



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118678955 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202280087486.X

桑原宏一郎

(22) 申请日 2022.12.16

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

(30) 优先权数据

专利代理师 龙淳 吕秀平

2022-001547 2022.01.07 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2024.07.03

A61K 31/4439 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/4418 (2006.01)

PCT/JP2022/046460 2022.12.16

A61K 31/454 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/4545 (2006.01)

W02023/132208 JA 2023.07.13

A61K 31/495 (2006.01)

(71) 申请人 国立大学法人大阪大学
地址 日本

A61K 31/496 (2006.01)

申请人 国立大学法人京都大学
国立大学法人信州大学

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

(72) 发明人 永田龙 中川靖章 森泰生

权利要求书5页 说明书39页 附图1页

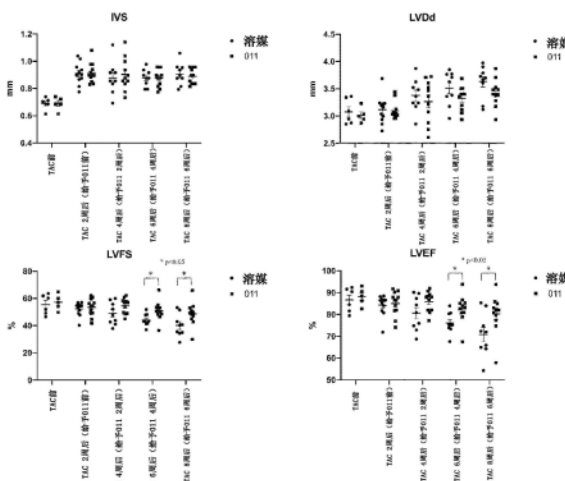
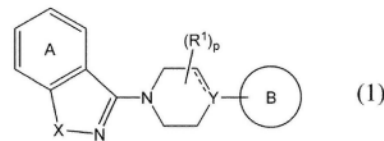
(54) 发明名称

心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物

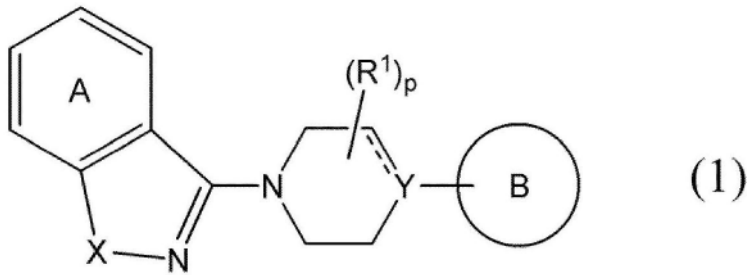
(57) 摘要

本发明所解决的技术问题在于:提供一种心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物。本发明涉及含有通式(1)所示的化合物、其盐或其前药的心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物等。通式(1)中,A为可以被取代的苯环。B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。X为氧原子或硫原子。Y为氮原子或碳原子。R¹彼此独立地为低级烷基,或者2个R¹可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个R¹可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。p为0、1或2。或者(R¹)_p为氧代基。在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键。

CN 118678955 A



1. 一种心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物,其特征在於,含有通式(1)所示的化合物、其盐或其前药,



式中,

A为可以被取代的苯环,

B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基,

X为氧原子或硫原子,

Y为氮原子或碳原子,

在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键,

R^1 彼此独立地为低级烷基,或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环,

p为0、1或2,

或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。

2. 如权利要求1所述的医药组合物,其特征在於,

在通式(1)中,B为可以被取代的单环的芳基或者可以被取代的单环或双环的含氮杂芳基。

3. 如权利要求1或2所述的医药组合物,其特征在於,

在通式(1)中,A为可以被选自下列A-1) ~ A-16) 中的至少1种基团取代的苯环,

A-1) 卤素、

A-2) 羟基、

A-3) 硝基、

A-4) 氰基、

A-5) 羧基、

A-6) 可以被取代的氨基、

A-7) 可以被取代的环状氨基、

A-8) 可以被取代的低级烷基、

A-9) 可以被取代的低级烷氧基、

A-10) 低级烷氧基羰基、

A-11) 低级烷基磺酰基、

A-12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、

A-13) 可以被取代的环状氨基羰基、

A-14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、

A-15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、

A-16) 四唑基。

4. 如权利要求1~3中任一项所述的医药组合物,其特征在于,
在通式(1)中,B为单环的芳基或者单环或双环的杂芳基,单环的芳基可以被选自下列B-1)~B-16)中的至少1种基团取代,单环或双环的杂芳基可以被选自下列B-1)~B-17)中的至少1种基团取代,

- B-1) 卤素、
- B-2) 羟基、
- B-3) 硝基、
- B-4) 氰基、
- B-5) 羧基、
- B-6) 可以被取代的氨基、
- B-7) 可以被取代的环状氨基、
- B-8) 可以被取代的低级烷基、
- B-9) 可以被取代的低级烷氧基、
- B-10) 低级烷氧基羰基、
- B-11) 低级烷基磺酰基、
- B-12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
- B-13) 可以被取代的环状氨基羰基、
- B-14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、
- B-15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、
- B-16) 四唑基、
- B-17) 氧代基。

5. 如权利要求1~4中任一项所述的医药组合物,其特征在于,
在通式(1)中,苯并异噻唑或苯并异噻唑骨架的4位被取代。

6. 如权利要求1~3中任一项所述的医药组合物,其特征在于,
在通式(1)中,B为被取代的吡啶基或被取代的苯基,与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的至少邻位的碳原子被取代。

7. 如权利要求1~4中任一项所述的医药组合物,其特征在于,
在通式(1)中,

A为可以被选自卤素、低级烷氧基和可以被卤素取代的低级烷基中的至少1种基团取代的苯环,

B为吡啶基或苯基,可以分别被选自下列B-1)、B-5)、B-8)、B-10)、B-12)和B-13)中的至少1种基团取代,

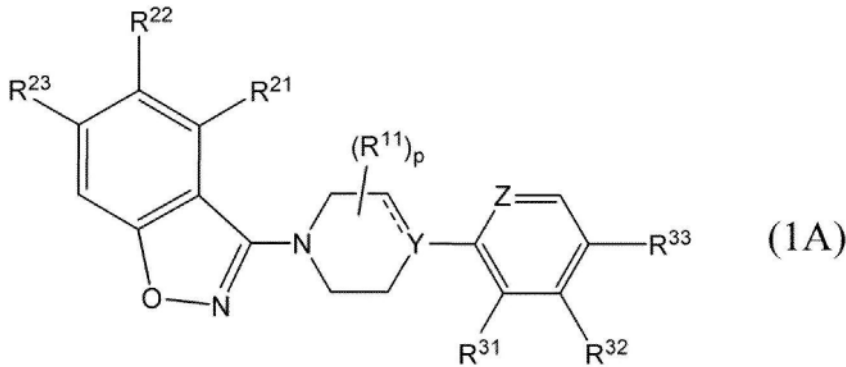
- B-1) 卤素、
- B-5) 羧基、
- B-8) 可以被取代的低级烷基、
- B-10) 低级烷氧基羰基、

B-12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、B-13) 可以被取代的环状氨基羰基,

R¹彼此独立地为C₁~C₃烷基,或者2个R¹彼此键合,为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基,

或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。

8. 如权利要求1~4和7中任一项所述的医药组合物,其特征在于,通式(1)所示的化合物为通式(1A)所示的化合物,



式中,

Z为氮原子或CH,

Y为氮原子或碳原子,

在 $\text{---}Y$ 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键,

R^{11} 彼此独立地为甲基或乙基,或者2个 R^{11} 可以彼此键合,利用亚甲基、二亚甲基或三亚甲基形成桥连结构,

p为0、1或2,

或者 $(R^{11})_p$ 为氧代基,

R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为氢原子、卤素、氨基甲酰基或三氟甲基,

R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地为氢原子、卤素、被卤素取代的低级烷基、甲基、羧基、低级烷氧基羰基、单甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。

9. 如权利要求8所述的组合物,其特征在于,

在通式(1A)中,

R^{21} 为氯原子或三氟甲基,

R^{22} 和 R^{23} 为氢原子,

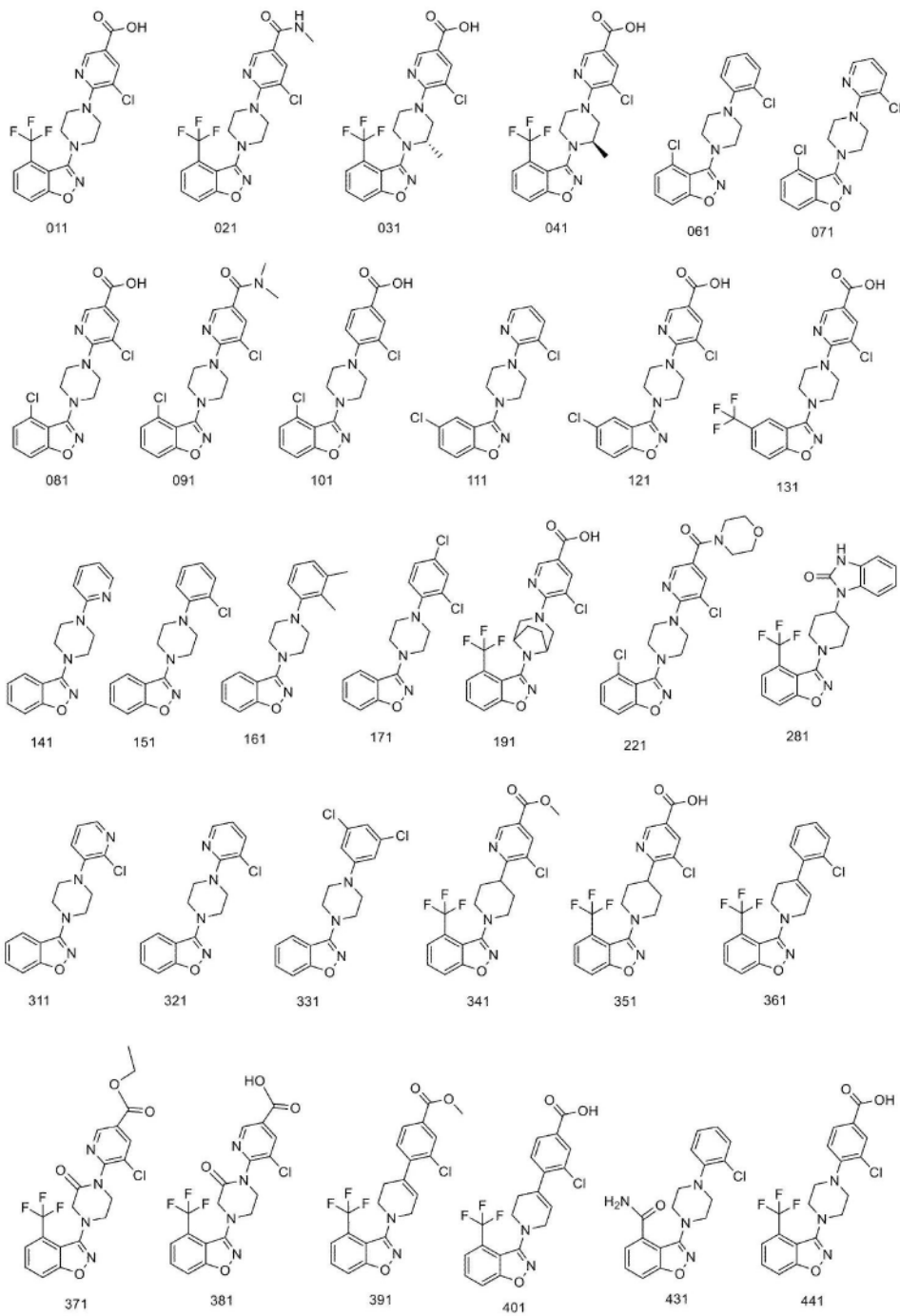
R^{31} 为氯原子,

R^{32} 为氢原子,

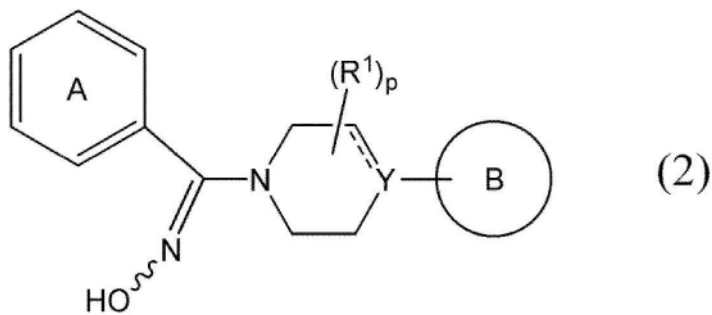
R^{33} 为氢原子、羧基或低级烷氧基羰基。

10. 如权利要求1~4中任一项所述的医药组合物,其特征在于,

化合物为以下结构所示的化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物221、化合物281、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物431或化合物441,



11. 一种心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物,其特征在於,含有通式(2)所示的化合物、其盐或其前药,



式中，
A为可以被取代的苯环，
B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基，
Y为氮原子或碳原子，
在 ---Y 中， --- 在Y为碳原子时为单键或双键，在Y为氮原子时为单键，
 R^1 彼此独立地为低级烷基，或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构，或者2个 R^1
可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环，
p为0、1或2，
或者 $(\text{R}^1)_p$ 为氧代基。
12. 如权利要求1~11中任一项所述的医药组合物，其特征在于，
其为口服给药用的医药组合物。

心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物等。

背景技术

[0002] 心力衰竭、特别是充血性心力衰竭 (CHF) 在发达国家是主要的死亡原因。作为成为充血性心力衰竭的基础的因素,可以列举高血压、缺血性心脏病、暴露于蒽环类抗生素等心脏毒性化合物、接受放射线、身体外伤、以及与心力衰竭的风险增加相关的遗传性缺陷。因此,CHF通常由因高血压症引起的心脏的工作负荷增加、因慢性缺血对心肌造成的损伤、心肌梗塞、病毒性疾病、化学毒性、放射线和硬皮病等其他疾病引发。这些状态导致心脏的泵血功能逐渐下降。在其初期,高血压或由收缩性组织减少而引起的工作负荷增加引发代偿性心肌细胞肥大和左心室壁肥厚,由此来增强收缩性,从而维持心功能。但是,随着时间,左心室腔膨胀,收缩期泵血功能降低,心肌细胞发生凋亡,心肌功能逐步下降。

[0003] 现有技术文献

[0004] 非专利文献

[0005] 非专利文献1:Journal of Molecular and Cellular Cardiology Volume 97, August 2016,Pages 245-262

发明内容

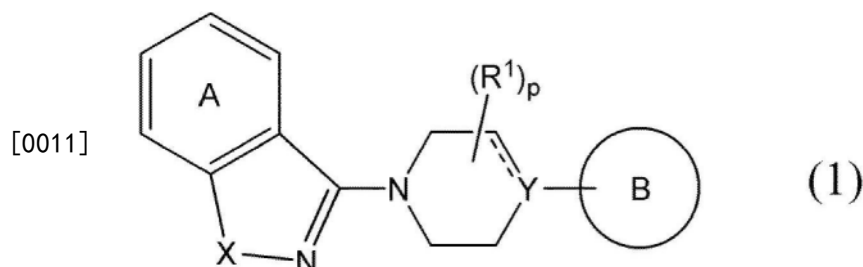
[0006] 发明所要解决的技术问题

[0007] 本发明所要解决的技术问题在于提供一种对于心力衰竭的预防和/或治疗等有用的医药组合物。

[0008] 用于解决技术问题的技术手段

[0009] 为了解决上述技术问题,本发明的发明人进行了深入研究,结果发现通式(1)所示的化合物、通式(2)所示的化合物、其盐或它们的前药能够减轻心力衰竭、能够抑制心功能下降和/或改善心功能等,从而完成了本发明。代表性的本发明如下所示。

[0010] 项1.一种心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物,其含有通式(1)所示的化合物、其盐或其前药。



