



(51) МПК
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2007139928/04**, **29.03.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.03.2006

(30) Конвенционный приоритет:
30.03.2005 JP 2005-099788
06.07.2005 JP 2005-198014

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2009**

(45) Опубликовано: **27.12.2010** Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **EP 1452176 A1, 01.09.2004. EP 0520423 A2,**
30.12.1992. RU 2002101485 A, 20.08.2003.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
 фазу: **30.10.2007**

(86) Заявка РСТ:
JP 2006/307170 (29.03.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/107062 (12.10.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КУРОИТА Таканобу (JP),
ОДЗИМА Маами (JP),
БАН Дзюнко (JP)

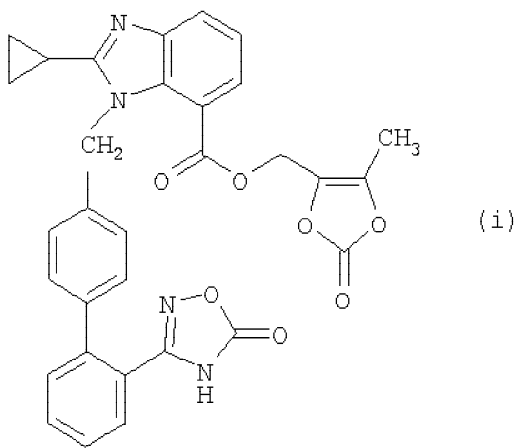
(73) Патентообладатель(и):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

**(54) ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТА
 АНГИОТЕНЗИНА II**

(57) Реферат:

Изобретение относится к (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилату, представленному формулой



Изобретение также относится к солям и сольватам указанного соединения, к его способу получения, к фармацевтическому средству, обладающему ангиотензина II антагонистической активностью, на основе указанного соединения. Соединение может найти применение в медицине для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения. 17 н. и 1 з.п. ф-лы, 1 ил., 8 табл.

RU 2407742 C2

RU 2407742 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007139928/04, 29.03.2006**

(24) Effective date for property rights:
29.03.2006

(30) Priority:
30.03.2005 JP 2005-099788
06.07.2005 JP 2005-198014

(43) Application published: **10.05.2009**

(45) Date of publication: **27.12.2010 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **30.10.2007**

(86) PCT application:
JP 2006/307170 (29.03.2006)

(87) PCT publication:
WO 2006/107062 (12.10.2006)

Mail address:
129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

KUROITA Takanobu (JP),
ODZIMA Mami (JP),
BAN Dzijunko (JP)

(73) Proprietor(s):

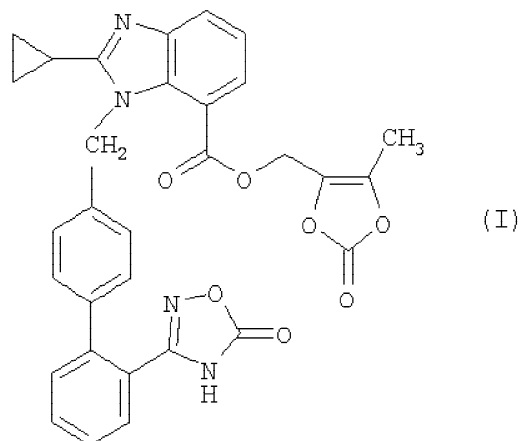
TAKEDA FARMAS'JU'TIKAL KOMPANI
LIMITED (JP)

(54) BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND USE AS ANGIOTENSIN II ANTAGONIST

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-cyclopropyl-1-[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylate of formula:



. The invention also relates to salts and solvates of the said compound, a method of producing said compound, a pharmaceutical agent having angiotensin II antagonist activity, based on said compound.

EFFECT: compound can be used in medicine to prevent and treat blood circulatory system diseases.

18 cl, 1 dwg, 8 tbl, 5 ex

R U 2 4 0 7 7 4 2 C 2

R U 2 4 0 7 7 4 2 C 2

Область техники

Настоящее изобретение относится к новому производному бензимидазола, имеющему превосходные свойства фармацевтического средства, способу его получения и его применению. Конкретнее, настоящее изобретение относится к имеющему определенную структуру пролекарству производного бензимидазола, которое обладает превосходными фармакологическими действиями (например, сильное и продолжительное гипотензивное действие, повышение чувствительности к инсулину и тому подобные) и превосходными свойствами (например, кристалличность, стабильность и им подобные), и которое пригодно в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения, таких как гипертензия, сердечных заболеваний (сердечная гипертрофия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и им подобные), нефрита, удара и им подобных, и метаболических заболеваний, таких как диабет и ему подобные, способу его получения, его применения и тому подобному.

Уровень техники

Ангиотензин II вызывает сужение сосудов через рецептор ангиотензина II на клеточной мембране и повышает кровяное давление. Поэтому антагонист рецептора ангиотензина II может представлять собой эффективное терапевтическое лекарственное средство от заболеваний системы кровообращения, таких как гипертензия и ему подобных.

В качестве предпочтительной химической структуры для проявления сильной ангиотензин II антагонистической активности известны структуры, имеющие кислотную группу, такую как тетразолильная группа, карбоксильная группа и им подобные, на бифенильной боковой цепи, а в качестве фармацевтического соединения, имеющего такие структурные характеристики, в клинике использовались лосартан, эпросартан, кандесартан силексетил, олмесартан медоксомил и им подобные (Ruth R. Wexler et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, p.625 (1996), JP-A-4-364171, JP-A-5-78328 и им подобные). В JP-A-5-271228 описывается, что 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновая кислота (соединение А) и ее метиловый эфир (соединение В), которые представляют собой соединения, где кислотной группой на бифенильной боковой цепи является 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ильная группа, проявляют сильную антагонистическую активность к ангиотензину II и гипотензивное действие при оральном введении. Кроме того, WO 03/047573 описывает, что из описанных в JP-A-5-271228 производных бензимидазола определенное соединение (2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновая кислота: соединение С) повышает чувствительность к инсулину, в дополнение к антагонистической активности к ангиотензину II.

Превращение соединения с определенной фармакологической активностью в пролекарство известно как один из способов расширения практического использования в качестве фармацевтического средства. Например, в качестве пролекарства для карбоновой кислоты при разработке фармацевтических продуктов до настоящего времени широко используются алкилкарбонилметилэтиловый эфир, 1-алкилкарбонилэтиловый эфир, алкилоксикарбонилметилэтиловый эфир, 1-алкилоксикарбонилэтиловый эфир и (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метиловый эфир (то есть медоксомиловый эфир) для соединения, которое показывает недостаточное проявление активности при оральном введении. В дополнение известно, что Фарнезол-эфир, который является жирорастворимым веществом

индометацина, и этиловый эфир АСЕ ингибитора придают продолжительность действия и тому подобное.

WO 2005/080384 описывает медоксомиловый эфир соединения С.

Из-за аспектов легкости выделения и очистки, стабильности в готовой форме и им подобных, соединения предпочтительно находятся в форме кристаллов. Однако будет ли вещество кристаллизоваться в общем случае непредсказуемо, и это неизвестно вплоть до момента, когда вещество на самом деле синтезировано и выделено. С другой стороны, кристаллизация обычно уменьшает растворимость соединений, что, в свою очередь, обычно понижает способность к оральной абсорбции. Вследствие этого, невозможно предсказать можно ли получить кристалл с превосходными свойствами (хороший баланс стабильности и растворимости) в качестве фармацевтического соединения.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение имеет целью предоставить новое соединение с превосходными свойствами в качестве фармацевтического средства для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения, таких как гипертензия и подобных, и метаболических заболеваний, таких как диабет и ему подобных, и т.д.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования в попытке найти новое соединение, имеющее превосходное фармацевтическое действие и превосходные физикохимические свойства, с тем чтобы создать фармацевтическое средство, более пригодное в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения, таких как гипертензия и ему подобных, и метаболических заболеваний, таких как диабет и ему подобных, и им подобных.

В результате они обнаружили, что пролекарственное вещество, имеющее определенную структуру и способное превращаться в соединение А в живом организме, имеет намного превосходящие свойства как фармацевтическое средство, выражающиеся в том, что оно имеет неожиданно лучшие свойства (например, физикохимические свойства, такие как кристалличность, стабильность и им подобные), неожиданно сильное и продолжительное гипотензивное действие и ему подобные, что привело в результате к завершению настоящего изобретения.

Соответственно, настоящее изобретение относится к

- (1) (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилату;
- (2) соли (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата;
- (3) калиевой соли (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата;
- (4) сольвату (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата;
- (5) кристаллу соединения по любому из вышеупомянутых пунктов от (1) до (4);
- (6) способу получения (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата или его соли, который включает взаимодействие реакционноспособного производного 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты или ее соли с 4-гидрокси-метил-5-метил-1,3-диоксол-2-оном или его солью;

(7) фармацевтическому средству, содержащему соединение по любому из вышеупомянутых пунктов (1)-(4);

(8) фармацевтическому средству по вышеупомянутому п.(7), которое является антагонистом ангиотензина II;

(9) фармацевтическому средству по вышеупомянутому п.(7), которое является средством для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения;

(10) сенсibilизатору инсулина, содержащему 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновую кислоту или ее соль или ее пролекарство;

(11) усилителю гипогликемической активности сенсibilизатора инсулина, который содержит 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновую кислоту или ее соль или ее пролекарство;

(12) способу антагонизации ангиотензина II у млекопитающих, который включает введение эффективного количества соединения по любому из вышеупомянутых пунктов от (1) до (4) упомянутому млекопитающему;

(13) способу предотвращения или лечения заболеваний системы кровообращения у млекопитающих, который включает введение эффективного количества соединения по любому из вышеупомянутых пунктов от (1) до (4) упомянутому млекопитающему;

(14) способу улучшения инсулинорезистентности у млекопитающих, который включает введение эффективного количества 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты или ее соли или ее пролекарства упомянутому млекопитающему;

(15) способу повышения гипогликемической активности сенсibilизатора инсулина у млекопитающих, который включает введение эффективного количества 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты или ее соли или ее пролекарства упомянутому млекопитающему;

(16) применению соединения по любому из вышеупомянутых пунктов (1)-(4) для получения антагониста ангиотензина II;

(17) применению соединения по любому из вышеупомянутых пунктов (1)-(4) для получения средства для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения;

(18) применению 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты или ее соли или ее пролекарства для получения сенсibilизатора инсулина;

(19) применению 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты или ее соли или ее пролекарства для получения усилителя гипогликемической активности сенсibilизатора инсулина;

и тому подобное.

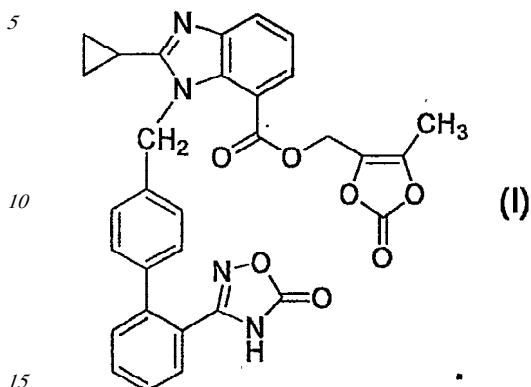
Соединение по настоящему изобретению оказывает превосходный профилактический или терапевтический эффект на заболевания системы кровообращения, такие как гипертензия и ему подобные, и метаболические заболевания, такие как диабет и ему подобные.

Краткое описание чертежей

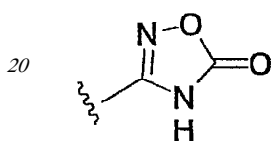
На чертеже показана порошковая рентгенограмма кристалла, полученного в Примере 3.

Наилучший вариант осуществления настоящего изобретения

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат (в дальнейшем иногда называемый соединением (I)) представлен формулой

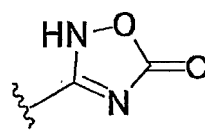
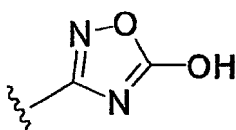
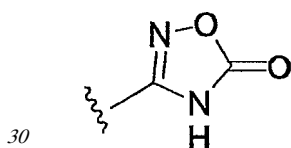


В этой формуле группа, представленная формулой



(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ильная группа) включает три таутомера (a', b' и c'), представленные формулами

25



и 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ильная группа охватывает все вышеупомянутые a', b' и c'.

35

Соль соединения (I) может быть любой, с условием, что это фармакологически приемлемая соль. В качестве таковой соли можно упомянуть соли соединения (I) с неорганическими основаниями (например, щелочными металлами, такими как натрий, калий и им подобные; щелочноземельными металлами, такими как кальций, магний и им подобные; и так далее), с органическими основаниями (например, органическими аминами, такими как трометамин[трис(гидроксиметил)метиламин], этаноламин, триметиламин, триэтиламин, трет-бутиламин, пиридин, пиколин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин и им подобные; основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, орнитин и им подобные; и так далее), аммиаком, и тому подобными.

