



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92485** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/4245
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНА БЕНЗАМІДУ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТА АНГІОТЕНЗИНУ II

1

2

(21) а200711918
(22) 29.03.2006
(24) 10.11.2010
(86) PCT/JP2006/307170, 29.03.2006
(31) 2005-099788
(32) 30.03.2005
(33) JP
(31) 2005-198014
(32) 06.07.2005
(33) JP
(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.
(72) КУРОІТА ТАКАНОБУ, JP, ОДЖІМА МАМІ, JP, БАН ДЖУНКО, JP
(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, JP
(56) EP0520423 A 30.12.1992
EP1452176 A 01.09.2004
WO03047573 A 12.06.2003
JP05271228 A 19.10.1993
(57) 1. (5-Метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метилу 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилат.
2. Сіль (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метилу 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату.
3. Калієва сіль (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метилу 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату.
4. Сольват (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метилу 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату.
5. Кристал сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-4.
6. Спосіб одержання (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метилу 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату або його солі, в якому здійснюють взаємодію реактивного похідного 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі з 4-гідроксиметил-5-метил-1,3-діоксол-2-оном або його сіллю.

7. Фармацевтичний агент, що містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-4.
8. Фармацевтичний агент згідно з пунктом 7, який є антагоністом ангіотензину II.
9. Фармацевтичний агент згідно з пунктом 7, який є агентом для профілактики або лікування порушень кровообігу.
10. Сенсibilізатор інсуліну, що містить 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонову кислоту або її сіль, або її пролікарську форму.
11. Підсилювач гіпоглікемічної активності сенсibilізатора інсуліну, який містить 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонову кислоту або її сіль, або її пролікарську форму.
12. Спосіб антагонізування ангіотензину II у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-4 згаданому ссавцю.
13. Спосіб попередження або лікування порушень кровообігу, у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-4 згаданому ссавцю.
14. Спосіб покращення резистентності до інсуліну у ссавця, який включає введення ефективної кількості 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі, або її пролікарської форми згаданому ссавцю.
15. Спосіб підвищення гіпоглікемічної активності сенсibilізатора інсуліну у ссавця, який включає введення ефективної кількості 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі, або її пролікарської форми згаданому ссавцю.
16. Застосування сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-4 для одержання антагоніста ангіотензину II.
17. Застосування сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-4 для одержання агента для профілактики або лікування порушень кровообігу.
18. Застосування 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-

(19) **UA** (11) **92485** (13) **C2**

1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі, або її пролікарської форми для одержання сенсibilізатора інсуліну.

19. Застосування 2-циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-

1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі, або її пролікарської форми для одержання підсилювача гіпоглікемічної активності сенсibilізатора інсуліну.

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується нового похідного бензімідазолу, що має неперевершені фармацевтичні властивості, способу його одержання і його застосування. Більш особливо, представлений винахід стосується пролікарської форми похідного бензімідазолу, що має особливо структуру, який проявляє надзвичайну фармакологічну дію (наприклад, сильну і тривалу гіпотензивну дію, активність, що полягає у сенсibilізації інсуліну і т.і.) і надзвичайні властивості (наприклад, кристалічність, стабільність і т.і.), і який є корисним як агент профілактики або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу, таких як гіпертензія, серцеві захворювання (гіпертрофія серця, серцева недостатність, інфаркт міокарда і т.і.), нефрит, інсульт і т.і. і метаболічні захворювання, такі як діабет і т.і., способу їх одержання, їх застосування і т.і..

Передумови створення винаходу

Ангіотензин II викликає вазоконстрикцію через рецептор ангіотензину II на мембрані клітини і підвищує тиск крові. Тому, антагоніст рецептора ангіотензину II може бути ефективним терапевтичним засобом для лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу, таких як гіпертензія і т.і.

Як переважну хімічну структуру, що має сильну ангіотензин II антагоністичну активність, слід згадати структуру, що має кислотну групу, таку як тетразолільна група, карбоксильна група і т.і. на біфенільному бічному ланцюзі, і, як таку фармацевтичну сполуку, що має такі структурні характеристики, слід згадати лозартан, епросан, кандесартан цилексетил, олмесартан медоксоміл і т.і., що були клінічно досліджені (Ruth R. Wexler et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, p. 625 (1996), JP-A-4-364171, JP-A-5-78328 і т.і.). JP-A-5-271228 описує, що 2-циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбонова кислота (сполука А) і її метиловий естер (сполука В), які є сполуками, де кислотною групою на біфенільному бічному ланцюзі є 5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-ільна група, проявляють сильну ангіотензин II антагоністичну активність і гіпотензивну дію при пероральному введенні. Крім того, WO03/047573 описує, що похідні бензімідазолу в JP-A-5-271228, особливо сполука (2-етокси-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбонова кислота: сполука С) має активність, що полягає у сенсibilізації інсуліну, на додаток до ангіотензин II антагоністичної активності.

Як один із засобів підвищення практичного застосування як фармацевтичного агенту, відомим є перетворення сполуки, що має деяку фармакологічну активність у пролікарську форму. Наприклад,

на сьогодні як пролікарські форми карбонової кислоти широко використовуються алкіл карбонілоксиметиловий естер, 1-алкілкарбонілоксиетиловий естер, алкілоксикарбонілоксиметиловий естер, 1-алкілоксикарбонілоксиетиловий естер і (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метиловий естер (тобто, медоксимиловий естер) для сполуки, що проявляє недостатньо виражену активність при пероральному введенні при створенні фармацевтичних продуктів. Крім того, відоме одержання для підтримання активності триваліший час фарнезолового естеру, який є ліпофільною речовиною індометацину, і етилового естеру інгібітору АСЕ і т.і.

WO2005/080384 описує медоксимиловий естер сполуки С

Враховуючи легкість виділення і очищення, стабільність в рецептурі і т.і., сполуки переважно одержують у формі кристалів. Однак, коли для сполуки невідомим є її синтез і виділення загалом сполука кристалізується непрогнозовано. З іншого боку, кристалізація загалом зменшує розчинність сполук, що в свою чергу погіршує абсорбцію в ротовій порожнині. Тому, не можливо спрогнозувати, коли одержується фармацевтична сполука, чи буде кристал мати надзвичайні властивості (добрий баланс між стабільністю та розчинністю).

Опис винаходу

Ціллю представленого винаходу є забезпечення нової сполуки, що є надзвичайним фармацевтичним агентом для профілактики або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу, такі як гіпертензія і т.і. і метаболічних захворювань, такі як діабет і т.і., і т.і.

Винахідники провели інтенсивні дослідження спрямовані на виявлення нової сполуки, що має надзвичайну фармакологічну дію і надзвичайні фізико-хімічні властивості для того щоб одержати фармацевтичний агент більш корисний як агент для профілактики або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу, такі як гіпертензія і т.і. і метаболічних захворювань, таких як діабет і т.і., і т.і.

В наслідок цього, вони знайшли, що пролікарська форма сполуки маючи особливу структуру і здатна перетворюватись у сполуку А в живому тілі, має надзвичайно цінні властивості як фармацевтичний агент, завдяки тому, що вона має неочікувано цінні властивості (наприклад, фізико-хімічні властивості, такі як кристалічність, стабільність і т.і.), неочікувано сильну і тривалу гіпотензивну дію і т.і., що призводить до створення представленого винаходу.

Відповідно, представлений винахід стосується

(1) (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату;

(2) солі (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату;

(3) калієвої солі (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату;

(4) сольвату (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату;

(5) кристалічної форми сполуки згідно з будь-яким із згаданих вище в (1) - (4);

(6) способу одержання (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату або його солі, який включає взаємодію реактивного похідного 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі з 4-гідроксиметил-5-метил-1,3-діоксол-2-оном або його сіллю;

(7) фармацевтичного агенту, що містить сполуку за будь-яким із вищезгаданих в (1) - (4);

(8) фармацевтичного агенту згідно із згаданим вище в (7), який є антагоністом ангіотензину II;

(9) фармацевтичного агенту згідно із згаданим вище в (7), який є агентом для профілактики або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу;

(10) сенсibilізатора інсуліну, що включає 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонову кислоту або її сіль або її пролікарську форму;

(11) підсилювача гіпоглікемічної активності сенсibilізатора інсуліну, який включає 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонову кислоту, або її сіль, або її пролікарську форму;

(12) способу протидії ангіотензину II у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із вищезгаданих в (1) - (4) згаданому ссавцю;

(13) способу попередження або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу, у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із вищезгаданих в (1) - (4) згаданому ссавцю;

(14) способу покращення резистентності до інсуліну у ссавця, який включає введення ефективної кількості 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі, або її пролікарської форми згаданому ссавцю;

(15) способу підсилення гіпоглікемічної активності сенсibilізатора інсуліну у ссавця, який включає введення ефективної кількості 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти або її солі, або її пролікарської форми згаданому ссавцю;

іл)біфеніл-4-іл}метил}-1 Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти, або її солі, або її пролікарської форми згаданому ссавцю;

(16) застосування сполуки за будь-яким із вищезгаданих в (1) - (4) для одержання антагоніста ангіотензину II;

(17) застосування сполуки за будь-яким із вищезгаданих в (1) - (4) для одержання агенту для профілактики або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу;

(18) застосування 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти, або її солі, або її пролікарської форми для одержання сенсibilізатору інсуліну;

(19) застосування 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти, або її солі, або її пролікарської форми для одержання підсилювача гіпоглікемічної активності сенсibilізатора інсуліну;

і т.і.

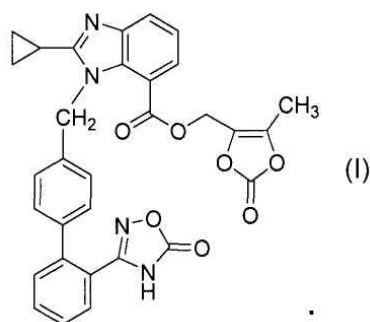
Сполука представленого винаходу проявляє надзвичайну профілактичну або терапевтичну дію на хвороби, що викликають порушення кровообігу, такі як гіпертензія і т.і. і метаболічні захворювання, такі як діабет і т.і.

Короткий опис малюнків

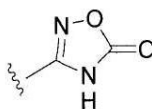
На Фіг. 1 показана рентгенівська дифрактограма на порошку кристалу одержаного в Прикладі 3.

Опис найкращих втілень винаходу

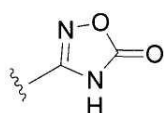
(5-Метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-{{2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл}метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилат (тут далі іноді стосується сполуки (I)) представлений формулою:



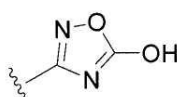
У формулі, група представлена формулою:



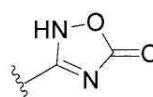
(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-ільна група) включає три таутомери (а', b' і c') представлені формулами:



a'



b'



c'

і 5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-ільна група охоплює всі згадані вище a', b' і c'.

Сіль сполуки (I) може бути будь-якою доки вона є фармакологічно прийнятною сіллю. Як таку сіль можна згадати солі сполуки (I) з неорганічними основами (наприклад, лужними металами, такими як натрій, калій і ті; лужноземельними металами, такими як кальцій, магній і т.і.), органічною основою (наприклад, органічними амінами, такими як торометамін[тріс(гідроксиметил)метиламін], етаноламін, триметиламін, триетиламін, трет-бутиламін, піридин, піколін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, N,N'-дибензилетилендіамін і т.і.; основними амінокислотами, такими як аргінін, лізин, орнітин і т.і.), аміак і т.і.

Як сіль сполуки (I), переважними є солі лужних металів сполуки (I). Тут, калієва сіль є особливо переважною.

Сполука (I) може бути мічена ізотопом (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I і т.і.) і т.і.

Сполука (I) може бути кристалом і може мати форму окремого кристалу або форму суміші ряду кристалів. Кристали можна одержати кристалізацією згідно з способами кристалізації відомими per se.

Сполука (I) переважно є кристалічною і особливо переважною є Форма А кристалу, що має добрий баланс стабільності і розчинності і придатна для промислового застосування.

Сполука (I) може бути сольватом (наприклад, гідрат і т.і.) і сполука (I) охоплює і сольват і несольват (наприклад, негідрат і т.і.).

