(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110022871 A
(43)申请公布日 2019.07.16

(21)申请号 201780076424.8

(22)申请日 2017.10.05

(30)优先权数据
16193364.3 2016.10.11 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.06.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/075286 2017.10.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/069126 DE 2018.04.19

(71)申请人 拜耳制药股份公司
地址 德国柏林

(72)发明人 P.科尔克霍夫 P.桑德纳

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘维升 林毅斌

(51)Int.Cl.
A61K 31/167(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书72页

(54)发明名称

包含sGC刺激物和盐皮质激素受体拮抗剂的组合产品

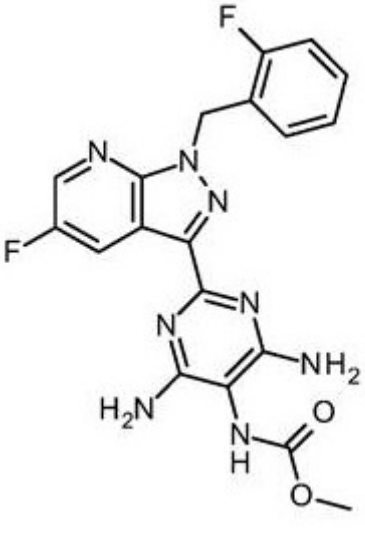
(57)摘要

本发明涉及可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物(sGC刺激物)与盐皮质激素受体拮抗剂(MR拮抗剂)的组合产品,以及该组合产品用于治疗和/或预防心脏病和心血管疾病、肾病和心肾疾病、肺病和心肺疾病以及用于治疗和/或预防纤维化疾病的用途。

CN 110022871 A

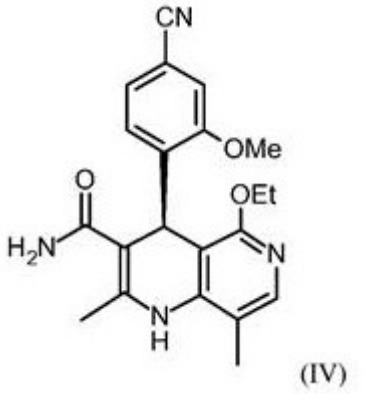
1.组合产品,其包含至少一种sGC刺激物和至少一种非甾体MR拮抗剂。

2.根据权利要求1的组合产品,其包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

和式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺



(IV)

。

3.根据权利要求1的组合产品,其用于治疗和/或预防疾病。

4.根据权利要求1的组合产品,其用于治疗和/或预防心脏病、心血管疾病、肾病、心肾疾病、肺病和心肺疾病,以及治疗和/或预防纤维化疾病的方法。

5.根据权利要求1的组合产品用于制备治疗和/或预防心脏病和心血管疾病、肾病和心肾疾病、肺病和心肺疾病,以及治疗和/或预防纤维化疾病的药剂的用途。

6.药剂,其包含至少一种根据权利要求1的组合产品以及惰性、无毒、药学合适的赋形剂。

7.药剂,其包含至少一种根据权利要求1的组合产品以及选自ACE抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂和NEP抑制剂(ARNI)的组合产品、抗糖尿病药、β受体阻滞剂、乙酰水杨酸、利尿剂、I_f通道阻滞剂(伊伐布雷定)、钙拮抗剂、他汀类药物、洋地黄(地高辛)衍生物、钙增敏剂、硝酸酯和抗血栓药的一种或多种附加活性物质。

8.根据权利要求6或7的药剂,其用于治疗和/或预防心血管疾病、肾病、肺病,以及用于治疗和/或预防纤维化疾病。

9.使用根据权利要求1的组合产品或根据权利要求6至8任一项的药剂治疗和/或预防人类和动物的心血管疾病、肾病、肺病以及治疗和/或预防纤维化疾病的方法。

10.根据权利要求1和7的组合产品，其用于治疗和/或预防疾病，其中给予10至40毫克的Finerenone。

11.药盒，其包含药物组合物，所述药物组合物包含Finerenone和式(X)的化合物。

包含sGC刺激物和盐皮质激素受体拮抗剂的组合产品

[0001] 本发明涉及可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物(sGC刺激物)与盐皮质激素受体拮抗剂(MR拮抗剂)的组合产品,以及该组合产品用于治疗和/或预防心脏病和心血管疾病、肾病和心肾疾病、肺病和心肺疾病以及用于治疗和/或预防纤维化疾病的用途。

