



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332344

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20064251	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.02.23 PCT/JP2005/03422
(22)	Inng.dag	2006.09.20	(85)	Videreføringsdag	2006.09.20
(24)	Løpedag	2005.02.23	(30)	Prioritet	2004.02.25, JP, 2004-048928 2005.01.07, US, 11/031,057
(41)	Alm.tilgj	2006.11.22			
(45)	Meddelt	2012.09.03			
(73)	Innehaver	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, JP-541-0045 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan			
(72)	Oppfinner	Takanobu Kuroita, 10-13-302, Hoshida 4-chome, JP-5760016 KATANO-SHI, OSAKA, Japan Hiroki Sakamoto, 11-1-215, Tsukaguchihonmachi 6-chome, JP-6610001 AMAGASAKI-SHI, HYOGO, Japan Mami Ojima, 18-22-401, Tsukaguchicho 1-chome, JP-6610002 AMAGASAKI-SHI, HYOGO, Japan			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Benzimidazolderivat, fremgangsmåte for fremstilling derav, medikament inneholdende denne forbindelsen samt anvendelse av forbindelsen.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse som er representert ved formelen (I) hvori R1 er en gruppe som er representert ved formelen hvori R2, R3, R4, R5, R6, R7 og R8 hver for seg uavhengig er et hydrogenatom eller et C1-6 alkyl, eller et salt derav. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er egnet som et agens for profylakse eller behandling av sirkulatoriske sykdommer slik som hypertensjon og lignende og metaboliske sykdommer slik som diabetes og lignende.

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et benzimidazolderivat med overlegne egenskaper som et farmasøytisk middel. Nærmere bestemt vedrører den foreliggende oppfinnelsen et promedikament av et benzimidazolderivat med en særskilt struktur, som har en sterk og langvarig angiotensin II-antagonistisk aktivitet og hypotensiv virkning, og en insulinsensibiliserende aktivitet, og som er egnet som et middel for profylakse eller behandling av sirkulatoriske sykdommer slik som hypertensjon, hjertesykdommer (hjertehypertrofi, hjertesvikt, hjerteinfarkt og lignende), nefritt, slag og lignende og metaboliske sykdommer slik som diabetes og lignende. Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen, anvendelse av forbindelsen samt medikamenter inneholdende denne.

Faglig bakgrunn

Angiotensin II forårsaker vasokonstriksjon via en angiotensin II reseptor på celledarmembranen og forhøyer blodtrykk. Derfor kan en angiotensin II reseptorantagonist være en virksom terapeutisk medisin for sirkulatoriske sykdommer slik som hypertensjon og lignende.

Som en foretrukket kjemisk struktur for å uttrykke sterk angiotensin II antagonistisk aktivitet, er en struktur med en syregruppe slik som en tetrazolylgruppe, en karboksylgruppe og lignende på en bifenylsidekjede kjent, og, som en farmasøytisk forbindelse med slike strukturelle kjennetegn, har losartan, kandesartancileksetil, olmesartan- medoksomil og lignende vært benyttet klinisk (Ruth R. Weksler et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, p. 625 (1996), JP-A-4-364171, JP-A-5-78328 og lignende). JP-A-5-271228 beskriver at en forbindelse hvori en syregruppe på en bifenyl sidekjede er 5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl-gruppe fremviser en langvarig og sterk angiotensin II antagonistisk aktivitet og hypotensiv virkning ved oral administrering. Dessuten beskriver WO03/047573 at av de benzimidazolderivater som er beskrevet i JP-A-5-271228, har en særskilt forbindelse (2-etoksy-1-([2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl)-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre: forbindelse A) en insulinsensibiliserende aktivitet i tillegg til en angiotensin II antagonistisk aktivitet.

Som et av midlene for å forbedre praktisk anvendelse av et farmasøytisk middel, er omdanning av en forbindelse med en viss farmakologisk aktivitet til et promedikament

kjent. Som et promedikament for karboksylsyre, har for eksempel alkylkarbonyloksymetylester, 1-alkylkarbonyloksyetylester, alkylloksykarbonyloksymetylester, 1-alkylloksykarbonyloksyetylester og (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metylester vært utbredt anvendt for en forbindelse som viser utilstrekkelig utfoldelse av aktivitet ved oral administrering i utviklingen av farmasøytiske produkter frem til nå. Dessuten er farnesolester, som er en fettløselig substans av indometacin, og etylester som en ACE-inhibitor kjent for å gi vedvarende aktivitet og lignende.

Som estere av forbindelse A, er metylester (forbindelse B), 1-(cykloheksyloksykarbonyloksy)etylester (forbindelse C) og acetoksymetylester (forbindelse D) spesifikt beskrevet i JP-A-5-271228.

Den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot å frembringe en ny forbindelse som er overlegen som et middel for profylakse eller behandling av sirkulatoriske sykdommer, slik som hypertensjon og lignende og metaboliske sykdommer, slik som diabetes og lignende.

Beskrivelse av oppfinnelsen

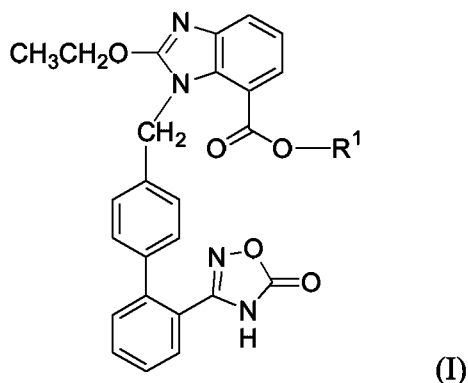
Oppfinnere av foreliggende oppfinnelse har gjennomført omfattende studier for å finne en ny forbindelse som er mer potent og overlegen i virkningsvarigheten ved oral administrering, for derved å tilveiebringe et farmasøytisk middel som klinisk er mer egnet for et middel for profylakse eller behandling av sirkulatoriske sykdommer, slik som hypertensjon og lignende og metaboliske sykdommer, slik som diabetes og lignende.

Som er resultat, har de funnet at en promedikamentforbindelse med en spesiell struktur, som blir omdannet til forbindelse A i det levende legemet, er overlegen når det gjelder sikkerhet og har ekstremt overlegne egenskaper som et farmasøytisk middel, noe som vises ved en uventet sterk og langvarig hypotensiv virkning, mulig stabil kontroll av blodtrykk over et langt tidsrom og lignende, og dette har ført frem til den foreliggende oppfinnelsen.

Dermed vedrører den foreliggende oppfinnelse

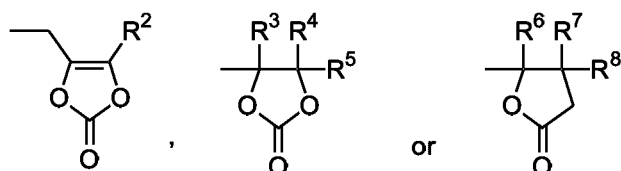
35

(1) en forbindelse som er representert ved formelen (I)



hvor R^1 er en gruppe som er representert av formelen

5

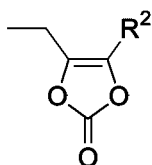


hvor R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 hver uavhengig av hverandre er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkyl, eller et salt derav;

10

(2) forbindelse ifølge før nevnte (1), som er et salt;

(3) forbindelse ifølge før nevnte (1), hvor R^1 er en gruppe som er representert ved formelen



15

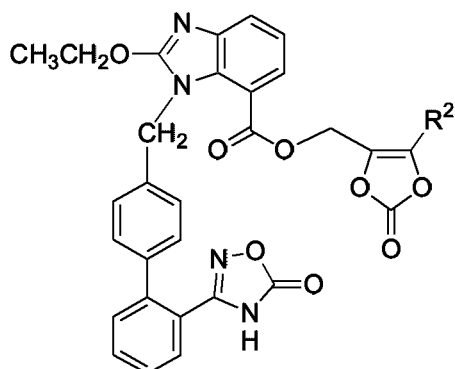
hvor R^2 er som definert i det foregående;

(4) en forbindelse som er utvalgt fra gruppen som består av (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1-{[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
 2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1-{[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
 4-metyl-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1-{[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat og

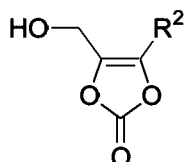
5-oksotetrahydro-2-furanyl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat, eller et salt deriv;

(5) (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylatkaliumsalt;

5 (6) en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som er representert ved formelen



10 hvori R² er et hydrogenatom eller et C₁₋₆ alkyl, eller et salt deriv, som omfatter omsetning av et reaktivt derivat av 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylsyre eller et salt deriv med en forbindelse som er representert ved formelen



15 hvori R² er som definert i det foregående, eller et salt deriv;

(7) et medikament som omfatter forbindelsen ifølge tidligere nevnte (1);

(8) medikament ifølge tidligere nevnte (7), som er en angiotensin II antagonist;

20

(9) medikament ifølge tidligere nevnte (7), som er en insulinsensibilisator;

(10) medikament ifølge tidligere nevnte (7), som er et middel for profylakse eller behandling av sirkulatoriske sykdommer;

25

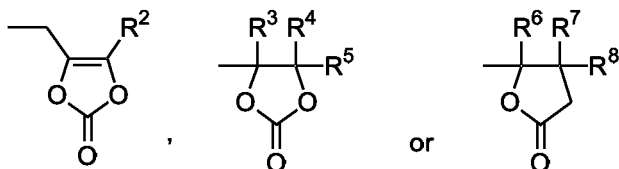
(11) medikament ifølge tidligere nevnte (7), som et middel for profylakse eller behandling av sykdommer hvori insulinresistens er involvert.

(12) medikament ifølge tidligere nevnte (7), som er et middel for profylakse eller behandling av nervedegenereringssykdommer;

(13) en anvendelse av forbindelsen ifølge tidligere nevnte (1) for fremstilling av en
 5 hvilken som helst av en angiotensin II antagonist, et insulinsensitiserende middel, et middel for profylakse eller behandling hvori insulinresistens er involvert, et middel for profylakse eller behandling av nervedegenereringssykdommer, og et middel for profylakse eller behandling av sirkulatorisk sykdom.

10 Beskrivelse av oppfinnelsen

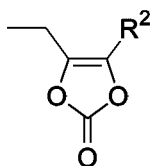
I den før nevnte formel er R^1 en gruppe som er representert av



15 hvori R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 hver uavhengig er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkyl, og som C_{1-6} alkyl, kan, det for eksempel nevnes metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, isoheksyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylpropyl og lignende bli nevnt.

20

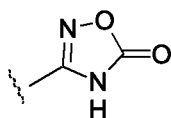
For R^1 , er en gruppe som er representert ved formelen



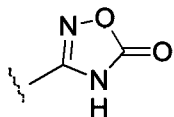
hvori R^2 er som definert i det foregående og R^2 er fortrinnsvis metyl.

25

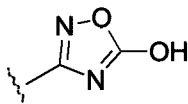
I den tidligere nevnte formelen, inkluderer den gruppe som er representert ved formelen



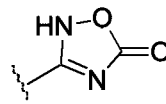
(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl gruppe) tre tautomerer (a', b' og c') som er representert av formlene



a'



b'



c'

- 5 og en 5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl-gruppe omfatter alle de ovennevnte a', b' og c'.

Som en forbindelse som er representert ved formelen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen, blir

- 10 (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
4-metyl-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-
15 oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
5-oksotetrahydro-2-furanyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat og lignende fortrinnsvis benyttet. Blant disse, blir (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-
20 karboksylat med særskilt fordel benyttet.

