assim produzido apresenta uma baixa toxidez e é seguro (em outras palavras, superior como agente farmacêutico do ponto de vista de toxidez aguda, toxidez crônica, toxidez

genética, toxidez de reprodução, toxidez cardíaca, interação de medicamentos, carcinogênese e similares), sendo rapidamente convertido ao composto A no corpo vivo de um animal, em particular de um mamífero (por exemplo, humano, macaco, gato, porco, cavalo, bovino, camundongo, rato, porquinho da índia, cachorro, coelho, etc.).

Uma vez que o composto A normaliza o mecanismo de transdução do sinal de insulina intracelular, o que causa principalmente a resistência à insulina, reduzindo deste modo a resistência à insulina e acentuando a ação da insulina, e possuindo ainda uma ação de melhoria da tolerância à glicose. Assim sendo, o composto da presente invenção pode ser usado para mamíferos (por exemplo, humanos, macacos, gatos, porcos, cavalos, bovinos, camundongos, ratos, porquinhos da índia, cachorros, coelhos, etc.) como um agente para melhoria, ou um agente para a profilaxia e/ou tratamento de doenças nas quais a resistência à insulina esteja envolvida.

Como tais doenças, por exemplo, a resistência à insulina, tolerância à glicose prejudicada; diabetes tais como diabetes não dependentes de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo II associada com resistência à insulina, diabetes tipo II associada com tolerância à glicose prejudicada, etc.; diversas complicações tais como hiperinsulinemia, hipertensão associada com resistência à insulina, hipertensão associada com tolerância à glicose prejudicada, hipertensão associada com diabetes (por exemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensão ocorrendo em associação com hiperinsulinemia, resistência à insulina ocorrendo em associação com hipertensão, tolerância à glicose prejudicada ocorrendo em associação com hipertensão, diabetes ocorrendo em associação com hipertensão, hiperinsulinemia ocorrendo em associação com hipertensão, complicações diabéticas [por exemplo, microangiopatia, neuropatia diabética, neuropatia diabética, retinopatia diabética, catarata diabética, doença dos vasos grandes, osteopenia, coma hiperosmolar diabética, doenças infecciosas (por exemplo, doenças infecciosas respiratórias, doenças infecciosas do trato

urinário, doenças infecciosas digestivas, doenças infecciosas do tecido dérmico mole, doenças infecciosas do limbo inferior, etc.), gangrena diabética, boca seca, sentido de audição diminuído, desordem cerebrovascular diabética, desordem hematogênica periférica diabética, hipertensão diabética e similares], caquexia diabética e similares; e outras similares, podem ser mencionadas. O composto da presente invenção pode ser usado também para tratamento de pacientes com pressão sanguínea alta normal e com diabetes.

Uma vez que o composto A possui forte atividade antagonista à angiotensina II, o composto da presente invenção é útil como um agente para a profilaxia ou tratamento de uma doença (ou uma doença cujo início está estabelecido) desenvolvida pela contração ou crescimento dos vasos sanguíneos ou desordem de um órgão, que se expressa por meio de um receptor de angiotensina II, ou devido à presença de angiotensina II, ou um fator induzido pela presença de angiotensina II, em mamíferos (por exemplo, humanos, macacos, gatos, porcos, cavalos, bovinos, camundongos, ratos, porquinhos da Índia, cachorros, coelhos, etc.).

Como tais doenças, por exemplo, hipertensão, anormalidade no ritmo circadiano da pressão sanguínea, doenças do coração (por exemplo, hipertrofia cardíaca, falha aguda do coração e falha crônica do coração, miopatia cardíaca, angina pectoris, miocardite, fibrilação atrial, arritmia, taquicardia, infração cardíaca, etc.), desordens cerebrovasculares, (por exemplo, desordem cerebrovascular assintomática, isquemia cerebral transitória, apoplexia, demência cerebrovascular, encefalopatia hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, desordem circulatória cerebral, recorrência e sequelas de desordens cerebrovasculares (por exemplo, sintomas neuróticos, sintomas psíquicos, sintomas subjetivos, desordens nas atividades diárias da vida, etc.), desordem da circulação periférica isquêmica, isquemia do miocárdio, insuficiência venosa, progressão da insuficiência cardíaca após infarto cardíaco, doenças renais (por exemplo, nefrite, glomerulonefrite,

glomeruloesclerose, falha renal, vasculopatia trombótica, complicações de diálise, disfunção do órgão incluindo neuropatia por danos de radiação, etc.), arteriosclerose incluindo aterosclerose (por exemplo, aneurismas, arteriosclerose coronária, arteriosclerose cerebral, arteriosclerose periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia ou obliteração vascular e desordens do órgão após intervenção (por exemplo, angioplastia coronária transluminal percutânea, ultra-som intravascular, terapia trombolítica dounce, etc.), reobliteração vascular e restenose após desvio, policitemia, hipertensão, desordem do órgão e hipertrofia vascular após transplante, rejeição após transplante, doenças oculares (por exemplo, glaucoma, hipertensão ocular, etc.), trombose, desordem de órgãos múltiplos, disfunção endotelial, zumbido no ouvido por hipertensão, outras doenças cardiovasculares (por exemplo, trombose de veia profunda, desordem circulatória periférica obstrutiva, arteriosclerose obliterans, tromboangiitis obstrutiva, desordem circulatória cerebral isquêmica, doença de Raynaud, doença de Berger, etc.), desordens metabólicas e/ou nutricionais (por exemplo, obesidade, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hipercalcemia, hipernatremia, etc.), doenças degenerativas dos nervos (por exemplo, mal de Alzheimer, síndrome de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, encefalopatia de AIDS, etc.), desordens do sistema nervoso central (por exemplo, hemorragia cerebral, infarto cerebral, suas seqüelas e complicações, ferimentos na cabeça, ferimentos na espinha dorsal, edema cerebral, disfunção sensorial, desordem funcional sensorial, desordem do sistema nervoso autônomo, disfunção do sistema nervoso autônomo, esclerose múltipla, etc.), demência, defeitos da memória, desordem de consciência, amnésia, sintomas de ansiedade, sintomas catatônicos, desconforto do estado mental, psicopatias (por exemplo, depressão, epilepsia, alcoolismo, etc.), doenças inflamatórias (por exemplo, artrites tais como artrite reumatóide, osteoartrite, mielite reumatóide, periostite, etc.; inflamação após operação ou ferimento; remissão de

ocupacionais (por exemplo, casualidade por radiação, casualidade por ultravioleta, infravermelho ou feixe de laser, enjôo por altitude, etc.), doenças respiratórias (por exemplo, síndrome do resfriado, pneumonia, asma, hipertensão pulmonar, trombose pulmonar e embolismo pulmonar, etc.),
5 doenças infecciosas (por exemplo, doenças infecciosas virais com citomegalovírus, vírus de influenza, vírus de herpes, rickettsiose, doenças infecciosas bacterianas, etc.), toxemias (por exemplo, sepse, choque séptico, choque de endotoxina, sepse Gram-negativa, síndrome do choque tóxico, etc.), doenças otorrinolaringológicas (por exemplo, síndrome de Meniere,
10 zumbido do ouvido, disgeusia, vertigem, desequilíbrio, disfagia, etc.), doenças da pele (por exemplo, quelóide, emangioma, psoríase, etc.), hipotensão intradiálise, miastenia grave, doenças sistêmicas tais como síndrome da fadiga crônica e similares, podem ser mencionadas.