40

45

В качестве соли соединения (I) предпочтительными являются соли соединения (I) с щелочными металлами. Из них особенно предпочтительной является калиевая соль.

Соединение (I) может быть помечено изотопом (например, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I и им подобными) и тому подобным.

50

Соединение (I) может представлять собой кристалл и может иметь форму монокристалла или форму смеси многих кристаллов. Кристаллы могут быть

получены путем кристаллизации в соответствии с известными по существу методами кристаллизации.

Соединение (I) предпочтительно является кристаллом, и особенно предпочтителен кристалл Формы А, который имеет хороший баланс стабильности и растворимости и пригоден для промышленного производства.

Соединение (I) может быть сольватом (например, гидратом и другими) и соединение (I) охватывает как сольват, так и не-сольват (например, не-гидрат и другие).

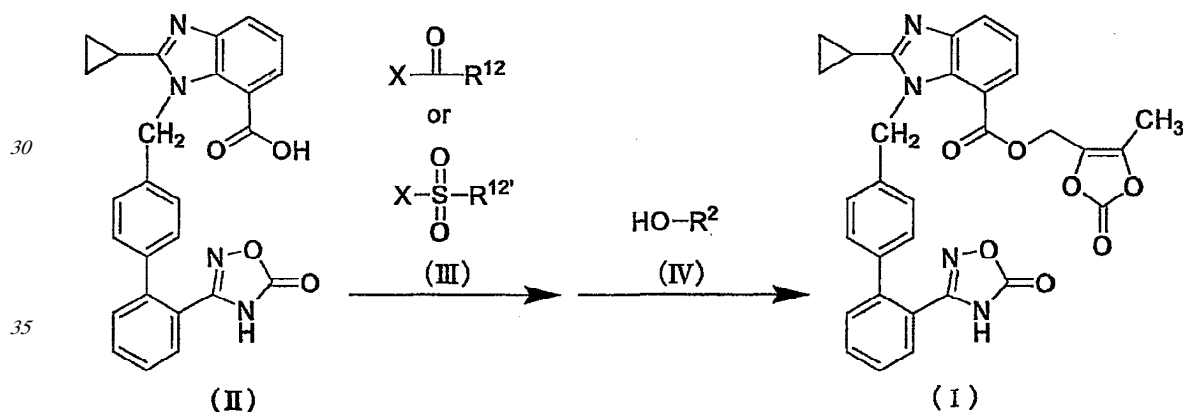
Способ получения

Соединение (I) может быть получено в соответствии, например, со способами, показанными далее, способами аналогичными им и им подобными.

Хотя выход соединения (I), полученного по следующему способу, может варьировать в зависимости от использованных условий реакции, соединение (I) может быть легко получено с высокой степенью чистоты обычными способами выделения или очистки (например, перекристаллизация, колоночная хроматография и тому подобные) из продукта, полученного такими способами.

Соединение (I) можно получить взаимодействием реакционноспособного производного (например, смешанного ангидрида, ацилгалогенида и им подобных) соединения, представленного формулой (II) (соединение А) или его соли (в дальнейшем иногда называемого соединением (II)) с соответствующим спиртом (IV) (HO-R^2) или его солью.

Способ а



в котором X представляет собой атом галогена (хлор, бром, иод и так далее), R^2 представляет собой (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метильную группу, R^{12} представляет собой алкильную группу (например, C_{1-6} алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, трет-бутил и им подобные), алкоксигруппу (например, C_{1-6} алкокси-группу, такую как метокси, этокси, изобутилокси и им подобные) или фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, C_{1-6} алкильной группой, нитро-группой и им подобными, и $\text{R}^{12'}$ представляет собой алкильную группу (например, C_{1-6} алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, трет-бутил и им подобные) или фенильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, C_{1-6} алкильной группой, нитро-группой и им подобными.

Способ а включает реакцию соединения (II) с ацилирующим агентом (III) в присутствии основания с образованием смешанного ангидрида кислоты и реакцию полученного смешанного ангидрида кислоты со спиртом (IV) (HO-R^2) в присутствии

основания для протекания этерификации.

Смешанный ангидрид кислоты получают в растворителе с использованием примерно 1-3 моль основания и примерно 1-3 моль ацилирующего агента (III), по отношению к 1 моль соединения (II). Далее для осуществления реакции добавляют спирт (IV), или после однократного фильтрования соли (соль основания с H-X), концентрирования фильтрата и разбавления остатка растворителем, спирт (IV) и основание добавляют для осуществления реакции, таким образом осуществляя этерификацию. При этерификации количество используемого спирта (IV) составляет примерно 1-3 моль относительно 1 моль соединения (II), и количество используемого основания составляет примерно 1-3 моль относительно 1 моль соединения (II).

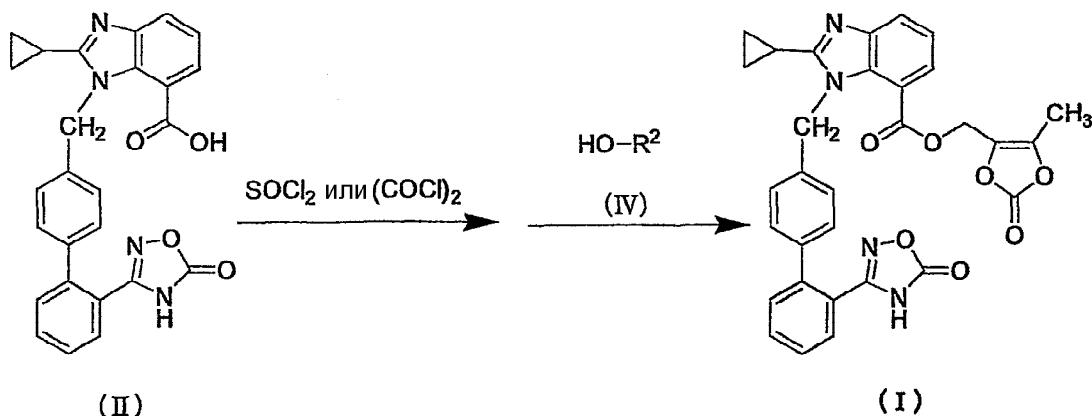
В качестве основания могут использоваться триэтиламин, диизопропилэтиламин, DBU, 4-диметиламинопиридин, гидрид натрия, трет-бутоксид калия, карбонат калия, карбонат натрия и им подобные.

В качестве ацилирующего агента (III) используют пивалоилхлорид, этилхлоркарбонат, изобутилхлоркарбонат или ацилгалогениды, такие как 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, 2,4-дихлорбензоилхлорид, 2,4,6-трибромбензоилхлорид, 2,3,6-триметил-4,5-динитробензоилхлорид и им подобные; сульфониалогениды, такие как п-толуолсульфонилхлорид, метансульфонилхлорид и им подобные, и им подобные, которые описаны в Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 52, pp.1989-1993 (1979).

В качестве растворителя обычно могут использоваться дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, ацетон, этилметилкетон, 1,4-диоксан, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид, диметилсульфоксид и им подобные.

Хотя условия реакции получения смешанного ангидрида кислоты варьируют в зависимости от комбинации используемого основания, ацилирующего агента (III) и растворителя, в целом реакция предпочтительно проводится при температуре от примерно -30°C до комнатной в течение примерно 1-10 часов. Хотя условия реакции этерификации варьируют в зависимости от комбинации полученного смешанного ангидрида кислоты и используемого растворителя, в целом реакция предпочтительно проводится при температуре примерно -30°C в течение примерно 1-10 часов.

Способ b



где R² такой же, как определено выше.

Способ b включает реакцию соединения (II) с тионилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии катализатора, такого как ДМФ и ему подобных, с образованием ацилхлорида, и реакцию ацилхлорида со спиртом (IV) (HO-R²) в присутствии основания для протекания этерификации.

Ацилхлорид получают с использованием примерно 1-3 моль тионилхлорида или

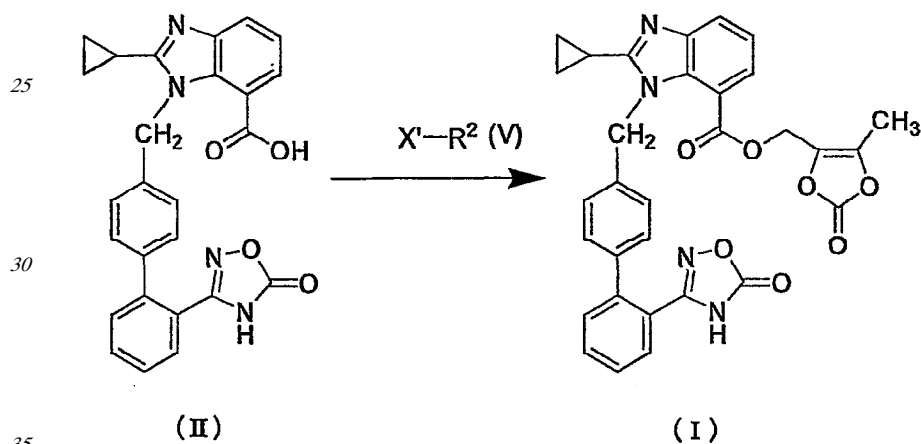
оксалилхлорида по отношению к 1 моль соединения (II) в присутствии каталитического количества ДМФ, при необходимости, в растворителе. После дальнейшей концентрации добавляют растворитель, и затем спирт (IV) и основание для осуществления реакции, таким образом осуществляя этерификацию. При этерификации количество используемого спирта (IV) составляет примерно 1-3 моль относительно 1 моль соединения (II), и количество используемого основания составляет примерно 1-3 моль относительно 1 моль соединения (II).

В качестве основания используют основания, сходные с перечисленными в Способе а и им подобные.

В качестве растворителя используют растворители, сходные с перечисленными в Способе а и им подобные.

Хотя условия реакции получения ацилхлорида варьируют в зависимости от используемого растворителя, в целом реакция предпочтительно проводится при температуре от примерно -30°C до температуры кипения растворителя в течение примерно от 10 минут до 5 часов. Хотя условия реакции этерификации варьируют в зависимости от комбинации полученного ацилхлорида и используемого растворителя, в целом реакция предпочтительно проводится при температуре от примерно -30°C до температуры кипения растворителя в течение примерно 1-10 часов.

Способ с



где X' представляет собой атом галогена (хлор, бром, иод и так далее) и R^2 такой же, как определено выше.

Способ с включает реакцию соединения (II) (когда оно представляет собой соль, предпочтительно соль щелочного металла, такого как натрий, калий и им подобных; соль щелочноземельного металла, такого как кальций, магний и им подобных; и им подобные) с алкилирующим агентом (V) ($X'-R^2$) в присутствии основания для протекания этерификации.

Этерификация проводится в растворителе с использованием примерно 1-3 моль основания и примерно 1-3 моль алкилирующего агента (V) относительно 1 моль соединения (II).

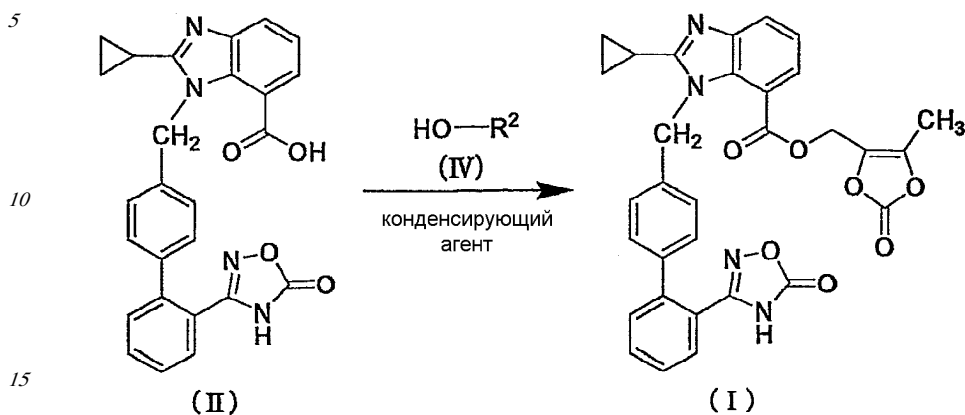
В качестве основания используются основания, сходные с перечисленными в Способе а и им подобные.

В качестве растворителя используются растворители, сходные с перечисленными в Способе а и им подобные.

Хотя условия реакции этерификации варьируют в зависимости от комбинации используемого основания, алкилирующего агента (V) и растворителя, в целом реакция

предпочтительно проводится при температуре от примерно -30°C до температуры кипения растворителя в течение примерно от 30 мин до 10 часов.