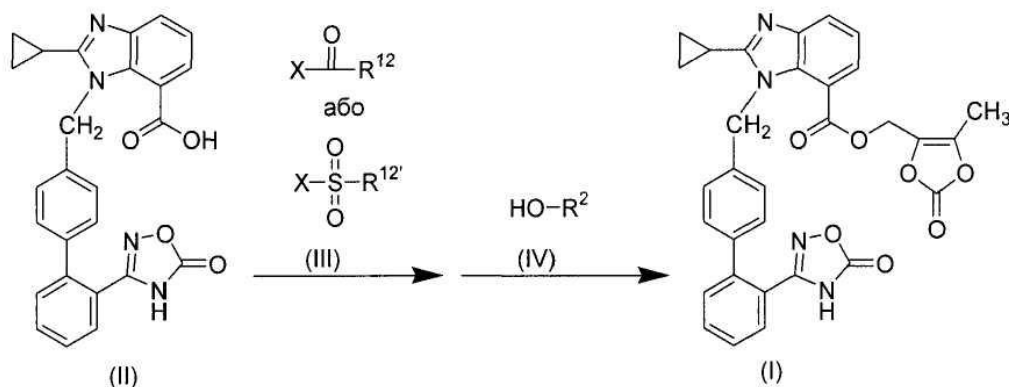
Спосіб одержання

Сполуку (I) можна одержати згідно з, наприклад, способами показаними далі, способами аналогічними їм і т.і.

В той час як вихід сполуки (I), що одержується за наступною методикою, може дуже залежати від використовуваних умов реакції, сполуку (I) можна легко одержати з високою чистотою використовуючи звичайні засоби розділення або очищення (наприклад, перекристалізацію, колонкову хроматографію і т.і.) з продукту використовуючи такі способи.

Сполуку (I) можна одержати реакцією реактивного похідного (наприклад, змішаного ангідриду кислоти, галоїду кислоти і т.і.) сполуки представленої формулою (II) (сполука A) або її солі (тут далі іноді згадується як сполука (II)) з відповідним спиртом (IV) (HO-R^2) або його сіллю.

Спосіб а



де X є атом галогену (хлор, бром, йод і т.і.), R^2 є (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метильна група, R^{12} є алкільна група (наприклад, C_{1-6} алкільна група, така як метил, етил, пропіл, трет-бутил і т.і.), алкокси група (наприклад, C_{1-6} алкокси група, така як метокси, етокси, ізобутилокси і т.і.) або фенільна група необов'язково заміщена атомом галогену, C_{1-6} алкільною групою, нітрогрупою і т.і., і $\text{R}^{12'}$ є алкільна група (наприклад, C_{1-6} алкільна група, така як метил, етил, пропіл, трет-бутил і т.і.), або фенільна група необов'язково заміщена атомом галогену, C_{1-6} алкільною групою, нітрогрупою і т.і.

Спосіб а включає взаємодію сполуки (II) з ацилюючим агентом (III) в присутності основи, що дає

змішаний ангідрид кислоти і взаємодію змішаного ангідриду кислоти із спиртом (IV) (HO-R^2) в присутності основи, що забезпечує естерифікацію.

Змішаний ангідрид кислоти одержують в розчиннику використовуючи приблизно 1 - 3 моль основи і приблизно 1 - 3 моль ацилюючого агента (III), відносно 1 молю сполуки (II).

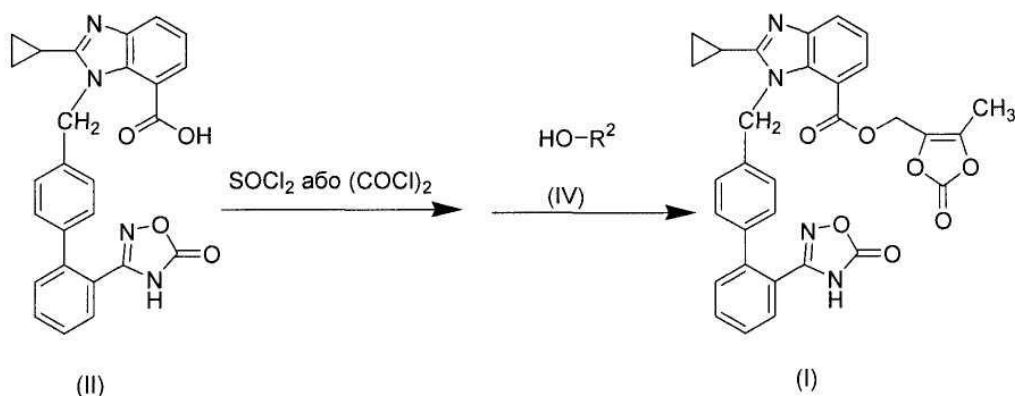
Потім, додають спирт (IV) для продовження реакції, або після відфільтровування солі (сіль основи з H-X), концентрування фільтрату і розведення залишку розчинником, додають спирт (IV) і основу для проведення реакції, і таким чином проводять естерифікацію. При естерифікації, кількість використовуваного спирту (IV) становить приблизно

но 1 - 3 моль відносно 1 моль сполуки (II), і кількість використовуваної основи становить приблизно 1 - 3 моль відносно 1 моль сполуки (II).

Як основу можна використати триетиламін, діізопропілетиламін, DBU, 4-диметиламінопіридин, гідрид натрію, трет-бутоксид калію, карбонат калію, карбонат натрію і т.і.

Як ацилюючий агент (III) використовують піва-лоїлхлорид, етилхлоркарбонат, ізобутилхлоркарбонат або галоїди кислот, такі як 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид, 2,4-дихлорбензоїлхлорид, 2,4,6-трибромбензоїлхлорид, 2,3,6-триметил-4,5-динітробензоїлхлорид і т.і.; сульфонілгалоїди, такі як п-толуолсульфонілхлорид, метансульфонілхлорид і т.і., які описуються в Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 52, pp. 1989-1993(1979).

Спосіб b



де R^2 є таким як визначено вище.

Спосіб b включає взаємодію сполуки (II) з тіонілхлоридом або оксалілхлоридом в присутності каталізатора, такого як ДМФА і т.і. з одержанням хлориду кислоти, і реакцію хлориду кислоти із спиртом (IV) ($HO-R^2$) в присутності основи, що забезпечує естерифікацію.

Хлорид кислоти одержують використовуючи приблизно 1 - 3 моль тіонілхлориду або оксалілхлориду відносно 1 моль сполуки (II) в присутності каталітичної кількості ДМФА, в розчиннику, коли необхідно. Після наступного концентрування, додають розчинник і потім додають спирт (IV) і основу і таким чином проводять реакцію естерифікації. При естерифікації, кількість використовуваного спирту (IV) становить приблизно 1 - 3 моль відносно 1 моль сполуки (II), і кількість використовуваної

Як розчинник загалом можна використати дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, етилацетат, тетрагідрофур, толуол, ацетонітрил, ацетон, етилметилкетон, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид і т.і..

В той час як умови реакції одержання змішаного ангідриду кислоти дуже залежать від комбінації використовуваної основи, ацилюючого агента (III) і розчинника, реакцію зазвичай проводять при температурі від приблизно -30°C до кімнатної протягом приблизно 1 - 10 г. В той час як умови реакції естерифікації дуже залежать від комбінації використовуваного змішаного ангідриду кислоти і розчинника, реакцію зазвичай проводять при температурі від приблизно -30°C до температури кипіння розчинника протягом приблизно 1 - 10 г.

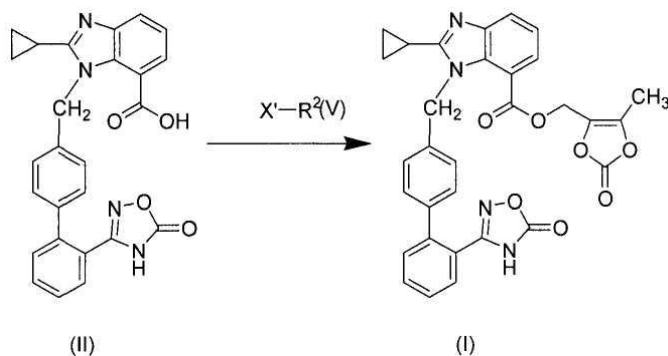
основи становить приблизно 1 - 3 моль відносно 1 моль сполуки (II).

Як основу використовують основи подібні сполукам, що використовувались в Спосібі a і т.і.

Як розчинник використовують розчинники подібні сполукам, що використовувались в Спосібі a і т.і.

В той час як умови реакції одержання хлориду кислоти дуже залежать від розчинника, реакцію зазвичай проводять при температурі від приблизно -30°C до температури кипіння розчинника протягом приблизно від 10 хв до 5 г. Умови реакції естерифікації дуже залежать від комбінації використовуваного хлориду кислоти і розчинника, реакцію зазвичай проводять при температурі від приблизно -30°C до температури кипіння розчинника протягом приблизно 1 - 10 г.

Спосіб с



де X' є атом галогену (хлор, бром, йод і т.і.) і R^2 є таким як визначено вище.

Спосіб с включає взаємодію сполуки (II) (де вона є сіллю, переважно сіллю з лужним металом, таким як натрій, калій і т.і.; сіллю з лужноземельним металом, таким як кальцій, магній і т.і.) з алкілувальним агентом (V) ($X'-R^2$) в присутності основи, що забезпечує естерифікацію.

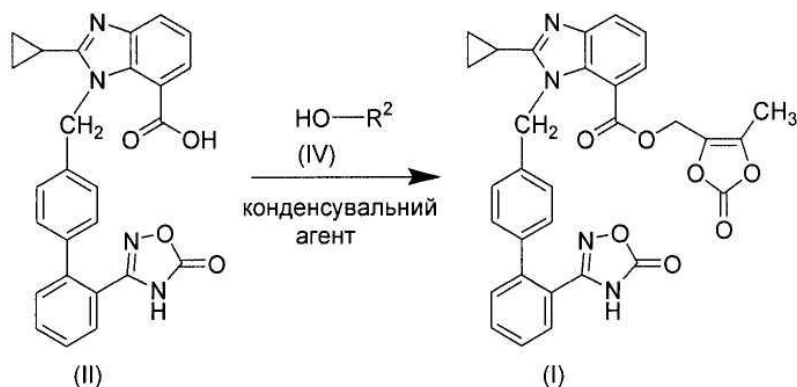
Естерифікацію проводять в розчиннику використовуючи приблизно 1 - 3 моль основи і приблизно 1 - 3 моль алкілувального агента (V), відносно 1 моль сполуки (II).

Як основу використовують основи подібні сполукам, що використовувались в Спосібі а і т.і.

Як розчинник використовують розчинники подібні сполукам, що використовувались в Спосібі а і т.і.

В той час як умови реакції естерифікації дуже залежать від комбінації використовуваної основи, алкілувального агента (V) і розчинника, реакцію зазвичай проводять при температурі від приблизно -30°C до температури кипіння розчинника протягом часу приблизно від 30 хв до 10 г.

Спосіб d



де R^2 є таким як визначено вище.

Спосіб d включає взаємодію сполуки (II) із спиртом (IV) ($\text{HO}-R^2$) в присутності конденсувального агента для проведення естерифікації.

Естерифікацію проводять в розчиннику використовуючи приблизно 1 - 3 моль конденсувального агента і приблизно 1 - 3 моль спирту (IV) відносно 1 моль сполуки (II).

Як конденсувальний агент використовують DCC, WSC, реагенти Міцунобу і т.і.

Як розчинник використовують розчинники подібні сполукам, що використовувались в Спосібі а і т.і.

В той час як умови реакції естерифікації дуже залежать від комбінації використовуваного конденсувального агента і розчинника, реакцію зазвичай проводять при температурі від приблизно -30°C до температури кипіння розчинника протягом часу приблизно від 30 хв. до 24 г.

Сполуку (II) можна одержати згідно із способом описаним в JP-A-5-271228 і т.і.

Коли сполука (I) одержується як вільна форма, вона може бути перетворена у цільову сіль згідно із способом відомим per se або способом аналогічним йому. Навпаки, коли вона одержується як сіль, вона може бути перетворена у вільну форму або іншу цільову сіль згідно із способом відомим per se або способом аналогічним йому.

Коли сполуку (I) одержують як аморфну речовину, її можна кристалізувати згідно з способами кристалізації відомими per se або способом аналогічним йому.