Uma vez que o composto da presente invenção pode manter
15 uma ação hipotensiva constante tanto de dia como de noite, a redução da dose e da frequência é possível se comparado à administração do composto A. Além disso, ele pode eficazmente suprimir o particularmente problemático aumento da pressão sanguínea antes ou após a elevação em pacientes com hipertensão.

20 Além disso, pela supressão sustentada por longo prazo da ação da angiotensina II, o composto da presente invenção melhora a desordem ou anormalidade ou suprime a progressão da mesma na biofunção e na ação fisiológica, que causa desordens em adultos e diversas doenças ligadas ao envelhecimento e similares, que por sua vez levam à profilaxia primária e
25 secundária de doenças ou condições clínicas causadas deste modo, ou à supressão da progressão das mesmas. Como a desordem ou anormalidade na biofunção e ação fisiológica, por exemplo, a desordem ou anormalidade na capacidade de controle automático da circulação cerebral e/ou circulação renal, desordem da circulação (por exemplo, periférica, cerebral,

microcirculação, etc.), desordem da barreira de sangue do cérebro, suscetibilidade a sal, estado anormal de coagulação e sistema de fibrinólise, estado anormal do sangue e componentes da célula do sangue (por exemplo, acentuação da atividade de agregação das plaquetas, deformabilidade do eritrócito, acentuação da adesividade do leucócito, elevação da viscosidade do sangue, etc.), acentuação da produção e função do fator de crescimento e citocinas (por exemplo, PDGF, VEGF, FGF, interleucina, TNF- α , MCP-1, etc.), acentuação da proliferação e infiltração de células inflamatórias, acentuação da produção de radicais livres, acentuação da liposteatose, desordem da função endotelial, disfunção do endotélio, célula e órgão, edema, mudança na morfogênese da célula do músculo liso, etc. (morfogênese para tipo de proliferação, etc.), acentuação da produção e função de substância vasoativa e indutores de trombose (por exemplo, endotelina, tromboxane A₂, etc.), constrição anormal de vasos sanguíneos, etc., desordens metabólicas (por exemplo, anormalidade de lipídios no soro, disglícemia, etc.), crescimento anormal de células, etc., angiogênese (incluindo vasculogênese anormal durante a formação reticular capilar em revestimentos acidentais de arteriosclerose) e similares, podem ser mencionados. Destes, a presente invenção pode ser usada como um agente para a profilaxia primária e secundária ou tratamento de desordens de órgãos associadas com diversas doenças (por exemplo, desordens cerebrovasculares e desordens de órgãos associados às mesmas, desordens de órgãos associados a doenças cardiovasculares, desordens de órgãos associados com diabetes, desordens de órgãos após intervenção, etc.). Em particular, uma vez que o composto A possui uma atividade de inibição de proteinúria, o composto da presente invenção pode ser usado como um agente para proteção dos rins. Assim sendo, o composto da presente invenção pode ser usado vantajosamente quando os pacientes com resistência à insulina, tolerância à glicose prejudicada, diabetes ou hiperinsulinemia tenham concomitantemente

desenvolvido as doenças ou condições clínicas acima mencionadas.

Uma vez que o composto A possui uma atividade de inibição do ganho de peso do corpo, o composto da presente invenção pode ser usado como um inibidor de ganho de peso do corpo para mamíferos. Os mamíferos visados podem ser mamíferos nos quais o ganho de peso do corpo é para ser evitado. Os mamíferos podem apresentar um risco de ganho de peso do corpo genético, ou podem estar sofrendo de doenças relacionadas ao estilo de vida, tais como diabetes, hipertensão e/ou hiperlipidemia, etc. O ganho de peso do corpo pode ser causado por excessiva alimentação ou dietas sem um balanço nutricional, ou pode ser derivado de uma combinação de medicamentos, como por exemplo, sensibilizantes para insulina possuindo atividade PPAR γ -agonista tais como troglitazone, rosiglitazone, englitazone, ciglitazone, pioglitazone, etc., e similares. Em adição, o ganho de peso do corpo pode ser preliminar à obesidade, ou pode ser o ganho de peso do corpo de pacientes obesos. Neste caso, a obesidade é definida de tal modo que o BMI (índice de massa do corpo: peso do corpo (kg) / [altura (m)]²) seja pelo menos vinte e cinco para japoneses) critério pela "Japan Society for the Study of Obesity"), ou pelo menos trinta para os ocidentais (critério da WHO).

Os novos critérios foram reportados em relação a critérios para diabéticos em 1999, pela "Japan Diabetes Society".

De acordo com este relatório, a diabetes é uma condição na qual o nível de abstinência de glicose no sangue (concentração de glicose no plasma venoso) não é menor que 126 mg/dl, o valor de 2 horas (concentração de glicose no plasma venoso) do teste de tolerância de glicose oral de 75 g (75 g OGTT) não é menor que 200 mg/dl, ou o nível casual de glicose no sangue (concentração de glicose do plasma venoso) não é menor que 200 mg/dl. Em adição, uma condição que não se enquadra na diabetes acima mencionada, e que não é uma "condição onde o nível de abstinência de glicose no sangue (concentração de glicose no plasma venoso) é menor que 110 mg/dl ou o

valor de 2 horas (concentração de glicose no plasma venoso) do teste de tolerância a glicose oral de 75 g (75 g OGTT) é menor que 140 mg/dl" (tipo normal) é denominada "tipo linha limite".

Além disso, em relação ao critério de diagnóstico para diabetes, novos critérios de diagnóstico foram reportados pela ADA (The American Diabetes Association) em 1997 e pela WHO em 1998.

De acordo com esses relatórios, a diabetes é uma condição onde o nível de abstinência de glicose no sangue (concentração de glicose no plasma venoso) não é menor que 126 mg/dl, o valor de 2 horas (concentração de glicose no plasma venoso) do teste de tolerância de glicose oral de 75 g não é menor que 200 mg/dl.

Em adição, de acordo com os relatórios acima, a tolerância à glicose prejudicada é uma condição onde o nível de abstinência de glicose no sangue (concentração de glicose no plasma venoso) é menor que 126 mg/dl, o valor de 2 horas (concentração de glicose no plasma venoso) do teste de tolerância de glicose oral de 75 g não é menor que 140 mg/dl e menor que 200 mg/dl. Além disso, de acordo com o relatório da ADA, uma condição onde o nível de abstinência de glicose no sangue (concentração de glicose no plasma venoso) não é menor que 110 mg/dl e menor que 126 mg/dl, é denominado IFG (Abstinência à Glicose Prejudicada). Por outro lado, de acordo com o relatório da WHO, das condições de IFG (Abstinência à Glicose Prejudicada), uma condição onde o valor de 2 horas (concentração de glicose no plasma venoso) do teste de tolerância de glicose oral de 75 g é menor que 140 mg/dl, é denominada IFG (Abstinência à Glicemia Prejudicada).

O composto da presente invenção pode ser usado como um agente para melhora ou um agente para a profilaxia ou para o tratamento de diabetes, tipo linha limite, tolerância à glicose prejudicada, IFG (Abstinência à Glicose Prejudicada) e IFG (Abstinência a Glicemia Prejudicada) conforme definido pelos novos critérios de diagnóstico acima mencionados. Além disso,

o composto da presente invenção pode ser usado também como um agente terapêutico para hipertensão ou para pacientes hipertensos que apresentam um nível não menor que o dos critérios de diagnóstico acima mencionados (por exemplo, nível de abstinência de glicose no sangue de 126 mg/dl. Mais ainda, o composto da presente invenção pode ser usado também para a evitar a progressão dos tipos linha limite, tolerância à glicose prejudicada, IFG (Abstinência à Glicose Prejudicada) e IFG (Abstinência a Glicemia Prejudicada) a diabetes.