[0002] 人类和动物的整个身体机能通过调节回路控制和维持。这些生理调节回路的组成部分又是内源激素、酶和受体的级联系统。这些调节回路互相连接并集中控制。身体内的病理生理变化以及外部影响,如气候、应激、食品成分(包括药剂)对这些调节回路具有直接影响。这些级联和调节系统的个别组分的由此降低或过度的活性可以通过借助所谓的反馈("feed-back")或前馈("feed-forward")机制的对抗来补偿。例如通过某些内源激素的补偿性释放所致的短期对抗因此对在紧急情况下(例如在受伤的情况下)维持身体机能至关重要。但是,持久的补偿性反调节也可能长期对整个生物体具有致命后果。

[0003] 用于治疗心脏和心血管系统、肾和心肾系统或肺和心肺系统的疾病和纤维化疾病的大多数治疗方法介入所提到的调节系统之一。这可能具有如下缺点:由于身体的补偿性反调节,在短时间后已发生脱敏,并且较少地或不再获得所需效果,因此尤其需要使用更高剂量。这伴随着例如更高的副作用可能性之类的缺点。

[0004] 本发明的目的是提供作用于多于一个调节回路并可用于治疗心脏和心血管系统、肾和心肾系统或肺和心肺系统的疾病和纤维化疾病的药学活性物质的组合产品。

[0005] 上文提到的基本调节系统之一是所谓的肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)。这是控制身体的盐和水平衡和因此血压的激素和酶的中央级联系统。由于盐和液体不足或血压下降,在特殊的肾细胞中形成和分泌激素肾素。肾素将肝中形成的血管紧张素原裂解成血管紧张素I,而血管紧张素转化酶(ACE)将血管紧张素I转化成血管紧张素II。血管紧张素II具有有力的血管收缩和因此提高血压的作用并刺激肾上腺皮质中的甾体激素醛固酮的形成。醛固酮促进钠从尿中重摄取到血液中,由此提高血容量。

[0006] 血管紧张素II的特定效应经由在心血管系统的靶细胞上表达的相应细胞外受体(血管紧张素受体,AT-R)介导。相反,醛固酮的特定效应经由细胞内受体醛固酮受体或盐皮质激素受体(MR)介导。除它们在盐、水和血压调节中的核心重要性外,血管紧张素II和醛固酮都具有直接促炎和促纤维化性质。这两种激素都特别在例如由心肌梗塞或急性肾衰竭引发的心脏、肾和血管的重塑过程("remodeling")中起到至关重要的作用:因此,例如醛固酮刺激心肌中的胶原蛋白储存,这可能导致硬度提高并因此长期导致机能性降低。

[0007] 醛固酮和血管紧张素II形成经典的“前馈”调节回路:除钾外,血管紧张素II是从肾上腺释放醛固酮的最重要的刺激物,并且反过来,醛固酮在心脏组织和血管中刺激ACE,即由前体血管紧张素生成血管紧张素II的酶的产生。

[0008] 可以通过相应的ACE、AT-R和MR的抑制剂减轻血管紧张素II和醛固酮的病理生理学效应;但是,这些单一(singulär)阻断发生上述“反馈”补偿机制,即类似于AT-R阻断如何导致血管紧张素II的增加,盐皮质激素受体的阻断导致醛固酮的补偿性释放。

[0009] 长期的补偿机制在临床相关的“醛固酮逃逸”现象中起到特殊作用:由于醛固酮的释放可以说是代表RAAS级联中的最终步骤,长期以来相信,初始RAAS关键步骤如ACE活性或

AT-R的阻断也足以防止该最终步骤,即在肾上腺中的醛固酮形成和释放。但是,RESOLVD研究(McKelvie等人, Circulation 1999;100;1056-1064)发现,在单一ACE或AT-R阻断下和在双重ACE/AT-R阻断下,心功能不全患者的醛固酮血浆水平虽然都在治疗的前17周相对于起始值降低,但在43周后,甚至超过起始值。这一研究的结果证实除血管紧张素阻断外,防止醛固酮结合到盐皮质激素受体上具有巨大的临床重要性。