Способ d



где R^2 такой же как определено выше.

20 Способ d включает реакцию соединения (II) со спиртом (IV) (HO-R^2) в присутствии конденсирующего агента для протекания этерификации.

Этерификация проводится в растворителе с использованием примерно 1-3 моль конденсирующего агента и примерно 1-3 моль спирта (IV) относительно 1 моль соединения (II).

25 В качестве конденсирующего агента используют DCC, WSC, реагенты Мицунобу и им подобные.

В качестве растворителя используют растворители, сходные с перечисленными в Способе a и им подобные.

30 Хотя условия реакции этерификации варьируют в зависимости от комбинации используемого конденсирующего агента и растворителя, в целом реакция предпочтительно проводится при температуре от примерно -30°C до температуры кипения растворителя в течение примерно от 30 мин до 24 часов.

35 Соединение (II) может быть получено по способу, описанному в JP-A-5-271228 и ему подобным.

40 Когда соединение (I) получено в свободной форме, его можно перевести в целевую соль в соответствии с известным по существу способом или аналогичным ему способом. И наоборот, когда оно получено в виде соли, его можно перевести в свободную форму или другую целевую соль в соответствии с известным по существу способом или аналогичным ему способом.

Когда соединение (I) получают в аморфной форме, его можно закристаллизовать в соответствии с известным по существу способом кристаллизации или аналогичным ему способом.

45 Кристаллы Формы A соединения (I) могут быть получены перекристаллизацией соединения (I) из индивидуального растворителя из числа низкомолекулярных апротонных растворителей (например, ацетонитрил, ацетон и им подобные) или из смешанного растворителя с водой с получением сольватного кристалла соединения (I), и высушивания сольватного кристалла при температуре от комнатной до примерно 150°C , предпочтительно примерно от 80°C до примерно 120°C , от 5 часов до 3 дней, предпочтительно в течение 8-15 часов, при пониженном давлении.

50 Полученные таким образом соединения (I) и его соль (в дальнейшем иногда называемое соединением по настоящему изобретению) показывают низкую

токсичность и являются безопасными (другими словами, превосходящими в качестве фармацевтического средства в аспектах острой токсичности, хронической токсичности, генетической токсичности, репродуктивной токсичности, сердечной токсичности, взаимодействия с лекарствами, канцерогенности и тому подобных) и быстро превращаются в соединение А в живом организме животного, особенно млекопитающего (например, человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и так далее).

Соединение А или его соль или его пролекарство имеет инсулинсенсibiliзирующее действие.

Соль соединения А может быть любой, с условием что это фармакологически приемлемая соль, и можно упомянуть соли, сходные с приведенными примерами для соединения (I).

Пролекарством соединения А является соединение, которое превращается в соединение А вследствие реакции с ферментом, желудочной кислотой и тому подобными при физиологических условиях в организме; то есть соединение, которое превращается в соединение А посредством ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и тому подобного, и соединение, которое превращается в соединение А посредством гидролиза и тому подобного желудочной кислотой и ей подобным.

Примеры пролекарства соединения А включают соединение, где амино-группа соединения А ацилирована, алкилирована или фосфорилирована (например, соединение, где амино-группа соединения А эйкозаноилирована, аланилирована, пентиламинокарбонилирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонилирована, тетрагидрофуранилирована, пирролидинметилована, пивалоилоксиметилована или трет-бутилована и тому подобное); соединение, где гидроксигруппа соединения А ацилирована, алкилирована, фосфорилирована или борирована (например, соединение, где гидроксигруппа соединения А ацетилована, пальмитоилирована, пропаноилирована, пивалоилирована, сукцинилована, фумарилована, аланилирована или диметиламинометилкарбонилована и тому подобное); соединение, где карбоксильная группа соединения А этерифицирована или амидирована (например, соединение, где карбоксильная группа соединения А этилэтерифицирована, фенилэтерифицирована, карбоксиметилэтерифицирована, диметиламинометилэтерифицирована, пивалоилоксиметилэтерифицирована, этоксикарбонилэтилэтерифицирована, фталидилэтерифицирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилэтерифицирована, циклогексилоксикарбонилэтилэтерифицирована или метиламидирована и тому подобное) и им подобные. Эти соединения могут быть получены из соединения А в соответствии с известным по существу методом.

Пролекарство соединения А может представлять собой соединение, которое превращается в соединение А при физиологических условиях, как описано в Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

В качестве пролекарства соединения А предпочтительным является соединение, где карбоксильная группа соединения А (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилэтерифицирована (то есть соединение (I)).

Когда пролекарство соединения А содержит оптический изомер, стереоизомер, позиционный изомер или ротационный изомер, они тоже охватываются пролекарством соединения А. Например, когда пролекарство соединения А имеет

оптический изомер, выделенный из рацемического соединения, оптический изомер также входит в понятие пролекарство соединения А. Эти изомеры можно получить как индивидуальный продукт в соответствии с известным по сути синтетическим способом и способом разделения (например, концентрирование, экстракция, колоночная хроматография, перекристаллизация и им подобные).

Пролекарство соединения А может представлять собой кристалл и может иметь форму монокристалла или форму смеси множества кристаллов. Кристаллы можно получить кристаллизацией в соответствии с известным по сути способом.

Поскольку соединение А нормализует внутриклеточный механизм трансдукции инсулинового сигнала, который главным образом вызывает инсулинорезистентность, таким образом уменьшает инсулинорезистентность и усиливает действие инсулина, и оказывает действие, улучшающее толерантность к глюкозе. Поэтому соединение А, его соль или его пролекарство, содержащее соединение по настоящему изобретению, могут использоваться для млекопитающих (например, человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и так далее) в качестве улучшающего средства или как средство для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью. В качестве таких заболеваний можно упомянуть, например, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе; диабеты, такие как инсулин-независимый диабет, диабет II типа, диабет II типа, связанный с инсулинорезистентностью, диабет II типа, связанный с нарушением толерантности к глюкозе и так далее; различные осложнения, такие как гиперинсулинемия, гипертензия, связанная с инсулинорезистентностью, гипертензия, связанная с нарушением толерантности к глюкозе, гипертензия, связанная с диабетом (например, диабетом II типа и так далее), гипертензия, связанная с гиперинсулинемией, инсулинорезистентность, проявляющаяся в ассоциации с гипертензией, нарушение толерантности к глюкозе, проявляющееся в ассоциации с гипертензией, диабет проявляющийся в ассоциации с гипертензией, гиперинсулинемия, проявляющаяся в ассоциации с гипертензией, диабетические осложнения [например, микроангиопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая катаракта, заболевание больших сосудов, остеопения, диабетическая гиперосмотическая кома, инфекционные заболевания (например, респираторное инфекционное заболевание, инфекционное заболевание мочевыводящих путей, пищеварительное инфекционное заболевание, инфекционное заболевание мягких тканей кожи, инфекционное заболевание нижних конечностей и другие), диабетическая гангрена, сухость рта, пониженный слух, диабетическое церебрально-васкулярное расстройство, периферическое диабетическое расстройство, диабетическая гипертензия и им подобные], диабетическое истощение и ему подобное; и им подобные. Соединение А, его соль или его пролекарство также могут использоваться для лечения пациентов с повышенным нормальным кровяным давлением, у которых развивается диабет.

Поскольку соединение А имеет сильную антагонистическую активность в отношении ангиотензина II, соединение по настоящему изобретению пригодно в качестве средства профилактики или лечения заболеваний (или заболеваний, чье начало стимулируется), проявляющихся сжатием или ростом кровеносных сосудов или расстройствами органов, которые экспрессируются через рецептор ангиотензина II или присутствия ангиотензина II, или фактор, индуцируемый присутствием ангиотензина II, у млекопитающих (например, человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и других).

В качестве таких болезней могут быть указаны, например, гипертензия, отклонения циркадного ритма кровяного давления, сердечные болезни (например, сердечная гипертрофия, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, включая застойную сердечную недостаточность, нарушенная вазодилатация, сердечная миопатия, стенокардия, миокардит, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, инфаркт и другие), церебрально-васкулярные расстройства (например, асимптоматическое церебрально-васкулярное расстройство, переходная ишемия головного мозга, апоплексия, церебрально-васкулярное слабоумие, гипертензивная энцефалопатия, инфаркт головного мозга и другие), отек мозга, нарушение мозгового кровообращения, рецидив и осложнение церебрально-васкулярных расстройств (например, невротического симптома, психического симптома, субъективного симптома, нарушения повседневной активности и так далее), нарушение периферической ишемической циркуляции, ишемия миокарда, венозная недостаточность, прогрессирование сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, почечные болезни (например, нефрит, гломерулонефрит, гломерулосклероз, почечная недостаточность, тромбическая васкулопатия, осложнение диализа, дисфункция органа, включая нефропатию вследствие лучевого поражения и так далее), артериосклероз, включая атеросклероз (например, аневризму, коронарный артериосклероз, артериосклероз мозга, периферический артериосклероз и так далее), сосудистая гипертрофия, сосудистая гипертрофия или удаление и нарушения органов после хирургического вмешательства (например, подкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, стентирование, коронарная ангиоскопия, внутрисосудистая ультразвуковая терапия, тромболитическая терапия Даунса и так далее), отмирание сосудов и рестеноз после перенесенной операции, полицитемия, гипертензия, расстройства органов и васкулярная гипертрофия после трансплантации, отторжение после трансплантации, глазные заболевания (например, глаукома, повышенное внутриглазное давление и так далее), тромбоз, множественное нарушение органов, дисфункция эндотелия, гипертензивный звон в ушах, другие сердечно-сосудистые заболевания (например, тромбоз глубоких вен, обструктивное нарушение периферической циркуляции, облитерирующий артериосклероз, обструктивный тромбоангиит, ишемическое нарушение кровообращения головного мозга, болезнь Рейно, болезнь Бергера и другие), метаболические расстройства и/или нарушения питания (например, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гиперкалемия, гипернатриемия и другие), заболевания вследствие нервной дегенерации (например, болезнь Альцгеймера, синдром Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз, СПИД-энцефалопатия и другие), расстройство центральной нервной системы (например, кровоизлияние в мозг, церебральный инфаркт, их последствия и осложнения, травма головы, травма спинного мозга, отек мозга, сенсорный сбой, функциональное сенсорное расстройство, нарушения автономной нервной системы, сбой работы автономной нервной системы, рассеянный склероз и другие), слабоумие, дефекты памяти, расстройство сознания, амнезия, симптом тревоги, симптом неподвижности, некомфортное ментальное состояние, психопатии (например, депрессия, эпилепсия, алкоголизм и другие), воспалительные заболевания (например, артрит, такой как ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный миелит, периостит и так далее; воспаление после операции и раны; ремиссия опухоли; фарингит; цистит; пневмония; атопический дерматит; воспалительные кишечные болезни, такие как болезнь Крона, язвенный колит и другие; менингит; воспалительное заболевание глаз; воспалительное

легочное заболевание, такое как пневмония, легочный силикоз, легочный саркоидоз, туберкулез легких и другие), аллергические заболевания (например, аллергический ринит, конъюнктивит, желудочно-кишечная аллергия, сенная лихорадка, анафилаксия и другие), хроническое обструктивное легочное заболевание, интерстициальная пневмония, пневмония, вызываемая pneumocytis carinni, коллагеновые болезни (например, системный рак кожи, склеродерма, полиартерит и другие), болезни печени (например, гепатит, включая хронический гепатит, цирроз печени и другие), портальная гипертензия, расстройства пищеварительной системы (например, гастрит, язва желудка, рак желудка, расстройство желудка после операции, диспепсия, язва пищевода, панкреатит, полип толстого кишечника, желчнокаменная болезнь, геморроидальное заболевание, разрывы изгибов пищевода и желудка и так далее), заболевания крови и/или миелопоэтические заболевания (например, эритроцитоз, сосудистая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, рассеянная миелопатия и другие), заболевания костей (например, перелом, повторный перелом, остеопороз, размягчение костей, болезнь Пэджета, склерозирующий миелит, ревматоидный артрит, остеоартрит колена и дисфункции соединительной ткани и другие, вызванные подобными им болезнями, и так далее), солидная опухоль, опухоли (например, злокачественная меланома, злокачественная лимфома, рак пищеварительных органов (например, желудка, кишечника и так далее) и другие), рак и истощение вследствие рака, метастазы рака, эндокринопатия (например, болезнь Аддисона, синдром Кушинга, феохромоцитомы, первичный альдостеронизм и другие), болезнь Крейцфельда-Якоба, болезни мочеиспускательных органов и/или мужские генитальные заболевания (например, цистит, гипертрофия простаты, рак простаты, половые инфекционные заболевания и другие), женские нарушения (например, климактерическое расстройство, токсикоз при беременности, эндометриоз, миома матки, заболевание яичников, заболевание груди, половые инфекционные заболевания и другие), заболевание вследствие факторов окружающей среды и профессиональной деятельности (например, опасность лучевой болезни, опасность поражения ультрафиолетовым, инфракрасным или лазерным лучом, высотная болезнь и другие), респираторные заболевания (например, синдром простуды, пневмония, астма, легочная гипертензия, легочный тромбоз и эмболия легких, и так далее), инфекционные заболевания (например, вирусные инфекционные заболевания цитомегаловирусом, вирус инфлюэнцы, вирус герпеса и другие, риккетсиоз, бактериальные вирусные заболевания и другие), токсемии (например, сепсис, септический шок, эндотоксический шок, Грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока и другие), отоларингологические заболевания (например, синдром Меньера, звон в ушах, дисгевзия, головокружение, потеря равновесия, дисфагия и другие), заболевания кожи (например, келоид, гемангиома, псориаз и другие), интрадиалитическая гипертензия, астенический бульбарный паралич, системные заболевания, такие как синдром хронической усталости.