Кристал Форми А сполуки (I) можна одержати перекристалізацією сполуки (I) з одного низькомолекулярного апротонного розчинника (наприклад, ацетонітріл, ацетон і т.і.) або змішаного розчинника з водою з одержанням сольватованого кристалу сполуки (I) і висушування сольватованого кристалу при кімнатній температурі - приблизно 150°C , пе-

реважно приблизно 80°C - приблизно 120°C, протягом 5 г - 3 дні, переважно 8 г - 15 г, при пониженому тиску.

Сполука (I) і її сіль (тут далі іноді згадується як сполука представленого винаходу) одержана таким чином проявляє низьку токсичність і безпечність (іншими словами, більш краща як фармацевтичний агент з точки зору гострої токсичності, хронічної токсичності, генетичної токсичності, репродуктивної токсичності, серцевої токсичності, взаємодії лікарський засіб-лікарський засіб, карциногенності і т.і.), і швидкого перетворення у сполука A в живому тілі тварини, особливо свавця (наприклад, людини, мавпи, кішки, свині, коня, корови, миші, щура, хом'ячка, собаки, кроля і т.і.).

Сполука A, або її сіль, або її пролікарська форма мають активність, що полягає у сенсibiliзації інсуліну.

Сіллю сполуки A може бути будь-яка доки вона є фармакологічно прийнятною сіллю, і можна згадати солі подібні до солей згаданих для сполуки (I).

Пролікарською формою сполуки A є сполука, що перетворюється у сполуку A під дією ферменту, шлункової кислоти і їм подібного за фізіологічних умов в тілі; тобто, сполука, що перетворюється у сполуку A зазнає ферментного окислення, відновлення, гідролізу і т.і., і сполука, що перетворюється у сполуку A завдяки гідролізу і т.і. під дією шлункової кислоти і т.і.

Прикладом пролікарської форми сполуки A є сполука, де аміногрупа сполуки A є ацильованою, алкілюваною або фосфорильованою (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки A є заміщеною ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, піролідилметилом, півалоїлоксиметилом, третбутилом, і т.і.); сполука, де гідроксигрупа сполуки A є ацильованою, алкілюваною, фосфорильованою або борованою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки A є заміщеною ацетиллом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумариллом, аланілом або диметиламінометилкарбонілом); і сполука, де карбоксильна група сполуки A є естерифікованою або амідованою (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки A є заміщеною етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметилловим естером, диметиламінометилловим естером, півалоїлоксиметилловим естером, етоксикарбонілоксиметилловим естером, фталідилловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилловим естером, циклогексикарбонілетилловим естером або метиламідом); і їм подібні. Ці сполуки можна одержати з сполуки A безпосередньо використовуючи відомі методики.

Пролікарською формою сполуки A може бути сполука, що перетворюється у сполуку A за фізіологічних умов як описано в Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

Як пролікарська форма сполуки A переважно є сполука, де карбоксильна група сполуки A є естерифікованою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилом (тобто, сполука(I)).

Коли пролікарська форма сполуки A є оптичним ізомером, стереоізомером, позиційним ізомером або ротаційним ізомером, це також охоплюється пролікарською формою сполуки A. Наприклад, коли пролікарська форма сполуки A є оптичним ізомером, оптичний ізомер виділений з рацемічної сполуки також охоплюється пролікарською формою сполуки A. Ці ізомери можна одержати як окремий продукт згідно з способами синтезу і способами розділення відомими по суті (наприклад, концентрування, екстракція, колонкова хроматографія, перекристалізація і т.і.).

Пролікарська форма сполуки A може бути кристалом і мати форму окремого кристалу або суміші ряду кристалів. Кристали можна одержати кристалізацією згідно з способом відомим по суті.

Оскільки сполука A нормалізує механізм передачі внутрішньоклітинного сигналу інсуліну, який головним чином викликає резистентність до інсуліну, таким чином зменшуючи резистентність до інсуліну і підсилюючи дію інсуліну, і має покращувальну дію на толерантність до глюкози. Таким чином, сполука A, її сіль, або її пролікарська форма, що включає сполуку представленого винаходу може бути використана у свавців (наприклад, людини, мавпи, кішки, свині, коня, корови, миші, щура, хом'ячка, собаки, кроля і т.і.) як покращуючого агенту або агенту для профілактики і/або лікування захворювань, в які включена резистентність до інсуліну. Як такі захворювання можна згадати, наприклад, резистентність до інсуліну, погіршення толерантності до глюкози; діабет, такий як неінсулінозалежний діабет, діабет типу II, діабет типу II пов'язаний з резистентністю до інсуліну, діабет типу II пов'язаний з погіршенням толерантності до глюкози і т.і.; різні ускладнення, такі як гіперінсулінізм, гіпертензія пов'язана з резистентністю до інсуліну, гіпертензія пов'язана з погіршенням толерантності до глюкози, гіпертензія пов'язана з діабетом (наприклад, діабет типу II і т.і.), гіпертензія пов'язана з гіперінсулінізмом, резистентність до інсуліну що має місце у зв'язку з гіпертензією, погіршена толерантність до глюкози що має місце у зв'язку з гіпертензією, діабет що має місце у зв'язку з гіпертензією, гіперінсулінізм що має місце у зв'язку з гіпертензією, діабетичні ускладнення [наприклад, мікроангіопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, діабетична катаракта, хвороба великих судин, остеопенія, діабетична гіперосмолярна кома, інфекційні захворювання (наприклад, респіраторні інфекційні захворювання, інфекційні захворювання сечовивідних шляхів, інфекційні захворювання травного тракту, інфекційні захворювання дермальних м'яких тканин, інфекційні захворювання нижніх кінцівок і т.і.), діабетична гангрена, сухість у роті, погіршення слуху, діабетичний цереброваскулярний розлад, діабетичний периферійний гематогенний розлад, діабетична гіпертензія і т.і.], діабетична кахексія і т.і. Сполука A, її сіль або її пролікарська форма також може бути використана для лікування пацієнтів з високим нормальним тиском крові, у яких розвивається діабет.

Оскільки сполука A має сильну антагоністичну активність по відношенню до ангіотензину II, сполука представленого винаходу корисна як агент

для профілактики або лікування захворювань (або захворювань, початок яких промотується), що розвиваються при скороченні або рості кровоносних судин або роладу органу, які виражаються через рецептор ангіотензину II, або завдяки присутності ангіотензину II, або фактора викликаного присутністю ангіотензину II, у ссавців (наприклад, людини, мавпи, кішки, свині, коня, корови, миші, щура, хомячка, собаки, кроля і т.і.).

Як такі захворювання можна згадати, наприклад, гіпертензію, ненормальний циркадний ритм тиску крові, хвороби серця (наприклад, гіпертрофія серця, гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність включаючи застійну серцеву недостатність, ослаблена вазодилатація, серцева міопатія, стенокардія, міокардит, фібриляція предсердів, аритмія, тахікардія, інфаркт міокарда і т.і.), цереброваскулярні розлади (наприклад, асимптоматичний цереброваскулярний розлад, короточасна церебральна ішемія, апоплексія, цереброваскулярна деменція, гіпертензивна енцефалопатія, церебральний інфаркт і т.і.), церебральну едему, церебральне порушення кровообігу, рекурентні і наслідкові цереброваскулярні розлади (наприклад, нейротичний симптом, психічний симптом, суб'єктивний симптом, розлад добової активності і т.і.), ішемічний розлад периферійної циркуляції, ішемію міокарда, венозну недостатність, розвиток серцевої недостатності після інфаркту міокарда, ренальні захворювання (наприклад, нефрит, гломерулонефрит, гломерулосклероз, ниркова недостатність, тромботична васкулопатія, складності діалізу, дисфункція органу включаючи нефропатію при радіаційному пошкодженні і т.і.), артеріосклероз включаючи атеросклероз (наприклад, аневризм, коронарний артеріосклероз, церебральний артеріосклероз, периферійний артеріосклероз і т.і.), васкулярну гіпертрофію, васкулярну гіпертрофію або руйнування і розлади органу після інтервенції (наприклад, підшкірна трансплюмінальна коронарна ангіопластика, шунтування, коронарна ангіоскопія, внутрішньоваскулярне оброблення ультразвуком, тромболітична терапія Доунса і т.і.), васкулярне повторне руйнування і рестеноз після шунтування, поліцитемія, гіпертензія, розлад органу і васкулярна гіпертрофія після трансплантації, відторгнення після трансплантації, окулярні захворювання (наприклад, глаукома, окулярна гіпертензія і т.і.), тромбоз, розлади декількох органів, ендотеліальна дисфункція, гіпертензивний дзвін у вухах, інші кардіоваскулярні захворювання (наприклад, глибокий тромбоз вен, обструктивний розлад периферійної циркуляції, артеріосклероз, обструктивний тромбангіт, ішемічний розлад церебральної циркуляції, хвороба Райнауда, хвороба Бергера і т.і.), метаболічні і/або дієтичні розлади (наприклад, ожиріння, гіперліпідемія, гіперхолестеролемія, гіперурікацемія, гіперкалемія, гіпернатремія і т.і.), дегенерацію нервів (наприклад, хвороба Альцгеймера, синдром Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, СНІД енцефалопатія і т.і.), розлади центральної нервової системи (наприклад, церебральний кроволив, церебральний інфаркт, їх наслідки і ускладнення, травма голови, пошкодження спинного мозку, церебральна едема, дисфункція чутливості,

розлад функціональної чутливості, розлад вегетативної нервової системи, порушення вегетативної нервової системи, розсіяний склероз і т.і.), деменцію, дефекти пам'яті, розлади свідомості, амнезію, симптом тривоги, кататонічний симптом, дискомфорт психічного стану, психопатію (наприклад, депресія, епілепсія, алкоголізм і т.і.), запальні захворювання (наприклад, артрит, такий як ревматоїдний артрит, остеоартрит, ревматоїдний мієліт, періостит і т.і.; запалення після операції і пошкодження; ремісія пухлини; фарингіт; цистит; пневмонія; atopічний дерматит; запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона, виразковий коліт і т.і.; менінгіт; запальні окулярні захворювання; запальне захворювання легень, таке як пневмонія, легенева силікоз, легенева саркоїдоз, легенева туберкульоз і т.і.), алергічні захворювання (наприклад, алергічний риніт, кон'юнктивіт, гастроінтестинальна алергія, поліноз, анафілаксія і т.і.), хронічне обструктивне легеневе захворювання, інтерстиціальну пневмонію, пневмонію викликану *Pneumocystis carinii*, колагеноз (наприклад, системний ериматозний вовчак, склеродерма, поліартрит і т.і.), хвороби печінки (наприклад, гепатит включаючи хронічний гепатит, цироз печінки і т.і.), портальну гіпертензію, розлади системи травлення (наприклад, гастрит, виразка шлунку, рак шлунку, розлади шлунку після операції, диспепсія, виразка стравоходу, панкреатит, поліпи в товстій кишці, жовчнокам'яна хвороба, гемороїдальні захворювання, розриви варикозного розширення вен стравоходу і шлунку і т.і.), захворювання крові і/або мієлопоетичні захворювання (наприклад, еритроцитоз, васкулярна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія, синдром розсіяної інтраваскулярної коагуляції, множинна мієлопатія і т.і.), захворювання кісток (наприклад, перелом, повторний перелом, остеопороз, остеомаліція, хвороба кісток Пагета, склерозуючий мієліт, ревматоїдний артрит, остеоартрит коліна і дисфункція тканини суглобу і т.і. викликані захворюваннями подібними до них і т.і.), солідні пухлини, рак (наприклад, злоякісна меланома, злоякісна лімфома, рак органів травлення (наприклад, шлунку, кишечника і т.і.) і т.і.), раку і кахексії внаслідок раку, метастазуючого раку, ендокринопатії (наприклад, хвороба Аддісона, синдром Кушинга, феохромоцитома, первинний альдостеронізм і т.і.), хвороба Крейцфельдт-Якоба, захворювання органів сечовивідної системи і/або статевих чоловічих органів (наприклад, цистит, гіпертрофія простати, рак простати, статеві інфекційні захворювання і т.і.), розлади у жінок (наприклад, клімактеричні розлади, гестоз, ендометріоз, гістероміома, захворювання яєчників, захворювання грудей, статеві інфекційні захворювання і т.і.), захворювання, що залежать від факторів оточуючого середовища і професійної діяльності (наприклад, радіаційна дія, дія ультрафіолету, інфрачервоні або лазерні промені, висотна хвороба і т.і.), респіраторні захворювання (наприклад, холодний синдром, пневмонія, астма, легенева гіпертензія, легенева тромбоз і легенева емболія і т.і.), інфекційні захворювання (наприклад, вірусні інфекційні захворювання викликані цитомегаловірусом, вірусом грипу, вірусом герпесу і т.і., рикетсіоз, бактеріальні інфекційні захворю-

вання і т.і.), токсемія (наприклад, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, Грам-негативний сепсис, синдром токсичного шоку і т.і.), оториноларингологічні захворювання (наприклад, синдром Менієра, дзвін у вухах, дисгевсія, запаморочення, порушення рівноваги, дисфагія і т.і.), захворювання шкіри (наприклад, келоїд, гемангіома, псоріаз і т.і.), інтрадіалітичну гіпотензію, бульбоспинальний параліч, системні захворювання, такі як синдром хронічної втоми і т.і.