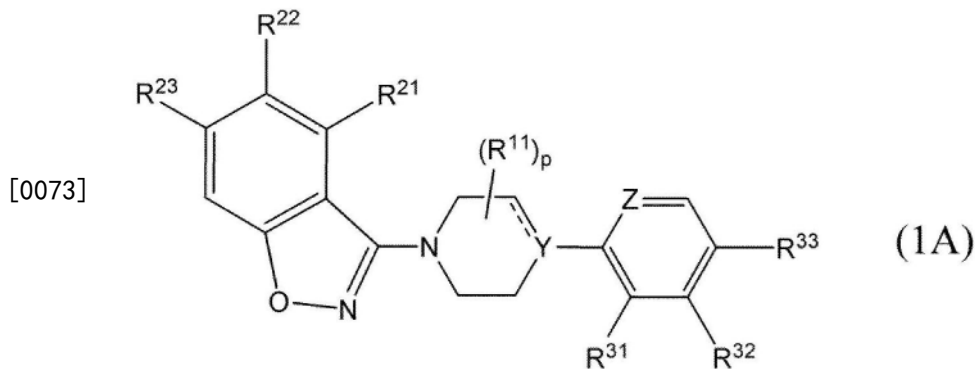
[0012] [式中,

[0013] A为可以被取代的苯环。

[0014] B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。

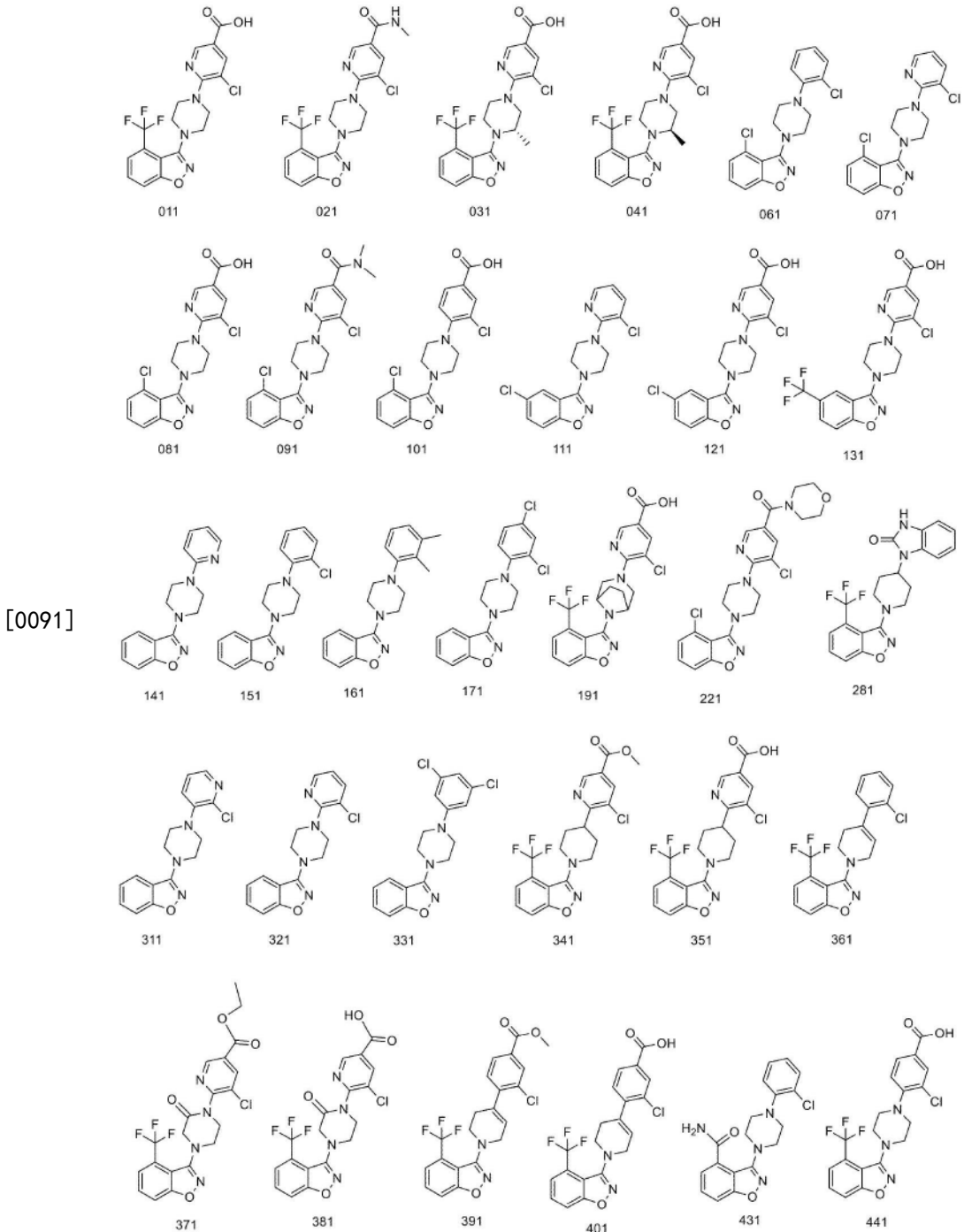
- [0015] X为氧原子或硫原子。
- [0016] Y为氮原子或碳原子。
- [0017] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键, 在Y为氮原子时为单键。
- [0018] R^1 彼此独立地为低级烷基, 或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构, 或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。
- [0019] p为0、1或2。
- [0020] 或者(R^1)_p为氧代基。]
- [0021] 项2. 如项1所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, B为可以被取代的单环的芳基或者可以被取代的单环或双环的含氮杂芳基。
- [0022] 项3. 如项1或2所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, A为可以被选自下列A—1)~A—16)中的至少1种基团取代的苯环。
- [0023] A—1) 卤素、
- [0024] A—2) 羟基、
- [0025] A—3) 硝基、
- [0026] A—4) 氰基、
- [0027] A—5) 羧基、
- [0028] A—6) 可以被取代的氨基、
- [0029] A—7) 可以被取代的环状氨基、
- [0030] A—8) 可以被取代的低级烷基、
- [0031] A—9) 可以被取代的低级烷氧基、
- [0032] A—10) 低级烷氧基羰基、
- [0033] A—11) 低级烷基磺酰基、
- [0034] A—12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
- [0035] A—13) 可以被取代的环状氨基羰基、
- [0036] A—14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、
- [0037] A—15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、
- [0038] A—16) 四唑基。
- [0039] 项4. 如项1~3中任一项所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, B为单环的芳基或者单环或双环的杂芳基, 单环的芳基可以被选自下列B—1)~B—16)中的至少1种基团取代, 单环或双环的杂芳基可以被选自下列B—1)~B—17)中的至少1种基团取代。
- [0040] B—1) 卤素、
- [0041] B—2) 羟基、
- [0042] B—3) 硝基、
- [0043] B—4) 氰基、
- [0044] B—5) 羧基、
- [0045] B—6) 可以被取代的氨基、
- [0046] B—7) 可以被取代的环状氨基、
- [0047] B—8) 可以被取代的低级烷基、
- [0048] B—9) 可以被取代的低级烷氧基、

- [0049] B—10) 低级烷氧基羰基、
- [0050] B—11) 低级烷基磺酰基、
- [0051] B—12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
- [0052] B—13) 可以被取代的环状氨基羰基、
- [0053] B—14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、
- [0054] B—15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、
- [0055] B—16) 四唑基、
- [0056] B—17) 氧代基。
- [0057] 项5. 如项1~4中任一项所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, 苯并异噻唑或苯并异噻唑骨架的4位被取代。
- [0058] 项6. 如项1~3中任一项所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, B为被取代的吡啶基或被取代的苯基, 与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的至少邻位的碳原子被取代。
- [0059] 项7. 如项1~4中任一项所述的医药组合物, 其中,
- [0060] 在通式(1)中,
- [0061] A为可以被选自卤素、低级烷氧基和可以被卤素取代的低级烷基中的至少1种基团取代的苯环,
- [0062] B为吡啶基或苯基, 可以分别被选自下列B—1)、B—5)、B—8)、B—10)、B—12)和B—13)中的至少1种基团取代,
- [0063] B—1) 卤素、
- [0064] B—5) 羧基、
- [0065] B—8) 可以被取代的低级烷基、
- [0066] B—10) 低级烷氧基羰基、
- [0067] B—12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
- [0068] B—13) 可以被取代的环状氨基羰基、
- [0069] R^1 彼此独立地为C1~C3烷基, 或者2个 R^1 彼此键合, 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基,
- [0070] 或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。
- [0071] 项8. 如项1~4和7中任一项所述的医药组合物, 其中,
- [0072] 通式(1)所示的化合物为通式(1A)所示的化合物。

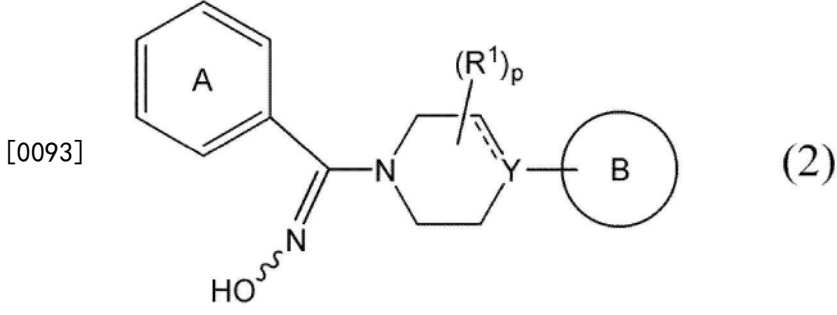


- [0074] [式中,
- [0075] Z为氮原子或CH。

- [0076] Y为氮原子或碳原子。
- [0077] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键, 在Y为氮原子时为单键。
- [0078] R^{11} 彼此独立地为甲基或乙基, 或者2个 R^{11} 可以彼此键合, 利用亚甲基、二亚甲基或三亚甲基形成桥连结构。
- [0079] p为0、1或2。
- [0080] 或者 $(\text{R}^{11})_p$ 为氧代基。
- [0081] R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为氢原子、卤素、氨基甲酰基或三氟甲基。
- [0082] R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地为氢原子、卤素、被卤素取代的低级烷基、甲基、羧基、低级烷氧基羰基、单甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。]
- [0083] 项9. 如项8所述的组合物, 其中,
- [0084] 在通式(1A)中,
- [0085] R^{21} 为氯原子或三氟甲基,
- [0086] R^{22} 和 R^{23} 为氢原子,
- [0087] R^{31} 为氯原子,
- [0088] R^{32} 为氢原子,
- [0089] R^{33} 为氢原子、羧基或低级烷氧基羰基。
- [0090] 项10. 如项1~4中任一项所述的医药组合物, 其中, 化合物为以下结构所示的化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物221、化合物281、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物431或化合物441。



[0092] 项11.一种心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物,其含有通式(2)所示的化合物、其盐或其前药。



[0094] [式中,

[0095] A为可以被取代的苯环。

[0096] B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。

[0097] Y为氮原子或碳原子。

[0098] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键。

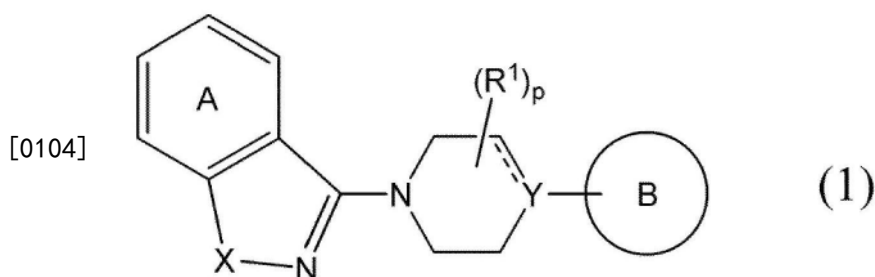
[0099] R^1 彼此独立地为低级烷基,或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。

[0100] p为0、1或2。

[0101] 或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。]

[0102] 项12.如项1~11中任一项所述的医药组合物,其为口服给药用的医药组合物。

[0103] 项13.一种心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物,其含有通式(1)所示的化合物、其盐或其前药。



[0105] [式中,

[0106] A为可以被取代的苯环。

[0107] B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。

[0108] X为氧原子或硫原子。

[0109] Y为氮原子或碳原子。

[0110] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键。

[0111] R^1 彼此独立地为低级烷基,或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。

[0112] p为0、1或2。

[0113] 或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。]

[0114] 项14.如项13所述的医药组合物,其中,在通式(1)中,B为可以被取代的单环的芳基或者可以被取代的单环或双环的含氮杂芳基。

[0115] 项15.如项13或14所述的医药组合物,其中,在通式(1)中,A为可以被选自下列A-1)~A-16)中的至少1种基团取代的苯环。

[0116] A-1) 卤素、

[0117] A-2) 羟基、

[0118] A-3) 硝基、

[0119] A-4) 氰基、

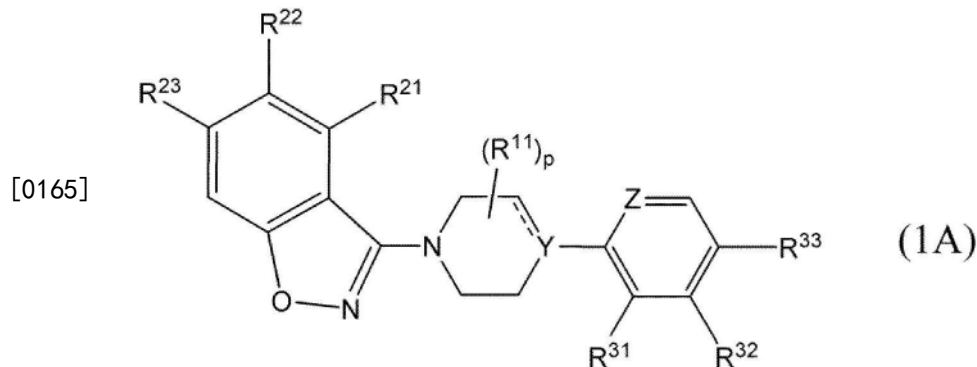
[0120] A-5) 羧基、

[0121] A-6) 可以被取代的氨基、

[0122] A-7) 可以被取代的环状氨基、

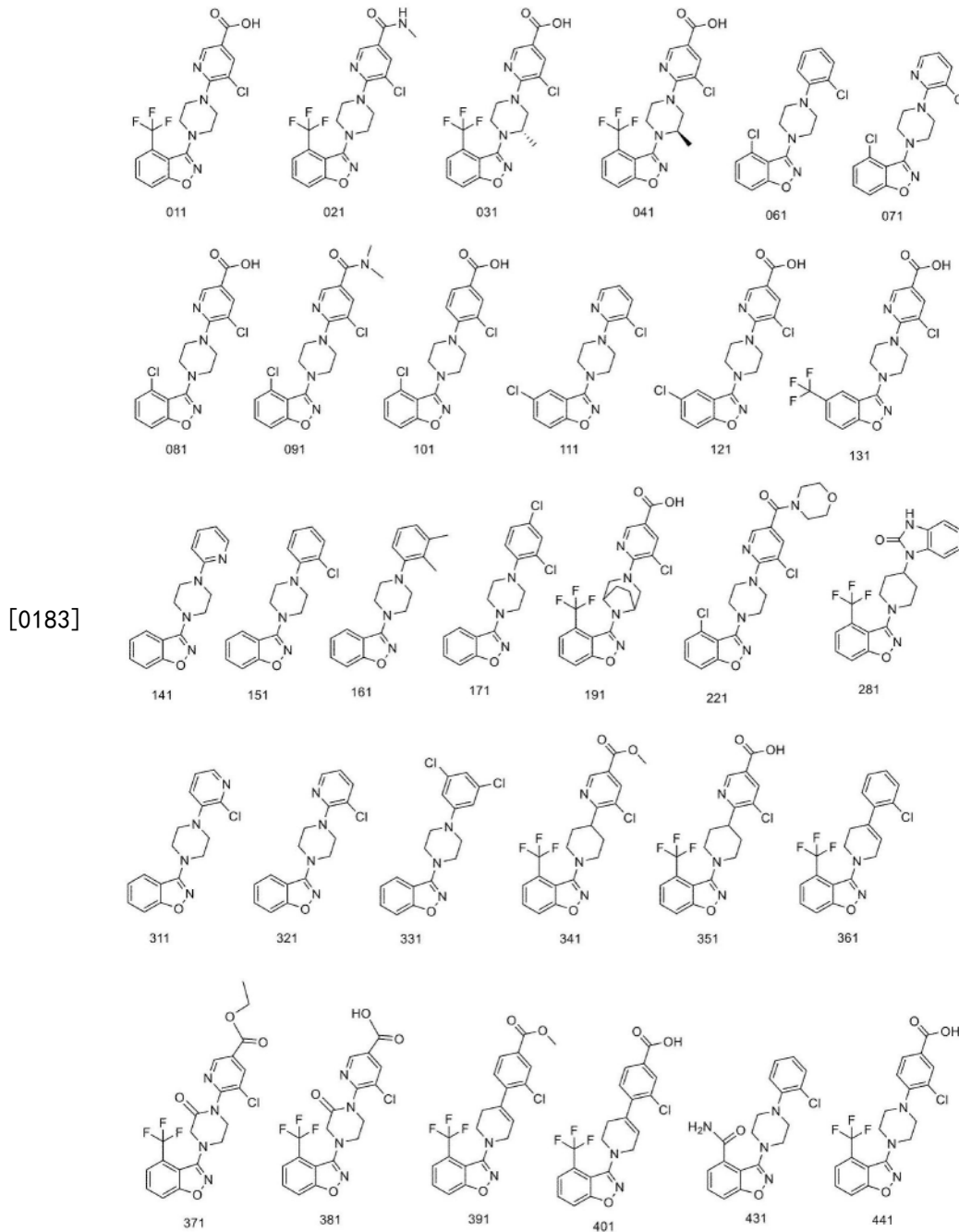
- [0123] A—8) 可以被取代的低级烷基、
- [0124] A—9) 可以被取代的低级烷氧基、
- [0125] A—10) 低级烷氧基羰基、
- [0126] A—11) 低级烷基磺酰基、
- [0127] A—12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
- [0128] A—13) 可以被取代的环状氨基羰基、
- [0129] A—14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、
- [0130] A—15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、
- [0131] A—16) 四唑基。
- [0132] 项16. 如项13~15中任一项所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, B为单环的芳基或者单环或双环的杂芳基, 单环的芳基可以被选自下列B—1)~B—16)中的至少1种基团取代, 单环或双环的杂芳基可以被选自下列B—1)~B—17)中的至少1种基团取代。
- [0133] B—1) 卤素、
- [0134] B—2) 羟基、
- [0135] B—3) 硝基、
- [0136] B—4) 氰基、
- [0137] B—5) 羧基、
- [0138] B—6) 可以被取代的氨基、
- [0139] B—7) 可以被取代的环状氨基、
- [0140] B—8) 可以被取代的低级烷基、
- [0141] B—9) 可以被取代的低级烷氧基、
- [0142] B—10) 低级烷氧基羰基、
- [0143] B—11) 低级烷基磺酰基、
- [0144] B—12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
- [0145] B—13) 可以被取代的环状氨基羰基、
- [0146] B—14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、
- [0147] B—15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、
- [0148] B—16) 四唑基、
- [0149] B—17) 氧代基。
- [0150] 项17. 如项13~16中任一项所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, 苯并异噻唑或苯并异噻唑骨架的4位被取代。
- [0151] 项18. 如项13~15中任一项所述的医药组合物, 其中, 在通式(1)中, B为被取代的吡啶基或被取代的苯基, 与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的至少邻位的碳原子被取代。
- [0152] 项19. 如项13~16中任一项所述的医药组合物, 其中,
- [0153] 在通式(1)中,
- [0154] A为可以被选自卤素、低级烷氧基和可以被卤素取代的低级烷基中的至少1种基团取代的苯环,
- [0155] B为吡啶基或苯基, 可以分别被选自下列B—1)、B—5)、B—8)、B—10)、B—12)和B—13)中的至少1种基团取代,

