

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 45/06

A61K 31/4184 A61P 9/00

A61P 13/12



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02812646.7

[43] 公开日 2004 年 8 月 11 日

[11] 公开号 CN 1520314A

[22] 申请日 2002.8.26 [21] 申请号 02812646.7

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 24 [33] JP [31] 254120/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/008572 2002. 8. 26

[87] 国际公布 WO2003/018061 日 2003. 3. 6

[85] 进入国家阶段日期 2003. 12. 23

[71] 申请人 帝人株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 浦田秀则 长谷直树 土屋直树

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

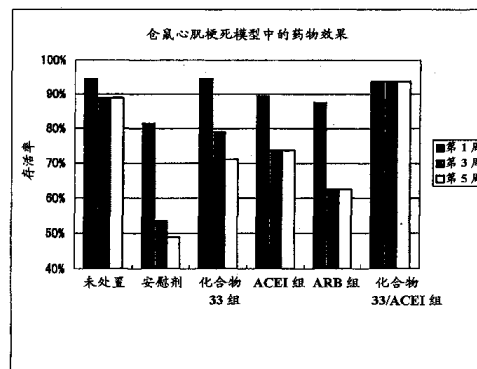
代理人 孟凡宏

权利要求书 18 页 说明书 40 页 附图 2 页

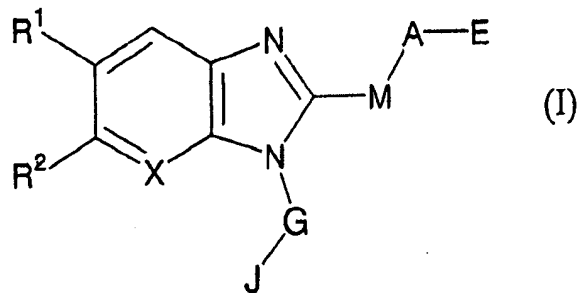
[54] 发明名称 含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的药物

[57] 摘要

本发明的目的在于提供对于高血压病、心脏病(心肥大、心力衰竭、心肌梗死等)、脑中风、肾炎等治疗有效的药物。本发明是可联合使用食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的形式的循环器官疾病治疗药物或同时抑制食糜酶和 ACE 的循环器官疾病治疗方法。



1. 含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的药物。
2. 权利要求 1 的药物, 其中所述食糜酶抑制剂和所述 ACE 抑制剂是同时给予或不同时分别给予。
3. 权利要求 1 或 2 的药物, 所述药物是循环器官系统疾病的预防药或治疗药物。
4. 权利要求 3 的药物, 其中所述循环器官系统疾病是高血压病、心脏病、脑中风、血管障碍、动脉硬化、肾炎或肾衰竭。
5. 权利要求 4 的药物, 所述心脏病是心肥大、心力衰竭或心肌梗死。
6. 权利要求 1 或 2 的药物, 所述药物是血管紧张肽 II 产生抑制剂。
7. 权利要求 1-6 中任一项的药物, 其中所述食糜酶抑制剂和所述 ACE 抑制剂构成合剂。
8. 权利要求 1-6 中任一项的药物, 其中所述食糜酶抑制剂和所述 ACE 抑制剂为各自独立的单剂。
9. 权利要求 1-6 中任一项的药物, 所述药物为包含所述食糜酶抑制剂和所述 ACE 抑制剂的药剂盒的形式。
10. 权利要求 1-9 中任一项的药物, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(I)所示的化合物,



式(I)中, R^1 和 R^2 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基, 或者 R^1 和 R^2 一起表示 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$

(为-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或-CH₂CH₂CH₂-时, 其碳原子可被一个或多个具有 1-4 个碳原子的烷基取代);

A 表示取代或无取代的具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基或亚烯基, 中间可以含一个或多个-O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (其中 R³ 表示氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基), 这些基团可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可以被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可各自独立在亚烷基或亚烯基的任意位置上一个或多个取代;

E 表示-COOR³、-SO₃R³、-CONHR³、-SO₂NHR³、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基(这里 R³ 与上述定义相同);

G 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 中间可以含有一个或多个-O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (其中 R³ 与上述定义相同; 当含有这些原子或原子团时, 它们不直接连接到苯并咪唑环上), 所述亚烷基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基或氧代基;

M 表示单键或-S(O)_m-, 其中 m 是 0-2 的整数;

J 表示取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的杂芳基, 所述杂芳基在它的环上含有一个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子, 但不包括吡啶环, 所述杂芳基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或无

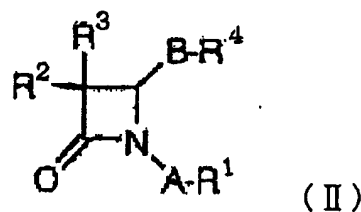
取代的 N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基、COOR³ 基团(这里, R³ 与上述定义相同)或可被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可以各自独立在环的任意位置上一个或多个取代; 另外 J 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链烷基, 取代或

5 无取代的具有 4-10 个碳原子的芳基{这些基团可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、-COOR⁴(这里, R⁴ 表示氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基)、具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三

10 卤代甲氧基、苯基、氧代基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可以各自独立在亚烷基或芳基的任意位置上一个或多个取代, 另外, 这些取代基还可以被卤原子、羟基、硝基、氰基、酰基、三卤代甲

15 基、苯基、氧代基或可被卤原子取代的苯氧基取代};
X 表示次甲基(-CH=)或氮原子。

11. 权利要求 1-9 中任一项的药物, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(II)所示的化合物,

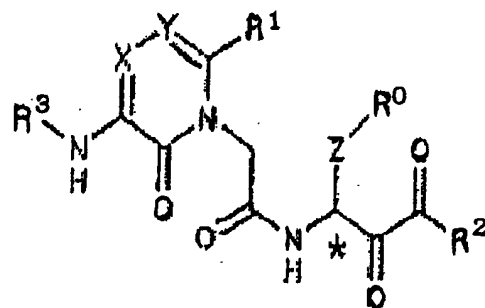


20 式(II)中, A 为单键、-CO-、-COO-、-COCO-、-CONH-或-SO₂-; R¹ 为可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级烯基、可具有取代基的低级炔基、可具有取代基的环烷基、可具有取代基的环烯基或可具有取代基的芳基; A 为单键、-CO-、-COCO-、-CONH-或-SO₂-时, R¹ 可以是氢原子; R² 和 R³ 各自独立为氢、卤素、可具有取代基的低

25 级烷基、可具有取代基的低级烷氧基羰基、可具有取代基的酰基、可

具有取代基的氨基、可具有取代基的氨基甲酰基或可具有取代基的芳基；B 为单键、-S-、-O-、-S-S-、-SO-或-SO₂-；R⁴ 为氢、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂环；B 为单键、-S-、-O-、-SO-或-SO₂-时，R⁴ 也可以是可具有取代基的酰基。

- 5 12. 权利要求 1-9 中任一项的药物，其中所述食糜酶抑制剂是下式(III)所示的化合物，

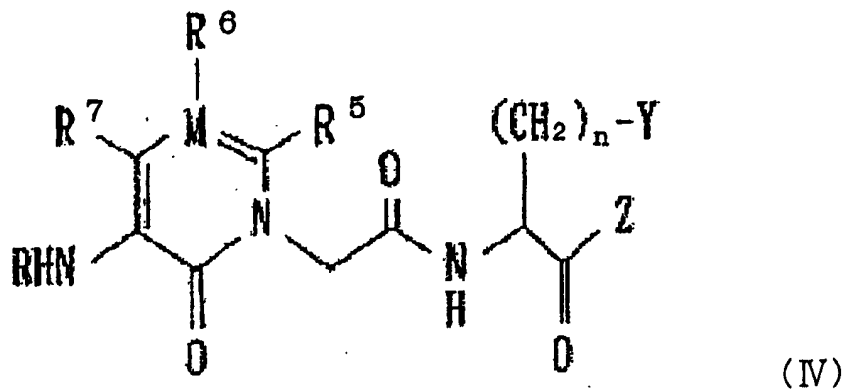


(III)

- 式(III)中，R⁰ 为苯基，其环上可具有一个或多个选自下述定义的基团 A 中的取代基(基团 A；基团 A 表示卤原子、硝基、羟基、低级烷氧基、
10 低级烷基或卤代低级烷基)；R¹ 为(i)芳基、(ii)杂芳基或(iii)C1-6 的直链、支链或环状烷基，各自独立具有一个或多个基团 A 所定义的取代基；或 R¹ 可在上述(i)-(iii)的基团上具有一个或多个选自基团 B 的取代基，所述基团 B 包括 ORa、COORa、CONRbRc、NRbRc、NRbCHO、NRbCORa、SO₂ORa、SO₂Ra、CONRbSO₂Ra 和 P(O)(ORa)₂(其中，Ra ~
15 Rc 独立表示氢、低级烷基或取代低级烷基；或者 Ra ~ Rc 独立表示芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基和杂芳基，其中芳基或杂芳基的环上可以具有一个或多个、通常为 1 至 3 个选自上述定义的基团 A 的取代基；另外取代低级烷基的取代基有 1 至 3 个选自卤原子、硝基和羟基的原子或基团)；或者 R¹ 可在上述(i)-(iii)的基团上具有 1 个或多
20 个下述定义的环状基团 G 作为取代基(环状基团 G；环状基团 G 表示含有 1 至 3 个氧原子或氮原子的 5 元或 6 元杂环基，可以具有取代基)；R² 表示(C1-8)烷基、芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基；或者 R² 表示上述定义的基团 B 或含有基团 B 作为取代基的(C1-8)烷基、或者含有上述定义的环状基团 G 作为取代基的(C1-8)烷基；R³ 表示氢；

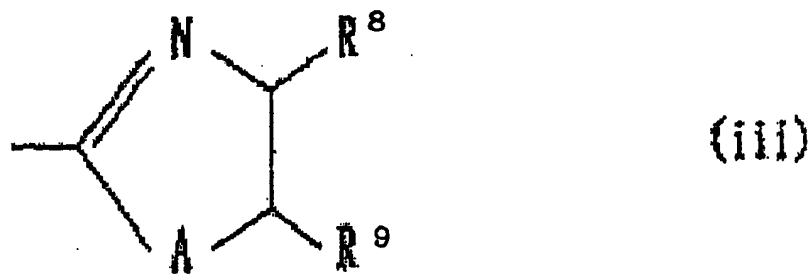
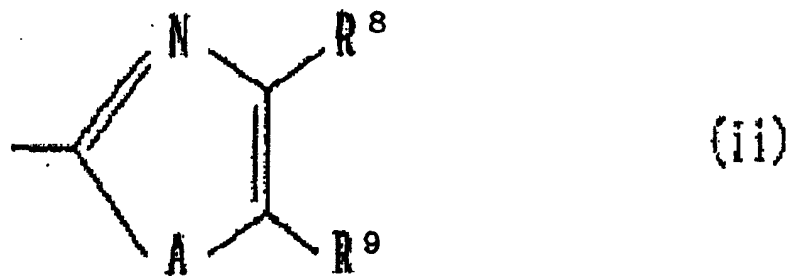
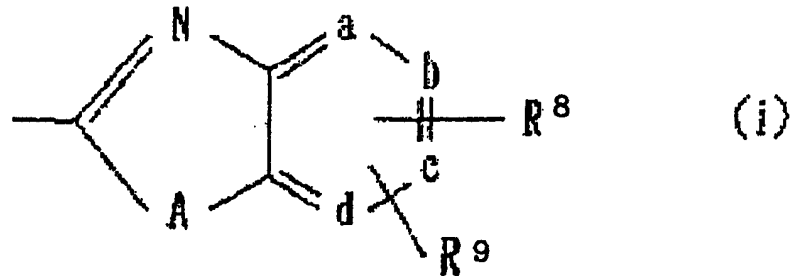
- 或 R^3 为如(i) $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ (ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 或(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ 的酰基;
 或 R^3 为如 $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ 或 $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ 的磺酰基(这里, 基团 D 表示
 氢, 1-6 个碳的直链、支链或环状烷基, 芳基, 卤代低级烷基, 卤代低
 级烷氧基, 氨基, 低级烷氧基氨基, 卤代低级烷基氨基, $RbRcN$,
 5 $RbRcN \cdot O$, RaO , Ra , $RaOCO$, $RbRcNCO$, $RaSO_2NRb$, RaS 和上述
 定义的环状基团 G; 另外基团 E 表示 1-6 个碳原子的 2 价桥连基); 或
 者 R^3 为 $RbRcNCO$ 表示的脲基; 或 R^3 为 $RbRcN \cdot CS$ 表示的硫脲基;
 或 R^3 为 Ra ; X 和 Y 各自独立表示氮原子或碳原子, 也可以被 $Ra \sim Rc$
 表示的基团取代; Z 表示多亚甲基, 多亚甲基上的氢原子可独立被 Ra 、
 10 Rb 取代。

13. 权利要求 1-9 中任一项的药物, 其中所述食糜酶抑制剂是下
 式(IV)所示的化合物,



- 式(IV)中, R 表示氢原子、烷基、 $-CHO-$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COR^1$ 、 $-COOR^1$ 、
 15 $-CONHOR^1$ 、 $-CONHR^1$ 、 $CONR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-COSR^1$ 、
 $COCOR^2$ 、 $-COCOOR^2$ 、 $-CONHCOOR^2$ 、 $-COCONR^3R^4$ 、 $-CSXR^1$ 、
 $-SO_2WR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 或 $-SO_2E$ (上述式中, R^1 、 R^1 可以相同或不同,
 各自独立表示烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、
 杂芳基烷基、杂环或杂环基烷基; R^2 、 R^3 、 R^4 可以相同或不同, 各自
 20 独立表示氢原子、烷基或芳基烷基; 或 $-NR^3R^4$ 可以一起表示杂环; X
 表示单键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$; W 表示单键、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$
 或 $-NHCONH-$; E 表示羟基或氨基); R^5 、 R^6 、 R^7 可以相同或不同, 各

自独立表示氢原子或烷基，或 R^5 、 R^6 、 R^7 其中之一表示芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基，其余表示氢原子；M表示碳原子或氮原子，条件是M为氮原子时， R^6 不存在；Y表示环烷基、芳基或杂芳基；Z表示式(i)、式(ii)或式(iii)所示的基团



5

{式中， R^8 、 R^9 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2R^{10}$ 或 $-CONR^{10}R^{10'}$ (R^{10} 、 $R^{10'}$ 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或三氟甲基，另外 $-NR^{10}R^{10'}$ 可一起表示杂环)；A表示-O-、-S-或- NR^{12} - (R^{12} 表示氢原子、烷基、环烷基或环烷基烷基)；a、b、c、d全部为碳原子，或其中之一为氮原子，其余为碳原子}；n表示0或1；上述基团中，烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷

10

基、杂芳基链烯基、杂环、杂环基烷基，可以分别具有取代基。

14. 权利要求 1-13 中任一项的药物，其中所述 ACE 抑制剂为阿拉普利、盐酸咪达普利、盐酸喹那普利、盐酸替莫普利、盐酸地拉普利、盐酸贝那普利、卡托普利、西拉普利、群多普利、培哌普利特丁
5 胺、马来酸依那普利或赖诺普利。

15. 一种预防方法或治疗方法，所述方法是给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂。

16. 权利要求 15 的方法，所述方法是同时给予或不同时分别给予所述食糜酶抑制剂和所述 ACE 抑制剂。

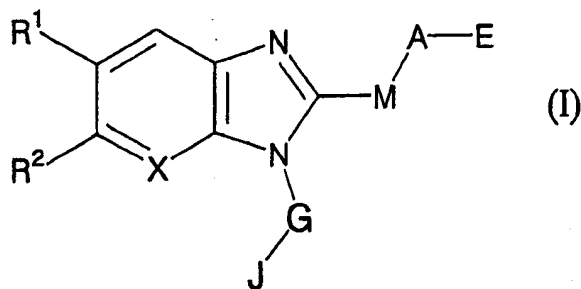
17. 权利要求 15 或 16 的方法，所述方法是循环器官系统疾病的
10 预防方法或治疗方法。

18. 权利要求 17 的方法，所述循环器官系统疾病为高血压病、心脏病、脑中风、血管障碍、动脉硬化、肾炎或肾衰竭。

19. 权利要求 18 的方法，所述心脏病是心肥大、心力衰竭或心肌
15 梗死。

20. 权利要求 15 或 16 的方法，所述方法是抑制血管紧张肽 II 产生的方法。

21. 权利要求 15-20 中任一项的方法，其中所述食糜酶抑制剂是下式(I)所示的化合物，



20

式(I)中， R^1 和 R^2 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基，或者 R^1 和 R^2 一起表示-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或-CH₂CH₂CH₂- (为-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或-CH₂CH₂CH₂-时，其碳原子可被一个或

多个具有 1-4 个碳原子的烷基取代);

A 表示取代或无取代的具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基或亚烯基, 中间可以含一个或多个-O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (其中 R³ 表示氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基), 这些基团可具有的取代基
5 为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、
10 氧代基或可以被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可各自独立在亚烷基或亚烯基的任意位置上一个或多个取代;

E 表示-COOR³、-SO₃R³、-CONHR³、-SO₂NHR³、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基(这里 R³ 与上述定义相同);

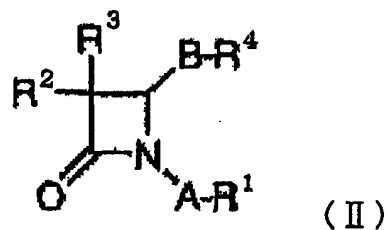
G 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 中间可以含有一个或多个-O-、-S-、-SO₂-和-NR³- (其中 R³ 与上述定义相同; 当含有这些原子或原子团时, 它们不直接连接到苯并咪唑环上), 所述亚烷基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基或氧代基;
15

M 表示单键或-S(O)_m-, 其中 m 是 0-2 的整数;

J 表示取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的杂芳基, 所述杂芳基在它的环上含有一个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子, 但不包括吡啶环, 所述杂芳基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基
25 (包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或无取代的 N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基、COOR³

- 基团(这里, R^3 与上述定义相同)或可被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可以各自独立在环的任意位置上一个或多个取代; 另外 J 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链烷基, 取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的芳基{这些基团可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、 $-\text{COOR}^4$ (这里, R^4 表示氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基)、具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可以各自独立在亚烷基或芳基的任意位置上一个或多个取代, 另外, 这些取代基还可以被卤原子、羟基、硝基、氰基、酰基、三卤代甲基、苯基、氧代基或可被卤原子取代的苯氧基取代};
- 15 X 表示次甲基($-\text{CH}=\text{}$)或氮原子。

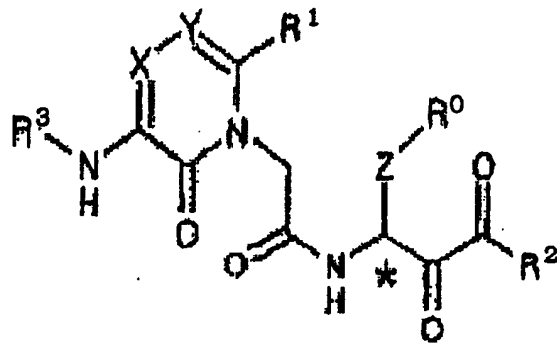
22. 权利要求 15-20 中任一项的方法, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(II)所示的化合物,



- 式(II)中, A 为单键、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{SO}_2-$; R^1 为可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级链烯基、可具有取代基的低级炔基、可具有取代基的环烷基、可具有取代基的环烯基或可具有取代基的芳基; A 为单键、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 时, R^1 可以是氢原子; R^2 和 R^3 各自独立为氢、卤素、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级烷氧基羰基、可具有取代基的酰基、可具有取代基的氨基、可具有取代基的氨基甲酰基或可具有取代基的芳

基; B 为单键、-S-、-O-、-S-S-、-SO-或-SO₂-; R⁴ 为氢、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂环; B 为单键、-S-、-O-、-SO-或-SO₂-时, R⁴ 也可以是可具有取代基的酰基。

23. 权利要求 15-20 中任一项的方法, 其中所述食糜酶抑制剂是
5 下式(III)所示的化合物,

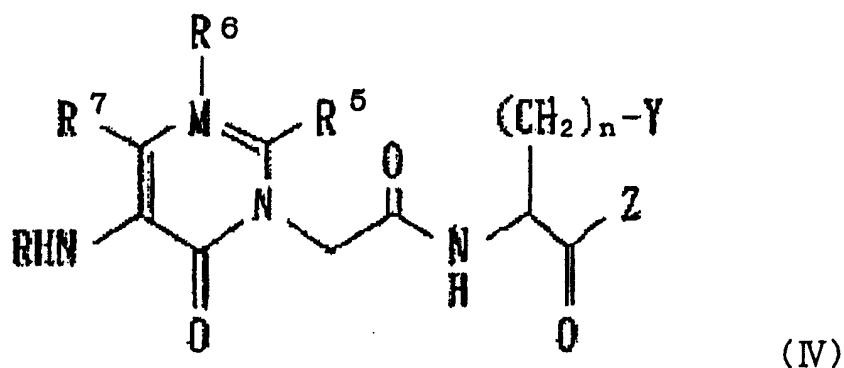


(III)

式(III)中, R⁰ 为苯基, 其环上可具有一个或多个选自下述定义的基团 A 中的取代基(基团 A; 基团 A 表示卤原子、硝基、羟基、低级烷氧基、低级烷基或卤代低级烷基); R¹ 为(i)芳基、(ii)杂芳基或(iii)C1-6 的直链、
10 支链或环状烷基, 各自独立具有一个或多个基团 A 所定义的取代基; 或 R¹ 可在上述(i)-(iii)的基团上具有一个或多个选自基团 B 的取代基, 所述基团 B 包括 ORa、COORa、CONRbRc、NRbRc、NRbCHO、NRbCORa、SO₂ORa、SO₂Ra、CONRbSO₂Ra 和 P(O)(ORa)₂ (其中, Ra ~ Rc 独立表示氢、低级烷基或取代低级烷基; 或者 Ra ~ Rc 独立表示芳基
15 基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基和杂芳基, 其中芳基或杂芳基的环上可以具有一个或多个、通常为 1 至 3 个选自上述定义的基团 A 的取代基; 另外取代低级烷基的取代基有 1 至 3 个选自卤原子、硝基和羟基的原子或基团); 或者 R¹ 可在上述(i)-(iii)的基团上具有 1 个或多个下述定义的环状基团 G 作为取代基(环状基团 G; 环状基团 G 表示含有 1 至 3 个氧原子或氮原子的 5 元或 6 元杂环基, 可以具有取代基); R² 表示(C1-8)烷基、芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基; 或 R² 表示上述定义的基团 B 或含有基团 B 作为取代基的(C1-8)烷基、或者含有上述定义的环状基团 G 作为取代基的(C1-8)烷基; R³ 表示氢; 或
20

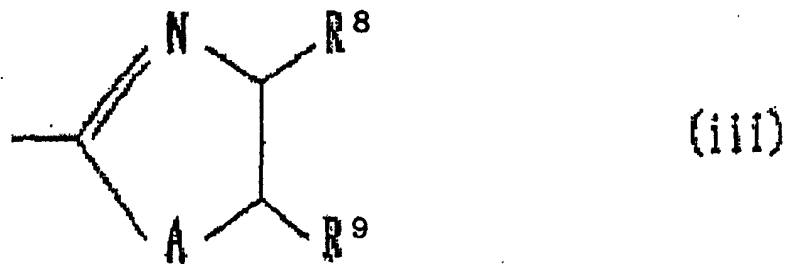
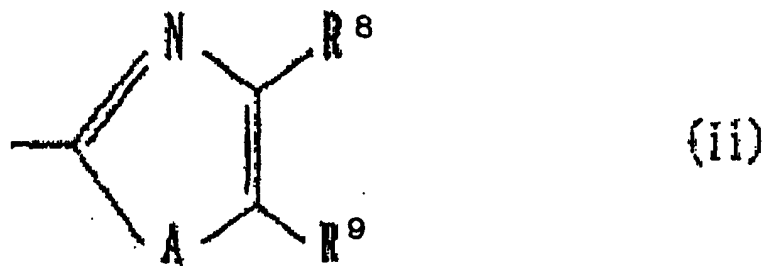
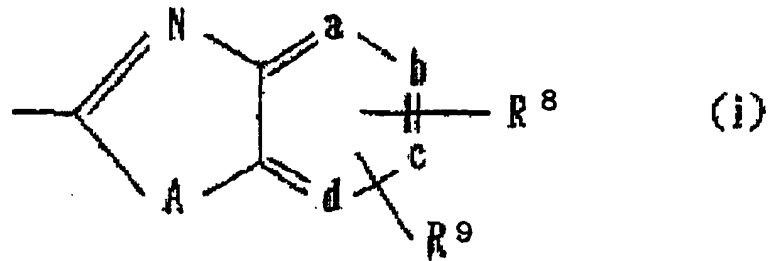
R^3 为如(i) $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 或(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ 的酰基; 或
 R^3 为如 $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ 或 $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ 的磺酰基(这里, 基团 D 表示氢,
 1-6 个碳的直链、支链或环状烷基, 芳基, 卤代低级烷基, 卤代低级烷
 氧基, 氨基, 低级烷氧基氨基, 卤代低级烷基氨基, $RbRcN$, $RbRcN \cdot O$,
 5 RaO , Ra , $RaOCO$, $RbRcNCO$, $RaSO_2NRb$, RaS 和上述定义的环状
 基团 G; 另外基团 E 表示 1-6 个碳原子的 2 价桥连基); 或者 R^3 为
 $RbRcNCO$ 表示的脲基; 或 R^3 为 $RbRcN \cdot CS$ 表示的硫脲基; 或 R^3 为
 Ra ; X 和 Y 各自独立表示氮原子或碳原子, 也可以被 $Ra \sim Rc$ 表示的
 基团取代; Z 表示多亚甲基, 多亚甲基上的氢原子可被 Ra 、 Rb 独立取
 10 代。

24. 权利要求 15-20 中任一项的方法, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(IV)所示的化合物,



式(IV)中, R 表示氢原子、烷基、 $-CHO-$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COR^1$ 、 $-COOR^1$ 、
 15 $-CONHOR^1$ 、 $-CONHR^1$ 、 $CONR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-COSR^1$ 、 $-$
 $COCOR^2$ 、 $-COCOOR^2$ 、 $-CONHCOOR^2$ 、 $-COCONR^3R^4$ 、 $-CSXR^1$ 、
 $-SO_2WR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 或 $-SO_2E$ (上述式中, R^1 、 R^1 可以相同或不同,
 各自独立表示烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、
 杂芳基烷基、杂环或杂环基烷基; R^2 、 R^3 、 R^4 可以相同或不同, 各自
 20 独立表示氢原子、烷基或芳基烷基; 或 $-NR^3R^4$ 可以一起表示杂环; X
 表示单键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$; W 表示单键、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$
 或 $-NHCONH-$; E 表示羟基或氨基); R^5 、 R^6 、 R^7 可以相同或不同, 各
 各自独立表示氢原子或烷基, 或 R^5 、 R^6 、 R^7 其中之一表示芳基、芳基烷

基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基，其余表示氢原子；M表示碳原子或氮原子，条件是M为氮原子时，R⁶不存在；Y表示环烷基、芳基或杂芳基；Z表示式(i)、式(ii)或式(iii)所示的基团



- 5 {式中，R⁸、R⁹可以相同或不同，各自独立表示氢原子、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、-NR¹⁰R^{10'}、-NHSO₂R¹⁰、-OR¹⁰、-COOR¹⁰、-CONHSO₂R¹⁰或-CONR¹⁰R^{10'} (R¹⁰、R^{10'}可以相同或不同，各自独立表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或三氟甲基，另外
- 10 -NR¹⁰R^{10'}可一起表示杂环)；A表示-O-、-S-或-NR¹²- (R¹²表示氢原子、烷基、环烷基或环烷基烷基)；a、b、c、d全部为碳原子，或其中之一为氮原子，其余为碳原子}；n表示0或1；上述基团中，烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂环或杂环基烷基可以分别具有取代基。

25. 权利要求 15-24 中任一项的方法, 其中所述 ACE 抑制剂为阿拉普利、盐酸咪达普利、盐酸喹那普利、盐酸替莫普利、盐酸地拉普利、盐酸贝那普利、卡托普利、西拉普利、群多普利、培哌普利特丁胺、马来酸依那普利或赖诺普利。

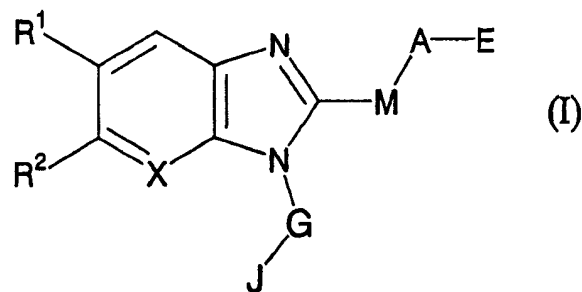
5 26. 一种循环器官系统疾病的预防药或治疗药物, 所述药物含有食糜酶抑制剂作为有效成分。

