



(51) МПК
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009115498/04, 23.02.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.02.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 25.02.2004 JP 2004-048928
 07.01.2005 US 11/031,057

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
 из которой данная заявка выделена:
 2006133898 23.02.2005

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2010 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 20.12.2013 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: EP 050423 A2, 30.12.1992. WO 03047573
 A1, 12.06.2003. RU 2117668 C1, 20.08.1998. RU
 2144030 C1, 10.01.2000. UA 58542 C2,
 15.08.2003.

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25,
 стр. 3, ООО "Юридическая фирма
 "Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

КУРОИТА Таканобу (JP),
 САКАМОТО Хироки (JP),
 ОДЗИМА Маами (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
 КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

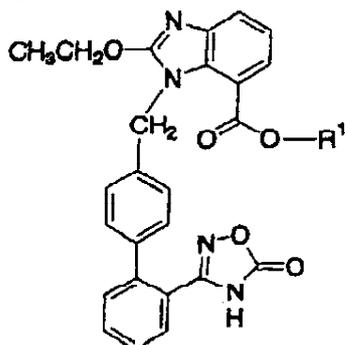
RU 2 501 798 C2

RU 2 501 798 C2

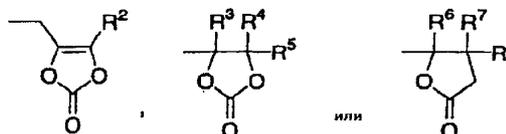
(54) ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
 лекарственному средству для
 антагонистического воздействия на
 ангиотензин II, содержащему соединение
 формулы (I)



в которой R¹ представляет собой группу
 формулы



в которой R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸,
 каждый, независимо представляет собой атом
 водорода или C₁₋₆алкил или его соль, которое
 предназначено для профилактики или лечения
 нарушений кровообращения, таких как
 гипертония и т.п., и нарушений обмена
 веществ, таких как диабет и заболеваний,
 вызванных резистентностью к инсулину.
 Изобретение относится к лекарственному
 средству, дополнительно включающему

антагонист кальция и диуретик. Также изобретение относится к применению указанных лекарственных средств для лечения упомянутых заболеваний, а также к способам

лечения и предотвращения указанных заболеваний и нарушений. 10 н. и 7 з.п. ф-лы, 2 табл., 9 пр.

RU 2501798 C2

RU 2501798 C2

EFFECT: high efficiency of using said 17 cl, 2 tbl, 9 ex
compounds.

R U 2 5 0 1 7 9 8 C 2

R U 2 5 0 1 7 9 8 C 2

Настоящее изобретение относится к новому производному бензимидазола, обладающему наилучшими фармакологическими свойствами. В частности, настоящее изобретение относится к предшественнику лекарства бензимидазольного ряда с особой структурой, который является антагонистом ангиотензина II, проявляет сильное и долговременное гипотензивное действие и инсулин-сенсibiliзирующую активность и эффективен в профилактике или лечении нарушений кровообращения, таких как гипертония, сердечные заболевания (гипертрофия сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и т.п.), нефрит, инсульт и т.п., а также нарушения метаболизма, такие как диабет и т.п., а также к применению данного соединения.

Ангиотензин II, действуя через рецептор ангиотензина II на клеточной мембране, вызывает сужение кровеносных сосудов и повышает кровяное давление. Следовательно, антагонист рецептора ангиотензина II может быть эффективным терапевтическим средством для лечения нарушений кровообращения, таких как гипертония и т.п.

Известно, что в качестве предпочтительной химической структуры, проявляющей высокую антагонистическую активность по отношению к ангиотензину II, в клинической практике применяли соединения, содержащие кислотную группу, такую как тетразолильная группа, карбоксильная группа и т.п. с бифенильной боковой цепью; в качестве фармакологически активных соединений с такими структурными характеристиками использовали лосартан (losartan), кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil), ольмесартан медоксомил (olmesartan medoxomil) и т.п. (Ruth R. Wexler et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, p. 625 (1996), JP-A-4-364171, JP-A-5-78328 и т.д.). Патент JP-A-5-271228 указывает, что соединение, в котором кислотная 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ильная группа связана с бифенильной боковой цепью, проявляет при пероральном введении высокую долговременную антагонистическую активность по отношению к ангиотензину II и гипотензивное действие. Кроме того, патент WO 03/047573 указывает, что одно из описанных в патенте JP-A-5-271228 соединений - производных бензимидазола - 2-этокси-1- {[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновая кислота (соединение А) наряду с антагонистической активностью по отношению к ангиотензину II обладает также инсулин-сенсibiliзирующей активностью.

Известно, что одним из способов повышения практической ценности фармацевтического препарата является превращение соединения, обладающего некоторой фармакологической активностью, в предшественник лекарства (пролекарство). Например, ранее при разработке фармацевтических препаратов на основе соединения, проявляющего недостаточно выраженную активность при пероральном введении, в качестве пролекарства на основе карбоновой кислоты широко использовали алкилкарбонилоксиэтиловый эфир, 1-алкилкарбонилоксиэтиловый эфир, алкилоксикарбонилоксиэтиловый эфир, 1-алкоксикарбонилоксиэтиловый эфир и (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилловый эфир. Кроме того, известно, что сложный эфир фарнезола, который представляет собой жирорастворимый компонент индометацина, и сложный этиловый эфир - ингибитор АСЕ (ангиотензин-конвертирующего фермента) обладают способностью придавать препаратам устойчивую активность и т.п.

В качестве сложных эфиров соединения А в патенте JP-A-5-271228, в частности, указаны метилловый эфир (соединение В), 1-(циклогексикарбонилокси)этиловый эфир (соединение С) и ацетоксиметилловый эфир (соединение D).

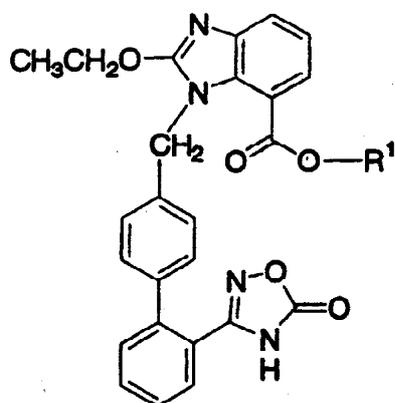
Задачей настоящего изобретения является создание нового соединения, являющегося наилучшим средством профилактики или лечения нарушений кровообращения, таких как гипертония и подобные заболевания, а также нарушения метаболизма, такие как диабет и т.п.

Заявители настоящего изобретения провели интенсивные исследования по поиску нового сильнодействующего соединения, обладающего более длительным действием при пероральном введении, с тем чтобы получить более полезный в клинике фармакологический препарат для профилактики или лечения нарушений кровообращения, таких как гипертония и т.п. и нарушений метаболизма, таких как диабет и т.п.

В результате найден предшественник лекарства с особой структурой, который превращается в организме в соединение А, является наиболее безопасным и обладает превосходными фармацевтическими свойствами, о чем свидетельствуют неожиданно сильное и продолжительное гипотензивное действие, возможность устойчивого регулирования кровяного давления в течение длительного времени и т.п.

Соответственно настоящее изобретение относится к

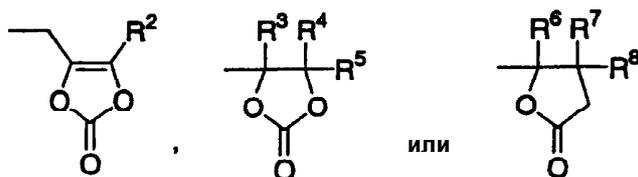
(1) соединению формулы (I)



(I)

wherein R^1 is a group represented by the formul

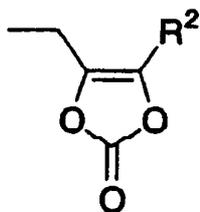
в котором R^1 представляет собой группу формулы



в которой каждый из R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил или его соль;

(2) вышеуказанному соединению (1), которое является солью;

(3) вышеуказанному соединению (1), в котором группа R^1 представлена формулой



10 в которой группа R^2 определена выше;

(4) соединению, выбранному из группы, состоящей из

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-

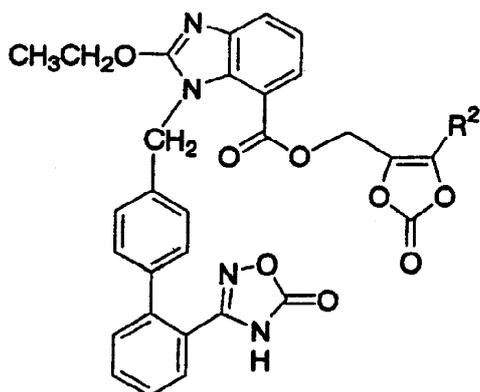
15 2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата,

4-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-

20 5-оксотетрагидро-2-фуранил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата или его соли;

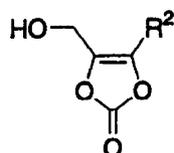
(5) (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-

25 (6) способу получения соединения формулы



где R^2 является атомом водорода или C_{1-6} алкилом, или его соли, который

40 заключается во взаимодействии реакционноспособного производного 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиалол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты или ее соли с соединением формулы



50 в которой группа R^2 определена выше, или его соли;

(7) лекарственному средству, включающему вышеуказанное соединение (1);

(8) вышеуказанному лекарственному средству (7), которое является антагонистом ангиотензина II;

(9) вышеуказанному лекарственному средству (7), которое является

сенсibilизатором инсулина;

(10) вышеуказанному лекарственному средству (7), которое является средством профилактики или лечения нарушений кровообращения;

(11) лекарственному средству, включающему вышеуказанное соединение (1) в сочетании с антагонистом кальция или с диуретиком;

(12) вышеуказанному лекарственному средству (7), которое является средством профилактики или лечения нарушений кровообращения;

(13) способу антагонизирующего воздействия на ангиотензин II у млекопитающих, который представляет собой введение указанному млекопитающему эффективного количества вышеуказанного соединения (1);

(14) способу улучшения резистентности к инсулину у млекопитающих, который представляет собой введение указанному млекопитающему эффективного количества вышеуказанного соединения (1);

(15) способу предотвращения или лечения нарушений кровообращения у млекопитающих, который представляет собой введение указанному млекопитающему эффективного количества вышеуказанного соединения (1);

(16) способу предотвращения или лечения нарушений кровообращения у млекопитающих, который представляет собой введение указанному млекопитающему эффективного количества вышеуказанного соединения (1) в сочетании с антагонистом кальция или диуретиком;

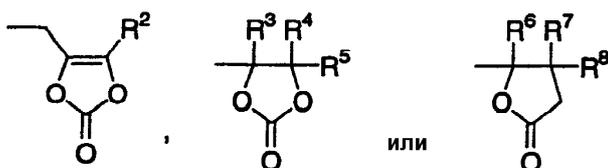
(17) применению вышеуказанного соединения (1) для получения антагониста ангиотензина II;

(18) применению вышеуказанного соединения (1) для получения сенсibilизатора инсулина;

(19) применению вышеуказанного соединения (1) для получения средства профилактики или лечения нарушений кровообращения;

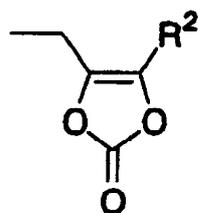
(20) применению вышеуказанного соединения (1) в сочетании с антагонистом кальция для получения средства профилактики или лечения нарушений кровообращения; и т.п.