Поскольку соединение по настоящему изобретению может сохранять постоянное гипотензивное действие и днем, и ночью, возможно уменьшение дозы и частоты применения по сравнению с введением вещества А. К тому же, оно может эффективно подавлять у пациентов с гипертензией особенно проблематичный скачок кровяного давления до и после подъема давления.

Кроме того, посредством продолжительного подавления действия ангиотензина II соединение по настоящему изобретению благотворно влияет на нарушение или

аномалию или подавляет их развитие в биофункциональном и физиологическом действии, которое вызывает возрастные нарушения и различные болезни, связанные со старением и тому подобным, что, в свою очередь, ведет к первичной и вторичной профилактике вызываемых ими заболеваний или клинических состояний или подавлению их прогрессирования. В качестве нарушения или аномалии в биофункциональном и физиологическом действии, можно упомянуть, например, нарушение или аномалию в способности автоматически контролировать церебральное кровообращение и/или почечное кровообращение, нарушение кровообращения (например, периферического, церебрального, микроциркуляции и так далее), нарушение гемато-энцефалического барьера, восприимчивость к соли, аномальное состояние системы коагуляции и фибринолиза, аномальное состояние крови и клеточных компонентов крови (например, усиление агрегационной активности тромбоцитов, деформативность эритроцитов, повышение адгезивности лейкоцитов, повышение вязкости крови и так далее), усиление выработки и действия фактора роста и цитокинов (например, PDGF, VEGF, FGF, интерлейкин, TNF- α , MCP-1 и так далее), усиление проницаемости и инфильтрации клеток воспалительного очага, усиление выработки свободных радикалов, усиление липостеатоза, нарушение функции эндотелия, дисфункция эндотелия, клетки и органа, отек, изменение морфогенеза клеток гладких мышц и так далее (морфогенез к типу пролиферации и так далее), усиление выработки и действия вазоактивного вещества и индукторов тромбоза (например, эндотелин, тромбоксан A₂ и другие), аномальное сжатие кровеносных сосудов и так далее, нарушения метаболизма (например, нарушения уровня липидов в сыворотке крови, дисгликемия и так далее), аномальный рост клеток и так далее, ангиогенез (включая аномальный васкулогенез при аномальной ретикулярной формации при адвентиции атеросклероза) и им подобные. Из перечисленных, настоящее изобретение может использоваться как средство для первичной и вторичной профилактики или лечения нарушений в органах, связанных с различными заболеваниями (например, церебрально-васкулярные нарушения и связанные с ними нарушения органов, нарушения органов вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения органов вследствие диабета, нарушения органов вследствие вмешательства и так далее). В частности, поскольку соединение А имеет протеинурия-ингибирующее действие, соединение по настоящему изобретению может использоваться как средство защиты почек. Поэтому соединение по настоящему изобретению может преимущественно использоваться, когда у пациентов с инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью к глюкозе, диабетом или гиперинсулинемией одновременно развиваются вышеупомянутые заболевания или клинические состояния.

Поскольку соединение А ингибирует рост массы тела, соединение по настоящему изобретению может использоваться как ингибитор роста массы тела для млекопитающих. Целевые млекопитающие могут представлять собой любых млекопитающих, роста массы тела которых нужно избежать. Млекопитающие могут иметь генетический риск роста массы тела или могут страдать от заболеваний, связанных с образом жизни, таких как диабет, гипертензия и/или гиперлипидемия и другие. Рост массы тела может быть вызван избыточным питанием или диетой с несоблюдением баланса питательных веществ, или может быть производным комбинированного лекарственного средства, например инсулиновых сенсбилизаторов, имеющих PPAR γ -агонистическое действие, таких как троглитазон, розиглитазон, энглитазон, циглитазон, пиоглитазон и другие, и им подобные. К тому

же, рост массы тела может предвещать ожирение или может наблюдаться рост массы тела у пациентов, страдающих ожирением. В данном контексте, ожирение означает, что ВМІ (индекс массы тела; масса тела (кг)/[рост (м)]²) составляет по меньшей мере двадцать пять для японцев (критерий Японского Общества Изучения Ожирения), или по меньшей мере тридцать для жителей западных стран (критерий ВОЗ).

Японское Диабетическое Общество выпустило отчет по новому критерию диабета в 1999.

В соответствии с этим отчетом диабет - это состояние, когда уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) не менее 126 мг/дл, 2-часовое значение (концентрация глюкозы в венозной плазме) в 75 г тесте пероральной толерантности к глюкозе (75 g OGTT) не менее 200 мг/дл, или случайный уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы в венозной плазме) не менее 200 мг/дл.

Кроме того, состояние, которое не подпадает под вышеупомянутый диабет и которое не является «состоянием, когда уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) менее 110 мг/дл или 2-часовое значение (концентрация глюкозы в венозной плазме) в 75 г тесте пероральной толерантности к глюкозе (75 g OGTT) менее 140 мг/дл» (нормальный тип), называется «пограничным типом».

В дополнение, касаясь диагностических критериев диабета, новые диагностические критерии были доложены ADA (Американская Диабетическая Ассоциация) в 1997 и ВОЗ в 1998.

В соответствии с этими докладами диабет - это состояние, когда уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) не менее 126 мг/дл, 2-часовое значение (концентрация глюкозы в венозной плазме) в 75 г тесте пероральной толерантности к глюкозе (75 g OGTT) не менее 200 мг/дл.

В дополнение в соответствии с вышеупомянутыми докладами нарушение толерантности к глюкозе - это состояние, когда уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) менее 126 мг/дл, 2-часовое значение (концентрация глюкозы в венозной плазме) в 75 г тесте пероральной толерантности к глюкозе (75 g OGTT) не менее 140 мг/дл и менее 200 мг/дл. Более того, в соответствии с докладом ADA состояние, когда уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) не менее 110 мг/дл и 126 мг/дл, называется IFG (нарушенная глюкоза натощак). С другой стороны, в соответствии с докладом ВОЗ из состояний IFG (нарушенная глюкоза натощак), состояние когда 2-часовое значение (концентрация глюкозы в венозной плазме) в 75 г тесте пероральной толерантности к глюкозе (75 g OGTT) менее 140 мг/дл, называется IFG (нарушенная гликемия натощак).

Соединение по настоящему изобретению может использоваться как улучшающее средство или средство для профилактики или лечения диабета, пограничного типа, нарушения толерантности к глюкозе, IFG (нарушенная глюкоза натощак) или IFG (нарушенная гликемия натощак) как определено вышеупомянутыми новыми диагностическими критериями. Кроме того, соединение по настоящему изобретению может также использоваться как терапевтическое средство против гипертензии пациентов с гипертензией, показывающих уровень не ниже, чем вышеупомянутые диагностические критерии (например, уровень глюкозы в крови натощак 126 мг/дл). Более того, соединение по настоящему изобретению может также использоваться для предотвращения прогрессирования пограничного типа, нарушения толерантности к глюкозе, IFG (нарушенная глюкоза натощак) или IFG (нарушенная гликемия натощак) в диабет.

Соединение по настоящему изобретению пригодно в качестве средства для

подавления или улучшения сердечной депрессии, прогрессирования перерождения сердца и обострения симптомов, или как средство для подавления падения уровня выживаемости пациентов с сердечными заболеваниями (например, сердечная гипертрофия, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, включая застойную сердечную недостаточность, нарушенная вазодилатация, сердечная миопатия, стенокардия, миокардит, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, инфаркт и другие) в комплексе с диабетом. Соединение по настоящему изобретению эффективно для предотвращения начала сердечных заболеваний (например, сердечная гипертрофия, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, включая застойную сердечную недостаточность, нарушенная вазодилатация, сердечная миопатия, стенокардия, миокардит, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, инфаркт и другие) и церебрально-васкулярных расстройств (например, асимптоматическое церебрально-васкулярное расстройство, переходная ишемия головного мозга, апоплексия, церебрально-васкулярное слабоумие, гипертензивная энцефалопатия, инфаркт головного мозга и так далее) у пациентов с диабетом.

Соединение по настоящему изобретению пригодно в качестве средства для профилактики или лечения метаболического синдрома. Поскольку пациенты с метаболическим синдромом имеют чрезвычайно высокий процент сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами, страдающими единичными заболеваниями, связанными с образом жизни, профилактика или лечение метаболического синдрома очень важны для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии диагностики метаболического синдрома объявлены ВОЗ в 1999 году и NCEP в 2001 году. В соответствии с критерием ВОЗ метаболический синдром диагностируется у пациентов, страдающих по меньшей мере двумя заболеваниями из числа брюшного ожирения, дислипидемии (высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови или низкий уровень HDL холестерина), гипертензии в дополнение к гиперинсулинемии или глюкозе в крови натощак (Всемирная Ассоциация Здравоохранения: Определение, Диагностика и Классификация сахарного Диабета, Женева, 1999). В соответствии с критерием Группы Экспертов по Лечению Взрослых III Национальной Образовательной Программы по Холестерину, который является индикатором для работы по ишемическим заболеваниям сердца в Америке, метаболический синдром диагностируется у пациентов, страдающих по меньшей мере тремя заболеваниями из числа брюшного ожирения, высокого уровня триглицеридов в сыворотке крови, низкого уровня HDL холестерина, гипертензии и глюкозы в крови натощак (Национальная Образовательная Программа по Холестерину: Резюме Третьего Отчета Группы Экспертов Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP) по Обнаружению, Оценке и Лечению у Взрослых Высокого Уровня Холестерина в Крови (Группа Экспертов по Лечению Взрослых III) The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

Соединение по настоящему изобретению может применяться для лечения высокого кровяного давления у пациентов с метаболическим синдромом.

Поскольку соединение А оказывает противовоспалительное действие, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве противовоспалительного средства для профилактики или лечения воспалительных заболеваний. Примеры воспалительных заболеваний включают воспалительные заболевания, возникающие вследствие различных заболеваний, таких как артрит

(ревматоидный полиартрит, остеоартрит, ревматоидный миелит, подагрический артрит, синовит), астма, аллергические заболевания, артериосклероз, включая атеросклероз (аневризма, склероз коронарных сосудов, черепно-мозговой артериосклероз, периферический артериосклероз и так далее), заболевание 5 пищеварительного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), диабетическое осложнение (диабетическое нервное расстройство, диабетическая дисфункция сосудов), атопический дерматит, хроническое обструктивное легочное заболевание, системная 10 красная волчанка, висцеральное воспаление (почек, печени), аутоиммунная гемолитическая анемия, псориаз, заболевания вследствие нервной дегенерации (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз, СПИД энцефалопатия), расстройство центральной нервной системы (например, церебрально-вазкулярное расстройство, такое как кровоизлияние в мозг и инфаркт 15 головного мозга, травма головы, повреждение спинного мозга, отек мозга, рассеянный склероз), менингит, стенокардия, инфаркт, порок сердца, гипертрофия или закупоривание сосудов и дисфункция органов после оперативного вмешательства (чрезкожная коронарная пластика, внедрение эндопротеза сосуда, коронарная 20 эндоскопия, внутрисосудистая ультразвуковая эхография, интракоронарный тромбоз и другие), вазкулярная реокклюзия или рестеноз после перенесенной операции, функциональное расстройство эндотелия, другие расстройства кровообращения (перемежающаяся хромота, обструктивное расстройство периферического кровообращения, обструктивный артериосклероз, обструктивный 25 тромбозный ангиит, ишемическое расстройство мозгового кровообращения, болезнь Лейнера, болезнь Баргера), офтальмологические воспаления, легочные воспалительные заболевания (например, хроническая пневмония, силикоз, легочный саркоидоз, туберкулез легких), эндометрит, токсемия (например, сепсис, септический шок, эндотоксиновый шок, Грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока), 30 истощение (например, истощение вследствие инфекции, раковое истощение, истощение вследствие синдрома приобретенного иммунодефицита), рак, болезнь Аддисона, болезнь Кройцфельда-Якоба, вирусная инфекция (например, инфекция вируса, такого как цитомегаловирус, вирус гриппа, герпеса и так далее), синдром диссеминированной 35 внутрисосудистой коагуляции.