[0010] MR拮抗剂(如甾体化合物螺内酯、坎利酮/坎利酸盐和依普利酮,以及更新的非甾体MR拮抗剂,如根据式(VI)的化合物的MT-3995、根据式(V)的化合物的CS-3150、根据式(XXXII)的化合物的LY2623091、PF-03882845和根据式(IV)的化合物的Finerenone)对抗肾中由醛固酮介导的钠潴留(促尿钠排泄作用)。因此,MR拮抗剂带来提高的钠排泄,这对高血压患者和/或心功能不全和/或肾功能不全患者而言是已验证的治疗理念。但是,MR拮抗剂仅可以在肾段发挥它们的促尿钠排泄作用,在所述肾段中醛固酮也经由MR具有生理作用。这特别是仅在有限程度上参与钠再吸收的后远端小管(spät distalen Tubulus)段和收集管段,而钠分泌和钠再吸收的主要部分在近端小管段中发生。

[0011] 但是,除RAAS外,还有其它非常重要的调节系统,其中之一是一氧化氮(一氧化一氮/NO)环状单磷酸鸟苷(cGMP)和磷酸二酯酶(PDE)信号通路(NO/cGMP通路)。由于血压的提高和由此对血管中的内皮细胞产生的剪切力,通过在内皮细胞中以及在神经末梢中的酶,即NO合酶(NOS)由L-精氨酸形成NO。这种NO是气态的,并经过细胞膜扩散到各种靶细胞中,特别是扩散至血管肌肉细胞。在那里,其结合到可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)(由α和β亚基构成的异质二聚体细胞内血红素蛋白)中的血红素基团上。NO结合使该酶活化,该酶随后催化三磷酸鸟苷(GTP)转化成cGMP。这种cGMP是重要的所谓的"第二信使"分子并结合到大量的细胞内蛋白,尤其是cGMP依赖性蛋白激酶(G激酶)上。通过各种靶蛋白,例如钾通道的磷酸化,G激酶介导细胞内钙水平的降低,由此引发例如血管肌肉组织的松弛。因此,通过刺激sGC/cGMP通路,NO具有血管舒张和因此降低血压的作用。此外,也对于cGMP描述了许多其它作用,例如抗血栓形成、抗纤维化或抗炎作用。但是,在分子层面,对这些作用的理解不如血管舒张充分,并且它们尚未完全阐释。NO/cGMP信号级联和cGMP的作用以cGMP降解成无效的GMP结束。这一步骤(环状磷酸酯环的水解和5´GMP的形成)受磷酸二酯酶(PDE)催化。PDE是一个大的酶家族,其具有目前确认的11个成员和多于100种不同的所谓的剪接变体。不同的PDE主要在组织特异性(例如,PDE6仅在眼中表达)、底物特异性(例如cAMP-或cGMP-特异性)和调节(例如经由钙/钙调蛋白或环状核苷酸)方面不同。cGMP的特异性裂解主要通过5(PDE5)、6(PDE6)和9(PDE9)型PDE实现(参见关于NO/cGMP/PDE信号通路的综述,例如Conti & Beavo 2007, Schmidt等人(编辑)2009;Stasch等人2011, Derbyshire and Marletta 2012, Monica等人2016)。

[0012] 考虑到NO/cGMP信号通路对身体功能的生理调节和维持,特别是对心脏和心血管系统、血管系统的功能、肾功能或肺和心肺功能的巨大重要性,以及抗纤维化作用,研究和开发了一系列介入这一信号通路中的各种重要切换点的药物。由于已知上文提到的器官系统的各种疾病与NO形成减少(这导致cGMP供应不足并且可能是心脏和心血管、肾、肺和纤维化疾病的发展中的潜在病理机制之一)相关联,这更加必要。

[0013] 例如,在心绞痛的治疗中既用于抑制急性发作,也用于预防发作的硝酸酯和NO供体的应用早已为人所知。这些化合物以酶法或非酶法的形式释放NO,其随后可以结合到sGC

上并导致cGMP提高。但是，除这些化合物的动力学限制外，尤其是可能具有血管和器官损伤作用的自由基的形成增加和快速耐受性(Tachyphylaxie)的发展显著限制了治疗潜力。