В вышеуказанной формуле R^1 представляет собой группу



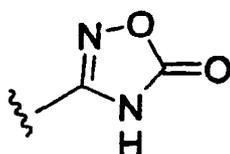
в которой каждый из R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо является атомом водорода или C_{1-6} -алкилом и в качестве C_{1-6} -алкила могут быть, например, метил, этил, *n*-пропил, изопробил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-этилпропил и т.п.

В группе R^1 , представленной формулой

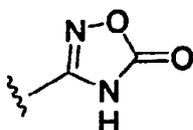


определенная выше группа R^2 является предпочтительной, и для R^2 предпочтительным является метил.

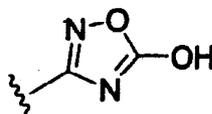
15 В вышеуказанной формуле группа, представленная формулой



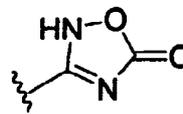
(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ильная группа), включает три таутомера (а', б' и с')



а'



б'



с'

и 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ильная группа включает все три вышеуказанных таутомера а', б' и с'.

40 Предпочтительными соединениями формулы (I) настоящего изобретения являются (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат,

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

45 4-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат,

5-оксотетрагидро-2-фуранил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат и т.п. Из них особенно

50 предпочтительно использовать (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат.

Соль соединения формулы (I) может быть любой при условии, что эта соль

фармакологически приемлема. В качестве такой соли могут быть соли соединения формулы (I) с неорганическими основаниями (например, соли щелочных металлов, таких как натрий, калий и т.п.; соли щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний и т.п.), с органическими основаниями (например, соли органических аминов, таких как триметамин [трис(гидроксиметил)метиламин], этаноламин, триметиламин, триэтиламин, *трет*-бутиламин, пиридин, пиколин, диэаноламин, триэаноламин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин и т.п.; соли основных аминокислот, таких как аргинин, лизин, орнитин и т.п.), с аммиаком и т.п.

В качестве соли соединения формулы (I) предпочтительны соли щелочных металлов. Из них наиболее предпочтительна соль калия.

Соединение формулы (I) может содержать изотопную метку (например, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I и т.п.) и т.п.

В качестве соединения формулы (I) или его соли (здесь и далее обозначаемое как соединение (I) или соединение настоящего изобретения) особенно предпочтительной является соль (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилат калия.

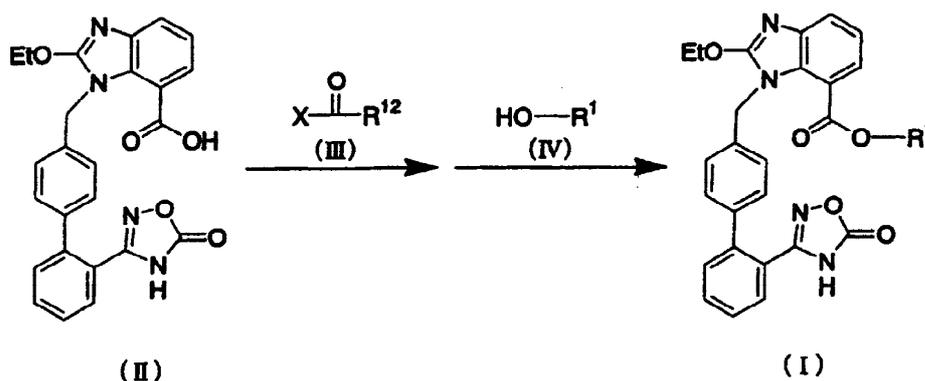
Способы получения

Соединение (I) можно получить, например, в соответствии с указанным ниже способом или аналогичным способом и подобным ему.

Выход соединения (I), полученного нижеследующим способом, может меняться в зависимости от условий реакции, тем не менее, соединение (I) высокой чистоты можно легко выделить из продуктов реакции с помощью обычных методов выделения и очистки (например, перекристаллизации, колоночной хроматографии и т.п.).

Соединение (I) можно получить путем взаимодействия реакционноспособного производного (например, смешанного ангидрида кислоты, галоидангидрида и т.п.) соединения формулы (II) (соединение A) или его соли (здесь и далее иногда называемого соединением (II)) с соответствующим спиртом (IV) ($\text{HO}-\text{R}^1$) или его солью.

Способ а



где X представляет собой атом галогена (хлора, брома, йода и т.п.), Et представляет собой этил, R^{12} представляет собой алкил (например, C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, *трет*-бутил и т.п.), алкокси (например, C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, изобутилокси и т.п.) или фенил, необязательно замещенный атомом галогена, C_{1-6} алкилом или нитрогруппой и т.п., а R^1 определен выше.

Способ а включает взаимодействие соединения (II) с ацилирующим агентом (III) в

присутствии основания, а полученный смешанный ангидрид кислоты затем этерифицируют соответствующим спиртом (IV) (HO-R¹) в присутствии основания.

Смешанный ангидрид кислоты получают в растворе с использованием примерно 1-3 молей основания и примерно 1-3 молей ацилирующего агента на 1 моль соединения (II) в растворителе. Перед тем, как добавить соответствующий спирт, отфильтровывают соль (соль основания с H-X), фильтрат концентрируют, остаток разбавляют растворителем и затем добавляют соответствующий спирт и основание и проводят этерификацию.

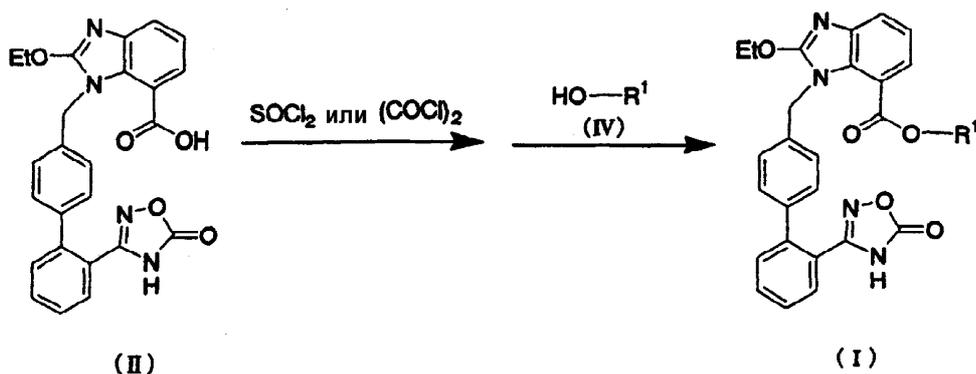
В качестве основания можно использовать триэтиламин, диизопропиламин, DBU, 4-диметиламинопиридин, гидрид натрия, *трет*-бутилат калия, карбонат калия и карбонат натрия и т.п.

В качестве ацилирующего агента используют пивалоилхлорид, этилхлоркарбонат, изобутилхлоркарбонат или 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, 2,6-дихлорбензоилхлорид, 2,4,6-трибромбензоилхлорид, 2,3,6-триметил-4,5-динитробензоилхлорид и подобные соединения, описанные в Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 52, pages 1989-1993 (1979).

В качестве растворителя обычно можно использовать дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п.

Условия реакции получения смешанного ангидрида могут меняться в зависимости от используемой комбинации основания, ацилирующего реагента и растворителя; обычно реакцию предпочтительно проводят при температуре от около -30°C до комнатной в течение примерно 1-10 час. Условия реакции этерификации варьируют в зависимости от используемой комбинации полученного ангидрида и растворителя; обычно реакцию предпочтительно проводить при температуре от около -30°C до температуры кипения растворителя с обратным холодильником в течение примерно 1-10 час.

Способ b



где группа R¹ описана выше.

Способ b включает взаимодействие соединения (II) или его соли с тионилхлоридом или оксалилхлоридом в присутствии катализатора, такого как ДМФА и т.п., а полученный хлорангидрид затем этерифицируют соответствующим спиртом (IV) в присутствии основания.

При получении хлорангидрида используют примерно 1-3 моля тионилхлорида или оксалилхлорида на 1 моль соединения (II) в присутствии каталитических количеств

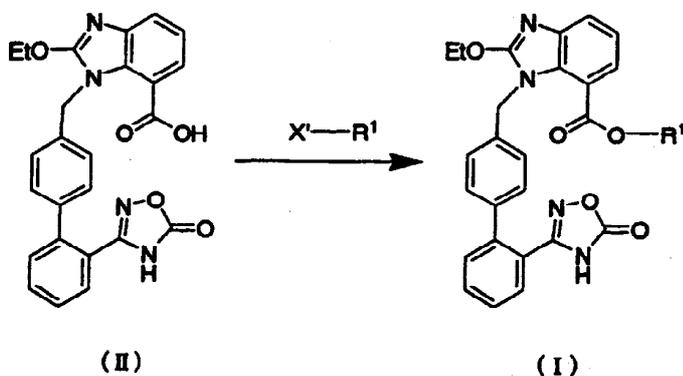
ДМФА; в случае необходимости реакцию проводят в растворителе. Затем смесь концентрируют, добавляют растворитель и соответствующий спирт (HO-R¹) и проводят этерификацию.

В качестве основания используют основания, аналогичные тем, которые применяют в способе a, и т.п.

В качестве растворителя используют растворители, аналогичные тем, которые применяют в способе a, и т.п.

Условия реакции получения хлорангирида могут меняться в зависимости от используемого растворителя; обычно реакцию предпочтительно проводить при температуре от примерно -30°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение от примерно 10 мин до 5 час. Условия реакции этерификации могут меняться в зависимости от используемой комбинации полученного хлорангирида и растворителя; обычно реакцию предпочтительно проводить при температуре от около -30°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение от примерно 1 до 10 час.

Способ c



где X' - атом галогена (хлора, брома, йода и т.п.) и группа R¹ определена выше.

Способ c включает этерификацию соединения (II) или его соли (например, соль щелочного металла, такого как натрий, калий и т.п.; соль щелочноземельного металла, такого как кальций, магний и т.п.), с алкилирующим агентом (X'-R¹) при необходимости в присутствии основания.

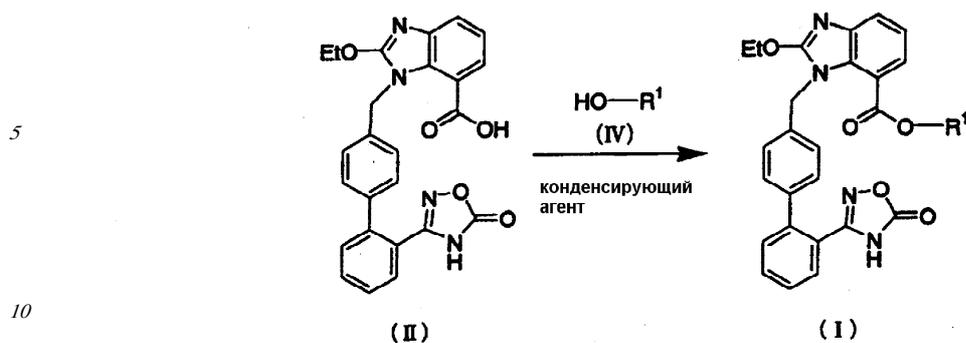
Этерификацию проводят в растворителе с использованием примерно 1-3 моля основания и примерно 1-3 моля алкилирующего агента на 1 моль соединения (II).

В качестве основания используют основания, аналогичные тем, которые применяют в способе a, и т.п.

В качестве растворителя используют растворители, аналогичные тем, которые применяют в способе a, и т.п.

Условия реакции этерификации могут меняться в зависимости от используемой комбинации основания, алкилирующего агента и растворителя; обычно реакцию предпочтительно проводить при температуре от около -30°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение примерно от 30 мин до 10 час.