Оскільки сполука представленого винаходу може підтримувати постійну гіпотензивну дію і вдень, і вночі, можливим є зменшення дози і частоти порівняно із введенням сполуки А. Крім того, можна ефективно пригнічувати особливо проблемне підвищення тиску крові до і після підвищення у пацієнтів з гіпертензією.

Крім того, тривале пригнічення дії ангіотензину II приводить до покращення або пригнічення прогресування розладу або аномалії біологічної функції та фізіологічної дії, яка спричиняє у дорослих розлади і різноманітні захворювання, пов'язані із старінням і т.і., що, в свою чергу, забезпечує первинну і вторинну профілактику захворювань або клінічних станів, спричинених таким чином, або пригнічення їх розвитку. Як приклад розладу або аномалії біологічної функції та фізіологічної дії може бути згаданий розлад або аномалія автоматичного контролю ємності мозкового кровообігу або ниркового кровообігу, розлад кровообігу (наприклад, периферичного кровообігу, мозкового кровообігу, мікроциркуляції і т.і.), розлад гематоенцефалічного бар'єру, чутливість до солі, аномальний стан системи коагуляції та фібринолізу, аномальний стан крові і компонентів клітин крові (наприклад, підвищення агрегації тромбоцитів, порушення здатності еритроцитів до деформації, збільшення адгезивності лейкоцитів, підвищення в'язкості крові і т.і.), збільшення продукування і підвищення функції фактора росту або цитокінів (наприклад, фактор росту тромбоцитів [PDGF], фактор росту ендотелію судин [VEGF], фактор росту фібробластів [FGF], інтерлейкіни, пухлинний некротичний фактор альфа [TNF- α], метил-акцептувальний білок хемотаксису [MCP-1] і т.і.), збільшення продукування та інфільтрація запальних клітин, збільшення продукування вільних радикалів, збільшення ліпоматозу, розлад функціонування ендотелію, дисфункція ендотелію, клітин і органів, набряк, морфогенез клітин, наприклад, гладких м'язів (морфогенез до проліферувального типу і т.і.), збільшення продукування і підвищення функції вазоактивних субстанцій або чинників тромбозу (ендотелій, тромбоксан A_2 і т.і.), аномальне звуження кровоносних судин і т.і., метаболічний розлад (аномалії ліпідів сироватки, дисглікемія і т.і.), аномальний ріст клітин і т.і., ангиогенез (в тому числі аномальний васкулогенез в ході аномального утворення мережі капілярів в новоутвореннях адвентиційних оболонок атеросклерозного пошкодження) і т.і. Із згаданих розладів, даний винахід може використовуватися як засіб для первинної та/або вторинної профілактики або лікування розладів органів, пов'язаних із різними захворюваннями (наприклад, цереброваскулярний розлад і розлад органу, пов'язаний з ними, розлад органу,

пов'язаний із захворюванням кровообігу, розлад органу, пов'язаний із діабетом, розлад органу після операції і т.і.). Зокрема, оскільки сполука А, що інгібує протеїнурію, сполука представленого винаходу може бути використана як агент для захисту нирок. Крім того, сполука представленого винаходу може переважно використовуватись, коли пацієнти з резистентністю до інсуліну, погіршеною толерантністю до глюкози, діабету або гіперінсулінемії мають конкурентний розвиток згаданих вище захворювань або клінічного стану.

Оскільки сполука А здатна інгібувати збільшення ваги тіла, сполука представленого винаходу може бути використана як інгібітор набору ваги тіла у ссавців. Цільовими ссавцями можуть бути будь-які ссавці, які хочуть уникнути набору ваги тіла. Ссавці можуть мати ризик набору ваги тіла обумовлений генетично або можуть страждати від захворювань обумовлених стилем життя, таких як діабет, гіпертензія і/або гіперліпідемія і т.і. Набір ваги тіла може викликати надмірне вживання їжі або розбалансована дієта або може бути наслідком застосування комбінованих лікарських засобів, наприклад, сенсibilізаторів інсуліну, що мають PPAR γ -агоністичну активність, таких як троглітазон, енглітазон, циглітазон, піоглітазон і т.і. Крім того, надмірна вага тіла може передувати ожирінню або може бути надмірною вагою тіла пацієнтів з ожирінням. Однак, ожиріння визначається за BMI (індекс маси тіла; вага тіла (кг)/[зріст (м)]²) який становить принаймні двадцять п'ять для Японії (критерій Японське товариство з дослідження діабету), або принаймні тридцять для західних країн (критерій WHO).

Японське товариство з дослідження діабету в 1999 повідомило про нові критерії визначення діабету.

Згідно з цим повідомленням, діабет є станом, що має рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 126 мг/дл, 2 г рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75 g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 200 мг/дл, і рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 200 мг/дл. Стан, що не попадає під згаданий вище діабет і відрізняється від стану, що має рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 110 мг/дл або 2 г рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 140 мг/дл" (нормальний тип) називається "граничний тип".

Крім того, стосовно діагностичних критеріїв діабету, в 1997 ADA (Американська асоціація з діабету) були оприлюднені нові діагностичні критерії і в 1998 WHO.

Згідно з цими повідомленнями, діабет є станом, при якому рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) становить не менше ніж 126 мг/дл, 2 г рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75 g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 200 мг/дл.

Згідно із згаданим вище повідомленням, погіршенням толерантності до глюкози є стан, що має рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 126 мг/дл і або 2 г рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 140 мг/дл і менше ніж 200 мг/дл. Згідно із повідомленням ADA, стан, що має рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 110 мг/дл і менше ніж 126 мг/дл, називається IFG (Порушення рівня глюкози натщесерце). Згідно з повідомленням WHO, серед IFG (Порушення рівня глюкози натщесерце), стан, що має 2 г рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 140 мг/дл називається IFG (Порушення глікемії натщесерце).

Сполука представленого винаходу може також бути використана як покращуючий агент або агент для профілактики або лікування діабету, граничного типу, погіршення толерантності до глюкози, IFG (Порушення рівня глюкози натщесерце) і IFG (Порушення глікемії натщесерце), як визначено згідно з представленими вище діагностичними критеріями. Крім того, сполука представленого винаходу також може бути використана як терапевтичний агент для гіпертензії гіпертензивних пацієнтів, що проявляють рівень не менше ніж згадані вище діагностичні критерії (наприклад, рівень глюкози в крові натщесерце 126 мг/дл). Крім того, сполука представленого винаходу також може бути використана для попередження розвитку граничного типу, погіршення толерантності до глюкози, IFG (Порушення рівня глюкози натщесерце) або IFG (Порушення глікемії натщесерце) при діабеті.

Сполука представленого винаходу корисна як агент для супресії або покращення серцевої депресії, розвитку серцевої реконструкції і загострення симптомів, або агент для супресії зменшення виживаності, пацієнтів з захворюванням серця (наприклад, гіпертрофія серця, гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність включаючи застійну серцеву недостатність, погіршення вазодилатації, серцева міопатія, стенокардія, міокардит, артеріальна фібриляція, аритмія, тахікардія, інфаркт міокарда і т.і.) пов'язаних з діабетом. Сполука представленого винаходу є ефективною для попередження виникнення захворювань серця (наприклад, гіпертрофія серця, гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність включаючи застійну серцеву недостатність, погіршення вазодилатації, серцева міопатія, стенокардія, міокардит, артеріальна фібриляція, аритмія, тахікардія, інфаркт міокарда і т.і.) і цереброваскулярні розлади (наприклад, безсимптомний цереброваскулярний розлад, короточасна церебральна ішемія, апоплексія, цереброваскулярна деменція, гіпертензивна енцефалопатія, церебральний інфаркт і т.і.) діабетичних пацієнтів.

Сполука представленого винаходу корисна як для профілактики або лікування метаболічного синдрому. Оскільки пацієнти з метаболічним синдромом мають надзвичайно високий відсоток випадків розвитку кардіоваскулярних захворювань порівняно з пацієнтами з одним захворюванням

обумовленим стилем життя, профілактика або лікування метаболічного синдрому є досить важливим для попередження кардіоваскулярних захворювань.

Критерії для діагностування метаболічного синдрому запропоновані WHO в 1999, і NCEP в 2001. Згідно з критеріями WHO, пацієнти з принаймні з двома вадами, такими як очеревинне ожиріння, дисліпідемія (високі рівні тригліцеридів або низькі рівні холестеролу ліпопротеїну високої густини в сироватці), гіпертензія на додаток до гіперінсулінемії або високі рівня глюкози в крові натщесерце дозволяють діагностувати метаболічний синдром (Світова організація здоров'я: Визначення, діагностування і класифікація цукрового діабету і його ускладнень. Частина I: Діагностика і класифікація цукрового діабету, Світова організація здоров'я. Женева, 1999). Згідно з критерієм Списку лікування дорослих III Національної програми вивчення холестеролу, що є індикатором для контролю ішемічних захворювань серця в Америці, пацієнти з принаймні трьома факторами з очеревинне ожиріння, високі рівні тригліцеридів, низькі рівні холестеролу ліпопротеїну високої густини, гіпертензія і високі рівня глюкози в крові натщесерце відносяться до пацієнтів з метаболічним синдромом (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

Сполука представленого винаходу може бути використана для лікування у пацієнтів високого кров'яного тиску при метаболічному синдромі.

Оскільки сполука А має протизапальну дію, сполука представленого винаходу може бути використана як протизапальний агент для попередження або лікування запальних захворювань. Прикладами запальних захворювань є запальні захворювання внаслідок різних захворювань, таких як артрит (наприклад ревматоїдний артрит, остеоартрит, ревматоїдний мієліт, подагричний артрит, синовіт), астма, алергічні захворювання, артеріосклероз включаючи атеросклероз (аневризму, коронарний склероз, цереброартеріальний склероз, периферійний артеріальний склероз і т.і.), захворювання кишково-шлункового тракту, такі як запальне захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт), діабетичні ускладнення (діабетичний нервовий розлад, діабетичний васкулярний розлад), atopічний дерматит, хронічне обструктивне легеневе захворювання, системний ериматозний вовчак, вісцеральне запальне захворювання (нефрит, гепатит), аутоімунна гемолітична анемія, псоріаз, нервові дегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, СНІД енцефалопатія), розлад центральної нервової системи (наприклад, цереброваскулярний розлад, такий як церебральний кроволив і церебральний інфаркт, травма голови, пошкодження спинного мозку, церебральна едема, розсіяний склероз), менінгіт, стенокардія, інфаркт міокарда, застійна серцева недостат-

ність, васкулярна гіпертрофія або оклюзія і розлад органу після хірургічного втручання (трансдермальна коронарна пластика, постійний стент, коронарна ендоскопія, інтраваскулярна обробка ультразвуком, інтракоронарний тромболіз і т.і.), васкулярна реоклюзія або рестеноз після операції шунтування, розлад функції ендотелію, інші захворювання кровообігу (синдром Шарко, обструктивний периферійний розлад кровообігу, обструктивний артеріосклероз, обструктивний тромботичний васкуліт, ішемічний церебральний розлад кровообігу, захворювання Лейнера, захворювання Бургера), запальне окулярне захворювання, запальне легеневе захворювання (наприклад, хронічна пневмонія, силікоз, легеневий саркоїдоз, легеневий туберкульоз), ендометріоз, токсемія (наприклад, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грам негативний сепсис, синдром токсичного шоку), кахесія (наприклад, кахесія внаслідок інфекції, карциноматозна кахесія, кахесія внаслідок набутого синдрому імунodefіциту), рак, хвороба Аддісона, хвороба Крейтцфельда-Якоба, інфекційний вірус (наприклад інфекція вірусу, такого як цитомегаловірус, вірус грипу, герпес і т.і.), розсіяна інтраваскулярна коагуляція.