[0014] 因此，最新的发展尤其集中于通过抑制特定的PDE，特别是抑制PDE5来抑制cGMP降解。强效和选择性的PDE5抑制剂，例如西地那非、伐地那非或他达拉非的发展再次证实这一信号通路对调节血管紧张度的效用。此后临床批准用于治疗勃起功能障碍(ED)、肺动脉高血压(PAH)和良性前列腺增生(BPH)的制剂。此外，这些化合物也在临床上试验用于心脏和心血管疾病和用于肾病。这再次证实这一NO/cGMP信号通路的普遍意义并强调这些提高cGMP的化合物的广阔应用潜力。但是，使用PDE5抑制剂的治疗可能性有限，因为它们需要足够高的内源性cGMP水平才发挥其效用，然后通过该化合物保护其免于降解。但是，在许多疾病，特别包括心脏和心血管疾病或肺病的情况下，内源性NO产生和因此cGMP形成至少部分受干扰。因此PDE5抑制剂并非在所有患者中相对好地起效，或还存在难治的患者，例如在勃起功能障碍或肺动脉高血压的情况下。

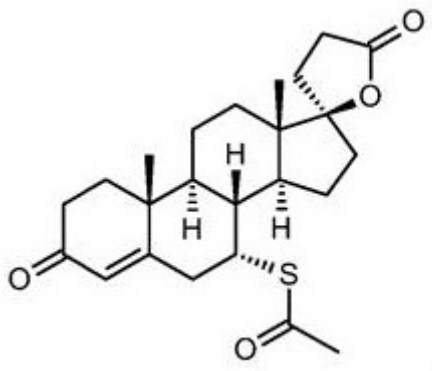
[0015] 为了避免硝酸酯和PDE5抑制剂的这种限制，已经尝试直接药理刺激sGC。这一方面应避免硝酸酯的NO依赖性自由基形成，另一方面也避免如对PDE5抑制剂所述的效用对产生的cGMP的依赖性。因此，sGC刺激物和sGC活化剂的研究和发展是NO/cGMP信号通路的药理学中的里程碑。这两种化合物种类sGC刺激物和sGC活化剂以不依赖NO的方式刺激sGC，并导致非NO依赖性的cGMP产生。但是，此外，这些化合物种类也与内源性形成的NO协同(sGC刺激物)和相加(sGC活化剂)作用。就目前所知，主要区别在于与sGC的结合。sGC是由α和β亚基形成的异质二聚体蛋白；β亚基带有结合NO的血红素基团。sGC刺激物结合到非氧化和含血红素的sGC的α亚基上并导致直接的非NO依赖性的cGMP形成(Stasch等人(A) 2001；Stasch & Hobbs 2009)。相反，sGC活化剂结合到氧化和无血红素的sGC的β亚基上，使其活化并由此导致非NO依赖性的cGMP形成(Stasch等人(B) 2001, Schmidt等人2009)。虽然这一原则性区别在体外条件下很好地确认；但是，对含血红素和氧化且无血红素的sGC的存在的生理学和病理生理学后果和由其衍生的这些化合物种类的治疗潜力的理解仍不完全。尽管如此，在许多临床前模型中和对许多不同的适应症，特别是在心脏和心血管疾病、肾和心肾疾病、肺和心肺疾病的领域中已经显示了sGC刺激物和sGC活化剂的药理学应用(Evgenov等人2009、Stasch等人2011)。这也可以在临床研究中证实，因此在2013年，sGC刺激物利奥西呱被批准用于治疗肺动脉高血压(PAH)和慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)(Ghofrani等人(A)，Ghofrani等人(B) 2013, 2013 Hambly & Granton 2015)。此外，sGC刺激物Vericiguat存在于治疗心功能不全的II/III期中(Pieske等人2014, Gheorghiade等人2015)。这些实例也在临床上证实sGC刺激物和sGC活化剂在治疗和/或预防心脏和心血管疾病、肾和心肾疾病和肺和心肺疾病的领域中的广泛的应用可能性。此外，在临床前也可以非常好地显示sGC刺激物和sGC活化剂的抗纤维化作用。

[0016] 原则上，区分具有甾体骨架的MR拮抗剂(MRA)和具有非甾体骨架的那些。甾体MRA，如螺内酯或其活性代谢物坎利酮(Kanrenone)不仅与MR相互作用，还与同源雄激素和孕酮受体相互作用。这些相互作用可能导致对性激素代谢的不合意作用，如男性乳房发育(Gynecomastie)、痛经和性欲减退。非甾体MRA，如Finerenone特异性地与MR相互作用，因此不会预期到可能由与其它甾体激素受体的相互作用造成的相应副作用。