- Saltet av en forbindelse som er representert av formel (I) kan være et hvilket som helst så lenge som det er et farmakologisk akseptabelt salt. Som slikt salt, kan det nevnes salter av en forbindelse som er representert ved formelen (I) med en uorganisk base
25 (eksempelvis alkalimetaller slik som natrium, kalium og lignende; jordalkalimetaller slik som kalsium, magnesium og lignende; etc.), en organisk base (eksempelvis, organiske aminer slik som trometamin[tris(hydroksymetyl)metylamin], etanolamin, trimetylamin, trietylamin, t-butylamin, pyridin, pikolin, dietanolamin, trietanolamin, dicykloheksylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin og lignende; basiske aminosyrer slik
30 som arginin, lysin, ornitin og lignende; etc.), ammoniakk og lignende.

Som et salt av den forbindelse som er representert ved formel (I), er alkalimetallsalter av den forbindelse som er representert ved formelen (I) å foretrekke. Blant disse er et kaliumsalt spesielt foretrukket.

Forbindelsen som er representert ved formel (I) kan merkes med en isotop (eksempelvis ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I og lignende) og lignende.

Som den forbindelse som er representert ved formel (I) eller et salt derav (i det følgende noen ganger bli henvist til som forbindelse (I) eller forbindelsen ifølge den foreliggende forbindelse), er (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylatkaliumsalt spesielt foretrukket.

10 Fremstillingsmetoder

Forbindelse (I) kan for eksempel, fremstilles ved en fremgangsmåte som er vist i det følgende eller en fremgangsmåte som er analog dertil og lignende.

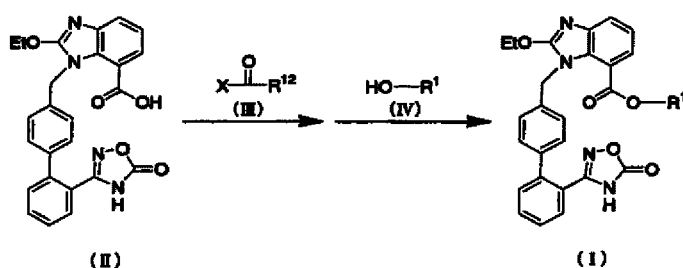
Selv om utbyttet av forbindelse (I) som oppnås ved den følgende fremgangsmåten varierer avhengig av de anvendte reaksjonsbetingelser, kan forbindelse (I) med letthet bli oppnådd i en høy renhet ved konvensjonelle tiltak for separasjon eller rensing (eksempelvis, omkrystallisering, kolonnekromatografi og lignende) fra produktet ved slike fremgangsmåter.

20

Forbindelse (I) kan fremstilles ved å omsette et reaktivt derivat (for eksempel, et blandet syreanhydrid, et syrehalid og lignende) av den forbindelse som er representert ved formel (II) (forbindelse A) eller et salt derav (i det følgende noen ganger henvist til som forbindelse (II)) med en tilsvarende alkohol (IV) (HO-R^1) eller et salt derav.

25

Metode a



hvor X er et halogenatom (klor, brom, jod etc.), Et er etyl, $\text{R}^{1,2}$ er et alkyl (eksempelvis C_{1-6} alkyl slik som metyl, etyl, propyl, t-butyl og lignende), et alkoksy (eksempelvis C_{1-6} alkoksy slik som metoksy, etoksy, isobutyloksy og lignende) eller fenyl som valgfritt er substituert ved halogenatom, C_{1-6} alkyl eller nitrogruppe og lignende, R^1 er som definert i det foregående.

30

Fremgangsmåte a omfatter omsetning av forbindelse (II) med et acylerende middel (III) i nærvær av en base for å gi et blandet syreanhydrid og omsette den resulterende forbindelsen med en tilsvarende alkohol (IV) (HO-R^1) i nærvær av en base for å tillate
5 forestring.

Det blandede syreanhydrid fremstilles ved anvendelse av 1 - 3 mol av en base og ca. 1 - 3 mol av et acylerende middel relativt til 1 mol forbindelse (II) i et løsningsmiddel. Deretter blir den tilsvarende alkohol tilsatt for å muliggjøre reaksjon, eller etter en gang
10 å ha filtrert fra saltet (salt av basen med H-X), konsentrering av filtratet, fortynning av resten med et løsningsmiddel og tilsats av den tilsvarende alkohol og en base for å muliggjøre reaksjon for å gjennomføre forestring.

Som basen kan trietylamin, diisopropyletylamin, DBU, 4-dimetylaminopyridin, natriumhydrid, kalium t-butoksid, kaliumkarbonat og natriumkarbonat og lignende
15 anvendes.

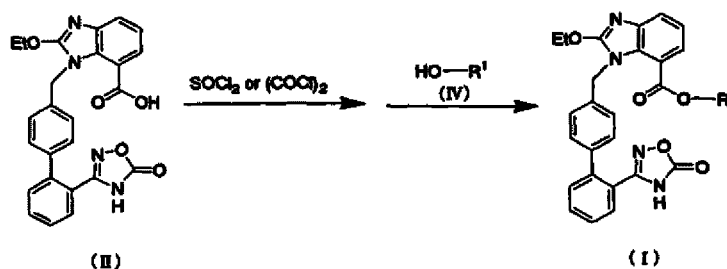
Som det acylerende middel anvendes pivaloylchlorid, etylklorkarbonat, isobutylklorkarbonat, eller 2,4,6-triklorbenzoylchlorid, 2,6-diklorbenzoylchlorid, 2,4,6-
20 tribrombenzoylchlorid, 2,3,6-trimetyl-4,5-dinitrobenzoylchlorid og lignende som beskrevet i Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 52, 1989-1993, side (1979).

Som løsningsmiddel kan generelt, diklormetan, kloroform, 1,2-dikloreten, etylacetat, tetrahydrofuran, toluen, acetonitril, aceton, etylmetylketon, dioksan, dimetylformamid,
25 dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og lignende anvendes.

Selv om reaksjonsbetingelsene for fremstilling av et blandet syreanhydrid kan variere avhengig av kombinasjonen av basen, det acylerende middel og løsningsmidlet som skal benyttes, blir reaksjonen generelt fortrinnsvis utført ved ca. -30°C til
30 romtemperatur i løpet av ca. 1 - 10 timer. Selv om reaksjonsbetingelsene for forestringen kan variere avhengig av kombinasjonen av det blandede syreanhydrid som fremstilles og et løsningsmiddel, blir reaksjonen generelt fortrinnsvis utført ved ca. -30°C til løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur i ca. 1 - 10 timer.

35 Fremgangsmåte b

9



hvor R^1 er som definert i det foregående.

Fremgangsmåte b omfatter omsetning av en forbindelse som representert ved formel (II) eller et salt derav med tionylklorid eller oksalyklorid i nærvær av en katalysator, slik som DMF og lignende for å gi et syreklorid, og omsetning av syrekloridet med en tilsvarende alkohol (IV) i nærvær av en base for å tillate forestring.

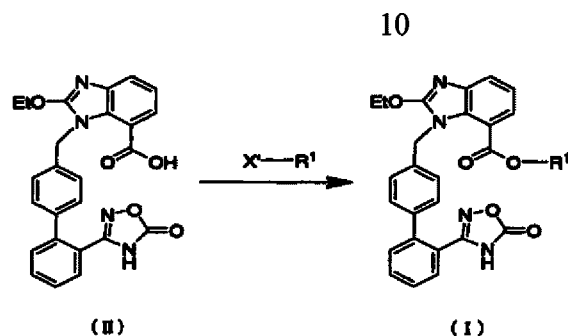
Syrekloridet fremstilles ved å anvende ca. 1 – 3 mol tionylklorid eller oksalyklorid relativt til 1 mol forbindelse (II) i nærvær av en katalytisk mengde DMF, i et løsningsmiddel hvis nødvendig. Etter etterfølgende konsentrasjon blir et løsningsmiddel tilsatt og deretter den tilsvarende alkohol ($HO-R^1$) og basen for å tillate reaksjon for utførelse av forestring.

Som basen, anvendes tilsvarende baser som i fremgangsmåte a og lignende.

Som løsningsmiddel, anvendes løsningsmidler som anvendt i fremgangsmåte a og lignende.

Mens reaksjonsbetingelsene for fremstilling av et syreklorid varierer avhengig av løsningsmidlet som anvendes, blir reaksjonen generelt fortrinnsvis utført ved ca. -30°C til tilbaketemperatur i ca. 10 minutter til 5 timer. Reaksjonsbetingelsene for forestringen varierer avhengig av kombinasjonen av det fremstilt syrekloridet og løsningsmidlet, reaksjonen blir generelt foretrukket utført ved ca. -30°C til tilbaketemperatur av løsningsmidlet i ca. 1 til 10 timer.

Fremgangsmåte c



hvor X' er et halogenatom (klor, brom, jod etc.) og R^1 er som definert i det foregående.

- 5 Fremgangsmåte c omfatter omsetning av en forbindelse som representert ved formel (II) eller et salt derav (eksempelvis salt med alkalimetall slik som natrium, kalium og lignende; salt med jordalkalimetall slik som kalsium, magnesium og lignende; etc.) med et alkylereende middel ($X'-R^1$) om nødvendig i nærvær av en base for å muliggjøre forestring.

10

Forestringen blir gjennomført ved anvendelse av ca. 1 - 3 mol av en base og ca. 1 - 3 mol av et alkylereende middel relativt til 1 mol av forbindelse (II) i et løsningsmiddel.

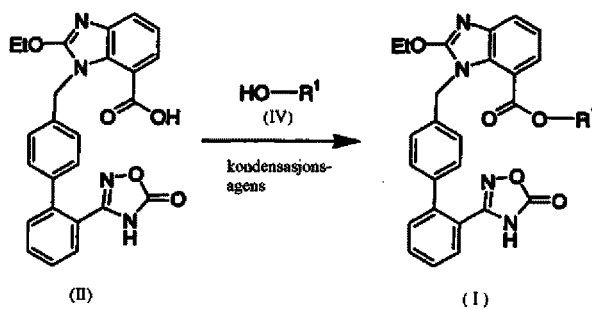
Som base blir tilsvarende baser som benyttet i fremgangsmåte a og lignede anvendt.

15

Som løsningsmiddel blir tilsvarende løsningsmidler som benyttet i fremgangsmåte a og lignende anvendt.

- 20 Selv om reaksjonsbetingelsene for forestringen varierer avhengig av kombinasjonen av basen, alkylereende middel og løsningsmiddel som skal benyttes, blir reaksjonen generelt fortrinnsvis utført ved en temperatur på ca. -30°C til tilbakeløpstemperatur i ca. 30 minutter til 10 timer.

Fremgangsmåte d



25

hvor R^1 er som definert i det foregående.

Fremgangsmåte d omfatter omsetning av forbindelse (II) med den tilsvarende alkohol (IV) i nærvær av et kondenserende middel for å gjennomføre forestring.

5

Forestringen blir gjennomført ved anvendelse av ca. 1 - 3 mol av det kondenserende middel og ca. 1 - 3 mol av den tilsvarende alkohol (IV) i forhold til 1 mol forbindelse (II) i et løsningsmiddel.

10 Som kondenserende middel, blir DCC, WSC, Mitsunobu reagenser og lignende benyttet.

Som løsningsmiddel anvendes løsningsmidler tilsvarende de benyttet i fremgangsmåte a og lignende.

