

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 945**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08075903 .8**
96 Fecha de presentación: **23.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **2119715**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54 Título: **Derivado de bencimidazol y su uso como antagonista del receptor All**

30 Prioridad:
25.02.2004 JP 2004048928
07.01.2005 US 31057

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka- shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:
Kuroita, Takanobu;
Sakamoto, Hiroki y
Ojima, Mami

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 945 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de bencimidazol y su uso como antagonista del receptor AII

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un nuevo derivado del bencimidazol que tiene las superiores propiedades de un agente farmacéutico. Más concretamente, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un profármaco de un derivado del bencimidazol que tiene una acción hipotensora y una actividad antagonista de la angiotensina II, fuerte y de larga duración, y una actividad sensibilizadora de la insulina, y que es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio, tales como la hipertensión, enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco), nefritis, derrame cerebral y similares, y enfermedades metabólicas tales como la diabetes.

Antecedentes de la técnica relacionada

La angiotensina II origina una vasoconstricción, mediante un receptor de la angiotensina II, en la membrana celular y eleva la presión sanguínea. Por lo tanto, un antagonista del receptor de la angiotensina II puede ser un fármaco terapéutico eficaz para las enfermedades del sistema circulatorio, tales como la hipertensión.

15 Como estructura química preferible para expresar una fuerte actividad antagonista de la angiotensina II, se conoce una estructura que tiene un grupo con carácter ácido tal como el grupo tetrazolilo, un grupo carboxilo sobre una cadena lateral bifenílica y, como un compuesto farmacéutico que tiene tales características estructurales, se han usado clínicamente losartán, candesartán cilexetil, olmesartán medoxomilo (Ruth R. Wexler y colaboradores, Journal of Medicinal Chemistry, volumen 39, página 625 (1996), los documentos JP-A-4-364171, JP-A-5-78328). El documento JP-A-271228 describe que un compuesto en el que el grupo de carácter ácido sobre una cadena lateral bifenílica es el grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, exhibe una actividad antagonista de la angiotensina II, fuerte y de larga duración, y una acción hipotensora mediante su administración oral. Además, el documento WO 03/047573 describe que, de los derivados del bencimidazol descritos en el documento JP-A-5-271228, un compuesto concreto, el ácido 2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico: compuesto A), tiene una actividad sensibilizadora de la insulina además de una actividad antagonista de la angiotensina II.

30 Como uno de los medios para potenciar el uso práctico de un agente farmacéutico, se conoce la conversión de un compuesto que tiene una cierta actividad farmacológica en un profármaco. Por ejemplo, como un profármaco de un ácido carboxílico se han usado ampliamente un éster alquilcarboniloximetílico, éster 1-alkilcarboniloxietílico, éster alquilocarboniloximetílico, éster 1-alkiloxi-carboniloxietílico y éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metílico, para un compuesto que muestra, hasta ahora, una insuficiente expresión de la actividad, mediante su administración oral, en el desarrollo de productos farmacéuticos. Además, se conoce el éster de Farnesol, que es una sustancia liposoluble de indometacina, y el éster etílico como un inhibidor de la ACE para permitir la actividad sostenida.

35 Como ésteres del compuesto A), en el documento JP-A-5-271228 se describe específicamente el éster metílico (compuesto B), el éster 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etílico (compuesto C), y el éster acetoximetílico (compuesto D).

La presente invención tiene por objeto proporcionar procedimientos para preparar un nuevo compuesto superior como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio tales como la hipertensión, y enfermedades metabólicas tales como la diabetes.

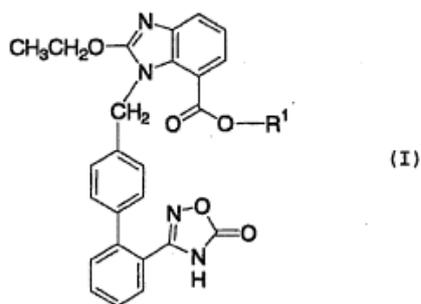
Descripción de la invención

40 Los presentes inventores han dirigido estudios intensivos para encontrar un nuevo compuesto que sea más potente y superior en la duración de la acción mediante administración oral, para proporcionar por ello un agente farmacéutico clínicamente más útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio tales como la hipertensión, y enfermedades metabólicas tales como la diabetes.

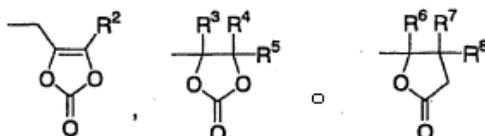
45 Como resultado, se ha descubierto que un compuesto profármaco que tiene una estructura concreta, que se convierte en un compuesto A en el cuerpo vivo, y que completa la presente invención, es superior en seguridad, y tiene propiedades muy superiores como las de un agente farmacéutico, como se pone en evidencia mediante una acción hipotensora insospechadamente fuerte y de larga duración, un posible control estable de la presión sanguínea durante un largo tiempo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

50 (1) un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula (I)



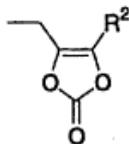
en la que R¹ es un grupo representado por la fórmula



5 en las que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆, o una sal suya;

siendo el procedimiento como se define en la reivindicación 1

(2) el procedimiento del anteriormente mencionado (1), en el que R¹ es un grupo representado por la fórmula

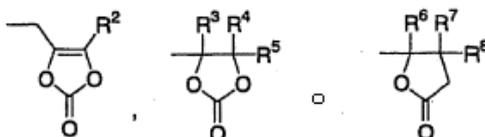


en la que R² es como se definió anteriormente;

10 (3) el procedimiento del anteriormente mencionado (1) en el que el compuesto es la sal de potasio del 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

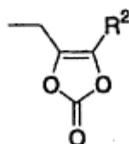
Descripción de la invención

En la fórmula anteriormente mencionada, R¹ es un grupo representado por



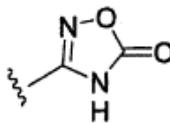
15 en las que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆, y como el alquilo C₁₋₆ pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilpropilo.

20 Para R¹, es preferible un grupo representado por la fórmula

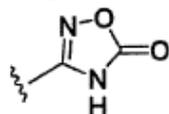


en la que R² es como se definió anteriormente, y para R² es preferible metilo.

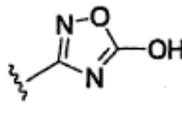
En la fórmula anteriormente mencionada, el grupo representado por la fórmula



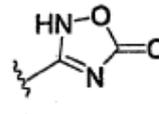
(grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo) incluye tres tautómeros (a', b' y c') representados por las fórmulas



a'



b'



c'

5

y un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo abarcan todo los anteriormente mencionados a', b' y c'.

Como un compuesto representado por la fórmula (I), se preparan preferiblemente 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo,

10

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 5-oxotetrahidro-2-furanilo. Entre ellos se prepara preferiblemente, en concreto, el 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

15

La sal de un compuesto representado por la fórmula (I) puede ser tan larga como sea una sal farmacológicamente aceptable. Como tales sales, se pueden mencionar las sales de un compuesto representado por la fórmula (I) con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio, potasio; metales alcalinotérreos tales como el calcio, magnesio; etc.), una base orgánica (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], etanolamina, trimetilamina, trietilamina, t-butilamina, piridina, picolina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletlenodiamina; aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina; etc.), amoniaco.

20

Como una sal del compuesto representado por la fórmula (I), son preferibles las sales de metales alcalinos del compuesto representado por la fórmula (I). De éstas, se prefiere en particular una sal de potasio.

El compuesto representado por la fórmula (I) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I).

25

Como el compuesto representado por la fórmula (I), o una sal suya, (de aquí en adelante nos referiremos algunas veces como compuesto (I), es preferible, en particular, la sal de potasio del 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

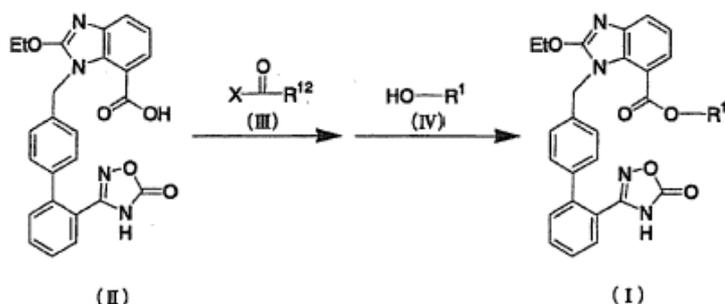
Métodos de producción

Mientras que la producción del compuesto (I), obtenido mediante el método que sigue, puede variar dependiendo de las condiciones de reacción usadas, el compuesto (I) se puede obtener fácilmente con una alta pureza mediante un medio convencional de separación o de purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna y similares) a partir del producto mediante tales métodos.

30

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar un reactivo derivado (por ejemplo, un anhídrido de un ácido mixto, un haluro de ácido y similares) del compuesto representado por la fórmula (II) (compuesto A) o una sal suya (de aquí en adelante nos referiremos algunas veces como compuesto (II)) con un correspondiente alcohol (IV) (OH-R¹) o una sal suya.