- [0156] B-1) 卤素、
 [0157] B-5) 羧基、
 [0158] B-8) 可以被取代的低级烷基、
 [0159] B-10) 低级烷氧基羰基、
 [0160] B-12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、
 [0161] B-13) 可以被取代的环状氨基羰基、
 [0162] R^1 彼此独立地为C1 ~ C3烷基, 或者2个 R^1 彼此键合, 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基,
 [0163] 或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。
 [0164] 项20. 如项13 ~ 16和19中任一项所述的医药组合物, 其中, 通式(1)所示的化合物为通式(1A)所示的化合物。

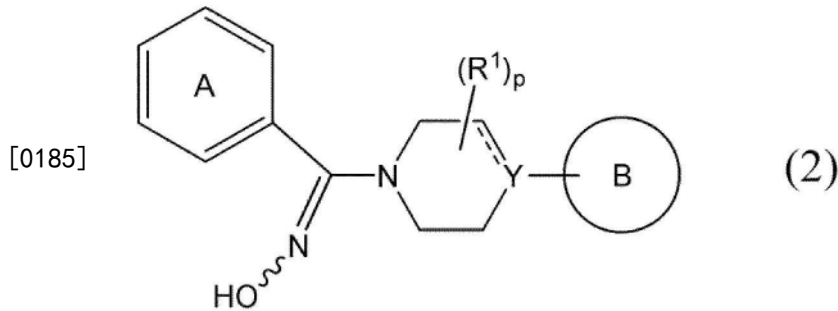


- [0166] [式中,
 [0167] Z为氮原子或CH。
 [0168] Y为氮原子或碳原子。
 [0169] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键, 在Y为氮原子时为单键。
 [0170] R^{11} 彼此独立地为甲基或乙基, 或者2个 R^{11} 可以彼此键合, 利用亚甲基、二亚甲基或三亚甲基形成桥连结构。
 [0171] p为0、1或2。
 [0172] 或者 $(R^{11})_p$ 为氧代基。
 [0173] R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为氢原子、卤素、氨基甲酰基或三氟甲基。
 [0174] R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地为氢原子、卤素、被卤素取代的低级烷基、甲基、羧基、低级烷氧基羰基、单甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。]
 [0175] 项21. 如项20所述的组合物, 其中,
 [0176] 在通式(1A)中,
 [0177] R^{21} 为氯原子或三氟甲基,
 [0178] R^{22} 和 R^{23} 为氢原子,
 [0179] R^{31} 为氯原子,
 [0180] R^{32} 为氢原子,
 [0181] R^{33} 为氢原子、羧基或低级烷氧基羰基。
 [0182] 项22. 如项13 ~ 16中任一项所述的医药组合物, 其中, 化合物为以下结构所示的化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物

091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物221、化合物281、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物431或化合物441。



[0184] 项23.一种心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物,其含有通式(2)所示的化合物、其盐或其前药。



[0186] [式中,

[0187] A为可以被取代的苯环。

[0188] B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。

[0189] Y为氮原子或碳原子。

[0190] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键。

[0191] R^1 彼此独立地为低级烷基,或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。

[0192] p为0、1或2。

[0193] 或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。]

[0194] 项24.如项13~23中任一项所述的医药组合物,其为口服给药用的医药组合物。

[0195] 项25.如项13~24中任一项所述的医药组合物,其中,心功能的下降抑制和/或改善是心脏收缩功能的降低抑制和/或改善。

[0196] 项26.如项25所述的医药组合物,其中,心脏收缩功能的下降抑制和/或改善是抑制左心室射血分数降低、改善左心室射血分数、抑制左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening)降低和改善左心室短轴缩短率中的一项或两项以上。

[0197] 项27.如项1~26中任一项所述的医药组合物,其用于向经历了心脏肥大的对象或未经历心脏肥大的对象给药。

[0198] 项28.如项13~26中任一项所述的医药组合物,其中,上述心功能的下降抑制和/或改善用是经历了心脏肥大的对象或未经历心脏肥大的对象的心功能的下降抑制和/或改善用。

[0199] 发明效果

[0200] 通式(1)所示的化合物、通式(2)所示的化合物、其盐或者它们的前药具有预防和/或治疗心力衰竭的作用以及抑制心功能下降和/或改善心功能的作用。

附图说明

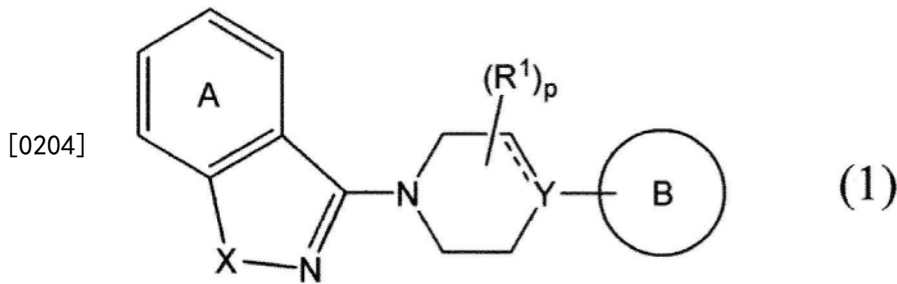
[0201] 图1表示试验例1中的溶媒(vehicle)组和化合物011组的超声心动图观察的结果(IVS、LVDD、LVFS和LVEF)。

具体实施方式

[0202] 本发明的一个实施方式是含有以下通式(1)所示的化合物、其盐或其前药的、心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物。另外,又一实施方式是含有以下通式(1)所示的化合物、其盐或其前药的减轻心力衰竭进程用组合物。此外,再一实施方式是含有以下通式(1)

所示的化合物、其盐或其前药的心功能的降低抑制和/或改善用医药组合物。

[0203] 通式(1)



[0205] [式中,

[0206] A为可以被取代的苯环。

[0207] B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。

[0208] X为氧原子或硫原子。

[0209] Y为氮原子或碳原子。

[0210] 在 -----Y 中, ----- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键。

[0211] R^1 彼此独立地为低级烷基,或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。

[0212] p为0、1或2。

[0213] 或者 $(R^1)_p$ 为氧代基。]

[0214] 在本发明中,作为“可以被取代的苯环”的取代基,例如可以列举卤素;羟基;硝基;氰基;羧基;可以被取代的氨基;可以被取代的环状氨基;可以被取代的低级烷基;可以被取代的低级烷氧基;低级烷氧基羰基;低级烷基磺酰基;可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基;可以被取代的环状氨基羰基;可以被低级烷基取代的氨基磺酰基;可以被取代的环状氨基磺酰基;四唑基等。取代基为单独1种或2种以上均可。

[0215] 在本发明中,作为“芳基”,例如可以列举单环或双环的芳基,具体可以列举苯基、萘基等。

[0216] 在本发明中,“可以被取代的芳基”中的芳基的定义如上。作为可以被取代的芳基的取代基,例如可以列举卤素;羟基;硝基;氰基;羧基;可以被取代的氨基;可以被取代的环状氨基;可以被取代的低级烷基;可以被取代的低级烷氧基;低级烷氧基羰基;低级烷基磺酰基;可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基;可以被取代的环状氨基羰基;可以被低级烷基取代的氨基磺酰基;可以被取代的环状氨基磺酰基;四唑基;氧代基等。取代基为单独1种或2种以上均可。

[0217] 在本发明中,“氧代基”是由“=O”表示的基团。

[0218] 在本发明中,作为“杂芳基”,例如可以列举单环或双环的含氮杂芳基,具体可以列举在环上包含1个以上(例如1~3个、1个或2个、1个)氮原子、还可以包含1个以上(例如1~3个、1个或2个、1个)作为其他杂原子的硫原子或氧原子的单环或双环的含氮杂芳基。作为具体的杂芳基,可以列举吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋咱基(furazanyl)、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、酞嗪基、蝶啶基、茶啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、

苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、异噁唑并[4,5-d]吡嗪基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基等。优选为单环的含氮杂芳基或苯并咪唑基。

[0219] 在本发明中，“可以被取代的杂芳基”中的杂芳基的定义如上。作为可以被取代的杂芳基的取代基，例如可以列举卤素；羟基；硝基；氰基；羧基；可以被取代的氨基；可以被取代的环状氨基；可以被取代的低级烷基；可以被取代的低级烷氧基；低级烷氧基羰基；低级烷基磺酰基；可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基；可以被取代的环状氨基羰基；可以被低级烷基取代的氨基磺酰基；可以被取代的环状氨基磺酰基；四唑基；氧代基等。取代基为单独1种或2种以上均可。

[0220] 在本发明中，作为“低级烷基”，例如可以列举直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷基，优选为C1~C6烷基、更优选为C1~C4烷基、特别优选为C1~C3烷基。具体而言，作为直链状或支链状的低级烷基，可以列举甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基等，作为包含环状结构的低级烷基，可以列举环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基、环己基乙基等。优选列举甲基、乙基、2-丙基、叔丁基、环丙基等。

[0221] 在本发明中，作为“卤素”，可以列举氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，优选列举氟原子、氯原子。

[0222] 在本发明中，“可以被取代的氨基”是指可以被取代的非环状氨基，作为其取代基，可以列举低级烷基（例如甲基、乙基、丙基等）、C1~C8酰基（例如乙酰基、丙酰基等）、芳基（例如苯基等）或杂芳基。取代基为单独1种或2种以上均可。作为优选的可以被取代的氨基，例如可以列举氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、环己基氨基、乙酰基氨基、苯甲酰基氨基、苯基氨基等。

[0223] 在本发明中，“环状氨基”例如是成环原子具有氮原子、还可以包含1个以上（例如1~3个、1个或2个、1个）氧原子的5~7元的环状氨基，例如可以列举吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等，优选列举吡咯烷基、吗啉基等。

[0224] 在本发明中，“可以被取代的环状氨基”中的环状氨基的定义如上。作为环状氨基的取代基，例如可以列举低级烷基、低级烷氧基、氨基、羟基、硝基、氰基、羧基、氧代基等。环状氨基可以被选自上述取代基中的至少1种基团取代。作为取代基的数量，例如可以列举0、1个、2个、3个，优选0、1个、2个。作为可以被取代的环状氨基，具体可以列举吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌啶基、吗啉基、2-吡咯烷酮基等，优选列举吡咯烷基、吗啉基等。

[0225] 在本发明中，“可以被取代的低级烷基”中的低级烷基的定义如上。作为低级烷基的取代基，例如可以列举：羟基；氨基；C1~C8烷基氨基（例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、叔丁基氨基等）；C1~C8烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、叔丁氧基等）；卤素（例如氟原子、氯原子、溴原子等）；卤代C1~C8烷氧基（例如三氟甲氧基等）；脂肪族杂环基（例如吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4-甲基-1-哌嗪基等）；芳基（例如苯基、1-萘基等）；杂芳基（例如吡啶基、噻吩基、呋喃基等）；羧基；C1~C8烷氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基、2-丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等）；可以被低级烷基取代的氨基甲酰基（例如氨基甲酰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基等）；环状氨基羰基（例如吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、吗啉基羰基等）等。作为优选的取代基，可以

列举甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲氧基、乙氧基、2-丙氧基、叔丁氧基、羰基、羟基、氟原子、氯原子、三氯甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、吗啉基羰基、苯基、吡啶基等。可以被取代的低级烷基可以被选自上述取代基中的至少1种基团取代,作为取代基的数量,例如可以列举0、1个、2个、3个,优选0、1个、2个。

[0226] 在本发明中,“被卤素取代的低级烷基”是指烷基的氢全部被卤素取代。被卤素取代的低级烷基中的卤素和低级烷基的定义如上。优选取代烷基的卤素为同种卤素。作为被卤素取代的低级烷基,优选三氯甲基或三氟甲基,更优选三氟甲基。

[0227] 在本发明中,作为“低级烷氧基”,例如可以列举直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷氧基,优选C1~C6烷氧基、更优选C1~C4烷氧基、特别优选C1~C3烷氧基。具体而言,作为直链状或支链状的烷氧基,可以列举甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基等。作为包含环状结构的烷氧基,可以列举环丙氧基、环丙基甲氧基、环丁氧基、环丁基甲氧基、环戊氧基、环戊基甲氧基、环己氧基、环己基甲氧基、环己基乙氧基等。优选列举甲氧基、乙氧基、2-丙氧基、叔丁氧基、环丙氧基等。

[0228] 在本发明中,“可以被取代的低级烷氧基”中的低级烷氧基的定义如上。作为低级烷氧基的取代基,例如可以列举:羟基;氨基;C1~C8烷基氨基(例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、叔丁基氨基等);C1~C8烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、叔丁氧基等);卤素(例如氟原子、氯原子、溴原子等);卤代C1~C8烷氧基(例如三氟甲氧基等);脂肪族杂环基(例如吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4-甲基-1-哌嗪基等);芳基(例如苯基、1-萘基等);杂芳基(例如吡啶基、噻吩基、呋喃基等);羧基;C1~C8烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基、2-丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等);可以被低级烷基取代的氨基甲酰基(例如氨基甲酰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基等);环状氨基羰基(例如吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、吗啉基羰基等)等。作为优选的取代基,可以列举甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲氧基、乙氧基、2-丙氧基、叔丁氧基羰基、羟基、氟原子、氯原子、三氟、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、羧基、甲氧基羰基、吗啉基羰基、苯基、吡啶基等。可以被取代的低级烷氧基可以被选自上述取代基中的至少1种基团取代,作为取代基的数量,例如可以列举0、1个、2个、3个,优选0、1个、2个。

[0229] 在本发明中,“低级烷氧基羰基”中的低级烷氧基的定义如上。低级烷氧基羰基是在羰基上键合有上述的低级烷氧基的基团。作为低级烷氧基羰基,例如可以列举直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷氧基羰基。具体而言,作为直链状或支链状的烷氧基羰基,可以列举甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基、2-丙氧基羰基、1-丁氧基羰基、2-丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等。作为包含环状结构的C1~C8烷氧基羰基,可以列举环丙氧基羰基、环丙基甲氧基羰基、环丁氧基羰基、环丁基甲氧基羰基、环戊氧基羰基、环戊基甲氧基羰基、环己氧基羰基、环己基甲氧基羰基、环己基乙氧基羰基等。作为优选的低级烷氧基羰基,可以列举甲氧基羰基、乙氧基羰基、2-丙氧基羰基、环丙氧基羰基等。

[0230] 在本发明中,“低级烷基磺酰基”中的低级烷基的定义如上。低级烷基磺酰基是在磺酰基上键合有上述的低级烷基的基团。作为低级烷基磺酰基,例如可以列举直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷基磺酰基等,具体而言,作为直链状或支链状的烷基磺酰基,

可以列举甲磺酰基、乙磺酰基、1-丙基磺酰基、2-丙基磺酰基、1-丁基磺酰基、2-丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等。作为包含环状结构的C1~C8烷基磺酰基,可以列举环丙基磺酰基、环丙基甲基磺酰基、环丁基磺酰基、环丁基甲基磺酰基、环戊基磺酰基、环戊基甲基磺酰基、环己基磺酰基、环己基甲基磺酰基、环己基乙基磺酰基等。优选列举甲磺酰基、乙磺酰基、2-丙基磺酰基、环丙基磺酰基等。

[0231] 在本发明中,在“可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基”中,低级烷基和低级烷基磺酰基的定义如上。可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基包括“可以被低级烷基取代的氨基甲酰基”和“可以被低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基”。

[0232] “可以被低级烷基取代的氨基甲酰基”是在氨基甲酰基上可以键合有1个或2个上述低级烷基的基团。在键合有2个低级烷基的情况下,该低级烷基可以相同也可以不同。作为可以被低级烷基取代的氨基甲酰基,例如可以列举氨基甲酰基、或者被直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷基取代的氨基羰基等。作为可以被低级烷基取代的氨基甲酰基,具体可以列举氨基甲酰基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、丙基氨基羰基、2-丙基氨基羰基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、乙基甲基氨基羰基、甲基丙基氨基羰基、二环己基氨基羰基等。