15

Selv om reaksjonsbetingelsene for forestringen varierer avhengig av kombinasjonen av det kondenserende middel og det løsningsmiddel som skal benyttes, blir reaksjonen generelt helst utført ved en temperatur på ca. -30°C til tilbakeløpstemperaturen i ca. 30 minutter til ca. 24 timer.

20

Forbindelse (II) kan fremstilles ved den fremgangsmåten som er beskrevet i JP-A-5-271228 og lignende.

25 Når forbindelse (I) oppnås som en fri form, kan den omdannes til et salt ved en fremgangsmåte som i seg selv er kjent eller en analog fremgangsmåte. Motsatt, når den er oppnådd som et salt, kan den bli omdannet til en fri form eller et annet salt ved en fremgangsmåte som i seg selv er kjent eller en analog fremgangsmåte.

30 Når optiske isomerer av forbindelse (I) eksisterer, slik som individuelle optiske isomerer og en blanding derav, er alle naturligvis omfattet innen omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

35 Forbindelse (I) kan være en krystall, og kan ha en form av en enkelt krystall eller en form av en blanding av flere krystaller. Krystaller kan fremstilles ved krystallisasjon ifølge en krystallisasjonsfremgangsmåte som er kjent i seg selv. Forbindelse (I) er fortrinnsvis en krystall.

Forbindelse (I) kan være et solvat (eksempelvis hydrat etc.) og både solvat og ikke-solvat (eksempelvis ikke-hydrat etc.) er omfattet innen omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

- 5 Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som således fremstilles, viser lavere toksisitet og er sikker (med andre ord, mer overlegen som et farmasøytisk middel utfra aspektene akutt toksisitet, kronisk toksisitet, genetisk toksisitet, reproduktiv toksisitet, hjertetoksisitet, medisinteraksjon, karsinogenisitet og lignende), og blir hurtig omdannet til forbindelse A i den levende kropp av et dyr, særskilt et pattedyr
10 (eksempelvis menneske, apekatt, katt, gris, hest, storfe, mus, rotte, marsvin, hund, kanin etc.).

Siden forbindelse A normaliserer den intracellulære insulinsignaltransduksjonsmekanismen, noe som hovedsakelig forårsaker insulinresistens, reduserer den derved
15 insulinresistens og forbedrer insulinvirkning, og har en glukosetoleranseforbedrende virkning. Derfor kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse bli benyttet for pattedyr (eksempelvis menneske, apekatt, katt, gris, hest, storfe, mus, rotte, marsvin, hund, kanin etc.) som et forbedrende middel eller et middel for profylakse og/eller behandling av de sykdommer hvori insulinresistens er involvert. Som slike sykdommer
20 kan nevnes, for eksempel, insulinresistens, svekket glukosetoleranse; diabetes slik som ikke-insulinavhengig diabetes, type II diabetes assosiert med insulinresistens, type II diabetes assosiert med svekket glukosetoleranse etc.; ulike komplikasjoner, slik som hyperinsulinemi, hypertensjon assosiert med insulinresistens, hypertensjon assosiert med svekket glukosetoleranse, hypertensjon assosiert med diabetes (eksempelvis type II
25 diabetes etc.), hypertensjon som opptrer i forbindelse med hyperinsulinemi, insulinresistens som opptrer i forbindelse med hypertensjon, svekket glukosetoleranse som opptrer i forbindelse med hypertensjon, diabetes som opptrer i forbindelse med hypertensjon, hyperinsulinemi som opptrer i forbindelse med hypertensjon, diabetiske komplikasjoner [eksempelvis, mikroangiopati, diabetisk neuropati, diabetisk nefropati,
30 diabetisk retinopati, diabetisk katarakt, storkarsykdom (large vessel disease), osteopeni, diabetisk hyperosmolart koma, infektiose sykdommer (eksempelvis, respiratorisk infektios sykdom, urinveisinfektios sykdom, fordøyelsesinfektios sykdom, infektios sykdom i dermalt mykt vev, infektios sykdom i nedre lem etc.), diabetisk koldbrann, tørr munn, redusert høresans, diabetisk cerebrovaskulær lidelse, diabetisk perifer
35 hematogen lidelse, diabetisk hypertensjon og lignende], diabetisk kateksi og lignende; og lignende. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også bli benyttet til å behandle pasienter av høyt normalt blodtrykk med diabetes.

Siden forbindelse A har en sterk angiotensin II antagonistisk aktivitet, er forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse egnet som et middel for profylakse eller behandling av en sykdom (eller en sykdom hvis inntreden er fremmet) som blir utviklet ved

5 sammentrekning eller vekst av blodkar eller organlidelse, som uttrykkes via en angiotensin II reseptor, eller på grunn av tilstedeværelsen av angiotensin II, eller av en faktor som blir induisert ved tilstedeværelsen av angiotensin II, i pattedyr (eksempelvis menneske, apekatt, katt, gris, hest, storfe, mus, rotte, marsvin, hund, kanin etc.).

10 Som slike sykdommer kan, for eksempel nevnes hypertensjon, blodtrykks døgnrytme-anormalitet, hjertesykdom (eksempelvis hjertehypertrofi, akutt hjertesvikt og kronisk hjertesvikt inklusivt kongestiv hjertesvikt, hjertemyopati, angina pectoris, myokarditt, atriell fibrillering, arytmier, takykardi, hjerteinfarkt etc.), cerebrovaskulære lidelser (eksempelvis asymptomatisk cerebrovaskulær lidelse, transient cerebral ischemi,

15 apopleksi, cerebrovaskulær demens, hypertensiv encefalopati, cerebralt infarkt etc.), cerebralt ødem, cerebral sirkulasjonslidelse, gjenopptreden og følge av cerebrovaskulær lidelse (eksempelvis neurotisk symptom, psykisk symptom, subjektivt symptom, forstyrrelse i dagliglivsaktiviteter etc.), ischemisk perifer sirkulasjonslidelse, myokardiell ischemi, venøs insuffisiens, progresjon av hjerteinsuffisiens etter

20 hjerteinfarkt, nyresykdommer (eksempelvis nefritt, glomerulonefritt, glomerulosklerose, nyresvikt, trombotisk vaskulopati, komplikasjon av dialyse, organdysfunksjon inklusivt nefropati ved strålingsskade etc.), arteriosklerose inklusivt aterosklerose (eksempelvis aneurisme, hjertearteriosklerose, cerebral arteriosklerose, perifer arteriosklerose etc.), vaskulær hypertrofi, vaskulær hypertrofi eller obliterasjon og organlidelser etter

25 intervensjon (eksempelvis perkutan transluminal hjerteangioplasti, stenting, hjerteangioskopi, intravaskulær ultralyd, dounce-trombolytisk terapi etc.), vaskulær re-obliterasjon og restenose etter bypass, polycytemi, hypertensjon, organlidelse og vaskulær hypertrofi etter transplantasjon, avstøting etter transplantasjon, okulære sykdommer (eksempelvis glaukom, okulær hypertensjon etc.), trombose, multippel

30 organlidelse, endotelial dysfunksjon, hypertensiv tinnitus, andre kardiovaskulære sykdommer (eksempelvis dyp venetrombose, obstruktiv perifer sirkulatorisk lidelse, arteriosklerose obliterans, obstruktiv tromboangiitt, ischemisk cerebral sirkulatorisk lidelse, Raynauds sykdom, Berger sykdom etc.), metaboliske og/eller ernæringsmessige lidelser (eksempelvis fedme, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi,

35 hyperurikacemi, hyperkalemi, hypernatremi etc.), nervedegenerasjonssykdommer (eksempelvis Alzheimers sykdom, Parkinsons syndrom, amyotrofisk lateral sklerose, AIDS encefalopati etc.), sentralnervesystemlidelser (eksempelvis cerebral blødning,

cerebralt infarkt, deres følger og komplikasjoner, hodeskade, ryggradskade, cerebralt ødem, sensorisk feilfunksjon, sensorisk funksjonell lidelse, autonom nervesystemlidelse, autonom nervesystem-feilfunksjon, multiple sklerose etc.), demens, defekter i hukommelse, bevissthetslidelse, amnesi, engstelsessymptom, katatonisk symptom, mentale ubehagstilstander, psykopatier (eksempelvis depresjon, epilepsi, alkoholisme etc.), inflammatoriske sykdommer (eksempelvis artritt slik som reumatoid artritt, osteoartritt, reumatoid myelitt, periostitt etc.; inflammasjon etter operasjon og skade; gjenopptredning av svelling; faryngitt, cystitt; lungebetennelse; atopisk dermatitt; inflammatoriske tarmsykdommer, slik som Crohns sykdom, ulcerativ kolitt etc.; meningitt; inflammatorisk okulær sykdom, inflammatorisk pulmonær sykdom slik som lungebetennelse, pulmonær silikose, pulmonær sarkoidose, pulmonær tuberkulose etc.), allergiske sykdommer (eksempelvis allergisk rhinitt, konjunktivitt, gastrointestinal allergi, pollinose, anafylaksis etc.), kronisk obstruktiv lungesykdom (Kols), interstitiell lungebetennelse, pneumocytisk carinni pneumonia, kollagensykdommer (sykdommer som systemisk lupus erytematodes, skleroderma, polyarteritt etc.), hepatiske sykdommer (eksempelvis hepatitt inkludert kronisk hepatitt, hepatisk cirrhose etc.), portal hypertensjon, fordøyelsessystemlidelser (eksempelvis gastritt, magesår, magekreft, gastrisk lidelse etter operasjon, dyspepsi, sår på spiserør, pankreatitt, tykktarmpolypp, cholelithiasis, hemorroidal sykdom, varices rupturer i spiserør og mage etc.), blod og/eller myelopoietiske sykdommer (eksempelvis erythrocytose, vaskulær purpura, autoimmun hemolytisk anemi, disseminert intravaskulært koagulasjonssyndrom, multiple myelopati etc.), bensykdommer (eksempelvis fraktur, refraktur, osteoporose, osteomalaci, ben Pagets sykdom, skleroserende myelitt, reumatoid artritt, osteoartritt i kne og leddvevsvdysfunksjon og lignende som forårsaket av sykdommer som ligner disse etc.), fast tumor, tumorer (eksempelvis ondartet melanom, ondartet lymfom, kreft i fordøyelsesorganer (eksempelvis mage, tarm etc.) etc.), kreft og kakeksi etter kreft, metastasekreft, endokrinopati (eksempelvis Addisons sykdom, Cushings syndrom, feokromocytom, primær aldosteronisme etc.), Creutzfeldt-Jakobs sykdom, urinorgan og/eller mannlige genitale sykdommer (eksempelvis cystitt, prostatisk hypertrofi, prostatisk kreft, kjønnsinfeksiøse sykdommer etc.), kvinnelidelser (eksempelvis klimakteriske lidelser, gestose, endometriose, hysteromyom, eggstokksykdom, brystsykdom, kjønnsinfeksiøs sykdom etc.), sykdom i relasjon til omgivelses- og yrkesfaktorer (eksempelvis strålingsfare, fare ved ultrafiolett-, infrarød- eller laserbestråling, høydesykdom etc.), respiratoriske sykdommer (eksempelvis forkjølelssyndrom, lungebetennelse, astma, pulmonær hypertensjon, pulmonær trombose og pulmonær embolisme etc.), infeksiøse sykdommer (eksempelvis virale infeksiøse sykdommer med cytomegalovirus, influenza virus, herpes virus etc.,

rickettsiose, bakteriell infektøs sykdom etc.), toksemier (eksempelvis sepsis, septisk sjokk, endotoksinsjokk, Gram-negativ sepsis, toksisk sjokk syndrom etc.), otorhinolaryngologiske sykdommer (eksempelvis Menieres syndrom, tinnitus, dysgeusi, vertigo, disequilibrium, dysfagi etc.), hudsykdommer (eksempelvis keloid, hemangiom, psoriasis etc.), intradialytisk hypotensjon, myastenia gravis, systemiske sykdommer slik som kronisk tretthetssyndrom og lignende.