27. 权利要求 26 的预防药或治疗药物, 其中所述循环器官系统疾病为高血压病、心脏病、脑中风、血管障碍、动脉硬化、肾炎或肾衰竭。

10 28. 权利要求 27 的预防药或治疗药物, 其中所述心脏病是心肥大、心力衰竭或心肌梗死。

29. 一种血管紧张肽 II 产生抑制剂, 所述抑制剂含有食糜酶抑制剂作为有效成分。

15 30. 权利要求 26-29 中任一项的预防药或治疗药物或抑制剂, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(I)所示的化合物,



式(I)中, R¹和R²可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基, 或者 R¹和 R²一起表示 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或 -CH₂CH₂CH₂- (为 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或 -CH₂CH₂CH₂-时, 其碳原子可被一个或多个具有 1-4 个碳原子的烷基取代);

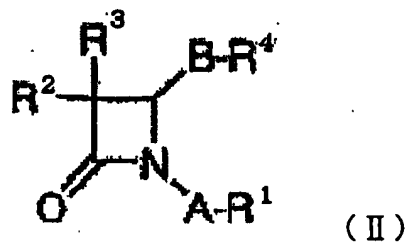
A 表示取代或无取代的具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基或亚烯基, 中间可以含一个或多个 -O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (其中 R³表示氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基), 这些基团可具有的取代基

- 为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可以被一个以上卤原子取代的苯氧基，这些取代基可各自独立在亚烷基或亚烯基的任意位置上一个或多个取代；
- 5 E 表示-COOR³、-SO₃R³、-CONHR³、-SO₂NHR³、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基(这里 R³ 与上述定义相同)；
- 10 G 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基，中间可以含有一个或多个-O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (其中 R³ 与上述定义相同；当含有这些原子或原子团时，它们不直接连接到苯并咪唑环上)，所述亚烷基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基或氧代基；
- 15 M 表示单键或-S(O)_m-，其中 m 是 0-2 的整数；
- J 表示取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的杂芳基，所述杂芳基在它的环上含有一个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子，但不包括吡啶环，所述杂芳基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或无取代的 N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基、COOR³
- 20 基团(这里，R³ 与上述定义相同)或可被一个以上卤原子取代的苯氧基，这些取代基可以各自独立在环的任意位置上一个或多个取代；另外 J 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链烷基，取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的芳基{这些基团可具有的取代基为卤原

子、羟基、硝基、氰基、 $-\text{COOR}^4$ (这里, R^4 表示氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基)、具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基, 这些取代基可以各自独立在亚烷基或芳基的任意位置上一个或多个取代, 另外, 这些取代基还可以被卤原子、羟基、硝基、氰基、酰基、三卤代甲基、苯基、氧代基或可被卤原子取代的苯氧基取代};

X 表示次甲基($-\text{CH}=\text{}$)或氮原子。

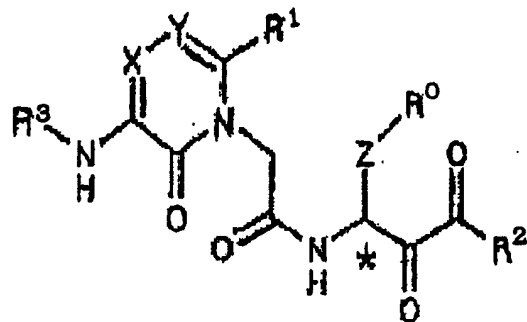
31. 权利要求 26-29 中任一项的预防药或治疗药物或抑制剂, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(II)所示的化合物,



式(II)中, A 为单键、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{SO}_2-$; R^1 为可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级链烯基、可具有取代基的低级炔基、可具有取代基的环烷基、可具有取代基的环烯基或可具有取代基的芳基; A 为单键、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 时, R^1 可以是氢原子; R^2 和 R^3 各自独立为氢、卤素、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级烷氧基羰基、可具有取代基的酰基、可具有取代基的氨基、可具有取代基的氨基甲酰基或可具有取代基的芳基; B 为单键、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S-S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$; R^4 为氢、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂环; B 为单键、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 时, R^4 也可以是可具有取代基的酰基。

32. 权利要求 26-29 中任一项的预防药或治疗药物或抑制剂, 其

中所述食糜酶抑制剂是下式(III)所示的化合物,

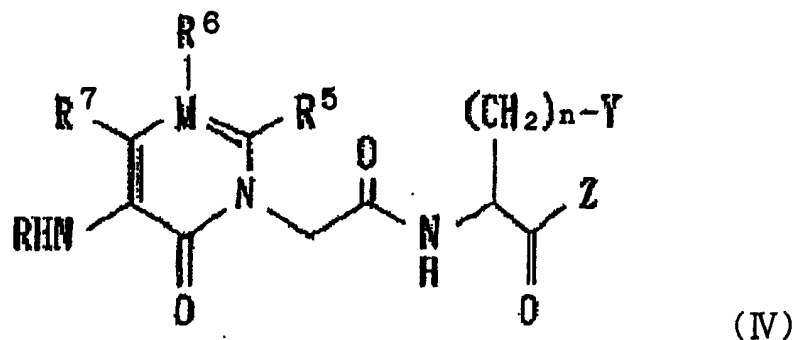


(III)

式(III)中, R^0 为苯基, 其环上可具有一个或多个选自下述定义的基团 A 中的取代基(基团 A; 基团 A 表示卤原子、硝基、羟基、低级烷氧基、
 5 低级烷基或卤代低级烷基); R^1 为(i)芳基、(ii)杂芳基或(iii)C1-6 的直链、支链或环状烷基, 各自独立具有一个或多个基团 A 所定义的取代基; 或 R^1 可在上述(i)-(iii)的基团上具有一个或多个选自基团 B 的取代基, 所述基团 B 包括 ORa 、 $COORa$ 、 $CONRbRc$ 、 $NRbRc$ 、 $NRbCHO$ 、
 10 $NRbCORa$ 、 SO_2ORa 、 SO_2Ra 、 $CONRbSO_2Ra$ 和 $P(O)(ORa)_2$ (其中, $Ra \sim Rc$ 独立表示氢、低级烷基或取代低级烷基; 或者 $Ra \sim Rc$ 独立表示芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基和杂芳基, 其中芳基或杂芳基的环上可以具有一个或多个、通常为 1 至 3 个选自上述定义的基团 A 的取代基; 另外取代低级烷基的取代基有 1 至 3 个选自卤原子、硝基和羟基的原子或基团); 或者 R^1 可在上述(i)-(iii)的基团上具有 1 个或多
 15 个下述定义的环状基团 G 作为取代基(环状基团 G; 环状基团 G 表示含有 1 至 3 个氧原子或氮原子的 5 元或 6 元杂环基, 可以具有取代基); R^2 表示(C1-8)烷基、芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基; 或 R^2 表示上述定义的基团 B、含有基团 B 作为取代基的(C1-8)烷基、或者含有上述定义的环状基团 G 作为取代基的(C1-8)烷基; R^3 表示氢; 或
 20 R^3 为如(i) $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 或(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ 的酰基; 或 R^3 为如 $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ 或 $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ 的磺酰基(这里, 基团 D 表示氢, 1-6 个碳的直链、支链或环状烷基, 芳基, 卤代低级烷基, 卤代低级烷氧基, 氨基, 低级烷氧基氨基, 卤代低级烷基氨基, $RbRcN$, $RbRcN \cdot O$,

RaO, Ra, RaOCO, RbRcNCO, RaSO₂NRb, RaS 和上述定义的环状基团 G; 另外基团 E 表示 1-6 个碳原子的 2 价桥连基); 或者 R³ 为 RbRcNCO 表示的脲基; 或 R³ 为 RbRcN·CS 表示的硫脲基; 或 R³ 为 Ra; X 和 Y 各自独立表示氮原子或碳原子, 也可以被 Ra~Rc 表示的基团取代; Z 表示多亚甲基, 多亚甲基上的氢原子可被 Ra、Rb 独立取代。

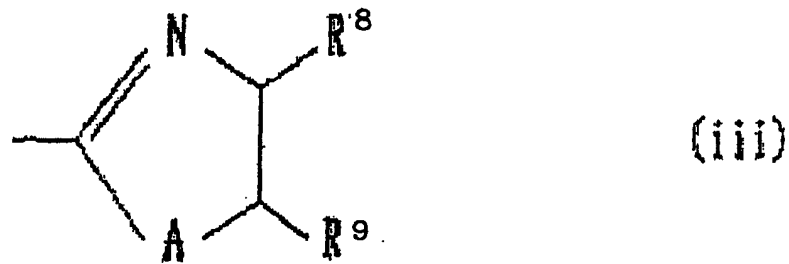
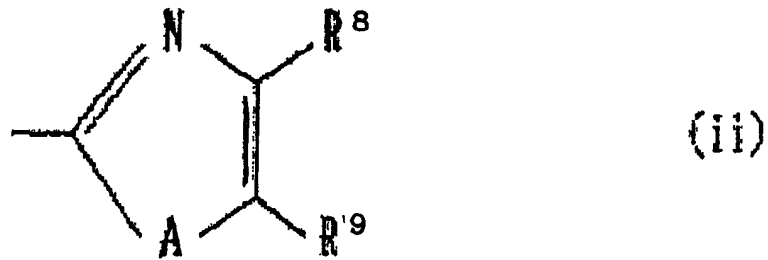
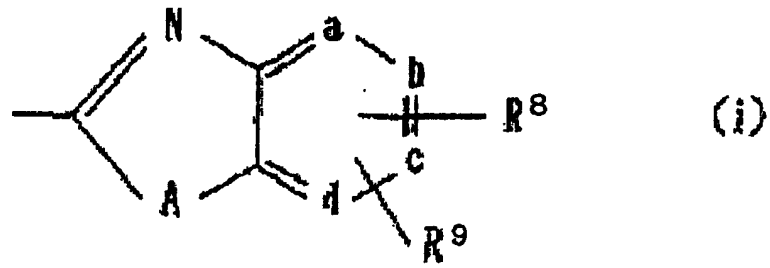
33. 权利要求 26-29 中任一项的预防药或治疗药物或抑制剂, 其中所述食糜酶抑制剂是下式(IV)所示的化合物,



10 式(IV)中, R 表示氢原子、烷基、-CHO-、-CONH₂、-COR¹、-COOR¹、-CONHOR¹、-CONHR¹、CONR¹R^{1'}、-CONHSO₂R¹、-COSR¹、-COCOR²、-COCOOR²、-CONHCOOR²、-COCONR³R⁴、-CSXR¹、-SO₂WR¹、-SO₂NR¹R^{1'}或-SO₂E (上述式中, R¹、R^{1'}可以相同或不同, 各自独立表示烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环或杂环基烷基; R²、R³、R⁴可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、烷基或芳基烷基; 或-NR³R⁴可一起表示杂环; X 表示单键、-NH-、-O-或-S-; W 表示单键、-NH-、-NHCO-、-NHCOO-或-NHCONH-; E 表示羟基或氨基); R⁵、R⁶、R⁷可以相同或不同, 各自独立表示氢原子或烷基, 或 R⁵、R⁶、R⁷其中之一表示芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基, 其余表示氢原子; M 表示碳原子或氮原子, 条件是 M 为氮原子时, R⁶不存在; Y 表示环烷基、芳基或杂芳基; Z 表示式(i)、式(ii)或式(iii)所示的基团

15

20



{式中, R^8 、 R^9 可以相同或不同,各自独立表示氢原子、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2R^{10}$ 或 $-CONR^{10}R^{10'}$

- 5 (R^{10} 、 $R^{10'}$ 可以相同或不同,各自独立表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或三氟甲基,另外 $-NR^{10}R^{10'}$ 可一起表示杂环); A表示-O-、-S-或 $-NR^{12}$ - (R^{12} 表示氢原子、烷基、环烷基或环烷基烷基); a、b、c、d全部为碳原子,或其中之一为氮原子,其余为碳原子}; n表示0或1; 上述基团中,烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂环或杂环基烷基可以分别具有取代基。
- 10

含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的药物

5 技术领域

本发明涉及含有食糜酶抑制剂和 ACE(血管紧张肽转化酶)抑制剂两者作为有效成分的药物、或给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的预防方法或治疗方法。更具体地说,所述药物或所述方法涉及循环器官系统疾病的预防药或治疗药物、预防方法或治疗方法、或者血管紧张肽 II 产生抑制剂或抑制方法。本发明的药物通过强有力的抑制血管紧张肽 II 产生的作用,对于高血压病、心脏病(心肥大、心力衰竭、心肌梗死等)、脑中风或肾炎等的治疗有效。

背景技术

15 血管紧张肽 II 作为对全身血压、体液量等机体内环境稳定性的维持起重要作用的肾素-血管紧张肽系统的主要因子,得到了广泛的研究。血管紧张肽 II 作为因强有力的收缩血管作用而导致的高血压性疾病中的病因物质,成为最引人注目的因子,通过抑制其作用,开发出了循环器官系统疾病的治疗药物。近年来,发现血管紧张肽 II 作为生长因子促进成纤维细胞的生长等,特别是在心血管系统疾病中,与心肌细胞肥大、平滑肌细胞的迁移和生长、刺激成纤维细胞的细胞内基质的产生,诱导编程性细胞死亡等广泛的细胞机能的调节有关,并在形成纤维化和肾硬化、动脉硬化病灶中也起着重要的作用。事实上,生成血管紧张肽 II 的酶—血管紧张肽转化酶(以下称为“ACE”)的抑制剂一直作为循环器官系统疾病的首选药物使用,其有效性已在临床
25 上得到证实。

另一方面,在阐明如上所述的局部血管紧张肽 II 产生系统的重要性的过程中,发现了人体组织局部中不依赖于 ACE 而产生血管紧张肽

II 的途径, 特别是通过人肥大细胞食糜酶(胃促胰酶)产生血管紧张肽 II 的途径引起了人们的注意。例如: 在经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA) 的术后再狭窄中, 已知 ACE 抑制剂是无效的(Circulation 1992; 86: 100-110, J. Am. Coll. Cardiol 1995; 25: 362-369), 表明存在 ACE 以外的产生血管紧张肽 II 的产生酶。浦田等人从人心脏中分离提取出由血管紧张肽 I 产生血管紧张肽 II 的酶, 并由该酶的化学结构和基因克隆证实了人肥大细胞食糜酶承担着产生血管紧张肽 II 的作用(J. Biol. Chem 1990; 265: 222348-22357, J. Biol. Chem. 1991; 266: 17173-17179)。以往的研究已明确食糜酶只在组织结合型的肥大细胞中存在, 在组织局部中具有生理机能。血管壁中, 在正常情况下食糜酶在外膜中最多, 当然 ACE 也局部存在于内膜中, 研究认为一旦血管出现障碍, 则食糜酶参与外膜的重建以及再生内膜的生长(Circulation 1996; 94: 1655-1664)。