O composto da presente invenção é útil como um agente para a profilaxia ou para tratamento da síndrome metabólica. Uma vez que os pacientes com síndrome metabólica apresentam uma incidência extremamente elevada de doenças cardiovasculares, se comparado com pacientes com doenças únicas relacionadas ao estilo de vida, a profilaxia ou o tratamento da síndrome metabólica é bastante importante para que sejam evitadas doenças cardiovasculares.

Os critérios para diagnóstico da síndrome metabólica estão mostrados pela WHO em 1999, e pela NCEP em 2001. De acordo com o critério da WHO, os pacientes com pelo menos dois de, obesidade abdominal, dislipidemia (triglicerídeos altos no soro ou baixo colesterol HDL), hipertensão em adição a hiperinsulinemia ou abstinência de glicose no sangue, são diagnosticados como síndrome metabólica (Organização Mundial da Saúde: Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus e Suas Complicações. Parte I: Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, Organização Mundial da Saúde, Geneva, 1999). De acordo com o critério do Painel de Tratamento de Adultos III do Programa de Educação para Colesterol Nacional, que é um indicador para gerenciar as doenças do coração isquêmicas na América, os pacientes com pelo menos três de, obesidade abdominal, triglicerídeos elevados, baixo colesterol HDL, hipertensão de abstinência de glicose no sangue, são diagnosticados como síndrome

metabólica (Programa de Educação para Colesterol Nacional: Resumo Executivo do Terceiro Relatório do Programa de Educação para Colesterol Nacional (NCEP) Painel Especializado em Detecção, Avaliação e Tratamento de Colesterol Alto no Sangue em Adultos (Painel para Tratamento de Adultos III). "The Journal of the American Medical Association", Vol. 285, 2486-2497, 2001).

O composto da presente invenção pode ser usado para tratamento de pacientes com pressão sanguínea elevada, com síndrome metabólica.

Uma vez que o composto A possui ação antiinflamatória, o composto da presente invenção pode ser usado como um agente antiinflamatório para prevenir ou para tratar doenças inflamatórias. Os exemplos de doenças inflamatórias incluem doenças inflamatórias devidas a diversas doenças tais como artrite (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, mielite reumatóide, artrite gotosa, sinovite), asma, doenças alérgicas, arteriosclerose incluindo aterosclerose (aneurisma, esclerose coronária, esclerose arterial cerebral, esclerose arterial periférica, etc.), doenças do trato digestivo tais como doença inflamatória do intestino (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa), complicação diabética (desordem nervosa diabética, desordem vascular diabética), dermatite atópica, doença pulmonar obstrutiva crônica, lúpus eritematoso, doenças inflamatórias viscerais (neuríticas, hepatite), anemia hemolítica autoimune, psoríase, doenças degenerativas nervosas (por exemplo, mal de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, encefalopatia de AIDS), desordem nervosa central (por exemplo, desordem cerebrovascular (por exemplo, desordens cerebrovasculares tal como hemorragia cerebral e infarto cerebral, trauma craniano, dano espinal, edema cerebral, esclerose múltipla), meningite, angina, infarto cardíaco, falha cardíaca congestiva, hipertrofia vascular ou oclusão e desordem de órgão após intervenção (coronarioplastia

transdérmica, alargamento de stent, endoscopia coronária, ultra-som intravascular, trombólise intracoronária, etc.), reoclusão vascular ou restenose após operação de desvio, desordem funcional endotelial, outras doenças circulatórias (claudicação intermitente, desordem circulatória periférica obstrusiva, arteriosclerose obstrusiva, angina trombótica obstrusiva, desordem circulatória cerebral isquêmica, doença de Leiner, doença de Verger), doença ocular inflamatória, doença pulmonar inflamatória (por exemplo, pneumonia crônica, silicose, sarcodiose pulmonar, tuberculose pulmonar), endometrite, toxemia (por exemplo, sepse, choque séptico, choque de endotoxina, sepse gram negativa, síndrome de choque de toxina), caquexia (por exemplo, caquexia devida a infecção, caquexia carcinomatosa, caquexia devida a síndrome da imunodeficiência adquirida), câncer, doença de Addison, doença de Creutzfeldt-Jakob, infecção por vírus (por exemplo, infecção por vírus tais como citomegalovírus, vírus de influenza, herpes, etc.), coagulação intravascular disseminada.

Em adição, porque o composto A possui uma ação analgésica, o composto da presente invenção pode ser usado também como um agente analgésico para prevenir ou para tratar a dor. Os exemplos de doenças dolorosas incluem dor aguda devido a inflamação, dor associada com inflamação crônica, dor associada com inflamação aguda, dor após operação (dor de incisão, dor profunda, dor no órgão, dor crônica após operação, etc.), dor muscular (dor muscular associada com doença dolorosa crônica, rigidez do ombro, etc.), artralgia, dor de dente, gnaticartralgia, dor de cabeça (enxaqueca, dor de cabeça catatônica, dor de cabeça associada a febre, dor de cabeça associada a hipertensão), dor de órgãos (dor cardíaca, dor de angina, dor abdominal, dor renal, dor uterina, dor de bexiga), dor em área obstétrica (mittelschmerz, dismenorréia, dor de trabalho), neuralgia, (hérnia de disco, dor da raiz nervosa, neuralgia após herpes zoster, neuralgia trigeminal), dor carcinomatosa, atrofia simpática reflexa, síndrome da dor local complexa, e

similares. O composto da presente invenção é efetivo para aliviar direta e rapidamente diversas dores tais como dor nervosa, dor carcinomatosa e dor inflamatória, e apresenta um efeito analgésico particularmente excelente em pacientes e em patologias nas quais o limite do sentido de dor é diminuído.

5 O composto da presente invenção é particularmente útil como um agente analgésico para dor associada com inflamação crônica ou dor associada com hipertensão, ou como um agente para prevenir ou para tratamento de doenças inflamatórias ou dores devido a (1) arteriosclerose incluindo aterosclerose, (2) hipertrofia vascular, oclusão ou desordem do
10 órgão após intervenção, (3) reoclusão, restenose ou desordem funcional endotelial após operação de desvio, (4) claudicação intermitente, (5) desordem circulatória periférica oclusiva, (6) arteriosclerose oclusiva.

O composto da presente invenção pode ser usado como um agente farmacêutico seguro para mamíferos (por exemplo, humanos,
15 macacos, gatos, porcos, cavalos, bovinos, camundongos, ratos, porquinhos da índia, cachorros, coelhos e similares) na forma do composto como ele se apresenta ou como uma composição farmacêutica após mistura com um veículo farmacologicamente aceitável, de acordo com um método conhecido por si.

20 Conforme aqui utilizado, como veículo farmacologicamente aceitável, diversas substâncias para veículo, orgânicas ou inorgânicas, usadas convencionalmente como materiais para as preparações, podem ser usadas. Por exemplo, excipientes, lubrificantes, aglutinantes e desintegrantes para preparações sólidas; solventes, auxiliares de dissolução, agentes para
25 suspensão, agentes isotônicos e tampões para preparações líquidas; e similares, podem ser mencionados. Quando necessário, aditivos para as preparações, tais como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes adoçantes, e similares, podem ser usados também.