35

Método a

5 en la que X es un átomo de halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.), Et es un etilo, R¹² es un alquilo (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, t-butilo), un alcoxilo (por ejemplo alcoxilo C₁₋₆, tal como metoxilo, etoxilo, isobutiloxilo) o un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆ o un grupo nitro, R¹ es como se definió anteriormente.

El Método a comprende hacer reaccionar el compuesto (II) con un agente acilante (III) en presencia de una base para dar un anhídrido de ácido mixto, y hacer reaccionar el compuesto resultante con un correspondiente alcohol (IV) (HO-R¹) en presencia de una base para permitir la esterificación.

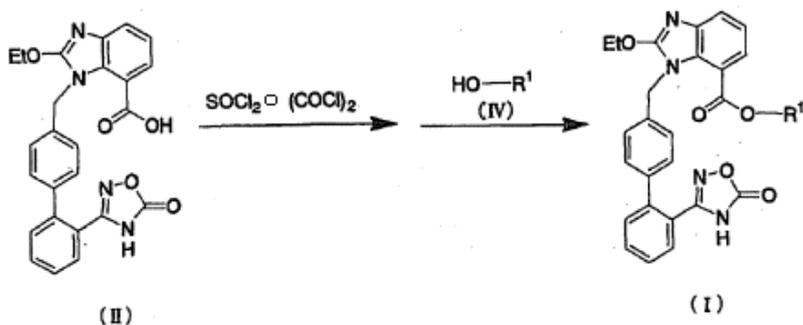
10 El anhídrido de ácido mixto se produce usando aproximadamente 1-3 moles de una base y aproximadamente 1-3 moles de un agente acilante por 1 mol del compuesto (II) en un disolvente. A continuación, se añade el correspondiente alcohol para permitir la reacción o, tras separar por filtración, una vez, la sal (sal de la base con H-X), concentrar el filtrado, diluir el residuo con un disolvente y añadir el correspondiente alcohol y una base para permitir que la reacción lleve a cabo la esterificación.

15 Como la base, se puede usar trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de potasio y carbonato de sodio.

20 Como el agente acilante, se usa cloruro de pivaloilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo, o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, cloruro de 2,6-diclorobenzoilo, cloruro de 2,4,6-tribromobenzoilo, cloruro de 2,3,6-trimetil-4,5-dinitrobenzoilo, descritos en el Bulletin of the Chemical Society of Japan (Boletín de la Sociedad Química de Japón) Vol. 52, páginas 1989-1993 (1979).

Como el disolvente, generalmente, se puede usar diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, acetona, etil-metil-cetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil-sulfóxido.

25 Mientras que las condiciones de reacción para producir un hidruro de ácido mixto varían dependiendo de la combinación de la base, el agente acilante y el disolvente que se van a usar, por lo general, la reacción, preferiblemente, se lleva a cabo aproximadamente de -30°C a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-10 horas. Mientras que las condiciones de reacción para la esterificación varían dependiendo de la combinación del hidruro de ácido mixto producido y del disolvente, la reacción, por lo general, y preferiblemente, se lleva a cabo aproximadamente de -30°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 1-10 horas.

30 Método b

en la que R¹ es como se definió anteriormente.

El Método b comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II), o una sal suya, con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de un catalizador, como por ejemplo DMF, para dar un cloruro de ácido, y

hacer reaccionar el cloruro de ácido con un correspondiente alcohol (IV) en presencia de una base para permitir la esterificación.

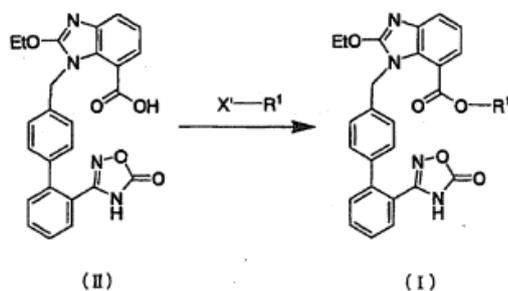
- 5 El cloruro de ácido se produce usando aproximadamente 1-3 moles de cloruro de tionilo o de cloruro de oxalilo por 1 mol del compuesto (II) en presencia de una cantidad catalítica de DMF, en un disolvente, cuando sea necesario. Después de la subsiguiente concentración, se añade un disolvente y luego el correspondiente alcohol (HO-R¹) y la base para permitir que la reacción lleve a cabo la esterificación.

Como base, se usan las bases similares a las usadas en el Método a.

Como disolvente, se usan los disolventes similares a los usados en el Método a.

- 10 Mientras que las condiciones de reacción para producir un cloruro de ácido varían dependiendo del disolvente que se va a usar, por lo general, la reacción, preferiblemente, se lleva a cabo aproximadamente de -30°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 10 minutos a 5 horas. Las condiciones de reacción para la esterificación varían dependiendo de la combinación del cloruro de ácido producido y del disolvente, por lo general, la reacción, preferiblemente, se lleva a cabo aproximadamente de -30°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 1 a 10 horas.

- 15 Método c



en la que X' es un átomo de halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.) y R¹ es como se definió anteriormente.

- 20 El Método c comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal suya (por ejemplo una sal con un metal alcalino, como por ejemplo sodio, potasio; un sal con un metal alcalinotérreo como por ejemplo calcio, magnesio; etc.) con un agente alquilante (X'-R¹) según sea necesario, en presencia de una base, para permitir la esterificación.

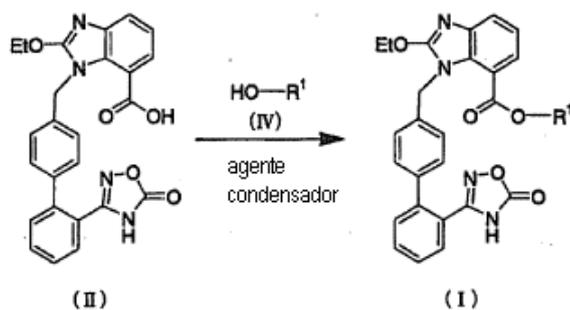
La esterificación se lleva a cabo usando aproximadamente 1-3 moles de una base y aproximadamente 1-3 moles de un agente alquilante por 1 mol del compuesto (II), en un disolvente.

Como base, se usan las bases similares a las usadas en el en Método a.

- 25 Como disolvente, se usan los disolventes similares a los usados en el Método a.

Mientras que las condiciones de reacción para la esterificación varían dependiendo de la combinación de la base, el agente alquilante y el disolvente que se va a usar, por lo general, la reacción, preferiblemente, se lleva a cabo aproximadamente de -30°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 30 minutos a 10 horas.

- 30 Método d



en la que R¹ es como se definió anteriormente.

El Método d comprende hacer reaccionar el compuesto (II) con el correspondiente alcohol (IV), en presencia de un agente condensador para llevar a cabo la esterificación.

La esterificación se lleva cabo usando aproximadamente 1-3 moles del agente condensador y aproximadamente 1-3 moles del correspondiente alcohol (IV) por 1 mol del compuesto (II) en un disolvente.

- 5 Como agente condensador, se usan DCC (N,N'-diciclohexil-carbodiimida), WSC (carbodiimida soluble en agua), reactivos de Mitsunobu.

Como disolventes, se usan los disolventes similares a los usados en el Método a.

- 10 Mientras que las condiciones de reacción para la esterificación varían dependiendo de la combinación del agente condensador y el disolvente que se va a usar, por lo general, la reacción, preferiblemente, se lleva a cabo aproximadamente de -30°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

El compuesto (II) se puede producir mediante el método descrito en el documento JP-A-5-271228.

- 15 Cuando el compuesto (I) se obtiene como una forma libre, se puede convertir en una sal pretendida mediante un método conocido *per se*, o mediante un método análogo a él. A la inversa, cuando se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre, o una sal pretendida diferente, mediante un método conocido *per se*, o un método análogo a él.

Cuando existen isómeros ópticos del compuesto (I), estos isómeros ópticos individuales, y una mezcla de ellos, están todos naturalmente comprendidos en el alcance de la presente invención.

- 20 El compuesto (I) puede ser un cristal, y puede tener forma de un único cristal o forma de una mezcla de cristales plurales. Los cristales se pueden producir por cristalización según un método de cristalización conocido *per se*. El compuesto (I) es preferiblemente un cristal.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, una forma hidratada, etc.) y ambos, el solvato y el no solvato (por ejemplo, una forma no hidratada, etc.), están comprendidos en el alcance de la presente invención.

- 25 El compuesto (I) muestra una toxicidad más baja, y es seguro (en otras palabras, es más superior como agente farmacéutico desde el punto de vista de la toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductora, toxicidad cardíaca, interacción de los fármacos, carcinogénesis), y se convierte rápidamente en un compuesto A en el cuerpo vivo de un animal, en particular de mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, gatos, cerdos, caballos, ganado bovino, ratones, ratas, cobayas, perros, conejos, etc.)