Siden forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan opprettholde en konstant hypotensiv virkning både dag og natt, er reduksjon av dosen og frekvensen mulig sammenlignet med administreringen av forbindelse A. Dessuten kan den effektivt undertrykke særskilt problematisk økning i blodtrykket før og etter heving i pasienter med hypertensjon.

Dessuten, ved langvarig vedvarende undertrykkelse av virkningen av angiotensin II, forbedrer forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse lidelsen eller anormaliteten eller undertrykker fremmelsen derav i den biofunksjons- og fysiologiske virkningen, som forårsaker voksne lidelser og ulike sykdommer som er forbundet med aldring og lignende, som i sin tur fører til primær og sekundær profylakse av sykdommer eller kliniske tilstander forårsaket derved eller undertrykkelse av progresjonen derav. Som lidelse eller anormalitet i biofunksjon og fysiologisk virkning kan for eksempel nevnes, lidelse eller anormalitet i automatisk styringsevne for cerebral sirkulasjon og/eller renal sirkulasjon, lidelse i sirkulasjon (eksempelvis perifer, cerebral, mikrosirkulasjon etc.), lidelse i blod-hjerne-barriere, saltømfintlighet, anormal tilstand for koagulasjons- og fibrinolysesystem, anormal tilstand for blod og blodcellekomponenter (eksempelvis aksentuering for blodplateaggregeringsaktivitet, erytrocytt-deformerbarhet, aksentuering av leukocytadhesivhet, heving av blodviskositet etc.), produksjons- og funksjons-aksentuering av vekstfaktor og cytokiner (eksempelvis PDGF, VEGF, FGF, interleukin, TNF- α , MCP-1 etc.), aksentuering av proliferasjon og infiltrering av inflammatoriske celler, aksentuering av produksjon av fri radikal, liposteatose-aksentuering, endotelial funksjonslidelse, dysfunksjon i endotelium, celle og organ, ødem, cellemorfogenese-
 endring av glattmuskel etc. (morfogenese til proliferasjonstype etc.), produksjons- og funksjonsaksentuering av vasoaktiv substans og tromboseinduktorer (eksempelvis endotelin, tromboksan A₂ etc.), anormal sammentrekning av blodkar etc., metabolisk lidelse (eksempelvis serumlipidanormaliteter, dysglycemi etc.), anormal vekst av celle etc., angiogenese (inkludert anormal vaskulogenese i løpet av anormal kapillær retikulær dannelse i adventitialbelegg fra arteriosklerose) og lignende. Blant disse, kan den foreliggende oppfinnelse bli benyttet som et middel for den primære og sekundære

profylakse eller behandling av organlidelser som er forbundet med ulike sykdommer (eksempelvis cerebrovaskulære lidelser og lidelse forbundet dermed, organlidelse i forbindelse med kardiovaskulær sykdom, organlidelse i forbindelse med diabetes, organlidelse eller inngrep etc.). Nærmere bestemt, siden forbindelse A har en aktivitet som er inhibering av proteinuri, kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen bli benyttet som et middel for å beskytte nyre. Derfor kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse med fordel bli benyttet når pasientene med insulinresistens, svekket glukosetoleranse, diabetes eller hyperinsulinemi har ledsagende utviklet de ovennevnte sykdommer eller kliniske tilstander.

10

Siden forbindelse A har en virkning som er å inhibere kroppsvektøkning, kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse bli benyttet som en kroppsvektøkning-inhibitor til pattedyr. Tilsiktede pattedyr kan være hvilket som helst pattedyr for hvilke kroppsvektøkning skal bli unngått. Pattedyrene kan ha en genetisk risiko for kroppsvektøkning eller kan lide av livsstilsrelaterte sykdommer, slik som diabetes, hypertensjon og/eller hyperlipidemi etc. Kroppsvektøkningen kan være forårsaket av overdreven mating eller diett uten næringsmiddelbalanse, eller kan være avledet fra kombinasjonsmedisin, for eksempel, insulinsensibilisatorer med PPAR γ -agonistisk aktivitet slik som troglitazon, rosiglitazon, englitazon, ciglitazon, pioglitazon etc. og lignende. Dessuten kan kroppsvektøkning være forutgående for overvekt, eller kan være kroppsvektøkning for overvektige pasienter. Her er overvekt definert som BMI (kropps masseindeks; kroppsvekt (kg)/[høyde (m)]²) som er minst tjuefem for japanere (kriterium fra Japan Society for the Study of Obesity), eller minst tretti for vesterlandske (kriterium fra WHO).

25

De nye kriterier ble rapportert angående diabetiske kriterier i 1999 av Japan Diabetes Society.

Ifølge denne rapport er diabetes en tilstand hvori det fastende blodglukosenivå (glukose konsentrasjon i venøst plasma) ikke er mindre enn 126 mg/dl, 2-timers verdien (glukose konsentrasjon for venøst plasma) for 75 g oral glukosetoleransetest (75 g OGTT) er ikke mindre enn 200 mg/dl, eller det tilfeldige blodglukosenivå (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) er ikke mindre enn 200 mg/dl. Dessuten er en tilstand som ikke faller under den ovennevnte diabetes, og som ikke er en "tilstand hvor det fastende blodglukosenivået (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) er mindre enn 110 mg/dl eller 2-timers verdien (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) for den 75 g orale

35

glukosetoleransetest (75 g OGTT) er mindre enn 140 mg/dl" (normal type), kalt en "grenselinjetype".

Dessuten, med hensyn til diagnostiske kriterier for diabetes, ble nye diagnostiske kriterier rapportert av ADA (The American Diabetes Association) i 1997 og av WHO i 1998.

Ifølge disse rapporter er diabetes en tilstand hvor det fastende blodglukosenivået (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) ikke mindre enn 126 mg/dl, og 2-timersverdien (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) for den 75 g orale glukosetoleransetest er ikke mindre enn 200 mg/dl.

Dessuten, ifølge de ovenstående rapporter, er svekket glukosetoleranse en tilstand hvor fastende blodglukosenivå (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) er mindre enn 126 mg/dl, og 2-timersverdien (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) for den 75 g orale glukosetoleransetest er ikke mindre enn 140 mg/dl og mindre enn 200 mg/dl. Videre, ifølge ADA rapporten, er en tilstand hvor det fastende blodglukosenivå (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) ikke er mindre enn 110 mg/dl og mindre enn 126 mg/dl, kalt IFG (svekket fastende glukose). (Impaired Fasting Glucose), på den annen side, ifølge WHO rapporten, blant tilstandene med IFG (svekket fastende glukose), blir en tilstand hvor 2-timersverdien (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) for den 75 g orale glukosetoleransetest er mindre enn 140 mg/dl, kalt IFG (svekket fastende glyceci – "Impaired Fasting Glycemia").

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes som et forbedrende middel eller et middel for profylakse eller behandling av diabetes, grenselinjetype, svekket glukosetoleranse, IFG (svekket fastende glukose) og IFG (svekket fastende glyceci) som definert ved de ovennevnte nye diagnostiske kriterier. Videre kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse også bli benyttet som et terapeutisk middel for hypertensjon av hypertensive pasienter som viser et nivå som ikke er mindre enn de ovennevnte diagnostiske kriterier (eksempelvis, fastende blodglukosenivå på 126 mg/dl). Videre kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse også anvendes for å forebygge progresjonen av grenselinjetype, svekket glukosetoleranse, IFG (svekket fastende glukose) eller IFG (svekket fastende glyceci) til diabetes.

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er egnet som et middel for profylakse eller behandling av metabolisk syndrom. Fordi pasienter med metabolisk syndrom har

en ekstremt høy forekomst av kardiovaskulære sykdommer sammenlignet med pasienter med enkeltstående livsstilsrelaterte sykdommer, er profylaksen eller behandlingen av metabolsk syndrom meget viktig for å forebygge kardiovaskulære sykdommer.

5 Kriterier for diagnose av metabolsk syndrom er publisert av WHO i 1999, og av NCEP i 2001. Ifølge kriteriet fra WHO, blir pasienter med minst to av abdominal overvekt, dyslipidemi (høye serumtriglycerider eller lav HDL kolesterol), hypertensjon i tillegg til hyperinsulinemi eller fastende blodglukose diagnostisert som metabolsk syndrom (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus og Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Ifølge kriteriet for Adult Treatment Panel III i National Cholesterol Education Program, er det en indikator for å håndtere iskemiske hjertesykdommer i USA, pasienter med minst tre av abdominal fedme, høye triglycerider, lav HDL kolesterol, hypertensjon og fastende blodglukose blir
10 diagnostisert som metabolsk syndrom (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Tird Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

20

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli benyttet til å behandle pasienter som har høyt blodtrykk med metabolsk syndrom.

Fordi forbindelse A har en anti-inflammatorisk virkning, kan forbindelsen ifølge den
25 foreliggende oppfinnelse bli benyttet som et anti-inflammatorisk middel for forebyggelse eller behandling av inflammatoriske sykdommer. Eksempler på inflammatoriske sykdommer inkluderer inflammatoriske sykdommer på grunn av ulike sykdommer slik som artritt (eksempelvis reumatoid artritt, osteoartritt, reumatoid myelitt, urinsyregikt, synovitt), astma, allergiske sykdommer, arteriosklerose inkludert
30 aterosklerose (aneurisme, koronær sklerose, cerebral arteriell sklerose, perifer arteriell sklerose etc.), fordøyelseskanalsykdom slik som inflammatorisk tarmsykdom (eksempelvis Crohns sykdom, ulcerativ kolitt), diabetisk komplikasjon (diabetisk nerverlidelse, diabetisk vaskulær lidelse), atopisk dermatitt, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom, systemisk lupus erytematosus, viskeral inflammatorisk sykdom (nefritt,
35 hepatitt), autoimmun hemolytisk anemi, psoriasis, nervedegenerativ sykdom (eksempelvis Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdommer, amyotrofisk lateral sklerose, AIDS encefalopati), sentralnervesystemlidelser (eksempelvis cerebrovaskulær lidelse

slik som cerebral blødning og cerebralt infarkt, hodeskade, ryggradskade, cerebralt ødem, multiple sklerose), meningitt, angina, hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, vaskulær hypertrofi eller okklusjon og organlidelse etter inngrep (transdermal koronær plasti, stent innsetting, koronært endoskop, intravaskulær ultralyd, intrakoronær trombolysse etc), vaskulær reokklusjon eller restenose etter bypass-operasjon, 5 endotelial funksjonell lidelse, annen sirkulatorisk lidelse (intermittent klaudikasjon, obstruktiv perifer sirkulatorisk lidelse, obstruktiv arteriosklerose, obstruktiv trombotisk angitis, ischemisk cerebral sirkulatorisk lidelse, Raynaud's sykdom, Bergers sykdom), inflammatorisk okkulær sykdom, inflammatorisk pulmonær sykdom (eksempelvis kronisk lungebetennelse, silikose, pulmonær sarkidose, pulmonær tuberkulose), 10 endometritt, toksemi (eksempelvis sepsis, septisk sjokk, endotoksinsjokk, gramnegative sepsis, toksinssjokksyndrom), kakeksi (eksempelvis kakeksi på grunn av infeksjon, carcinomatøs kakeksi, kakeksi på grunn av tilegnet immunsviktsyndrom), kreft, Addisons sykdom, Creutzfeldt-Jakobs sykdom, virusinfeksjon (eksempelvis infeksjon ved virus, slik som cytomegalovirus, influensavirus, herpes etc.), disseminert 15 intravaskulær koagulasjon.