Os exemplos preferidos de excipientes incluem lactose,

sacarose, D-manitol, D-sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, dextrina, celulose cristalina, hidroxipropil celulose com baixa substituição, carboximetil celulose sódica, goma arábica, pululana, anidrido silícico leve, silicato de alumínio sintético, aluminometasilicato de magnésio, e similares.

5 Os exemplos preferidos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, sílica coloidal e similares.

Os exemplos preferidos de aglutinantes incluem amido pré-gelatinizado, sacarose, gelatina, goma arábica, metil celulose, carboximetil celulose, carboximetil celulose sódica, celulose cristalina, sacarose, D-
10 manitol, trealose, dextrina, pululana, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, polivinilpirrolidona e similares.

Os exemplos preferidos de desintegrantes incluem lactose, sacarose, amido, carboximetil celulose, carboximetil celulose de cálcio, croscarmellose de sódio, carboximetil amido sódico, anidrido silícico leve,
15 hidroxipropil celulose com baixa substituição, e similares.

Os exemplos preferidos de solventes incluem água para injeção, salmoura fisiológica, solução de Ringer, álcool, propileno glicol, polietileno glicol, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de semente de algodão, e similares.

20 Os exemplos preferidos de auxiliares de dissolução incluem, polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, trealose, benzil benzoato, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio, salicilato de sódio, acetato de sódio, e similares.

Os exemplos preferidos de agentes para suspensão incluem
25 tensoativos tais como esteariltrietaolamina, lauril sulfato de sódio, lauril aminopropionato, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, glicerol monoestearato, etc.; polímeros hidrofílicos tais como polivinil álcool, polivinilpirrolidona, carboximetil celulose sódica, metil celulose, hidroximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, etc.; polisorbato,

polioxietileno, óleo de rícino hidrogenado, e similares.

Os exemplos preferidos de agentes isotônicos incluem cloreto de sódio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glicose, e similares.

5 Os exemplos preferidos de tampões incluem tampões tais como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc., e similares.

Os exemplos preferidos de conservantes incluem p-oxibenzoato, clorobutanol, benzil álcool, fenetil álcool, ácido dehidroacético, ácido sórbico, e similares.

10 Os exemplos preferidos de antioxidantes incluem sulfitos, ascorbatos e similares.

Os exemplos preferidos de agentes colorantes incluem corantes de alcatrão comestíveis solúveis em água (por exemplo, cores para alimentos tais como Vermelho Alimento Nos. 2 e 3, Amarelo Alimento Nos. 4 e 5, Azul Alimento Nos. 1 e 2, etc.), corantes Lake insolúveis em água (por
15 exemplo, sais de alumínio dos acima mencionados corantes de alcatrão comestíveis solúveis em água, etc.), cores naturais (por exemplo, β -caroteno, clorofila, vermelho óxido de ferro, etc.), e similares.

Os exemplos preferidos de agentes adoçantes incluem sacarina sódica, glicirizinato dipotássio, aspartame, stévia e similares.

20 A forma de dosagem da composição farmacêutica inclui, por exemplo, agentes orais tais como tabletes, cápsulas (incluindo cápsulas moles e microcápsulas), grânulos, pós, xaropes, emulsões, suspensões, preparações com liberação sustentada e similares, que podem ser administradas de forma segura por via oral.

25 A composição farmacêutica pode ser preparada por métodos convencionais no campo técnico de fabricações farmacêuticas, tais como os métodos descritos na Farmacopéia Japonesa, e similares. Os métodos de produção específicos para essas preparações são aqui adiante descritos em detalhes.

Por exemplo, um tablete é produzido adicionando, por exemplo, excipientes (por exemplo, lactose, sacarose, amido, D-manitol, etc.), desintegrantes (por exemplo, carboximetil celulose de cálcio, etc.), aglutinantes (por exemplo, amido pré-gelatinizado, goma arábica, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose, polivinilpirrolidona, etc.), lubrificantes (por exemplo, talco, estearato de magnésio, polietileno glicol 6000, etc.), e similares, ao ingrediente ativo, conformando por compressão e, quando necessário, aplicando um revestimento por meio de um método conhecido por si, usando uma base para revestimento conhecida por si, com a finalidade de obter um mascaramento do gosto, uma dissolução entérica ou liberação sustentada.

A cápsula pode ser produzida como uma cápsula dura, enchida com um agente farmacêutico em pó ou granular, ou uma cápsula mole enchida com um líquido ou líquido em suspensão. A cápsula dura é produzida pela mistura e/ou granulando o ingrediente ativo com, por exemplo, um excipiente (por exemplo, lactose, sacarose, amido, celulose cristalina, D-manitol e similares), um desintegrante (hidroxipropil celulose com baixa substituição, cálcio carmelose, amido de milho, sódio croscarmelose e similares), um aglutinante (hidroxipropil celulose, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulose, e similares), um lubrificante (estearato de magnésio e similares), e similares, e preenchendo a mistura ou grânulos na cápsula formada das acima mencionadas gelatina, hidroxipropilmetil celulose, e similares. A cápsula mole é produzida dissolvendo ou suspendendo o ingrediente ativo em uma base (óleo de soja, óleo de caroço de algodão, triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média, cera de abelha, e similares) e selando a solução ou suspensão preparadas em uma folha de gelatina, com o uso de, por exemplo, uma máquina rotativa de enchimento, ou similar.

Quando o composto (I) é um sal e evitar o contato do composto (I) na forma de sal com a água é preferido, o composto (I) é de

preferência misturado a seco com um excipiente, e similares, para proporcionar uma cápsula dura.

O teor do composto (I) em uma composição farmacêutica é em geral de cerca de 0,01 – cerca de 99,9 % em peso, sendo de preferência de cerca de 0,1 – cerca de 50 % em peso, em relação à preparação total.

A dose do composto (I) é determinada levando em consideração a idade, o peso do corpo, a condição geral da saúde, sexo, dieta, momento da administração, método de administração, razão de liberação, combinação de medicamentos, o nível da doença para a qual o paciente se acha em tratamento, e outros fatores.

Embora a dose possa variar dependendo da doença visada, da condição, do objeto da administração, do método de administração e similares, para a administração oral como um agente terapêutico para hipertensão essencial, em um adulto, uma dose diária de 0,1 – 100 mg é administrada, de preferência, em uma dose única ou em 2 ou 3 porções.

Além disso, uma vez que o composto da presente invenção é superior em termos de segurança, ele pode ser administrado por um longo período.

O composto da presente invenção pode ser usado em combinação com agentes farmacêuticos tais como um agente terapêutico para diabetes, um agente terapêutico para complicações diabéticas, um agente anti-hiperlipidemia, um agente anti-arteriosclerose, um agente anti-hipertensão, um agente anti-obesidade, um diurético, um agente anti-gota, um agente anti-trombose, um agente anti-inflamatório, um agente quimioterapêutico, um agente imunoterapêutico, um agente terapêutico para osteoporose, um agente anti-demência, um agente para melhorar uma disfunção erétil, um agente terapêutico para incontinência urinária e/ou frequência urinária, e similares (daqui por diante abreviado como droga combinada). Nessas ocasiões, a periodicidade da administração do composto da presente invenção e o fato

que a droga combinada não é limitada, desde que o composto da presente invenção e a droga combinada estejam combinados. No que diz respeito ao modo de tal administração, por exemplo, (1) administração de uma preparação única obtida pela formulação simultânea do composto da presente invenção e a droga combinada, (2) administração simultânea de dois tipos de preparações obtidas pela formulação em separado do composto da presente invenção e de uma droga combinada, por uma rota de administração única, (3) administração em momentos separados dos dois tipos de preparações obtidas por formulação em separado do composto da presente invenção e da droga combinada, pela mesma rota de administração, (4) administração simultânea dos dois tipos de preparações obtidas pela formulação em separado do composto da presente invenção e da droga combinada, por rotas de administração diferentes, (5) administração em momentos separados dos dois tipos de preparações obtidas pela formulação em separado do composto da presente invenção e da droga combinada, por rotas de administração diferentes, tal como a administração na ordem do composto da presente invenção e em seguida a droga combinada, ou a administração na ordem inversa, ou similares, podem ser mencionados. A dose da droga combinada pode ser determinada de forma apropriada com base na dose empregada clinicamente. A relação da mistura do composto da presente invenção com a droga combinada pode ser selecionada de forma apropriada de acordo com o objeto da administração, da rota de administração, da doença visada, da condição, da combinação, e outros fatores. Nos casos em que o objeto da administração é um humano, por exemplo, a droga combinada pode ser usada em uma quantidade de 0,01 a 100 partes em peso, por parte em peso do composto da presente invenção.