[0017] 甾体盐皮质激素受体拮抗剂的实例是(下文关于甾体MR拮抗剂的出版物中公开的

主题据此也应是本申请的公开主题)

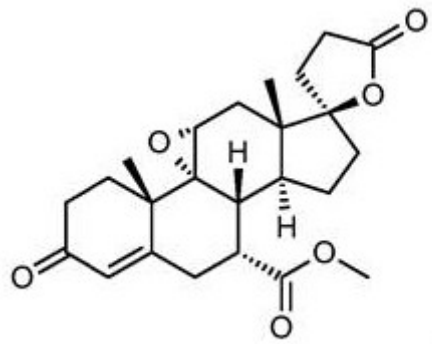
式(I)的螺内酯(7α-乙酰硫基-3-氧代-17α-孕-4-烯-21,17β-羰内酯(carbolacto)-7α-乙酰硫基-3-氧代-17α-孕-4-烯-21,17β-羰内酯)



(I),

其从文献中获知并且已可作为药剂在市场上购得,尤其以商品名Aldactone、Jenasprion、Asyrol、Spirobene、Verospiron、Xenalon,

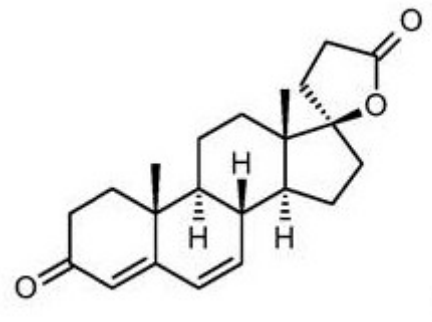
式(II)的依普利酮(Epoxymexerenone)



(II),

其从文献中获知并且已可作为药剂在市场上购得,尤其以商品名Inspra,

式(III)的坎利酮(10,13-二甲基螺[2,8,9,11,12,14,15,16-八氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17,5'-氧杂环戊烷]-2',3-二酮)

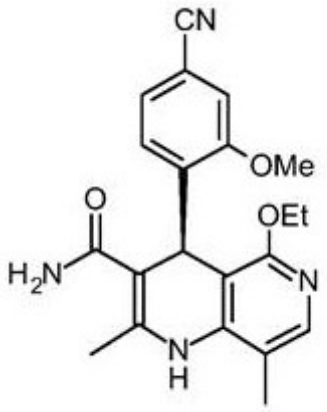


(III)

其是螺内酯的活性代谢物,从文献中获知并且已可作为药剂在市场上购得,尤其以商品名Contaren、Luvion和Phanurane。坎利酮也是作为钾盐,作为/坎利酸钾已知的并可商业购得。

[0018] 非甾体盐皮质激素受体拮抗剂的实例是(下文关于非甾体MR拮抗剂的出版物中公开的主题据此也应是本申请的公开主题):

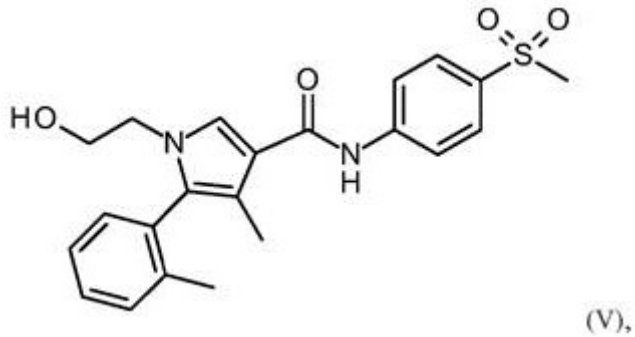
式(IV)的Finereneone((S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺),作为基于二氢吡啶骨架的选择性拮抗剂,