Fordi forbindelse A dessuten har en analgesisk virkning, kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse også bli benyttet som et analgesisk middel for forebygging 20 eller behandling av smerte. Eksempler på smertesykdommer inkluderer akutt smerte på grunn av inflammasjon, smerte i forbindelse med kronisk inflammasjon, smerte i forbindelse med akutt inflammasjon, smerte etter operasjon (innsnittssmerte, dyp smerte, organsmerte, kronisk smerte etter operasjon etc.), muskulær smerte (muskulær smerte i forbindelse med kronisk smertesykdom, skulderstivhet etc.), artralgi, tannpine, 25 gnatikartralgi, hodepine (migrene, katatonisk hodepine, hodepine i forbindelse med feber, hodepine i forbindelse med hypertensjon), organsmerte (hjertesmerte, angina smerte, abdominal smerte, nyresmerte, ureteransmerte, blæresmerte), smerte i obstetrikkområdet (mittelschmerz, dysmenorre, fødselsmerte), neuralgi, (skivebrokk, nerverotssmerte, neuralgi etter herpes zoster, trigeminal neuralgi), karsinomatøs smerte, 30 reflekssympatetisk atrofi, komplekst lokalt smertesyndrom og lignende. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er virksom i direkte og hurtig å lindre ulike smerter, slik som nervesmerte, karsinomatøs smerte og inflammatorisk smerte, og fremviser den særskilt utmerkede analgesiske virkning overfor pasienter og patologier hvori en smerteoppfattelsesterskel er senket.

35

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er særskilt egnet som et analgesisk middel for smerte i forbindelse med kronisk inflammasjon eller smerte i forbindelse

med hypertensjon, eller som et middel for forebygging eller behandling av inflammatorisk sykdom eller smerte på grunn av (1) arteriosklerose inkludert aterosklerose, (2) vaskulær hypertrofi, okklusjon eller organlidelse etter intervensjon, (3) reokklusjon, restenose eller endotelial funksjonell lidelse etter bypassoperasjon, (4) 5 intermittert klaudikering, (5) okklusiv perifer sirkulatorisk lidelse, (6) okklusiv arteriosklerose.

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli benyttet som et sikkert farmasøytisk middel overfor pattedyr (eksempelvis menneske, apekatt, katt, svin, hest, 10 storfe, mus, rotte, marsvin, hund, kanin og lignende) i form av forbindelsen som den er eller et farmasøytisk preparat etter sammenblanding med en farmakologisk akseptabel bærer ifølge en fremgangsmåte som er kjent *per se*.

Ved slike anvendelser kan, som den farmakologisk akseptable bærer, ulike organiske 15 eller uorganiske bæresubstanser som konvensjonelt benyttes som materialer for preparater anvendes. For eksempel, kan ekspiens, smøremiddel, bindemiddel og disintegreringsmidler for faste preparater; løsningsmiddel, oppløsningshjelpemidler, suspenderingsmiddel, isotonisk middel og buffer for flytende preparater, og lignende nevnes. Om nødvendig, kan additiver for preparering, slik som konserveringsmiddel, 20 antioksidant, fargemiddel, søtningsmiddel og lignende, også benyttes.

Foretrukne eksempler på ekspiens inkluderer laktose, sukrose, D-mannitol, D-sorbitol, stivelse, pregelatinisert stivelse, dekstrin, krystallinsk cellulose, lav-substituert hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulosenatrium, gummi arabikum, pullulan, 25 lett kiselsyreanhydrid, syntetisk aluminumsilikat, magnesiumaluminometallsilikat og lignende.

Foretrukne eksempler på smøremiddel inkluderer magnesiumstearat, kalsiumstearat, talkum, kolloidalt silika og lignende.

30

Foretrukne eksempler på bindemidler inkluderer pregelatinisert stivelse, sukrose, gelatin, gummi arabikum, metylcellulose, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulose natrium, krystallinsk cellulose, sukrose, D-mannitol, trehalose, dekstrin, pullulan, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, 35 polyvinylpyrrolidon og lignende.

Foretrukne eksempler på desintegreringsmidler inkluderer laktose, sukrose, stivelse, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosekalsium, kroskarmellosenatrium, karboksymetylstivelsenatrium, lett kiselsyreanhydrid, lav-substituert hydroksypropyl cellulose og lignende.

5

Foretrukne eksempler på løsningsmidler inkluderer vann for injeksjon, fysiologisk saltvann, Ringers løsning, alkohol, propylenglykol, polyetylen glykol, sesamolje, maisolje, olivenolje, bomullsfrøolje og lignende.

10

Foretrukne eksempler på oppløsningshjelpemidler inkluderer polyetylen glykol, propylenglykol, D-mannitol, trehalose, benzylbenzoat, etanol, trisaminometan, kolesterol, trietanolamin, natriumkarbonat, natriumcitrat, natriumsalicylat, natrium acetat og lignende.

15

Foretrukne eksempler på suspenderende midler inkluderer surfaktanter slik som stearyltriethanolamin, natriumlaurylsulfat, laurylaminopropionat, lecitin, benzalkoniumklorid, benzetoniumklorid, glycerolmonostearat etc.; hydrofile polymerer slik som polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, karboksymetylcellulosenatrium, metylcellulose, hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropyl-cellulose etc.; polysorbater, polyoksyetylenhydrogenert lakserolje og lignende.

20

Foretrukne eksempler på isotoniserende middel inkluderer natriumklorid, glycerin, D-mannitol, D-sorbitol, glukose og lignende.

25

Foretrukne eksempler på buffere omfatter bufferes så som fosfat, acetat, karbonat, citrat, osv. og lignende.

Foretrukne eksempler på konserveringsmidler innbefatter p-oksybenzoat, klorbutanol, benzylalkohol, fenetylalkohol, dehydroeddiksyre, sorbinsyre og lignende.

30

Foretrukne eksempler på antioksidanter inkluderer sulfitt, askorbat og lignende.

35

Foretrukne eksempler på fargemiddel inkluderer vannløselige spiselige anilinfarger (eksempelvis næringsmiddelfarger slik som Food Red nr. 2 og 3, Food Yellow nr. 4 og 5, Food Blue nr. 1 og 2 etc.), vannuløselige lakkfarger (eksempelvis aluminumsalter av de foran nevnte vannløselige spiselige anilinfarger etc.), naturlige farger (eksempelvis β -karoten, klorofyll, jernoksidrødt etc.) og lignende.

Foretrukne eksempler på søtningsmiddel inkluderer sakkarinnatrium, dikalium glycyrrizinat, aspartam, stevia og lignende.

- 5 Doseringsformen for det farmasøytiske preparatet inkluderer, for eksempel, orale midler slik som tablett, kapsel (inkludert myk kapsel og mikrokapsel), granul, pulver, sirup, emulsjon, suspensjon, preparater med vedvarende frigivelse og lignende, som hver for seg med sikkerhet kan administreres oralt.
- 10 Det farmasøytiske preparatet kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter innen feltet farmasøytisk teknisk produksjon, i likhet med fremgangsmåtene som er beskrevet i Japansk Farmacopoeia, og lignende. Spesifikke fremstillingsfremgangsmåter for slike preparater er beskrevet i detalj i det følgende.
- 15 For eksempel, blir en tablett produsert ved tilsats, for eksempel, av ekspienser (eksempelvis laktose, sukrose, stivelse, D-mannitol etc.), desintegranter (eksempelvis karboksymetylcellulosekalsium etc.), bindemidler (eksempelvis pregelatinisert stivelse, gummi arabicum, karboksymetylcellulose, hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon etc.), smøremidler (eksempelvis talkum, magnesiumstearat, polyetylen glykol
20 6000 etc.) og lignende, til den aktive bestanddel, kompresjonsforming, og, hvor nødvendig, påføring av et belegg ved en fremgangsmåte som er kjent *per se* ved anvendelse av en beleggbase som *per se* er kjent med det formål å oppnå smaksmasking, enterisk oppløsning eller vedvarende frigjøring.
- 25 Kapselen kan bli utført som en hard kapsel som er fylt med et pulver eller granulært farmasøytisk middel, eller en myk kapsel som er fylt med en væske eller suspensjonsvæske. Den harde kapsel fremstilles ved blanding og/eller granulering av en aktiv bestanddel med, for eksempel, en ekspiens (eksempelvis laktose, sukrose, stivelse, krystallinsk cellulose, D-mannitol og lignende), et disintegreringsmiddel (lavt
30 substituert hydroksypropylcellulose, karmellosekalsium, maisstivelse, kroskarmellosenatrium og lignende), et bindemiddel (hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose og lignende), et smøremiddel (magnesiumstearat og lignende) og lignende, og fylling av blandingen eller granulatet
35 inn i en kapsel som er dannet fra det før nevnte gelatin, hydroksypropylmetylcellulose og lignende. Den myke kapsel fremstilles ved å oppløse eller suspendere den aktive bestanddel i en base (soyabønneolje, bomullsfrøolje, middelskjedet fettsyretiglycerid,

bivoks og lignende) og forsegle den preparerte løsning eller suspensjon i et gelatinflak ved anvendelse, for eksempel, av en roterende fyllemaskin og lignende.

Når forbindelse (I) er et salt og unngåelse av kontakt med forbindelse (I) i form av et salt med vann er å foretrekke, blir forbindelse (I) fortrinnsvis tørrblandet med en eksipiens og lignende for å gi en hard kapsel.

Innholdet av forbindelse (I) i et farmasøytisk preparat er generelt ca. 0,01 – ca. 99,9 vekt-%, helst ca. 0,1 – ca. 50 vekt-%, relativt til det samlede preparatet.

10

Dosen av forbindelse (I) blir bestemt under hensyntagen til alder, kroppsvekt, generell helsetilstand, kjønn, diett, administreringstidspunkt, administreringsmetode, klaringsforhold, kombinasjon av medisiner, nivået av sykdom for hvilken pasienten er under behandling, og andre faktorer.

15

Selv om dosen varierer avhengig av målsykdommen, tilstanden, subjektet for administrering, administreringsmetoden og lignende, blir for oral administrering som et terapeutisk middel for essensiell hypertensjon hos voksen, den daglige dose på 0,1 – 100 mg helst administrert i en enkelt dose eller i 2 eller 3 porsjoner.

20

Fordi forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er overlegen når det gjelder sikkerhet, kan den dessuten administreres over et langt tidsrom.