Como o agente terapêutico para diabetes, por exemplo, as preparações de insulina (por exemplo, preparações de insulina animal extraída de pâncreas bovino ou suíno; preparações de insulina humana sintetizadas por

técnica de engenharia genética usando *E. coli* ou um fermento, e similares), outros sensibilizantes de insulina (por exemplo, pioglitazone hidrocloreto, troglitazone, rosiglitazone, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-11, FK-614, etc.), inibidores de α -glicosidase (por exemplo, voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate, etc.), biguanides (por exemplo, fenformin, metformin, buformin, etc.), secretagogues de insulina [por exemplo, sulfonilurpeias (por exemplo, tolbutamide, glibenclamide, glicazide, cloropropamide, tolazamide, acetohexamide, glicopiramide, glimepiride, glipizide, glibuzole, etc.), repaglinide, senaglinide, nateglinide, mitiglinide ou seu hidrato de sal de cálcio, GLP-1, etc.), agonistas amirin (por exemplo, pramlintide, etc.), inibidores de fosfatase fosfotirosine (por exemplo, ácido vanádico, etc.), inibidores de dipeptidilpeptidase IV (por exemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β^3 (por exemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140, etc.), inibidores de gliconeogenese (por exemplo, inibidor de glicogênio fosforilase, inibidor de glicose-6-fosfatase, antagonista glicagon, etc.), inibidores de SGTL (sódio-glicose cotransportador) (por exemplo, T-1095, etc.), e similares, podem ser mencionados.

Como agentes terapêuticos para complicações diabéticas, por exemplo, inibidores de aldose redutase (por exemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112, etc.), fatores neurotróficos (por exemplo, NGF, NT-3, BDNF, etc.), inibidores PKC (por exemplo, LY-333531, etc.), inibidores AGE (por exemplo, ALT946, pimagedine, piratoxatine, N-fenacil tiazolio brometo (ALT766), EXO-226, etc.), sequestrantes de oxigênio ativo (por exemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrais (por exemplo, tiapride, mexiletine, etc.), e similares, podem ser mencionados.

Como agentes anti-hiperlipidemia, por exemplo, compostos estatina que são inibidores da síntese do colesterol (por exemplo, cerivastatin,

pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin ou sais dos mesmos (por exemplo, sal de sódio, etc.) etc.), inibidores de esqualeno sintetase (por exemplo, TAK-475, etc.) ou compostos fibrato possuindo um efeito de diminuição de triglicerídeo (por exemplo, bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate, etc.), e similares, podem ser mencionados.

Como agentes anti-arteriosclerose, por exemplo, um inibidor acil-Coenzima A colesterol aciltransferase (ACAT) (por exemplo, melinamide, CS-505, etc.) e um agente regressor de placa rica em lipídio (por exemplo, compostos descritos no WO 02/06264, WO 03/059900, etc.), e similares, podem ser mencionados.

Como agentes anti-hipertensão, por exemplo, inibidores de enzima de conversão angiotensina (por exemplo, captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (por exemplo, candesartan, cilexetil, candesartan, losartan, losartan potássio, eprosartan, valsartan, termisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil, etc.), antagonistas de cálcio (por exemplo, manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine, etc.), β -bloqueador (por exemplo, metoprolol, atenolol, propanolol, carvedilol, pindolol, etc.), clonidine e similares, podem ser mencionados.

Como agentes anti-obesidade, por exemplo, agentes anti-obesidade de atuação central (por exemplo, dexfenfluramine, fenfluramine, fentermine, sibutramine, amfepramone, dexamfetamine, mazindol, fenilpropanolamine, clobenzorex, etc.), inibidores de lipase pancreática (por exemplo, orlistat, etc.), agonista β^3 (por exemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), peptídeos anoréticos (por exemplo, leptin, CNTF (fator neurotrópico ciliar) etc.), agonistas colecistoquinin (por exemplo, lintitript, FPL-15849, etc.), e similares, podem ser mencionados.

Como diuréticos, por exemplo, derivados xantina (por

exemplo, teobromina e salicilato de sódio, teobromina e salicilato de cálcio, etc.), preparações tiazide (por exemplo, etiazide, ciclopentiazide, triclormetiazide, hidroclorotiazide, hidroflumetiazide, benzilhidroclorotiazide, penflutiazide, poli 5 tiazide, metilclotiazide, etc.), preparações anti-aldosterone (por exemplo, spironolactone, triamterene, etc.), inibidores de anidrase carbônica (por exemplo, acetazolamide, etc.), preparações de clorobenzenosulfonamida (por exemplo, clortalidone, mefruside, indapamide, etc.), azosemide, isosorbide, ácido etacrínico, piretanide, bumetanide, furosemide, e similares, podem ser mencionados.

10 Como agentes anti-gota, por exemplo, alopurinol, probencid, colchicine, benzbromarone, febuxostat, citrato e similares, podem ser mencionados.

15 Como agentes anti-trombose, por exemplo, agentes anti-coagulantes [por exemplo, heparina sódio, heparina potássio, warfarin potássio (warfarin), inibidor do fator X de coagulação do sangue ativado (por exemplo, compostos descritos no WO 2004/048363, etc.)], agentes trombolíticos [por exemplo, tPA, uroquinase], agentes anti-plaquetas [por exemplo, aspirina, sulfinpirazone (anturan), dipridamole (persantin) ticlopidine (panaldine), cilostazol (pletal), antagonista GPIIb/IIIa (ReoPro),

20 clopidogrel, etc.], e similares, podem ser mencionados.

25 Como agentes antiinflamatórios, por exemplo, agentes antiinflamatórios não-esteroidais, tais como acetaminofen, fenasetin, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenin, aspirina, ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, diclofenaco sódio, loxoprofen sódio, fenilbutazona, indometacin, ibuprofen, cetoprofen, naproxen, oxaprozin, flurbiprofen, fenbufen, pranoprofen, floctafenine, epirizol, tiaramide hidrocloreto, zaltoprofen, gabexate mesilato, camostat mesilato, ulinastatin, colchicine, probenecid, sulfinpirazone, benzbromarone, alopurinol, sódio ouro tiomalato, sódio hialuronato, sódio salicilato, morfina hidrocloreto, ácido salicílico, atropina,

escopolamina, morfina, petidine, levorfanol, cetoprofen, naproxen, oximorfone e seus sais, etc., e similares, podem ser mencionados.