Способ d



где группа R¹ определена выше.

15 Способ d включает этерификацию соединения (II) соответствующим спиртом (IV) в присутствии конденсирующего агента.

Этерификацию проводят в растворителе с использованием примерно 1-3 моля соответствующего спирта (IV) на 1 моль соединения (II).

В качестве конденсирующего агента используют DCC, WSC, реагент Mitsunobu и т.п.

20 В качестве растворителя используют растворители, аналогичные тем, которые применяют в способе a, и т.п.

Условия реакции этерификации могут меняться в зависимости от используемой комбинации конденсирующего агента и растворителя; обычно реакцию предпочтительно проводить при температуре от около -30°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение примерно от 30 мин до 24 час.

Соединение (II) можно получить по способу, описанному в патенте JP-A-5-271228, и т.п.

30 В случае, когда соединение (I) получают в свободной форме, его можно превратить в соответствующую соль, известным *per se* способом или аналогичным способом.

Наоборот, если соединение получено в виде соли, его можно превратить в свободную форму или в другое вещество, известным *per se* способом, или аналогичным способом.

35 В случае если существуют оптические изомеры соединения (I), все эти индивидуальные оптические изомеры и их смеси естественно включены в объем настоящего изобретения.

Соединение (I) может быть кристаллическим и может быть в виде монокристалла или в виде смеси многих кристаллов. Кристаллы можно получить способом кристаллизации, известным *per se*. Предпочтительно, чтобы соединение (I) было в виде кристалла.

40 Соединение (I) может быть сольватом (например, гидратом и т.п.), и как сольват, так и не сольват (например, не гидрат и т.п.) включены в объем настоящего изобретения.

45 Полученное таким путем соединение малотоксично и безопасно (иначе говоря, оно обладает наилучшими фармацевтическими свойствами с точки зрения острой токсичности, хронической токсичности, генетической токсичности, репродуктивной токсичности, кардиотоксичности, взаимодействия с другими лекарствами, канцерогенности и т.п.) и быстро превращается в соединение А в организме животного, в частности, млекопитающего (например, человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и т.п.).

50 Поскольку соединение А нормализует механизм передачи межклеточного инсулинового сигнала, который в основном вызывает резистентность к инсулину,

снижение резистентности к инсулину и усиление действия инсулина, оно таким образом позволяет облегчить сахарную нагрузку. Таким образом, соединение настоящего изобретения может быть использовано для млекопитающих (например, для человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и т.п.) в качестве средства для улучшения состояния или средства профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с резистентностью к инсулину. К числу таких заболеваний можно отнести, например, резистентность к инсулину, пониженную толерантность к глюкозе; такие формы диабета как инсулин-независимый диабет; диабет II типа; диабет II типа, связанный с резистентностью к инсулину; диабет II типа, связанный с пониженной толерантностью к глюкозе, и т.п.; различные осложнения, такие как гиперинсулинемия; гипертония, связанная с резистентностью к инсулину; гипертония, связанная с пониженной толерантностью к глюкозе; гипертония, связанная с диабетом (например, при диабете II типа и т.п.), гипертония, связанная с гиперинсулинемией, резистентность к инсулину, связанная с гипертонией; пониженная толерантность к глюкозе, связанная с гипертонией; диабет, связанный с гипертонией; гиперинсулинемия, связанная с гипертонией; осложнения при диабете [например, микроангиопатия, диабетическая невропатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая катаракта, заболевания крупных сосудов, остеопороз, диабетическая гиперосмолярная кома, инфекционные заболевания (например, респираторная инфекция, инфекция мочевого тракта, инфекция пищеварительного тракта, инфекция мягких кожных тканей, инфекции нижних конечностей и т.п.), диабетическая гангрена, сухость во рту, снижение слуха, диабетические цереброваскулярные нарушения, диабетические нарушения периферических сосудов, диабетическая гипертония и т.п.], общее истощение при диабете и т.п. Соединение настоящего изобретения может быть также использовано для лечения пациентов с высоким нормальным кровяным давлением при диабете.

Поскольку соединение А обладает сильной антагонистической активностью по отношению к ангиотензину II, соединение настоящего изобретения полезно в качестве средства профилактики или лечения заболевания (или начала проявления заболевания), развивающегося в результате сужения или расширения кровеносных сосудов или нарушений органов, которое передается через рецептор ангиотензина II, за счет присутствия ангиотензина II или за счет фактора, обусловленного присутствием ангиотензина II у млекопитающих (например, у человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и т.п.).

В качестве таких заболеваний можно назвать, например, гипертонию, аномалию циркадного ритма кровяного давления, сердечные заболевания (например, гипертрофия сердца, острая сердечная недостаточность и хроническая сердечная недостаточность, в том числе застойная сердечная недостаточность, сердечная миопатия, стенокардия, миокардит, мерцание предсердий, аритмия, тахикардия, инфаркт миокарда и т.п.), цереброваскулярные нарушения (например, бессимптомные цереброваскулярные нарушения, преходящая ишемия головного мозга, апоплексия, цереброваскулярное слабоумие, гипертоническая энцефалопатия, ишемический инсульт и т.п.), отек мозга, нарушение мозгового кровообращения, рецидив и последствия цереброваскулярных нарушений (например, при невротическом симптоме, психическом симптоме, субъективном симптоме, нарушении жизненной активности и т.п.), ишемические нарушения периферического кровообращения, миокардинальную ишемию, венозную недостаточность, прогрессирующую сердечную

недостаточность после инфаркта миокарда, почечные нарушения (например, нефрит, гломерулонефрит, гломерулосклероз, почечная недостаточность, тромботическая васкулопатия, осложнения при диализе, дисфункции органов, включая нефропатию как последствие облучения и т.п.), артериосклероз, включая атеросклероз (например, 5 аневризма, коронарный артериосклероз, церебральный артериосклероз, периферический артериосклероз и т.п.), васкулярную гипертрофию, васкулярную гипертрофию или облитерацию и нарушения органов после вмешательства (например, после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, стентирования, 10 коронарной ангиоскопии, внутрисосудистого ультразвука, тромболитической терапии по Даунсу и т.д.), васкулярную реоблитерацию и рестеноз после шунтирования, полицитемию, гипертонию, нарушения органов и васкулярную гипертрофию после трансплантации, отторжение после трансплантации, заболевания глаз (например, глаукому, глазную гипертонию и т.п.), тромбоз, множественные нарушения органов, 15 эндотелиальную дисфункцию, гипертонический шум в ушах, другие сердечно-сосудистые заболевания (например, глубокий тромбоз вен, обструктивные заболевания периферического кровообращения, облитерирующий артериосклероз, обструктивный тромбоангиит, ишемическое заболевание мозгового кровообращения, болезнь Рейно, болезнь Бергера и т.п.), нарушения обмена веществ и/или заболевания, вызванные дефектами питания (например, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гиперурикацидемия, гиперкалиемия, гипернатриемия и т.п.), дегенеративные заболевания нервной системы (например, болезнь Альцгеймера, синдром Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, энцефалотропия AIDS и 25 т.п.), заболевания центральной нервной системы (например, кровоизлияние в мозг, инфаркт мозга, их последствия и осложнения, травма головы, спинальная травма, отек мозга, потеря чувствительности, функциональные нарушения чувствительности, нарушения вегетативной нервной системы, дисфункция вегетативной нервной системы, множественный склероз и т.д.), деменция, дефекты памяти, нарушение сознания, амнезия, симптом тревоги, кататонический симптом, дискомфорт ментального 30 состояния, психопатии (например, депрессия, эпилепсия, алкоголизм и т.п.), воспалительные заболевания (например, артрит, в том числе ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный миелит, периостит и т.п.; послеоперационные воспаления и травмы; ремиссия набухания; фарингит; цистит; пневмония; атопический дерматит; 35 воспалительные кишечные заболевания, например, болезнь Крона, язвенный колит и т.п.; менингит; воспалительные заболевания глаз; воспалительные заболевания легких, такие как пневмония, силикоз легких, саркоидоз легких, туберкулез легких и т.п.), аллергические заболевания (например, аллергический ринит, 40 конъюнктивит, гастроинтестинальная аллергия, поллиноз, анафилаксия и т.п.), хронические обструктивные легочные заболевания, интерстициальная пневмония, пневмоцитозная пневмония, коллагеновые заболевания (например, системная красная волчанка, склеродермия, полиартериит и т.п.), заболевания печени (например, 45 гепатиты, включая хронический гепатит, цирроз печени и т.п.), портальная гипертония, заболевания пищеварительной системы (например, гастрит, язва желудка, рак желудка, послеоперационный гастрит, диспепсия, язва пищевода, панкреатит, полипы кишечника, холецистит, геморрой, грыжи пищевода и желудка и т.п.), 50 заболевания крови и/или миелопоэза (например, эритроцитоз, сосудистая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром рассеянной внутрисосудистой коагуляции, множественная миелопатия и т.п.), заболевания скелета (например, трещины костей, повторный перелом, остеопороз, остеомаляция, костная болезнь

Педжета, склеротизирующий миелит, ревматоидный артрит, остеоартрит колена и дисфункция ткани сустава и другие, вызванные сходными болезнями, и т.п.), солидные опухоли, опухоли (например, злокачественная меланома, злокачественная лимфома, рак пищеварительных органов (например, желудка, кишечника и т.п.) и т.д.), рак и рак после общего истощения, раковые метастазы, эндокринопатия (например, болезнь Аддисона, синдром Кушинга, феохромоцитомы, первичный альдостеронизм и т.п.), болезнь Крейтцфельда-Якоба, заболевания мочевой и/или половой системы (например, цистит, гипертрофический простатит, рак предстательной железы, половые инфекции и т.п.), женские болезни (например, климактерические заболевания, гестоз, эндометриоз, гистеромиома, болезни яичников, заболевания молочной железы, половые инфекции и т.п.), болезни, связанные с окружающей средой, и профессиональные заболевания (например, последствия облучения, последствия ультрафиолетового облучения, последствия воздействия лазерных пучков, высотная болезнь и т.п.), респираторные заболевания (например, синдром холода, пневмония, астма, легочная гипертензия, легочный тромбоз и легочная эмболия и т.п.), инфекционные заболевания (например, вирусные инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом гриппа, герпес и т.д., риккетсиоз, болезни, вызванные бактериальными инфекциями, и т.п.), токсикозы (например, сепсис, септический шок, эндотоксический шок, грам-отрицательный сепсис, синдром токсического шока и т.д.), оториноларингологические заболевания (например, синдром Меньера, шум в ушах, вкусовые извращения, головокружение, нарушение равновесия, дисфагия и т.д.), кожные заболевания (например, келлоиды, гемангиома, псориаз и т.д.), интрадиалитическая гипотензия, миастения gravis, системные заболевания, такие как синдром хронической усталости и т.д.

Поскольку соединение настоящего изобретения может сохранять постоянную гипотензивную активность и днем, и ночью, возможно уменьшение дозы и частоты приема по сравнению с введением соединения А. Кроме того, оно эффективно снижает, в частности, проблемное повышение кровяного давления перед и после подъема давления у пациентов, страдающих гипертонией.