[0233] “可以被低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基”是在氨基甲酰基上可以键合有1个或2个上述低级烷基磺酰基的基团。在键合有2个低级烷基磺酰基的情况下,该低级烷基磺酰基可以相同也可以不同。作为可以被低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基,例如可以列举氨基甲酰基、或者被直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷基磺酰基取代的氨基羰基等。作为直链状或支链状的C1~C8烷基磺酰基氨基羰基,例如可以列举甲磺酰基氨基羰基、乙磺酰基氨基羰基、1-丙基磺酰基氨基羰基、2-丙基磺酰基氨基羰基、1-丁基磺酰基氨基羰基、2-丁基磺酰基氨基羰基、异丁基磺酰基氨基羰基、叔丁基磺酰基氨基羰基等。作为包含环状结构的C1~C8烷基磺酰基氨基羰基,例如可以列举环丙基磺酰基氨基羰基、环丙基甲基磺酰基氨基羰基、环丁基磺酰基氨基羰基、环丁基甲基磺酰基氨基羰基、环戊基磺酰基氨基羰基、环戊基甲基磺酰基氨基羰基、环己基磺酰基氨基羰基、环己基甲基磺酰基氨基羰基、环己基乙基磺酰基氨基羰基等。作为优选的可以被低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基,可以列举氨基甲酰基、甲磺酰基氨基羰基、乙磺酰基氨基羰基、2-丙基磺酰基氨基羰基、环丙基磺酰基氨基羰基等。

[0234] 在本发明中,“可以被取代的环状氨基羰基”中的可以被取代的环状氨基的定义如上。可以被取代的环状氨基羰基是在羰基上键合有上述的可以被取代的环状氨基的基团。作为可以被取代的环状氨基羰基,具体可以列举吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、哌嗪基羰基、4-甲基哌啶基、吗啉基羰基、2-吡咯烷酮基羰基等,优选列举吡咯烷基羰基、吗啉基羰基等。

[0235] 在本发明中,“可以被低级烷基取代的氨磺酰基”中的低级烷基的定义如上。可以被低级烷基取代的氨磺酰基是在氨磺酰基上可以键合有1个或2个上述低级烷基的基团。在键合有2个低级烷基时,该低级烷基可以相同也可以不同。作为可以被低级烷基取代的氨磺酰基,例如可以列举:氨磺酰基;被直链状、支链状或包含环状结构的C1~C8烷基取代的氨磺酰基等。具体可以列举氨磺酰基、甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、丙基氨基磺酰基、2-丙基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基、乙基甲基氨基磺酰基、甲基丙

基氨基磺酰基、二环己基氨基磺酰基等。

[0236] 在本发明中，“可以被取代的环状氨基磺酰基”中的可以被取代的环状氨基的定义如上。可以被取代的环状氨基磺酰基是在磺酰基上键合有上述的可以被取代的环状氨基的基团。作为可以被取代的环状氨基磺酰基，具体可以列举吡咯烷基磺酰基、哌啶基磺酰基、哌嗪基磺酰基、4-甲基哌啶基磺酰基、吗啉基磺酰基、4-哌啶酮基磺酰基等，优选列举吡咯烷基磺酰基、吗啉基磺酰基等。

[0237] 在本发明中，~~-----~~在Y为碳原子时为单键或双键，在Y为氮原子时为单键。

[0238] 在通式(1)所示的化合物中，A为可以被取代的苯环。A的取代基例如包含选自以下A-1)~A-16)中的至少1种，在存在多个取代基时，彼此可以相同也可以不同。

[0239] A-1) 卤素、

[0240] A-2) 羟基、

[0241] A-3) 硝基、

[0242] A-4) 氰基、

[0243] A-5) 羧基、

[0244] A-6) 可以被取代的氨基、

[0245] A-7) 可以被取代的环状氨基、

[0246] A-8) 可以被取代的低级烷基、

[0247] A-9) 可以被取代的低级烷氧基、

[0248] A-10) 低级烷氧基羰基、

[0249] A-11) 低级烷基磺酰基、

[0250] A-12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、

[0251] A-13) 可以被取代的环状氨基羰基、

[0252] A-14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、

[0253] A-15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、

[0254] A-16) 四唑基。

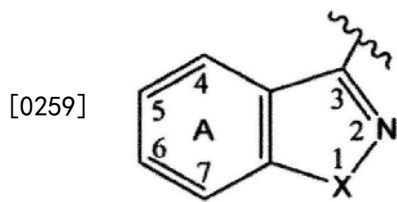
[0255] A中的取代基的数量例如为0~5个、0~4个、0~3个，优选0、1个或2个，更优选0或1个。在存在多个取代基时，彼此可以相同也可以不同。

[0256] 作为A的取代基的其他例，可以列举选自上述A-1和A-3~A-16)中的至少1种、选自从上述A-1和A-3~A-16)中除甲氧基外的基团中的至少1种等。

[0257] 优选的A的取代基为选自卤素；低级烷氧基；可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基；和可以被卤素取代的低级烷基中的至少1种，更优选的A的取代基为选自卤素；低级烷氧基；氨基甲酰基；和可以被卤素取代的低级烷基中的至少1种，进一步优选的A的取代基为选自卤素、甲氧基、乙氧基、氨基甲酰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基和三氟乙基中的至少1种，进一步优选为选自卤素、甲氧基、乙氧基、氨基甲酰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基和三氟乙基中的至少1种，特别优选为选自氯原子、氟原子和三氟甲基中的至少1种。

[0258] 在通式(1)所示的化合物中，A的取代基可以与苯并异噁唑或苯并异噻唑骨架的4位、5位、6位和7位的任意碳原子键合，优选与4位、5位和6位的碳原子的至少1个、更优选4位和/或5位的碳原子、特别优选4位的碳原子键合。其中，在本发明中，构成苯并异噁唑或苯并

异噻唑骨架的原子的位置序号如下。



[0260] [式中,A和X同上。]

[0261] 在通式(1)所示的化合物中,特别优选的A是在苯并异噻唑或苯并异噻唑骨架的4位的碳原子上键合有卤素、低级烷氧基或可以被卤素取代的低级烷基,并且5位、6位和7位的碳原子未被取代的苯环。

[0262] 在通式(1)所示的化合物中,B为可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基。可以被取代的芳基或可以被取代的杂芳基的定义如上。作为芳基,例如可以列举苯基或萘基,优选苯基。作为杂芳基,优选作为成环原子不含其他杂原子的单环的含氮杂芳基或苯并咪唑基。作为成环原子不含其他杂原子的单环的含氮杂芳基,优选作为成环杂原子包含1个氮原子的5元或6元的杂芳基,例如可以列举吡咯基、吡啶基,优选吡啶基,更优选2-吡啶基。作为苯并咪唑基,优选苯并咪唑-3-基。

[0263] 在B为单环的芳基的情况下,B可以被选自下列B-1)~B-16)中的至少1种基团取代。在B为单环或双环的杂芳基的情况下,B可以被选自下列B-1)~B-17)中的至少1种基团取代。

[0264] B-1) 卤素、

[0265] B-2) 羟基、

[0266] B-3) 硝基、

[0267] B-4) 氰基、

[0268] B-5) 羧基、

[0269] B-6) 可以被取代的氨基、

[0270] B-7) 可以被取代的环状氨基、

[0271] B-8) 可以被取代的低级烷基、

[0272] B-9) 可以被取代的低级烷氧基、

[0273] B-10) 低级烷氧基羰基、

[0274] B-11) 低级烷基磺酰基、

[0275] B-12) 可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基、

[0276] B-13) 可以被取代的环状氨基羰基、

[0277] B-14) 可以被低级烷基取代的氨磺酰基、

[0278] B-15) 可以被取代的环状氨基磺酰基、

[0279] B-16) 四唑基、

[0280] B-17) 氧代基。

[0281] B中的取代基的数量例如为0或至少1个、0~5个、0~4个,优选为0~3个,更优选为0、1个或2个。在存在多个取代基时,彼此可以相同也可以不同。

[0282] 作为B的取代基,优选列举选自卤素;羧基;可以被取代的低级烷基;低级烷氧基羰

基;可以被低级烷基或低级烷基磺酰基取代的氨基甲酰基;和可以被取代的环状氨基羰基中的至少1种,具体可以列举选自卤素、羧基、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、羟甲基、羧甲基、三氯甲基、三氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、乙基甲基氨基羰基、甲磺酰基氨基羰基、吡咯烷基羰基和吗啉基羰基中的至少1种。

[0283] 作为B的取代基,更优选列举选自卤素;羧基;低级烷基;被卤素取代的低级烷基;低级烷氧基羰基;和可以被低级烷基取代的氨基甲酰基中的至少1种,具体可以列举选自卤素、羧基、甲基、乙基、三氯甲基、三氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、单甲基氨基羰基和二甲基氨基羰基中的至少1种。

[0284] 作为B的取代基,特别优选列举选自氯原子、氟原子、甲基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲基氨基羰基和二甲基氨基羰基中的至少1种。

[0285] 在通式(1)所示的化合物中,在Y为氮原子时,B优选为可以被取代的苯基或可以被取代的吡啶基,在Y为碳原子时,B优选为可以被取代的苯基、可以被取代的吡啶基或2-氧代基苯并咪唑-3-基,更优选为可以被取代的苯基或可以被取代的吡啶基。

[0286] 在通式(1)所示的化合物中,在B为被取代的吡啶基或被取代的苯基时,优选与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的邻位的碳原子的1个或2个、优选1个被取代。与该邻位的碳原子键合的取代基只要是上述的B的取代基即可,优选为卤素,更优选为氯原子或氟原子,更进一步优选为氯原子。

[0287] 另外,在通式(1)所示的化合物中,在B为被取代的吡啶基或被取代的苯基时,优选与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的对位的碳原子未被取代或被羧基取代。

[0288] 另外,在通式(1)所示的化合物中,在B为被取代的吡啶基或被取代的苯基时,优选与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的间位的全部碳原子不被取代。

[0289] 在通式(1)所示的化合物中,在B为被取代的吡啶基或被取代的苯基时,更优选与Y键合的吡啶或苯环上的碳原子的邻位的碳原子的1个或2个、优选1个被氯原子或氟原子取代,间位的碳原子不被取代,对位的碳原子不被取代或者被羧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代。

[0290] 在Y为氮原子且B为被取代的2-吡啶基时,特别优选与Y键合的吡啶环上的碳原子的邻位的碳原子被氯原子或氟原子取代,间位的全部碳原子不被取代,对位的碳原子不被取代或被羧基取代。

[0291] 在Y为氮原子且B为被取代的苯基时,特别优选与Y键合的苯环上的碳原子的邻位的2个碳原子中的1个被氯原子或氟原子取代,构成该苯基的其他的全部碳原子不被取代。

[0292] 在Y为碳原子且B为被取代的2-吡啶基时,特别优选与Y键合的吡啶环上的碳原子的邻位的碳原子被氯原子或氟原子取代,间位的全部碳原子不被取代,对位的碳原子不被取代或者被羧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代。

[0293] 在Y为碳原子且B为被取代的苯基时,特别优选与Y键合的苯环上的碳原子的邻位的2个碳原子中的1个被氯原子或氟原子取代,另1个邻位的碳原子不被取代,间位的全部碳原子不被取代,对位的碳原子不被取代,或者被羧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代。

[0294] 在通式(1)所示的化合物中,X为氧原子或硫原子,优选为氧原子。

[0295] 在通式(1)所示的化合物中,Y为氮原子或碳原子,优选为氮原子。

[0296] 在通式(1)所示的化合物中,Y为氮原子或碳原子,优选为氮原子。

[0297] ----- 在Y为碳原子时为单键或双键,在Y为氮原子时为单键。

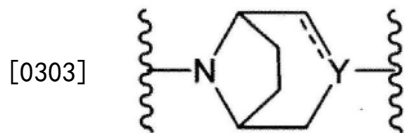
[0298] 在通式(1)所示的化合物中, R^1 彼此独立地为低级烷基,或者2个 R^1 可以彼此键合而形成螺环或桥连结构,或者2个 R^1 可以彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环。

[0299] 在 R^1 为低级烷基时,作为优选的 R^1 ,例如可以列举直链状或支链状的C1~C3烷基,更优选为甲基、乙基,进一步更优选为甲基。

[0300] 在2个 R^1 彼此键合而形成螺环或桥连结构时,形成螺环是指通式(1)中的构成含有Y的环的碳原子中的1个与2个 R^1 键合,该 R^1 相互彼此键合并与该碳原子一起形成环的情况。

[0301] 在2个 R^1 彼此键合而形成螺环或桥连结构时,形成桥连结构是指通式(1)中的构成含有Y的环的碳原子中的2个分别与1个 R^1 键合,该 R^1 相互彼此键合的情况。

[0302] 作为2个 R^1 彼此键合而形成螺环或桥连结构的情况,例如可以列举:2个 R^1 彼此键合,通过形成亚甲基、二亚甲基、三亚甲基或四亚甲基而形成桥连结构的情况,或者通过形成二亚甲基或三亚甲基而形成螺环的情况,优选2个 R^1 彼此键合,通过形成亚甲基、二亚甲基或三亚甲基而形成桥连结构的情况。特别优选下述结构式所示的由二亚甲基形成的桥连结构。



[0304] [式中,Y和 ----- 同上。]

[0305] 2个 R^1 彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环是指:通式(1)中的构成含有Y的环的碳原子中相邻的2个分别与1个 R^1 键合,该 R^1 相互彼此键合并与构成含有Y的环的碳原子和氮原子一起形成饱和稠杂环的情况。这里所说的饱和稠杂环是指含有Y的杂环(吡嗪环或哌啶环)与含有 R^1 的饱和碳环的稠双环。

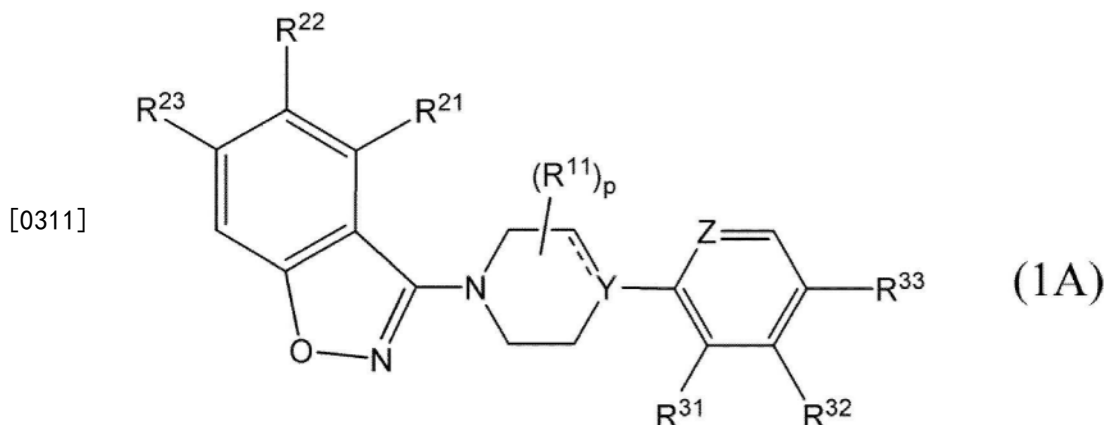
[0306] 作为饱和稠杂环,例如可以列举吡嗪环或哌啶环与环戊烷环或环己烷环的稠环。作为饱和稠杂环的具体例,可以列举八氢环戊吡啶、八氢环戊吡嗪、十氢喹啉、十氢喹啉啉等。

[0307] 优选的 R^1 为C1~C3烷基或由二亚甲基形成的桥连结构,更优选的 R^1 为甲基、乙基或上述结构式所示的由二亚甲基形成的桥连结构。

[0308] 在通式(1)所示的化合物中,p为0、1或2。

[0309] 在通式(1)所示的化合物中, $(R^1)_p$ 可以为氧代基。

[0310] 通式(1)所示的化合物、其盐或其前药中,优选以下通式(1A)所示的化合物、其盐或其前药。本发明也包括含有以下通式(1A)所示的化合物、其盐或其前药的心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物。另外,另一实施方式是含有以下通式(1A)所示的化合物、其盐或其前药的减轻心力衰竭进程用组合物。此外,又一实施方式是含有以下通式(1A)所示的化合物、其盐或其前药的心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物。



[0312] [式中,

[0313] Z为氮原子或CH。

[0314] Y为氮原子或碳原子。

[0315] 在 ---Y 中, --- 在Y为碳原子时为单键或双键, 在Y为氮原子时为单键。

[0316] R^{11} 彼此独立地为甲基或乙基, 或者2个 R^{11} 可以彼此键合, 利用亚甲基、二亚甲基或三亚甲基形成桥连结构。

[0317] p为0、1或2。

[0318] 或者 $(R^{11})_p$ 为氧代基。

[0319] R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为氢原子、卤素、氨基甲酰基或三氟甲基。

[0320] R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地为氢原子、卤素、被卤素取代的低级烷基、甲基、羧基、低级烷氧基羰基、单甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。]

[0321] 在通式(1A)所示的化合物中,Z为氮原子或CH。在Y为氮原子时,Z优选为氮原子。

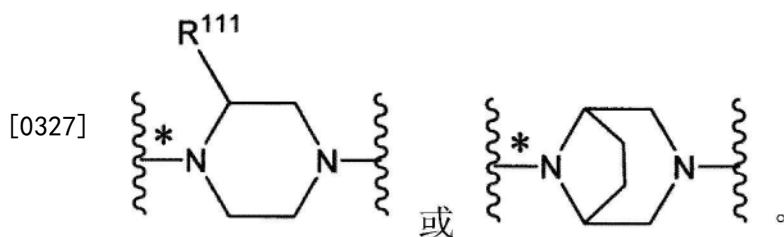
[0322] 在通式(1A)所示的化合物中,Y为氮原子或碳原子。

[0323] 在通式(1A)所示的化合物中, R^{11} 彼此独立地为甲基或乙基, 或者2个 R^{11} 可以彼此键合, 利用亚甲基、二亚甲基或三亚甲基形成桥连结构。