Крім того, оскільки сполука А має анальгетичну дію, сполука представленого винаходу також може бути використана як анальгетичний агент для попередження або лікування болю. Прикладами болю є гострий біль внаслідок запалення, біль пов'язаний з хронічним запаленням, біль пов'язаний з гострим запаленням, біль після операції (біль інсизональний, глибокий біль, біль органу, хронічний біль після операції і т.і.), м'язовий біль (м'язовий біль пов'язаний з хронічним болем, тугоухлість плеча і т.і.), артралгія, зубний біль, гнатікартралгія, головний біль (мігрень, кататонічний головний біль, головний біль пов'язаний зі лихоманкою, головний біль пов'язаний з гіпертензією), біль органу (серцевий біль, стенокардичний біль, абдомінальний біль, нирковий біль, уретральний біль, біль у сечовому міхурі), акушерський біль (біль в межменструальний період, дисменореальний, пологовий біль), невралгія, (дискова грижа, біль нервового закінчення, невралгія після опірюючого лишаю, тригемінальна невралгія), карциноматозний біль, атрофія симпатетичного рефлексу, комплексний локальний больовий синдром і т.і.. Сполука представленого винаходу ефективна в безпосередньому і швидкому полегшенні різних видів болю, таких як нервовий біль, карциноматозний біль і запальний біль, і проявляє особливо відмінну анальгетичну дію до пацієнтів і патологій, в яких знижується поріг почуття болю.

Сполука представленого винаходу є особливо корисною як анальгетичний агент для болю пов'язаного з хронічним запаленням або болю пов'язаного з гіпертензією, або як агент для попередження або лікування запального захворювання або болю внаслідок (1) артеріосклерозу включаючи атеросклероз, (2) васкулярної гіпертрофії, оклюзії або розладу після інтервенції, (3) реоклюзії, рестенозу або ендотеліального функціонального розладу після операції шунтування, (4) синдрому Шарко, (5) оклюзивного периферійного розладу кровообігу, (6) оклюзивного артеріосклерозу.

Сполука представленого винаходу може бути використана як безпечний фармацевтичний агент для ссавців (наприклад, людини, мавпи, кішки, свині, коняки, корови, миші, щура, хом'ячка, собаки, кроля і т.і.) у формі окремої сполуки або фармацевтичної композиції після змішування з фармакологічно прийнятним носієм згідно з способом відомим *per se*.

Як тут використовується, як фармакологічно прийнятний носій, можна згадати різні органічні або неорганічні речовини, що зазвичай використовуються як матеріали для рецептур. Наприклад, ексіпієнт, змащувальний агент, зв'язувальний агент і дезінтегратор для твердих рецептур; розчинник, помічники розчинення, суспендувальний агент, ізонізуючий агент і буфер для рідких рецептур; і т.і. Коли необхідно, також можуть бути використані добавки для рецептур, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджувач і т.і.

Переважаючими прикладами ексіпієнту є лактоза, цукроза, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, декстрин, кристалічна целюлоза, низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гуміарабік, пуллулан, світлий ангідрид кремнію, синтетичний алюмосилікат, магній алюмометасилікат і т.і..

Переважаючими прикладами змащувального агенту є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдна кремнієва кислота і т.і.

Переважаючими прикладами зв'язувального агента є прежелатинізований крохмаль, сахароза, желатин, порошок акації, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, цукроза, D-маніт, трехалоza, декстрин, пуллулан, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон і т.і.

Переважаючими прикладами дезінтегруючого агенту є лактоза, цукроза, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоза, натрій карбоксиметилкрохмаль, світлий кремнієвий ангідрид, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза і т.і.

Переважаючими прикладами розчинника є вода для ін'єкції, фізіологічний розчин солі, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія, олія з насіння бавовнику і т.і.

Переважаючими прикладами помічника розчинення є поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трехалоza, бензилбензоат, етанол, трісамінометан, холестерол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію, ацетат натрію і т.і.

Переважаючими прикладами суспендувального агенту є поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінопропіонат, лецитин, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, моностеарат гліцерину і їм подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і їм подібні; полісорбати, поліоксетилен, гідрована касторова олія і т.і.

Переважними прикладами ізотонічного агенту є хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт, глюкоза і т.і.

Переважними прикладами буфера є фосфатний буфер, ацетатний буфер, карбонатний буфер, цитратний буфер і т.і.

Переважними прикладами консерванту є п-оксибензоат, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота, сорбінова кислота і т.і.

Переважними прикладами антиоксиданту є сульфат, аскорбат і т.і.

Переважними прикладами барвника є водорозчинні їстівні дігтьові пігменти (наприклад, харчові барвники, такі як Food Color Red Nos. 2 і 3, Food Color Yellow Nos. 4 і 5, Food Color Blue Nos. 1 і 2 і їм подібні), водонерозчинні фарб лакові пігменти (наприклад, алюмінієві солі згаданих вище водорозчинних їстівних дігтьових пігментів), натуральні пігменти (наприклад, бета-каротин, хлорофіл, червоний оксид заліза) і т.і.) і т.і.

Переважними прикладами підсолоджувача є натрій сахарин, дикалій гліциризинат, аспартам, стевія і т.і.

Дозована форма фармацевтичної композиції включає, наприклад, пероральні агенти, такі як таблетка, капсула (включаючи м'яку капсулу і мікрокапсулу), гранулу, порошок, сироп, емульсію, суспензію, рецептуру тривалого вивільнення і т.і., яка може бути безпечно введена перорально.

Фармацевтичну композицію можна одержати використовуючи звичайні в галузі фармацевтичного виробництва способи, такі як способи описані в Японській фармакопеї і т.і. Специфічні способи одержання таких рецептур описуються тут далі в деталях.

Наприклад, таблетку одержують додаванням, наприклад, екціпієнту (наприклад, лактози, цукрози, крохмалю, D-маніту і т.і.), дезінтегратора (наприклад, кальцій карбоксиметилцелюлози і т.і.), зв'язувального агенту (наприклад, прежелатинізованого крохмалю, аравійської камеді, карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, полівінілпіролідону і т.і.), змашувального агенту (наприклад, тальку, стеарату магнію, поліетиленгліколю 6000 і т.і.) і т.і., до активного інгредієнту, пресування, і, коли необхідно, нанесення покриття за способом відомим *per se* використовуючи основу для покриття відому *per se* з ціллю забезпечення маскування смаку, розчинення у кишковому тракті або тривалого вивільнення.

Капсулу можна виготовити як тверду капсулу наповнену порошком або гранульованим фармацевтичним агентом, або м'яку капсулу наповнену рідиною або суспензією. Тверду капсулу одержують шляхом змішування і/або гранулювання активного інгредієнту з, наприклад, екціпієнтом (наприклад, лактоза, цукроза, крохмаль, кристалічна целюлоза, D-маніт і т.і.), дезінтегратором (низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, кальцій кармелоза, кукурудзяний крохмаль, натрій кроскармелоза і т.і.), зв'язувального агенту (гідроксипропілцелюлоза, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза і т.і.), змашувального агенту (стеарат магнію і т.і.) і т.і., і наповнення сумішшю або гранулами капсул одержаних із зга-

даного вище желатину, гідроксипропілметилцелюлози і т.і. М'яку капсулу одержують шляхом розчинення або суспендування активного інгредієнту в основі (олія з насіння сої, олія з насіння бавовнику, тригліцерид жирної кислоти з середнім ланцюгом, віск і т.і.) і наповнення одержаним розчином або суспензією желатинової оболонки використовуючи, наприклад, роторну наповнюючу машину і т.і.

Коли сполука представленого винаходу є сіллю і переважним є запобігання контактування сполуки представленого винаходу у формі солі з водою, сполуку представленого винаходу переважно змішують з екціпієнтами в сухому вигляді і т.і. одержуючи тверду капсулу.

Вміст сполуки представленого винаходу в фармацевтичній композиції загалом становить приблизно 0,01 - приблизно 99,9 ваг%, переважно приблизно 0,1 - приблизно 50 ваг%, відносно всієї рецептури.

Доза сполуки представленого винаходу визначається в залежності від віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу введення, способу введення, швидкості кліренсу, комбінації лікарських засобів, рівня захворювання при якому пацієнт лікується і інших факторів.

В той час як доза змінюється в залежності від цільового захворювання, стану, суб'єкта введення, способу введення і т.і., для перорального введення як терапевтичного агента при суттєвій гіпертензії у дорослого, переважно вводиться добова доза 0,1 - 100 мг однією порцією або 2 або 3 порціями.

Крім того, оскільки сполука представленого винаходу є надзвичайно безпечною, вона може вводитись довгий період.

Сполука представленого винаходу може бути використана в комбінації з фармацевтичними агентами, такими як терапевтичний агент для діабету, терапевтичний агент для діабетичних ускладнень, протигіперліпідемічний агент, протиартеріосклеротичний агент, протигіпертензивний агент, агент для лікування ожиріння, діуретик, протиподагричний агент, протитромботичний агент, протизапальний агент, хемотерапевтичний агент, імунотерапевтичний агент, терапевтичний агент для остеопорозу, протидеменційний агент, агент для покращення еректильної дисфункції, терапевтичний агент для нетримання сечі/зменшення частоти сечопускань і т.і. (тут далі використовується аббревіатура комбінований лікарський засіб). В таких випадках, синхронне введення сполуки представленого винаходу і що не обмежує комбінований лікарський засіб, також як і об'єднання сполуки представленого винаходу і комбінованого лікарського засобу. Як способи такого введення можна згадати, наприклад, (1) введення окремої рецептури одержаної шляхом одночасного формулювання сполуки представленого винаходу і комбінаційного лікарського засобу, (2) одночасне введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і комбінаційного лікарського засобу, використовуючи один шлях введення, (3) розділене в часі введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і комбінаційного лікарського засобу, використовуючи один і той же шлях вве-

дення, (4) одночасне введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і комбінаційного лікарського засобу, використовуючи різні шляхи введення, (5) розділене в часі введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і комбінаційного лікарського засобу, використовуючи різні шляхи введення, такі як введення спочатку сполуки представленого винаходу і потім комбінаційного лікарського засобу, або введення у зворотному порядку, і т.і.. Доза комбінаційного лікарського засобу можна прийнято визначити виходячи з клінічно використовуваної дози. Змішувати співвідношення сполуки представленого винаходу і комбінаційного лікарського засобу можна прийнято вибирати виходячи із того якому суб'єктові вони вводяться, шляху введення, цільового захворювання, стану, комбінації і інших факторів. У випадках, коли суб'єктом лікування є людина, наприклад, комбінаційний лікарський засіб може бути використаний в кількості від 0,01 до 100 вагових частин на вагову частину сполуки представленого винаходу.

Як терапевтичні агенти для діабету можна згадати, наприклад, рецептури інсуліну (наприклад, рецептури тваринного інсуліну екстраговані підшлункової залози корів або свиней; рецептури інсуліну людини синтезовані використовуючи методику генетичної інженерії із використанням Е. coli або дріжджів, і т.і.), інші сенсibiliзатори інсуліну (наприклад, піоглітазону гідрохлорид, троглітазон, розиглітазон, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614 і т.і.), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, воглібоз, акарбоза, міглітол, еміглітат і т.і.), бігуаніди (наприклад, феноформін, метформін, буформін і т.і.), засоби, що підсилюють секретування інсуліну [наприклад, сульфонілсечовини (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глімепірид, гліпізид, глібузол і т.і.), гераглілід, сенаглілід, натеглілід, мітиглілід або його гідрат кальцієвої солі, GLP-1 і т.і.], агоністи амірину (наприклад, прамлінтид і т.і.), інгібітори фосфотірозинфосфатази (наприклад, ванадієва кислота і т.і.), інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 і т.і.), агоністи $\beta 3$ (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 і т.і.), інгібітори глюконеогенезу (наприклад, інгібітор глікогонфосфорилази, інгібітор глюкоза-6-фосфатази, антагоністи глюкагону і т.і.), інгібітор SGLT (співтранспортер натрій-глюкози) (наприклад, T-1095 і т.і.) і т.і.