Также, поскольку соединение А обладает анальгетическим действием, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве анальгетического средства для предотвращения или устранения боли. Примеры болевых расстройств 40 включают острую боль вследствие воспаления, боль, вызванную хроническим воспалением, боль, вызванную острым воспалением, послеоперационную боль (боль от разрезов, глубокая боль, боль в органах, хроническая послеоперационная боль и другие), мышечную боль (боль в мышцах, вызванная хроническим болевым расстройством, плечевой ригидностью и другие), артралгию, зубную боль, артралгию 45 челюсти, головную боль (мигрень, кататоническая головная боль, головная боль, вызванная лихорадочным состоянием, головная боль, вызванная гипертонией), боль в органах (сердечная боль, боль при стенокардии, брюшная боль, почечная боль, мочеточниковая боль, боль в мочевом пузыре), боль в области малого таза (боли в межменструальный период, дисменорея, боль при родовых схватках), невралгию 50 (дисковая грыжа, боль в нервном корешке, невралгия вследствие опоясывающего лишая, тройничная невралгия), раковую боль, атрофию симпатических рефлексов, комплексный локальный болевой синдром и тому подобное.

Соединение по настоящему изобретению эффективно при быстром и направленном облегчении различных видов боли, таких как нервная боль, раковая боль, боль воспалительного характера, а также демонстрирует особенно сильный анальгетический эффект при лечении пациентов и патологий со снижением болевого порога.

Соединение по настоящему изобретению особенно эффективно в качестве анальгетического средства при вызванной хроническим воспалением боли, или вызванной гипертензией боли, или в качестве средства профилактики или лечения воспалений или боли, вызванных (1) атеросклерозом, включая атеросклероз, (2) гипертрофией сосудов, закупориванием или дисфункцией органов после операции, (3) реокклюзией, рестенозом или функциональным расстройством эндотелия после операции, (4) перемежающейся хромотой, (5) окклюзивным нарушением периферического кровообращения, (6) окклюзионным атеросклерозом.

Соединение по настоящему изобретению может использоваться как безопасное фармацевтическое средство для млекопитающих (например, человека, обезьяны, кошки, домашней свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и тому подобных) в форме соединения как такового или фармацевтической композиции после смешения с фармакологически приемлемым носителем в соответствии с известным по сути методом.

В данном контексте, в качестве фармакологически приемлемого носителя могут использоваться различные органические и неорганические вещества, обычно применяемые как материалы для препаратов. Например, можно упомянуть эксципиент, лубрикант, связующее вещество и дезинтегрант для твердых препаратов; растворитель, вещества повышающие растворимость, суспендирующие агенты, изотонирующие агенты и буферы для жидких препаратов; и тому подобные. При необходимости могут также использоваться добавки к препаратам, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель и тому подобные.

Предпочтительные примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу, гуммиарабик, пуллулан, светлый кремниевый ангидрид, синтетический алюмосиликат, магниевый алюмометасиликат и им подобные.

Предпочтительные примеры лубриканта включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный силикагель и им подобные.

Предпочтительные примеры связующего вещества включают прежелатинизированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и им подобные.

Предпочтительные примеры дезинтегранта включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальция карбоксиметилцеллюлозу, натрия кроскармелозу, натрия карбоксиметил крахмал, светлый кремниевый ангидрид, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и тому подобные.

Предпочтительные примеры растворителя включают воду для инъекций, физиологический раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло, хлопковое масло и им подобные.

Предпочтительные примеры вещества повышающего растворимость включают полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, ацетат натрия и им подобные.

Предпочтительные примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, натрия лаурилсульфат, лауриламинопропионат, лецитин, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, глицерина моностеарат и так далее; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и так далее; полисорбаты, полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло и тому подобное.

Предпочтительные примеры изотонирующего агента включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкозу и им подобные.

Предпочтительные примеры буфера включают такие буферы как фосфатный, ацетатный, карбонатный, цитратный и так далее, и им подобные.

Предпочтительные примеры консерванта включают п-оксибензоат, хлоробутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и им подобные.

Предпочтительные примеры антиоксиданта включают сульфит, аскорбат и им подобные.

Предпочтительные примеры красителя включают водорастворимые пищевые красители на основе каменноугольной смолы (например, пищевые краски, такие как Пищевая Красная Номер 2 и 3, Пищевая Желтая Номер 4 и 5, Пищевая Синяя Номер 1 и 2, и так далее), водонерастворимые красные красители (например, алюминиевые соли вышеупомянутых водорастворимых пищевых красителей на основе каменноугольной смолы и так далее), природные красители (например, β-каротин, хлорофилл, красный оксид железа и так далее) и им подобные.

Предпочтительные примеры подсластителя включают натриевый сахарин, двукалийевый глицирризинат, аспартам, стевия и им подобные.

Дозированная форма фармацевтической композиции включает, например, оральные средства, такие как таблетки, капсулы (включая мягкие капсулы и микрокапсулы), гранулы, порошки, сироп, эмульсия, суспензия, препараты замедленного высвобождения и им подобные, каждый из которых может безопасно вводиться орально.

Фармацевтическая композиция может быть получена обычными способами из области фармацевтического производства, такими как описанные в Японской Фармакопее методы и им подобные. Специфические способы получения таких препаратов в дальнейшем описаны детально.

Например, таблетка производится добавлением, например, эксципиента (например, лактозы, сукрозы, крахмала, D-маннита и так далее), дезинтегранта (например, кальция карбоксиметилцеллюлозы и так далее), связующего вещества (например, прежелатинизированного крахмала, гуммиарабика, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона и так далее), лубриканта (например, талька, стеарата магния, полиэтиленгликоля 6000 и так далее) и им подобных к активному компоненту, компрессионной формовкой и, при необходимости, применением покрытия по известному в сущности методу с использованием известной в сущности основы для покрытия для целей достижения

маскировки вкуса, растворения в кишечнике и замедленного высвобождения.

Капсула может изготавливаться как твердая капсула, наполненная порошком или гранулированным фармацевтическим средством, или как мягкая капсула, наполненная жидкостью или суспендированной жидкостью. Твердую капсулу получают посредством смешения и/или гранулирования активного компонента с, например, эксципиентом (например, лактоза, сукроза, крахмал, кристаллическая целлюлоза, D-маннит и им подобные), дезинтегрантом (низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, кальцийкармеллоза, кукурузный крахмал, натрийкроскармеллоза и им подобные), связующим веществом (гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и им подобные), лубрикантом (стеарат магния и ему подобные) и им подобными, и заполнением смесью или гранулами капсулы, сформованной из ранее упомянутого желатина, гидроксипропилметилцеллюлозы и им подобных. Мягкую капсулу получают посредством растворения или суспендирования активного компонента в основе (масло соевых бобов, хлопковое масло, триглицериды среднецепочечных жирных кислот, пчелиный воск и им подобные) и запаивания приготовленного раствора или суспензии в лист желатина с использованием, например, роторной машины для заполнения и ей подобных.

Когда соединение по настоящему изобретению представляет собой соль, и предпочтительно избегать контакта солевой формы соединения по настоящему изобретению с водой, соединение по настоящему изобретению предпочтительно смешивают с эксципиентом и тому подобным в сухих условиях с получением твердой капсулы.

Содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 99,9 вес.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 50 вес.%, по отношению к весу всего препарата.

Доза соединения по настоящему изобретению определяется с учетом возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, способа введения, скорости выведения из организма, комбинации с другими лекарствами, степени заболевания, от которого лечится пациент, и других факторов.

Хотя доза варьирует в зависимости от излечиваемого заболевания, состояния, субъекта применения, способа введения и тому подобного, для орального введения в качестве терапевтического средства при эссенциальной гипертензии у взрослых, дневная доза введения предпочтительно составляет 0,1-100 мг в единой дозе или в 2 или 3 порции.

Кроме того, поскольку соединение по настоящему изобретению весьма безопасно, оно может применяться в течение длительного времени.

Соединение по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с фармацевтическими средствами, такими как терапевтическое средство против диабета, терапевтическое средство против диабетических осложнений, противогиперлипидемическое средство, противоартериосклеротическое средство, противогипертензивное средство, средство от ожирения, диуретик, средство против подагры, противотромбозное средство, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, терапевтическое средство против остеопороза, средство от слабоумия, средство для исправления эректильной дисфункции, терапевтическое средство против непроизвольного мочеиспускания/частого мочеиспускания и им подобных (в дальнейшем кратко

обозначается как комбинируемое лекарственное средство). В таких случаях, время введения соединения по настоящему изобретению и время введения комбинируемого лекарственного средства не ограничивается, до тех пор пока соединение по настоящему изобретению и комбинируемое лекарственное средство объединены. В качестве способов такого применения можно упомянуть, например, (1) введение одного препарата, полученного одновременным изготовлением готовой формы соединения по настоящему изобретению совместно с комбинируемым лекарственным средством, (2) одновременное введение одним и тем же способом двух препаратов, полученных раздельным изготовлением готовых форм соединения по настоящему изобретению и комбинируемого лекарственного средства, (3) разнесенное во времени введение одним и тем же способом двух видов препаратов, полученных раздельным изготовлением готовых форм соединения по настоящему изобретению и комбинируемого лекарственного средства, (4) одновременное введение разными способами двух видов препаратов, полученных раздельным изготовлением готовых форм соединения по настоящему изобретению и комбинируемого лекарственного средства, (5) разнесенное во времени введение различными способами двух видов препаратов, полученных раздельным изготовлением готовых форм соединения по настоящему изобретению и комбинируемого лекарственного средства, таким образом что сначала вводится соединение по настоящему изобретению и затем комбинируемое с ним лекарственное средство, либо введение происходит в обратном порядке.

Соответствующая доза комбинируемого лекарственного средства может быть определена на основе клинически применяемых доз. Подходящее соотношение в смеси соединения по настоящему изобретению и комбинируемого с ним лекарственного средства можно подобрать в соответствии с субъектом введения, путем введения, заболеванием, которое лечат, состоянием, комбинацией и другими факторами. Например, в случаях, когда субъектом введения является человек, комбинируемое лекарственное средство может применяться в количестве от 0,01 до 100 весовых частей на 1 весовую часть соединения по настоящему изобретению.

В качестве терапевтического средства против диабета можно упомянуть, например, инсулиновые препараты (например, препараты инсулина животных, экстрагированные из поджелудочной железы коров или свиней; препараты инсулина человека, синтезированные методом генной инженерии с использованием *E. coli* или дрожжей, и им подобные), другие сенсбилизаторы инсулина (например, гидрохлорид пиоглитазона, троглитазон, розиглитазон, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614 и другие), ингибиторы α -глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза, миглитол, эмиглитат и другие), бигуаниды (например, фенформин, метформин, буформин и другие), усилители секреции инсулина [например, сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол и другие), репаглинид, сенаглинид, натеглинид, митиглинид или гидрат его кальциевой соли, GLP-1 и другие], агонисты амирина (например, прамлинтид и другие), ингибиторы фосфотирозинфосфатазы (например, ванадиевая кислота и другие), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 и другие), β 3 агонисты (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и другие), ингибиторы глюконеогенеза (например, ингибитор гликоген фосфорилазы, ингибитор глюкоза-6-фосфатазы, антагонист глюкагона и так далее), ингибиторы SGLT (натрий-глюкозного котранспортера) (например, T-1095 и другие) и им подобные.

В качестве терапевтического средства против диабетических осложнений можно упомянуть, например, ингибиторы альдозоредуктазы (например, толрестат, эралрестат, зенарестат, зополрестат, миналрестат, фидарестат, SNK-860, СТ-112 и другие), нейротрофические факторы (например, NGF, NT-3, BDNF и другие),
5 ингибиторы РКС (например, LY-333531 и другие), ингибиторы AGE (например, ALT946, пимагедин, пиратоксатин, N-фенацилтиазолиум бромид (ALT766), EXO-226 и другие), поглотители активного кислорода (например, липоевая кислота и другие), церебральные сосудорасширяющие средства (например, тиоприд, мексилетин и другие)
10 и им подобные.