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med farmasøytiske midler slik som et terapeutisk middel for diabetes, et terapeutisk middel for diabetiske komplikasjoner, et anti-hyperlipidemisk middel, et anti-arteriosklerotisk middel, et anti-hypertensivt middel, et anti-overvekstmiddel, et diuretikum, et antigiktmiddel, et antitrombotisk middel, et anti-inflammatorisk middel, et kjemoterapeutisk middel, et immunoterapeutisk middel, et terapeutisk middel for osteoporose, et anti-demensmiddel, et ereksjonsdysfunksjonslindrende middel, et terapeutisk middel for urininkontinens/urinær hyppighet og lignende (skal i det følgende bli forkortet som en kombinasjonsmedisin). Ved slike anledninger er tidsskjemaet for administrering av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og den for kombinasjonsmedisinen ikke begrenset, så lenge som forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen og kombinasjonsmedisinen blir kombinert. Som modus for slik administrering kan, for eksempel, (1) administrering av et enkeltstående preparat som oppnådd ved samtidig formulering av forbindelsen ifølge den foreliggende

oppfinnelse og en kombinasjonsmedisin, (2) samtidig administrering av to typer av preparater som oppnådd ved separat formulering av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og en kombinasjonsmedisin, ved en enkelt administreringsrute, (3) tidsforskjøvet administrering av to typer preparater som oppnådd ved separat formulering av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og en kombinasjonsmedisin, ved den samme administreringsrute, (4) samtidig administrering av to typer preparater som oppnådd ved separat formulering av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og en kombinasjonsmedisin, ved ulike administreringsruter, (5) tidsforskjøvet administrering av to typer preparater oppnådd ved separat formulering av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og en kombinasjonsmedisin, ved ulike administreringsruter, slik som administrering i rekkefølgen av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og deretter kombinasjonsmedisinen, eller administrering i en reversert rekkefølge, og lignende bli nevnt. Dosen av kombinasjonsmedisinen kan bli passende bestemt på basis av den klinisk anvendte dose. Blandingsforholdet mellom forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og kombinasjonsmedisinen kan bli passende utvalgt avhengig av administreringssubjektet, administreringsruten, målsykdom, tilstanden, kombinasjonen og andre faktorer. I tilfeller hvor administreringssubjektet er humant, kan, for eksempel, kombinasjonsmedisin bli benyttet i en mengde på 0,01 til 100 vektdeler pr. vektdel av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

Som det terapeutiske middel for diabetes kan for eksempel nevnes insulinpreparater (eksempelvis dyreinsulinpreparater som ekstrahert fra storfe- eller svine-bukspyttkjertel; humane insulinpreparater som syntetisert ved en genetisk manipuleringssteknikk ved anvendelse av *E. coli* eller en gjær og lignende), andre insulin sensisibilisatorer (eksempelvis pioglitazonhydroklorid, troglitazon, rosiglitazon, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614 etc.), α -glukosidase inhibitorer (eksempelvis voglibose, acarbose, miglitol, emiglital etc.), biguanider (eksempelvis fenformin, metformin, buformin etc.), insulinsekretagoger [eksempelvis sulfonylureaer (eksempelvis tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, klorpropamid, tolazamid, acetoheksamid, glyklopyramid, glimepirid, glipizid, glybuzol etc.), repaglinid, senaglinid, nateglinid, mitiglinid eller dets kalsiumsalhydrat, GLP-1 etc.], amyriagonister (eksempelvis pramlintid etc.), fosfotyrosinfosfataseinhibitorer (eksempelvis vanadinsyre etc.), dipeptidylpeptidase IV inhibitorer (eksempelvis NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 etc.), β 3 agonister (eksempelvis CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), glukoneogenese inhibitorer (eksempelvis glykogenfosforylaseinhibitor, glukose -6-fosfataseinhibitor,

glukagonantagonister etc.), SGLT (natrium-glukosekotransporter) inhibitorer (eksempelvis T-1095 etc.) og lignende.

- 5 Som terapeutiske midle for diabetiske komplikasjoner kan for eksempel nevnes aldose reductaseinhibitorer (eksempelvis tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112 etc.), neurotrofiske faktorer (eksempelvis NGF, NT-3, BDNF etc.), PKC inhibitorer (eksempelvis LY-333531 etc.), AGE inhibitorer (eksempelvis ALT946, pimagedin, pyratoksatin, N-fenacyltiazoliumbromid
10 (ALT766), EKSO-226 etc.), aktivt oksygen rensemidler (eksempelvis tioktinsyre etc.), cerebrale vasodilatorer (eksempelvis tiaprid, meksiletin etc.) og lignende bli nevnt.

Som anti-hyperlipidemimiddel kan for eksempel nevnes statinforbindelser som er kolesterolsynteseinhibitorer (eksempelvis cerivastatin, pravastatin, simvastatin,
15 lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin eller salter derav (eksempelvis natriumsalt etc.) etc.), squalensyntetaseinhibitorer (eksempelvis TAK-475 etc.) eller fibratforbindelser med en triglyceridsenkende effekt (eksempelvis bezafibrat, klofibrat, simfibrat, klinofibrat etc.) og lignende.

- 20 Som anti-arteriosklerotiske midler kan for eksempel nevnes en acyl-koenzym A kolesterolacyltransferase (ACAT) inhibitor (eksempelvis melinamid, CS-505 etc.) og et lipidrikt plakk-undertrykkende middel (eksempelvis forbindelser som beskrevet i WO 02/06264, WO 03/059900 etc.) og lignende.

- 25 Som antihypertensive midler kan for eksempel nevnes angiotensinkonverterende enzym- inhibitorer (eksempelvis kaptopril, enalapril, delapril etc.), angiotensin II antagonist (eksempelvis kandesartan cileksetil, kandesartan, losartan, losartankalium, eprosartan, valsartan, termisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoksomil etc.), kalsiumantagonister (eksempelvis manidipin, nifedipin, amlodipin,
30 efonidipin, nikardipin etc.), β -blokker (eksempelvis metoprolol, atenolol, propranolol, karvedilol, pindolol etc.), klonidin og lignende.

Som anti-fedmemidler kan for eksempel nevnes sentralt virkende anti-fedmemiddel (eksempelvis deksfenfluramin, fenfluramin, fentermin, sibutramin, amfepramon,
35 deksamfetamin, mazindol, fenylpropanolamin, klobenzoreks etc.), pankreatisk lipase inhibitorer (eksempelvis orlistat etc.), β_3 agonister (eksempelvis CL-316243, SR-

58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 etc.), anorektiske peptider (eksempelvis leptin, CNTF (siliær neurotropisk faktor) etc.),olecystokinin agonister (eksempelvis lintript, FPL-15849 etc.) og lignende.

- 5 Som diuretika kan for eksempel nevnes xantinderivater (eksempelvis teobromin og natriumsalicylat, teobromin og kalsiumsalicylat etc.), tiazidpreparater (eksempelvis etiazid, cyklopentiazid, triklormetiazid, hydroklortiazid, hydroflumetiazid, benzyhydroklortiazid, penflutiazid, poly 5 tiazid, metyklotiazid etc.), anti-aldosteronpreparater (eksempelvis spironolakton, triamteren etc.), karboniske anhydraseinhibitorer
 10 (eksempelvis acetazolamid etc.), klorbensensulfonamidpreparater (eksempelvis klortalidon, mefrusid, indapamid etc.), azosemid, isosorbid, etakrynsyre, piretanid, bumetanid, furosemid og lignende.

- Som antigiktmidler kan for eksempel nevnes allopurinol, probenecid, kolkicin,
 15 benzbromaron, feboksostat, citrat og lignende.

- Som antitrombotiske midler kan for eksempel nevnes antikoagulerende midler [eksempelvis heparinnatrium, heparinkalium, warfarinkalium (warfarin), aktivert blodkoagulasjonsfaktor X inhibitor (eksempelvis forbindelser som beskrevet i WO
 20 2004/048363 etc.)], trombolytisk middel [eksempelvis tPA, urokinase], antiblodplatemiddel [eksempelvis aspirin, sulfinyprazon (anturan), dipyridamol (persantin), tiklopidin (panaldin), cilostazol (pletal), GPIIb/IIIa antagonist (ReoPro), klopidogrel etc.], og lignende.

- 25 Som antiinflammatoriske midler kan for eksempel nevnes ikke-steroidale antiinflammatoriske midler, slik som acetaminofen, fenasetin, etenzamid, sulpyrin, antipyrin, migrenin, aspirin, mefenaminsyre, flufenaminsyre, diklofenaknatrium, loksoprofennatrium, fenylbutazon, indometacin, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, oksaprosin, flurbiprofen, fenbufen, pranoprofen, floktafenin, epirizol, tiaramid
 30 hydroklorid, zaltoprofen, gabeksatmesilat, camostatmesilat, ulinastatin, kolkicin, probenecid, sulfinyprazon, benzbromaron, allopurinol, natriumgulltiomalat, natriumhyaluronat, natriumsalicylat, morfinhydroklorid, salicylsyre, atropin, skopolamin, morfin, petidin, levorfanol, ketoprofen, naproksen, oksymorfon og deres salter etc., og lignende.

Som kjemoterapeutiske midler kan for eksempel nevnes alkyliserende midler (eksempelvis cyklofosfamid, ifosfamid etc.), metaboliske antagonist (eksempelvis metotreksat, 5-fluoruracil etc.), antikreft-antibiotika (eksempelvis mitomycin, adriamycin etc.), plante-avlede antikreftmidler (eksempelvis vincristin, vindesin, taksol etc.), cisplatin, karboplatin, etoposid og lignende. Blant disse er furtulon, neofurtulon etc., som er 5-fluoruracilderivater, og lignende foretrukket.

Som immunoterapeutiske midler kan for eksempel nevnes mikroorganismer eller bakterielle komponenter (eksempelvis muramyldipeptidderivat, picibanil etc.), polysakkarider med immunostimulerende aktivitet (eksempelvis lentinan, schizofyllan, krestin etc.), cytokiner som oppnås ved genmanipuleringsteknikker (eksempelvis interferon, interleukin (IL) etc.), kolonistimulerende faktor (eksempelvis granulocyt-koloni stimulerende faktor, erythropoietin etc.) og lignende, foretrukket er IL-1, IL-2, IL-12 og lignende.

Som de terapeutiske midler for osteoporose kan for eksempel nevnes alfakalcidol, kalcitriol, elkatonin, kalcitoninsalmon, estriol, ipriflavon, pamidronatdinatrium, alendronatnatriumhydrat, inkadronatdinatrium og lignende.

Som anti-demensmidler kan for eksempel nevnes takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin og lignende.

Som ereksjonsdysfunksjons-lindrende midler kan for eksempel nevnes apomorfin, sildenafilcitrat og lignende.

Som det terapeutiske middel for urinær inkontinens/urinær hyppighet kan for eksempel nevnes flavoksathydroklorid, oksybutyninhydroklorid, propiverinhydroklorid og lignende.

Videre kan farmasøytiske midler med en kakeksiforbedrende virkning som er kjent i dyremodeller og kliniske situasjoner, som inkluderer cyklooksigenaseinhibitorer (eksempelvis indometacin etc.) [Cancer Research, Vol. 49, 5935-5939 sider, 1989], progesteronderivater (eksempelvis megestrolacetat) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, 213-225 sider, 1994], glukosteroid (eksempelvis deksametason etc.), metoklopramid farmasøytiske midler, tetrahydrokannabinolfarmasøytisk middel (publikasjoner er de samme som i det foregående), fettmetabolismeforbedrende midler (eksempelvis eikosapentanoinsyre etc.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, s. 314-318, 1993], vekst

hormon, IGF-1, og antistoffer mot TNF- α , LIF, IL-6 og onkostatins M, som induserer kakeksi, og lignende, også bli benyttet i kombinasjon med det farmasøytiske midlet ifølge den foreliggende oppfinnelse.

- 5 Kombinasjonsmedisinen inkluderer fortrinnsvis et diuretikum, et insulinpreparat, en insulinsensibilisator, en α -glukosidaseinhibitor, et biguanidmiddel, en insulinsekretagog (fortrinnsvis sulfonylureamid) og lignende. Nærmere bestemt er et diuretikum slik som hydroklortiazid og lignende og en insulinsensibilisator slik som pioglitazonhydroklorid og lignende foretrukket.