- 30 Ya que el compuesto A normaliza el mecanismo de transducción de la señal de la insulina intracelular, que principalmente origina la resistencia a la insulina, reduciendo por ello la resistencia a la insulina y potenciando la acción de la insulina, y tiene una acción de mejora de la tolerancia de la glucosa. El compuesto de la presente invención se puede usar, por lo tanto, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, gatos, cerdos, caballos, ganado bovino, ratones, ratas, cobayas, perros, conejos, etc.) como un agente que produce mejoría, o un como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades en las que esté implicada la resistencia a la insulina. Como tales enfermedades se pueden mencionar, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la tolerancia de la glucosa alterada; la diabetes, como por ejemplo diabetes no dependiente de la insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo II asociada con la resistencia a la insulina, diabetes tipo II asociada con la tolerancia de la glucosa alterada, etc.; diversas complicaciones, como por ejemplo la hiperinsulinemia, la hipertensión asociada con la resistencia a la insulina, hipertensión asociada con la tolerancia de la glucosa alterada, hipertensión asociada con la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensión que se produce en asociación con la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina que se produce en asociación con la hipertensión, tolerancia de la glucosa alterada que se produce en asociación con la hipertensión, diabetes que se produce en asociación con la hipertensión, hiperinsulinemia que se produce en asociación con la hipertensión, complicaciones diabéticas [por ejemplo, microangiopatía, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, catarata diabética, enfermedades de los grandes vasos, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedad respiratoria infecciosa, enfermedad infecciosa del tracto urinario, enfermedad digestiva infecciosa, enfermedad infecciosa del tejido dérmico blando, enfermedad infecciosa de las extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, boca seca, sentido del oído disminuido, trastorno cerebrovascular diabético, trastorno hematógeno periférico diabético, hipertensión diabética], caquexia diabética. El compuesto de la presente invención se puede usar también para tratar pacientes con diabetes y con alta presión sanguínea normal.

- 50 Ya que el compuesto A tiene una fuerte actividad antagonista de la angiotensina II, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad (o una enfermedad cuyo comienzo se estimula) desarrollada por la contracción o el crecimiento de los vasos sanguíneos, o trastorno orgánico, que se expresa a través de un receptor de la angiotensina II, o debido a la presencia de angiotensina II, o un factor inducido por la presencia de angiotensina II, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, gatos, cerdos, caballos, ganado bovino, ratones, ratas, cobayas, perros, conejos, etc.)

Como tales enfermedades se pueden mencionar, por ejemplo, la hipertensión, anormalidad del ritmo circadiano en la presión sanguínea, enfermedades del corazón (por ejemplo, hipertrofia cardíaca, fallo cardíaco agudo y fallo cardíaco crónico que incluye el fallo cardíaco congestivo, miopatía cardíaca, angina de pecho, miocarditis, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, infarto cardíaco, etc.) trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, isquemia cerebral transitoria, apoplejía, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensa, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recurrencia y secuelas de los trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntomas neuróticos, síntomas síquicos, síntomas subjetivos, trastornos en las actividades de la vida diaria, etc.), trastornos con homocinizador de la circulación periférica, isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, progresión de la insuficiencia cardíaca después del infarto cardíaco, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fallo renal, vasculopatía trombótica, complicación de la diálisis, disfunción orgánica que incluye nefropatía por daños por radiación, etc.), arteriosclerosis que incluye la aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, arteriosclerosis periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u obliteración y trastornos orgánicos después de una intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, endoprótesis vascular (stenting), angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, terapia trombolítica con homocinizador Dounce, etc.), reobliteración vascular y restenosis después de un by-pass, policitemia, hipertensión, trastorno orgánico e hipertrofia vascular después de un trasplante, rechazo después de un trasplante, enfermedades oculares (por ejemplo glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, trastorno orgánico múltiple, disfunción endotelial, tinnitus por hipertensión, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis venosa profunda, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arteriosclerosis obliterante, tromboangitis obstructiva, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Berger, etc.), trastornos metabólicos y/o nutricionales (por ejemplo obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hipercalemia, hipernatremia, etc.), enfermedades degenerativas del sistema nervioso, (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA, etc.), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, hemorragia cerebral, infarto cerebral, sus secuelas y complicaciones, lesiones en la cabeza, lesiones espinales, edema cerebral, malfunción sensorial, trastornos funcionales sensoriales, trastorno del sistema nervioso autónomo, malfunción del sistema nervioso autónomo, esclerosis múltiple, etc.), demencia, defectos de la memoria, trastornos de consciencia, amnesia, síntomas de ansiedad, síntomas catatónicos, estado mental de turbación, sicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo, etc.) enfermedades inflamatorias (por ejemplo artritis, tal como artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis, etc.; inflamación posterior a una operación y herida; remisión de una hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades intestinales inflamatorias como por ejemplo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.; meningitis; enfermedad ocular inflamatoria; enfermedad pulmonar inflamatoria, como por ejemplo neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis que incluye hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión portal, trastornos del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno gástrico después de una operación, dispepsia, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipos en el colon, colelitiasis, enfermedad hemorroidal, ruptura de varices del esófago y el estómago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades óseas, (por ejemplo, fractura, fractura reincidente, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoide, osteoartritis de la rodilla y disfunción de los tejidos de una articulación originadas por enfermedades similares a éstas, etc.), tumores sólidos, tumores, (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de los órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestinos, etc.), etc.), cáncer y caquexia que sigue al cáncer, metástasis del cáncer, endocrinopatías (por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades del órgano urinario y/o genital del hombre (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer de próstata, enfermedad sexual infecciosa, etc.), trastornos en la mujer (por ejemplo trastorno climatérico, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad de los ovarios, enfermedad del pecho, enfermedad sexual infecciosa, etc.), enfermedad relacionados con el medio ambiente y con factores ocupacionales (por ejemplo, riesgo por radiación, riesgo por haz ultravioleta, infrarrojo o láser, mal de altura, etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de resfriado, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar y embolismo pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades virales infecciosas con citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes, etc., rickettsiosis, enfermedad bacteriana infecciosa, etc.), toxemias (por ejemplo sepsis, choque séptico, choque inducido por endotoxinas, sepsis Gram-negativo, síndrome de choque tóxico, etc), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, tinnitus, disgeusia, vértigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo queloides, hemangioma, soriasis, etc.), hipotensión intradialítica, miastenia gravis, enfermedades sistémicas, como por ejemplo síndrome de fatiga crónica.

Ya que el compuesto (I) puede mantener una acción hipotensora constante tanto de día como de noche, es posible la reducción de la dosis y la frecuencia, si se compara con la administración del compuesto A. Además, se puede suprimir de forma eficaz el aumento particularmente problemático de la presión sanguínea antes y después de que surja en pacientes con hipertensión.

Además, mediante la supresión mantenida a largo plazo de la acción de la angiotensina II, el compuesto (I) mejora el trastorno o la anormalidad, o suprime su promoción en la biofunción y en la acción fisiológica, que origina trastornos

en adultos y diversas enfermedades relacionadas con el envejecimiento y similares, que, a su vez, conducen a la profilaxis primaria y secundaria de enfermedades o condiciones clínicas originadas por ello, o la supresión de su progreso. Como trastornos o anomalías en la biofunción y en la acción fisiológica se pueden mencionar, por ejemplo, el trastorno o anomalía en la capacidad de controlar automáticamente la circulación cerebral y/o la circulación renal, trastornos de circulación (por ejemplo, periférica, cerebral, microcirculación, etc.), trastornos de la barrera sanguínea cerebral, susceptibilidad a la sal, estado anormal del sistema de coagulación y fibrinólisis, estado anormal de la sangre y de los componentes de las células sanguíneas (por ejemplo, acentuación de la actividad de la agregación plaquetaria, capacidad de deformación de los eritrocitos, acentuación de la adherencia de los leucocitos, elevación de la viscosidad de la sangre, etc.), producción y acentuación de la función del factor del crecimiento y las citoquinas (por ejemplo, PDGF, VEGF, FGF, interleuquina, TNF- α , MCP-1, etc.), acentuación de la proliferación e infiltración de células inflamatorias, acentuación de la producción de radicales libres, acentuación de la liposteato-sis, trastorno de la función endotelial, disfunción del endotelio, células y órganos, edema, cambio de la morfogénesis celular del músculo liso, etc. (tipo de morfogénesis para la proliferación, etc.), acentuación de la producción y función de sustancias vasoactivas e inductores de la trombosis (por ejemplo, endotelina, tromboxano A₂, etc.), constricción anormal de los vasos sanguíneos, etc., trastornos metabólicos (por ejemplo, anomalías de lípidos en suero, disglucemia, etc.), crecimiento anormal de células, etc., angiogénesis (incluyendo la vasculogénesis durante la formación reticular anormal de la capilaridad en el recubrimiento fortuito de la arteriosclerosis). De estos, la presente invención se puede usar como un agente para la profilaxis primaria y secundaria o el tratamiento de trastornos orgánicos asociados con diversas enfermedades (por ejemplo, trastornos cerebrovasculares y trastornos orgánicos asociados con ellos, trastornos orgánicos asociados con enfermedades cardiovasculares, trastornos orgánicos asociados con la diabetes, trastornos orgánicos después de una intervención, etc.). En particular, ya que el compuesto A tiene una actividad de inhibición de la proteinuria, el compuesto de la presente invención se puede usar como un agente para proteger el riñón. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede usar de forma ventajosa cuando los pacientes con resistencia a la insulina, tolerancia de la glucosa alterada, diabetes o hiperinsulinemia han desarrollado, al mismo tiempo, la condición clínica o las enfermedades anteriormente mencionadas.