В качестве антигиперлипидемических средств можно упомянуть, например, статиновые соединения, которые являются ингибиторами синтеза холестерина (например, церивастатин, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, итавастатин или их соли (например, натриевые соли и так далее) и
15 другие), ингибиторы скваленсинтетазы (например, ТАК-475 и другие), фибратные соединения, оказывающие понижающий эффект на уровень триглицеридов (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат и другие), EPA, DHA и им подобные.

В качестве анти-артериосклеротических средств можно упомянуть, например, ингибитор ацил-Коэнзим А-холестеринацилтрансферазы (АСАТ) (например, мелинамид, CS-505 и другие), средство для регрессии богатых липидами бляшек (например, соединения, описанные в WO 02/06264, WO 03/059900 и другие) и им
20 подобные.

В качестве антигипертензивных средств можно упомянуть, например, ингибиторы ангиотензинконвертирующих ферментов (например, каптоприл, еналаприл, делаприл и другие), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартан цилексетил, кандесартан, лосартан, лосартан калия, эпросартан, валсартан, термисартан, ирбесартан, тазосартан, олмесартан, олмесартан медоксомил и другие), кальциевые
25 антагонисты (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин и другие), β -блокаторы (например, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, пиндолол и другие) и им подобные.

В качестве средств против ожирения можно упомянуть, например, средство против ожирения центрального действия (например, дексфенфлурамин, фенфлурамин, фентермин, сибутрамин, амфепрамон, дексамфетамин, мазиндол, фенилпропаноламин, клобензорекс и другие), ингибиторы панкреатиновой липазы (например, орлистат и другие), $\beta 3$ агонист (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и другие), анорексические пептиды
35 (например, лептин, CNTF (цилиарный нейротропный фактор) и другие), агонисты холецистокинина (например, линтитрипт, FPL-15849 и другие) и им подобные.

В качестве диуретиков можно упомянуть, например, производные ксантина (например, теобромин и салицилат натрия, теобромин и салицилат кальция и другие), препараты тиазида (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлоротиазид, гидрофлуметазид, бензилгидрохлоротиазид, пенфлутиазид, политиазид, метиклотиазид и другие), анти-альдостероновые препараты (например, спиронолактон, триамтерен и другие), ингибиторы угольной ангидразы (например, ацетазоламид и другие), хлорбензолсульфонамидные препараты (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и другие), азосемид, изосорбид, этакриновая
45 кислота, пиретанид, буметанид, фуросемид и им подобные.

В качестве средств против подагры можно упомянуть, например, аллопуринол, пробенецид, колхицин, бензбромарон, фебуксотат, цитрат и им подобные.

В качестве противотромботических средств можно упомянуть, например, антикоагулянты [например, натриевый гепарин, калиевый гепарин, калиевый варфарин (варфарин), ингибитор активированного фактора X свертывания крови (например, соединения, описанные в WO 2004/048363 и другие)], тромболитические средства [например, tPA, урокиназа], антитромбоцитарное средство [например, аспирин, сульфинпиразон (антуран), дипиридамол (персантин), тиклопидин (паналдин), цилостазол (плетал), GPIIb/IIIa антагонист (ReoPro), клопидогрел и другие], и им подобные.

В качестве противовоспалительных средств можно упомянуть, например, нестероидные противовоспалительные средства, такие как ацетаминофен, феназетин, этензамид, сульпирин, антипирин, мигренин, аспирин, мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, натрия диклофенак, натрия локсопрофен, фенилбутазон, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, оксапрозин, флурбипрофен, фенбуфен, пранопрофен, флоктафенин, эпризол, тиарамид гидрохлорид, залтопрофен, габексат мезилат, камостат мезилат, улинастатин, колхицин, пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон, аллопуринол, натрий золото тиомалат, натрия гиалуронат, натрия салицилат, морфин гидрохлорид, салициловая кислота, атропин, скополоамин, морфин, петидин, леворфанол, кетопрофен, напроксен, оксиморфон и их соли и другие, и им подобные.

В качестве химиотерапевтических средств можно упомянуть, например, алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид и другие), метаболические антагонисты (например, метотрексат, 5-фторурацил и другие), противораковые антибиотики (например, митомицин, адриамицин и другие), полученные из растений противораковые средства (например, винкристин, виндесин, таксол и другие), цисплатин, карбоплатин, этопозид и им подобные. Из них предпочтительными являются фуртулон, неофуртулон и другие, которые представляют собой производные 5-фторурацила.

В качестве иммунотерапевтических средств можно упомянуть, например, компоненты микроорганизмов или бактерий (например, производные мирамилдипептида, пицибанил и другие), полисахариды с иммуностимулирующим действием (например, лентинан, шизофиллан, крестин и другие), полученные методами генной инженерии цитокины (например, интерферон, интерлейкин (IL) и другие), колоние-стимулирующий фактор (например, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, эритропоетин и другие) и им подобные, с предпочтением к IL-1, IL-2, IL-12 и им подобным.

В качестве терапевтических средств против остеопороза можно упомянуть, например, альфакальцидол, кальцитриол, элалтонин, кальцитонин лосося, эстриол, иприфлавон, памидронат дикальций, алендронат натрия гидрат, инкадронат динатрий и им подобные.

В качестве средств против слабоумия можно упомянуть, например, такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и им подобные.

В качестве средств для исправления эректильной дисфункции можно упомянуть, например, апоморфин, силденафил цитрат и им подобные.

В качестве средств против непроизвольного мочеиспускания/частого мочеиспускания можно упомянуть, например, флавоксат гидрохлорид, оксибутинин гидрохлорид, пропиверин гидрохлорид и им подобные.

Более того, фармацевтические средства, которые имеют положительный эффект при истощении, подтвержденный на животных моделях и в клинических ситуациях, и

которые включают ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин и другие) [Cancer Research, Vol. 49, pp. 5935-5939, 1989], производные прогестерона (например, мегэстрол ацетат) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, pp. 213-225, 1994], глюкокортикоид (например, дексаметазон и другие), метоклопрамидные фармацевтические средства, тетрагидроканнабинольное фармацевтическое средство (те же самые публикации, что указаны выше), средства для улучшения метаболизма жиров (например, эйкозапентаеновая кислота и другие) [British Journal of Cancer, Vol. 68, pp. 314-318, 1993], гормон роста, IGF-1 и антитела против TNF- α , LIF, IL-6 и онкостатина М, которые вызывают истощение, и им подобные также могут использоваться в комбинации с фармацевтическим средством по настоящему изобретению.

Комбинируемое лекарственное средство предпочтительно включает диуретик, инсулиновый препарат, сенсibilизатор инсулина, ингибитор α -глюкозидазы, бигуанидное средство, инсулин-секреторное средство (предпочтительно сульфанилмочевинное средство) и им подобные. Особенно предпочтительны диуретик, такой как гидрохлоротиазид и ему подобные, и сенсibilизатор инсулина, такой как пиоглитазон гидрохлорид и ему подобные.

Вышеупомянутое комбинированное лекарственное средство может представлять собой комбинацию двух или более их видов в подходящих пропорциях.

Поскольку соединение А усиливает гипогликемическую активность других сенсibilизаторов инсулина, комбинированное применение соединения А, его соли или его пролекарства (особенно соединения по настоящему изобретению) и других сенсibilизаторов инсулина (предпочтительно пиоглитазон гидрохлорид) заметно усиливает профилактический и/или терапевтический эффект по отношению к заболеваниям, в которые вовлечена инсулинорезистентность, таким как диабет II типа и ему подобные.

Примеры

Настоящее изобретение детально разъяснено ссылками на последующие Примеры, Примеры Препаратов и Экспериментальные Примеры. Однако эти Примеры служат только практическими вариантами осуществления и не ограничивают настоящее изобретение. Настоящее изобретение может быть модифицировано до тех пор, пока не переступается его очерченный объем.

Элюирование при колоночной хроматографии в Примерах проводили под контролем методом ТСХ (тонкослойной хроматографии). При контроле методом ТСХ в качестве ТСХ пластинок использовали 60F₂₅₄ (производство Merck), в качестве проявляющего растворителя использовался элюирующий растворитель от колоночной хроматографии, а для детектирования использовался УФ-детектор. Kieselgel 60 (70-230 mesh) или Kieselgel 60 (230-400 mesh) производства Merck использовался в качестве силикагеля для колоночной хроматографии. Chromatorex (NH) (100-200 mesh) производства FUJI SILSIA CHEMICAL LTD использовался в качестве основного силикагеля. ЯМР-спектры регистрировали на приборе Bruker AVANCE 300 (300 МГц) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего или внешнего стандарта, химические сдвиги выражены в единицах δ и константы спин-спинового взаимодействия выражены в Гц. Дифракция рентгеновских лучей на порошке кристаллов исследовалась на приборе RINT2100 Ultima+/PC [CuK α rays ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$)] производства Rigaku Corporation. Символы в Примерах имеют следующие значения:

с: синглет

д: дублет

т: триплет

кв: квартет

дд: дублет дублетов

м: мультиплет

5 J: константа спин-спинового взаимодействия

ТГФ: тетрагидрофуран

ДМФА: N,N-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

10 ДБУ: 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен

ДМАП: 4-диметиламинопиридин

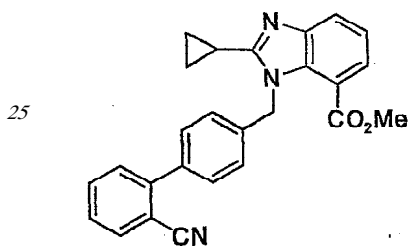
JP1: Раствор 1 для теста на дезинтеграцию по Японской Фармакопее
(Четырнадцатое издание)

15 JP2: Раствор 2 для теста на дезинтеграцию по Японской Фармакопее
(Четырнадцатое издание)

GCDC/JP2: Раствор 2 для теста на дезинтеграцию по Японской Фармакопее
(Четырнадцатое издание), содержащий гликохенодеоксихолиевую кислоту

Справочный Пример 1

20 Метил 1-[(2'-цианобифенил-4-ил)метил]-2-циклопропил-1H-бензимидазол-7-
карбоксилат



30 Метил 3-амино-2-{[(2'-цианобифенил-4-ил)метил]амино}бензоат (42 г) растворяли в
этилацетате (420 мл) и добавляли триэтиламин (19,7 мл).

Циклопропанкарбонилхлорид (12,2 мл) добавляли по каплям при 0°C и перемешивали
смесь в течение 6 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом.

35 Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором
гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над
сульфатом магния и упаривали. Остаток растворяли в этаноле (380 мл), затем
добавляли концентрированную соляную кислоту (42 мл) и перемешивали смесь в

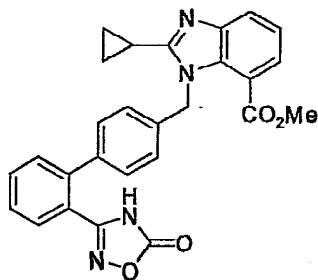
40 течение 5 ч при 80°C. Добавляли водный раствор гидроксида натрия для
нейтрализации смеси и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой
последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия
и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и
упаривали. Полученные кристаллы промывали диизопропиловым эфиром и получали
45 указанное в заголовке соединение (46,2 г, 96%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,05-1,14 (м, 2 H), 1,22-1,30 (м, 2 H), 1,93-2,05 (м, 1
H), 3,73 (с, 3 H), 5,97 (с, 2 H), 7,06 (д, J=8,48 Гц, 2 H), 7,19-7,29 (м, 1 H), 7,38-7,50 (м, 4 H),
7,57-7,69 (м, 2 H), 7,72-7,78 (м, 1 H), 7,89 (дд, J=7,91, 1,13 Гц, 1 H).

Справочный Пример 2

50 Метил 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-
ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилат

5



10

Гидрохлорид гидроксилamina (78,8 г) растворяли в ДМСО (500 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (114 г) и перемешивали смесь 50 мин при 50°C. Добавляли соединение (46,2 г), полученное в Справочном Примере 1 и перемешивали смесь при 80°C в течение 12 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом.

15

Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток растворяли в ТГФ (436 мл), добавляли карбонилдиимидазол (19,3 г) и ДБУ (11,9 мл) и перемешивали смесь 30 мин. Добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле и получали указанное в заголовке вещество (44,0 г, 83%).

20

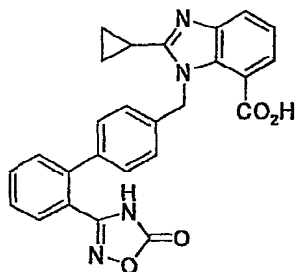
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,99-1,12 (м, 4 Н), 2,20-2,32 (м, 1 Н), 3,67 (с, 3 Н), 5,86 (с, 2 Н), 6,96 (д, J=8,10 Гц, 2 Н), 7,18-7,29 (м, 3 Н), 7,44-7,59 (м, 3 Н), 7,62-7,71 (м, 2 Н), 7,79 (д, J=7,91 Гц, 1 Н), 12,39 (с, 1 Н).