Як терапевтичні агенти для діабетичних ускладнень можна згадати, наприклад, інгібітори альдозаредуктази (наприклад, толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, міналрестат, фідарестат, SNK-860, CT-112 і т.і.), нейротрофічні фактори (наприклад, NGF, NT-3, BDNF і т.і.), інгібітори PKC (наприклад, LY-333531 і т.і.), інгібітори AGE (наприклад, ALT946, пімагедин, піратоксатин, N-фенацилтіазолію бромід (ALT766), EXO-226 і т.і.), поглиначі активного кисню (наприклад, ліпоева кислота і т.і.), церебральні вазодилатори (наприклад, тіаприд, мексилетин і т.і.) і т.і.

Як протигіперліпідемічні агенти можна згадати, наприклад, статини, які є інгібіторами синтезу холестеролу (наприклад, церивастатин, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, ітавастатин або їх солі (наприклад, натрієва сіль і т.і.) і т.і.), інгібітори скваленсинтети (наприклад TAK-475 і т.і.), фібрати, які мають здатність зменшувати рівні тригліцериду (наприклад, безафібрат, клофібрат, симфібрат, клинофібрат і т.і.), EPA, DHA і т.і.

Як протиартеріосклеротичні агенти можна згадати, наприклад, інгібітор ацил-коензим А холестерол ацитрансферази (ACAT) (наприклад мелінамід, CS-505 і т.і.), агент, що викликає регресію великих бляшок (наприклад, сполуки описані в WO 02/06264, WO 03/059900 і т.і.) і т.і.

Як антигіпертензивні агенти можна згадати, наприклад, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (наприклад, каптоприл, еналаприл, деллаприл і т.і.), антагоністи ангіотензину II (наприклад, сандесаратан цилексетил, кандесартан, лозартан, лозартан калій, епросартан, валсартан, термісартан, ірбесартан, тасосартан, олмесартан, олмесартан медоксоміл і т.і.), антагоністи кальцію (наприклад, манідипін, ніфедипін, амлодипін, ефонідипін, нікардипін і т.і.), β -блокатор (наприклад, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, піндолол і т.і.), клонідин і т.і.

Як агенти для лікування ожиріння можна згадати, наприклад, агенти, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сібутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазіндол, фенілпропаноламін, клобензорекс і т.і.; інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат і т.і.), $\beta 3$ агоністи (наприклад, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 і т.і.), пептидні агенти, що знижують апетит (наприклад, лептин, CNTF (Ресничний нейротрофічний фактор) і т.і.), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтитрипт, FPL-15849) і т.і.

Прикладами діуретиків є похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрію і теобромін, саліцилат кальцію і теобромін), рецептури тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутіазид, політіазид, метиклотіазид), рецептури антиальдостерону (наприклад, спіронолактон, тріамтерен), інгібітори карбонатгидратази (наприклад, ацетазоламід), рецептури хлорбензолсульфонаміду (наприклад, хлорталідон, мефрузид, індапамід), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід і т.і.

Як протиподагричні агенти можна згадати, наприклад, аллопуринол, пробенецид, колхіцин, бензбромарон, фебуксостат, цитрат і т.і.

Як антитромботичні агенти можна згадати, наприклад, антикоагулюючі агенти (наприклад, натрій гепарин, кальцій гепарин, калій варфарин (варфарин), інгібітор активованого фактора коагуляції крові X (наприклад, сполуки описані в WO 2004/048363 і т.і.)), тромболітичні агенти (наприклад, tPA, урокіназа), протитромбоцитний агент (наприклад, аспірин, сульфінпіразон (антуран), дипіридамом (персантин), тиклопідин (паналдин),

цилостазол (плетал), антагоніст GPIIb/IIIa (РеоП-ро), клопідогрель і т.і.] і т.і.

Як протизапальні агенти можна згадати, наприклад, нестероїдні протизапальні агенти, такі як ацетамінофен, феназетин, етензамід, сулпірид, антипірин, мігренин, аспірин, мефенамінова кислота, флуфенамінова кислота, диклофенак натрію, локсопрофен натрію, фенілбутазон, індометацин, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, оксапрозин, флурбіпрофен, фенбуфен, пранопрופן, флоктафенін, епіризол, тіараміду гідрохлорид, залтопрофен, габексату мезилат, камостату мезилат, улінастатин, колхіцин, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, аллопуринол, тіомалат натрію золота, натрію гіалуронат, натрію саліцилат, морфіну гідрохлорид, саліцилова кислота, атропін, скополамін, морфін, петидин, леворфанол, кетопрофен, напроксен, оксиморфон і їх солі і т.і.

Як хемотерапевтичні агенти можна згадати, наприклад, алкілювальні агенти (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід і т.і.), метаболітичні антагоністи (наприклад, метотрексат, 5-фторурацил і т.і.), протиракові антибіотики (наприклад, мітоміцин, адриаміцин і т.і.), рослинні протиракові агенти (наприклад, вінкрестин, віндезин, таксол і т.і.), цисплатин, карбоплатин, етопозид і т.і.. Серед них, фурулон і неофурутулон, які є похідними 5-фторурацилу, і їм подібні є переважними.

Як імунотерапевтичні агенти можна згадати, наприклад, компоненти мікроорганізмів або бактерій (наприклад, похідне мурамілового дипептиду, піцибаніл і т.і.), полісахариди, що мають імунітет-потенціювальну активність (наприклад, лентіан, сизофран, крестин і т.і.), цитокіни одержані з використанням генної інженерії (наприклад, інтерферон, інтерлейкін (IL) і т.і.), колоністимулюючі фактори (наприклад, гранулоцитколоністимулюючий фактор, еритропоетин і т.і.) і їм подібні, з перевагою, що надається інтерлейкінам, таким як IL-1, IL-2, IL-12 і їм подібним.

Як терапевтичні агенти для лікування остеопору можна згадати, наприклад, альфакальцидол, кальцитріол, елкатонін, кальцитонін салмон, естріол, іпріфлавон, памідронат динатрій, гідрат алендронату натрію, інкадронат динатрій і т.і.

Як антидименційні агенти можна згадати, наприклад, такрин, донепезил, ривастигмін, галантамін і т.і.

Як агенти для покращення еректильної дисфункції можна згадати, наприклад, апоморфін, силденафіл цитрат і т.і.

Як терапевтичний агент для лікування нетримання сечі/полакіурії можна згадати, наприклад, гідрохлорид флавоксату, гідрохлорид оксипутиніну, гідрохлорид пропіверину і т.і.

Однак, фармацевтичні агенти, що мають здатність покращувати стан при кахесії в тваринних моделях і клінічних ситуаціях, які включають інгібітори циклооксигенази (наприклад, індометацин і т.і.) Cancer Research, Vol. 49, pp. 5935-5939, 1989], похідні прогестерону (наприклад, мегестролу ацетат) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, pp. 213-225, 1994], глюкостероїд (наприклад, дексаметазон і т.і.), метоклопрамідні фармацевтичний агенти, тетрагідроканнабінольні фармацевтичний агент (публікації є тими ж самими, що згадані ви-

ще), агент, що покращує метаболізм жиру (наприклад, ейкозапентаєнова кислота і т.і.) British Journal of Cancer, Vol. 68, pp. 314-318, 1993], гормон росту, IGF-1 і антитіла проти TNF- α , LIF, IL-6 і онкостатин M, який викликає кахесію і т.і., також можуть бути використані в комбінації з фармацевтичним агентом представленого винаходу.

Комбінаційний лікарський засіб переважно включає діуретик, рецептуру інсуліну, сенсibilізатор інсуліну, інгібітор α -глюкозидази, бігуанід, агент, що підсилює секретування інсуліну (переважно сульфонілсечовина) і т.і. Особливо, переважними є діуретик, такий як гідрохлортiazид і т.і. і сенсibilізатори інсуліну, такі як піоглітазону гідрохлорид і т.і.

Згаданий вище комбінований лікарський засіб може бути комбінацією двох або декількох їх видів, що об'єднані в прийнятному співвідношенні.

Оскільки сполука А збільшує гіпоглікемічну активність інших сенсibilізаторів інсуліну, спільне застосування сполуки А, її солі або її пролікарської форми (особливо сполуки представленого винаходу) і інших сенсibilізаторів інсуліну (переважно піоглітазону гідрохлориду) значно покращує профілактичну і/або терапевтичну дію проти захворювань, в які включена резистентність до інсуліну, такі як діабет типу II і т.і.

Приклади

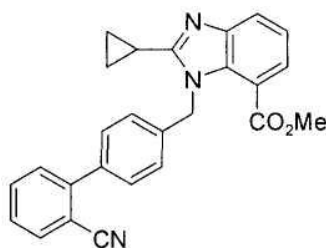
Представлений винахід розкривається в деталях з посиланням на наступні Приклади, Базисні приклади і Експериментальні приклади. Однак, ці Приклади є простими практичними втіленнями і не призначені для обмеження представленого винаходу. Представлений винахід можна модифікувати доки це не виходить за рамки винаходу.

Елюювання із застосуванням колонкової хроматографії в Прикладах проводили за контролем ТШХ (тонкошарової хроматографії). При ТШХ контролі, використовували 60F₂₅₄ (виготовляється Merck) як ТШХ планшет, розчинник, що використовували як розчинник елюювання в колонковій хроматографії, використовували як розчинник розділення, і УФ детектор використовували для детектування. Як силікагель для колонкової хроматографії використовували Кісельгель 60 (70-230 меш) або Кісельгель 60 (230-400 меш), що виготовляється Merck. Як основний силікагель використовували Хроматорекс (NH) (100-200 меш), що виготовляється FUJI SILSIA CHEMICAL LTD. ЯМР спектр знімали на Bruker AVANCE 300 (300 МГц) використовуючи тетраметилсилан як внутрішній або зовнішній стандарт і хімічний зсув виражали значенням δ і константи розщеплення виражали в Гц. Порошкову рентгенограму знімали використовуючи RINT2100 Ultima+/PC [випромінювання CuK α ($\lambda=1,5418$ Å)], що виготовляється Rigaku Corporation. Символи в Прикладах мають наступні значення.

с	: синглет
д	: дублет
т	: триплет
к	: кuartет
дд	: дублет дублетів
м	: мультиплет
Ј	: константа розщеплення
ТГФ	: тетрагідрофуран

ДМФА	: N,N-диметилформамід
ДМСО	: диметилсульфоксид
DBU	: 1,8-діазабіцикло[5,4,0]-7-ундецен
DMAP	: 4-диметиламінопіридин
JP1	: Японська фармакопея (Чотирнадцяте видання) розчин для дослідження розпадання 1
JP2	: Японська фармакопея (Чотирнадцяте видання) розчин для дослідження розпадання 2
GCDC/JP2	: Японська фармакопея розчин для дослідження розпадання 2, що містить глікогендеоксихолеву кислоту

Базисний приклад 1
метил 1-[(2'-ціанобіфеніл-4-іл)метил]-2-циклопропіл-1Н-бензімідазол-7-карбоксилат

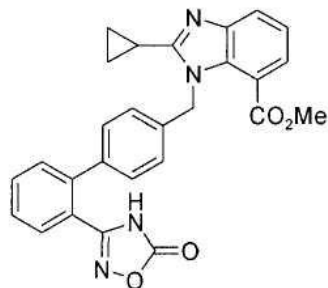


Метил 3-аміно-2-[(2'-ціанобіфеніл-4-іл)метил]амінобензоат (42 г) розчиняли в етилацетаті (420 мл) і додавали триетиламін (19,7 мл). По краплям при 0°C додавали циклопропанкарбонілхлорид (12,2 мл) і суміш перемішували протягом 6 г. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали послідовно насиченим водним гідрокарбонатом натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок розчиняли в етанолі (380 мл), потім додавали концентровану хлорводневу кислоту (42 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 5 г. Додавали водний розчин гідроксиду натрію для нейтралізації суміші і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали послідовно насиченим водним гідрокарбонатом натрію і насичений розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Одержані кристали промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (46,2 г, 96%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,05 - 1,14 (м, 2 Н), 1,22 - 1,30 (м, 2 Н), 1,93 - 2,05 (м, 1 Н), 3,73 (с, 3 Н), 5,97 (с, 2 Н), 7,06 (д, J=8,48 Гц, 2 Н), 7,19 - 7,29 (м, 1 Н), 7,38 - 7,50 (м, 4 Н), 7,57 - 7,69 (м, 2 Н), 7,72 - 7,78 (м, 1 Н), 7,89 (дд, J=7.91, 1.13 Гц, 1 Н).