Кроме того, благодаря пролонгированному подавлению действия ангиотензина II, соединение настоящего изобретения смягчает нарушение или отклонение от нормы в биофункции и физиологическом действии или подавляет их развитие, которое приводит к возрастным заболеваниям взрослых, и т.п., что в свою очередь дает первичную или вторичную профилактику связанных с этим нарушений или клинических проявлений и остановку их прогрессирования. Можно назвать следующие нарушения или отклонения от нормы в биофункции и физиологическом действии: например, нарушения или отклонение от нормы в автоматическом регулировании способности к мозговой циркуляции и/или почечной циркуляции, нарушение циркуляции (например, периферической, мозговой, микроциркуляции и т.д.), нарушение гематоэнцефалического барьера, восприимчивости к соли, ненормальное состояние систем коагуляции и фибринолиза, ненормальное состояние крови и компонентов клеток крови (например, повышение активности в агрегации тромбоцитов, деформируемости эритроцитов, усиление адгезивности лейкоцитов, повышение вязкости крови и т.д.), образование и функциональное усиление фактора роста и цитокинеза (например, PDGF, VEGF, FGF, интерлейкина, TNF- α , MCP-1 и т.п.), усиление пролиферации и инфильтрации воспалительных клеток, усиление образования свободных радикалов, усиление липостеатоза, нарушение эндотелиальной функции, дисфункция эндотелия, клетки и органа, отек, изменение

клеточного морфогенеза гладкой мускулатуры и т.д. (от морфогенеза до пролиферации и т.п.), образование и усиление функции вазоактивных веществ и индукторов тромбоза (например, эндотелина, тромбоксана А₂ и т.д.), ненормальное сужение кровеносных сосудов и т.д., нарушения обмена веществ (например, 5 аномальности сывороточных липидов, дисгликемия и т.д.), ненормальный рост клеток и т.п., ангиогенез (включая аномальный васкулогенез в ходе образования аномальных ретикулярных формаций в адвентиции артериосклероза) и т.п. Настоящее изобретение можно использовать как средство для первичной и вторичной 10 профилактики или лечения нарушений работы органов в результате различных заболеваний (например, нарушения мозгового кровообращения и связанных с этим органов, нарушения в работе органов в результате сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения в работе органов, вызванные диабетом, нарушения в работе органов после оперативного вмешательства и т.д.). В частности, поскольку соединение А обладает 15 ингибирующей активностью в отношении протеинурии, соединение настоящего изобретения можно использовать в качестве средства защиты почек. Поэтому соединение настоящего изобретения лучше использовать пациентам с резистентностью к инсулину, пониженной толерантностью к глюкозе, диабетом или 20 гиперинсулинемией, которые проходят лечение от указанных выше заболеваний или клинических состояний.

Так как соединение А активно в ингибировании увеличения массы тела, соединение настоящего изобретения можно использовать в качестве ингибитора прироста массы 25 тела у млекопитающих. Это касается млекопитающих, для которых необходимо избегать увеличения массы тела. Млекопитающие могут быть подвержены генетическому риску прироста массы тела или могут страдать от заболеваний, обусловленных стилем жизни, таких как диабет, гипертония и/или гиперлипидемия и т.п. Прирост массы тела может быть вызван избыточным или несбалансированным 30 питанием или может быть следствием комбинации лекарственных средств, например, сенситизаторами инсулина, являющимися антагонистами PPAR γ , такими как троглитазон, розиглитазон, энглитазон, циглитазон, пиоглитазон и т.д. Кроме того, увеличение массы тела может быть предшествовать ожирению или может наблюдаться у тучных пациентов. Здесь ожирение определяется величиной BMI 35 (индекс массы тела; масса тела (кг)/[рост (м)]²), которая для японца равна по меньшей мере двадцати пяти (критерий Японского общества изучения ожирения) или по меньшей мере тридцати для представителей Запада (критерий WHO).

В 1999 г. Японским диабетическим обществом были опубликованы новые критерии 40 в связи с критериями диабета.

Согласно этой публикации, диабет является таким состоянием, при котором уровень глюкозы в крови, измеренный натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме), не ниже 126 мг/дл, значение через 2 часа (концентрация глюкозы в венозной 45 плазме) после приема 75 г перорального теста на толерантность к глюкозе (75 г OGTT) не ниже 200 мг/дл и случайный уровень глюкозы в крови (концентрация глюкозы в венозной плазме) не ниже 200 мг/дл. Кроме того, состояние, которое не подпадает под приведенное выше описание диабета и которое не является «состоянием, при котором 50 уровень глюкозы в крови, измеренный натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме), ниже 110 мг/дл или значение через 2 часа (концентрация глюкозы в венозной плазме) после приема 75 г перорального теста на толерантность к глюкозе (75 г OGTT) ниже 140 мг/дл» (нормальный тип), называют «пограничным типом».

Кроме того, ADA (Американская диабетическая ассоциация) в 1997 г. и WHO в 1998

г. опубликовали новые диагностические критерии относительно диагностических критериев для диабета.

Согласно этим публикациям, диабет является таким состоянием, при котором уровень глюкозы в крови, измеренный натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме), не ниже 126 мг/дл и значение через 2 часа (концентрация глюкозы в венозной плазме) после приема 75 г перорального теста на толерантность к глюкозе не ниже 200 мг/дл.

Кроме того, согласно приведенным выше публикациям, ослабленная толерантность к глюкозе является состоянием, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) ниже 126 мг/дл и через 2 часа (концентрация глюкозы в венозной плазме) после приема 75 г перорального теста на толерантность к глюкозе не ниже 140 мг/дл и ниже 200 мг/дл. Более того, согласно публикации ADA, состояние, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы в венозной плазме) не ниже 110 мг/дл и ниже 126 мг/дл, называют IFG (ослабленная глюкоза натощак). С другой стороны, согласно публикации WHO относительно состояний IFG (ослабленная глюкоза натощак), состояние, при котором значение через 2 часа (концентрация глюкозы в венозной плазме) после приема 75 г перорального теста на толерантность к глюкозе ниже 140 мг/дл, называется IFG (ослабленная гликемия натощак).

Соединение настоящего изобретения можно использовать в качестве средства облегчения, профилактики или лечения диабета, пограничного типа, ослабленной толерантности к глюкозе, IFG (ослабленная глюкоза натощак) и IFG (ослабленная гликемия натощак), определенных по приведенным выше диагностическим критериям. Более того, соединение настоящего изобретения можно также использовать в качестве терапевтического антигипертонического средства для пациентов с гипертонией, обеспечивающего уровень не меньше, чем приведенные выше диагностические критерии (например, глюкоза в крови натощак 126 мг/дл). Более того, соединение настоящего изобретения можно использовать также для остановки прогрессирования диабета пограничного типа, ослабленной толерантности к глюкозе, IFG (ослабленной глюкозы натощак) или IFG (ослабленной гликемии натощак).

Соединение настоящего изобретения используют в качестве средства профилактики или лечения метаболического синдрома. Поскольку пациенты с метаболическим синдромом весьма подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям по сравнению с пациентами с единственным заболеванием, обусловленным стилем жизни, профилактика или лечение метаболического синдрома очень важна для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии для диагностики метаболического синдрома сформулированы WHO в 1999 г. и NCEP в 2001 г. Согласно критерию WHO, пациенты, страдающие, по меньшей мере, двумя из заболеваний - ожирением, дислипидемией (высокое содержание сывороточных триглицеридов или низкое содержание HDL холестерина), гипертонией в сочетании с гиперинсулинемией или ослабленной глюкозой натощак - диагностируются как больные с метаболическим синдромом (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Согласно критерию Стенда III лечения взрослых Национальной обучающей программы по холестерину, который является индикатором лечения ишемической болезни сердца в Америке, пациенты по меньшей мере с тремя симптомами - абдоминальным ожирением, высоким содержанием триглицеридов, низким

содержанием HDL холестерина, гипертонией и глюкозой в крови натошак - диагностируются как больные с метаболическим синдромом (Национальная обучающая программа по холестерину: руководящее резюме Третьего отчета Национальной обучающей программы по холестерину (NCEP), экспертного стенда по определению, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых (Стенд III по лечению взрослых). Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

Соединение настоящего изобретения можно использовать для лечения пациентов с высоким кровяным давлением и метаболическим синдромом.

Поскольку соединение А обладает противовоспалительным действием, соединение настоящего изобретения можно использовать как противовоспалительное средство для профилактики или лечения воспалительных заболеваний. Примеры воспалительных заболеваний включают артриты (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный миелит, подагрический артрит, синовит), астму, аллергические заболевания, атеросклероз, включая атеросклероз (аневризму, коронарный склероз, мозговой артериальный склероз, периферический артериальный склероз и т.д.), заболевания пищеварительного тракта, такие как воспаления кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), осложнения диабета (нервные расстройства на почве диабета, сосудистые нарушения на почве диабета), атопический дерматит, хронические обструктивные легочные заболевания, системная красная волчанка, висцеральные воспалительные заболевания (нефрит, гепатит), аутоиммунная гемолитическая анемия, псориаз, дегенеративные заболевания нервной системы (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, энцефалопатия на почве СПИДа), заболевания центральной нервной системы (например, церебрально-вазкулярное кровоизлияние и церебральный инфаркт, травма головы, спинальная травма, отек мозга, множественный склероз), менингит, стенокардия, коронарный инфаркт, застойная сердечная недостаточность, гипертрофия сосудов или закупорка и нарушения органов после вмешательства (чрескожная коронарная пластика, эндопротезирование сосудов, коронарная эндоскопия, внутрисосудистый ультразвук, внутрикоронарный тромболиз и т.п.), сосудистая реокклюзия или рестеноз после операции шунтирования, функциональные заболевания эндотелия, другие заболевания кровеносной системы (перемежающаяся хромота, обструктивные заболевания периферического кровообращения, обструктивный артериосклероз, обструктивный тромботический васкулит, ишемическая болезнь мозгового кровообращения, болезнь Рейно, болезнь Бергера), воспалительные заболевания глаз, воспаления легких (например, хроническая пневмония, силикоз, саркоидоз легких, туберкулез легких) эндометрит, токсоплазмоз (например, сепсис, септический шок, эндотоксический шок, грам-отрицательный сепсис, синдром токсического шока), истощение (например, истощение в результате инфекции, истощение при раке, истощение в результате синдрома приобретенного иммунодефицита), рак, болезнь Аддисона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, вирусные инфекции (например, вирусные инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом гриппа, герпеса и т.д.), диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

Кроме того, поскольку соединение А обладает анальгетическим действием, соединение настоящего изобретения можно также использовать в качестве анальгетика для профилактики или лечения болей. Примеры болей включают острую боль в костях в результате воспаления, боль, связанную с хроническим воспалением,

боль, связанную с острым воспалением, боль после операции (боль инцизионная, глубокая боль, боль в органе, хроническая боль после операции и т.п.), боль в мускулах (боль в мускулах, связанная с хронической болью, ригидность плеч и т.п.) артралгия, зубная боль, челюстные боли, головная боль (мигрень, кататоническая
5 головная боль, головная боль при лихорадке, головная боль при гипертонии), боли в органах (боли в сердце, при стенокардии, боли в животе, боли в почках, боли в мочеточниках, боли в мочевом пузыре), гинекологические боли (боли в межменструальный период, дисменорея, боли при родах), невралгии (грыжа
10 межпозвоночного диска, боли в нервных корешках, невралгия после опоясывающего лишая, тригеминальная невралгия), боли при раке, симпатическая рефлекторная атрофия, комплексный синдром локальной боли и т.п. Соединение настоящего изобретения эффективно и быстро снимает различные боли, такие как боли нервного происхождения, боли при раке и при воспалении, и оказывает прекрасный
15 анальгетический эффект на пациентов с низким болевым порогом при различных патологиях.