已由各种报道中证实: 经由该食糜酶的不依赖于 ACE 的血管紧张肽 II 产生途径在人体中比在其他动物种类中的贡献大。例如早已有报道指出: 对于在猴子、犬的离体血管中添加血管紧张肽 I 导致的血管收缩作用, 单独的 ACE 抑制剂只能抑制 30%左右, 与丝氨酸蛋白酶的抑制蛋白即胰凝乳蛋白酶抑制剂联合使用才可以完全抑制, 由此可以推测存在一种经由 ACE 以外的酶的血管紧张肽 II 产生途径, 并且不依赖于 ACE 的血管紧张肽 II 产生途径在这些大型动物中比在啮齿类动物中的贡献大(J. Hypertensions 1984; 2: 277-189)。已证实该不依赖于 ACE 的血管紧张肽 II 产生途径是由食糜酶介导的, 并有报道指出: 人心脏中约 80%血管紧张肽 II 的生成是由食糜酶承担的(Circ. Res. 1990; 66: 883-890)。

为了同时抑制人体中依赖于 ACE 的和依赖于 ACE 的两种主要的血管紧张肽 II 生成途径, 近年来开发了血管紧张肽 II 受体拮抗剂。由于血管紧张肽 II 是通过细胞膜上的血管紧张肽 II 受体而作用的, 因而特别开发了参与血管收缩的血管紧张肽 II 受体—AT1 受体的拮抗剂(特开平 56-17073 号公报、EP0253310 号说明书、EP0291969 号说明书、

EP0324377 号说明书、特开昭 63-23868 号公报、特开平 1-1178676 号公报、EP0323841 号说明书、特开平 1-287071 号公报、特开平 4-364171 号公报等多种)。这些受体拮抗剂大多已经作为降血压剂应用于临床上,已显示等同于或高于 ACE 抑制剂的效果。这些受体拮抗剂产生的抑制依赖于 ACE 的和不依赖于 ACE 的血管紧张肽 II 的有效性已在临床上得到验证。但是,还不能说血管紧张肽 II 受体拮抗剂完全解决了循环器官疾病治疗上的问题。

已实际实施了 AT1 受体拮抗剂的大规模的临床试验,其临床效果已得到证实。然而,虽然作为 AT1 受体拮抗剂的效果,改善了患者的生活质量,特别是对于心力衰竭等心脏病,改善了因心血管病情的复发和心力衰竭的恶化导致的重新入院的情况,在降低心力衰竭患者的总死亡率方面与 ACE 抑制剂有同等效果,但在心脏病的治疗上仍取得到令人满意的结果(ELITE II 试验、Lancet 2000 355 卷 1582 页、美国心脏协会学术年会 2000 年、2001 年; Val-HeFT 实验、New England Journal of Medicine 2001 年 345 卷、1667 页、美国心脏协会学术年会 2000 年、2001 年)。

另外,有报道指出:近年的剔除小鼠的研究表明,在心肥大和纤维化中,血管紧张肽 II 作用于血管紧张肽 II 受体—AT2 受体,可能成为恶化因子(Circulation 2001 年 104 卷 247 页 Ichihara 等、Trends Cardiovasc Med, 2001 年 11 卷 324 页 Inagami 等)。

在心脏病以外的循环器官疾病中,即使给予 ACE 抑制剂或血管紧张肽 II 受体拮抗剂,仍存在部分血压不下降的高血压患者。另外,对于肺动脉高血压,ACE 抑制剂或血管紧张肽 II 受体拮抗剂在治疗上的效果并不明确。

从而,本发明人开发了基于目前为止未有临床应用的新概念的治疗药物、治疗方法,从而提出了本发明,以克服上述循环器官疾病治疗中的问题。

发明的公开

本发明的课题在于提供心脏病(心肥大、心力衰竭或心肌梗死等)、脑中风、PTCA 术后再狭窄等血管障碍、动脉硬化、肾衰竭、肾炎、一部分高血压病或肺动脉高血压等高血压病中的心血管系统疾病的新
5 型治疗药物。

AT1 受体拮抗剂是同时抑制依赖于 ACE 的和不依赖于 ACE 的血管紧张肽 II 的作用的药物,通过下述考察可以了解该药物在心脏病领域未能取得期待的治疗效果。即,这些受体拮抗剂是 AT1 受体选择性拮抗剂,并不抑制对 AT1 受体以外的血管紧张肽 II 受体的作用。事实上,已知 AT1 受体的拮抗作用导致血清中和组织中的血管紧张肽 II 浓度上升,由此可以推测:这些血管紧张肽 II 可以刺激其他受体。例如:已公认血管紧张肽 II 受体的 AT2 受体与 AT1 受体同样具有重要作用,但其在循环器官系统疾病中的作用尚有很多不明确之处。
10

上述在心肥大和纤维化中血管紧张肽 II 作用于 AT2 受体,显示可能成为恶化因子的报道,部分地验证了下述假说:即 AT1 受体的拮抗作用使血清中和组织中的血管紧张肽 II 浓度上升,这些血管紧张肽 II 刺激其他受体,在心脏病等循环器官疾病中起到使病态恶化的作用。因而,慢性心力衰竭等心脏病最终会由于广泛的心脏纤维化、以及伴随的心脏机能低下而导致死亡,在这些心脏病的病态进展过程中,对
15 AT2 受体的刺激可能与病态恶化有关,可认为对该 AT2 受体的刺激是 AT1 受体拮抗剂在慢性心力衰竭、心肌梗死后的心力衰竭等心脏病中不能取得充分治疗效果的主要原因。

另外人们还认为:目前广泛应用于循环器官系统疾病临床上的 ACE 抑制剂通过抑制缓激肽等的分解,也表现出对循环器官系统疾病的治疗效果,因此血管紧张肽受体拮抗剂并不能完全代替 ACE 抑制剂的治疗效果。
20

食糜酶与血管紧张肽 II 一样具有强有力的血管收缩作用,推测它可能通过激活各种细胞中具有增殖作用的因子即内皮素,从而参与由

血管紧张肽 II 受体以外的机理导致的循环器官疾病病态的形成。另外，可以认为食糜酶通过激活炎症性细胞因子之一的 IL-1 β ，使心血管损伤部位的炎症反应恶化；在纤连蛋白和 IV 型胶原的分解中、在通过激活基质蛋白酶来分解胞外蛋白中做出贡献；通过促进转化生长因子 β (TGF β)的游离，促进成纤维细胞的分化生长、促进组织纤维化/组织改变。因而，在这些循环器官疾病中，食糜酶抑制剂不只抑制血管紧张肽 II 的作用，还同时具有血管紧张肽受体拮抗剂不可替代的广泛药理作用，是有效的循环器官疾病的治疗药物。作为食糜酶抑制剂，已公开了苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐(WO01/53291 号说明书、WO01/53272 号说明书、WO00/03997 号说明书)。其化学结构如后所述。

发明人认为：实现同时给予 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂的治疗方法或治疗药物，是可望产生协同治疗效果的划时代的循环器官治疗方法或治疗药物。即，本发明不仅完全抑制组织中依赖于 ACE 和不依赖于 ACE 的血管紧张肽 II 的产生，仍保有 ACE 抑制剂通过抑制缓激肽分解而产生的治疗效果，这是 AT1 受体拮抗剂所没有的，并且，通过抑制食糜酶的激活白细胞介素-1- β (IL-1 β)、激活基质蛋白酶、分解纤连蛋白和 IV 型胶原、促进转化生长因子- β (TGF- β)的游离、激活 P 物质和血管活性肠肽(VIP)等的作用，在循环器官系统疾病中，提供了一种新型的治疗药物的概念。

可认为在局部病灶，ACE 和食糜酶分担着产生血管紧张肽 II 的作用，PTCA 术后再狭窄等血管障碍性病态中，食糜酶比 ACE 更重要。并且也报道了：血管动脉粥样硬化灶中食糜酶活性上升，食糜酶参与了先天性心脏病的肺部血管病变的进展，食糜酶导致心肌细胞编程性细胞死亡和心脏成纤维细胞生长等。因此可认为：在以障碍血管和心脏为中心的循环器官系统组织改变中，ACE 一起参与了食糜酶介导的血管紧张肽 II 的产生，同时，在参与过程中又具有不同的作用。

因而，通过同时抑制 ACE 介导的血管紧张肽 II 的产生和食糜酶介导的血管紧张肽 II 的产生这两条途径，从而使机体内血管紧张肽 II 自

身的浓度降低，这对于循环器官系统疾病的治疗有效，对心力衰竭、心肌梗死及其预后、PTCA 等的术后血管再狭窄、伴随肺动脉高血压的心脏病、动脉硬化、肾衰竭、一部分高血压病等广泛有效。

5 本发明人着眼于食糜酶与 ACE 一起通过血管紧张肽 II 的产生建立的与心血管系统疾病的密切关系，进行了深入的研究。在啮齿类小鼠和大鼠中已识别出与人食糜酶类似的酶，但这些类似酶与人的酶不同，具有血管紧张肽 II 产生活性的同时，还具有血管紧张肽 II 分解活性，啮齿类中，依赖于食糜酶的血管紧张肽 II 产生途径的贡献比人的低。因此，采用食糜酶介导的血管紧张肽 II 的产生与人比较接近的仓鼠作为实验动物，研究食糜酶介导的血管紧张肽 II 产生途径的贡献情况。并进一步通过将人食糜酶基因导入小鼠受精卵，培育人食糜酶过量表达的小鼠，通过该产生人食糜酶的基因重组动物，来研究其对循环器官系统疾病的作用。

15 本发明人基于这些先进的研究结果，通过同时给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂，发现了对循环器官系统疾病极有效的治疗药物。

即，本发明是给予含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的药物或者给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的预防方法或治疗方法。

20 另外，本发明是给予含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的循环器官疾病的预防药或治疗药物，或者给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的循环器官系统疾病的预防方法或治疗方法。

本发明还是上述循环器官系统疾病为高血压病、心脏病、脑中风、血管障碍、动脉硬化、肾炎或肾衰竭时的治疗药物或治疗方法。

本发明也是上述心脏病为心肥大、心力衰竭或心肌梗死的循环器官系统疾病的治疗药物或治疗方法。

25 本发明还是含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的血管紧张肽 II 的产生抑制剂，或者通过给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂来抑制血管紧张肽 II 产生的方法。

附图简述

图 1 表示食糜酶抑制剂对于血管渗透性亢进的作用。图 2 表示仓鼠心肌梗死模型中的药物效果。

5 发明的实施方案

本发明涉及含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分的药物、循环器官系统疾病治疗药物、或血管紧张肽 II 的产生抑制剂、或者给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的治疗方法、循环器官系统疾病治疗方法、或抑制血管紧张肽 II 产生的方法。

10 本发明中，以食糜酶抑制剂作为第一有效成分，以 ACE 抑制剂作为第二有效成分使用。

ACE 抑制剂是在高血压等循环器官疾病中已明确其有效性的药物。食糜酶抑制剂通过抑制局部血管紧张肽 II 的产生，对心肌梗死的预后等有效，这在本发明中已得到证实。因此，单独的食糜酶抑制剂也可以用作循环器官系统疾病的药物或血管紧张肽 II 的产生抑制剂。15 本发明通过将 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂联合使用，与单独使用 ACE 抑制剂或食糜酶抑制剂相比，可完全抑制组织局部的血管紧张肽 II 的产生，并保有 ACE 抑制剂抑制缓激肽分解等的作用，且抑制食糜酶介导的各种生理作用，因而发挥协同的治疗效果，对于治疗循环器官系统疾病和抑制血管紧张肽 II 的产生有效。20

本发明中的药物是将食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂同时或不同时分别给予的药物。

本发明中的药物只要含有食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为有效成分即可，可以是任意形式的药物。本发明中的药物形式例如可以是以食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为主要成分的合剂，也可以是食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂不作为合剂，而是作为独立药物的分别的单剂，25 只要是食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂组合的形式即可，对此并没有特别限定。这里所述合剂是指在单一的制剂中配合了 2 种以上有效成分的剂

型，单剂是指单一的制剂中含有单一特定的有效成分。

5 作为食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的混合剂，例如可以将可发挥各自药物效果的适量的食糜酶抑制剂有效成分与 ACE 抑制剂有效成分混合，制成片剂、胶囊剂、溶液剂等剂型。将食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂混合制成混合剂的时机，可以在制造合剂剂型的阶段，也可以在临
10 给药前混合。在制造阶段进行混合时，例如可以将分别适量的食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂成分混合，成型或填充。成型的方法例如可以是将各自药物混合，也可以是层上叠压，对此并没有特别限定。在临给药前制备混合剂时，例如可以在给予之前使食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂以分别独立的状态保存，在给予时，将液体状的药物混合，或将片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或胶囊剂等固体药物溶解于液体状的药物中，
15 或将颗粒剂或散剂等固体药物相互混合。服用前混合的方法可以是手工操作，也可以使用剪开、拉开、撕裂、推出等可简单地使两种药物混合的包装。混合剂的形式有片剂、丸剂、颗粒剂、散剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂或胶囊剂等剂型。

食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂为各自独立的单剂时的药物是指将食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂各自单一可利用的单剂组合起来利用的药物。各自的剂型可以是两者均为固体或液体，也可以是固体与液体，对此并没有特别限定。

20 本发明中的食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂为药物盒的形式，是指将食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂作为一套配备的形式，以便容易地进行药物准备。药物盒的形式例如可以是在药物制造的结束阶段用 PTP、泡罩袋等使其在同一个包装中，或由医院或药局等开处方时装入一个袋中，对此并没有特别限定。

25 另外，对于本发明中的预防方法或治疗方法，只要是给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂两种药物的方法即可，对于给予方法并没有特别限定。本发明中的方法还是同时或不同时分别给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的方法。

本发明的给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的方法有例如给予食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的合剂的方法、准备好独立的食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的单剂并给予的方法、或给予混合的食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的方法等。

5 另外，本发明的食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的给予时间可以是同时，也可以是不同时分别给予。给予时间不同的情况下，例如可以互相交替给予，也可以是持续给予一种药物后，再给予另一种药物。对于给予的次数，可以两者相同，也可以不同。

10 作为给予方法，可以是两者均经口或非经口给予，也可以是一种经口给予、另一种为非经口给予。

15 本发明的食糜酶抑制剂中，作为式(I)表示的苯并咪唑衍生物与制药学上可接受的载体共同组成的药物组合物，优选将该药物组合物成型为各种剂型，与含有 ACE 抑制剂的药物组合物经口或非经口分别给予。或者优选制备成与适当的 ACE 抑制剂的合剂或混合剂，经口或非经口给予。