Базисний приклад 2

метил 2-циклопропіл-1-[(2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл)метил]-1Н-бензімідазол-7-карбоксилат

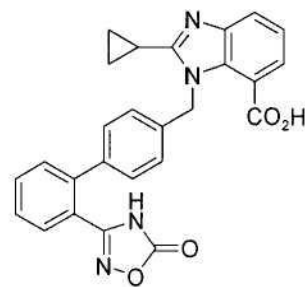


Гідрохлорид гідроксиламіну (78,8 г) розчиняли в ДМСО (500 мл) і додавали гідрокарбонат натрію (114 г) і суміш перемішували при 50°C протягом 50 хв. Додавали сполуку (46,2 г) одержану в Базисному прикладі 1 і суміш перемішували при 80°C протягом 12 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали основною хроматографією на силікагелі одержуючи вказану в заголовку сполуку (44,0 г, 83%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 0,99 - 1,12 (м, 4 Н), 2,20 - 2,32 (м, 1 Н), 3,67 (с, 3 Н), 5,86 (с, 2 Н), 6,96 (д, J=8.10 Гц, 2 Н), 7,18 - 7,29 (м, 3 Н), 7,44 - 7,59 (м, 3 Н), 7,62 - 7,71 (м, 2 Н), 7,79 (д, J=7.91 Гц, 1 Н), 12,39 (с, 1 Н).

Базисний приклад 3

2-циклопропіл-1-[(2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл)метил]-1Н-бензімідазол-7-карбонова кислота



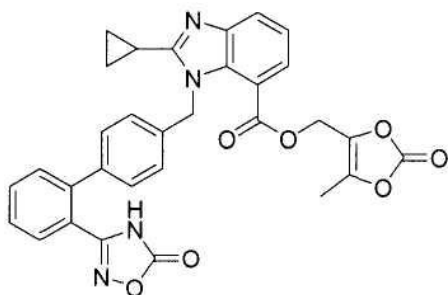
Сполуку (31,8 г) одержану в Базисному прикладі 2 розчиняли в 0.4N водному розчині гідроксиду натрію (673 мл) і суміш перемішували при 70°C протягом 5 г. По краплям додавали 1N хлорводневу кислоту (270 мл) і кристали, що випали в осад, збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (30,8 г, 97%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 0,95 - 1,08 (м, 4 Н), 2,17 - 2,30 (м, 1 Н), 6,03 (с, 2 Н), 6,99 (д, J=8.29 Гц, 2 Н), 7,19-7,26 (м, 3 Н), 7,43 - 7,70 (м, 5 Н), 7,76 (дд, J=7.91, 1.13 Гц, 1 Н).

Приклад 1

(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-2-циклопропіл-1-[(2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-

оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил}-1Н-бензімідазол-7-карбоксилат



Сполуку (4,20 г) одержану в Базисному прикладі 3 розчиняли в ТГФ (42 мл) і додавали триетиламіні (1,42 мл) і 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид (1,52 мл) і суміш перемішували протягом 12 г. Нерозчинні матеріали видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (42 мл) і додавали медоксоміловий спирт (1,45 г) і DMAP (1,36 г) і суміш перемішували протягом 12 г. Реакцію суміш розводили хлороформом, промивали послідовно 1N хлорводневою кислотою, насиченим водним гідрокарбонатом натрію і насичений розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,08 г, 59%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 0,97 - 1,10 (м, 4 Н), 2,14 (с, 3 Н), 2,18 - 2,31 (м, 1 Н), 5,11 (с, 2 Н), 5,89 (с, 2 Н), 6,96 (д, J=8.29 Гц, 2 Н), 7,18 - 7,31 (м, 3 Н), 7,44 - 7,71 (м, 5 Н), 7,82 (дд, J=8,01, 1,04 Гц, 1 Н), 12,38 (с, 1 Н).

Приклад 2

калій 3-{4'-[2-циклопропіл-7-[(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)тетокси]карбоніл]-1Н-бензімідазол-1-іл]метил}біфеніл-2-іл}-1,2,4-оксадіазол-5-ат



Сполуку (1,00 г) одержану в Прикладі 1 розчиняли в ацетоні (20 мл) і додавали калій 2-етилгексаноат (0,323 г) і суміш перемішували протягом 4 г і 30 хв. Кристали, що випали в осад, збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,581 г, 54%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,08 (д, 4 Н, J=6.2 Гц), 2,15 (с, 3 Н), 2,25 - 2,34 (м, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 5,84 (с, 2 Н), 6,82 (д, 2 Н, J=8.3 Гц), 7,18 - 7,28 (м, 4 Н), 7,29 - 7,42 (м, 2 Н), 7,45 - 7,50 (м, 1 Н), 7,53 (дд, 1 Н, J=7.5, 1,1 Гц), 7,80 (дд, 1 Н, J=7,9, 1,1 Гц).

Приклад 3

кристал (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-[(2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл)метил]-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату

Сполуку одержану в Прикладі 1 перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи сольватований кристал, що містить ацетонітрил. Його сушили протягом ночі при 100°C при пониженому тиску одержуючи кристал Форми А, який є стабільним до нагрівання і обробки. Одержаний кристал мав порошкову рентгенограму показану на Фіг. 1 і приблизно наступні кути дифракції.

Таблиця 1

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

Приклад 4

кристал (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл) метил 2-циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату

2-Циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбонову кислоту (1 кг) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 л) і додавали 4-гідроксиметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он (345 г). Після охолодження до не більше ніж 10°C, додавали п-толуолсульфонілхлорид (463 г), 4-диметиламінопіридин (54 г) і карбонат калію (397 г) і суміш перемішували при не більше ніж 20°C протягом приблизно 3 г. Додавали 0.5N хлорводневу кислоту доводячи рН до 4 і воду (10 л) викликаючи кристалізацію. Кристали, що випали в осад, збирали фільтруванням при пониженому тиску, і промивали послідовно N,N-диметилацетамідом (2 л) і 70% водовмісним ацетоном (2 л). Виділені кристали суспендували в 14% водовмісному ацетоні (6 л) і суспензію розчиняли при нагріванні до 50°C. Додавали активоване вугілля (30 г) і суміш перемішували протягом 10 хв. Активоване вугілля ви-

даляли фільтруванням і промивали 14% водовмісним ацетоном (1 л). Фільтрат охолоджували до приблизно 25°C викликаючи осадження кристалів і суміш перемішували при цій же самій температурі 1 г. Додавали воду (13 л) і суміш перемішували ще 1 г. Суміш охолоджували до не більше ніж 10°C і перемішували ще 1 г. Кристали, що випали в осад, виділяли і промивали 70% водовмісним ацетоном (6 л) одержуючи сольватований кристал, що містить ацетон. Кристал сушили при 90°C при пониженому тиску одержуючи кристал Форми А (903 г, вихід: 80%).

Приклад 5

кристал (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату

2-Циклопропіл-1-([2'-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил)-1Н-бензімідазол-7-карбонову кислоту (15,00 кг) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (150 л), і додавали 4-гідроксиметил-5-метил-1,3-діоксол-2-оном (5,18 кг). Після охолодження до не більше ніж 10°C додавали п-толуолсульфонілхлорид (6,95 кг), 4-

диметиламінопіридин (0,81 кг) і карбонат калію (5,96 кг) і суміш перемішували при не більше ніж 20°C протягом приблизно 3 г. Додавали 0.5N хлорводневу кислоту доводячи рН до 4 і додавали воду (150 л) для проведення кристалізації. Збирали фільтруванням при пониженому тиску кристали кристалізованого сольвату і промивали послідовно N,N-диметилацетамідом (30 л) і 70% водовмісним ацетоном (30 л). Виділені кристали суспендували в 40% водовмісному ацетоні (225 л) і суспензію розчиняли нагріванням до 50°C. Розчин виділяли фільтруванням і промивали 50% водовмісним ацетоном (30 л). Фільтрат охолоджували до приблизно 25°C дозволяючи утворення кристалів і суміш перемішували при цій же самій температурі протягом 1 г. Додавали воду (45 л) і суміш перемішували ще 1 г. Суміш охолоджували до не більше ніж 10°C і перемішували ще 1 г. Кристали, що

випали в осад, виділяли і промивали 50% водовмісним ацетоном (30 л) одержуючи сольватований кристал, що містить ацетон. Кристал сушили при 95°C при пониженому тиску одержуючи кристал Форми А (15,73 кг, вихід: 84%).

Приклади рецептур

Коли сполука представленого винаходу використовується як терапевтичний агент для хвороб, що викликають порушення кровообігу, такі як гіпертензія, хвороба серця, інсульт, нефрит і т.і., наприклад, можуть бути використані наступні рецептури.

В наступних рецептурах, як компоненти (добавки) можуть бути використані інші

сполуки ніж активний інгредієнт, ті що приведені в Японській Фармакопеї, Японська Фармакопея стосується лікарських засобів або добавок фармацевтичних продуктів і т.і.

1. Таблетка

(1) Сполука одержана в Прикладі 4	10 мг
(2) лактоза	35 мг
(3) кукурудзяний крохмаль	150 мг
(4) Мікрокристалічна целюлоза	30 мг
(5) стеарат магнію	5 мг

1 таблетка

230 мг

(1), (2), (3), 2/3 (4) і 1/2 (5) змішували і гранулювали. До цієї суміші додавали (4) і (5), що залишились, і суміш пресували одержуючи таблетки.

2. Капсула

(1) Сполука одержана в Прикладі 2	10 мг
(2) Лактоза	69,5 мг
(3) Світлий кремнієвий ангідрид	0,2 мг
(4) Стеарат магнію	0,3 мг

1 капсула

80 мг

(1), (2), (3) і (4) змішували сухими і наповнювали НРМС капсулу (№ 1).

3. Таблетка

Сполуку (I) (17,24 г), маніт (3342 г) і мікрокристалічну целюлозу (663 г) однорідно змішували в грануляційній сушарці з псевдозрідженим шаром і суміш гранулювали в сушарці шляхом розпилення водного розчину гідроксипропілцелюлози (132,6 г) і сушили. Одержані гранули розтирали використовуючи 1,5 ммф перфороване сито в рушійному млині одержуючи подрібнений порошок. До подрібненого порошку (3788 г) додавали натрій кроскармелозу (Ac-Di-Sol) (201,5 г) і стеарат магнію (40,3

г) і їх змішували одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували використовуючи таблетувальну машину з 7,0 ммф пуансоном одержуючи пласкі таблетки вагою 130 мг. Розчин гідроксипропілметилцелюлози 2910 одержаний диспергуванням оксиду титану і жовтого оксиду заліза і розчиненням поліетиленгліколю 8000 напиляли на одержані пласкі таблетки у машині для нанесення плівки одержуючи приблизно 25000 таблеток з покриттям, що мають теоретичний склад показаний в Таблиці 2, які містять 0,5 мг сполуки (I) на таблетку.

Таблиця 2

Склад	Додана кількість (мг)
Сполука (I)	0,5
Маніт	98,3
Мікрокристалічна целюлоза	19,5
Гідроксипропілцелюлоза	3,9
Натрій кроскармелоза	6,5
Стеарат магнію	1,3
Пласка таблетка	130
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	3,735
Поліетиленгліколь 8000	0,75
Оксид титану	0,5
Жовтий оксид заліза	0,015
Загалом	135

4. Таблетка

Сполуку (I) (172,4 г), маніт (3187 г) і мікрокристалічну целюлозу (663 г) однорідно змішували в грануляційній сушарці з псевдозрідженим шаром і суміш гранулювали в сушарці шляхом розпилення водного розчину гідроксипропілцелюлози (132,6 г) і сушили. Одержані гранули розтирали використовуючи 1,5 ммф перфороване сито в русійному млині одержуючи подрібнений порошок. До подрібненого порошку (3788 г) додавали натрій кроскармелозу (Ac-Di-Sol) (201,5 г) і стеарат магнію (40,3 г) і їх змішували одержуючи гранули для таблету-

вання. Гранули таблетували використовуючи таблетувальну машину з 7,0 ммф пуансоном одержуючи пласкі таблетки вагою 130 мг. Розчин гідроксипропілметилцелюлози 2910 одержаний диспергуванням оксиду титану і жовтого оксиду заліза і розчиненням поліетиленгліколю 8000 напиляли на одержані пласкі таблетки у машині для нанесення плівки одержуючи приблизно 25000 таблеток з покриттям, що мають теоретичний склад показаний в Таблиці 3, які містять 5 мг сполуки (I) на таблетку.