[0324] 作为 R^{11} , 优选甲基或乙基、或者由二亚甲基或三亚甲基构成的桥连结构, 更优选甲基或由二亚乙基构成的桥连结构。

[0325] 2个 R^{11} 彼此键合, 利用亚甲基、二亚甲基或三亚甲基形成桥连结构的情况是指: 通式(1A)中的构成含有Y的环的碳原子中的2个分别与1个 R^{11} 键合, 该 R^{11} 相互彼此键合, 形成亚甲基、二亚甲基或三亚甲基, 在哌嗪环上形成桥连结构的情况。

[0326] 通式(1A)中的含有Y的环被 R^{11} 取代时, 优选的 $(R^{11})_p$ 为氧代基、或者以下结构式中所所示的基团。



[0328] [式中,*表示与异苯并噁唑的3位的碳原子键合的一侧, R^{111} 表示C1~C3烷基。]

[0329] 作为 R^{111} , 优选为甲基或乙基, 更优选为甲基。

[0330] 在通式(1A)中, $(R^{11})_p$ 可以为氧代基。

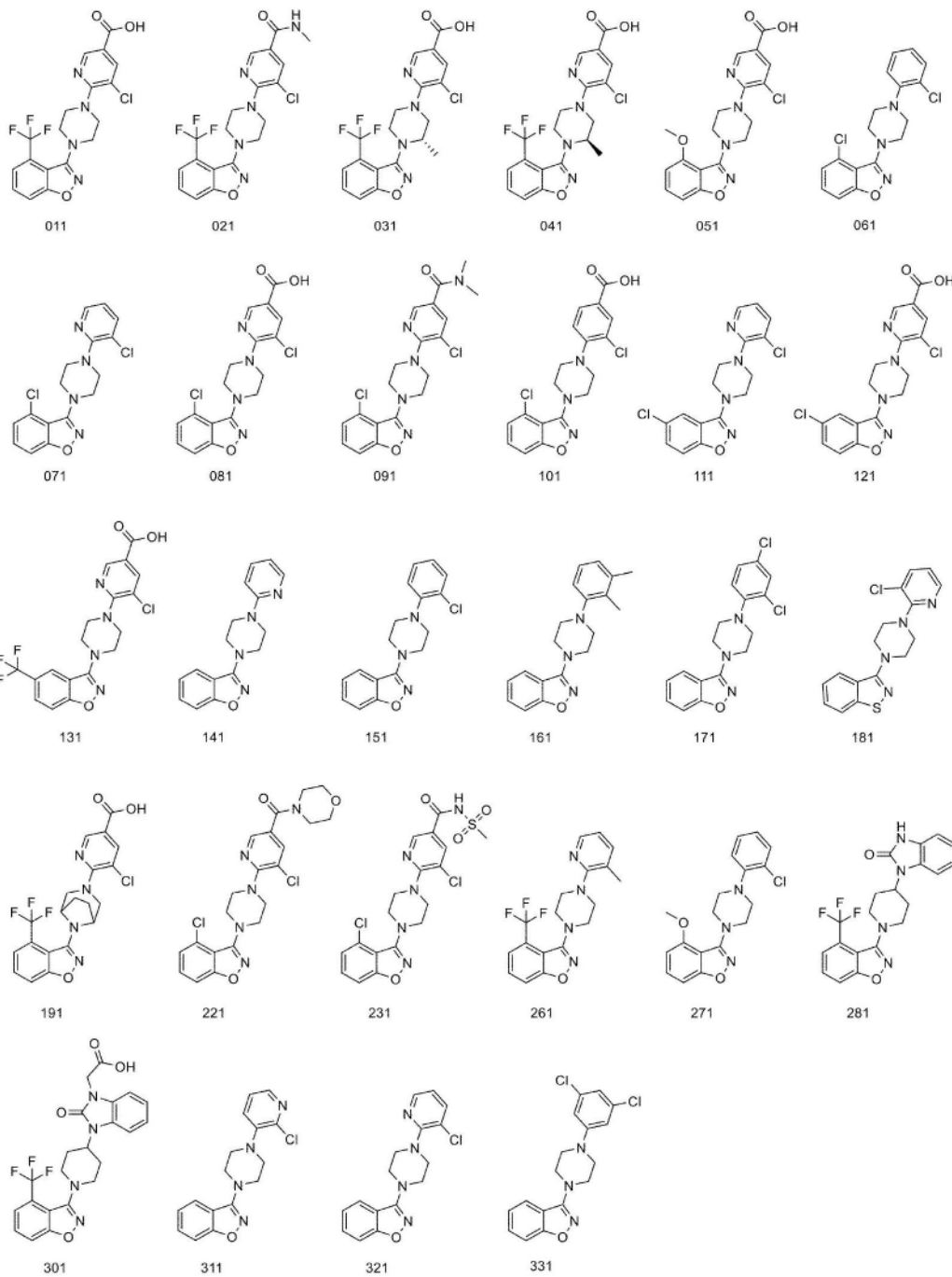
[0331] 在通式(1A)所示的化合物中, 优选 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为氢原子、卤素、氨基甲酰基或三氟甲基, R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 的至少1个为卤素、氨基甲酰基或三氟甲基。作为 R^{21} , 优选氯原子、氟原子、氨基甲酰基或三氟甲基, 更优选为氯原子或三氟甲基。作为 R^{22} , 优选氢原子、氯原子或三氟甲基, 更优选为氢原子。作为 R^{23} , 优选为氢原子、氯原子或三氟甲基, 更优选为氢原子。特别优选 R^{21} 为卤素(优选氯原子或氟原子)或者三氟甲基, 并且 R^{22} 和 R^{23} 均为氢原子。

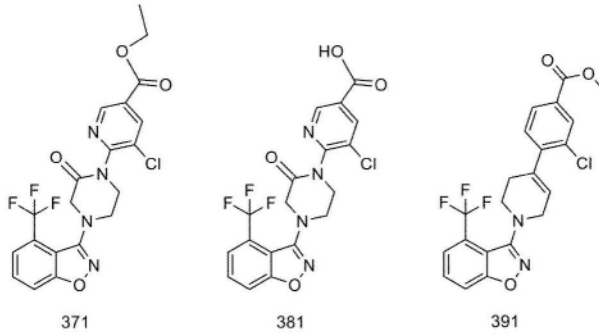
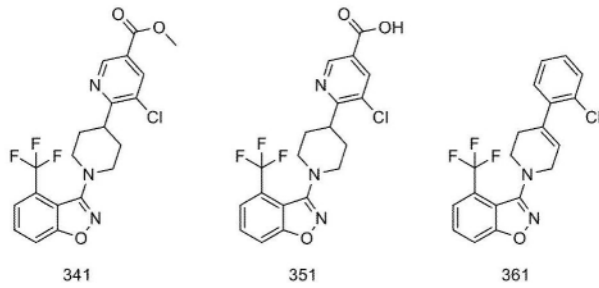
[0332] 在通式(1A)所示的化合物中, R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地为氢原子、卤素、被卤素取代的低级烷基、甲基、羧基、低级烷氧基羰基、单甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。作为 R^{31} , 优选为氢原子、卤素、三氯甲基、三氟甲基或甲基, 更优选为卤素、三氯甲基、三氟甲基或甲基, 特别优选为氯原子。作为 R^{32} , 优选为氢原子、卤素或甲基, 更优选氢原子。作为 R^{33} , 优选为氢原子、卤素、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、单甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基, 更优选为氢原子、羧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基, 特别优选为氢原子或羧基。

[0333] R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 的优选例有 R^{31} 为卤素(优选氯原子或氟原子)、且 R^{32} 为氢原子、且 R^{33} 为氢原子或羧基。在 R^{21} 为卤素(优选氯原子)时, 优选 R^{31} 为卤素(优选氯原子或氟原子)、且 R^{32} 为氢原子、且 R^{33} 为氢原子。在 R^{21} 为三卤甲基(优选三氟甲基)时, 优选 R^{31} 为卤素(优选氯原子或氟原子)、且 R^{32} 为氢原子、且 R^{33} 为氢原子、羧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基。在 R^{21} 为氨基甲酰基时, 优选 R^{31} 为卤素(优选氯原子或氟原子、更优选为氯原子)、且 R^{32} 为氢原子、且 R^{33} 为氢原子。并且, 优选 R^{21} 为氯原子或三氟甲基、 R^{22} 和 R^{23} 为氢原子、 R^{31} 为氯原子、 R^{32} 为氢原子、 R^{33} 为氢原子或羧基。

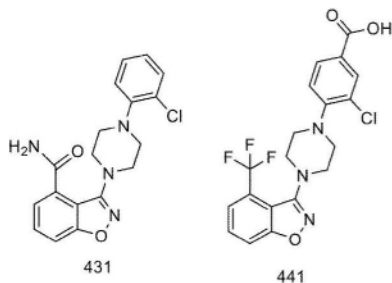
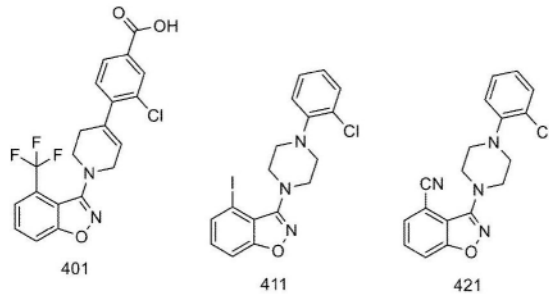
[0334] 通式(1)所示的化合物、其盐或其前药的具体例例如包括化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物051、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物181、化合物191、化合物201、化合物211、化合物221、化合物231、化合物241、化合物251、化合物261、化合物271、化合物281、化合物291、化合物301、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物411、化合物421、化合物431或化合物441, 优选包括以下化合物、其盐或其前药。

[0335]





[0336]

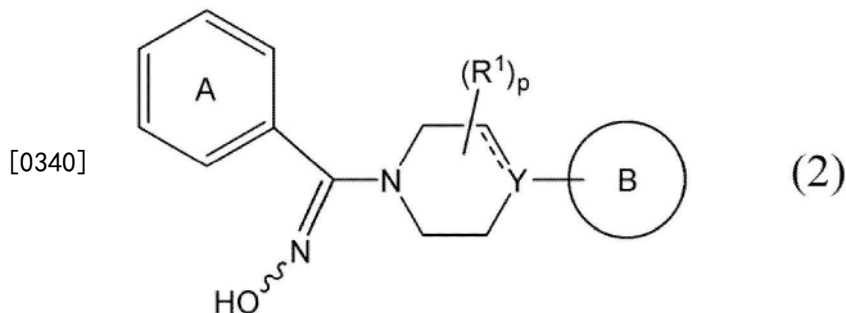


[0337] 作为通式(1)所示的化合物、其盐或其前药,更优选为化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物221、化合物281、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物431或化合物441、其盐或其前药,更优选为化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物191、化合物321、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物401、化合物431或化合物441、其盐或其前药,进一步更优选为化合物011、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071或化合物191、化合物361、化合物371、化合物381、化合物401、化合物431或化合物441、其盐或其前药,特别优选为化合物011、化合物031、化合物041、化合物061、化合物071或化合物191、化合物361、化合物371、化合物381、化合物401或

化合物441、其盐或其前药。

[0338] 本发明的一个实施方式包括含有以下通式(2)所示的化合物、其盐或其前药的心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物。另外,另一实施方式是含有以下通式(2)所示的化合物、其盐或其前药的减轻心力衰竭进程用组合物。此外,又一实施方式是含有以下通式(2)所示的化合物、其盐或其前药的心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物。

[0339] 该化合物的结构与通式(1)所示的化合物类似,因此该化合物、其盐或其前药具有预防和/或治疗心力衰竭的效果,具有减轻心力衰竭进程的作用,具有心功能的下降抑制和/或改善作用。并且,该化合物、其盐或其前药能够使自噬活化。并且,该化合物或其盐还能够成为通式(1)所示的化合物的中间体化合物。

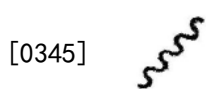


[0341] [式中,A、B、Y、R¹、p和  同上。]

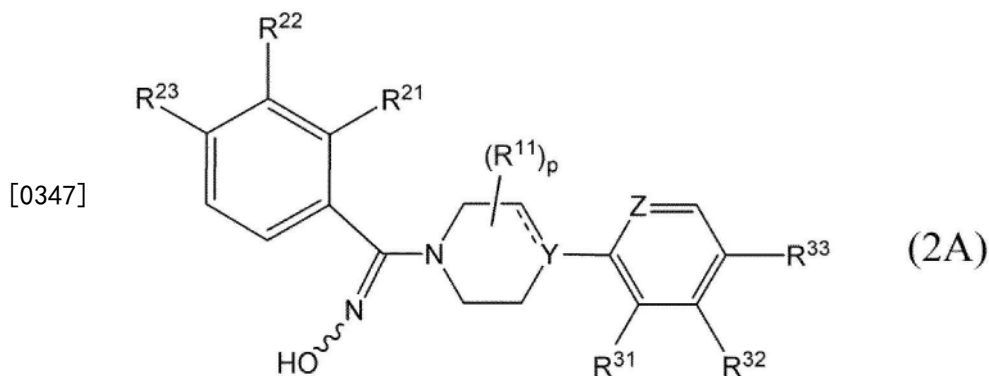
[0342] 通式(2)所示的化合物中的A、B、Y、R¹、p和  如上所述。


[0343] 在通式(2)中,优选与构成脞结构的碳原子键合的A环(苯环)的碳原子的邻位的碳原子具有取代基。只要没有特别说明,该取代基与通式(1)中的A环(苯环)上的取代基相同。因此,该取代基例如可以为选自上述A-1)~A-16)中的至少1种的基团。

[0344] 另外,通式(2)中,氮原子与羟基之间的键由波浪线、即以下所示的线表示,由此表示通式(2)所示的化合物可以为由于其部分结构“>C=N-OH”而存在的几何异构体的E体、Z体以及它们的混合物的任意种。这在由波浪线表示的通式(2)以外的化合物中也是同样的。



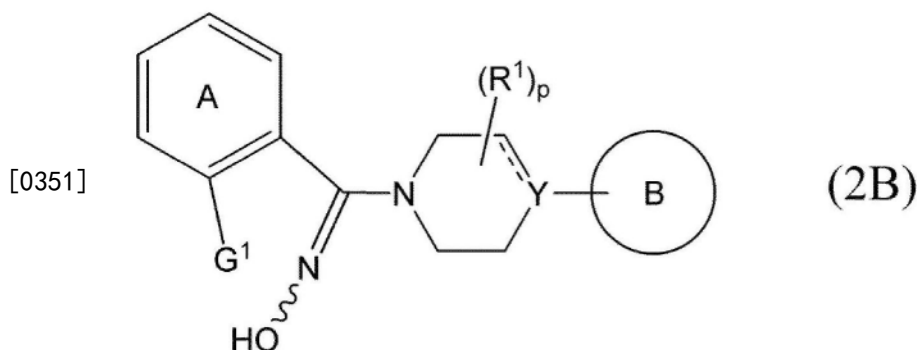
[0346] 通式(2)所示的化合物、其盐或其前药中,优选以下通式(2A)所示的化合物、其盐或其前药。



[0348] [式中,Z、Y、R¹¹、p、R²¹、R²²、R²³、R³¹、R³²、R³³和  同上。]

[0349] 通式(2A)所示的化合物中的Z、Y、R¹¹、p、R²¹、R²²、R²³、R³¹、R³²、R³³和-----同上。

[0350] 通式(2)所示的化合物、其盐或其前药中,优选以下通式(2B)所示的化合物、其盐或其前药。另外,以下通式(2B)所示的化合物或其盐作为制造通式(1)所示的化合物时的中间体化合物是优选的。



[0352] [式中,A、B、Y、R¹、p和-----同上。

[0353] G¹为卤素、可以被卤素取代的低级烷基磺酰基、或者可以被低级烷基或硝基取代的苯磺酰基。]

[0354] 通式(2B)所示的化合物中的A、B、Y、R¹、p和-----如上所述。另外,作为通式(2B)所示的化合物或其盐,存在由于其部分结构“>C=N-OH”而存在的几何异构体的E体和Z体,在将通式(2B)所示的化合物或其盐作为制造通式(1)所示的化合物时的中间体化合物的情况下,优选该E体。