Como agentes quimioterápicos, por exemplo, agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por exemplo, metotrexate, 5-fluorouracil, etc.), antibióticos anticâncer (por exemplo, mitomicin, adriamicin, etc.), agentes anticâncer derivados de plantas (por exemplo, vincristine, vindesine, taxol, etc.), cisplatina, carboplatina, etoposide, e similares, podem ser mencionados. Destes, futulon, neofutulon, etc., que são derivados de 5-fluorouracil, e similares, são preferidos.

Como agentes imunoterápicos, por exemplo, microrganismos ou componentes bacterianos (por exemplo, derivado de muramilo dipeptídeo, picibanil, etc.), polissacarídeos possuindo atividade imunoestimulante (por exemplo, lentinan, squizofilan, krestin, etc.), citocinas obtidas por técnicas de engenharia genética (por exemplo, interferon, interleucina (IL), etc.), fator estimulante de colônia (por exemplo, fator estimulante de colônia de granulócitos, eritropoietina, etc.), e similares, podem ser mencionados, sendo dada preferência a IL-1, IL-2, IL-12 e similares.

Como agentes terapêuticos para osteoporose, por exemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonina salina, estriol, ipriflavone, pamidronato sódico, alendronato sódico hidrato, incadronato sódico, e similares, podem ser mencionados.

Como agentes anti-demença, por exemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina, e similares, podem ser mencionados.

Como agentes para melhoramento de disfunção erétil, por exemplo, apomorfina, sildenafil citrato, e similares, podem ser mencionados.

Como agentes terapêuticos para incontinência urinária / frequência urinária, por exemplo, flavoxato hidrocloreto, oxibutinina hidrocloreto, propiverina hidrocloreto, e similares, podem ser mencionados.

Alem disso, agentes farmacêuticos que possuem um efeito de melhoria na caquexia, conhecidos de modelos animais e de situações clínicas, que incluem inibidores de ciclooxigenase (por exemplo, indometacin, etc.) [Cancer Research, Vol. 49, pgs. 5935-5939, 1989], derivados de progesterona (por exemplo, megestrol acetato) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, pgs. 213-225, 1994], glicosteróides (por exemplo, dexametasona, etc.), agentes farmacêuticos metoclopramide, agentes farmacêuticos tetraidrocannabinol (as publicação são as mesmas como acima), agentes melhoradores do metabolismo da gordura (por exemplo, ácido eicosapentanóico, etc.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, pgs. 314-318], hormônio do crescimento, IGF-1, e anticorpos contra TNF- α , LIF, IL-6 e oncostatin M, que induzem caquexia, e similares, podem ser usados, também em combinação com o agente farmacêutico da presente invenção.

A droga combinada inclui de preferência um diurético, uma preparação de insulina, um sensibilizante de insulina, um inibidor de α -glicosidase, um agente biguanide, um secretagogo de insulina (de preferência um agente sulfoniluréia) e similares. Em particular, um diurético tal como hidroclorotiazida e similares, e um sensibilizante de insulina tal como pioglitazone e similares, são preferidos.

A droga combinada acima mencionada pode ser uma combinação de dois ou mais tipos dos mesmos, combinados em relações apropriadas.

Uma vez que o composto da presente invenção potencializa a atividade hipoglicêmica de outros sensibilizantes de insulina, o uso combinado do composto da presente invenção e outros sensibilizantes de insulina (de preferência o pioglitazone hidrocloreto) acentua notavelmente o efeito profilático e/ou terapêutico contra doenças nas quais a resistência à insulina se acha envolvida, tal como a diabetes tipo II, e similares.

O composto da presente invenção apresenta um superior efeito

profilático ou terapêutico contra doenças circulatórias tal como a hipertensão e similares, e doenças metabólicas tal como a diabetes e similares.

Exemplos

A presente invenção é explicada em maior detalhe tendo como referência os Exemplos, os Exemplos de Preparação e os Exemplos Experimentais que se seguem. No entanto, esses Exemplos são meras formas de realização práticas e que não limitam a presente invenção. A presente invenção poderá ser modificada desde que o escopo da invenção não venha a sofrer um desvio.

A eluição por cromatografia em coluna nos Exemplos foi levada a efeito sob observação por TLC (cromatografia em camada fina). Na observação por TLC, o 60F₂₅₄ (Merck) foi usado como uma placa TLC, o solvente usado como solvente de eluição na cromatografia em coluna foi usado como o solvente de revelação, e um detector UV foi usado para detecção. Como sílica gel para a coluna, a Kieselgel 60 (200-50 micron) ou a Kieselgel 60 (50-37 micron), fabricadas pela Merck, foram usadas. O espectro de RMN foi medido usando tetrametilsilano como padrão interno ou externo, e o deslocamento químico é expresso em valor δ e a constante de acoplamento é expressa em Hz. Os símbolos nos Exemplos significam o seguinte.

20	s	: único
	d	: par
	t	: terno
	q	: quarteto
	dd	: duplo par
25	m	: múltiplo
	J	: constante de acoplamento
	THF	: tetraidrofurano
	DMF	: dimetilformamida
	DMSO	: dimetil sulfóxido

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

Exemplo 1

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ila)metila

A uma solução de disódio 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato (2,0 g) em DMF (20 ml) foi adicionado 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,99 g) e a mistura agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em clorofórmio e ácido clorídrico 1N. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir o composto do título (0,26 g, 14 %) na forma de um sólido incolor.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,14 (3H, s), 4,46 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,87 (2H, s), 5,63 (2H, s), 6,93 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,07 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,16 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,32-7,37 (2H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 7,83 (1H, dd, $J = 1,4\text{Hz}, 7,6\text{Hz}$)

Exemplo 2

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4- hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado, ácido clorídrico 1N e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi cristalizado em diisopropil éter para produzir cristais brutos. Os cristais brutos foram dissolvidos em etanol (18 ml) com refluxo. Carvão ativo (0,1 g) foi adicionado à solução e a mistura agitada com refluxo por 30 minutos. O material insolúvel foi separado por filtração e o filtrado deixado resfriar até a temperatura ambiente. Após 12 horas, os cristais precipitados foram recolhidos por filtração e lavados com etanol resfriado em gelo, secos sob

pressão reduzida, na temperatura ambiente, para produzir o composto do título (3,0 g, 50 %). O 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona foi sintetizado pelo método descrito em Alpegiani, M.; Zarine, F.; Perrone, E., "Synthetic hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado, ácido clorídrico 1N e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi cristalizado em diisopropil éter para produzir cristais brutos. Os cristais brutos foram dissolvidos em etanol (18 ml) com refluxo. Carvão ativo (0,1 g) foi adicionado à solução e a mistura agitada com refluxo por 30 minutos. O material insolúvel foi separado por filtração e o filtrado deixado resfriar até a temperatura ambiente. Após 12 horas, os cristais precipitados foram recolhidos por filtração e lavados com etanol resfriado em gelo, secos sob pressão reduzida, na temperatura ambiente, para produzir o composto do título (3,0 g, 50 %). O 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona foi sintetizado pelo método descrito em Alpegiani, M.; Zarine, F.; Perrone, E., "Synthetic Communication", Vol. 22, pgs. 1277-1282 (1992).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,14 (3H, s), 4,58 (2H, q, J = 1,2Hz), 5,10 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 7,61-7,73 (3H, m)