Таблиця 3

Склад	Додана кількість (мг)
Сполука (I)	5
Маніт	93,8
Мікрокристалічна целюлоза	19,5
Гідроксипропілцелюлоза	3,9
Натрій кроскармелоза	6,5
Стеарат магнію	1,3
Пласка таблетка	130
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	3,735
Поліетиленгліколь 8000	0,75
Оксид титану	0,5
Жовтий оксид заліза	0,015
Загалом	135

5. Таблетка

Сполуку (I) (689,7 г), маніт (2670 г) і мікрокристалічну целюлозу (663 г) однорідно змішували в грануляційній сушарці з псевдозрідженим шаром і

суміш гранулювали в сушарці шляхом розпилення водного розчину гідроксипропілцелюлози (132,6 г) і сушили. Одержані гранули розтирали використовуючи 1,5 ммф перфороване сито в русійному

млині одержуючи подрібнений порошок. До подрібненого порошку (3788 г) додавали натрій кроскармелозу (Ac-Di-Sol) (201,5 г) і стеарат магнію (40,3 г) і їх змішували одержуючи гранули для таблетування. Гранули таблетували використовуючи таблетувальну машину з 7,0 ммф пуансоном одержуючи плоскі таблетки вагою 130 мг. Розчин гідроксипропілметилцелюлози 2910 одержаний

диспергуванням оксиду титану і жовтого оксиду заліза і розчиненням поліетиленгліколю 8000 напиляли на одержані плоскі таблетки у машині для нанесення плівки одержуючи приблизно 25000 таблеток з покриттям, що мають теоретичний склад показаний в Таблиці 4, які містять 20 мг сполуки (I) на таблетку.

Таблиця 4

Склад	Додана кількість (мг)
Сполука (I)	20
Маніт	78,8
Мікрокристалічна целюлоза	19,5
Гідроксипропілцелюлоза	3,9
Натрій кроскармелоза	6,5
Стеарат магнію	1,3
Пласка таблетка	130
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	3,735
Поліетиленгліколь 8000	0,75
Оксид титану	0,5
Жовтий оксид заліза	0,015
Загалом	135

6. Таблетка

Сполуку (I) (3,4 г), лактозу (311,4 г) і кукурудзяний крохмаль (88,4 г) однорідно змішували в грануляційній сушарці з псевдозрідженим шаром і суміш гранулювали в сушарці шляхом розпилення водного розчину гідроксипропілцелюлози (13,26 г) і сушили. Одержані гранули розтирали використовуючи 1,5 ммф перфороване сито в рушійному млині одержуючи подрібнений порошок. До подрібненого порошку (306,3 г) додавали натрій кроскармелозу (Ac-Di-Sol) (16,25 г) і стеарат магнію (2,5 г) і їх змішували одержуючи гранули для таблету-

вання. Гранули таблетували використовуючи таблетувальну машину з 7,0 ммф пуансоном одержуючи плоскі таблетки вагою 130 мг. Розчин гідроксипропілметилцелюлози 2910 одержаний диспергуванням оксиду титану і жовтого оксиду заліза і розчиненням поліетиленгліколю 8000 напиляли на одержані плоскі таблетки у машині для нанесення плівки одержуючи приблизно 900 таблеток з покриттям, що мають теоретичний склад показаний в Таблиці 5, які містять 1 мг сполуки (I) на таблетку.

Таблиця 5

Склад	Додана кількість (мг)
Сполука (I)	1
Лактоза	91,6
Кукурудзяний крохмаль	26
Гідроксипропілцелюлоза	3,9
Натрій кроскармелоза	6,5
Стеарат магнію	1
Пласка таблетка	130
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	3,735
Поліетиленгліколь 8000	0,75
Оксид титану	0,5
Жовтий оксид заліза	0,015
Загалом	135

Експериментальний Приклад 1

Інгібувальна дія сполуки представленого винаходу на ангіотензин II (All)-індуковану судинозвужуючу дію у щурів

Самців щурів SD віком 11 тижнів (JCL: SD, CLEA Japan, Inc.) анестезіювали пентобарбіталом (50 мг/кг, і.п.), виділяли стегнову артерію і стегнову вену і там поміщали поліетиленову пробірку наповнену фізіологічним саліном, що містить гепарин (200 О/мл). Катетер підшкірно фіксували з тильної сторони шиї. Після відновлювального періоду, щурів піддавали тестуванню.

Артеріальний катетер під'єднували до датчика тиску (2238, NEC San-ei Instruments) і вихідні сигнали подавали на самописець (RECTI-HORIZ 8K,

NEC San-ei Instruments) через підсилювач тиску крові. Після стабілізування судинозвужуючої дії All (100 нг/кг, в.в.), вводили сполуку, що тестується, в еквімолярній дозі до сполуки А. Через 24 г, вводили All, вимірювали підвищення кров'яного тиску і розраховували інгібування швидкості відносно значення до введення лікарського засобу. Всі сполуки суспендували в 0,5% метилцелюлозі і перорально вводили в об'ємі 2 мл/кг.

Результати показані як значення \pm SEM (Таблиця 6). Визначали достовірність результатів між групою, якій вводилась сполука (I), і групою, якій вводилась інша сполука, використовуючи тест Стюдента (**: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$).

Таблиця 6

	Швидкість супресії 24 г після введення
Сполука (I) [0,12 мг/кг, п.о. (n=5)]	20,2 \pm 3,2 %
Сполука А [0,10 мг/кг, п.о. (n=5)]	-6,0 \pm 3,5 % **
Сполука В [0,10 мг/кг, п.о. (n=5)]	2,6 \pm 4,8 % *

Як видно з результатів, сполука представлено-го винаходу показує тривалу і сильну фармакологічну дію при пероральному введенні.

Експериментальний Приклад 2

Підсилююча дія сполуки представленого винаходу на чутливість до інсуліну у щурів Використовували спонтанно гіпертонічних щурів віком 24-тижні (SLC: SHR/lzm, Japan SLC, Inc.). Вимірювали вагу тіла, систолічний тиск крові, рівень глюкози в крові натщесерце, рівень інсуліну в плазмі і рівень тригліцериду в плазмі щурів і щурів розділяли на групу, якій вводили розчинник (0,5% розчин

метилцелюлози) і групу, якій вводили сполуку (I) (0,12, 0,37 і 1,23 мг/кг), використовуючи їх як показники. Сполуку (I) суспендували в 0,5% розчині метилцелюлози і перорально вводили в об'ємі 2 мл/кг протягом 2 тижнів.

Чутливість до інсуліну оцінювали використовуючи клімп-методику дослідження вмісту глюкози. Специфічно, щурів після голодування протягом ночі анестезіювали пентобарбіталом натрію (ін'єкція Нембутал, Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd., 50 мг/кг і.п.), і вводили катетери (SP45, Natume Seisakusho Co., Ltd.) для відбору крові, впливання

інсуліну (novolin R/100, Novo Nordisk Pharma Co., Ltd.) і вливання глюкози (Otsuka Glucose Injection 50%, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) в праву загальну сонну артерію, ліву стегнову вену і праву стегнову вену. Після одиноїчної внутрішньовенної ін'єкції 25 мО/кг інсуліну, підтримували високий рівень шляхом вливання використовуючи інфузійний насос (KDS100, KDS) при швидкості ін'єктування 4 мО/кг/хв. Крім того, внутрішньовенно інфузували глюкозу в кількості необхідній для підтримання нормального рівня глюкози в крові використовуючи різні інфузійні насоси (KDS100, KDS). Внутрішньовенне введення глюкози починали через 10 хв. після початку введення інсуліну і швидкість введення глюкози змінювали після вимірювання рівня

глюкози в крові, що проводили кожні 5 хв. Потім швидко вимірювали рівень глюкози в крові використовуючи простий апарат для вимірювання рівню глюкози в крові (ACCU-CHEK Comfort, Roche diagnostics). Глюкозу вливали 90 хв., середнє значення швидкості введення глюкози розраховували для 40 хв (з 50 хв. до 90 хв. після початку введення) і використовували як індекс (М значення) чутливості до інсуліну.

Результати показані як значення \pm SEM (Таблиця 7). Для порівняння між групою, якій вводилась сполука (I), і групою, якій вводилась інша сполука, використовували тест Вілліамса (*: $p < 0.025$).

Таблиця 7

	Значення М
Група, якій вводився розчинник (n=11)	6,7 \pm 0,7
Сполука (I) [0,12 мг/кг, п.о.(n=12)]	8,2 \pm 0,8
Сполука (I) [0,37 мг/кг, п.о.(n=12)]	9,0 \pm 0,6 *
Сполука (I) [1,23 мг/кг, п.о.(n=11)]	9,8 \pm 0,8 *

Як видно з результатів, сполука представлено-го винаходу показує тривалу і сильну фармакологічну дію при пероральному введенні.

Експериментальний Приклад 3

Оцінку розчинності і мембранопроникності проводили використовуючи тест проникнення штучної мембрани (Паралельне дослідження проникності штучної мембрани; PAMPA)

(1) Розчинність

Приблизно 2 мг зразка суспендували в 2 мл JP1, JP2 і 20 ммоль/л GDCD/JP2. Суспензію врівноважували при 37°C протягом 2 г і фільтрували. Концентрацію в розчинах визначали використовуючи ВЕРХ за наступних умов.

ВЕРХ умови

Детектор:	УФ 254 нм
Колонка:	CAPCELLPAK C18 MG 75×4,6 мм
Рухома фаза А:	0,05 моль/л буферу формиату амонію (pH 3)/MeCN = 9:1
Рухома фаза В:	0,05 моль/л буферу формиату амонію (pH 3)/MeCN = 1:9
Градiєнтна програма:	0→10 хв 0→100% В)
	10→15 хв 100% В)
	15,1→20 хв 0% В)
Температура колонки:	40°C
Швидкість потоку:	1 мл/хв
Об'єм ін'єктування:	10 μL

(2) Мембранопроникність

Проникність крізь штучну мембрану визначали за PAMPA за наступних умов.

Ліпідна мембрана:	GIT форма (pION)
Виміряна товщина:	250-400 нм

Інкубаційний час:	3 г
Інкубаційна температура:	25°C
Донор:	буфер, що містить 10% ДМСО
pH:	3 точки 7,4, 6,0, 5,5
Концентрація сполуки:	50 μ моль/л

Результати розчинності і проникності сполуки X (кристал Форми А сполуки (I)), сполуки А і сполуки В показані в Таблиці 8.

Таблиця 8

Т-№	Розчинність (мкг/мл)			РАМРА (нм/с)		
	JP1	JP2	GCDC/JP2	pH 7,4	pH 6,2	pH 5,5
Сполука X	27	8,3	52	95	190	210
Сполука А	130	470	680	0	6,3	130
Сполука В	160	2,8	27	89	200	460

У порівнянні з сполукою X, сполука А була розчинною, але менш проникною, і сполука В була проникною, але менш розчинною. Сполука А розглядається як сполука з поганою оральною абсорбцією внаслідок низької проникності. Сполука В також розглядається як сполука з поганою оральною абсорбцією внаслідок низької швидкості розчинення.

Тому, очікується, що сполука X досягне вищої пероральної абсорбції порівняно з сполукою А, і сполукою В.

Промислова придатність

Сполука представленого винаходу корисна як лікарський засіб для профілактики або лікування хвороб, що викликають порушення кровообігу, такі як гіпертензія і т.і. і метаболічні захворювання, такі як діабет і т.і..

Ця заявка ґрунтується на патентних заявках № 2005-099788 і 2005-198014, що подані в Японії, вміст яких включений сюди як посилання.

ФІГ. 1