10

Den ovennevnte kombinasjonsmedisin kan være en kombinasjon av to eller flere slag derav kombinert i egnede forhold.

- 15 Siden forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse potentierer hypoglykemisk aktivitet av andre insulinsensibilisatorer, forbedrer en kombinert anvendelse av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og andre insulinsensibilisatorer (helst pioglitazonhydroklorid) markert en profylaktisk og/eller terapeutisk virkning overfor sykdommer hvori insulinresistens er involvert, slik som type II diabetes og lignende.

- 20 Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse fremviser en overlegen profylaktisk eller terapeutisk virkning overfor sirkulatoriske sykdommer slik som hypertensjon og lignende og metaboliske sykdommer slik som diabetes og lignende.

25 **Eksempler**

Den foreliggende oppfinnelse er forklart i detalj ved henvisning til de følgende eksempler, fremstillingseksempler og eksperimentelle eksempler.

- 30 Elueringen ved kolonnekromatografi i eksempler ble utført under observasjon ved TLC (tynnsljikt-kromatografi). I TLC-observasjonen ble, 60F₂₅₄ (Merck) benyttet som en TLC plate, løsningsmidlet som ble benyttet som eluerende løsningsmiddel i kolonnekromatografien ble benyttet som et fremkallingsløsningsmiddel, og UV-detektor ble benyttet for påvisning. Som silikagel for kolonne, ble Kieselgel 60 (70-230 mesh) eller Kieselgel 60
35 (230-400 mesh) fremstilt av Merck benyttet. NMR-spektrum ble målt ved anvendelse av tetrametylsilan som en intern eller ekstern norm, og det kjemiske skift blir uttrykt i δ verdi og koblingskonstanten blir uttrykt i Hz. Symbolene i eksemplene betyr som følger.

	s	: singlett
	d	: dublett
	t	: triplett
5	q	: kvartett
	dd	: dobbel dublett
	m	: multiplett
	J	: koblingskonstant
	TF	: tetrahydrofuran
10	DMF	: dimetylformamid
	DMSO	: dimetylsulfoksid
	DBU	: 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen

Eksempel 1

15 (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat

Til en løsning av dinatrium 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat (2,0 g) i DMF (20 ml) ble det
 20 tilsatt 4-klormetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on (0,99 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og inndampningsresten ble oppløst i kloroform og 1N saltsyre. Det organiske laget ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Inndampningsresten ble rensset ved silikagelkolonne kromatografi for å gi tittelforbindelsen (0,26 g, 14%) som et fargeløst
 25 faststoff.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,14 (3H, s), 4,46 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,87 (2H, s), 5,63 (2H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 7,83 (1H, dd, J = 1,4Hz,
 30 7,6Hz).

Eksempel 2

(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat

35

Til en løsning av 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre (5,0 g) og trietylamin (1,69 ml) i TF (50 ml) ble det dråpevis tilsatt 2,4,6-triklorbenzoylchlorid (1,81 ml) under isavkjøling. Etter omrøring av blandingen ved romtemperatur i 12 timer, ble uløselig materiale

5 filtrert fra og filtratet ble konsentrert. Inndampingsresten ble oppløst i metylenklorid (50 ml), og 4-hydroksymetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on (1,72 g) og N,N-dimetylamino-pyridin (1,61 g) ble tilsatt under isavkjøling. Etter omrøring av blandingen ved romtemperatur i 4 timer, ble reaksjonsblandingen fortynnet med kloroform (150 ml), vasket med vann, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, 1N saltsyre og mettet

10 saltlake, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Inndampingsresten ble krystallisert fra diisopropyleter for å gi ubearbeidede krystaller. De ubearbeidede krystaller ble oppløst i etanol (18 ml) under tilbakeløpskjøling. Aktivert karbon (0,1 g) ble tilsatt til løsningen og blandingen ble omrørt under tilbakeløpskjøling i 30 minutter. Uløselig materiale ble filtrert fra og filtratet ble tillatt å avkjøles til romtemperatur. Etter

15 12 timer ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering og krystallene ble vasket med isavkjølt etanol og tørket under redusert trykk ved romtemperatur for å gi tittelforbindelsen (3,0 g, 50%). 4-Hydroksymetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on ble syntetisert ved den fremgangsmåten som er beskrevet i Alpegiani, M.; Zarini, F.; Perrone, E, Syntetic Communication, Vol, 22, s, 1277-1282 (1992).

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,37 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,14 (3H, s), 4,58 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,10 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 7,61-7,73 (3H, m).

25 **Eksempel 3**

2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylyat

En løsning av 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre (1,0 g), 4-klor-1,3-dioksolan-2-on (0,41 g) og trietylamin i DMF ble omrørt ved 90°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og inndampingsresten ble oppløst i kloroform og 1N saltsyre. Det organiske lag ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Inndampingsresten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen (0,20 g, 22%)

35 som et fargeløst faststoff.

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

5

Eksempel 4

4-metyl-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat

10 Tittelforbindelsen (0,21 g, 11%) ble oppnådd fra 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylsyre (2,0 g) og 4-klor-4-metyl-1,3-dioksolan-2-on (1,2 g) ifølge en metode likt med fremgangsmåten fra eksempel 3. 4-klor-4-metyl-1,3-dioksolan-2-on ble syntetisert ifølge den fremgangsmåten som er beskrevet i JP-A-62-290071.

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

Eksempel 5

20 (5-metyl-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylatkaliumsalt

Forbindelsen (0,55 g) som ble oppnådd i eksempel 1 eller 2 ble oppløst i aceton (10 ml) ved 50°C. Løsningen ble isavkjølt og en løsning av kalium 2-etylheksanoat (0,17 g) i
25 aceton (2 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble hensatt over natten i et kjøleskap, og de utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk ved romtemperatur for å gi tittelforbindelsen (0,37 g, 63%). Smeltepunkt: 196°C (dekomponeres).

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

Eksempel 6

(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylatnatriumsalt

5

Forbindelsen (10 g) som ble oppnådd i eksempel 1 eller 2 ble oppløst i TF (200 ml) ved 50°C. Løsningen ble isavkjølt og en løsning av natrium 2-etylheksanoat (2,93 g) i TF (2 ml) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og inndampingsresten ble vasket med dietyleter og krystallene ble oppsamlet ved filtrering. krystallene ble tørket under redusert trykk ved 50°C for å gi tittelforbindelsen (8,52 g, 82%) som et fargeløst faststoff.

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,16 (3H, s), 4,61 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,11 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19-7,28 (4H, m), 7,29-7,68 (4H, m), 7,76 (1H, m).

15

Eksempel 7

(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylatkalsiumsaltaddukt med kalsiumacetat

20

Forbindelsen (1,0 g) som ble oppnådd i eksempel 6 ble oppløst i acetonitril (10 ml) ved romtemperatur. En løsning av kalsiumacetatmonohydrat (0,26 g) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt dråpevis til løsningen ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten og de utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering. Krystallene ble tørket under redusert trykk ved 50°C for å gi tittelforbindelsen (0,78 g, 56%) som et fargeløst fast stoff.

25

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 1,42 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,78 (9H, s), 2,17 (3H, s), 4,62 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,11 (1H, s), 5,51 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 7,4Hz), 7,18-7,23 (4H, m), 7,28-7,40 (2H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,69-7,74 (1H, m).

30

Eksempel 8

5-oksotetrahydro-2-furanyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-

yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat

Til en løsning av 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre (4,0 g) og trietylamin (1,3 ml) i TF (50 ml) ble det dråpevis tilsatt 2,4,6-triklorbenzoylchlorid (1,4 ml) under isavkjøling. Etter omrøring ved romtemperatur i 12 timer ble uløselig material filtrert fra og filtratet ble konsentrert. Inndampingsresten ble oppløst i metylenklorid (50 ml) og 5-oksotetrahydro-2-furanyl (0,67 g) og N,N-dimetylaminopyridin (1,0 g) ble tilsatt under isavkjøling. Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer, ble reaksjonsblandingen forynnet med kloroform (150 ml), vasket med vann, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, 1 N saltsyre og mettet saltlake, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Inndampingsresten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen (0,16 g, 3,3%) som et fargeløst faststoff.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,31-2,39 (1H, m), 2,45-2,66 (2H, m), 2,67-2,79 (1H, m), 4,63 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,61 (1H, d, J = 18 Hz), 5,81 (1H, d, J = 18 Hz), 6,71-6,73 (1H, m), 6,98-7,01 (2H, m), 7,16-7,25 (3H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,48-7,59 (3H, m), 7,69-7,80 (2H, m).

Eksempel 9

(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat

Til en løsning av 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre (9,0 g) og 4-hydroksymetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on (3,08 g) i N,N-dimetylacetamid (100 mL) ble det tilsatt p-toluensulfonyl klorid (4,13 g), N,N-dimetylaminopyridin (0,48 g) og kaliumkarbonat (3,54 g) under isavkjøling og blandingen ble omrørt ved ca. 10°C i 3 timer. Etter justering av pH av blandingen til ca. 5 ble blandingen krystallisert ved tilsatt av vann (72 mL) for å gi krystaller som et solvat. De isolerte krystallene ble suspendert i en blanding av vann (63 mL) og aceton (27 mL) og suspensjonen ble omrørt ved ca. 35°C i 2 timer. Etter omrøring under isavkjøling i 2 timer ble krystallene samlet ved filtrering og vasket med

vann (18 mL) og tørket under redusert trykk ved 40°C for å gi forbindelsen i
overskriften (10,6 g, 95%),

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

Formuleringseksempler

Når forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse blir benyttet som et terapeutisk
middel for sirkulatoriske sykdommer, slik som hypertensjon, hjertesykdom, slag, nefritt
10 og lignende, kan for eksempel den følgende formulering bli benyttet.

I den følgende formulering, som komponentene (additiv) i tillegg til den aktive
bestanddel, kan de som er listet opp i Japansk Farmacopoeia, Japansk Farmacopoeia
quasimedisin eller den farmasøytiske produktadditivstandard, og lignende bli benyttet.

15 1. Tablett

(1) forbindelse som oppnådd i eksempel 1	10 mg
(2) Laktose	35 mg
(3) Maisstivelse	150 mg
(4) Mikrokrystallinsk cellulose	30 mg
20 (5) Magnesiumstearat	5 mg

1 tablett

230 mg

(1), (2), (3) og 2/3 av (4) blir blandet sammen og granulert. Dertil blir tilsatt de
25 gjenværende (4) og (5), og blandingen blir kompresjonsformet for å gi tabletter.

2. Kapsel

(1) Forbindelse oppnådd i eksempel 5	10 mg
(2) Laktose	69,5 mg
30 (3) Lett kiselsyreanhydrid	0,2 mg
(4) Magnesiumstearat	0,3 mg

35

1 kapsel 80 mg

(1), (2), (3) og (4) ble tørrblandet og fylt i HPMC kapsel (nr. 3),

⁵ 3. Tablett

(1) Forbindelse oppnådd i eksempel 1	10 mg
(2) Amlodipinbesilat	5 mg
(3) Laktose	30 mg
(4) Maisstivelse	150 mg
¹⁰ (5) Mikrokrystallinsk cellulose	30 mg
(6) Magnesiumstearat	5 mg

1 tablett 230 mg

¹⁵ (1), (2), (3), (4) og 2/3 av (5) blir blandet sammen og granulert. Dertil blir tilsatt resten av (5) og (6), og blandingen blir kompresjonsformet for å gi tabletter.