Ya que el compuesto A tiene una actividad de inhibir la ganancia de peso corporal, el compuesto de la presente invención se puede usar como un inhibidor de la ganancia de peso corporal en los mamíferos. Los mamíferos a los que va dirigido pueden ser cualquier mamífero al que se le va a evitar la ganancia de peso corporal. Los mamíferos pueden tener genéticamente un riesgo de ganancia de peso corporal o lo pueden sufrir a partir de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como por ejemplo la diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia, etc. La ganancia de peso corporal puede estar originada por una excesiva alimentación o dieta sin equilibrio de nutrientes, o puede derivarse de una combinación de fármacos, por ejemplo sensibilizadores de la insulina que tienen una actividad agonista del PPAR γ , como por ejemplo la troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona, etc. Además, la ganancia de peso corporal puede ser preliminar a la obesidad, o puede ser ganancia de peso corporal de pacientes con obesidad. Aquí, la obesidad se define como que el BMI (índice de masa corporal; peso del cuerpo (kg)/[altura (m)]²) es al menos veinticinco para los japoneses (criterio de la Japan Society for the Study of Obesity) (Sociedad Japonesa para el Estudio de la Obesidad), o al menos treinta para los occidentales (criterio de la OMS (Organización Mundial de la Salud)).

Los nuevos criterios fueron presentados en un informe sobre los criterios diabéticos en 1999 por la Japan Diabetes Society (Sociedad Japonesa de Diabetes).

Según este informe, la diabetes es una condición en la que el nivel de glucosa en sangre, en ayunas, (concentración de glucosa del plasma venoso) no es inferior a 126 mg/dl, el valor a las 2 horas (concentración de glucosa del plasma venoso) de la prueba oral de la tolerancia de la glucosa (75 g) (OGTT 75 g) no es inferior a 200 mg/dl o el nivel fortuito de glucosa en sangre (concentración de glucosa en el plasma venoso) no es inferior a 200 mg/dl. Además, una condición que no cae bajo la diabetes anteriormente mencionada, y que no es una "condición donde el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma venoso) es inferior a 110 mg/dl o el valor a las 2 horas (concentración de glucosa del plasma venoso) de la prueba oral de la tolerancia de la glucosa (75 g) (OGTT 75 g) es inferior a 140 mg/dl" (tipo normal), se denomina un tipo "tipo límite".

Además, en relación con los criterios de diagnóstico para la diabetes, se presentan informes de nuevos criterios de diagnóstico por parte de la ADA (The American Diabetes Association) (La Asociación Americana de Diabetes) en 1997 y por la OMS en 1998.

Según estos informes, la diabetes es una condición donde el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma venoso) no es inferior a 126 mg/dl, y el valor a las 2 horas (concentración de glucosa del plasma venoso) de la prueba oral de la tolerancia de la glucosa (75 g) no es inferior a 200 mg/dl.

Además, según los informes anteriores, la tolerancia de la glucosa alterada es una condición donde el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma venoso) es inferior a 126 mg/dl, y el valor a las 2 horas (concentración de glucosa del plasma venoso) de la prueba oral de la tolerancia de la glucosa (75 g) no es inferior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. Además, según el informe de la ADA, una condición donde el nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma venoso) no es inferior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/ml, se denomina IFG (Impaired Fasting Glucose) (glucosa en ayunas alterada). Por otro lado, según el in-

forme de la OMS, de las condiciones de la IFG (glucosa en ayunas alterada), una condición donde el valor a las 2 horas (concentración de glucosa del plasma venoso) de la prueba oral de la tolerancia de la glucosa (75 g) es inferior a 140 mg/dl, se denomina GAA) (glucemia en ayunas alterada).

5 El compuesto (I) se puede usar como un agente para la mejora, o un agente para la profilaxis, o para el tratamiento, de la diabetes tipo límite, tolerancia de la glucosa alterada, IFG (glucosa en ayunas alterada), y GAA (glucemia en ayunas alterada) como se definen mediante los nuevos criterios de diagnóstico anteriormente mencionados. Además, el compuesto (I) se puede usar también como un agente terapéutico para la hipertensión de pacientes hipertensos que muestran un nivel no inferior al de los criterios de diagnóstico anteriormente mencionados (por ejemplo, nivel de glucosa en sangre en ayunas de 126 mg/dl). Además, el compuesto (I) de la presente invención se puede usar también para evitar el progreso del tipo límite, la tolerancia de la glucosa alterada, IFG (glucosa en ayunas alterada), y GAA (glucemia en ayunas alterada) a la diabetes.

10 El compuesto (I) es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome metabólico. Debido a que pacientes con síndrome metabólico tienen una extremadamente alta incidencia de enfermedades cardiovasculares comparada con los pacientes con enfermedades que solamente están relacionadas con el estilo de vida, la profilaxis o el tratamiento del síndrome metabólico es bastante importante para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

15 Los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico se anunciaron por OMS en 1999, y por NCEP (National Cholesterol Education Program) (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) en 2001. Según el criterio de OMS, los pacientes con, al menos dos de entre, obesidad abdominal, dislipidemia (triglicéridos altos en el suero o bajo colesterol HDL), hipertensión además de la hiperinsulinemia o la glucosa en sangre en ayunas son diagnosticados como síndrome metabólico (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999) (Organización Mundial de la Salud: definición, diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999). Según el criterio del Equipo de Trabajo III del tratamiento para adultos del National Cholesterol Education Program, que es un indicador para la atención de enfermedades coronarias isquémicas en América, los pacientes con, al menos tres de entre, obesidad abdominal, triglicéridos altos, bajo colesterol HDL, hipertensión y la glucosa en sangre en ayunas son diagnosticados como síndrome metabólico (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). (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol: Resúme ejecutivo del tercer informe del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) Equipo de trabajo de expertos sobre la detección, evaluación y tratamiento del alto colesterol en sangre en adultos (Equipo de Trabajo III para el tratamiento de adultos). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto (I) se puede usar para tratar pacientes de alta presión sanguínea con síndrome metabólico.

35 Debido a que el compuesto A tiene una acción anti-inflamatoria, el compuesto (I) se puede usar como un agente anti-inflamatorio para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias debidas a diversas enfermedades tales como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, artritis gotosa, sinovitis), asma, enfermedades alérgicas, arteriosclerosis que incluye la aterosclerosis (aneurisma, esclerosis coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), enfermedad del tracto digestivo, como por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), complicaciones diabéticas (trastorno nervioso diabético, trastorno vascular diabético), dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lupus sistémico eritematoso, enfermedad visceral inflamatoria (nefritica, hepatitis), anemia hemolítica autoinmune, soriasis, enfermedad nerviosa degenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA, etc.), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, trastorno cerebrovascular como por ejemplo hemorragia cerebral e infarto cerebral, trauma en la cabeza, lesión espinal, edema cerebral, esclerosis múltiple), meningitis, angina, infarto cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia u oclusión vascular y trastornos orgánicos después de una intervención (plastia coronaria transdérmica, inserción de una endoprótesis vascular (stent), endoscopia coronaria, ultrasonido intravascular, trombolisis intracoronaria, etc.), reoclusión vascular o restenosis después de una operación de by-pass, trastorno funcional del endotelio, otras enfermedades del sistema circulatorio (claudicación intermitente, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arteriosclerosis obstructiva, angitis trombótica obstructiva, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Berger), enfermedad ocular inflamatoria, enfermedad pulmonar inflamatoria (por ejemplo neumonía crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar), endometritis, toxemia (por ejemplo sepsis, choque séptico, choque inducido por endotoxinas, sepsis Gram-negativo, síndrome de choque inducido por toxinas), caquexia (por ejemplo caquexia debida a infección, caquexia carcinomatosa, caquexia debida al síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cáncer, enfermedad de Addison, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, infección por virus (por ejemplo infección por virus, como por ejemplo citomegalovirus, virus de la gripe, herpes, etc.), coagulación intravascular diseminada.