Exemplo 3

20 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ila

Uma solução de ácido 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxílico (1,0 g), 4-cloro-1,3-dioxolan-2-ona (0,41 g) e trietilamina em DMF foi agitada a 90° C por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em clorofórmio e ácido clorídrico 1N. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir o composto do título (0,20 g, 22 %) na forma de um sólido incolor.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,39 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,52-4,65 (3H, m), 4,78 (1H, dd, J = 5,8Hz, 10,1Hz), 5,55 (2H, d, J = 2,6Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,1Hz, 5,6Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,43-7,57 (2H, m), 7,60-7,69 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J = 1,0Hz, 7,8Hz)

Exemplo 4

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-ila

O composto do título (0,21 g, 11 %) foi obtido de ácido 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxílico (2,0 g) e 4-cloro-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona (1,2 g) de acordo com um método similar ao método do Exemplo 3. O 4-cloro-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona foi sintetizado de acordo com o método descrito na JP-A 62-290071.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)δ: 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,81 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 3,6Hz), 4,63 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,57 (2H, d, J = 6,4Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,20-7,28 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,54-7,69 (4H, m), 7,78 (1H, d, J = 7,9Hz)

Exemplo 5

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, sal de potássio

O composto (0,55 g) obtido no Exemplo 1 ou 2 foi dissolvido em acetona (10 ml) a 50° C. A solução foi resfriada em gelo e uma solução de 2-etil-hexanoato de potássio (0,17 g) em acetona (2 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi deixada em repouso de um dia para o outro em um refrigerador, sendo os cristais precipitados recolhidos por filtração e secos sob pressão reduzida, na temperatura ambiente, para produzir o composto do

título (0,37 g, 63 %). Ponto de fusão: 196° C (dec.)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,42 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,17 (3H, s), 4,62 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,11 (2H, s), 5,51 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,16-7,27 (4H, m), 7,30-7,42 (2H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 1,1Hz, 7,9Hz)

Exemplo 6

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, sal de sódio

O composto (10 g) obtido no Exemplo 1 ou 2 foi dissolvido em THF (200 ml) a 50° C. A solução foi resfriada em gelo e uma solução de 2-etil-hexanoato de sódio (2,93 g) em THF (2 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo lavado com dietil éter, sendo os cristais recolhidos por filtração. Os cristais foram secos sob pressão reduzida, a 50° C, para produzir o composto do título (8,52 g, 82 %) na forma de um sólido incolor.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,41 (3H, t, J = 7.1Hz), 2,16 (3H, s), 4,61 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,11 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,91 (2H, d, J = 8.4Hz), 7,19-7,28 (4H, m), 7,29-7,68 (4H, m), 7,76 (1H, m)

Exemplo 7

2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, sal de cálcio aduzido com acetato de cálcio

O composto (1,0 g) obtido no Exemplo 6 foi dissolvido em acetonitrila (10 ml) na temperatura ambiente. Uma solução de acetato de cálcio monoidratado (0,26 g) em acetonitrila (10 ml) foi adicionada gota a gota à solução, na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais foram secos sob pressão reduzida, a 50° C, para produzir o composto do título (0,78 g, 56 %) na forma de um sólido incolor.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,42 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,78 (9H, s), 2,17 (3H, s), 4,62 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 5,11 (1H, s), 5,51 (1H, s), 6,84 (2H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 7,18-7,23 (4H, m), 7,28-7,40 (2H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,69-7,74 (1H, m)

5 Exemplo 8

2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]\text{metil}\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de 5-oxotetraidro-2-furanila

A uma solução de ácido 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]\text{metil}\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxílico (4,0 g) e trietilamina (1,3 ml) em THF (50 ml) foi adicionado 2,4,6-triclorobenzoil cloreto (1,4 ml) gota a gota, com resfriamento em gelo. Após agitar na temperatura ambiente por 12 horas, o material insolúvel foi separado por filtração e o filtrado concentrado. O resíduo foi dissolvido em metileno cloreto (50 ml) sendo 5-oxotetraidro-2-furanil (0,67 g) e N,N-dimetilamino piridina (1,0 g) adicionados com resfriamento em gelo. Após agitar na temperatura ambiente por 4 horas, a mistura de reação foi diluída com clorofórmio (150 ml), lavada com água, hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado, ácido clorídrico 1N e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir o composto do título (0,16 g, 3,3 %) na forma de um sólido incolor.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,31-2,39 (1H, m), 2,45-2,66 (2H, m), 2,67-2,79 (1H, m), 4,63 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 5,61 (1H, d, $J = 18\text{Hz}$), 5,81 (1H, d, $J = 18\text{Hz}$), 6,71-6,73 (1H, m), 6,98-7,01 (2H, m), 7,16-7,25 (3H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,48-7,59 (3H, m), 7,69-7,80 (2H, m)

Exemplo 9

2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]\text{metil}\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-

il)metila

A uma solução de ácido 2-etóxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}]\text{metil}\}$ -1H-benzimidazol-7-carboxílico (9,0 g) e 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (3,08 g) em N,N-dimetilacetamida (100 ml), foram adicionados p-toluenosulfonil cloreto (4,13 g), N,N-dimetilaminopiridina (0,48 g) e carbonato de potássio (3,54 g), com resfriamento em gelo, sendo a mistura agitada a cerca de 10° C, por 3 horas. Após ajustar o pH da mistura para cerca de 5, a mistura foi cristalizada pela adição de água (72 ml), para produzir os cristais como um solvato. Os cristais isolados foram colocados em suspensão em uma mistura de água (63 ml) e acetona (27 ml) sendo a suspensão agitada a cerca de 35° C, por 2 horas. Após agitar sob resfriamento em gelo durante 2 horas, os cristais foram recolhidos por filtração, lavados com água (18 ml) e secos sob pressão reduzida a 40° C, para produzir o composto do título (10,6 g, 95 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,39 (3H, t, J = 6,4Hz), 2,17 (3H, s), 4,60 (2H, q, J = 6,4Hz), 5,12 (2H, s), 5,56 (2H, s), 7,00 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,22-7,24 (3H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 7,64- 7,75 (3H, m)

Exemplos de Formulação

Quando o composto da presente invenção é usado como um agente terapêutico para doenças circulatórias tais como hipertensão, doença cardíaca, derrame, nefrite, e similares, por exemplo, a seguinte formulação pode ser usada.

Na formulação a seguir, como componentes (aditivos) outros que não o ingrediente ativo, aqueles listados na Farmacopéia Japonesa, os quase medicamentos da Farmacopéia Japonesa ou os produtos farmacêuticos aditivos padrão, e similares, podem ser usados.

1. Tablete

(1) Composto obtido no Exemplo 1	10 mg
(2) Lactose	35 mg
(3) Amido de milho	150 mg

(4) Celulose microcristalina	30 mg
(5) <u>Estearato de magnésio</u>	<u>5 mg</u>
1 tablete	230 mg

(1), (2), (3) e 2/3 de (4) são misturados e granulados. A eles
5 são adicionados o restante de (4) e (5), sendo a mistura formada por
compressão para produzir tabletes.

2. Cápsula

(1) Composto obtido no Exemplo 5	10 mg
(2) Lactose	69,5 mg
10 (3) Anidrido silícico leve	0,2 mg
(4) <u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,3 mg</u>
1 cápsula	80 mg

(1), (2), (3) e (4) foram misturados e enchidos em cápsulas

HPMC (No. 3).

15

3. Tablete

(1) Composto obtido no Exemplo 1	10 mg
(2) Amlodipine besilato	5 mg
(3) Lactose	30 mg
(4) Amido de milho	150 mg
20 (5) Celulose microcristalina	30 mg
(6) <u>Estearato de magnésio</u>	<u>5 mg</u>
1 tablete	230 mg

(1), (2), (3), (4) e 2/3 de (5) são misturados e granulados. A
eles são adicionados o restante de (5) e (6), sendo a mistura formada por
25 compressão para produzir tabletes.