4. Kapsel

(1) forbindelse oppnådd i eksempel 5	10 mg
²⁰ (2) Amlodipinbesilat	5 mg
(3) Laktose	64,5 mg
(4) Lett kiselsyreanhydrid	0,2 mg
(5) Magnesiumstearat	0,3 mg

²⁵ 1 kapsel 80 mg

(1), (2), (3), (4) og (5) ble tørrblandet og fylt i HPMC kapsel (nr. 3).

5. Tablett

³⁰ (1) forbindelse oppnådd i eksempel 1	10 mg
(2) Hydroklortiazid	12,5 mg
(3) Laktose	22,5 mg

36

(4) Maisstivelse	150 mg
(5) Mikrokrystallinsk cellulose	30 mg
(6) Magnesiumstearat	5 mg

5	1 tablett	230 mg
---	-----------	--------

(1), (2), (3), (4) og 2/3 av (5) blir blandet sammen og granulert. Dertil blir de gjenværende (5) og (6) tilsatt, og blandingen kompresjonsformes for å gi tabletter.

10 6. Kapsel

(1) Forbindelse oppnådd i eksempel 5	10 mg
(2) Hydroklortiazid	12,5 mg
(3) Laktose	57 mg
(4) Lett kiselsyreanhydrid	0,2 mg
15 (5) Magnesiumstearat	0,3 mg

1 kapsel	80 mg
----------	-------

(1), (2), (3), (4) og (5) ble tørrblandet og fylt i HPMC kapsel (nr. 3).

20

Ekspérimentelt eksempel 1

Inhibitoriske virkninger av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse overfor angiotensin II-indusert pressorrespons i rotter

25 Sprague-Dawley hannrotter (9-11 uker gamle, CLEA Japan, Inc.) ble bedøvet med pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) og femoral-arterien og -venen ble isolert og kanylert med polyetylenrør som var fylt med saltvann som inneholdt heparin (200 U/ml). Kateterne ble subkutant innført til et punkt i nakken og fiksert. Etter oppfriskningsperiode ble rotten underlagt eksperimentet. Det arterielle kateter ble forbundet med en

30 trykktransduktor som var koblet til en blodtrykksmonitor-forsterker (2238, NEC San-ei Instruments) og trykket ble registrert på en opptaker (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments). Etter etablering av angiotensin II (AII, 100 ng/kg, i.v.)-induserte pressorrespons, ble en testforbindelse ved en dose som svarer til en ekvimolar mengde

av forbindelse A (2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylysyre) administrert. AII ble administrert 24 timer senere og økning i blodtrykket ble målt, på basis av hvilket inhiberingsraten fra verdien før administreringen ble beregnet. Alle forbindelser ble suspendert i 0,5%

5 metylcellulose og oralt administrert i et volum på 2 ml/kg.

Resultatene er vist i gjennomsnitt \pm SEM (tabell 1). Signifikansen mellom den gruppe som ble administrert med forbindelsen som var oppnådd i eksempel 5 og de øvrige grupper, ble analysert ved anvendelse av Student's *t*-test (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

10

Tabell 1

	24 timer etter administrering
Eksempel 5 [0,13 mg/kg, p.o.(n=5)]	32,7 \pm 4,6
Forbindelse B [0,10 mg/kg, p.o.(n=3)]	0,8 \pm 4,9**
Forbindelse C [0,14 mg/kg, p.o.(n=5)]	9,3 \pm 8,6*
Forbindelse D [0,12 mg/kg, p.o.(n=4)]	10,9 \pm 5,6*

forbindelse B: metyl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylylat

15 Forbindelse C: 1-(cykloheksyloksykarbonyloksy)etyl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylylat

Forbindelse D: acetoksymetyl 2-etoksy-1-{{2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylylat

20

Slik det er klart fra resultatene, fremviser forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse en signifikant langvarig og potent farmakologisk virkning ved oral administrering, sammenlignet med etere som beskrevet i JP-A-5-271228.

25 Eksperimentelt eksempel 2

Inhibitoriske virkninger av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse

mot angiotensin II-indusert pressorrespons i hunder.

For eksperimentet ble hann-beagler (kroppsvekt 12,0 - 14,7 kg, KITAYAMA LABES, CO., LTD.) benyttet. De ble bedøvet med natriumpentobarbital (50 mg/kg, i.p.), og et
5 trakealrør ble satt inn for behandling av luftveien. Den femorale region og nakken ble barbert, og et desinfeksjonsmiddel (Isodine solution, MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) blepåført. Hunden ble fiksert i den dorsale posisjon og den høyre femorale region ble snittet opp. Et speilkateter (5F, MILLER INDUSTRIES) ble innført og plassert i den femorale arterien og et polyuretanrør i femoralvenen. Kateteret og røret ble ført
10 gjennom subkutant og fiksert til ryggregionen. Den oppsniittede region ble deretter suturert og penicillin G kalium (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., 40000 enheter) ble administrert intramuskulært for forebyggelse av infeksjon. Med utgangspunkt i den påfølgende dag ble penicillin G kalium (40000 enheter) administrert en gang om dagen i 3 dager. Etter 3 dagers tilfriskning ble hunden underlagt eksperimentet.

15

I løpet av eksperimentet ble hunden plassert i et lite metabolisk bur. For måling ble det speilkateter som var innført i femoralarterien forbundet til en transduktorenhet (MILLER INDUSTRIES), og det systemiske blodtrykk (gjennomsnittsblodtrykk) ble registrert på en opptaker (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) gjennom en DC
20 forsterker (N4777, NEC San-ei Instruments) og en blodtrykksmonitorforsterker (N4441, NEC San-ei Instruments). Polyuretanrøret som var innført i femoralvenen ble fiksert utenfor buret og benyttet for administrering av AII (PEPTIDE INSTITUTE, INC.). Eksperimentet ble utført under faste og AII (100 ng/kg, i.v.) ble administrert 3 eller 4 ganger før administrering av en testforbindelse for å bekrefte stabilisering av
25 vasopressorresponsen. En dose av testforbindelsen som svarer til en ekvimolar mengde av forbindelse A ble suspendert i 0,5% metylcellulose og administrert oralt i et volum på 2 ml/kg. Etter medisinadministrering ble AII administrert ved hvert tidspunkt for måling og økning i blodtrykket ble målt, basert på hvilket inhiberingsraten fra verdien før administreringen ble beregnet.

30

Resultatene er vist i gjennomsnitt \pm SEM (tabell 2). Signifikansen mellom den gruppe som ble administrert med forbindelsen som var oppnådd i eksempel 5 og den gruppe

som ble administrert med forbindelse A, ble analysert ved anvendelse av Student's *t*-test med Bonferroni-korreksjon (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

Tabell 2

	10 timer etter administrering	24 timer etter administrering
Forbindelse A [1 mg/kg, p.o.(n=6)]	27,0±3,2	19,6±3,7
Eksempel 2 [1,25 mg/kg, p.o.(n=6)]	35,9±4,8	28,6±4,7
Eksempel 5 [1,33 mg/kg, p.o.(n=5)]	55,6±3,4**	40,3±5,1*

5

Slik det er klart fra resultatene, fremviser forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen en langvarig og potent farmakologisk virkning ved oral administrering.

Industriell anvendbarhet

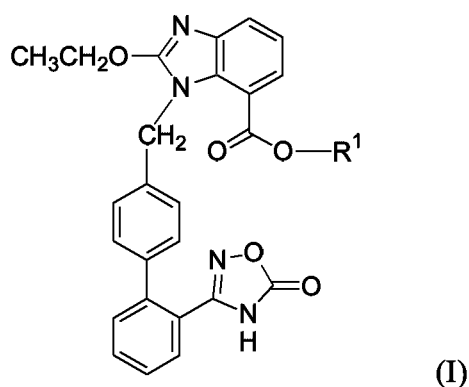
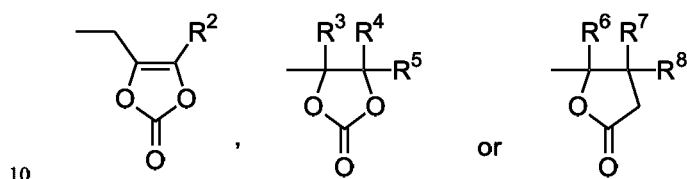
- 10 Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er egnet som et middel for profylakse eller behandling av sirkulatorisk sykdom, slik som hypertensjon og lignende og metabolisk sykdom, slik som diabetes og lignende.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, karakteriseret ved formel (I)

5

hvor R^1 er en gruppe repræsenteret ved formelen

hvor R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 hver uafhængig af hverandre er et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkyl, eller et salt derav.

15 2.

Forbindelse ifølge krav 1, som er et salt.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er en gruppe repræsenteret ved formelenhvor R^2 er som defineret i krav 1.

4.

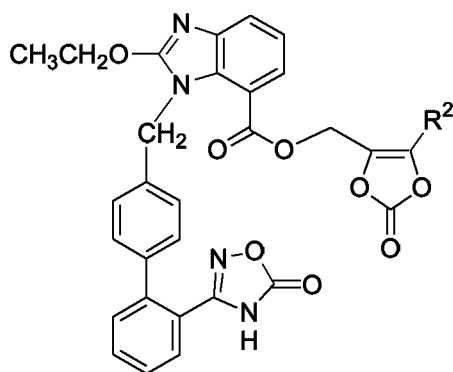
Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra gruppen bestående av
 (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-
 oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
 5 2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-
 yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat,
 4-metyl-2-okso-1,3-dioksolan-4-yl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-
 oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat og
 5-okсотetrahydro-2-furanyl 2-etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-
 10 yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-7-karboksylat, eller et salt derav.

5.

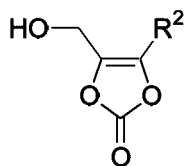
Forbindelse ifølge krav 1, som er (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl 2-etoksy-1-
 {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-benzimidazol-
 15 7-karboksylatkaliumsalt.

6.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse representert ved formelen



20 hvori R² er et hydrogenatom eller en C₁₋₆ alkyl, eller et salt derav, k a r a k -
 t e r i s e r t v e d at den omfatter omsetning av et reaktivt derivat av 2-
 etoksy-1- {[2'-(5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]metyl}-1H-
 benzimidazol-7-karboksylsyre eller et salt derav med en forbindelse som er representert
 ved formelen



hvor R^2 er som definert ovenfor, eller et salt derav.

7.

5 Medikament, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5.

8.

Medikament ifølge krav 7, som er en angiotensin II antagonist.

10

9.

Medikament ifølge krav 7, som er et insulinsensitiserende middel.

10.

15 Medikament ifølge krav 7, som er et middel for profylakse eller behandling av sirkulatoriske lidelser.

11.

20 Medikament ifølge krav 7, som er et middel for profylakse eller behandling av sykdommer hvori insulinresistens er involvert.

12.

Medikament ifølge krav 7, som er et middel for profylakse eller behandling av nervedegenereringssykdommer.

25

13.

Anvendelse av forbindelsen ifølge krav 1 for fremstilling av en hvilken som helst av en angiotensin II antagonist, et insulinsensitiserende middel, et middel for profylakse eller behandling av sykdommer hvori insulinresistens er involvert, et middel for profylakse

43

eller behandling av nervedegenererings sykdommer, og et middel for profylakse eller behandling av sirkulatorisk sykdom.

5

.