(IV),

其描述在DE 10 2007009494 A1和WO 2008 104 306 A2中,

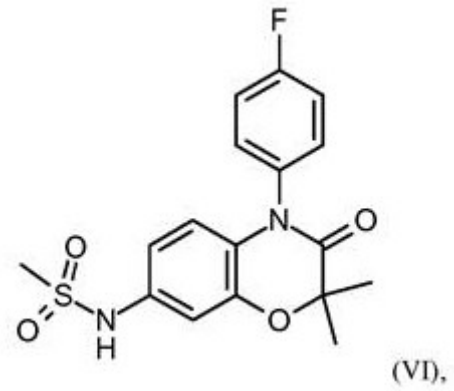
式(V)的Esaxerenone(1-(2-羟乙基)-4-甲基-N-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺)



(V),

其公开在WO2006/012642中,

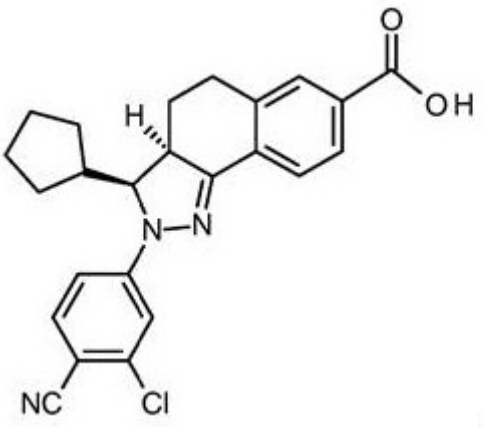
式(VI)的Apararenone(N-(4-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)甲磺酰胺)



(VI),

其公开在WO07/089034中,

式(XXXII)的PF-03882845((3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-苯并[g]吲唑-7-甲酸)

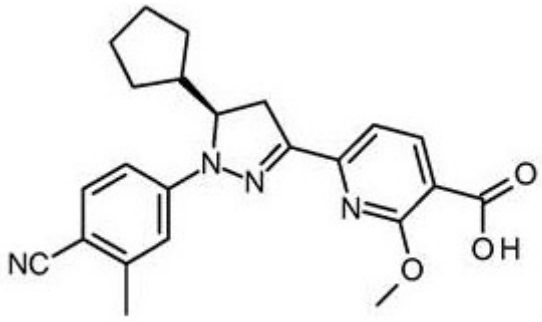


(XXXII),

其公开在下列出版物中：

Meyers, M.J., Arhancet, G.B., Hockerman, S.L., Chen, X., Long, S.A., Mahoney, M.W., Rico, J.R., Garland, D.J., Blinn, J.R., Collins, J.T., Yang, S., Huang, H.C., McGee, K.F., Wendling, J.M., Dietz, J.D., Payne, M.A., Homer, B.L., Heron, M.I., Reitz, D.B., Hu,X., 2010. Discovery of (3S, 3aR)-2-(3-chloro-4-cyanophenyl)-3-cyclopentyl-3, 3a, 4, 5-tetrahydro-2H-benzo[g]indazole-7-carboxylic acid (PF-3882845), an orally efficacious mineralocorticoid receptor (MR) antagonist for hypertension and nephropathy. J. Med. Chem. 53, 5979-6002,

式(VIII)的(R)-6-(1-(4-氰基-3-甲基苯基)-5-环戊基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基烟酸



(VIII),

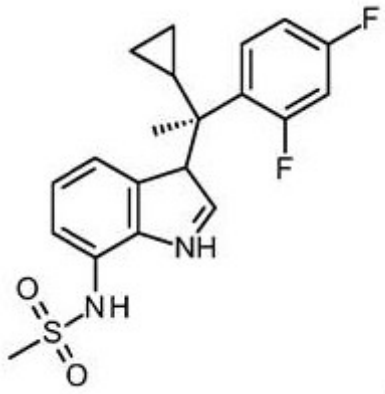
其公开在下列出版物中：

Casimiro-Garcia A, Piotrowski DW, Ambler C等人Identification of (R)-6-(1-(4-cyano-3-methylphenyl)-5-cyclopentyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2-methoxynicotinic acid, a highly potent and selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist. J Med Chem 2014; 57:4273-4288,

基于芳基磺酰胺结构的MR拮抗剂,如Futatsugi K, Piotrowski DW, Casimiro-Garcia A等人Design and synthesis of aryl sulfonamide-based nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists. Bioorg Med Chem Lett 2013; 23:6239-6242中公开的那些,