4. Cápsula

(1) Composto obtido no Exemplo 5	10 mg
(2) Amlodipine besilato	5 mg
(3) Lactose	64,5 mg

(4) Anidrido silícico leve 0,2 mg

(5) Estearato de magnésio 0,3 mg

1 cápsula 80 mg

(1), (2), (3), (4) e (5) foram misturados e enchidos em cápsulas

5 HPMC (No. 3).

5. Tablete

(1) Composto obtido no Exemplo 1 10 mg

(2) Hidroclorotiazida 12,5 mg

(3) Lactose 22,5 mg

10 (4) Amido de milho 150 mg

(5) Celulose microcristalina 30 mg

(6) Estearato de magnésio 5 mg

1 tablete 230 mg

15 (1), (2), (3), (4) e 2/3 de (5) são misturados e granulados. A eles são adicionados o restante de (5) e (6), sendo a mistura formada por compressão para produzir tabletes.

6. Cápsula

(1) Composto obtido no Exemplo 5 10 mg

(2) Hidroclorotiazida 12,5 mg

20 (3) Lactose 57 mg

(4) Anidrido silícico leve 0,2 mg

(5) Estearato de magnésio 0,3 mg

1 cápsula 80 mg

(1), (2), (3), (4) e (5) foram misturados e enchidos em cápsulas

25 HPMC (No. 3).

Exemplo Experimental 1

Efeitos inibitórios de compostos da presente invenção contra a resposta vasoconstritora induzida de angiotensina II em ratos

Ratos machos Sprague-Dawley (9-11 semanas de idade,

CLEA Japan, Inc.) foram anestesiados com pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) sendo a artéria femoral e a veia isoladas e canuladas com tubos de polietileno cheios com solução salina contendo heparina (200 U/ml). Os cateteres foram inseridos de forma subcutânea em um local posterior do pescoço e fixados.

5 Após um período de recuperação o rato foi submetido à experiência. O cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão acoplado ao amplificador de um monitor de pressão sanguínea (2238, NEC San-ei Instruments) e a pressão registrada em um registrador (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments). Após estabelecer as respostas vasoconstritoras induzidas de angiotensina II

10 (AII, 100 ng/kg, i.v.), um composto de teste em uma dose correspondente a uma quantidade equimolar do composto A (ácido 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxílico) foi administrado. A AII foi administrada 24 mais tarde e o aumento da pressão sanguínea foi medido, com base na qual a razão de

15 inibição em relação ao valor antes da administração foi calculada. Todos os compostos eram colocados em suspensão em metilcelulose a 0,5 % e oralmente administrados em um volume de 2 ml/kg.

Os resultados estão mostrados em média $\pm$ SEM (Tabela 1). O significado entre o grupo administrado com o composto obtido no Exemplo 5 e os

20 outros grupos foi analisado usando o t-teste de Student (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

Tabela 1

	24 horas após administração
Exemplo 5 [0,13 mg/kg, p.o. (n=5)]	32,7 $\pm$ 4,6
Composto B [0,10 mg/kg, p.o. (n=3)]	0,8 $\pm$ 4,9**
Composto C [0,14 mg/kg, p.o. (n=5)]	9,3 $\pm$ 8,6*
Composto D [0,12 mg/kg, p.o. (n=4)]	10,9 $\pm$ 5,6*

Composto B: metil 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato

Composto C: 1-(ciclo-hexiloxicarboniloxi)etil 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato

25

Composto D: acetóximetil 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato

Como se mostra claro dos resultados, o composto da presente invenção apresenta uma significativa ação farmacológica potente e duradoura, por administração oral, se comparado com os ésteres descritos na JP-A 5-271228.

Exemplo Experimental 2

Efeitos inibidores dos compostos da presente invenção contra resposta vasoconstritora induzida de angiotensina II em cães.

10 Para a experiência, cães beagle (peso do corpo 12,0 – 14,7 kg, KITAYAMA LABES, CO., LTD.) foram usados. Eles foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.), e um tubo de traquéia foi inserido para controle da via aérea. A região femoral e a parte posterior do pescoço foram raspados e um desinfetante (solução de Isodine, MEIJI SEIKA
15 KAISHA, LTD.) foi aplicado. O cão foi fixado na posição dorsal e na região femoral direita foi feita uma incisão. Um cateter espelho (5F, MILLER INDUSTRIES) foi inserido e colocado na artéria femoral e um tubo de poliuretano na veia femoral. O cateter e o tubo foram passados através subcutaneamente e fixados na região posterior. A região com incisão foi
20 suturada e em seguida penicilina G potássica (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., 40000 unidades) foi administrada de forma intramuscular, para evitar infecção. Iniciando no dia seguinte, a penicilina G potássica (40000 unidades) foi administrada uma vez ao dia durante 3 dias. Após 3 dias para recuperação, o cão foi submetido à experiência.

25 Durante a experiência, o cão foi colocado em uma pequena gaiola metabólica. Para medição, o cateter espelho inserido na artéria femoral foi conectado a uma unidade transdutora (MILLER INDUSTRIES), e a pressão sanguínea sistêmica (pressão sanguínea média) foi registrada em um registrador (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) através de um

amplificador DC (N4777, NEC San-ei Instruments) e um amplificador de monitor de pressão sanguínea (N4441, NEC San-ei Instruments). O tubo de poliuretano inserido na veia femoral foi fixado fora da gaiola e usado para administração da AII (PEPTIDE INSTITUTE, INC.). A experiência foi conduzida em jejum e a AII (100 ng/kg, i.v.) foi administrada 3 ou 4 vezes, antes da administração de um composto de teste, para confirmar a estabilização da resposta do vasoconstritor. Uma dose do composto de teste correspondendo a uma quantidade equimolar do composto A foi colocada em suspensão em metilcelulose a 0,5 % e administrada oralmente em um volume de 2 ml/kg. Após a administração do medicamento, a AII foi administrada em cada momento do ponto de medição e o aumento da pressão sanguínea medido, com base no qual a razão de inibição em relação ao valor antes da administração foi calculada.

Os resultados estão mostrados em média $\pm$ SEM (Tabela 2). O significado entre o grupo administrado com o composto obtido no Exemplo 5 e o grupo administrado com o composto A foi analisado usando o t-teste de Student com correção Bonferroni (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

Tabela 2

	10 horas após administração	24 horas após administração
Composto A [1 mg/kg, p.o. (n=6)]	27,0 $\pm$ 3,2	19,6 $\pm$ 3,7
Exemplo 2 [1,25 mg/kg, p.o. (n=6)]	35,9 $\pm$ 4,8	28,6 $\pm$ 4,7
Exemplo 5 [1,33 mg/kg, p.o. (n=5)]	55,6 $\pm$ 3,4**	40,3 $\pm$ 5,1*

Como se mostra claro dos resultados, o composto da presente invenção apresenta uma ação farmacológica potente e duradoura por administração oral.

Aplicabilidade Industrial

O composto da presente invenção é útil como um agente para profilaxia ou para tratamento de doenças circulatórias tais como a hipertensão e similares, e doenças metabólicas tais como diabetes e similares.

Este pedido é baseado no pedido de patente No. 2004-048928

depositado no Japão e no pedido de patente US SN. 11/031057, os teors dos quais são aqui incorporados como referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila.

5

2. Composto, caracterizado pelo fato de ser 2-etóxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, sal de potássio.