60 Además, debido a que el compuesto A tiene una acción analgésica, el compuesto (I) se puede usar también como un agente analgésico para prevenir o tratar el dolor. Ejemplos de enfermedades dolorosas incluyen el dolor agudo debido a una inflamación, dolor asociado con una inflamación crónica, dolor asociado con una inflamación aguda, dolor posterior a una operación (dolor debido a una incisión, dolor profundo, dolor orgánico, dolor crónico posterior a

una operación, etc.), dolor muscular (dolor muscular asociado a una enfermedad con dolor crónico, rigidez de hombro, etc.), artralgia, dolor de muelas, artralgia gnática, dolor de cabeza (migraña, dolor de cabeza debido a un estado catatónico, dolor de cabeza asociado con fiebre, dolor de cabeza asociado con hipertensión), dolor orgánico (dolor cardíaco, dolor de angina, dolor abdominal, dolor renal, dolor del uréter, dolor de la vejiga), dolor en el área obstétrica (*mittelschmerz* (dolor del bajo abdomen en época de ovulación), dismenorrea, dolor de parto), neuralgia (hernia de disco, dolor de la raíz nerviosa, neuralgia posterior al herpes zoster, neuralgia del trigémino), dolor carcinomatoso, atropía simpático refleja, síndrome de dolor local complejo. El compuesto (I) es eficaz para aliviar directa y rápidamente diversos dolores tales como dolor nervioso, dolor carcinomatoso y dolor inflamatorio, y exhibe el efecto analgésico particularmente excelente en pacientes y patologías en las que el umbral de sensación de dolor disminuye.

El compuesto (I) es particularmente útil como un agente analgésico para el dolor asociado con la inflamación crónica o el dolor asociado con la hipertensión, o como un agente para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias o dolor debido a (1) arteriosclerosis que incluyen aterosclerosis, (2) hipertrofia vascular, oclusión o trastorno orgánico posterior a una intervención, (3) reoclusión, restenosis o trastorno funcional del endotelio posterior a una operación de bypass, (4) claudicación intermitente, (5) trastorno circulatorio periférico oclusivo, (6) arteriosclerosis oclusiva.

El compuesto (I) se puede usar como un agente farmacéutico seguro para los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, gatos, cerdos, caballos, ganado bovino, ratones, ratas, cobayas, perros, conejos) en la forma del compuesto tal y como es o como una composición farmacéutica después de mezclarlo con un vehículo farmacológicamente aceptable según un método conocido *per se*.

Según se usa en esta memoria descriptiva, como vehículo farmacológicamente aceptable, se pueden usar diversas sustancias vehículos orgánicos e inorgánicos usados convencionalmente como materiales para preparaciones. Se pueden mencionar, por ejemplo, excipientes, lubricantes, aglomerantes y disgregantes para preparaciones sólidas; disolventes, adyuvantes de disolución, agentes que favorecen la formación de suspensiones, agentes que favorecen la formación de preparaciones isotónicas y tampones para preparaciones líquidas; y similares. También se pueden usar, donde sea necesario, aditivos para la preparación, como por ejemplo conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes.

Ejemplos preferibles de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, aluminometasilicato de magnesio.

Ejemplos preferibles de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal.

Ejemplos preferibles de aglomerantes incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, D-manitol, trealosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona.

Ejemplos preferibles de disgregantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, anhídrido silícico ligero, hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Ejemplos preferibles de disolvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón.

Ejemplos preferibles de adyuvantes de disolución incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trealosa, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio.

Ejemplos preferibles de agentes que favorecen la formación de suspensiones incluyen agentes tensioactivos, como por ejemplo esteariltrietaolamina, lauril-sulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol, etc.; polímeros hidrófilos, como por ejemplo poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc.; polisorbatos, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado.

Ejemplos preferibles de agentes que favorecen la formación de preparaciones isotónicas incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa.

Ejemplos preferibles de tampones incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

Ejemplos preferibles de conservantes incluyen p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico.

Ejemplos preferibles de antioxidantes incluyen, sulfito, ascorbato.

5 Ejemplos preferibles de agentes colorantes incluyen tintes de alquitrán comestibles y solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimenticios tales como Rojo alimentario, números 2 y 3, Amarillo alimentario, números 4 y 5, Azul alimentario, números 1 y 2, etc.), tintes Lake insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los anteriormente mencionados tintes de alquitrán comestibles y solubles en agua, etc.), colores naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo, etc.).

Ejemplos preferibles de agentes edulcorantes incluyen sacarina de sodio, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia.

10 La forma de dosificación de la composición farmacéutica incluye, por ejemplo, agentes orales como por ejemplo, comprimidos, cápsulas, (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, jarabes, emulsiones, preparaciones de liberación prolongada y similares, que se puede administrar cada una de ellas oralmente de una forma segura.

15 La composición farmacéutica se puede preparar mediante métodos convencionales en el campo técnico de las elaboraciones farmacéuticas, como por ejemplo los métodos descritos en la Japanese Pharmacopoeia (Farmacopea Japonesa). De aquí en adelante se describen con detalle métodos específicos de producción de estas preparaciones.

20 Por ejemplo, se produce un comprimido añadiendo al ingrediente activo, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, etc.), disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, etc.), aglomerantes (por ejemplo, almidón pregelatinizado, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc.), lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000, etc.), dándoles forma por compresión y, donde sea necesario, aplicando un recubrimiento mediante un método conocido *per se*, usando una base de recubrimiento conocida *per se* con el fin de conseguir enmascarar el sabor, la disolución entérica o una liberación prolongada.

25 La cápsula puede hacerse como una cápsula dura rellena con un polvo o agente farmacéutico granular, o una cápsula blanda rellena con un líquido o un líquido en suspensión. La cápsula dura se produce mezclando y/o granulando un ingrediente activo con, por ejemplo, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, celulosa cristalina, D-manitol), un disgregante (hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa de calcio, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio), un aglomerante (hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa), un lubricante (estearato de magnesio), y llenando con la mezcla o gránulos una cápsula formada a partir de la gelatina anteriormente mencionada, hidroxipropilmetilcelulosa. La cápsula blanda se produce disolviendo o poniendo en suspensión el ingrediente activo en una base (aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, cera de abeja) y cerrando herméticamente la solución preparada o la suspensión en una lámina de gelatina usando, por ejemplo, una máquina rotativa de llenado.

30 Cuando el compuesto (I) es una sal, y es preferible evitar el contacto del compuesto (I) en forma de sal con el agua, se mezcla en seco preferiblemente con un excipiente, y similares, para dar una cápsula dura.

35 El contenido de compuesto (I) en una composición farmacéutica es generalmente desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 99,9% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 50% en peso, con respecto a la preparación completa.

40 La dosis de compuesto (I) se determina teniendo en consideración la edad, peso corporal, condición de salud general, sexo, alimentación, tiempo de administración, método de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, el nivel de la enfermedad por la que el paciente está entonces bajo tratamiento, y otros factores.

Mientras que la dosis varía dependiendo de la enfermedad en cuestión, la condición, el sujeto de la administración, el método de administración, para su administración oral como un agente terapéutico para la hipertensión esencial en adultos, la dosis diaria de 0,1 – 100 mg se administra, preferiblemente, en una única dosis o en 2 ó 3 porciones.

45 Además, debido a que el compuesto de la presente invención es superior en seguridad, se puede administrar durante un largo periodo de tiempo.

50 El compuesto (I) se puede usar junto con agentes farmacéuticos tales como un agente terapéutico para la diabetes, una agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente anti-hiperlipidemia, un agente anti-arteriosclerótico, un agente anti-hipertensión, un agente anti-obesidad, un diurético, un agente antigotoso, un agente antitrombótico, un agente anti-inflamatorio, una agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente terapéutico para la osteoporosis, una agente anti-demenia, un agente para la mejora de la disfunción eréctil, un agente terapéutico para la incontinencia urinaria/frecuencia urinaria (de aquí en adelante se abreviará como un fármaco en combinación). En tales ocasiones, el momento de la administración del compuesto (I) y el del fármaco en combinación no están limitados, siempre que el compuesto (I) y el fármaco en combinación estén combinados. Como modo de esta administración, se puede mencionar por ejemplo, (1) administración de una única preparación obtenida mediante la formulación simultánea del compuesto de la presente invención y un fármaco en combinación, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación, por separado, del compuesto (I) y de un fármaco en combinación, mediante una única vía de administración, (3) administración, esca-

lonada en el tiempo, de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación, por separado, del compuesto (I) y de un fármaco en combinación, mediante la misma vía de administración, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación, por separado, del compuesto (I) y de un fármaco en combinación, mediante diferentes vías de administración, (5) administración, escalonada en el tiempo, de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación, por separado, del compuesto (I) y de un fármaco en combinación, mediante diferentes vías de administración, como por ejemplo la administración en el orden del compuesto de la presente invención y luego el fármaco en combinación, o la administración en orden inverso. La dosis del fármaco en combinación se puede determinar apropiadamente basándose en la dosis clínicamente empleada. La relación de mezcla del compuesto (I) y del fármaco en combinación se puede seleccionar de forma apropiada según el sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad en cuestión, la condición, combinación, y otros factores. En casos en donde el sujeto de la administración es un ser humano, por ejemplo, el fármaco en combinación puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso, por parte en peso del compuesto (I).

Como un agente terapéutico para la diabetes, se puede mencionar, por ejemplo, preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída de del páncreas del cerdo o de ganado bovino; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante una técnica de ingeniería genética usando *E. coli* o una levadura), otros sensibilizadores de la insulina (por ejemplo, hidrocloreuro de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, etc.), inhibidores de la α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo, etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), secretagogos de insulina [por ejemplo sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol, etc.), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, o su hidrato de sal de calcio, GLP-1, etc.], agonistas de la amirina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β 3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de la glicógeno fosforilasa, inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, antagonista del glucagón, etc.), inhibidores del SGLT (co-transportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, etc.)