Соединение настоящего изобретения особенно пригодно в качестве анальгетика при болях, связанных с хроническим воспалением или с гипертонией, или в качестве
20 средства профилактики или лечения воспалительных заболеваний или болей, вызванных (1) артериосклерозом, включая атеросклероз, (2) гипертрофией сосудов, закупоркой или нарушением органов после вмешательства, (3) реокклюзией, рестенозом или функциональными заболеваниями эндотелия после операции шунтирования, (4) перемежающейся хромотой, (5) окклюзионным нарушением
25 периферического кровообращения, (6) окклюзионным артериосклерозом.

Соединение настоящего изобретения можно использовать в качестве безопасного фармацевтического средства для млекопитающих (например, человека, обезьяны, кошки, свиньи, лошади, коровы, мыши, крысы, морской свинки, собаки, кролика и
30 т.п.) в форме соединения как такового или в виде фармацевтической композиции после смешения с фармацевтически приемлемым носителем по способу, известному *per se*.

Как показано в описании, в качестве фармакологически приемлемого носителя можно использовать различные органические или неорганические вещества, традиционно используемые для изготовления препаратов. Например, можно назвать
35 эксципиент, смазку, связующее и дезинтегрирующий реагент для изготовления твердых препаратов; растворитель, вещества, способствующие растворению, суспендирующий агент, изотонический компонент и буферный раствор для жидких препаратов и т.п. При необходимости для приготовления можно также использовать
40 добавки, такие как консерванты, антиоксиданты, красители, подсластители и т.п.

Предпочтительные примеры эксципиентов включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, пептизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, слабозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гуммиарабик, пуллулан, белый ангидрид кремневой кислоты, синтетический силикат
45 алюминия, алюмометасиликат магния и т.п.

Предпочтительные примеры смазок включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный кремнезем и т.п.

Предпочтительные примеры связующих включают пептизированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу,
50 гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п.

Предпочтительные примеры дезинтегрирующих реагентов включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кросскармелозу, натрий-карбоксиметилкрахмал, белый ангидрид кремневой кислоты, слабозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и т.п.

Предпочтительные примеры растворителей включают воду для инъекций, физиологический насыщенный раствор хлорида натрия, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло, масло семян хлопка и т.п.

Предпочтительные примеры веществ, способствующих растворению, включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегаллозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, ацетат натрия и т.д.

Предпочтительные примеры суспендирующих реагентов включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, моностеарат глицерина и т.п.; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.п.; полисорбаты, полиоксиэтилен, гидрированное касторовое масло и т.п.

Предпочтительные примеры изотонического компонента включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкозу и т.п.

Предпочтительные примеры буферных растворов включают растворы на основе фосфата, ацетата, карбоната, цитрата и т.п.

Предпочтительные примеры консервантов включают *l*-оксибензоат, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и т.п.

Предпочтительные примеры антиоксидантов включают сульфит, аскорбат и т.п.

Предпочтительные примеры красителей включают водорастворимые красители из пищевой смолы (например, пищевые красители типа Food Red № 2 и 3, Food Yellow № 4 и 5, Food Blue № 1 и 2 и т.п.), не растворимые в воде лаки (например, соли алюминия указанных выше водорастворимых смолистых пищевых красителей и т.п.), природные красители (например, β -каротин, хлорофилл, красный оксид железа и т.п.) и т.д.

Предпочтительные примеры подсластителей включают натрий-сахарин, дикалийглициризинат, аспартам, стевию и т.п.

Формы дозирования фармацевтической композиции включают, например, оральные формы, например, таблетку, капсулу (включая мягкую капсулу и микрокапсулу), гранулу, порошок, сироп, эмульсию, суспензию, препарат с замедленным выделением и т.п., каждая из которых безопасно вводится перорально.

Фармацевтическую композицию можно изготовить традиционными способами, известными в области фармацевтического производства, например, способами, описанными в Japanese Pharmacopoeia, и т.п. Особые способы изготовления таких препаратов подробно описаны ниже.

Например, таблетку готовят добавлением, например, эксципиентов (например, лактозы, сахарозы, крахмала, D-маннита и т.п.), дезинтегрирующих реагентов (например, кальций-карбоксиметилцеллюлозы и т.п.), связующих (например, пептизированного крахмала, гуммиарабика, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона и т.п.), смазок (например, талька, стеарата магния, полиэтиленгликоля 6000 и т.п.) и т.п. к активному ингредиенту,

прессованием-формованием и при необходимости нанесением оболочки способом, известным *per se* с использованием основы оболочки, известной *per se*, с целью маскировки вкуса, растворения в кишечнике или замедленного выделения.

Капсула может быть твердой, заполненной порошком или гранулированным фармацевтическим средством, или мягкой, заполненной жидкостью или жидкой суспензией. Твердую капсулу изготавливают смешиванием и/или гранулированием активного ингредиента с, например, эксципиентом (например, лактозой, сахарозой, крахмалом, кристаллической целлюлозой, D-маннитом и т.п.), дезинтегрирующим реагентом (слабозамещенной гидроксипропилцеллюлозой, кальций-кармеллозой, кукурузным крахмалом, натрий-кроскармеллозой и т.п.), связующим (гидроксипропилцеллюлозой, поливинилпирролидоном, гидроксипропилметилцеллюлозой и т.п.), смазкой (стератом магния и т.п.) и т.п. и заполнением смесью или гранулами капсулы, изготовленной из упомянутых выше желатина, гидроксипропилметилцеллюлозы и т.п. Мягкую капсулу изготавливают растворением или суспендированием активного ингредиента в материале основы (соевом масле, масле семян хлопка, триглицеридах жирных кислот с цепью средней длины, пчелином воске и т.п.) и запаивают раствор или суспензию в желатиновую оболочку, используя, например, ротационный наполнительный аппарат и т.п.

Если соединение (I) является солью и желательно избегать контакта соединения (I) в виде соли с водой, предпочтительно смешивать соединение (I) в сухом виде с эксципиентом и т.д. для получения твердой капсулы.

Содержание соединения (I) в фармацевтической композиции обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 99,9 масс.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 50 масс.% от массы всего препарата.

Дозу соединения (I) определяют с учетом возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, способа введения, скорости выведения, комбинации лекарств, степени заболевания, от которого лечат пациента, и других факторов.

Так как доза изменяется в зависимости от типа заболевания, состояния, формы введения, способа введения и т.п., предпочтительно вводить суточную дозу 0,1-100 мг для перорального введения в качестве терапевтического средства для взрослых больных гипертонией одновременно или в виде 2-3 порций.

Кроме того, поскольку соединение настоящего изобретения является совершенно безопасным, его можно назначать на длительный период.

Соединение настоящего изобретения можно применять в комбинации с другими фармацевтическими средствами, например, с лекарствами от диабета, от осложнений диабета, средствами против гиперлипидемии, противосклеротическими средствами, лекарствами от гипертонии, средствами против ожирения, диуретиками, средствами против подагры, против тромбоза, противовоспалительными средствами, химиотерапевтическими средствами, иммунотерапевтическими средствами, терапевтическими средствами от остеопороза, от слабоумия, от эректильной дисфункции, с терапевтическими средствами от недержания мочи и частого мочеиспускания и т.д. (ниже они будут называться комбинацией лекарственных средств). В таких случаях время введения соединения настоящего изобретения и комбинации лекарственных средств не ограничено, поскольку соединение настоящего изобретения и комбинация лекарственных средств сочетаемы. В качестве способа такого введения можно назвать, например, (1) введение одного препарата, полученного одновременным приготвлением соединения настоящего изобретения и

комбинации лекарственных средств, (2) одновременное введение препаратов двух типов, полученных отдельным приготовлением соединения настоящего изобретения и комбинации лекарственных средств, в одном акте введения, (3) разделенное во времени введение двух типов препаратов, приготовленных отдельным
 5 приготовлением соединения настоящего изобретения и комбинации лекарственных средств, при одинаковом способе введения, (4) одновременное введение двух типов препаратов, приготовленных отдельным приготовлением соединения настоящего изобретения и комбинации лекарственных средств, при разных способах введения, (5)
 10 разделенное во времени введение двух типов препаратов, приготовленных отдельным приготовлением соединения настоящего изобретения и комбинации лекарственных средств, при отдельном введении, например, введение в таком порядке, что сначала вводят соединение настоящего изобретения и затем комбинацию лекарственных средств, или в обратном порядке и т.п. Дозу комбинации
 15 лекарственных средств можно определить на основании дозы, применяемой при клиническом испытании. Отношение в смеси соединения настоящего изобретения к комбинации лекарственных средств можно выбрать в зависимости от объекта введения, способа введения, типа заболевания, состояния, комбинации и других
 20 факторов. При введении человеку, например, комбинацию лекарственных средств можно использовать в количестве от 0,01 до 100 частей по массе на часть по массе соединения настоящего изобретения.

В качестве терапевтических средств против диабета можно назвать, например, препараты инсулина (например, препараты инсулина животных, выделенные из
 25 поджелудочной железы коровы или свиньи; препараты человеческого инсулина, синтезированные методами генной инженерии с применением *E. coli* или дрожжей и т.п.), другие препараты синтетического инсулина (например, пиоглитазон гидрохлорид, троглитазон, розиглитазон, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-
 30 297, CS-011, FK-614 и т.д.), ингибиторы α -глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза, миглитол, эмиглитат и т.п.), бигуаниды (например, фенформин, метформин, буформин и т.п.), стимуляторы секреции инсулина [например, сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глюбузол и т.п.), репаглинид,
 35 сенаглинид, натеглинид, митиглинид или гидрат его кальциевой соли, GLP-1 и т.п.], агонисты амирина (например, прамлинтид и т.п.), ингибиторы фосфотириозинфосфатазы (например, ванадиевая кислота и т.п.), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 и т.п.), агонисты β 3
 40 (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и т.п.), ингибиторы глюконеогенеза (например, ингибитор гликогенфосфорилазы, ингибитор глюкоза-6-фосфатазы, антагонист глюкагона и т.п.), ингибиторы SGLT (сопереносчик натрий-глюкозы) (например, T-1095 и т.п.) и т.д.

В качестве терапевтических средств против осложнений при диабете можно
 45 назвать, например, ингибиторы альдозредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зенарестат, зополрестат, миналрестат, фидарестат, SNK-860, CT-112 и т.п.), нейротрофические факторы (например, NGF, NT-3, BDNF и т.д.), ингибиторы PKC (например, LY-333531 и т.п.), ингибиторы AGE (например, ALT946, пимагедин,
 50 пиратоксатин, N-фенацилтиазолийбромид (ALT766), EXO-226 и т.п.), ловушки активного кислорода (например, тиоктовая кислота и т.п.), мозговые сосудорасширяющие средства (например, тиаприд, мексилетин и т.п.) и т.п.

В качестве противогиперлипидемических средств можно назвать, например,

статины, ингибиторы синтеза холестерина (например, церивастатин, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флювастатин, итавастатин или их соли (например, натриевые соли и т.п.), и т.п.), ингибиторы скваленсинтетазы (например, ТАК-475 и т.п.) или фибратные соединения, понижающие концентрацию триглицеридов (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат и т.п.) и т.п.

В качестве средств против артериосклероза можно назвать, например, ингибитор ацилкоэнзим А холестерилацилтрансферазы (АСАТ) (например, мелинамид, CS-505 и т.п.) и средства, способствующие рассасыванию жировых бляшек (например, соединения, описанные в WO 02/06264, WO 03/059900 и т.д.) и т.п.