KBP-5074,其公开在US2015/0126501中,

式(IX)的(S)-N-{3-[1-环丙基-1-(2,4-二氟苯基)乙基]-1H-吲哚-7-基}甲磺酰胺,其基于吲哚骨架



(IX),

其公开在下列出版物中:

Bell MG, Gernert DL, Grese TA, Belvo MD, Borromeo PS, Kelley SA, Kennedy JH, Kolis SP, Lander PA, Richey R, Sharp VS, Stephenson GA, Williams JD, Yu H, Zimmerman KM, Steinberg MI, Jadhav PK. (S)-N-{3-[1-cyclopropyl-1-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl]-1H-indol-7-yl}-methanesulfonamide: a potent, nonsteroidal, functional antagonist of the mineralocorticoid receptor. J Med Chem. 2007; 50:6443-6445.

双芳基羟吲哚,其公开在Neel DA, Brown ML, Lander PA, Grese TA, Defauw JM, Doti RA, Fields T, Kelley SA, Smith S, Zimmerman KM, Steinberg MI, Jadhav PK. 3,3-Bisaryloxindoles as mineralocorticoid receptor antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2005; 15:2553-2557中,

以及基于噁唑烷二酮骨架的MR拮抗剂,其公开在下列出版物中:

Yang C, Shen HC, Wu Z等人, Discovery of novel oxazolidinedione derivatives as potent and selective mineralocorticoid receptor antagonists. Bioorg Med Chem Lett 2013; 23:4388-4392. Cox JM, Chu HD, Yang C等人, Mineralocorticoid receptor antagonists: identification of heterocyclic amide replacements in the oxazolidinedione series. Bioorg Med Chem Lett 2014; 24: 1681-1684. Yang C, Balsells J, Chu HD, Cox JM, Crespo A, Ma X, Contino L, Brown P, Gao S, Zamlynny B, Wiltsie J, Clemas J, Lisnock J, Gibson J, Zhou G, Garcia-Calvo M, Bateman TJ, Tong V, Xu L, Crook M, Sinclair P, Shen HC. Discovery of benzimidazole oxazolidinediones as novel and selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists. ACS Med Chem Lett. 2015; 6:461-465,

基于吲哚或吲唑骨架的盐皮质激素受体拮抗剂,如WO2012/097744、WO2013055606、WO2013055607、WO2013055608、WO2014014794、WO2012139495中公开。

[0019] 合适的sGC刺激物从下列公开文献中获知(下列出版物中公开的主题据此也应是本申请的公开主题):

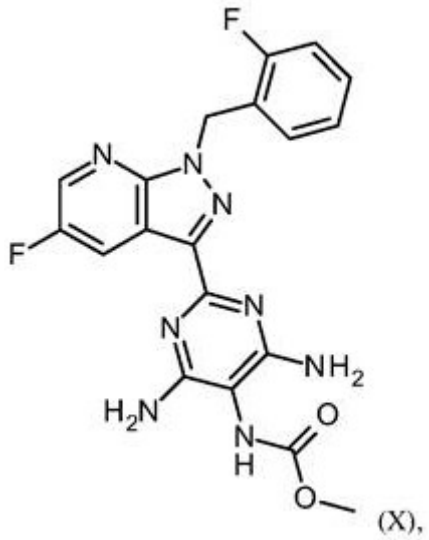
WO2016/081668、WO2015/187470、WO2015/088885、WO2015/088886、WO2011/149921、

WO2011119518、WO2010/065275、WO2016/04445、WO2016/044447、WO2016/044446、WO2016/044441、WO2015/089182、WO2014/047111、WO2014/047325、WO2013/101830、WO2012/064559、WO2012/003405、WO2011/115804、WO2014/084312、WO2012/165399、

WO03/097063、WO03/09545、WO04/009589、WO03/004503、WO2007/124854、WO2008/031513、WO2008/061657、WO2010/079120、WO2010/102717、WO2011/147809、WO2012/059549、WO2012/004259、WO2012/004258、WO2012/059548、WO2012/028647、WO2012/152630、WO2014/068099、WO2014/068104、WO2012/143510、WO2012/152629、WO2013/004785、WO2013/104598、WO2013/104597、WO2013/030288、WO2013/104703、WO2013/131923、WO2014/068095、WO2014/195333、WO2014/128109、WO2014/131760、WO2014/131741、WO2015/018808、WO2015/004105、WO2015/018814、WO98/16223、WO98/16507、WO98/23619、WO00/06569、WO02/042299、WO02/092596、WO02/042300、WO02/042301、WO02/036120、WO02/042302、WO02/070461、WO2012/165399、WO2014/084312、WO2011115804、WO2012003405、WO2012064559、WO2014/047111、WO2014/047325、WO2011/149921、WO2010/065275、WO2011/119518、WO2014/144100。