[0355] 作为G¹所示的卤素,例如可以列举氯原子、氟原子、溴原子、碘原子。

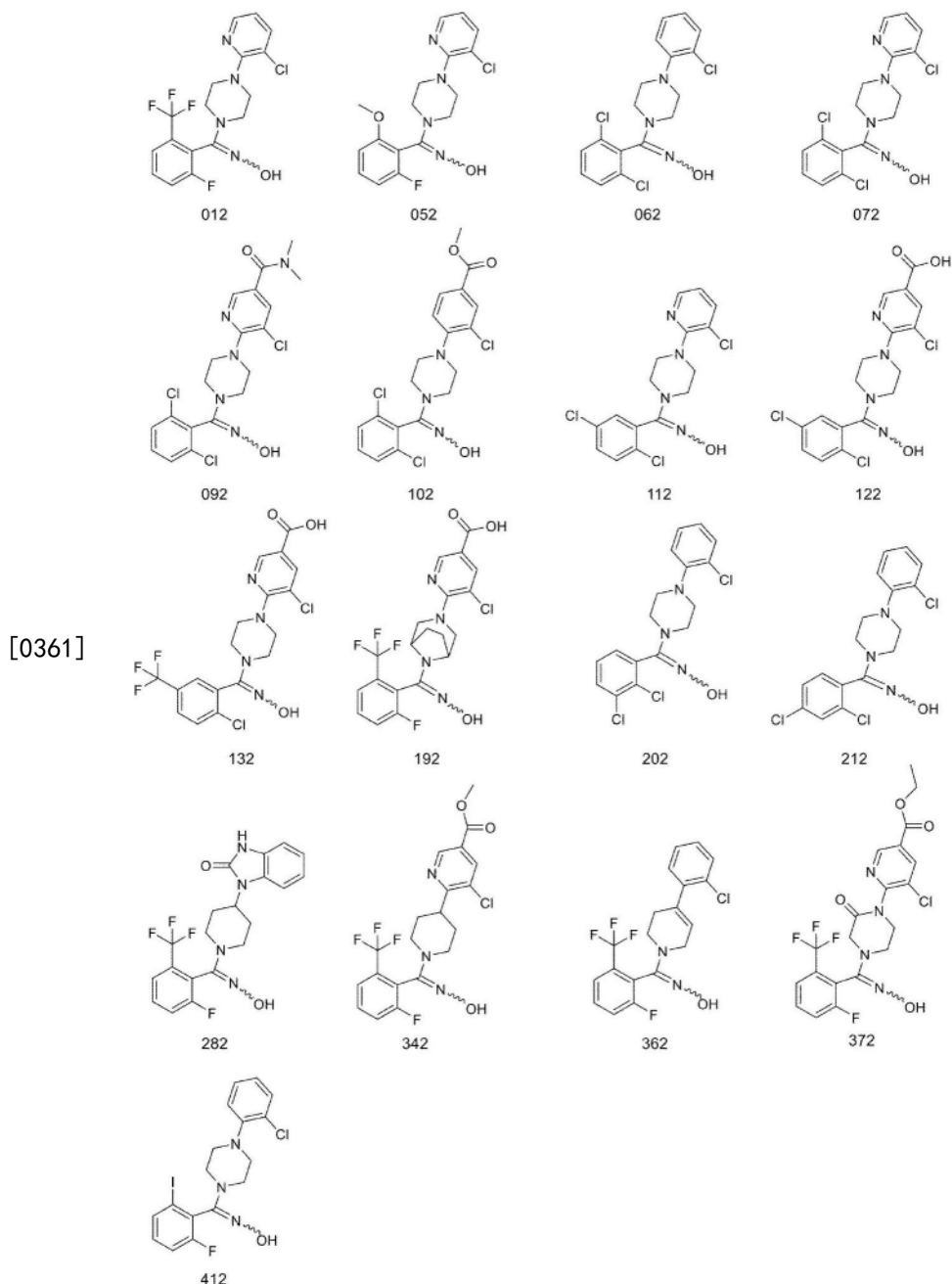
[0356] G¹所示的可以被卤素取代的低级烷基磺酰基中的低级烷基磺酰基的定义如上。另外,低级烷基磺酰基是在磺酰基上键合有低级烷基的基团,低级烷基可以被卤素取代。作为可以被卤素取代的低级烷基磺酰基,例如可以列举可以被1~3个卤素取代的直链状或支链状的C1~C6烷基(优选C1~C4烷基、更优选C1~C3烷基)磺酰基,具体可以列举甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲磺酰基等。

[0357] 作为G¹所示的可以被低级烷基取代的苯磺酰基,例如可以列举可以被1~3个(优选1个或2个、更优选1个)直链状或支链状的C1~C6烷基(优选C1~C4烷基、更优选C1~C3烷基)取代的苯磺酰基,具体可以列举对甲苯磺酰基等。

[0358] 作为G¹所示的可以被硝基取代的苯磺酰基,例如可以列举可以被1~3个(优选1个)硝基取代的苯磺酰基,具体可以列举邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基等。

[0359] 优选的G¹有氯原子、氟原子、溴原子、甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲磺酰基、对甲苯磺酰基或对硝基苯磺酰基。更优选的G¹有氯原子或溴原子。

[0360] 通式(2)所示的化合物、其盐或其前药例如包括下列化合物、其盐或其前药。



[0362] 作为通式(2)所示的化合物、其盐或其前药,优选化合物062、化合物202、化合物362或化合物372、其盐或其前药,更优选化合物202的(E)异构体、化合物362的(E)异构体、化合物362的(Z)异构体或化合物372的(Z)异构体、其盐或其前药。

[0363] 上述化合物例如可以通过将以下详细阐述的制造方法1~3、以此为基准的方法、公知的方法等适当变更、组合等制造。用作原料化合物的化合物分别可以以盐的形态使用。但以下所示的方法仅仅是例示,基于熟悉有机合成的工作人员的知识,也可以适当利用其他的方法制造。另外,在将非市售品的1,2-苯并异噻唑或其衍生物或者1,2-苯并异噻唑或其衍生物用作原料化合物时,可以参考以下出版物中记载的方法制造、采购。

[0364] Advances in heterocyclic chemistry, Heterocyclic Chemistry in the 21st Century: A Tribute to Alan Katritzky, Elsevier, Cambridge (2017)。R.A. Shastri, Review on Synthesis of 3-Substituted 1,2-Benzisoxazole Derivatives,

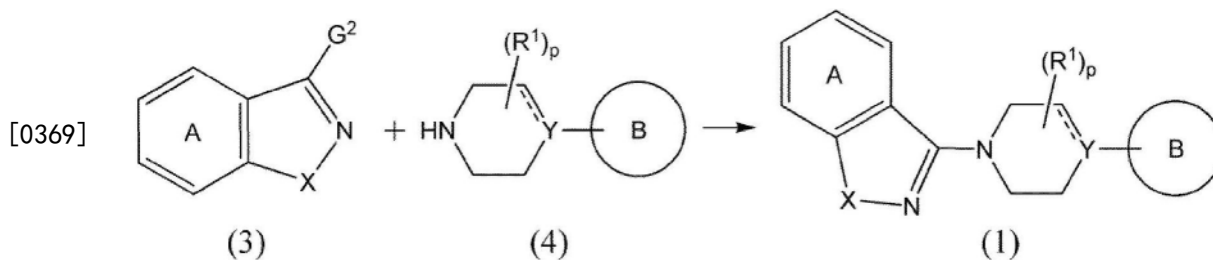
Chem.Sci.Trans., 2016:5;8-20。

[0365] 在制造的各反应中,可以根据需要对官能团进行保护。保护基及其保护和脱保护的技术可以适当应用公知的方法,例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,3rd Ed.,John Wiley and Sons,inc.,New York(1999)中记载的方法。

[0366] [制造方法1]

[0367] 在一个实施方式中,通式(1)所示的化合物可以按照以下的反应工序式—1所示的合成方案制造。即,通式(1)所示的化合物能够由通式(3)所示的化合物和通式(4)所示的化合物制造。

[0368] 反应工序式—1



[0370] [式中,A、B、Y、R¹、p和 同上。

[0371] G²为卤素、可以被卤素取代的低级烷基磺酰基、或者可以被低级烷基或硝基取代的苯磺酰基。]

[0372] 在反应工序式—1中,A、B、Y、R¹、p和 如上所述。

[0373] 作为G²所示的卤素,例如可以列举氯原子、氟原子、溴原子、碘原子。

[0374] G²所示的可以被卤素取代的低级烷基磺酰基中的低级烷基的定义如上。另外,低级烷基磺酰基是在磺酰基上键合有低级烷基的基团,低级烷基可以被卤素取代。作为可以被卤素取代的低级烷基磺酰基,例如可以列举可以被1~3个卤素取代的直链状或支链状的C1~C6烷基(优选C1~C4烷基、更优选C1~C3烷基)磺酰基,具体可以列举甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲磺酰基等。

[0375] 作为G²所示的可以被低级烷基取代的苯磺酰基,例如可以列举可以被1~3个直链状或支链状的C1~C6烷基(优选C1~C4烷基、更优选C1~C3烷基)取代的苯磺酰基,具体可以列举对甲苯磺酰基等。

[0376] 作为G²所示的可以被硝基取代的苯磺酰基,例如可以列举可以被1~3个(优选1个)硝基取代的苯磺酰基,具体可以列举邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基等。

[0377] 优选的G²有氯原子、氟原子、溴原子、甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲磺酰基、对甲苯磺酰基或对硝基苯磺酰基。

[0378] 通式(3)所示的化合物与通式(4)所示的化合物的反应例如可以在不活泼溶剂中、在存在或不存在碱的条件下进行。还可以根据需要进一步在反应体系内添加活化剂。通式(3)所示的化合物和通式(4)所示的化合物是公知的化合物,可以按照公知的方法制造。

[0379] 作为不活泼溶剂,可以列举二乙基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基甲烷等醚系溶剂、甲苯、苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃系溶剂、丙酮等酮系溶剂、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈等非质子溶剂、吡啶

等。这些溶剂可以将2种以上以适当的比例混合使用。

[0380] 作为碱,例如可以列举:氢化钠、氢化钾等金属氢化物、氢氧化钾、氢氧化钠等金属氢氧化物、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯等金属碳酸盐、三乙胺、乙基二异丙胺等烷基胺类、甲醇钠、叔丁醇钾等金属醇盐。

[0381] 相对于通式(4)所示的化合物1摩尔,碱的使用量通常为1摩尔以上、优选1~5摩尔、更优选1~2摩尔。

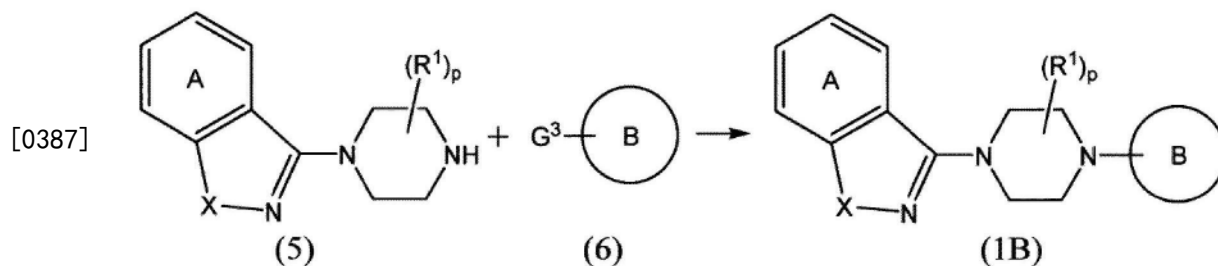
[0382] 相对于通式(4)所示的化合物1摩尔,通式(3)所示的化合物的使用量通常为0.2摩尔以上、优选0.2~2摩尔、更优选0.2~1.5摩尔。

[0383] 反应温度通常为 -50°C ~ 180°C 、优选 -30°C ~ 180°C 、更优选 -10°C ~ 180°C 。为了促进反应,可以使用微波,作为此时的反应温度,例如为 80°C ~ 180°C 、优选 100°C ~ 180°C 。反应时间通常为10分钟~48小时、优选10分钟~24小时。

[0384] [制造方法2]

[0385] 在一个实施方式中,通式(1B)所示的化合物可以按照以下的反应工序式-2所示的合成方案制造。即,通式(1B)所示的化合物可以由通式(5)所示的化合物和通式(6)所示的化合物制造。

[0386] 反应工序式-2



[0388] [式中,A、B、X、 R^1 和p同上。 G^3 为卤素、可以被卤素取代的低级烷基磺酰基、或者可以被低级烷基或硝基取代的苯磺酰基。]

[0389] 在反应工序式-2中,A、B、X、 R^1 和p如上所述。

[0390] 作为 G^3 所示的卤素,例如可以列举氯原子、氟原子、溴原子、碘原子。

[0391] G^3 所示的可以被卤素取代的低级烷基磺酰基中的低级烷基的定义如上。另外,低级烷基磺酰基是在磺酰基上键合有低级烷基的基团,低级烷基可以被卤素取代。作为可以被卤素取代的低级烷基磺酰基,例如可以列举可以被1~3个卤素取代的直链状或支链状的C1~C6烷基(优选C1~C4烷基、更优选C1~C3烷基)磺酰基,具体可以列举甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲磺酰基等。

[0392] 作为 G^3 所示的可以被低级烷基取代的苯磺酰基,例如可以列举可以被1~3个直链状或支链状的C1~C6烷基(优选C1~C4烷基、更优选C1~C3烷基)取代的苯磺酰基,具体可以列举对甲苯磺酰基等。

[0393] 作为 G^3 所示的可以被硝基取代的苯磺酰基,例如可以列举可以被1~3个(优选1个)硝基取代的苯磺酰基,具体可以列举邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基等。

[0394] 优选的 G^3 有氯原子、氟原子、溴原子、甲磺酰基、乙磺酰基、三氟甲磺酰基、对甲苯磺酰基或对硝基苯磺酰基。

[0395] 通过使通式(5)所示的化合物与通式(6)所示的化合物偶联,能够得到通式(1B)所

示的化合物。通式 (5) 所示的化合物和通式 (6) 所示的化合物是公知的化合物, 可以按照公知的方法制造。

[0396] 该反应例如可以在不活泼溶剂中在存在碱的条件下进行。

[0397] 作为不活泼溶剂, 可以列举二乙基醚、四氢呋喃 (THF)、二噁烷、二甲氧基甲烷等醚系溶剂、甲苯、苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃系溶剂、丙酮等酮系溶剂、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈等非质子溶剂、吡啶等。这些溶剂可以将2种以上以适当的比例混合使用。

[0398] 作为碱, 例如可以列举: 氢化钠、氢化钾等金属氢化物、氢氧化钾、氢氧化钠等金属氢氧化物、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯等金属碳酸盐、三乙胺、乙基二异丙胺等烷基胺类、甲醇钠、叔丁醇钾等金属醇盐。

[0399] 相对于通式 (5) 所示的化合物1摩尔, 通式 (6) 所示的化合物的使用量通常为0.5摩尔以上、进而为1摩尔以上、优选为0.9~2摩尔、更优选为0.9~1.5摩尔。

[0400] 相对于通式 (5) 所示的化合物1摩尔, 碱的使用量通常为1摩尔以上、优选为1~5摩尔、更优选为1~2摩尔。

[0401] 反应温度通常可以列举30℃~比溶剂的沸点高10℃的温度, 优选列举80℃~比溶剂的沸点高10℃的温度。为了促进反应, 可以使用微波, 作为此时的反应温度, 例如为80℃~180℃、优选100℃~180℃。反应时间通常为10分钟~48小时、优选10分钟~24小时。

[0402] 另外, 通式 (5) 所示的化合物与通式 (6) 所示的化合物的反应还可以利用Buchward反应进行, 例如在钯催化剂、膦配体、碱的存在下使通式 (5) 所示的化合物与通式 (6) 所示的化合物在溶剂中反应。

[0403] 作为钯催化剂, 例如可以列举Pd(OAc)₂、PdCl₂、烯丙基氯化钯(II)(二聚体)、双(乙腈)二氯化钯(II)、双(苯甲腈)二氯化钯(II)等的2价钯催化剂、Pd₂(dba)₃(三(二亚苄基丙酮)二钯(0))、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、钯碳(Pd/C)等的0价钯催化剂等。

[0404] 作为膦配体, 例如可以列举BINAP((2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘)、Xphos(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯)等双齿膦配体。

[0405] 作为碱, 可以列举t-BuONa(叔丁醇钠)等的强碱。

[0406] 在该反应中, 相对于通式 (5) 所示的化合物1摩尔, 通式 (6) 所示的化合物的使用量通常为0.5摩尔以上、进而为1摩尔以上、优选为0.9~2摩尔、更优选为1~1.5摩尔。

[0407] 相对于通式 (5) 所示的化合物1摩尔, 钯催化剂的使用量通常为0.005~1摩尔、优选为0.01~0.2摩尔。

[0408] 相对于钯催化剂1摩尔, 膦配体的使用量通常为0.5~5摩尔、优选为1~2摩尔。

[0409] 相对于通式 (5) 所示的化合物1摩尔, 碱的使用量通常为0.5摩尔以上、进而为1摩尔以上、优选为1~2摩尔。

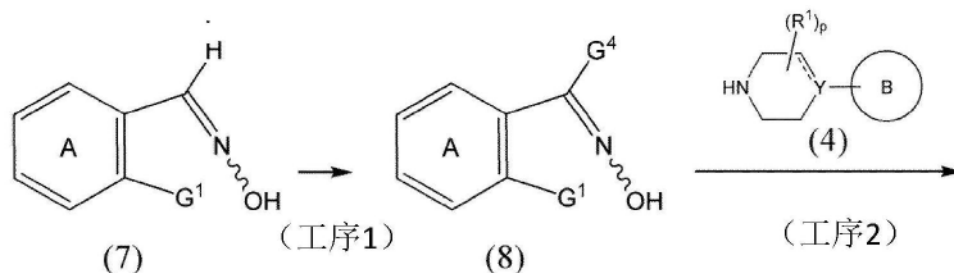
[0410] 反应温度通常为40℃~150℃、优选为80℃~110℃, 反应时间通常为1~24小时、优选为3~12小时。

[0411] [制造方法3]