В качестве противогипертонических средств можно назвать, например, ингибиторы ферментов превращения ангиотензина (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и т.п.), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартан цилексетил, кандесартан, лосартан, калий-лосартан, эпросартан, валсартан, термисартан, ирбесартан, тазосартан, ольмесартан, ольмесартан медоксомил и т.п.), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедепин, амлодипин, эфонидипин, никардипин и т.п.), β -блокаторы (например, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, пиндолол и т.п.), клонидин и т.д.

В качестве средств против ожирения можно назвать, например, средства, действующие на центральную нервную систему (например, дексфенфлюрамин, фенфлюрамин, фентермин, сибутрамин, амфепрамон, дексамфетамин, мазиндол, фенилпропаноламин, клобензорекс и т.п.), ингибиторы липазы поджелудочной железы (например, орлистат и т.п.), агонист $\beta 3$ (например, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 и т.п.), анорексигенные пептиды (например, лептин, CNTF (цилиарный нейротропный фактор) и т.п.), антагонисты холецистокинина (например, линтитрипт, FPL-15849 и т.п.) и т.п.

В качестве диуретиков можно привести, например, производные ксантина (например, теобромин и салицилат натрия, теобромин и салицилат кальция и т.п.), препараты тиазида (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуометиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлютиазид, поли 5 тиазид, метиклотиазид и т.п.), препараты антиальдостерона (например, спиронолактон, триамтирен и т.п.), ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид и т.п.), препараты хлорбензолсульфонамидов (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид и т.п.), азосемид, изосорбид, этакриновая кислота, пиретанид, буметанид, фуросемид и т.д.

В качестве средств против подагры можно указать, например, аллопуринол, пробенецид, колхицин, бензбромарон, фебуксостат, цитрат и т.п.

В качестве средств против тромбоза можно назвать, например, антикоагулянты [например, натрий-гепарин, калий-гепарин, калий варфарин (варфарин), ингибиторы фактора X активированной коагуляции крови (например, соединения, описанные в WO 2004/048363 и т.п.)], тромболитические средства [например, tPA, урокиназа], антитромбоцитарные средства [например, аспирин, сульфинпиразон (антуран), дипиридамола (персантин), тиклопидин (паналдин), цилостазол (плетал), антагонист GPIIb/IIIa (ReoPro), клопидогель и т.п.] и т.п.

В качестве противовоспалительных средств можно привести, например, нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ацетаминофен, фенацетин, этензамид, салпирин, антипирин, мигренин, аспирин, мефенамовая кислота, флюфенамовая кислота, натрий-диклофенак, натрий-локсопрофен,

фенилбутазон, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, оксапрозин, флурбипрофен, фенбуфен, пранопрофен, флоктафенин, эпиризол, тиарамид гидрохлорид, залтопрофен, габексат мезилат, камостат мезилат, улинастатин, колхицин, пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон, аллопуринол, натрий-золото-
5 тиомалат, гиалуронат натрия, салицилат натрия, морфин гидрохлорид, салициловая кислота, атропин, скополамин, морфин, петидин, леворфанол, кетопрофен, напроксен, оксиморфон и их соли и т.д.

В качестве химиотерапевтических средств можно назвать, например, алкилирующие
10 агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид и т.п.), антагонисты метаболизма (например, метотрексат, 5-фторурацил и т.п.), противораковые антибиотики (например, митомицин, адриамицин и т.п.), противораковые средства растительного происхождения (например, винкристин, виндезин, таксол и т.п.), цисплатин,
15 карбоплатин, этопозид и т.д. Среди них предпочтительными являются фуртулон, неофуртулон и т.п., которые являются производными 5-фторурацила.

В качестве иммунотерапевтических средств можно назвать, например, микроорганизмы или бактериальные компоненты (например, производные мурамилдипептида, пицибанил и т.п.), полисахариды с иммуностимулирующей
20 активностью (например, лентинан, шизофиллан, крестин и т.п.), цитокины, полученные методами генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин (IL) и т.п.), колониестимулирующий фактор (например, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, эритропоэтин и т.п.) и т.д., причем предпочтительными являются IL-1, IL-2, IL-12 и т.п.

25 В качестве терапевтических средств против остеопороза можно привести, например, альфа-кальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин салмон, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрия, алендронат натрия гидрат, инкадронат динатрия и т.п.

30 В качестве средств против слабоумия можно указать, например, такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и т.п.

В качестве средств против эректильной дисфункции можно назвать, например, апоморфин, силденафилцитрат и т.п.

35 Терапевтическими средствами против недержания мочи/частого мочеиспускания являются, например, флавоксат гидрохлорид, оксипутинин гидрохлорид, пропиверин гидрохлорид и т.п.

Более того, в комбинации с фармацевтическим средством настоящего изобретения можно использовать фармацевтические препараты для борьбы с истощением,
40 апробированные на модельных животных и в клинике, которые включают ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин и т.п.) [Cancer Research, Vol. 49, 5935-5939 pages, 1989], производные прогестерона (например, мегестролацетат) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, 213-225 pages, 1994], глюкокортикоиды (например, дексаметазон и т.п.), фармацевтические препараты метоклопрамида,
45 фармацевтические препараты тетрагидроканнабинола (там же), средства, улучшающие метаболизм жиров (например, эйкозапентановая кислота и т.п.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, pp. 314-318, 1993], гормоны роста, IGF-1, и антитела к TNF- α , LIF, IL-6 и онкостатин М, который вызывает истощение и т.д.

50 Комбинированное лекарственное средство предпочтительно включает диуретик, препарат инсулина, сенсibiliзатор инсулина, ингибитор α -глюкозидазы, бигуанидин, средства, усиливающие секрецию инсулина (предпочтительно сульфонилмочевину) и т.п. В частности, предпочтительны диуретик типа гидрохлортиазида и т.п. и

сенсibilизатор инсулина типа пиоглитазон гидрохлорида и т.п.

Указанное выше комбинированное лекарственное средство может быть комбинацией двух или более типов препаратов, объединенных в соответствующих соотношениях.

5 Поскольку соединение настоящего изобретения усиливает гипогликемическую активность других сенсibilизаторов инсулина, совместное использование соединения настоящего изобретения и других сенсibilизаторов инсулина (предпочтительно пиоглитазон гидрохлорида) заметно повышает профилактический и/или
10 терапевтический эффект при лечении заболеваний, для которых важна резистентность к инсулину, например, диабета II типа и т.п.

Соединение настоящего изобретения высокоэффективно в профилактике и терапии нарушений кровообращения, таких как гипертония и т.д., и нарушений обмена веществ, таких как диабет и т.д.

15 Примеры

Настоящее изобретение подробно разъясняется с помощью последующих примеров - примеров приготовления и экспериментальных примеров. Однако эти примеры являются просто практическими вариантами и не ограничивают настоящее
20 изобретение. Настоящее изобретение может быть модифицировано в той степени, чтобы оно не отклонялось от объема изобретения.

Элюирование методом колоночной хроматографии в примерах проводили с контролем методом ТСХ (тонкослойной хроматографии). В опытах по
25 ТСХ использовали пластинки 60F₂₅₄ (Merck), элюирующий растворитель был тот же, что и проявляющий растворитель в колоночной хроматографии, для детектирования использовали УФ-детектор. В качестве силикагеля для колонки использовали кизельгель 60 (70-230 меш) или кизельгель 60 (230-400 меш) от Merck. Спектр ЯМР записывали с тетраметилсиланом в качестве внутреннего или внешнего стандарта,
30 химические сдвиги приведены в единицах δ и константы СТВ в Гц. В примерах использовали следующие обозначения:

s:	синглет
d:	дублет
t:	триплет
q:	квартет
dd:	двойной дублет
m:	мультиплет
J:	константа СТВ
THF:	тетрагидрофуран

40

DMFA:	диметилформамид
DMSO:	диметилсульфоксид
DBU:	1,8-диазабисцикло[5.4.0]-7-ундецен

45

Пример 1

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

50 К раствору динатрий 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата (2,0 г) в ДМФА (20 мл) добавили 4-хлорметил-5-метил-1,3-диоксол-2-она (0,99 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 час. Реакционную смесь сконцентрировали и остаток растворили в хлороформе и 1 N соляной кислоте. Органический слой

отделили, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получили соединение, указанное в заголовке (0,26 г, 14%), в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,14 (3H, с), 4,46 (2H, кв., J=7,1 Гц), 4,87 (2H, с), 5,63 (2H, с), 6,93 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,32-7,37 (2H, м), 7,53-7,64 (3H, м), 7,83 (1H, дд, J=1,4 Гц, 7,6 Гц).

Пример 2

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

К раствору 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты (5,0 г) и триэтиламина (1,69 мл) в ТГФ (50 мл) добавили по каплям 2,4,6-трихлорбензоилхлорид (1,81 мл) при охлаждении льдом. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 12 час отфильтровали нерастворившееся вещество и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в метиленхлориде (50 мл) и добавили 4-гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он (1,72 г) и N,N-диметиламинопиридин (1,61 г) при охлаждении льдом. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 4 час реакционную смесь разбавили хлороформом (150 мл), промыли водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 1 N соляной кислотой и насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали. Остаток перекристаллизовали из диизопропилового эфира и получили сырые кристаллы. Сырые кристаллы растворили в этаноле (18 мл) при кипячении с обратным холодильником. К раствору добавили активированный уголь (0,1 г) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. Нерастворившееся вещество отфильтровали и фильтрату дали остыть до комнатной температуры. Через 12 час отфильтровали выделившиеся кристаллы, промыли охлажденным во льду этанолом и высушили при пониженном давлении при комнатной температуре, получили соединение, указанное в заголовке (3,0 г, 50%). 4-Гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он синтезировали по способу, описанному в работе Alpegiani, M.; Zarini, F.; Perrone, E. Synthetic Communication, Vol. 22, pp. 1277-1282 (1992).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,37 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,14 (3H, с), 4,58 (2H, кв., J=7,2 Гц), 5,10 (2H, с), 5,53 (2H, с), 6,97 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,17-7,22 (3H, м), 7,44-7,53 (3H, м), 7,61-7,73 (3H, м).

Пример 3

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

Раствор 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты (1,0 г), 4-хлор-1,3-диоксолан-2-она (0,41 г) и триэтиламина в ДМФА перемешивали при 90°C в течение 12 час. Реакционную смесь сконцентрировали и остаток растворили в хлороформе и 1 N соляной кислоте. Органический слой отделили, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получили соединение, указанное в заголовке (0,20 г, 22%), в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,39 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,52-4,65 (3H, м), 4,78 (1H, дд, J=5,8 Гц, 10,1 Гц), 5,55 (2H, д, J=2,6 Гц), 6,84 (1H, дд, J=2,1 Гц, 5,6 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,20-7,25 (3H, м), 7,43-7,57 (2H, м), 7,60-7,69 (3H, м), 7,77 (1H, дд, J=1,0 Гц, 7,8 Гц).

Пример 4

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

Соединение, указанное в заголовке (0,21 г, 11%), получили из 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты (2,0 г) и 4-хлор-4-метил-1,3-диоксолан-2-она (1,2 г) по способу, аналогичному способу примера 3. 4-Хлор-4-метил-1,3-диоксолан-2-он синтезировали по способу, описанному в JP-A-62-290071.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,41 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,81 (3H, с), 4,53 (2H, д, J=3,6 Гц), 4,63 (2H, кв., J=7,1 Гц), 5,57 (2H, д, J=6,4 Гц), 6,96 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,20-7,28 (3H, м), 7,46 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,54-7,69 (4H, м), 7,78 (1H, д, J=7,9 Гц).