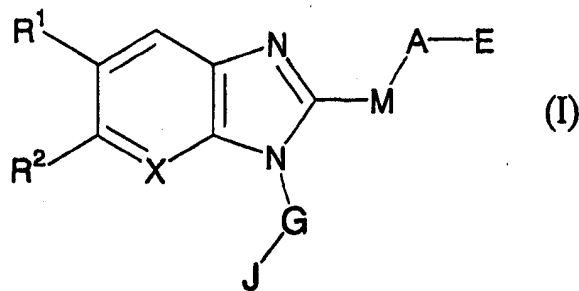
20 本发明中，与食糜酶抑制剂联合使用的 ACE 抑制剂的给予方法和给予量根据疾病的种类、给药途径、患者的症状、年龄、性别、体重等不同而不同，可以采用下述几种方法。例如可以制备 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂的合剂，同时内服给予。例如使用盐酸替莫普利作为 ACE 抑制剂时，可制备使用 1-4mg 盐酸替莫普利和 1-10mg 食糜酶抑制剂的合剂，经口内服给予。或者可将 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂分别制成片剂分别给予。用法优选同时内服，但也可结合症状和病态独立调整各个药物的给予量。

25 本发明的药物组合物的剂型有下述剂型。例如当为经口给予的药物时，可以有片剂、丸剂、颗粒剂、散剂、溶液剂、悬混剂、糖浆剂或胶囊剂等剂型。

 这里，作为片剂的制备方法，可以使用赋型剂、粘合剂和/或崩解剂等制药学上可接受的载体，按照常规方法压片。丸剂、颗粒剂或散

剂也与片剂的情形相同，可以使用赋型剂等，按照常规方法制备。溶液剂、悬混剂或糖浆剂可以使用甘油酯类、醇类、水、和/或植物油等，按照常规方法制备。胶囊剂可以将颗粒剂、散剂或溶液剂等填充到明胶等胶囊中制备。

- 5 作为本发明所使用的食糜酶抑制剂，优选使用上述 WO01/53291 号说明书、WO01/53272 号说明书、WO00/03997 号说明书所公开的下式(I)表示的苯并咪唑衍生物或其医学上可接受的盐。



- 10 [式(I)中，R¹和R²可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的烷氧基，或者R¹和R²一起表示-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或-CH₂CH₂CH₂- (为-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或-CH₂CH₂CH₂-时，其碳原子可以被一个或多个具有1-4个碳原子的烷基取代)；

- 15 A表示取代或无取代的具有1-7个碳原子的直链、环状或支链亚烷基或亚烯基，中间可以含一个或多个-O-、-S-、-SO₂-和-NR³- (其中R³表示氢原子或具有1-6个碳原子的直链或支链烷基)。这些基团可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况。)、具有1-6个碳原子的直链或支链的烷硫基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可以被一个以上卤原子取代的苯氧基。这些取代基可各自独立在亚烷基或亚烯基的任意位置上一个或多个取代；

E表示-COOR³、-SO₃R³、-CONHR³、-SO₂NHR³、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-

噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基(这里 R^3 与上述定义相同。);

G 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 中间可以含有一个或多个 -O-、-S-、-SO₂-和-NR³- (其中 R^3 与上述定义相同。当含有这些原子或原子团时, 它们不直接连接到苯并咪唑环上。)。所述亚烷基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基或氧代基;

M 表示单键或-S(O)_m-, 其中 m 是 0-2 的整数;

J 表示取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的杂芳基, 所述杂芳基在它的环上含有一个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子, 但不包括吡啶环。

所述杂芳基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或无取代的 N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基、COOR³ 基团(这里, R^3 与上述定义相同。)或可被一个以上卤原子取代的苯氧基。这些取代基可以各自独立在环的任意位置上一个或多个取代; 另外 J 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链烷基, 取代或无取代的具有 4-

10 10 个碳原子的芳基{这些基团可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、-COOR⁴(这里, R^4 表示氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基。)、具有 1-6 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基。这些取代基可以各自独立在环的任意位置上一个或多个取代。另外, 这些取代基可以被卤原子、羟基、硝

基、氰基、酰基、三卤代甲基、苯基、氧代基或可被卤原子取代的苯氧基取代。}；

X表示次甲基(-CH=)或氮原子。]。

所述(1)表示的化合物中，优选的化合物如下。

- 5 R^1 和 R^2 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基，或者 R^1 和 R^2 一起表示 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O- 或 -CH₂CH₂CH₂-。这种情况下，其碳原子可以被一个或多个具有 1-4 个碳原子的烷基取代。

10 R^1 和 R^2 的具有 1-4 个碳原子的烷基具体有甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、仲、叔)丁基。更优选甲基。具有 1-4 个碳原子的烷氧基具体有甲氧基、乙氧基、(正、异)丙氧基、(正、异、仲、叔)丁氧基。

15 R^1 和 R^2 的优选基团有氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、羟基、具有 1-4 个碳原子的烷基或具有 1-4 个碳原子的烷氧基。进一步优选氢原子、卤原子、三卤代甲基、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基或具有 1-4 个碳原子的烷氧基，更优选氢原子、氟原子、氯原子、三氟甲基、甲基、甲氧基或乙氧基，特别优选氢原子、甲基、甲氧基或乙氧基。

20 A 表示取代或无取代的具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基或亚烯基。所述无取代的具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基可以有亚甲基、亚乙基、(正、异)亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、(正、异、叔)亚丁基、1,1-二甲基亚丁基、正亚戊基或亚环己基等。优选亚乙基、正亚丙基、2,2-二甲基亚丙基或(正、叔)亚丁基。进一步优选正亚丙基或 2,2-二甲基亚丙基。特别优选正亚丙基。无取代的具有 1-7 个碳原子的直链或支链亚烯基可以有 1,2-亚乙烯基、1,3-亚丙烯基、1,4-亚丁烯基或亚戊烯基等。所述亚烷基或亚烯基中间可含有一个或多个 -O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (其中 R³ 表示氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基)，但是这些原子或原子团不直接连接在 M 上。具体有夹于亚乙基、正亚丙基或(正、叔)亚丁基之间的基团。更具体有 -CH₂OCH₂-、-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂SCH₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂CH₂-、-CH₂NR⁴CH₂- 或 -

25

$\text{CH}_2\text{NR}^4\text{CH}_2\text{CH}_2$ -等。优选 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 。

5 所述亚烷基或亚烯基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基、氧代基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基。这些取代基可以各自独立在亚烷基或亚烯基的任选位置上一个或多个取代。

10 A 的取代基中, 卤原子有氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。优选氟原子和氯原子。

A 的取代基中, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基具体有甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、仲、叔)丁基等, 优选甲基或乙基。进一步优选甲基。

15 A 的取代基中, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基具体有甲氧基、乙氧基、(正、异)丙氧基或(正、异、仲、叔)丁氧基等, 优选甲氧基或乙氧基。进一步优选甲氧基。

20 A 的取代基中, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基具体有甲硫基、乙硫基、(正、异)丙硫基或(正、异、仲、叔)丁硫基等, 优选甲硫基或乙硫基。进一步优选甲硫基。

A 的取代基中, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基具体有甲基磺酰基、乙基磺酰基、(正、异)丙基磺酰基或(正、异、仲、叔)丁基磺酰基等, 优选甲基磺酰基或乙基磺酰基。进一步优选甲基磺酰基。

25 A 的取代基中, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基具体有乙酰基、乙基羰基、(正、异)丙基羰基、(正、异、仲、叔)羰基等, 优选乙酰基或乙基羰基。进一步优选乙酰基。

A 的取代基中, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基具体有乙酰氨基、乙基羰基氨基、(正、异)丙基羰基氨基或(正、异、仲、叔)羰基氨基

等, 优选乙酰氨基或乙基羰基氨基。进一步优选乙酰氨基。

A 的取代基中, 三卤代甲基具体有三氟甲基、三溴甲基或三氯甲基。优选三氟甲基。

其中, A 优选取代或无取代的具有 1-7 个碳原子的直链、环状或支链亚烷基{其中间可以含有一个或多个-O-、-S-、-SO₂-、-NR³-(这里, R³与上述定义相同), 但这些原子或原子团不直接连接到 M 上}。优选-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)CH₂-、-CH₂OCH₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂S(=O)CH₂-、-CH₂CF₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)(CH₃)₂CH₂-或-CH₂C(=O)C(=O)CH₂-等。更优选-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)CH₂-、-CH₂OCH₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂S(=O)CH₂-、-CH₂CF₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂-或-CH₂C(CH₃)₂CH₂-。进一步优选-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂C(CH₃)₂CH₂-。特别优选-CH₂CH₂CH₂-。

E 表示-COOR³、-SO₃R³、-CONHR³、-SO₂NHR³、四唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基(这里, R³表示氢原子或具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基)。

所述 R³ 有氢原子、甲基、乙基、(正、异)丙基或(正、异、仲、叔)丁基等。优选氢原子、甲基或乙基。特别优选氢原子。

其中, E 优选为-COOR³、-SO₃R³或四唑-5-基。进一步优选-COOR³。特别优选-COOH。

G 表示取代或无取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其中间可以含有一个或多个-O-、-S-、-SO₂-或-NR³-。这里, R³与上述定义相同。另外, 在含有这些杂原子或原子团的情况下, 这些原子或原子团不直接连接到苯并咪唑环上。所述亚烷基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基或氧代基。具体地, 例如有-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CO-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CONH-、-CO-、-SO₂-、-CH₂SO₂-、-CH₂S-或-CH₂CH₂S-

等, 优选的是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。进一步优选 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 特别优选 $-\text{CH}_2-$ 。不过这里所例举的基团其左侧与苯并咪唑的1位(N原子)连接, 右侧与J连接。

5 M表示单键或 $-\text{S}(\text{O})_m-$, m表示0-2的整数。M优选为 $-\text{S}-$ 和 $-\text{SO}_2-$ 。特别优选为 $-\text{S}-$ 。

J由 J^1 或 J^2 表示。

10 J^1 表示取代或无取代的具有4-10个碳原子的杂芳基(其环上含有一个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子)。不过不包括吡啶环。 J^2 表示取代或无取代的具有1-6个碳原子的直链、环状或支链烷基, 取代或无取代的具有4-10个碳原子的芳基。它们只限于可化学合成的基团。

15 J^1 表示的基团中, 无取代的具有4-10个碳原子的杂芳基(其环上含有一个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子)具体有咪喃基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并咪喃基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噻吩基或苯并异噁唑基等。优选双环杂芳环, 进一步优选苯并咪喃基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噻吩基或苯并异噁唑基, 特别优选苯并噻吩基或吲哚基。

20 所述杂芳基或芳基可具有的取代基为卤原子、羟基、硝基、氰基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基(包括相邻两个基团形成缩醛键的情况)、具有1-6个碳原子的直链或支链烷硫基、具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰基、具有1-6个碳原子的直链或支链酰氨基、取代或无取代的N-酰苯胺基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、苯基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基。这些取代基可以各自独立在环的任意位置上一个或多个取代。

25 J^1 的取代基中, 卤原子有氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。优选氟原子或氯原子。

J^1 的取代基中,具有1-6个碳原子的直链或支链烷基具体有甲基、乙基、(正、异)丙基或(正、异、仲、叔)丁基等,优选甲基或乙基。进一步优选甲基。

5 J^1 的取代基中,具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基具体有甲氧基、乙氧基、(正、异)丙氧基、(正、异、仲、叔)丁氧基或亚甲二氧基等,优选甲氧基或乙氧基。进一步优选甲氧基。

J^1 的取代基中,具有1-6个碳原子的直链或支链烷硫基具体有甲硫基、乙硫基、(正、异)丙硫基或(正、异、仲、叔)丁硫基等,优选甲硫基或乙硫基。进一步优选甲硫基。

10 J^1 的取代基中,具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基具体有甲基磺酰基、乙基磺酰基、(正、异)丙基磺酰基或(正、异、仲或叔)丁基磺酰基等,优选甲基磺酰基或乙基磺酰基。进一步优选甲基磺酰基。

15 J^1 的取代基中,具有1-6个碳原子的直链或支链酰基具体有乙酰基、乙基羰基、(正、异)丙基羰基或(正、异、仲、叔)羰基等,优选乙酰基或乙基羰基。进一步优选乙酰基。

J^1 的取代基中,具有1-6个碳原子的直链或支链酰氨基具体有乙酰氨基、乙基羰基氨基、(正、异)丙基羰基氨基或(正、异、仲、叔)羰基氨基等,优选乙酰氨基或乙基羰基氨基。进一步优选乙酰氨基。

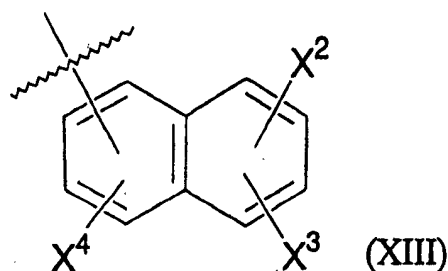
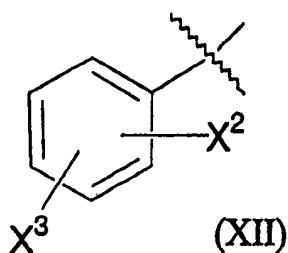
J^1 的取代基中,三卤代甲基具体有三氟甲基、三溴甲基或三氯甲基。

20 J^2 表示取代或无取代的具有1-6个碳原子的直链、环状或支链烷基,或者取代或无取代的具有4-10个碳原子的芳基。无取代的具有1-6个碳原子的直链、环状或支链烷基可以有甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、仲、叔)丁基、环戊基或环己基等。

25 J^2 的取代基有卤原子,羟基,硝基,氰基, $-\text{COOR}^4$ (R^4 表示氢原子或具有1-4个碳原子的烷基。),具有1-6个碳原子的直链、环状或支链亚烷基,具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基(这种情况下,取代基可以在相邻位置形成缩醛键),具有1-6个碳原子的直链或支链烷硫基,具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基,具有1-6个碳原子的直链或支链烷基亚

磺酰基, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰基, 具有 1-6 个碳原子的直链或支链酰氨基, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, 苯基, 氧代基或可被一个以上卤原子取代的苯氧基。这些取代基可以各自独立在烷基或芳基的任意位置上一个或多个取代。并且这些取代基还可以被卤原子、羟基、硝基、氰基、酰基、三卤代甲基、苯基、氧代基或可被卤原子取代的苯氧基取代。

其中, J^2 优选取代或无取代的具有 4-10 个碳原子的芳基。具体优选下式(XII)、(XIII)表示的基团。



[这里, X^2 、 X^3 和 X^4 可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、卤原子、羟基、硝基、氰基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、 $COOR^4$ (这里, R^4 表示氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基。)、取代或无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基、取代或无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、取代或无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷硫基、取代或无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基、或者取代或无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基。 X^2 、 X^3 和 X^4 在苯环或萘环上的取代位置并没有限定。]