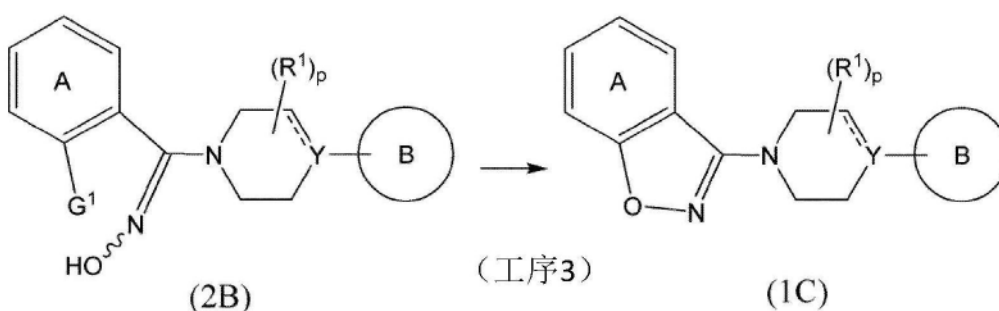
[0412] 在一个实施方式中, 通式 (1) 或 (2) 所示的化合物可以按照以下的反应工序式—3所示的合成方案制造。即, 通式 (1C) 所示的化合物可以通过将通式 (7) 所示的化合物转化成通式 (8) 所示的化合物, 再与通式 (4) 所示的化合物反应制造通式 (2B) 所示的脲化合物, 再

将其闭环而制造。并且,本领域技术人员可以理解,通过在反应工序式—3所示的反应中,使用适当的对应的具有可以被取代的苯环A的化合物来代替通式(7)或(8)所示的化合物,能够制造通式(2)所示的化合物。另外,通式(7)所示的化合物是公知的化合物,可以按照公知的方法制造。

[0413] 反应工序式3



[0414]



[0415] [式中,A、B、Y、R¹、p、G¹和 同上。

[0416] G⁴为卤素。]

[0417] 在反应工序式—3中,A、B、Y、R¹、p、G¹和 如上所述。

[0418] 作为G⁴所示的卤素,例如可以列举氯原子、氟原子、溴原子、碘原子。

[0419] 工序1、即将通式(7)所示的化合物转化成通式(8)所示的化合物的工序例如可以使卤化剂与通式(7)所示的化合物在不活泼溶剂中反应。

[0420] 作为该反应中的不活泼溶剂,可以列举二乙基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基甲烷等醚系溶剂、甲苯、苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃系溶剂、丙酮等酮系溶剂、二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈等非质子溶剂、吡啶等。这些溶剂可以将2种以上以适当的比例混合使用。

[0421] 作为卤化剂,例如可以列举N-溴琥珀酰亚胺、N-氯琥珀酰亚胺等通常的卤化剂。

[0422] 相对于通式(7)所示的化合物,卤化剂的使用量通常为等摩尔~过量摩尔、优选为1~5倍摩尔、更优选为1~2倍摩尔。

[0423] 反应温度通常为-30~150℃、优选为-10~100℃、更优选为-10~40℃。反应时间通常为10分钟~48小时、优选为10分钟~24小时、更优选为30分钟~18小时。

[0424] 工序2、即、使通式(8)所示的化合物与通式(4)所示的化合物反应合成通式(2B)所示的化合物的工序,例如可以在不活泼溶剂中在存在碱的条件下进行。

[0425] 作为该反应中的不活泼溶剂,可以列举二乙基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基甲烷等醚系溶剂、甲苯、苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃系溶剂、丙酮等酮系溶剂、二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈等非质子溶剂、吡啶等。这些溶剂可以将2种以上以适当的比例混合使用。

[0426] 作为碱,例如可以列举氢氧化钠、氢化钾等金属氢化物、氢氧化钾、氢氧化钠等金属氢氧化物、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯等金属碳酸盐、三乙胺、乙基二异丙胺等烷基胺类、甲醇钠、叔丁醇钾等金属醇盐。

[0427] 相对于通式(4)所示的化合物1摩尔,通式(8)所示的化合物的使用量通常为0.5摩尔以上、0.8摩尔以上、优选为0.9~2摩尔、更优选为0.9~1.5摩尔。

[0428] 相对于通式(4)所示的化合物1摩尔,碱的使用量通常为1摩尔以上、优选为1~5倍摩尔、更优选为1~2倍摩尔。

[0429] 反应温度通常为 -20°C ~比溶剂的沸点高 10°C 的温度、优选为 0°C ~ 40°C 。反应时间通常为10分钟~48小时、优选为10分钟~24小时、更优选为30分钟~18小时。

[0430] 工序3、即、使通式(2B)所示的化合物闭环转化成通式(1)所示的化合物的工序例如可以在不活泼溶剂中在存在碱的条件下进行。

[0431] 通式(2B)所示的化合物存在作为几何异构体的(E)体和(Z)体,从闭环反应时所需的加热较少的观点考虑,优选(E)体。

[0432] 通常,在工序2的反应中,得到(Z)体作为主产物。通过将(Z)体供于酸性条件,能够异构化为优选的(E)体。例如,通过在不活性溶剂中以催化剂量的酸对(E)体与(Z)体的混合物进行处理,能够基本上定量地得到(E)体。因此,可以在工序2之后且在工序3之前进行异构化反应。

[0433] 作为该异构化反应中的不活泼溶剂,可以列举二乙基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基甲烷等醚系溶剂、甲苯、苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃系溶剂、丙酮等酮系溶剂、二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈等非质子溶剂、吡啶等。这些溶剂可以将2种以上以适当的比例混合使用。

[0434] 作为该异构化反应中的酸,可以列举硫酸、盐酸、溴酸、高氯酸等无机酸类;乙酸、乳酸、草酸、三氟乙酸等羧酸类;甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、三氟甲磺酸等磺酸类;氯化铝、三氟化硼、四氯化钛、乙酸铜、氯化铜、氯化铁、氯化锌、氯化锡等路易斯酸。

[0435] 酸的使用量可以为催化剂量,例如,相对于通式(2B)所示的化合物1摩尔,例如为0.001~0.3倍摩尔、优选0.01~0.2倍摩尔。

[0436] 该异构化反应的反应温度通常为室温~溶剂的沸点,优选为 40°C ~溶剂的沸点。反应时间通常为10分钟~24小时,优选为1小时~6小时。

[0437] 作为工序3中的不活泼溶剂,可以列举二乙基醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基甲烷等醚系溶剂、甲苯、苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃系溶剂、丙酮等酮系溶剂、二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈等非质子溶剂、吡啶等。这些溶剂可以将2种以上以适当的比例混合使用。

[0438] 作为碱,例如可以列举氢氧化钠、氢化钾等金属氢化物、氢氧化钾、氢氧化钠等金属氢氧化物、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯等金属碳酸盐、三乙胺、乙基二异丙胺等烷基胺类、甲醇钠、叔丁醇钾等金属醇盐。

[0439] 相对于通式(2B)所示的化合物1摩尔,碱的使用量通常为1摩尔以上、优选为1~5倍摩尔、更优选为1~2倍摩尔。

[0440] 反应温度通常为 50°C ~比溶剂的沸点高 10°C 的温度、优选为 80°C ~比溶剂的沸点高 10°C 的温度。为了促进反应,可以使用微波,作为此时的反应温度,例如为 80°C ~ 180°C 、

优选为100℃~180℃。反应时间通常为10分钟~8小时、优选为10分钟~2小时。

[0441] 本发明的通式(1)或(2)所示的化合物、其中间体化合物及其起始原料化合物可以按照上述的合成方法制造,并且,也可以基于本说明书的实施例中记载的合成方法,参考本申请提出时已知或公知的技术(例如B.R.Kiran et al.,SYNTHESIS,EVALUATION OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF SUBSTITUTED 1,2-BENZOXAZOLONE AND 3-CHLORO-1,2-BENZOXAZOLE DERIVATIVES,International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research,2015;6:2918-2925.)来制造。

[0442] 上述反应式分别表示的起始原料化合物和中间体化合物,在供于反应之前可以根据需要使用公知的方法利用适当的保护基保护官能团,在反应结束后,再使用公知的方法将该保护基脱保护。

[0443] 按照上述反应式得到的目的化合物分别可以进行分离和精制。例如,在将反应混合物冷却之后,为了分离粗制反应产物,进行过滤、浓缩、提取等分离步骤,之后,将粗制反应产物供于色谱柱、重结晶等通常的精制手段,由此,由反应混合物进行分离和精制。

[0444] 上述反应式分别表示的起始原料化合物和通式(1)或(2)所示的化合物包括与溶剂加合了的溶剂合物(例如水合物、乙醇合物等)的形态的化合物。

[0445] 通式(1)或(2)所示的化合物、上述各反应式中得到的中间体化合物和起始原料化合物中,在双键、环、稠环的异构体(E、Z、顺式体、反式体)、由于存在手性碳等而形成的异构体(R体、S体、 α 体、 β 体、对映异构体、非对映异构体)、具有旋光性的光学活性体(D、L、d、l体)、通过色谱分离而形成的极性体(高极性体、低极性体)、平衡化合物、旋转异构体、它们的任意比例的混合物、外消旋混合物存在几何异构体、立体异构体、光学异构体等异构体的情况下,包括所有的异构体。例如,光学异构体可以利用公知的各种分割法(例如利用结晶化的光学分割、利用色谱直接进行光学分割的方法等)进行拆分。

[0446] 通式(1)或(2)所示的化合物的盐包括所有的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐没有特别限制,例如可以列举:钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐;锌盐等无机金属盐;三乙胺、三乙醇胺、三羟基甲基氨基甲烷、氨基酸等有机碱盐;盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐等无机酸盐;乙酸盐、碳酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐等有机酸盐等。这些盐可以按照常规方法制造。

[0447] 各种异构体可以通过公知的拆分法进行分离。例如,外消旋化合物可以通过通常的光学分割法(例如利用结晶化的光学分割、利用色谱直接进行光学分割的方法等)得到立体上单一的异构体。另外,光学活性的化合物还可以通过使用适当的光学活性的原料来制造。

[0448] 上述反应式分别表示的起始原料化合物、中间体化合物和目的化合物可以以适当的盐的形态使用。

[0449] 在本发明的通式(1)或(2)所示的化合物、其盐或其前药中,1个或多个原子可以被1个或多个同位素原子取代。作为同位素原子的示例,可以列举氘(2H)、氚(3H)、 ^{13}C 、 ^{14}N 、 ^{18}O 等。

[0450] 本发明的医药组合物可以是将通式(1)或(2)所示的化合物、其盐或其前药制成通常的医药组合物的形态的制剂,可以使用该化合物、其盐或其前药和药学上可接受的载体

进行制备。作为该载体,可以列举通常使用的填充剂、增量剂、粘合剂、赋湿剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等的稀释剂或赋形剂。

[0451] 本发明的前药是指由于生物体内的反应(例如酶反应、胃酸的反应)而转化成通式(1)或(2)所示的化合物的化合物。例如,在通式(1)或(2)所示的化合物具有羧基的情况下,是该羧基转化成酯的化合物。作为该酯,可以列举甲酯、乙酯、1-丙酯、2-丙酯、新戊酰氧基甲酯、乙酰氧基甲酯、环己基乙酰氧基甲酯、1-甲基环己基羧氧基甲酯、乙氧基羧氧基-1-乙酯、环己氧基羧氧基-1-乙酯等。

[0452] 作为本发明的医药组合物,可以根据治疗目的从各种形态中选择,作为其代表的形态,可以列举片剂、丸剂、散剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂(液体制剂、混悬剂等)、软膏剂、吸入剂、滴耳剂等。这些之中,优选口服给药用的制剂、经皮给药用的制剂、皮下给药用的制剂、局部给药用的制剂和注射剂,优选口服给药用的制剂。

[0453] 作为成型为片剂所使用的载体,可以广泛使用公知的载体,例如可以列举:乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素等赋形剂;水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖液、淀粉液、明胶溶液、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、虫胶等粘合剂;藻酸钠、干淀粉、琼脂粉末、昆布多糖粉末、碳酸钙、碳酸氢钠、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉、乳糖等崩解剂;季铵碱、十二烷基硫酸钠等促吸收剂;硬脂精、可可脂、氢化油等崩解抑制剂;甘油、淀粉等保湿剂;淀粉、乳糖、高岭土、膨润土、胶态硅酸等吸附剂;精制滑石、硬脂酸盐、硼酸粉末、聚乙二醇等润滑剂等。

[0454] 另外,片剂可以为根据需要实施了通常的包衣的片剂,例如可以为糖衣剂、明胶包衣片、肠溶包衣片、薄膜包衣片或双层片、多层片。

[0455] 作为成型为丸剂所使用的载体,可以广泛使用公知的载体,例如可以列举:葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、硬化植物油、高岭土、滑石等赋形剂;阿拉伯胶粉、黄耆胶粉、明胶、乙醇等粘合剂;昆布多糖、琼脂等崩解剂等。

[0456] 作为成型为栓剂所使用的载体,可以广泛使用公知的载体,例如可以列举聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇的酯类、明胶、半合成甘油酯等。

[0457] 在制备成注射剂的情况下,优选液体制剂、乳剂和混悬剂经过杀菌,并且与血液等渗。作为制备成这些液体制剂、乳剂和混悬剂时所使用的稀释剂,可以广泛使用公知的稀释剂,例如可以列举水、乙醇、丙二醇、聚氧化异硬脂醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类等。其中,在注射剂的情况下,为了制备等渗性的溶液,医药制剂中可以含有充分量的食盐、甘油、葡萄糖等,还可以含有通常的溶解助剂、缓冲剂、无痛剂等,可以根据需要进一步含有着色剂、保存剂、香料、矫味剂、甜味剂等、其他的医药品。

[0458] 软膏剂有糊剂、乳膏剂或凝胶等形态,在制备成这些形态时,作为稀释剂,例如可以使用白色凡士林、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土等。

[0459] 吸入剂是以通过将有效成分以气溶胶的形态吸入而应用于支气管或肺为目的的制剂,包括粉末吸入剂、吸入液体制剂、吸入气溶胶剂等。粉末吸入剂是指以粉末状固体颗粒的气溶胶的形态吸入的制剂,通常通过将有效成分制成微细的颗粒,根据需要与乳糖等添加剂混合并均匀化而制造。吸入液体制剂是指利用喷雾器等应用的液态的吸入剂,通常通过在有效成分中添加溶剂和适当的等渗剂、pH调节剂等并混合而制造。吸入气溶胶剂是

将一定量的有效成分与容器内所填充的喷射剂一起喷雾的定量喷雾式吸入剂。吸入气溶胶剂通常通过在有效成分中添加溶剂和适当的分散剂、稳定剂等,制成溶液或悬浊液,与液态的喷射剂一起填充到耐压性的容器中,再安装定量阀而制造。

[0460] 本发明的医药组合物可以根据需要含有着色剂、保存剂、香料、矫味剂、甜味剂等、其他的医药品。

[0461] 本发明的医药组合物中所含的通式(1)或(2)所示的化合物、其盐或其前药的量没有特别限定,可以从宽范围内适当选择,在医药组合物中通常为0.5~90重量%、1~85重量%、优选为1~80重量%。

[0462] 本发明的医药组合物的给药方法没有特别限制,可以按照与各种制剂形态、患者年龄、性别、疾病的状况、其他条件相应的方法给药。例如在片剂、丸剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂和胶囊剂的情况下口服给药。另外,在注射剂的情况下,单独给药或与葡萄糖、氨基酸等通常的辅助液混合后静脉内给药,另外,还可以根据需要单独在肌肉内、皮内、皮下、腹腔内等给药。在栓剂的情况下在直肠内给药。在吸入剂的情况下经鼻给药。在滴耳剂的情况下经耳给药。优选的给药方法有口服给药、注射给药(包括皮下给药、肌肉内给药、静脉内给药和骨髓腔内给药),更优选口服给药、皮下给药,进一步优选口服给药。

[0463] 本发明的医药组合物的给药量考虑用法、患者的年龄、性别、疾病的程度、其他条件选择即可,作为有效成分的通式(1)或(2)所示的化合物、其盐或其前药例如每1日对于体重1kg的给药量为0.01~100mg、0.05~100mg、0.1~100mg等的量,优选为0.1~50m的量,每1日分成1次~数次,或者以2日、3日、4日、5日、6日、1周、2周或4周为1次的间隔给药。给药量因各种条件而变动,有时比上述范围少的给药量就足够了,还有时需要超出上述范围的给药量。

[0464] 另外,本发明的医药组合物还能够制成与其他药剂组合的并用剂。作为其他药剂,可以列举具有减轻心力衰竭的作用、抑制心功能下降的作用或改善心功能的作用的药剂。作为具有减轻心力衰竭的作用、抑制心功能下降的作用或改善心功能的作用的药剂,可以使用公知的药剂。作为并用的具有减轻心力衰竭的作用、抑制心功能下降的作用或改善心功能的作用的药剂,可以列举呋塞米、阿佐塞米、托拉塞米等袪利尿剂;呋达帕胺、三氯噻嗪等噻嗪系利尿剂等的利尿剂;比索洛尔、卡维地洛等 β 受体阻滞剂;坎地沙坦、缬沙坦等血管紧张素II受体拮抗剂;依那普利、咪达普利、培哌普利等血管紧张素转换酶抑制剂;螺内酯、依普利酮等盐皮质受体拮抗剂;沙库巴曲缬沙坦等ARNI;达格列净、恩格列净、卡格列净等SGLT2抑制剂;伊伐布雷定等HCN通道阻断剂;维利西呱等可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂;卡培立肽等心房性钠尿肽,匹莫苯丹、米力农、奥普力农、多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素等强心剂;地高辛、洋地黄毒甙等洋地黄制剂;硝化甘油、亚硝酸异山梨酯等亚硝酸药;氨氯地平、硝苯地平等钙拮抗剂等。