Пример 5

Калиевая соль (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Соединение (0,55 г), полученное в примерах 1 или 2, растворили в ацетоне (10 мл) при 50°C. Раствор охладили во льду и добавили по каплям раствор 2-этилгексаноата калия (0,17 г) в ацетоне (2 мл). Смесь оставили на ночь в холодильнике и отфильтровали выпавшие кристаллы, высушили при пониженном давлении при комнатной температуре и получили соединение, указанное в заголовке (0,37 г, 63%). Температура плавления: 196°C (разл.).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,42 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,17 (3H, с), 4,62 (2H, кв., J=7,1 Гц), 5,11 (2H, с), 5,51 (2H, с), 6,85 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,16-7,27 (4H, м), 7,30-7,42 (2H, м), 7,44-7,52 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=1,1 Гц, 7,9 Гц).

Пример 6

Натриевая соль (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Соединение (10 г), полученное в примерах 1 или 2, растворили в ТГФ (200 мл) при 50°C. Раствор охладили льдом и добавили по каплям раствор 2-этилгексаноата калия (2,93 г) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь сконцентрировали, остаток промыли диэтиловым эфиром и кристаллы отфильтровали. Кристаллы высушили при пониженном давлении при 50°C и получили соединение, указанное в заголовке (8,52 г, 82%), в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,41 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,16 (3H, с), 4,61 (2H, кв., J=7,1 Гц), 5,11 (2H, с), 5,53 (2H, с), 6,91 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,19-7,28 (4H, м), 7,29-7,68 (4H, м), 7,76 (1H, м).

Пример 7

Аддукт кальциевой соли (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-{[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты и ацетата кальция

Соединение (1,0 г), полученное в примере 6, растворили в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре. К раствору добавили по каплям при комнатной температуре раствор моногидрата ацетата кальция (0,26 г) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и выпавшие кристаллы отфильтровали. Кристаллы высушили при пониженном давлении при 50°C и получили соединение, указанное в заголовке (0,78 г, 56%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,78 (9H, с), 2,17 (3H, с), 4,62

(2H, кв., J=7,2 Гц), 5,11 (1H, с), 5,51 (1H, с), 6,84 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,18-7,23 (4H, м), 7,28-7,40 (2H, м), 7,47-7,50 (2H, м), 7,69-7,74 (1H, м).

Пример 8

5-оксотетрагидро-2-фуранил 2-этокси-1-[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилат

К раствору 2-этокси-1-[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты (4,0 г) и триэтиламина (1,3 мл) в ТГФ (50 мл) добавили по каплям 2,4,6-трихлорбензоилхлорид (1,4 мл) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 час отфильтровывали нерастворившееся вещество и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в метиленхлориде (50 мл) и добавили 5-оксотетрагидро-2-фуранил (0,67 г) и N,N-диметиламинопиридин (1,0 г) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 час реакционную смесь разбавили хлороформом (150 мл), промыли водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 1 N соляной кислотой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получили соединение, указанное в заголовке (0,16 г, 3,3%), в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,48 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,31-2,39 (1H, м), 2,45-2,66 (2H, м), 2,67-2,79 (1H, м), 4,63 (2H, кв., J=7,1 Гц), 5,61 (1H, д, J=18 Гц), 5,81 (1H, д, J=18 Гц), 6,71-6,73 (1H, м), 6,98-7,01 (2H, м), 7,16-7,25 (3H, м), 7,36-7,38 (1H, м), 7,48-7,59 (3H, м), 7,69-7,80 (2H, м).

Пример 9

(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоксилат

К раствору 2-этокси-1-[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил}-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты (9,0 г) и 4-гидроксиметил-5-метил-1,3-диоксол-2-она (3,08 г) в N,N-диметилацетамиде (100 мл) добавили *l*-толуолсульфонилхлорид (4,13 г), N,N-диметиламинопиридин (0,48 г) и карбонат калия (3,54 г) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при примерно 10°C в течение 3 час. После установления примерно pH 5 смесь кристаллизовали добавлением воды (72 мл) и получили кристаллы сольватов. Выпавшие кристаллы суспендировали в смеси воды (63 мл) и ацетона (27 мл) и суспензию перемешивали при примерно 35°C в течение 2 час. После перемешивания с охлаждением льдом в течение 2 час кристаллы отфильтровали, промыли водой (18 мл), высушили при пониженном давлении при 40°C и получили соединение, указанное в заголовке (10,6 г, 95%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,39 (3H, т, J=6,4 Гц), 2,17 (3H, с), 4,60 (2H, кв., J=6,4 Гц), 5,12 (2H, с), 5,56 (2H, с), 7,00 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,22-7,24 (3H, м), 7,46-7,57 (3H, м), 7,64-7,75 (3H, м).

Примеры приготовления

При использовании соединения настоящего изобретения в качестве терапевтического средства для лечения болезней кровообращения, таких как гипертония, заболевания сердца, инсульт, нефрит и т.д., можно применить, например, следующий способ приготовления.

При следующем приготовлении в качестве компонентов (добавок), отличных от активного ингредиента, можно использовать соединения, перечисленные в Japanese Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia quasi drugs, или в Стандарте на добавки к фармацевтическим продуктам.

1. Таблетка

5	(1)	Соединение, полученное в примере 1	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

10 (1), (2), (3) и 2/3 от (4) смешивали и гранулировали. Добавляли оставшиеся компоненты (4) и (5) и смесь прессовали в таблетки.

2. Капсула

15	(1)	Соединение, полученное в примере 5	10 мг
	(2)	Лактоза	69,5 мг
	(3)	Белый ангидрид кремневой кислоты	0,2 мг

(4)	Стеарат магния	0,3 мг
1 капсула		80 мг

20 (1), (2), (3) и (4) смешивают в сухом виде и наполняют НРМС капсулу (№ 3).

3. Таблетка

25	(1)	Соединение, полученное в примере 1	10 мг
	(2)	Амлодипин безилат	5 мг
	(3)	Лактоза	30 мг
	(4)	Кукурузный крахмал	150 мг
	(5)	Микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
	(6)	Стеарат магния	5 мг
	1 таблетка		230 мг

30 (1), (2), (3), (4) и 2/3 от (5) смешивают и гранулируют. Добавляют оставшиеся (5) и (6) и смесь прессуют в таблетки.

4. Капсула

35	(1)	Соединение, полученное в примере 5	10 мг
	(2)	Амлодипин безилат	5 мг
	(3)	Лактоза	64,5 мг
	(4)	Белый ангидрид кремневой кислоты	0,2 мг
	(5)	Стеарат магния	0,3 мг
	1 капсула		80 мг

40 (1), (2), (3), (4) и (5) смешивают в сухом виде и наполняют НРМС капсулу (№ 3).

5. Таблетка

45	(1)	Соединение, полученное в примере 1	10 мг
	(2)	Гидрохлортиазид	12,5 мг
	(3)	Лактоза	22,5 мг
	(4)	Кукурузный крахмал	150 мг
	(5)	Микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
50	(6)	Стеарат магния	5 мг
	1 таблетка		230 мг

(1), (2), (3), (4) и 2/3 от (5) смешивают и гранулируют. Добавляют оставшиеся (5)

и (6) и смесь прессуют в таблетки.

6. Капсула

5	(1)	Соединение, полученное в примере 5	10 мг
	(2)	Гидрохлортиазид	12,5 мг
	(3)	Лактоза	57 мг
	(4)	Белый ангидрид кремневой кислоты	0,2 мг
	(5)	Стеарат магния	0,3 мг
	1 капсула		80 мг

10 (1), (2), (3), (4) и (5) смешивают в сухом виде и наполняют НРМС капсулу (№ 3).

Экспериментальный пример 1

Ингибирующее действие соединений настоящего изобретения в отношении повышения давления у крыс, вызванное ангиотензином II

15 Самцов крыс Sprague-Dawley (возраст 9-11 недель, CLEA Japan, Inc.) анестезировали фенobarбиталом (50 мг/кг, внутривенно); бедренная артерия и вена были выведены и в них были вставлены полиэтиленовые трубки, заполненные физиологическим раствором, содержащим гепарин (200 Ед/мл). Подкожно вводили катетеры в загривок и фиксировали их. После восстановления крысу вводили в опыт.
20 Артериальный катетер был связан с датчиком давления, соединенным с тонометром (2238, NEC San-ei Instruments), и давление записывали на самописце (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments). После получения отклика подъема давления, индуцированного ангиотензином II (АП, 100 нг/кг, i.v.), вводили
25 испытуемое соединение в дозе, соответствующей эквивалентному количеству соединения А (2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты). Спустя 24 часа вводили АП и измеряли подъем кровяного давления, на основании чего рассчитывали скорость ингибирования из значения до введения. Все соединения были суспендированы в 0,5%
30 метилцеллюлозе, и их вводили перорально в объеме 2 мл/кг.

Результаты приведены в виде средней величины \pm среднее статистическое отклонение (таблица 1). Статистическую значимость между группой с введенным соединением, полученным в примере 5, и другими группами анализировали с
35 применением Student *t*-теста (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

Таблица 1	
	24 часа после введения
40 Пример 5 [0,13 мг/кг, перорально (n=5)]	32,7 \pm 4,6
Соединение В [0,10 мг/кг, перорально (n=3)]	0,8 \pm 4,9**
Соединение С [0,14 мг/кг, перорально (n=5)]	9,3 \pm 8,6*
Соединение D [0,12 мг/кг, перорально (n=4)]	10,9 \pm 5,6*

45 Соединение В: метил 2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат

Соединение С: 1-(циклогексилоксикарбонилокси)этил 2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат

50 Соединение D: ацетоксиметил 2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат.

Как следует из полученных результатов, соединение настоящего изобретения оказывает при пероральном введении длительное и сильное фармакологическое действие по сравнению со сложными эфирами, описанными в JP-A-5-271228.

Экспериментальный пример 2

Ингибирующее действие, оказываемое соединениями настоящего изобретения в отношении повышения давления у собак, индуцируемое ангиотензином II

Для опыта использовали кобелей породы бигль (масса тела 12,0-14,7 кг, KITA YAMA LABES, Co., LTD.). Их анестезировали фенобарбиталом натрия (50 мг/кг, 5 внутрибрюшинно) и вставляли трубку в трахею для регулирования тока воздуха. Область бедра и загривок выбривали и дезинфицировали (раствор изодина, MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.). Собаку фиксировали в положении на спине и делали надрез в 10 бедренной области. В бедренную артерию вводили зеркальный катетер (5F, MILLER INDUSTRIES), а в бедренную вену вводили полиуретановую трубку. Катетер и трубку пропускали подкожно и фиксировали на спине. Затем надрез зашивали и вводили внутримышечно калиевую соль пенициллина G (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., 40000 единиц) для профилактики инфекции. Начиная со следующего дня, калиевую соль 15 пенициллина G (40000 единиц) вводили один раз в день в течение 3 дней. Через 3 дня после восстановления собаку вводили в опыт.

Во время эксперимента собаку помещали в маленькую метаболическую клетку. Для измерений зеркальный катетер, введенный в бедренную артерию, соединяли с датчиком (MILLER INDUSTRIES), и систематически записывали кровяное давление 20 (среднее кровяное давление) на самописце (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) через усилитель постоянного тока (N4777, NEC San-ei Instruments) и тонометр с усилителем (N4441, NEC San-ei Instruments). Полиуретановую трубку, введенную в бедренную вену, фиксировали снаружи клетки и использовали для введения АП 25 (PEPTIDE INSTITUTE, INC.). Эксперимент проводили натощак и вводили АП (100 нг/кг, внутривенно) 3-4 раза перед введением испытуемого соединения для подтверждения стабилизации отклика повышения давления. Дозу испытуемого соединения, соответствующую эквимольному количеству соединения А, суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и вводили перорально в объеме 2 мл/кг. После 30 введения лекарственного средства вводили АП в каждый момент времени во время измерения и измеряли подъем кровяного давления, на основании чего рассчитывали скорость ингибирования из значения, полученного перед введением.