Como agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas se pueden mencionar, por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SNK-860, CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, etc.), inhibidores de la PKC (por ejemplo, LY-333531, etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, etc.), eliminadores del oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletina, etc.)

Como agentes anti-hiperlipidemia se pueden mencionar, por ejemplo, compuestos de la estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, o sus sales (por ejemplo, sales de sodio, etc.), etc.), inhibidores de la escualeno sintetasa (por ejemplo, TAK-475, etc.), o compuestos de fibrato que tienen un efecto disminuyente de los triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.)

Como agentes anti-arterioscleróticos se pueden mencionar, por ejemplo, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol transferasa (ACAT) (por ejemplo, melinamida, CS-505, etc.), y un agente regresante de las placas ricas en lípidos (por ejemplo, compuestos descritos en los documentos WO 02/06264, WO 03/059900, etc.)

Como agentes anti-hipertensión se pueden mencionar, por ejemplo, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo, etc.), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetilo, candesartán, losartán, losartán de potasio, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, taso-sartán, olmesartán, olmesartán medoxomilo, etc.), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), β -bloqueantes (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol, etc.), clonidina.

Como agentes anti-obesidad se pueden mencionar, por ejemplo, agentes anti-obesidad que actúan a nivel central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, etc.), agonistas β 3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140, etc.), péptidos anoréxicos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de la colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849, etc.)

Como diuréticos se pueden mencionar, por ejemplo, derivados de la xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocloreotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocloreotiazida, penflutiazida, politiazida 5, metilclotiazida, etc.), preparaciones de anti-aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc), preparaciones de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosamida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida.

Como agentes antigotosos se pueden mencionar, por ejemplo, alopurinol, probenecid, colchicina, benzbromarona, febuxostat, citrato.

5 Como agentes antitrombóticos se pueden mencionar, por ejemplo, agentes anticoagulantes [por ejemplo, heparina de sodio, heparina de potasio, warfarina de potasio (warfarina), inhibidor del factor X de la coagulación sanguínea activado (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 2004/048363, etc.)], agentes trombolíticos [por ejemplo, tPA, uroquinasa], agentes antiplaquetarios [por ejemplo, aspirina, sulfpirazona (anturán), dipiridamol (persantín), ticlopidina (panaldina), cilostazol (pletal), antagonistas de las GPIIb/GPIIIa (ReoPro), clopidogrel, etc.]

10 Como agentes anti-inflamatorios se pueden mencionar, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, como por ejemplo acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenaco de sodio, loxoprofeno de sodio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, epirizol, hidrocloreuro de tiaramida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostat, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, alopurinol, tiomalato de sodio y oro, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, hidrocloreuro de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, cetoprofeno, naproxeno, oximorfona y sus sales, etc.

15 Como agentes quimioterapéuticos se pueden mencionar, por ejemplo, agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos anticáncer (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes anticáncer derivados de las plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etoposida. De estos, son preferibles el furtulón, neofurtulón, etc., que son derivados del 5-fluorouracilo.

20 Como agentes inmunoterapéuticos se pueden mencionar, por ejemplo, microorganismos o componentes bacterianos (por ejemplo, derivados de muramil dipéptido, picibanil, etc.), polisacáridos que tienen actividad inmunoestimulante (por ejemplo, lentinán, esquizofilán, crestina, etc.), citoquinas obtenidas mediante técnicas de ingeniería cinética (por ejemplo, interferón, interleuquina (IL), etc.), factor estimulante de colonias, (factor estimulante de colonias-granulocitos, eritropoyetina, etc.), y similares, con preferencia dada a la IL-1, IL-2, IL-12.

Como agentes terapéuticos para la osteoporosis, se pueden mencionar, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato de disodio, alendronato de sodio hidratado, incadronato de disodio.

Como agentes anti-demencia se pueden mencionar, por ejemplo, tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina.

30 Como agentes para la mejora de la disfunción eréctil se pueden mencionar, por ejemplo, apomorfina, citrato de sildenafilafilo.

Como agentes terapéuticos para la frecuencia urinaria/incontinencia urinaria se pueden mencionar, por ejemplo, hidrocloreuro de flavoxato, hidrocloreuro de oxibutinina, hidrocloreuro de propiverina.

35 Además, también se pueden usar junto con los agentes farmacéuticos de la presente invención, agentes farmacéuticos que tienen un efecto reconocido que mejora la caquexia en modelos animales y situaciones clínicas, que incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, etc.), [[Cancer Research](#), Vol. 49, páginas 5935-5939, 1989], derivados de la progesterona (por ejemplo, acetato de magestrol) [[Journal of Clinical Oncology](#), Vol. 12, páginas 213-225, 1994], glucoesteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), agentes farmacéuticos de metoclopramida, agentes farmacéuticos de tetrahidrocarbinol (las publicaciones son las mismas que las anteriores), agentes que mejoran el metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico, etc.), [[British Journal of Cancer](#), Vol. 68, páginas 314-318, 1993], hormona del crecimiento, IGF-I, y anticuerpos contra el TNF- α , LIF, IL-6 y oncostatina M, que induce caquexia.

45 El fármaco en combinación incluye preferiblemente un diurético, una preparación de insulina, un sensibilizador de la insulina, un inhibidor de la α -glucosidasa, un agente de biguanida, un secretagogo de insulina (preferiblemente un agente de sulfonilurea). En particular, son preferibles un diurético, como por ejemplo hidrocloreuro de pioglitazona, y un sensibilizador de la insulina, como por ejemplo el hidrocloreuro de pioglitazona.

El fármaco de combinación anteriormente mencionado puede ser una combinación de dos o más clases cuyas combinadas en relaciones apropiadas.

50 Ya que el compuesto (I) potencia la actividad hipoglicémica de otros sensibilizadores de la insulina, un uso combinado del compuesto (I) y otros sensibilizadores de la insulina (preferiblemente hidrocloreuro de pioglitazona) aumenta notablemente un efecto profiláctico y/o terapéutico contra las enfermedades en las que está implicada la resistencia a la insulina, como por ejemplo la diabetes tipo II.

El compuesto (I) muestra un efecto profiláctico o terapéutico superior contra enfermedades del sistema circulatorio, como por ejemplo hipertensión y enfermedades metabólicas, como por ejemplo diabetes.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos Experimentales. Sin embargo, estos Ejemplos son realizaciones meramente prácticas y no limitan la presente invención. La presente invención se puede modificar siempre que no se desvíe el alcance de la invención.

- 5 La elución mediante cromatografía de columna en los Ejemplos se realizó bajo observación mediante TLC (cromatografía de capa fina; del inglés, thin-layer chromatography).

10 En la observación TLC se usó 60F₂₅₄ (Merck) como placa para la TLC, el disolvente usado como un disolvente de elución en la cromatografía de columna se usó como disolvente de desarrollo, y para la detección se usó un detector UV. Como gel de sílice para la columna se usó Kieselgel 60 (malla 70-230) o Kieselgel 60 (malla 230-400) fabricado por Merck. El espectro de RMN se midió usando tetrametilsilano como un patrón interno o externo, y el desplazamiento químico se expresa en el valor δ y la constante de acoplamiento se expresa en Hz. Los símbolos en los Ejemplos significan lo siguiente.

s: singlete

d: doblete

15 t: triplete

q: cuartete

dd: doblete de dobletes

m: multiplete

J: constante de acoplamiento

20 THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

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

Ejemplo 1

- 25 2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

30 Se añadió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,99 g) a una solución de 2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de disodio (2,0 g) en DMF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se disolvió en cloroformo y ácido clorhídrico 1N. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,26 g, 14%) como un sólido incoloro.

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

Ejemplo 2

2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

40 Se añadió, gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (1,81 ml) a una solución de ácido 2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (5,0 g) y trietilamina (1,69 ml) en THF (50 ml). Después de agitar la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente, se separó por filtración el material insoluble y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno (50 ml), y se añadió, bajo enfriamiento con hielo, 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (1,72 g) y N,N-dimetilaminopiridina (1,61 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (150 ml), se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico para dar cristales crudos. Se disolvieron los cristales crudos en etanol (18 ml) a reflujo. Se añadió carbono activado (0,1 g) a la solución y se agitó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se separó por

filtración el material insoluble y se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente. Después de 12 horas, se recogieron mediante filtración los cristales precipitados y los cristales se lavaron con etanol enfriado en hielo y se secó a presión reducida, a temperatura ambiente, para dar el compuesto del título (3,0 g, 50%). Se sintetizó 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona mediante el método descrito por Alpegiani, M.; Zarina, F.; Perrone, E. *Synthetic Communication*, Vol. 22, páginas 1277-1282 (1992).

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

Ejemplo 3

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo

Se agitó a 90°C, durante 12 horas, una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico (1,0 g), 4-cloro-1,3-dioxolan-2-ona (0,41 g) y trietilamina en DMF. Se concentró la mezcla de reacción, y el residuo se disolvió en cloroformo y ácido clorhídrico 1N. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,20 g, 22%) como un sólido incoloro.