J^2 的取代基中, 卤原子有氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。优选氟原子或氯原子。三卤代甲基优选三氟甲基。三卤代甲氧基优选三氟甲氧基。无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基具体有甲基、乙基或(正、异)丙基。无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基具体有甲氧基、乙氧基或(正、异)丙氧基等。无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷硫基具体有甲硫基、乙硫基或(正、异)丙硫基等。无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基具体有甲基磺酰基、乙基磺酰基或(正、异)丙基磺酰基等。无取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基具体有甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基或(正、异)丙基亚磺酰基等。

并且, 这些 J^2 取代基还可以被下述基团取代: 卤原子、羟基、硝基、氰基、酰基、三卤代甲基、苯基、氧代基或可被卤原子取代的苯氧基。

式(XII)、(XIII)中, 对 X^2 、 X^3 和 X^4 的取代位置并没有特别限定, 在式(XII)中, 更优选(2位、3位)的组合或(2位、5位)的组合。在式(XIII)中, 5 优选(4位、7位、8位)、(4位、6位、8位)或(6位、7位、8位)的组合。

其中, J^2 优选为 2-甲基苯基、2-乙基苯基、3-三氟甲基苯基、2-乙氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-氯苯基、2-三氟苯基、2,3-亚甲二氧基苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、2-三氟甲基-3-甲氧基苯基、2-甲基-3-三氟甲氧基苯基、2,3-二甲基苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,5-10 二甲基苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二(三氟甲基)苯基、1-萘基、2-萘基、8-甲基-1-萘基、7-甲基-1-萘基、6,8-二甲基-1-萘基或 4,6,8-三甲基-1-萘基等。

式(I)中的 X 表示 -CH= 或氮原子, 优选 -CH=。

式(1)表示的化合物优选的是将上述优选的各个基团组合而构成的各种化合物组。这并不是意图限制化合物, 但优选其中表 1 记载的化合物。15 在表 1 中, 特别优选的是: 化合物编号 2、6、7、9、10、20、22、24、26、27、31、33、43、45、56、60、62、92、128、164、182、187、189、201、202、204、206、240 或 242 号化合物。

另外, 表 1 中的 A1 和 J1-J36 是下式表示的基团。在 J1-J36 的“-”端未有任何标记的部分为“-CH₃”。

20 式中, E、G、M、m 和 X 与上述定义相同, 这里特别以 E 表示 COOH、G 表 CH₂、M 表示 S (m 为 0) 或单键(表中用“-”标记)和 X 表示 -CH= 记述。然而这并不意味着本发明受限于这些化合物。

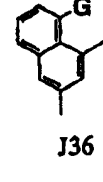
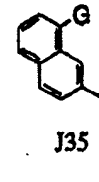
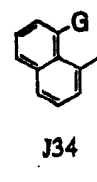
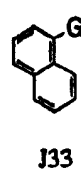
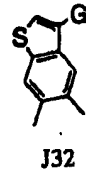
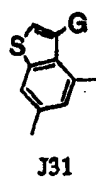
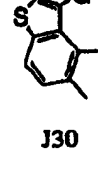
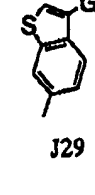
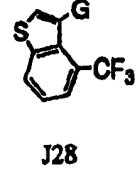
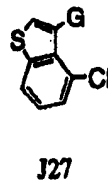
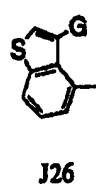
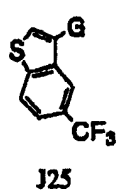
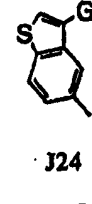
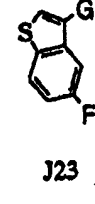
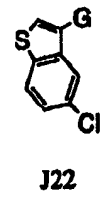
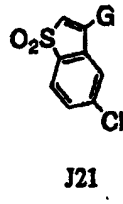
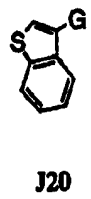
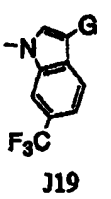
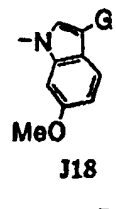
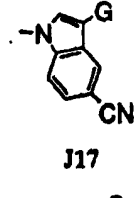
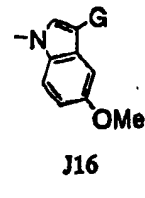
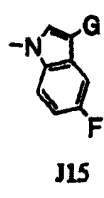
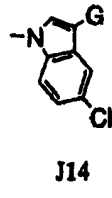
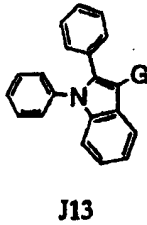
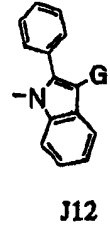
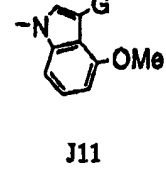
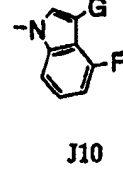
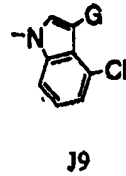
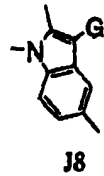
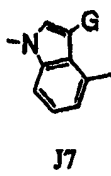
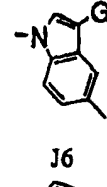
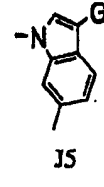
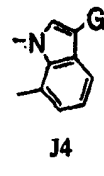
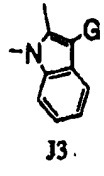
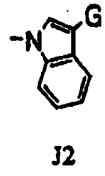
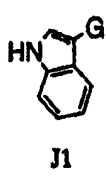
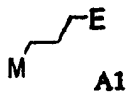


表 1

化合物编号	R1	R2	A	J	M
1	H	H	A1	J1	S
2	H	H	A1	J2	S
3	H	H	A1	J3	S
4	H	H	A1	J4	S
5	H	H	A1	J5	S
6	H	H	A1	J6	S
7	H	H	A1	J7	S
8	H	H	A1	J8	S
9	H	H	A1	J9	S
10	H	H	A1	J10	S
11	H	H	A1	J11	S
12	H	H	A1	J12	S
13	H	H	A1	J13	S
14	H	H	A1	J14	S
15	H	H	A1	J15	S
16	H	H	A1	J16	S
17	H	H	A1	J17	S
18	H	H	A1	J18	S
19	H	H	A1	J19	S
20	H	H	A1	J20	S
21	H	H	A1	J21	S
22	H	H	A1	J22	S
23	H	H	A1	J23	S
24	H	H	A1	J24	S

表1续1

化合物编号	R1	R2	A	J	M
25	H	H	A1	J25	S
26	H	H	A1	J26	S
27	H	H	A1	J27	S
28	H	H	A1	J28	S
29	H	H	A1	J29	S
30	H	H	A1	J30	S
31	H	H	A1	J31	S
32	H	H	A1	J32	S
33	H	H	A1	J33	S
34	H	H	A1	J34	S
35	H	H	A1	J35	S
36	H	H	A1	J36	S
37	MeO	H	A1	J1	S
38	MeO	H	A1	J2	S
39	MeO	H	A1	J3	S
40	MeO	H	A1	J4	S
41	MeO	H	A1	J5	S
42	MeO	H	A1	J6	S
43	MeO	H	A1	J7	S
44	MeO	H	A1	J8	S
45	MeO	H	A1	J9	S
46	MeO	H	A1	J10	S
47	MeO	H	A1	J11	S
48	MeO	H	A1	J12	S

表1续2

化合物编号	R1	R2	A	J	M
49	MeO	H	A1	J13	S
50	MeO	H	A1	J14	S
51	MeO	H	A1	J15	S
52	MeO	H	A1	J16	S
53	MeO	H	A1	J17	S
54	MeO	H	A1	J18	S
55	MeO	H	A1	J19	S
56	MeO	H	A1	J20	S
57	MeO	H	A1	J21	S
58	MeO	H	A1	J22	S
59	MeO	H	A1	J23	S
60	MeO	H	A1	J24	S
61	MeO	H	A1	J25	S
62	MeO	H	A1	J26	S
63	MeO	H	A1	J27	S
64	MeO	H	A1	J28	S
65	MeO	H	A1	J29	S
66	MeO	H	A1	J30	S
67	MeO	H	A1	J31	S
68	MeO	H	A1	J32	S
69	MeO	H	A1	J33	S
70	MeO	H	A1	J34	S
71	MeO	H	A1	J35	S
72	MeO	H	A1	J36	S

表1续3

化合物编号	R1	R2	A	J	M
73	CN	H	A1	J1	S
74	CN	H	A1	J2	S
75	CN	H	A1	J3	S
76	CN	H	A1	J4	S
77	CN	H	A1	J5	S
78	CN	H	A1	J6	S
79	CN	H	A1	J7	S
80	CN	H	A1	J8	S
81	CN	H	A1	J9	S
82	CN	H	A1	J10	S
83	CN	H	A1	J11	S
84	CN	H	A1	J12	S
85	CN	H	A1	J13	S
86	CN	H	A1	J14	S
87	CN	H	A1	J15	S
88	CN	H	A1	J16	S
89	CN	H	A1	J17	S
90	CN	H	A1	J18	S
91	CN	H	A1	J19	S
92	CN	H	A1	J20	S
93	CN	H	A1	J21	S
94	CN	H	A1	J22	S
95	CN	H	A1	J23	S
96	CN	H	A1	J24	S

表1续4

化合物编号	R 1	R 2	A	J	M
97	CN	H	A1	J25	S
98	CN	H	A1	J26	S
99	CN	H	A1	J27	S
100	CN	H	A1	J28	S
101	CN	H	A1	J29	S
102	CN	H	A1	J30	S
103	CN	H	A1	J31	S
104	CN	H	A1	J32	S
105	CN	H	A1	J33	S
106	CN	H	A1	J34	S
107	CN	H	A1	J35	S
108	CN	H	A1	J36	S
109	Me	H	A1	J1	S
110	Me	H	A1	J2	S
111	Me	H	A1	J3	S
112	Me	H	A1	J4	S
113	Me	H	A1	J5	S
114	Me	H	A1	J6	S
115	Me	H	A1	J7	S
116	Me	H	A1	J8	S
117	Me	H	A1	J9	S
118	Me	H	A1	J10	S
119	Me	H	A1	J11	S
120	Me	H	A1	J12	S

表 1 续 5

化合物编号	R 1	R 2	A	J	M
1 2 1	Me	H	A 1	J 1 3	S
1 2 2	Me	H	A 1	J 1 4	S
1 2 3	Me	H	A 1	J 1 5	S
1 2 4	Me	H	A 1	J 1 6	S
1 2 5	Me	H	A 1	J 1 7	S
1 2 6	Me	H	A 1	J 1 8	S
1 2 7	Me	H	A 1	J 1 9	S
1 2 8	Me	H	A 1	J 2 0	S
1 2 9	Me	H	A 1	J 2 1	S
1 3 0	Me	H	A 1	J 2 2	S
1 3 1	Me	H	A 1	J 2 3	S
1 3 2	Me	H	A 1	J 2 4	S
1 3 3	Me	H	A 1	J 2 5	S
1 3 4	Me	H	A 1	J 2 6	S
1 3 5	Me	H	A 1	J 2 7	S
1 3 6	Me	H	A 1	J 2 8	S
1 3 7	Me	H	A 1	J 2 9	S
1 3 8	Me	H	A 1	J 3 0	S
1 3 9	Me	H	A 1	J 3 1	S
1 4 0	Me	H	A 1	J 3 2	S
1 4 1	Me	H	A 1	J 3 3	S
1 4 2	Me	H	A 1	J 3 4	S
1 4 3	Me	H	A 1	J 3 5	S
1 4 4	Me	H	A 1	J 3 6	S

表1续6

化合物编号	R1	R2	A	J	M
145	H	Me	A1	J1	S
146	H	Me	A1	J2	S
147	H	Me	A1	J3	S
148	H	Me	A1	J4	S
149	H	Me	A1	J5	S
150	H	Me	A1	J6	S
151	H	Me	A1	J7	S
152	H	Me	A1	J8	S
153	H	Me	A1	J9	S
154	H	Me	A1	J10	S
155	H	Me	A1	J11	S
156	H	Me	A1	J12	S
157	H	Me	A1	J13	S
158	H	Me	A1	J14	S
159	H	Me	A1	J15	S
160	H	Me	A1	J16	S
161	H	Me	A1	J17	S
162	H	Me	A1	J18	S
163	H	Me	A1	J19	S
164	H	Me	A1	J20	S
165	H	Me	A1	J21	S
166	H	Me	A1	J22	S
167	H	Me	A1	J23	S
168	H	Me	A1	J24	S

表1续7

化合物编号	R1	R2	A	J	M
169	H	Me	A1	J25	S
170	H	Me	A1	J26	S
171	H	Me	A1	J27	S
172	H	Me	A1	J28	S
173	H	Me	A1	J29	S
174	H	Me	A1	J30	S
175	H	Me	A1	J31	S
176	H	Me	A1	J32	S
177	H	Me	A1	J33	S
178	H	Me	A1	J34	S
179	H	Me	A1	J35	S
180	H	Me	A1	J36	S
181	Me	Me	A1	J1	S
182	Me	Me	A1	J2	S
183	Me	Me	A1	J3	S
184	Me	Me	A1	J4	S
185	Me	Me	A1	J5	S
186	Me	Me	A1	J6	S
187	Me	Me	A1	J7	S
188	Me	Me	A1	J8	S
189	Me	Me	A1	J9	S
190	Me	Me	A1	J10	S
191	Me	Me	A1	J11	S
192	Me	Me	A1	J12	S

表1续8

化合物编号	R 1	R 2	A	J	M
193	Me	Me	A1	J13	S
194	Me	Me	A1	J14	S
195	Me	Me	A1	J15	S
196	Me	Me	A1	J16	S
197	Me	Me	A1	J17	S
198	Me	Me	A1	J18	S
199	Me	Me	A1	J19	S
200	Me	Me	A1	J20	S
201	Me	Me	A1	J21	S
202	Me	Me	A1	J22	S
203	Me	Me	A1	J23	S
204	Me	Me	A1	J24	S
205	Me	Me	A1	J25	S
206	Me	Me	A1	J26	S
207	Me	Me	A1	J27	S
208	Me	Me	A1	J28	S
209	Me	Me	A1	J29	S
210	Me	Me	A1	J30	S
211	Me	Me	A1	J31	S
212	Me	Me	A1	J32	S
213	Me	Me	A1	J33	S
214	Me	Me	A1	J34	S
215	Me	Me	A1	J35	S
216	Me	Me	A1	J36	S