[0465] 本发明包括心力衰竭的预防和/或治疗方法,其包括对需要预防和/或治疗心力衰竭的患者给予有效量的通式(1)或(2)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或其前药。本发明包括减轻心力衰竭进程的方法,其包括对需要减轻心力衰竭进程的患者给予有效量的通式(1)或(2)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或其前药。本发明还包括抑制心功能下降和/或改善心功能的方法,其包括对需要抑制心功能下降和/或改善心功能的患者给予有效量的通式(1)或(2)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或其前药。

[0466] 通式(1)或(2)所示的化合物、其盐或其前药具有预防和/或治疗心力衰竭的作用(换言之,减轻心力衰竭进程的作用)。通式(1)或(2)所示的化合物、其盐或其前药具有抑制心功能下降和/或改善心功能的作用。抑制心功能下降和/或改善心功能的作用例如是抑制心脏收缩功能下降和/或改善心脏收缩功能的作用。更具体而言,抑制心脏收缩功能下降和/或改善心脏收缩功能的作用是抑制左心室射血分数降低的作用、改善左心室射血分数的作用、抑制左心室短轴缩短率降低的作用、改善左心室短轴缩短率的作用等。

[0467] 虽然心脏肥大有时也会成为心力衰竭的原因,但通过抑制心脏肥大却并不一定能够抑制心力衰竭的进展。在概念上,例如作为对于持续进行高强度身体训练或心脏壁局部的力学性紧张状态的代偿机制而引起的、不会引起心功能下降的心脏肥大被称为适应性生理性肥大(生理性心脏肥大),确认纤维化,区别于会导致心功能下降的疾病性心脏肥大(pathological hypertrophy)(非专利文献1),这些心脏肥大不能明确区分。例如,在对于压力负荷产生心脏肥大的情况下,也部分地存在用于代偿压力负荷的生理性心脏肥大的因素,认为其过度持续会导致疾病性心脏肥大。因此,抑制心脏肥大并不一定能够抑制心力衰竭。

[0468] 另外,为了通过抑制心脏肥大来抑制引发心力衰竭,就必须在发生心脏肥大之前预防性地给予药剂,通过这样的给药,有可能抑制导致上述那样的生理性心脏肥大。因此,通过在发生了心脏肥大之后给予药剂来抑制以后的心功能下降是非常有意义的。但是,由于没有用于观察对心功能下降的药剂的作用有用的动物模型,所以作为心力衰竭候选药的一般评价方法,在压力负荷心脏肥大模型中发生了心脏肥大之后给予药剂,确认对心脏收缩功能下降的作用。

[0469] 在本申请的试验例中,对TAC模型小鼠的心脏肥大期以后给予试验化合物,评价对心功能的影响。结果的数据可以推测:表示该试验化合物对心脏收缩功能下降本身有效,在不经心脏肥大而导致心功能下降的病情中也有效,并且对于心功能的下降抑制和/或改善也有效。

[0470] 由此可知,本发明的医药组合物的给药对象可以是经历了心脏肥大的对象也可以是未经历心脏肥大的对象。本发明的医药组合物的给药对象优选为经历了心脏肥大的对象。

[0471] 本发明的医药组合物是上述的心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物,或者是上述的心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物,作为用于向经历了心脏肥大的对象给药的医药组合物是有用的。

[0472] 本发明的医药组合物是上述的心力衰竭的预防和/或治疗用医药组合物,或者是上述的心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物,作为用于未经历心脏肥大的对象给药的医药组合物是有用的。

[0473] 本发明的医药组合物是上述的心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物,作为上述心功能的下降抑制和/或改善用是经历了心脏肥大的对象的心功能的下降抑制和/或改善用的医药组合物是有用的。

[0474] 本发明的医药组合物是上述的心功能的下降抑制和/或改善用医药组合物,作为上述心功能的下降抑制和/或改善用是未经历心脏肥大的对象的心功能的下降抑制和/或改善用的医药组合物是有用的。

[0475] 经历了心脏肥大的对象可以是观察到心脏肥大症状的对象,也可以是在经历了心脏肥大后观察不到心脏肥大症状的对象,优选观察到心脏肥大症状的对象。

[0476] 心功能的下降抑制和/或改善例如为心脏收缩功能的下降抑制和/或改善。心脏收缩功能的下降抑制和/或改善是指例如抑制左心室射血分数降低、改善左心室射血分数、抑制左心室短轴缩短率降低、改善左心室短轴缩短率等。

[0477] 并且,通式(1)或(2)所示的化合物难以在肝脏代谢。并且,PBS溶解性高,因而有利于制剂化,而且膜透过性高,因而在生物利用度方面是有利的。由此可知通式(1)或(2)所示的化合物在药代动力学方面非常令人满意。

[0478] 实施例

[0479] 下面参照制造例和实施例对本发明进行具体说明,但本发明并不限于这些。

[0480] [制造例1]

[0481] 按照国际公开第2021/079962号的实施例1~43中记载的方法,制造以下:

[0482] 化合物011、化合物021、化合物031、化合物041、化合物051、化合物061、化合物071、化合物081、化合物091、化合物101、化合物111、化合物121、化合物131、化合物141、化合物151、化合物161、化合物171、化合物181、化合物191、化合物201、化合物211、化合物221、化合物231、化合物241、化合物251、化合物261、化合物271、化合物281、化合物291、化合物301、化合物311、化合物321、化合物331、化合物341、化合物351、化合物361、化合物371、化合物381、化合物391、化合物401、化合物411、化合物421和化合物431的通式(1)所示的化合物、以及

[0483] 化合物012、化合物052、化合物062、化合物072、化合物082、化合物092、化合物102、化合物112、化合物132、化合物192、化合物202、化合物212、化合物282、化合物342、化合物362、化合物372、化合物412的通式(2)所示的化合物。

[0484] 5-氯-6-(4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物011)

[0485] (E)-5-氯-6-(4-((2-氟-6-(三氟甲基)苯基)(羟基亚氨基)甲基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物012(E))和其Z异构体(化合物012(Z))

[0486] 5-氯-N-甲基-6-(4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酰胺(化合物021)

[0487] (S)-5-氯-6-(3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物031)

[0488] (R)-5-氯-6-(3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物041)

[0489] 5-氯-6-(4-(4-(甲氧基)苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物051)

[0490] 5-氯-6-(4-((2-氟-6-甲氧基苯基)(羟基亚氨基)甲基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物052)

[0491] 4-氯-3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噻唑(化合物061)

[0492] (E)-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮肟(化合物062(E))和其Z异构体(化合物062(Z))

- [0493] 4-氯-3-(4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物071)
- [0494] (E)-4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基(2,6-二氯苯基)甲酮肟(化合物072(E))和其Z异构体(化合物072(Z))
- [0495] 5-氯-6-(4-(4-氯苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物081)
- [0496] 5-氯-6-(4-((2,6-二氯苯基)(羟基亚氨基)甲基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物082)
- [0497] 5-氯-6-(4-(4-氯苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)N,N-二甲基烟酰胺(化合物091)
- [0498] (E)-5-氯-6-(4-((2,6-二氯苯基)(羟基亚氨基)甲基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基烟酰胺(化合物092(E))和其Z异构体(化合物092(Z))
- [0499] 3-氯-4-(4-(4-氯苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)苯甲酸(化合物101)
- [0500] 3-氯-4-(4-((2,6-二氯苯基)(羟基亚氨基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(化合物102)
- [0501] 5-氯-3-(4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物111)
- [0502] (E)-4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基(2,5-二氯苯基)甲酮肟(化合物112(E))和其Z异构体(化合物112(Z))
- [0503] 5-氯-6-(4-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物121)
- [0504] 5-氯-6-(4-(5-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物131)
- [0505] 5-氯-6-(4-((2-氯-5-(三氟甲基)苯基)(羟基亚氨基)甲基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物132)
- [0506] 3-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物141)
- [0507] 3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物151)
- [0508] 3-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物161)
- [0509] 3-(4-(2,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物171)
- [0510] 3-(4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物181)
- [0511] 5-氯-6-(8-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-3,8-二氮杂双环[3,2,1]辛烷-3-基)烟酸(化合物191)
- [0512] 5-氯-6-(8-((2-氟-6-(三氟甲基)苯基)(羟基亚氨基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3,2,1]辛烷-3-基)烟酸(化合物192)
- [0513] 7-氯-3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物201)
- [0514] (E)-4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基(2,3-二氯苯基)甲酮肟(化合物202(E))和其Z异构体(化合物202(Z))
- [0515] 6-氯-3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物211)
- [0516] (E)-4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基(2,4-二氯苯基)甲酮肟(化合物212(E))和其Z异构体(化合物212(Z))
- [0517] 5-氯-6-(4-(4-氯苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基(吗啉基)甲酮(化合物221)

- [0518] 5-氯-6-(4-(4-氯苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)烟酰胺(化合物231)
- [0519] 5-氯-6-(4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸甲酯(化合物241)
- [0520] (5-氯-6-(4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲醇(化合物251)
- [0521] 3-(4-(3-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑(化合物261)
- [0522] 4-甲氧基-3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物271)
- [0523] 1-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(化合物281)
- [0524] 1-(1-((2-氟-6-(三氟甲基)苯基(羟基亚氨基)甲基)哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(化合物282)
- [0525] 2-(2-氧代基-3-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸叔丁酯(化合物291)
- [0526] 2-(2-氧代基-3-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸(化合物301)
- [0527] 3-(4-(2-氯吡啶-3-基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物311)
- [0528] 3-(4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物321)
- [0529] 3-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑(化合物331)
- [0530] 5-氯-6-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-4-基)烟酸甲酯(化合物341)
- [0531] 5-氯-6-(1-((2-氟-6-(三氟甲基)苯基(羟基亚氨基)甲基)哌啶-4-基)烟酸甲酯(化合物342)
- [0532] 5-氯-6-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌啶-4-基)烟酸(化合物351)
- [0533] 3-(4-(2-氯苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑(化合物361)
- [0534] E-(4-(2-氯苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)甲酮肟(化合物362(E))和其Z异构体(化合物362(Z))
- [0535] 5-氯-6-(2-氧代基-4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸乙酯(化合物371)
- [0536] (Z)-5-氯-6-(4-((2-氟-6-(三氟甲基)苯基(羟基亚氨基)甲基)-2-氧代基哌嗪-1-基)烟酸乙酯(化合物372(Z))
- [0537] 5-氯-6-(2-氧代基-4-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)烟酸(化合物381)
- [0538] 3-氯-4-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(化合物391)
- [0539] 3-氯-4-(1-(4-(三氟甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-1,2,3,6-四氢吡

啉-4-基) 苯甲酸甲酯(化合物401)

[0540] 3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)-4-碘苯并[d]异噁唑(化合物411)

[0541] (E)-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)(2-氟-6-碘苯基)甲酮肟(化合物412(E))和其Z异构体(化合物412(Z))

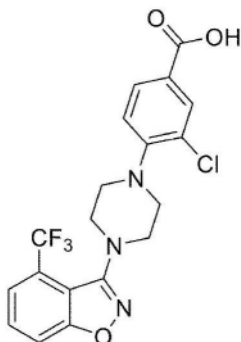
[0542] 3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)-4-氰基苯并[d]异噁唑(化合物421)

[0543] 3-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑-4-甲酰胺(化合物431)

[0544] [制造例2]

[0545] 3-氯-4-(4-(4-三氟甲基苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-基)苯甲酸(化合物441)的合成

[0546]



[0547] 除了使用3-氯-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯盐酸盐代替5-氯-6-(哌嗪-1-基)烟酸盐盐酸盐之外,按照国际公开第2021/079962号的实施例1的记载,得到标题化合物。

[0548] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.12 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.99 (dd, 1H, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.75 (bd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.63 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 4H), LC-MS: r. t. 3.06min., m/z 425.9 (M+1)

[0549] [试验例1]化合物011对心脏的作用

[0550] (试验方法)

[0551] 对10周龄的C57BL/6的雄性小鼠(约25g)实施主动脉弓缩窄处理(transverse aortic constriction (TAC)),制作左心室压力负荷模型小鼠(TAC小鼠)。在TAC后经过2周(肥大期)时,在皮下植入迷你浸透泵(alzet2006),开始向皮下持续给予化合物011或溶媒(二甲亚砜与聚乙二醇300以重量1:1混合而成的溶液)5mg/kg/day。在开始给予之后每2周利用超声心动图观察和评价左心室壁厚度(IVS)、左心室舒张末期内径(LVDd)、左心室短轴缩短率(LVFS)、左心室射血分数(LVEF)(化合物011组:11只、溶媒组:9只)。并且,预先对未进行TAC处理的小鼠同样利用迷你浸透泵(alzet2006)给予化合物0115mg/kg/day,测定2、4和6周后的血中浓度(尾静脉采血)和2周后的身体血压,确认TAC小鼠能够使用5mg/kg/day的用量。

[0552] (试验结果)

[0553] 将超声心动图的结果示于图1。

[0554] 在TAC后经过2周时且在开始给予化合物011前的超声心动图观察中,心室间隔与TAC前相比显著增厚,但没有看到LVFS和LVEF降低。

[0555] 在TAC后8周(开始给予化合物011后6周)时的超声心动图观察中,心室间隔和左心

室舒张末期内径 (LVd) 在溶媒组与化合物011组之间没有显著差异。而LVFS和LVEF在溶媒组和化合物011组都没有看到进行性的降低,在化合物011组中这种降低得到显著抑制 (TAC后8周时的LVFS:溶媒组vs化合物011组, $40.2 \pm 2.8\%$ vs $48.8 \pm 2.6\%$, $p < 0.05$, LVEF:溶媒组vs化合物011组, $70.9 \pm 3.3\%$ vs $80.2 \pm 2.7\%$, $p < 0.05$)。换言之,表示化合物011组抑制了心脏收缩功能的下降。

[0556] 根据LVFS和LVEF的下降得到显著抑制,可知试验化合物抑制心功能下降,对心力衰竭有效。

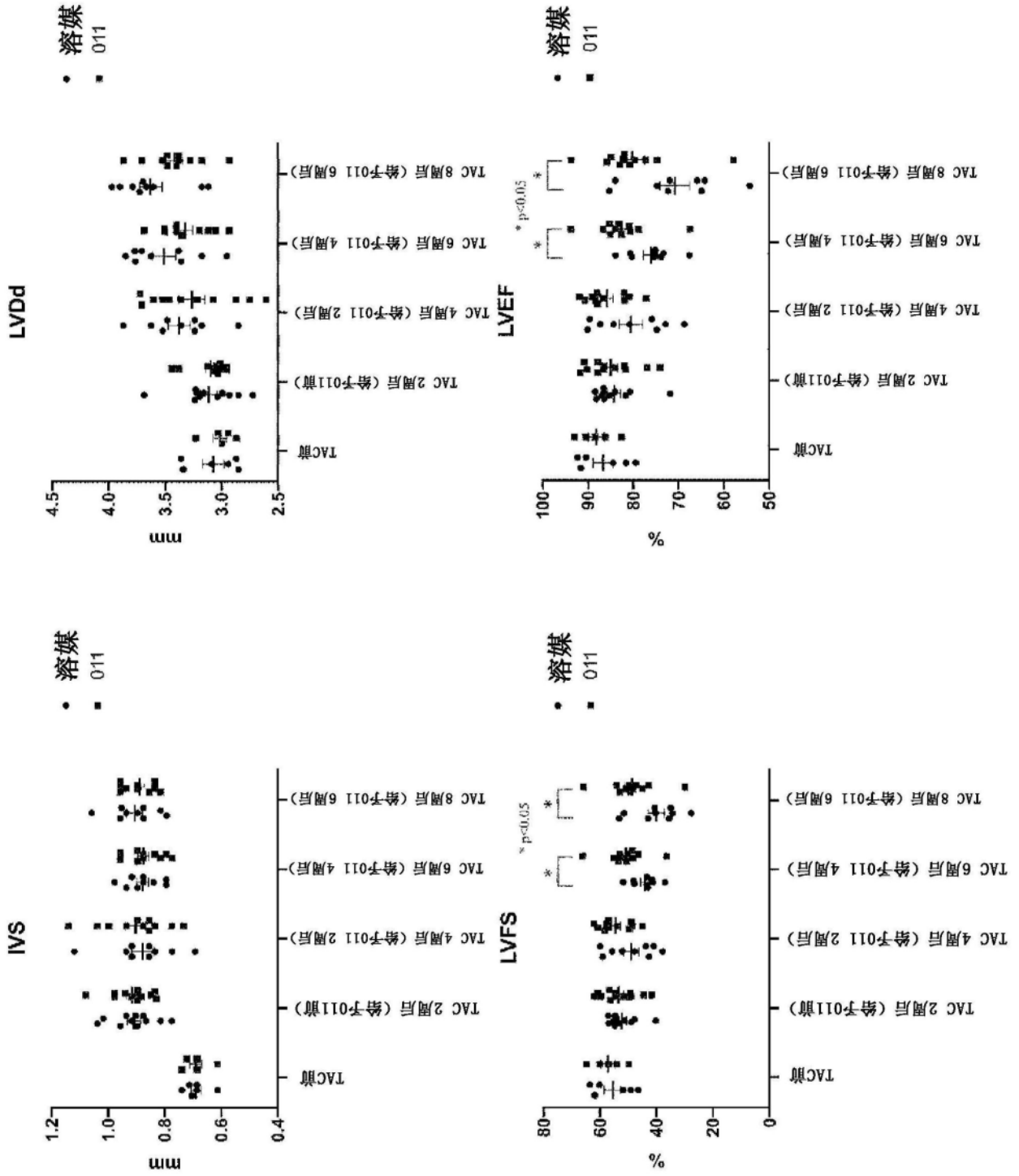


图1