25

Справочный Пример 3

2-Циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

30



35

Полученное в Справочном Примере 2 вещество (31,8 г) растворяли в 0,4н водном растворе гидроксида натрия (673 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Добавляли по каплям 1н соляную кислоту (270 мл) и собирали выпавшие кристаллы фильтрованием, получив указанное в заголовке вещество (30,8 г, 97%).

40

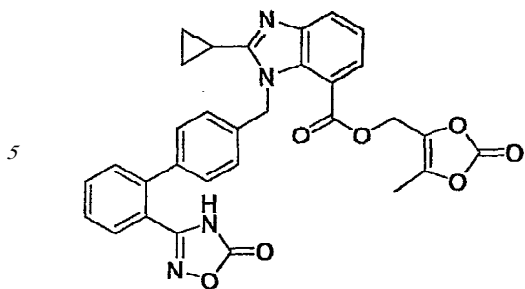
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,95-1,08 (м, 4 Н), 2,17-2,30 (м, 1 Н), 6,03 (с, 2 Н), 6,99 (д, J=8,29 Гц, 2 Н), 7,19-7,26 (м, 3 Н), 7,43-7,70 (м, 5 Н), 7,76 (дд, J=7,91, 1,13 Гц, 1 Н).

45

Пример 1

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат

50



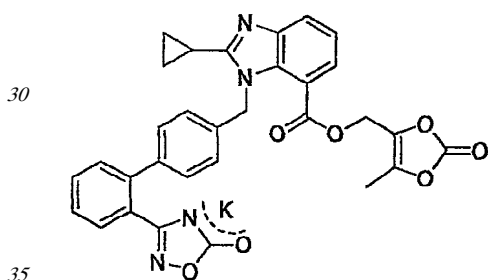
10
 15
 20
 Полученное в Справочном Примере 3 вещество (4,20 г) растворяли в ТГФ (42 мл), добавляли триэтиламин (1,42 мл) и 2,4,6-трихлорбензоилхлорид (1,52 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 12 ч. Нерастворенные вещества удаляли фильтрованием и упаривали фильтрат. Остаток растворяли в дихлорметане (42 мл),

добавляли медоксомиловый спирт (1,45 г) и ДМАП (1,36 г) и перемешивали смесь 12 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, промывали последовательно 1 н. соляной кислотой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали с получением указанного в заголовке вещества (3,08 г, 59%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,97-1,10 (м, 4 H), 2,14 (с, 3 H), 2,18-2,31 (м, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 5,89 (с, 2 H), 6,96 (д, J=8,29 Гц, 2 H), 7,18-7,31 (м, 3 H), 7,44-7,71 (м, 5 H), 7,82 (дд, J=8,01, 1,04 Гц, 1 H), 12,38 (с, 1 H).

Пример 2

25
 Калия 3-{4'-[(2-циклопропил-7-{[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси] карбонил]-1H-бензимидазол-1-ил)метил]бифенил-2-ил}-1,2,4-оксадиазол-5-ат



Полученное в Примере 1 вещество (1,00 г) растворяли в ацетоне (20 мл), добавляли 2-этилгексаноат калия (0,323 г) и перемешивали полученную смесь 4 часа 30 минут. Выпавшие кристаллы отделяли фильтрованием, получая указанное в заголовке

40
 45
 вещество (0,581 г, 54%).
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,08 (д, 4 H, J=6,2 Гц), 2,15 (с, 3 H), 2,25-2,34 (м, 1 H), 5,09 (с, 2 H), 5,84 (с, 2 H), 6,82 (д, 2 H, J=8,3 Гц), 7,18-7,28 (м, 4 H), 7,29-7,42 (м, 2 H), 7,45-7,50 (м, 1 H), 7,53 (дд, 1 H, J=7,5, 1,1 Гц), 7,80 (дд, 1 H, J=7,9, 1,1 Гц).

Пример 3

Кристалл (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилата

Полученное в Примере 1 вещество перекристаллизовали из ацетонитрила, получая сольватный кристалл, содержащий ацетонитрил. Его высушивали в течение ночи при 100°C при пониженном давлении с получением кристалла Формы А, который устойчив при нагревании и практичен. Полученный кристалл имел рентгенограмму на порошке, приведенную на Фиг.1, и приблизительно следующие дифракционные углы:

		Таблица 1
		Относительная интенсивность
		Дифракционный угол (2 θ)
		34
	5,08	62
	10,10	38
5	11,52	38
	11,62	50
	14,76	41
	15,56	59
	15,68	100
10	17,10	76
	17,20	46
	19,74	59
	21,00	60
	21,18	63
	21,30	51
15	23,50	41
	23,82	50
	23,94	63
	24,12	44
	24,20	43
20	25,02	60
	25,44	42
	25,76	51
	25,86	

Пример 4

Кристалл (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата 2-Циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновую кислоту (1 кг) растворяли в N,N-диметилацетамиде (10 л) и добавляли 4-гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он (345 г). После охлаждения до температуры не более 10°C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (463 г), 4-диметиламинопиридин (54 г) и карбонат калия (397 г), и перемешивали смесь при температуре не выше 20°C примерно 3 ч. Добавляли 0,5 н. соляную кислоту для доведения рН до 4, и добавляли воду (10 л) для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отделяли фильтрованием при пониженном давлении и промывали последовательно N,N-диметилацетамидом (2 л) и 70%-водным ацетоном (2 л). Выделенные кристаллы суспендировали в 14%-водном ацетоне (6 л) и суспензию превращали в раствор нагреванием до 50°C. Добавляли активированный уголь (30 г) и перемешивали смесь 10 мин. Активированный уголь удаляли фильтрованием и промывали 14%-водным ацетоном (1 л). Фильтрат охлаждали до примерно 25°C для выпадения кристаллов и перемешивали смесь при той же температуре 1 ч. Добавляли воду (13 л) и перемешивали смесь 1 ч. Смесь охлаждали до температуры не более 10°C и перемешивали еще 1 ч. Выпавшие кристаллы отделяли и промывали 70%-водным ацетоном (6 л), получив сольватный кристалл, содержащий ацетон. Кристалл высушивали при 90°C при пониженном давлении, получая кристалл Формы А (903 г, выход 80%).

Пример 5

Кристалл (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата 2-Циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновую кислоту (15,00 кг) растворяли в N,N-

диметилацетамиде (150 л) и добавляли 4-гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он (5,18 кг). После охлаждения до температуры не более 10°C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (6,95 кг), 4-диметиламинопиридин (0,81 кг) и карбонат калия (5,96 кг) и перемешивали смесь при температуре не выше 20°C примерно 3 ч.

5 Добавляли 0,5н соляную кислоту для доведения рН до 4 и добавляли воду (150 л) для кристаллизации. Выпавшие кристаллы сольвата отделяли фильтрованием при пониженном давлении и промывали последовательно N,N-диметилацетамидом (30 л) и 70%-водным ацетоном (30 л). Выделенные кристаллы суспендировали в 40%-водном

10 ацетоне (225 л) и суспензию превращали в раствор нагреванием до 50°C. Раствор очищали фильтрованием и промывали 50%-водным ацетоном (30 л). Фильтрат охлаждали до примерно 25°C для выпадения кристаллов и перемешивали смесь при той же температуре 1 ч. Добавляли воду (45 л) и перемешивали смесь 1 ч. Смесь

15 охлаждали до температуры не более 10°C и перемешивали еще 1 ч. Выпавшие кристаллы отделяли и промывали 50%-водным ацетоном (30 л), получая сольватный кристалл, содержащий ацетон. Кристалл высушивали при 95°C при пониженном давлении, получая кристалл Формы А (15,73 кг, выход 84%).

Примеры готовой формы препаратов

20 Когда соединение по настоящему изобретению предназначается для использования в качестве терапевтического средства против заболеваний системы кровообращения, таких как гипертензия, заболевания сердца, удара, нефрита и им подобных, может использоваться, например, следующая готовая форма препарата.

25 В следующей готовой форме в качестве компонентов, отличных от активного компонента, могут использоваться таковые, перечисленные в Японской Фармакопее, квази лекарства по Японской Фармакопее или стандартные добавки к фармацевтическим продуктам, и им подобные.

1. Таблетка

30 (1) Соединение, полученное в Примере 4	10 мг
(2) Лактоза	35 мг
(3) Кукурузный крахмал	150 мг
(4) Микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
(5) Стеарат магния	5 мг

1 таблетка 230 мг

35 (1), (2), (3), 2/3 от (4) и 1/2 от (5) смешивают и гранулируют. Туда же добавляют оставшееся количество (4) и (5) и смесь прессуют с получением таблеток.

2. Капсула

40 (1) Соединение, полученное в Примере 2	10 мг
(2) Лактоза	69,5 мг
(3) Светлый кремниевый ангидрид	0,2 мг
(4) Стеарат магния	0,3 мг

1 капсула 80 мг

45 (1), (2), (3) и (4) смешивали в сухом виде и помещали в НРМС капсулу (Номер 1).

3. Таблетка

50 Соединение (I) (17,24 г), маннит (3342 г) и микрокристаллическую целлюлозу (663 г) смешивали до однородной массы в гранулятор-сушилке в псевдооживленном слое, смесь гранулировали в сушилителе распылением водного раствора гидроксипропилцеллюлозы (132,6 г) и высушивали там же. Полученные гранулы дробили металлическими ситами с диаметром отверстий 1,5 мм с помощью мельницы, получая порошок заданного размера. К порошку заданного размера (3788 г)

добавляли натрийкроскармеллозу (Ac-Di-Sol) (201,5 г) и стеарат магния (40,3 г) и перемешивали их, получая гранулы для таблетирования. Гранулы таблетировали таблетирующим аппаратом с пробойником диаметром 7 мм, получая плоские таблетки весом 130 мг на таблетку. Раствор гидроксипропилметилцеллюлозы 2910, полученный диспергированием оксида титана и желтого оксида железа и растворением полиэтиленгликоля 8000, распыляли на полученные плоские таблетки в аппарате для нанесения пленочного покрытия, получая примерно 25000 покрытых пленкой таблеток, имеющих теоретический состав, приведенный в Таблице 2, который содержит 0,5 мг соединения (I) на таблетку.

Таблица 2	
Состав	Добавленное количество (мг)
Соединение (I)	0,5
Маннит	98,3
Микрокристаллическая целлюлоза	19,5
Гидроксипропилцеллюлоза	3,9
Натрийкроскармеллоза	6,5
Стеарат магния	1,3
Плоская таблетка	130
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	3,735
Полиэтиленгликоль 8000	0,75
Оксид титана	0,5
Желтый оксид железа	0,015
Всего	135

4. Таблетка

Соединение (I) (172,4 г), маннит (3187 г) и микрокристаллическую целлюлозу (663 г) смешивали до однородной массы в гранулятор-сушилке в псевдооживленном слое, смесь гранулировали в сушилителе распылением водного раствора гидроксипропилцеллюлозы (132,6 г) и высушивали там же. Полученные гранулы дробили металлическими ситами с диаметром отверстий 1,5 мм с помощью мельницы, получая порошок заданного размера. К порошку заданного размера (3788 г) добавляли натрийкроскармеллозу (Ac-Di-Sol) (201,5 г) и стеарат магния (40,3 г) и перемешивали их, получая гранулы для таблетирования. Гранулы таблетировали таблетирующим аппаратом с пробойником диаметром 7 мм, получая плоские таблетки весом 130 мг на таблетку. Раствор гидроксипропилметилцеллюлозы 2910, полученный диспергированием оксида титана и желтого оксида железа и растворением полиэтиленгликоля 8000, распыляли на полученные плоские таблетки в аппарате для нанесения пленочного покрытия, получая примерно 25000 покрытых пленкой таблеток, имеющих теоретический состав, приведенный в Таблице 3, который содержит 5 мг соединения (I) на таблетку.