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

Ejemplo 4

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo

El compuesto del título (0,21 g, 11%) se obtuvo a partir de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico (2,0 g) y 4-cloro-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona (1,2 g) según un método similar al método del Ejemplo 3. La 4-cloro-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona se sintetizó según el método descrito en el documento JP-A-62-290071.

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

Ejemplo 5

Sal potásica del 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

El compuesto (0,55 g) obtenido en el Ejemplo 1 ó 2, se disolvió en acetona (10 ml) a 50°C. La solución se enfrió con hielo y se añadió, gota a gota, una solución de 2-etilhexanoato de potasio (0,17 g) en acetona (2 ml). Se dejó reposar la mezcla durante una noche en un refrigerador, y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, y se secaron a presión reducida y a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (0,37 g, 63%), punto de fusión: 196°C (dism.).

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

Ejemplo 6

Sal sódica del 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

El compuesto obtenido (10 g) en el Ejemplo 1 ó 2 se disolvió en THF (200 ml) a 50°C. Se enfrió la solución con hielo y se añadió, gota a gota, una solución de 2-etilhexanoato de sodio (2,93 g) en THF (2 ml). Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se lavó con éter dietílico y los cristales se recogieron por filtración. Se secaron los cristales a presión reducida, a 50°C, para dar el compuesto del título (8,52 g, 82%) como un sólido incoloro.

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

Ejemplo 7

Aducto de la sal de calcio del 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo con acetato de calcio.

El compuesto obtenido (1,0 g) en el Ejemplo 6 se disolvió en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió a la solución, gota a gota, a temperatura ambiente una solución de acetato de calcio monohidratado (0,26 g) en acetonitrilo (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Se secaron los cristales a presión reducida, a 50°C, para dar el compuesto del título (0,78 g, 56%) como un sólido incoloro.

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

Ejemplo 8

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 5-oxotetrahydro-2-furanilo

A una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico (4,0 g) y trietilamina (1,3 ml) en THF (50 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (1,4 ml) enfriando con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se separó por filtración el material insoluble y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y se añadió enfriando con hielo 5-oxotetrahydro-2-furanilo (0,67 g) y N,N-dimetilaminopiridina (1,0 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (150 ml), se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,16 g, 3,3%) como un sólido incoloro.

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

Ejemplo 9

2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

A una solución de ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico (9,0 g) y 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (3,08 g) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (4,13 g), N,N-dimetilaminopiridina (0,48 g) y carbonato de potasio (3,54 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a aproximadamente 10°C durante 3 horas. Después de ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 5, se cristalizó la mezcla añadiendo agua (72 ml) para dar cristales como un solvato. Se pusieron en suspensión los cristales en una mezcla de agua (63 ml) y acetona (27 ml), y la suspensión se agitó a aproximadamente 35°C durante 2 horas. Después de agitar con enfriamiento con hielo durante 2 horas, se recogieron los cristales mediante filtración y los cristales se lavaron con agua (18 ml) y se secaron a presión reducida, a 40°C, para dar el compuesto del título (10,6 g, 95%).

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

Ejemplos de formulaciones

Cuando el compuesto (I) se usa como un agente terapéutico para las enfermedades del sistema circulatorio, como por ejemplo la hipertensión, enfermedad cardíaca, derrame cerebral, nefritis y similares, por ejemplo, se puede usar la siguiente formulación.

En la siguiente formulación, como componentes (aditivos) distintos del ingrediente activo, se pueden usar los listados en la Farmacopea Japonesa, los cuasi-fármacos o aditivos estándar de los productos farmacéuticos de la Farmacopea Japonesa.

1. Comprimido

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2)	Lactosa	35 mg
(3)	Almidón de maíz	150 mg
(4)	Celulosa microcristalina	30 mg
(5)	Estearato de magnesio	5 mg

ES 2 388 945 T3

1 comprimido	230 mg
--------------	--------

Se mezclan y se granulan (1), (2), (3) y 2/3 de (4). A ello se le añade el resto de (4) y (5), y la mezcla se conforma por compresión para dar comprimidos.

2. Cápsula

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 5	10 mg
(2)	Lactosa	69,5 mg
(3)	Anhídrido silícico ligero	0,2 mg
(4)	Estearato de magnesio	0,3 mg
<hr/>		
1 cápsula		80 mg

(1), (2), (3) y (4) se mezclaron en seco y se llenó una cápsula de HPMC (Nº 3).

3. Comprimido

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2)	Besilato de amlodipina	5 mg
(3)	Lactosa	30 mg
(4)	Almidón de maíz	150 mg
(5)	Celulosa microcristalina	30 mg
(6)	Estearato de magnesio	5 mg
<hr/>		
1 comprimido		230 mg

Se mezclan y se granulan (1), (2), (3), (4) y 2/3 de (5). A ello se le añade el resto de (5) y (6), y la mezcla se conforma por compresión para dar comprimidos.

4. Cápsula

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 5	10 mg
(2)	Besilato de amlodipina	5 mg
(5)	Lactosa	64,5 mg
(4)	Anhídrido silícico ligero	0,2 mg
(5)	Estearato de magnesio	0,3 mg
1 cápsula		80 mg
Se mezclaron (1), (2), (3), (4) y (5) en seco y se llenó una cápsula de HPMC (Nº 3).		

5. Comprimido

5

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	10 mg
(2)	Hidroclorotiazida	12,5 mg
(3)	Lactosa	22,5 mg
(4)	Almidón de maíz	150 mg
(5)	Celulosa microcristalina	30 mg
(6)	Estearato de magnesio	5 mg
1 comprimido		230 mg
Se mezclan y se granulan (1), (2), (3), (4) y 2/3 de (5). A ello se le añade el resto de (5) y (6), y la mezcla se conforma por compresión para dar comprimidos.		

6. Cápsula

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 5	10 mg
(2)	Hidroclorotiazida	12,5 mg
(5)	Lactosa	57 mg
(4)	Anhídrido silícico ligero	0,2 mg
(5)	Estearato de magnesio	0,3 mg
1 cápsula		80 mg
Se mezclaron (1), (2), (3), (4) y (5) en seco y se llenó una cápsula de HPMC (Nº 3).		

10 **Ejemplo experimental 1**

Efectos inhibidores de los compuestos de la fórmula (I) contra la respuesta de la presión inducida por la angiotensina II en las ratas.

Se anestesiaron ratas machos Sprague-Dawley (9-11 semanas de edad, CLEA Japan, Inc.) con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) y se aislaron la vena y la arteria femoral y se canalizaron con tubos de polietileno rellenos con solución salina que contenía heparina (200 U/ml). Los catéteres se insertaron subcutáneamente en un punto en la parte trasera del cuello y se fijaron. Después de un periodo de recuperación, la rata fue sometida al experimento. Se conectó el catéter arterial a un transductor de presión acoplado a un amplificador de vigilancia de la presión sanguínea (2238, NEC San-ei Instruments) y se registró la presión en un registrador (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments). Después de estabilizar las respuestas en la presión inducidas por la angiotensina II (AII, 100 ng/Kg, i.v.), se administró un compuesto de prueba en una dosis que correspondía a una cantidad equimolar del compuesto A (ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico). Se administró AII 24 más tarde y se midió el aumento de la presión sanguínea, basándose en lo cual se calculó la velocidad de inhibición a partir del valor anterior a la administración. Todos los compuestos se pusieron en suspensión en metilcelulosa al 0,5% y se administró oralmente en un volumen de 2 ml/kg.

Los resultados se muestran en promedio \pm SEM (Tabla 1). Se analizó el significado entre el grupo administrado con el compuesto obtenido en el Ejemplo 5 y los otros grupos, usando la prueba *t* de Student (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

15

Tabla 1

	24 horas después de la administración
Ejemplo 5 [0,13 mg/kg, p.o. (n = 5)]	32,7 \pm 4,6
Compuesto B [0,10 mg/kg, p.o. (n = 3)]	0,8 \pm 4,9**
Compuesto C [0,14 mg/kg, p.o. (n = 5)]	9,3 \pm 8,6*
Compuesto D [0,12 mg/kg, p.o. (n = 4)]	10,9 \pm 5,6*
Compuesto B: 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo	
Compuesto C: 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexil-oxicarbonilo)etilo	
Compuesto D: 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de acetoximetilo	

Como resulta claro a partir de los resultados, el compuesto (I) muestra una duración significativamente larga y una potente acción farmacológica mediante administración oral, si se compara con los ésteres descritos en el documento JP-A-5-271228.

20 Ejemplo experimental 2

Efectos inhibidores de los compuestos de la fórmula (I) contra la respuesta en la presión inducida por la angiotensina II en los perros.