Результаты показаны в виде средней величины \pm среднее статистическое отклонение (таблица 2). Статистическую значимость между группой с введенным 35 соединением, полученным в примере 5, и группой с введенным соединением А анализировали с помощью Student *t*-теста с поправкой Бонферрони (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

Таблица 2		
	10 час после введения	24 час после введения
Соединение А [1 мг/кг, перорально (n=6)]	27,0 \pm 3,2	19,6 \pm 3,7
Пример 2 [1,25 мг/кг, перорально (n=6)]	35,9 \pm 4,8	28,6 \pm 4,7
Пример 5 [1,33 мг/кг, перорально (n=5)]	55,6 \pm 3,4**	40,3 \pm 5,1*

45 Как следует из этих результатов, соединение настоящего изобретения при пероральном введении обладает длительным и сильным фармакологическим действием.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

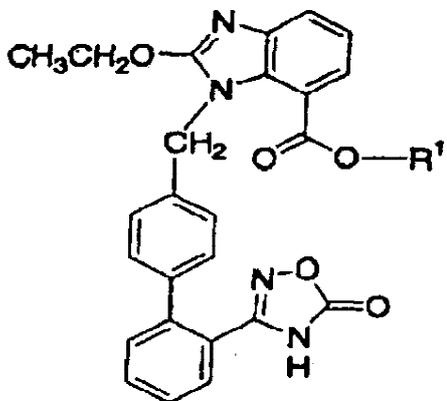
50 Соединение настоящего изобретения применимо в качестве средства для профилактики или лечения нарушений кровообращения, таких как гипертония и т.п., и нарушений обмена веществ, таких как диабет и т.п.

Данная заявка основана на патентной заявке № 2004-048928, поданной в Японии, и

патентной заявки США - SN. 11/031057, содержание которых включено в описание в качестве ссылки.

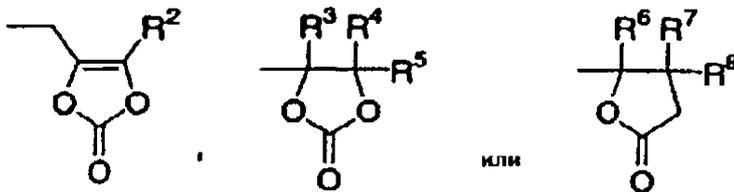
Формула изобретения

1. Лекарственное средство для антагонистического воздействия на ангиотензин II, включающее соединение формулы (I)



(I)

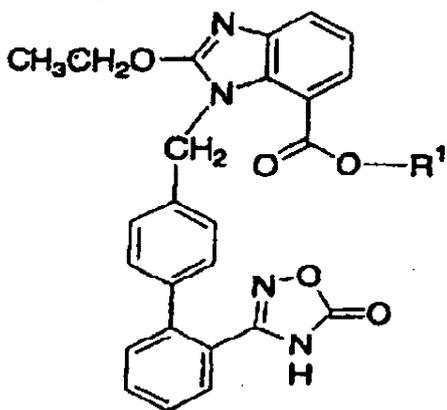
в которой R¹ представляет собой группу формулы



в которых R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, или его соль.

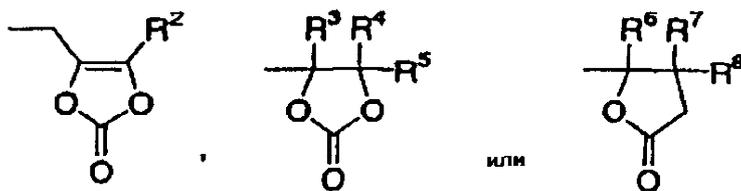
2. Лекарственное средство по п.1, которое предназначено для профилактики или лечения гипертензии.

3. Лекарственное, предназначенное для профилактики или лечения нарушений кровообращения, которое включает соединение формулы I



(I)

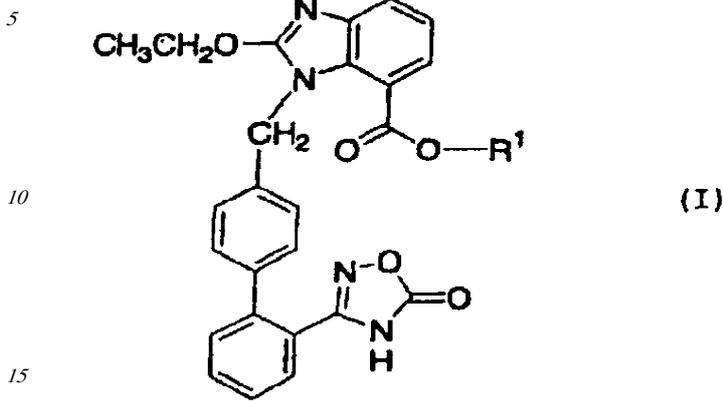
в которой R¹ представляет собой группу формулы



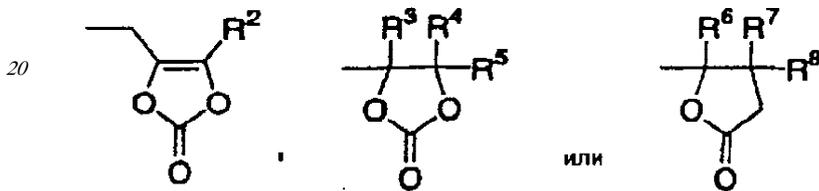
в которых R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо представляет собой атом

водорода или C₁₋₆алкил, или его соль.

4. Лекарственное средство, предназначенное для профилактики или лечения нарушений кровообращения, включающее соединение формулы (I)



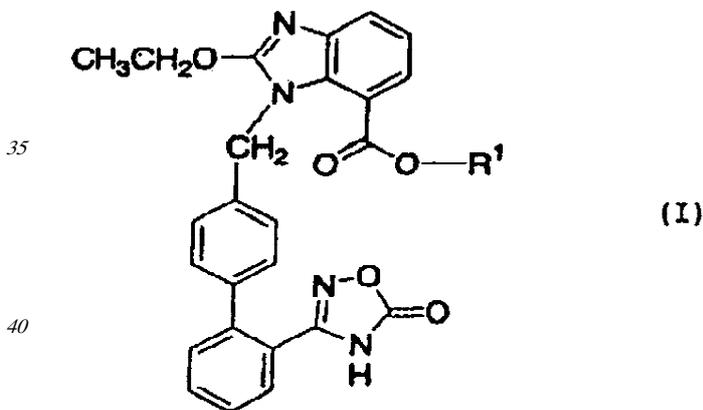
в которой R¹ представляет собой группу формулы



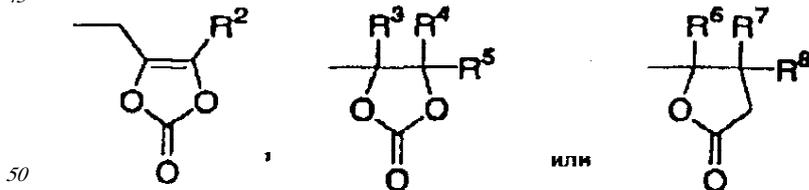
25 в которых R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, или его соль, в комбинации с антагонистом кальция.

5. Лекарственное средство по п.4, где антагонист кальция представляет собой амлодипин или его соль.

30 6. Лекарственное средство, предназначенное для профилактики или лечения нарушений кровообращения, включающее соединение формулы (I)



45 в которой R¹ представляет собой группу формулы



в которых R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, или его соль, в комбинации с диуретиком.

7. Лекарственное средство по п.6, где диуретик представляет собой хлорталидон.

8. Способ предотвращения или лечения нарушений кровообращения у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему эффективного количества лекарственного средства по п.1 в комбинации с антагонистом кальция.

9. Способ по п.8, где антагонист кальция представляет собой амлодипин или его соль.

10. Способ предотвращения или лечения нарушений кровообращения у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему эффективного количества лекарственного средства по п.1 в комбинации с диуретиком.

11. Способ по п.10, где диуретик представляет собой хлорталидон.

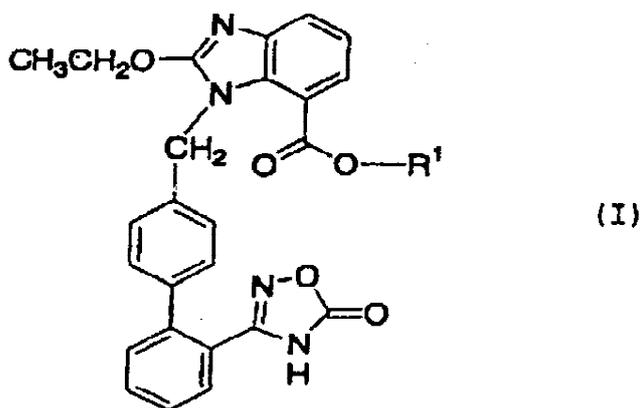
12. Применение лекарственного средства по п.1 в комбинации с антагонистом кальция для профилактики или лечения нарушений кровообращения.

13. Применение по п.12, где антагонист кальция представляет собой амлодипин или его соль.

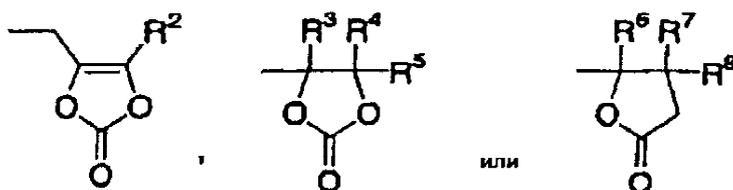
14. Применение лекарственного средства по п.1 в комбинации с диуретиком для профилактики или лечения нарушений кровообращения.

15. Применение по п.14, где диуретик представляет собой хлорталидон.

16. Лекарственное средство, предназначенное для профилактики или лечения гипертензии, включающее соединение формулы (I)



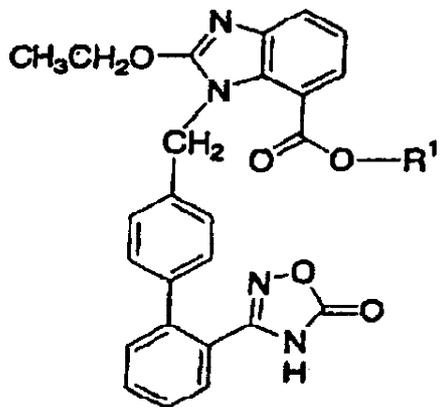
в которой R^1 представляет собой группу формулы



в которых R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, или его соль, в комбинации с антагонистом кальция.

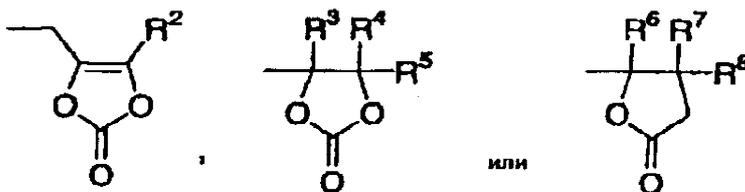
17. Лекарственное средство, предназначенное для профилактики или лечения гипертензии, включающее соединение формулы (I)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



(I)

в которой R¹ представляет собой группу формулы



в которых R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкил, или его соль, в комбинации с диуретиком.