Таблица 3	
Состав	Добавленное количество (мг)
Соединение (I)	5
Маннит	93,8
Микрокристаллическая целлюлоза	19,5
Гидроксипропилцеллюлоза	3,9
Натрийкроскармеллоза	6,5
Стеарат магния	1,3
Плоская таблетка	130
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	3,735
Полиэтиленгликоль 8000	0,75

Оксид титана	0,5
Желтый оксид железа	0,015
Всего	135

5. Таблетка

5 Соединение (I) (689,7 г), маннит (2670 г) и микрокристаллическую целлюлозу (663 г) смешивали до однородной массы в гранулятор-сушилке в псевдооживленном слое, смесь гранулировали в сушильнике распылением водного раствора гидроксипропилцеллюлозы (132,6 г) и высушивали там же. Полученные гранулы
10 дробили металлическими ситами с диаметром отверстий 1,5 мм с помощью мельницы, получая порошок заданного размера. К порошку заданного размера (3788 г) добавляли натрийкроскармеллозу (Ac-Di-Sol) (201,5 г) и стеарат магния (40,3 г) и перемешивали их, получая гранулы для таблетирования. Гранулы таблетировали
15 таблетующим аппаратом с пробойником диаметром 7 мм, получая плоские таблетки весом 130 мг на таблетку. Раствор гидроксипропилметилцеллюлозы 2910, полученный диспергированием оксида титана и желтого оксида железа и растворением полиэтиленгликоля 8000, распыляли на полученные плоские таблетки в аппарате для нанесения пленочного покрытия, получая примерно 25000 покрытых
20 пленкой таблеток, имеющих теоретический состав, приведенный в Таблице 4, который содержит 20 мг соединения (I) на таблетку.

		Таблица 4
Состав	Добавленное количество (мг)	
25 Соединение (I)	20	
Маннит	78,8	
Микрокристаллическая целлюлоза	19,5	
Гидроксипропилцеллюлоза	3,9	
Натрийкроскармеллоза	6,5	
30 Стеарат магния	1,3	
Плоская таблетка	130	
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	3,735	
Полиэтиленгликоль 8000	0,75	
Оксид титана	0,5	
Желтый оксид железа	0,015	
35 Всего	135	

6. Таблетка

40 Соединение (I) (3,4 г), лактозу (311,4 г) и кукурузный крахмал (88,4 г) смешивали до однородной массы в гранулятор-сушилке в псевдооживленном слое, смесь гранулировали в сушильнике распылением водного раствора гидроксипропилцеллюлозы (13,26 г) и высушивали там же. Полученные гранулы дробили металлическими ситами с диаметром отверстий 1,5 мм с помощью мельницы, получая порошок заданного размера. К порошку заданного размера (306,3 г)
45 добавляли натрийкроскармеллозу (Ac-Di-Sol) (16,25 г) и стеарат магния (2,5 г) и перемешивали их, получая гранулы для таблетирования. Гранулы таблетировали таблетующим аппаратом с пробойником диаметром 7 мм, получая плоские таблетки весом 130 мг на таблетку. Раствор гидроксипропилметилцеллюлозы 2910, полученный диспергированием оксида титана и желтого оксида железа и
50 растворением полиэтиленгликоля 8000, распыляли на полученные плоские таблетки в аппарате для нанесения пленочного покрытия, получая примерно 900 покрытых пленкой таблеток, имеющих теоретический состав, приведенный в Таблице 5, который

содержит 1 мг соединения (I) на таблетку.

		Таблица 5
Состав		Добавленное количество (мг)
5	Соединение (I)	1
	Лактоза	91,6
	Кукурузный крахмал	26
	Гидроксипропилцеллюлоза	3,9
	Натрийкроскармеллоза	6,5
	Стеарат магния	1
10	Плоская таблетка	130
	Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910	3,735
	Полиэтиленгликоль 8000	0,75
	Оксид титана	0,5
	Желтый оксид железа	0,015
15	Всего	135

Экспериментальный Пример 1

Ингибирующий эффект соединения по настоящему изобретению на ангиотензин II (АП)-индуцированное вазопрессорное действие у крыс.

20 Мужские особи SD крыс 11-недельного возраста (JCL: SD, CLEA Japan, Inc.) анестезировали фенобарбиталом (50 мг/кг, внутривенно), изолировали бедренную артерию и бедренную вену, и вставляли полиэтиленовую трубку, наполненную физиологическим раствором, содержащим гепарин (200 ед/мл). Катетер закрепляли подкожно на задней поверхности шеи. После восстановительного периода 25 крыс подвергали тесту.

Артериальный катетер соединяли с датчиком давления (2238, NEC San-ei Instruments) и сигналы выводили на самописец (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) через усилитель кровяного давления. После того как вазопрессорное действие АП (100 нг/кг, 30 внутривенно) стабилизировалось, вводили тестовое соединение в эквивалентной дозе по отношению к соединению А. Через 24 ч вводили АП, измеряли увеличение кровяного давления и вычисляли степень ингибирования по отношению к значению до введения лекарственного средства. Все компоненты были суспендированы в 0,5% 35 метилцеллюлозе и вводились орально в объеме 2 мл/кг.

Результаты представлены в виде среднее \pm SEM (стандартная ошибка среднего) (Таблица 6). Значимость между группой введения соединения (I) и группой введения другого соединения определяли по тесту Стьюдента (**: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$).

		Таблица 6
		Степень подавления через 24 ч после введения
40	Соединение (I) [0,12 мг/кг, перорально (n=5)]	20,2 \pm 3,2%
	Соединение А [0,10 мг/кг, перорально (n=5)]	-6,0 \pm 3,5% **
45	Соединение В [0,10 мг/кг, перорально (n=5)]	2,6 \pm 4,8% *

Как ясно следует из результатов, соединение по настоящему изобретению демонстрирует замедленное и сильное фармакологическое действие при оральном введении.

Экспериментальный Пример 2

50 Усиливающий эффект соединения по настоящему изобретению на чувствительность к инсулину у крыс.

Использовались спонтанно гипертензивные крысы мужского пола 24-недельного

возраста (SLC: SHR/Izm, Japan SLC, Inc.). Измеряли вес тела, систолическое кровяное давление, уровень глюкозы в крови натощак, уровень инсулина в плазме и уровень триглицеридов в плазме, и крыс делили на: группу, которой вводили растворитель (0,5% раствор метилцеллюлозы), и группу, которой вводили соединение (I) (0,12, 0,37 и 1,23 мг/кг), используя их как индексы. Соединение (I) суспендировали в 0,5% растворе метилцеллюлозы и вводили орально в объеме 2 мл/кг в течение 2 недель.

Чувствительность к инсулину определяли с использованием метода клэмп глюкозы. Точнее, после голодания в течение ночи крыс анестезировали фенобарбиталом натрия (инъекция Нембутала, Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd., 50 мг/кг внутривенно), и катетеры (SP45, Natume Seisakusho Co., Ltd.) для взятия образцов крови, введения инсулина (Novolin R/100, Novo Nordisk Pharma Co., Ltd.) и введения глюкозы (Otsuka Glucose Injection 50%, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) были каждый помещены в правую сонную артерию, левую бедренную вену и правую бедренную вену. После однократной внутривенной инъекции 25 мЕд/кг инсулина, высокое содержание инсулина поддерживалось введением с помощью инфузионного насоса (KDS100, KDS) при скорости введения 4 мЕд/кг/мин. Кроме того, внутривенно вводили глюкозу в количестве, необходимом для поддержания нормального уровня глюкозы в крови, с помощью другого инфузионного насоса (KDS100, KDS). Внутривенное введение глюкозы начинали через 10 мин после начала введения инсулина, и скорость введения глюкозы изменялась после измерений глюкозы в крови, которые проводили каждые 5 минут. Уровень глюкозы в крови быстро определяли с помощью простого аппарата для определения глюкозы в крови (ACCU-CHEK Comfort, Roche diagnostics). Глюкозу вводили в течение 90 мин, среднее значение скорости введения глюкозы для 40 мин (от 50 мин до 90 мин после начала введения) было измерено и использовано как индекс (значение M) чувствительности к инсулину.

Результаты представлены в виде среднее \pm SEM (стандартная ошибка среднего) (Таблица 7). Для сравнения группы, которой вводили растворитель, и группы, которой вводили соединение (I), использовался тест Вильямса (*: $p < 0,025$).

	Значение M
Группа, которой вводили растворитель (n=11)	6,7 \pm 0,7
Соединение (I) [0,12 мг/кг, перорально (n=12)]	8,2 \pm 0,8
Соединение (I) [0,37 мг/кг, перорально (n=12)]	9,0 \pm 0,6 *
Соединение (I) [1,23 мг/кг, перорально (n=11)]	9,8 \pm 0,8 *

Как ясно следует из результатов, соединение по настоящему изобретению демонстрирует сильное усиливающее действие на чувствительность к инсулину при оральном введении.

Экспериментальный Пример 3

Определение растворимости и мембранной проницаемости тестом проницаемости на искусственной мембране (Параллельное Исследование Проницаемости искусственной Мембраны; ПАМПА)

(1) Растворимость

Примерно 2 мг образцов суспендировали в 2 мл JP1, JP2 и 20 ммоль/л GCDC/JP2. Суспензию уравнивали при 37°C в течение 2 ч и фильтровали. Концентрацию в растворах определяли ВЭЖХ при следующих условиях.

Условия ВЭЖХ

Детектор:	УФ 254 нм	
Колонка:	CAPCELLPAK C18 MG 75×4,6 мм	
Подвижная Фаза А:	0,05 моль/л аммоний-форматный буфер (рН 3) /MeCN = 9:1	
5 Подвижная Фаза В:	0,05 моль/л аммоний-форматный буфер (рН 3) /MeCN = 1:9	
Градиентная Программа:	0→10 мин	0→100% В)
	10→15 мин	100% В)
	15,1→20 мин	0% В)
Температура Колонки:	40°C	
Скорость Потока:	1 мл/мин	
10 Объем Инъекции:	10 мкл	

(2) Мембранная проницаемость

Проницаемость на искусственной мембране определяли методом РАМРА при
следующих условиях.

15 Липидная мембрана:	тип GIT (pION)
Длина волны измерения:	250-400 нм
Инкубационный период:	3 ч
Температура инкубации:	25°C
Донор:	буфер, содержащий 10% ДМСО
20 рН:	3 точки при 7,4, 6,0, 5,5
концентрация соединения:	50 мкмоль/л

Результаты растворимости и проницаемости соединения X (Кристаллы Формы А
соединения (I)), соединения А и соединения В приведены в Таблице 8.

Номер теста	растворимость (мкг/мл)			РАМРА (нм/с)		
	JP1	JP2	GCDC/JP2	рН 7,4	рН 6,2	рН 5,5
Соединение X	27	8,3	52	95	190	210
Соединение А	130	470	680	0	6,3	130
30 Соединение В	160	2,8	27	89	200	460

По сравнению с соединением X, соединение А было растворимо, но менее
проницаемо, а соединение В было проницаемо, но менее растворимо. Соединение А
предположительно имеет низкую оральную абсорбцию вследствие низкой
35 проницаемости. Соединение В тоже предположительно имеет низкую оральную
абсорбцию вследствие скорости-лимитирующей низкой растворимости.

Поэтому соединение X, как ожидалось, достигает более высокую оральную
абсорбцию по сравнению с соединением А и соединением В.

Промышленная Применимость

40 Соединение по настоящему изобретению пригодно в качестве лекарственного
средства для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения, таких
как гипертензия и ей подобные и метаболических заболеваний, таких как диабет и ему
подобные, и им подобных.

45 Настоящее изобретение основывается на патентных заявках №№ 2005-099788 и 2005-
198014, поданных в Японии, содержание которых включено посредством ссылки.

Формула изобретения

- 50 1. (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{[2'-(5-оксо-4,5-
дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат.
2. Соль (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{[2'-(5-оксо-4,5-
дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата.

3. Калиевая соль (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилата.

4. Сольват (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилата.

5. Кристалл соединения по любому из пп.1-4.

6. Способ получения (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилата или его соли, который включает взаимодействие реакционноспособного производного 2-циклопропил-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил}метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты, или ее соли, с 4-гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-оном или его солью.

7. Фармацевтическое средство, обладающее ангиотензина II антагонистической активностью, которое содержит соединение по любому из пп.1-4.

8. Фармацевтическое средство по п.7, которое является средством для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения.

9. Сенсibiliзатор инсулина, содержащий соединение по любому из пп.1-4.

10. Усилитель гипогликемической активности сенсibiliзатора инсулина, который содержит соединение по любому из пп.1-4.

11. Способ антагонизации ангиотензина II у млекопитающих, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 указанному млекопитающему.

12. Способ предотвращения или лечения заболеваний системы кровообращения у млекопитающих, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 указанному млекопитающему.

13. Способ улучшения инсулинорезистентности у млекопитающих, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 указанному млекопитающему.

14. Способ повышения гипогликемической активности сенсibiliзатора инсулина у млекопитающих, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 указанному млекопитающему.

15. Применение соединения по любому из пп.1-4 для получения антагониста ангиотензина II.

16. Применение соединения по любому из пп.1-4 для получения средства для профилактики или лечения заболеваний системы кровообращения.

17. Применение соединения по любому из пп.1-4 для получения сенсibiliзатора инсулина.

18. Применение соединения по любому из пп.1-4 для получения усилителя гипогликемической активности сенсibiliзатора инсулина.