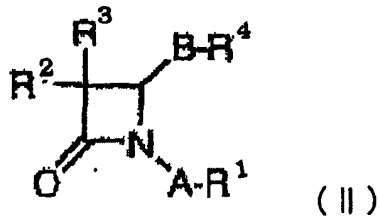
表1续9

化合物编号	R1	R2	A	J	M
217	H	MeO	A1	J1	S
218	H	MeO	A1	J2	S
219	H	MeO	A1	J3	S
220	H	MeO	A1	J4	S
221	H	MeO	A1	J5	S
222	H	MeO	A1	J6	S
223	H	MeO	A1	J7	S
224	H	MeO	A1	J8	S
225	H	MeO	A1	J9	S
226	H	MeO	A1	J10	S
227	H	MeO	A1	J11	S
228	H	MeO	A1	J12	S
229	H	MeO	A1	J13	S
230	H	MeO	A1	J14	S
231	H	MeO	A1	J15	S
232	H	MeO	A1	J16	S
233	H	MeO	A1	J17	S
234	H	MeO	A1	J18	S
235	H	MeO	A1	J19	S
236	H	MeO	A1	J20	S
237	H	MeO	A1	J21	S
238	H	MeO	A1	J22	S
239	H	MeO	A1	J23	S
240	H	MeO	A1	J24	S

表 1 续 10

化合物编号	R 1	R 2	A	J	M
2 4 1	H	MeO	A 1	J 2 5	S
2 4 2	H	MeO	A 1	J 2 6	S
2 4 3	H	MeO	A 1	J 2 7	S
2 4 4	H	MeO	A 1	J 2 8	S
2 4 5	H	MeO	A 1	J 2 9	S
2 4 6	H	MeO	A 1	J 3 0	S
2 4 7	H	MeO	A 1	J 3 1	S
2 4 8	H	MeO	A 1	J 3 2	S
2 4 9	H	MeO	A 1	J 3 3	S
2 5 0	H	MeO	A 1	J 3 4	S
2 5 1	H	MeO	A 1	J 3 5	S
2 5 2	H	MeO	A 1	J 3 6	S

作为本发明的食糜酶抑制剂，可以有 WO00/05204 号说明书记载的下式(II)表示的化合物。



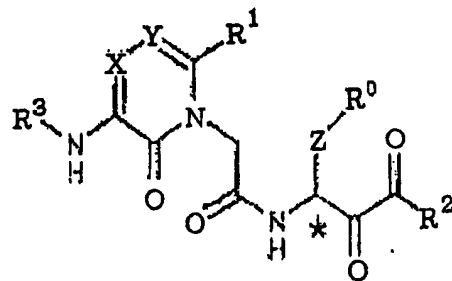
5

[式(II)中，A 为单键、-CO-、-COO-、-COCO-、-CONH-或-SO₂-；R¹ 为可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级烯基、可具有取代基的低级炔基、可具有取代基的环烷基、可具有取代基的环烯基或可具有取代基的芳基；A 为单键、-CO-、-COCO-、-CONH-或-SO₂-时，
10 R¹ 可以是氢原子；R² 和 R³ 各自独立为氢、卤素、可具有取代基的低级烷基、可具有取代基的低级烷氧基羰基、可具有取代基的酰基、可具有取代基的氨基、可具有取代基的氨基甲酰基或可具有取代基的芳基；B 为单键、-S-、-O-、-S-S-、-SO-或-SO₂-；R⁴ 为氢、可具有取代基的

低级烷基、可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂环；B 为单键、-S-、-O-、-SO-或-SO₂-时，R⁴也可以是可具有取代基的酰基。]

式(II)表示的食糜酶抑制剂中，已报道单独的 4-[1-[[二(4-甲基苯基)甲基]氨基甲酰基]-3-(2-乙氧基苄基)-4-氧代-氮杂环丁烷-2-基氧基(oyl)]苯甲酸在仓鼠心肌梗死模型中的效果(Life Sci 2002 年 71 卷 437 页)，因此
5 在循环器官疾病中通过与 ACE 抑制剂联合使用，可望得到显著的效果。

本发明的食糜酶抑制剂也包括下式(III)表示的 WO98/09949 号说明书中公开的食糜酶抑制剂。



(III)

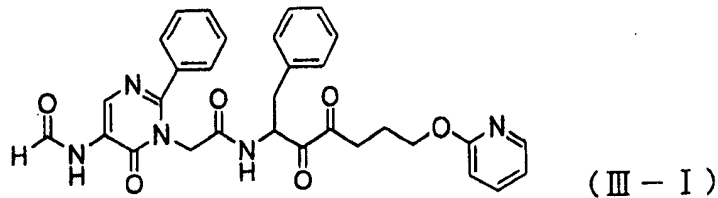
10

[式(III)中，R⁰ 为苯基，其环上可具有一个或多个选自下述定义的基团 A 中的取代基(基团 A；基团 A 表示卤原子、硝基、羟基、低级烷氧基、低级烷基或卤代低级烷基。)。R¹ 为(i)芳基、(ii)杂芳基或(iii)C1-6 的直链、支链或环状烷基，各自独立具有一个或多个基团 A 所定义的取代基；或者 R¹ 可在上述(i)-(iii)的基团上具有一个或多个选自基团 B 的取代基，所述基团 B 包括 ORa、COORa、CONRbRc、NRbRc、NRbCHO、NRbCORa、SO₂ORa、SO₂Ra、CONRbSO₂Ra 和 P(O)(ORa)₂(其中，Ra ~ Rc 独立表示氢、低级烷基或取代低级烷基；或者 Ra ~ Rc 独立表示芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基和杂芳基，其中芳基或杂芳基
15 的环上可以具有一个或多个、通常为 1 至 3 个选自上述定义的基团 A 的取代基。另外取代低级烷基的取代基有 1 至 3 个选自卤原子、硝基、羟基的原子或基团。); 或者 R¹ 可在上述(i)-(iii)的基团上具有 1 个或多个下述定义的环状基团 G 作为取代基(环状基团 G；环状基团 G 表示含有 1 至 3 个氧原子或氮原子的 5 元或 6 元杂环基，可以具有取代基。)].

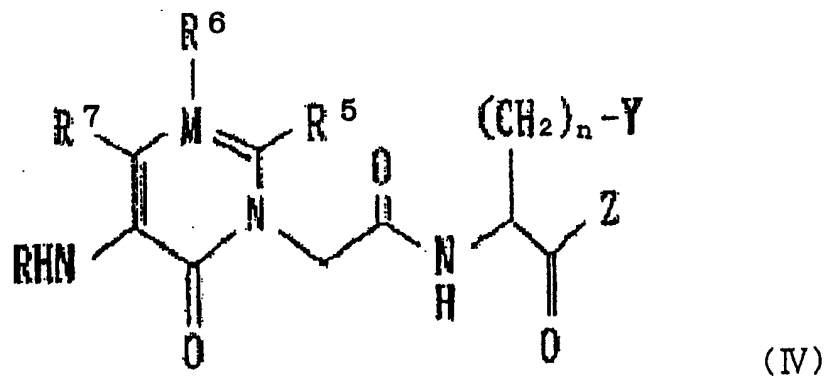
20

R^2 表示(C1-8)烷基、芳基(C1-7)烷基、杂芳基(C1-7)烷基、芳基；或 R^2 表示上述定义的基团 B 或含有基团 B 作为取代基的(C1-8)烷基、或者含有上述定义的环状基团 G 作为取代基的(C1-8)烷基。 R^3 表示氢；或 R^3 为如(i) $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ (ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 或(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ 的酰基；或 R^3 为如 $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ 或 $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ 的磺酰基(这里，基团 D 表示氢，1-6 个碳的直链、支链或环状烷基，芳基，卤代低级烷基，卤代低级烷氧基，氨基，低级烷氧基氨基，卤代低级烷基氨基， $RbRcN$ ， $RbRcN \cdot O$ ， RaO ， Ra ， $RaOCO$ ， $RbRcNCO$ ， $RaSO_2NRb$ ， RaS 和上述定义的环状基团 G。另外基团 E 表示 1-6 个碳原子的 2 价桥连基。)；或者 R^3 为 $RbRcNCO$ 表示的脲基；或 R^3 为 $RbRcN \cdot CS$ 表示的硫脲基；或 R^3 为 Ra 。 X 和 Y 各自独立表示氮原子或碳原子，也可以被 $Ra \sim Rc$ 表示的基团取代。 Z 表示多亚甲基，多亚甲基上的氢原子可被 Ra 、 Rb 独立取代。]。

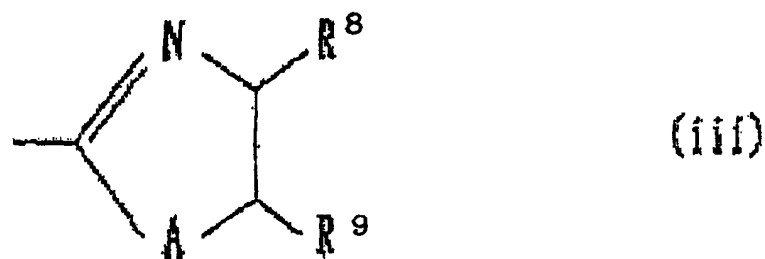
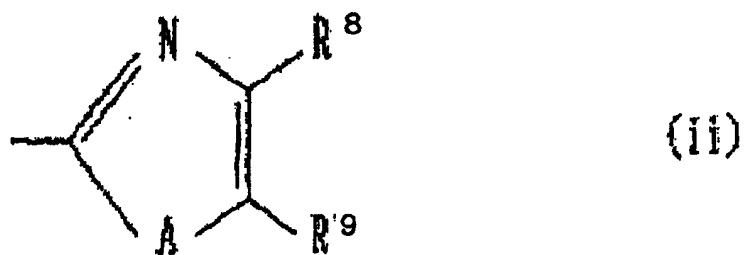
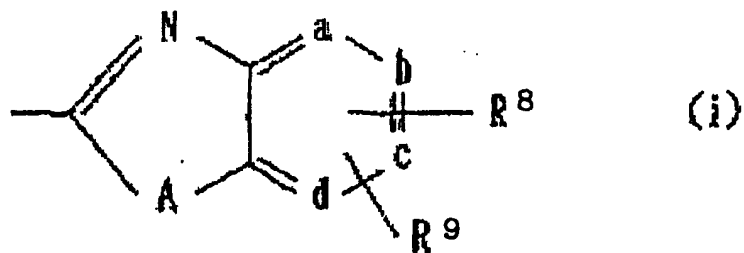
式(III)表示的化合物中，已报道下式(III-I)表示的化合物在犬心肌梗死模型中通过经口给予显示有效性(第 75 次日本药理学学会年会报告)，可望作为本发明的第一有效成分食糜酶抑制剂，在心力衰竭、心肌梗死预后改善等循环器官疾病中有效。



本发明的食糜酶抑制剂还包括在 WO98/18794 号说明书中公开的、下式(IV)表示的化合物。



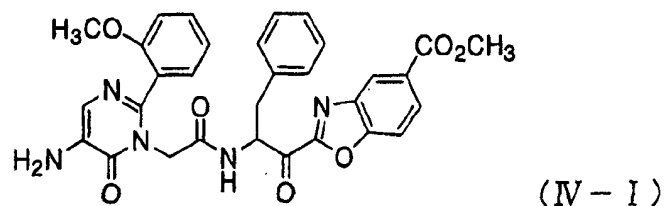
[式(IV)中, R 表示氢原子、烷基、-CHO-、-CONH₂、-COR¹、-COOR¹、
 -CONHOR¹、-CONHR¹、CONR¹R^{1'}、-CONHSO₂R¹、-COSR¹、-COCOR²、
 -COCOOR²、-CONHCOOR²、-COCONR³R⁴、-CSXR¹、-SO₂WR¹、-
 SO₂NR¹R^{1'}或-SO₂E (上述式中, R¹、R^{1'}可以相同或不同, 各自独立表示
 5 烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、
 杂环基或杂环基烷基; R²、R³、R⁴可以相同或不同, 各自独立表示氢
 原子、烷基或芳基烷基; 或-NR³R⁴一起表示杂环基; X表示单键、-NH-、
 -O-或-S-; W表示单键、-NH-、-NHCO-、-NHCOO-或-NHCONH-; E
 表示羟基或氨基。); R⁵、R⁶、R⁷可以相同或不同, 各自独立表示氢原
 10 子或烷基, 或R⁵、R⁶、R⁷其中之一表示芳基、芳基烷基、芳基链烯基、
 杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基, 其余表示氢原子; M表示碳原
 子或氮原子, 条件是M为氮原子时, R⁶不存在; Y表示环烷基、芳基
 或杂芳基; Z表示式(i)、式(ii)或式(iii)所示的基团



15 {式中, R⁸、R⁹可以相同或不同, 各自独立表示氢原子、烷基、芳基、

芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2R^{10}$ 或 $-CONR^{10}R^{10'}$ (R^{10} 、 $R^{10'}$ 可以相同或不同，各自独立表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或三氟甲基，另外 $-NR^{10}R^{10'}$ 可一起表示杂环。)；A 表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{12}-$ (R^{12} 表示氢原子、烷基、环烷基或环烷基烷基。)；a、b、c、d 全部为碳原子，或其中之一为氮原子，其余为碳原子。}；n 表示 0 或 1。上述基团中，烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂环基或杂环基烷基可以分别具有取代基。]

式(IV)所示化合物中，已报道下式(IV-I)所示的化合物通过经口给予，在小鼠变态反应模型等中显示食糜酶抑制活性(WO00/51640 号说明书、J. Med. Chem., 2001, 44 卷、1286 页)，通过与本发明的 ACE 抑制剂联合使用，可望在循环器官疾病中有效。



目前除上述化合物之外，还报道了很多食糜酶抑制剂。它们作为本发明的食糜酶抑制剂使用，在治疗心力衰竭和改善心肌梗死的预后等循环器官疾病治疗中均具有有效的可能性。

另外，除上述之外，已报道的食糜酶抑制剂还有例如 WO01/322214 号说明书、WO02/18378 号说明书、WO01/122261 号说明书、WO01/32621 号说明书、WO02/122595 号说明书、特开平 11-48739 号公报、特开平 11-1479 号公报、特开平 10-251239 号公报、特开平 8-208654 号公报、特开 2001-97957 号公报、特开 2000-95770 号公报等中公开的抑制剂。

本发明使用的食糜酶抑制剂是强烈抑制人食糜酶活性的抑制剂。具体地说，优选 IC_{50} 为 1000nM 以下，更优选为 0.01nM 以上、不足 1000nM，进一步优选为 0.05nM 以上、不足 500nM。通过使具有这样优异的人食糜酶抑制活性的药物与 ACE 抑制剂联合使用，可以作为可