Para el experimento, se usaron perros machos de raza *beagle* (peso corporal 12,0 – 14,7 kg, KITAYAMA LABES, CO., LTD.). Se anestesiaron con pentobarbital sódico (50 mg/kg i.p.), y se insertó un tubo traqueal para la gestión de la ventilación. Se afeitó la región femoral y la parte posterior del cuello, y se aplicó un desinfectante (solución de yodo, MEIJI SEIKA KAISHA, LYD.). El perro fue sujetado en la posición dorsal y se hizo una incisión en la región femoral derecha. Se insertó un catéter con espejo (5F, MILLER INDUSTRIES) y se colocó en la arteria femoral y un tubo de poliuretano en la vena femoral. Se hizo pasar subcutáneamente el catéter y el tubo y se sujetó en la región posterior. Después de eso, se suturó la región en la que se había hecho la incisión y se administró intramuscularmente penicilina G potásica (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., 40000 unidades) para prevenir infecciones. Empezando a contar a partir del día siguiente, se administró penicilina G potásica (40000 unidades), una vez al día, y durante 3 días. Después de 3 días de recuperación, el perro fue sometido al experimento.

Durante el experimento, se situó al perro en una pequeña jaula metabólica. Para las medidas, se conectó el catéter con espejo insertado en la arteria femoral en una unidad transductora (MILLER INDUSTRIES), y se registró la presión sanguínea sistémica (presión sanguínea media) en un registrador (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) mediante un amplificador DC (N4777, NEC San-ei Instruments) y un amplificador de vigilancia de la presión sanguínea (N4441, NEC San-ei Instruments). Se sujeto el tubo de poliuretano insertado en la vena femoral fuera de la jaula y se usó para la administración de AII (PEPTIDE INSTITUTE, INC.). El experimento se llevó a cabo en ayunas y se administró AII (100 ng/kg, i.v.) 3 ó 4 veces antes de la administración de un compuesto de prueba para confirmar la estabilización de la respuesta vasopresora. Se puso en suspensión una dosis del compuesto de prueba correspondiente a una cantidad equimolar del compuesto A en metilcelulosa al 0,5% y se administró oralmente en un volumen

40

de 2 ml/kg. Después de la administración del fármaco, se administró AII en cada momento de la medida y se midió el aumento de la presión sanguínea, basándose en lo cual se calculó la velocidad de inhibición a partir del valor anterior a la administración.

5 Los resultados se muestran en promedio \pm SEM (Tabla 2). Se analizó el significado entre el grupo administrado con el compuesto obtenido en el Ejemplo 5 y el grupo al que se le ha administrado el compuesto A, usando la prueba *t* de Student con la corrección de Bonferroni (**: $p > 0,01$, *: $p > 0,05$).

Tabla 2

	10 horas después de la administración	24 horas después de la administración
Compuesto A [1 mg/kg, p.o.(n = 6)]	27,0 \pm 3,2	19,6 \pm 3,7
Ejemplo 2 [1,25 mg/kg, p.o. (n = 6)]	35,9 \pm 4,8	28,6 \pm 4,7
Ejemplo 5 [1,33 mg/kg, p.o. (n = 5)]	55,6 \pm 3,4**	40,3 \pm 5,1*

10 Como resulta claro a partir de los resultados, el compuesto (I) muestra una larga duración y una potente acción farmacológica mediante administración oral.

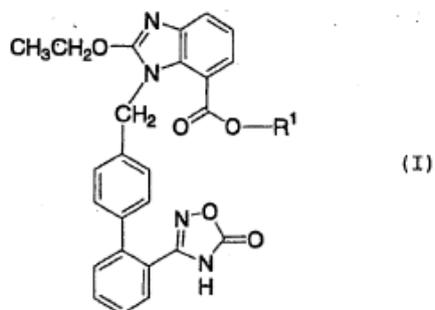
Aplicabilidad industrial

El compuesto (I) es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio, como por ejemplo la hipertensión, y enfermedades metabólicas, como por ejemplo la diabetes.

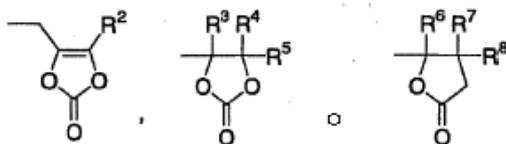
15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):

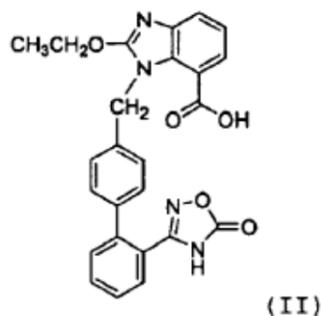


en la que R¹ es un grupo representado por la fórmula:

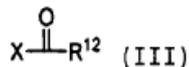


5 en las que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆, o una sal suya, que comprende el paso:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



10 o una sal suya, con un agente acilante (III):

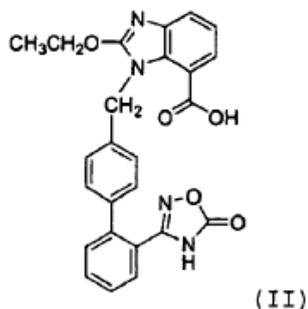


en el que X es un átomo de halógeno, y R¹² es un alquilo, un alcoxilo o un fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ o grupo nitro, en presencia de una base para dar un anhídrido ácido mixto, y hacer reaccionar el anhídrido ácido mixto con un alcohol (IV):

15 HO-R¹ (IV)

en el que R¹ se definió anteriormente, en presencia de una base para permitir la esterificación,

(2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

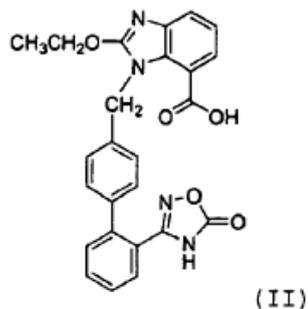


o una sal suya, con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de un catalizador para dar un cloruro de ácido, y hacer reaccionar el cloruro de ácido con un alcohol (IV):



5 en el que R^1 se definió anteriormente, en presencia de una base para permitir la esterificación,

(3) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



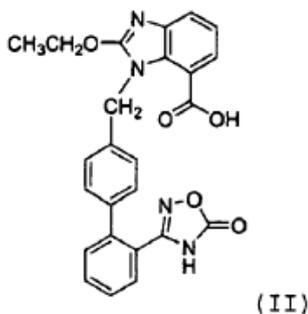
o una sal suya, con un agente alquilante (V):



10 en la que X' es un átomo de halógeno y R^1 es como se definió anteriormente, según sea necesario, en presencia de una base para permitir la esterificación,

o

(4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

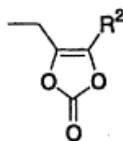


15 o una sal suya, con un alcohol (IV):



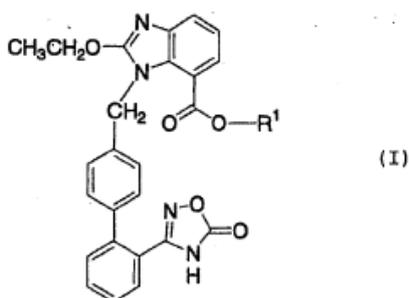
en el que R^1 se definió anteriormente, en presencia de una base para permitir la esterificación.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo representado por la fórmula:

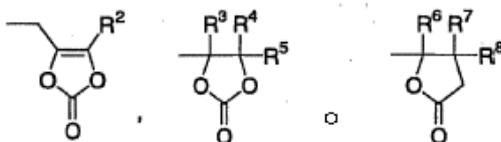


en el que R² es como se definió en la reivindicación 1.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto es la sal de potasio del 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 5
4. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I):

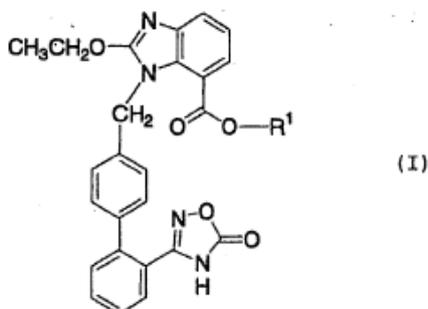


en la que R¹ es un grupo representado por la fórmula:

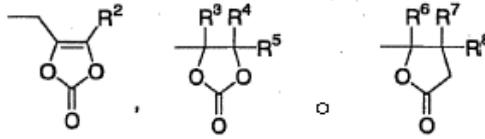


- 10 en las que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆, o una sal suya,
- 15 junto con un agente diurético, en el que el agente diurético se selecciona de teobromina y salicilato de sodio, teobromina y salicilato de calcio, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutiazida, politiazida 5, metilclotiazida, espironolactona, triamtereno, acetazolamida, clortalidona, mefrusida, indapamida, azosamida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida.

5. Un medicamento según la reivindicación 4, en el que el agente diurético es clortalidona.
6. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I):



en la que R¹ es un grupo representado por la fórmula:



en las que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆, o una sal suya,

5 junto con un antagonistas del calcio, en la que el antagonista del calcio se selecciona de manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina y nicardipina.

7. Un medicamento según la reivindicación 6, en el que el antagonista del calcio es amlodipina.

8. Un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el compuesto de fórmula (I) es 2-etoxi-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

10 9. Un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el compuesto de fórmula (I) es la sal de potasio del 2-etoxi-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il}metil}-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.