临床应用的各循环器官系统疾病的预防药和/或治疗药物应用。

本发明中，对于与食糜酶抑制剂共同使用的 ACE 抑制剂并没有特别限定。ACE 抑制剂大多已临床应用，其用法、安全性已得到证实。例如有阿拉普利、盐酸咪达普利、盐酸喹那普利、盐酸替莫普利、盐酸地拉普利、盐酸贝那普利、卡托普利、西拉普利、群多普利、培哌普利特丁胺、马来酸依那普利或赖诺普利等。其中的任意一种 ACE 抑制剂均可用于本发明，特别优选卡托普利、盐酸替莫普利、马来酸依那普利或赖诺普利。只要是安全性和有效性高的 ACE 抑制剂即可，并不限于这些例子。

10

实施例

以下，通过实施例具体说明本发明。但在任何意义上本发明的范围都不受这些实施例的限制。

15 实施例 1 重组人肥大细胞食糜酶的制备

根据浦田等的报道(Journal of Biological Chemistry 第 266 卷、17173 页 (1991))制备重组人肥大细胞食糜酶原。即，从感染了重组杆状病毒的昆虫细胞(Th5)的培养上清液中，通过肝素琼脂糖(Pharmacia)进行纯化，所述重组杆状病毒含有编码人肥大细胞食糜酶的 cDNA。再根据村上等的报告(Journal of Biological Chemistry, 第 270 卷, 2218 页(1995 年)), 激活人肥大细胞食糜酶后，用肝素琼脂糖纯化，得到活性人肥大细胞食糜酶。

20

实施例 2 重组人肥大细胞食糜酶活性的抑制测定

将 2 μ l 含有本发明化合物的 DMSO 溶液加入到 50 μ l 含有 1-5ng 在实施例 1 中得到的活性人肥大细胞食糜酶的缓冲液 A (0.5-3.0M NaCl、50 mM Tris-盐酸、pH 8.0)中，向其中加入 50 μ l 含有 0.5 mM 琥珀酰-丙氨酰-组氨酰-脯氨酰-苯丙氨酰对硝基苯胺(Bachem)作为底物的缓冲液 A，使其在室温下反应 5 分钟。测量在 405 nm 处吸光度随时间的变化，以评定受抑活性。

25

5 结果，在化合物编号 24、26、27、31、33、56、62、187、200、202、204、206、240 和 242 的化合物中为 $IC_{50}=1nM$ 以上、不足 $10nM$ 的抑制活性，在化合物编号 2、6、9、10、20、22、43、45、60、62、92、128、164、182 和 189 的化合物中为 $IC_{50}=10nM$ 以上、不足 $100nM$ 的抑制活性。

如上所述，本发明使用的食糜酶抑制剂苯并咪唑衍生物显示强烈的食糜酶抑制活性。因此揭示出本发明使用的食糜酶抑制剂苯并咪唑衍生物是可临床应用的、用于人与食糜酶有关的各种疾病的预防和/或治疗的抑制人食糜酶活性的物质。

10

实施例 3 使用仓鼠食糜酶进行的食糜酶活性的抑制测定

15 仓鼠的食糜酶如下制备：用酸性缓冲液从仓鼠舌组织中提取粗提取物，将其用苯基-琼脂糖柱(洗脱: $0.15M NaCl$ 、 $50mM$ 磷酸钠、 $pH 6.5$ 、 50% 乙二醇)和肝素纤维素柱(洗脱: $0.5-2.0M NaCl$)纯化。通过 N 末端氨基酸序列可以断定为仓鼠食糜酶-1，采用与人食糜酶相同的方法测定抑制活性。发现对于人食糜酶具有抑制活性的化合物，对于仓鼠食糜酶也具有抑制活性。作为代表性的实验结果，表 2 给出化合物编号 33 的仓鼠食糜酶抑制常数。

20

表 2

酶	抑制常数(nM)
人食糜酶	6.2 ± 2.2
仓鼠食糜酶	30.6 ± 3.8
小鼠食糜酶	73.4 ± 24.2
胰凝乳蛋白酶	>10000
胰蛋白酶	>10000
人类类胰蛋白酶	>10000

以上结果显示：本发明使用的人食糜酶抑制剂是酶选择性高、作为药物安全性极高的化合物。

实施例 4 片剂的制备

5 制备每片如下组成的片剂：

化合物(化合物编号 33 号)	5 mg
盐酸替莫普利	1 mg
乳糖	230 mg
马铃薯淀粉	80 mg
聚乙烯吡咯烷酮	11 mg
硬酯酸镁	5 mg

10 将化合物编号 33 的化合物、盐酸替莫普利、乳糖和马铃薯淀粉混合，将其用聚乙烯吡咯烷酮的 20% 乙醇溶液均匀地润湿，过 20 目筛，在 45℃ 下干燥，再过 15 目筛。将如此得到的颗粒与硬酯酸镁混合并压制成片剂。

实施例 5 使用仓鼠测定经口给予食糜酶抑制剂时的血药浓度

15 将化合物编号 33 所示的食糜酶抑制剂混合到 MF 粉末饲料中，使混合比为 0.1%(w/w)，制备成仓鼠饵料，喂食仓鼠 5 天。然后在乙醚麻醉下由腹腔主动脉采血，收集血清，用高效液相色谱测定血清中化合物浓度。

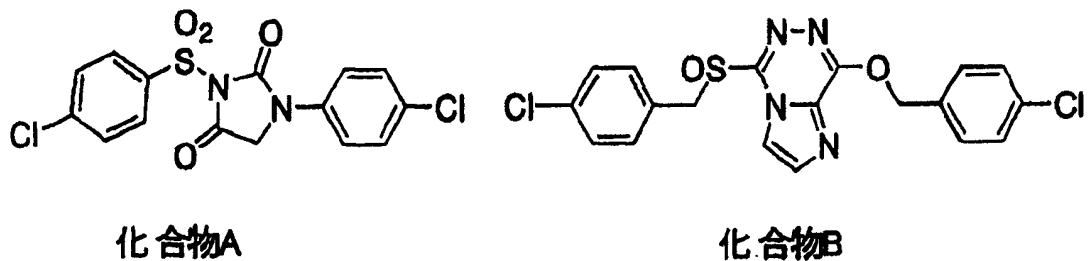
20 结果，化合物编号 33 所示食糜酶抑制剂原形在仓鼠血清中的浓度为 $7.89 \pm 1.09 \mu\text{M}$ (平均值 \pm S.E.、N=4)，可知与抑制活性强度比较，显示出充分的血药浓度。

实施例 6 食糜酶抑制剂在皮内注射仓鼠食糜酶产生的血管渗透性亢进模型中的作用

将化合物编号 33 所示的化合物混合到粉末饲料中，使混合比为

0.1% (w/w), 制备成仓鼠饵料, 喂食仓鼠(Syrian hamster、雄性、7 周龄)5 天。然后在乙醚麻醉下, 剃去仓鼠背毛, 皮内注射仓鼠食糜酶(仓鼠食糜酶: 1、0.3、0.1 μ g/点; 载体: 0.15M NaCl、0.1mg/ml BSA、10mM Pi-Na、pH 7.0)。皮内注射前, 事先静脉给予伊文思蓝(1% (w/v)溶液、5ml/kg), 对因皮内注射食糜酶而产生的蓝色斑点进行定量。即, 皮内注射 30 分钟后, 将其腹腔动脉失血处死, 以蓝色斑点为指标采集皮肤。将采集的皮肤置于玻璃试管中, 用 2ml EB 提取液(丙酮: 0.3% Na₂SO₄ = 7:3)提取染料, 通过分光光度计用比色法测定染料渗透量(620nm)。结果如图 1 所示。

10 在事先给予食糜酶抑制剂的组中, 均可测到染料渗透量减少。另外, 除化合物编号 33 以外, 使用下式化合物 A (人食糜酶 IC₅₀ 值: 9nM) 作为咪唑烷衍生物(WO96/04248 号说明书)的代表性化合物、和下式化合物 B (人食糜酶 IC₅₀ 值: 30nM)作为三嗪衍生物(特开平 8-208654 号公报)的代表性化合物, 采用本实验系统进行同样的实验, 但未测到对血管渗透性亢进有明确的抑制作用。



本研究验证了式(I)所示化合物群是优选的食糜酶抑制剂, 通过经口给予, 在生物体内具有食糜酶抑制活性。

20 实施例 7 食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的联合用药在使用食糜酶过量表达小鼠的血管紧张肽触发血压上升模型中的效果

将具有产生血管紧张肽 II 的功能的人食糜酶基因导入小鼠受精卵, 培育人食糜酶过量表达小鼠(以下称为 TGM), 以其为动物模型。即, 使用 8-10 周龄的 TGM, 通过埋入小鼠皮下的微量渗透泵, 持续注入血管紧张肽 I (700ng/kg/分钟), 建立持续性高血压小鼠模型。TGM

(n=6)中, 由于持续注入血管紧张肽 I 而相对于野生型(n=8)出现了 30mmHg 左右的升压反应, 同时还研究了给予食糜酶抑制剂(化合物编号 33、0.1% 剂量、n=7)、ACE 抑制剂(盐酸替莫普利 2.0mg/kg/天、n=6)、血管紧张肽受体拮抗剂(ARB) (缬沙坦、14mg/kg/天、n=7)以及食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂同时给予组(化合物 33: 0.1% 剂量、盐酸替莫普利 : 2.0mg/kg/天、n=6)的降压作用。n 为个体数。结果, 食糜酶抑制剂单独给予组和 ACE 抑制剂单独给予组与对照组比较, 未见对升压效果的显著抑制, 由此推断本动物模型是类似于难以用 ACE 抑制剂降低血压的高血压患者的模型。本模型中, 同样未见单独的食糜酶抑制剂对升压效果的抑制, 但在 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂的联合使用组中, 自第 10 天以后, 血压几乎降至正常值, 得到了统计学上显著的抑制结果(P<0.05)。另外, 在本动物模型中, 持续的升压同时引起了心肥大, 但本模型中的心肥大并未见受到单独的 ACE 抑制剂、血管紧张肽 II 受体拮抗剂(n=7)、食糜酶抑制剂的显著抑制, 只有在食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂联合使用组中有统计学上的显著抑制。

这些结果显示: 只有 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂的联合使用才具有对传统药物无法发挥有效性的循环器官疾病有效的可能性。

实施例 8 食糜酶抑制剂和 ACE 抑制剂的联合使用在仓鼠心肌梗死(MI)模型中的效果

使用 8 周龄雄性金黄仓鼠, 在戊巴比妥麻醉下(50mg/kg、腹腔注射)四肢连接心电图和进行气管内插管, 在呼吸机控制下(流量: 10 ml/kg、RR: 60/分钟)开胸, 用丝线在分叉部 2-3mm 处对左主干冠状动脉(LAD)进行完全结扎。LAD 结扎后, 对分别独立给予 35 天食糜酶抑制剂(化合物编号 33、0.1%剂量)、ACE 抑制剂(盐酸替莫普利、10mg/kg/天)、或血管紧张肽受体拮抗剂(奥美沙坦、10mg/kg/天)的组、同时给予 ACE 抑制剂和食糜酶抑制剂的组进行存活率和心脏功能的分析。

结果如图 2 所示。相对于安慰剂给予组为 48%的存活率, 食糜酶

抑制剂、ACE抑制剂或血管紧张肽受体拮抗剂(ARB)给予组在LAD结扎后30天的存活率显示为60-70%以上，并显示单独药物分别对心肌梗死的预后改善有效。特别证实了：单独的食糜酶抑制剂显示约71%的存活率，显示具有与效果已得到临床验证的ACE抑制剂、血管紧张肽受体拮抗剂具有同等以上的效果。并且，在ACE抑制剂和食糜酶抑制剂的联合使用组中，与这些单独的药物给予组比较，存活率显示了统计学上的显著上升。自LAD结扎的第2天至第35天期间，ACE抑制剂和食糜酶抑制剂联合给予组未发生死亡例，本实验表明：对于心肌梗死的治疗，与单剂的有效性相比，在临床上联合使用ACE抑制剂和食糜酶抑制剂显示了极高的有效性。

产业可利用性

本发明的联合使用食糜酶抑制剂和ACE抑制剂的药物、治疗方法或预防方法作为循环器官系统疾病治疗药物或治疗方法，对于心脏病(心肥大、心力衰竭、心肌梗死等)、脑中风、PTCA术后再狭窄等血管障碍、动脉硬化、肾衰竭、肾炎、肺动脉高血压中的心血管疾病、一部分高血压病等循环器官系统疾病等有效。

图 1

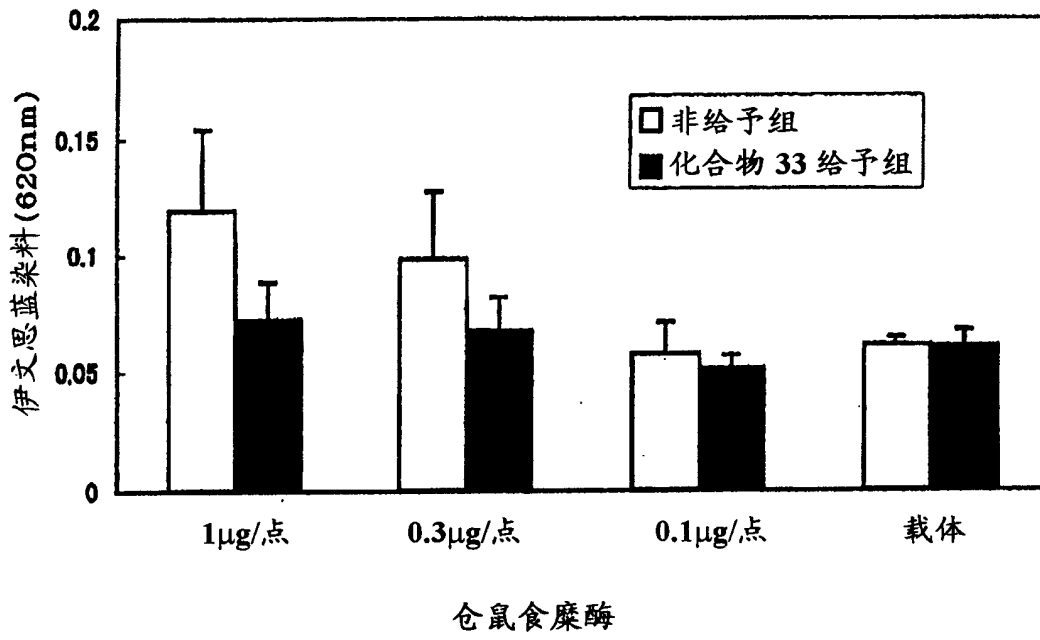


图 2