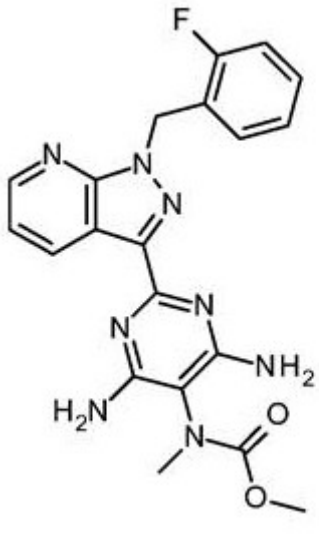
[0020] 下列具有吡唑并吡啶骨架或咪唑并吡啶骨架的sGC刺激物特别重要：

式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



其公开在WO2011/147809中，

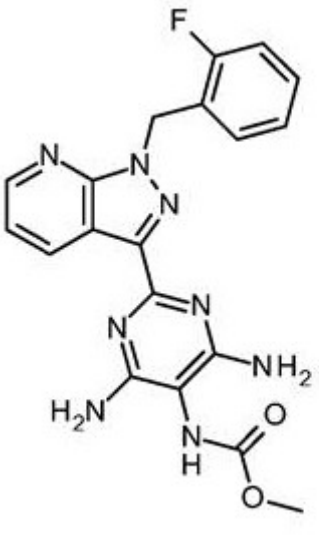
式(XI)的利奥西呱(4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯)



(XI),

其公开在WO 03/095451中

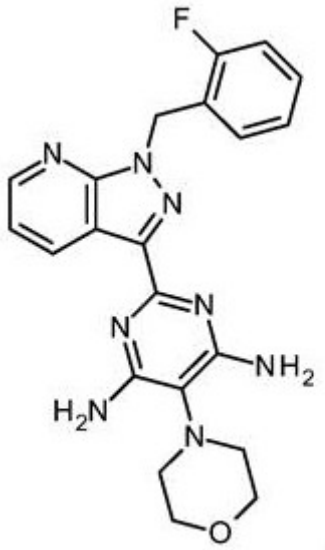
式(XII)的4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯



(XII)

其公开在WO 03/095451中，

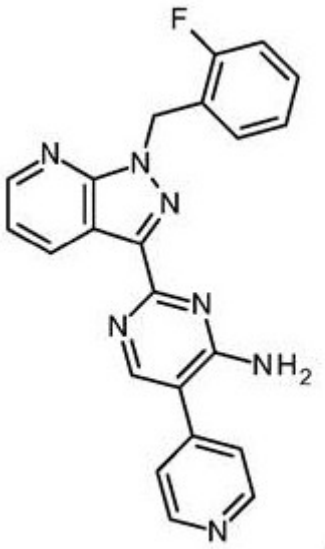
式(XIII)的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(4-吗啉基)-4,6-嘧啶二胺



(XIII),

其公开在WO00/06569中，

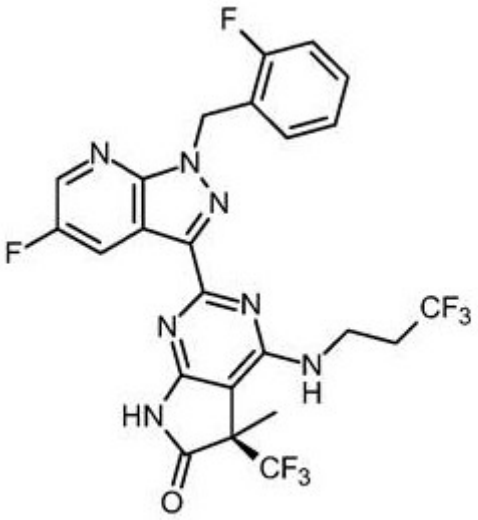
式(XIV)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



(XIV),

其公开在WO00/06568中，

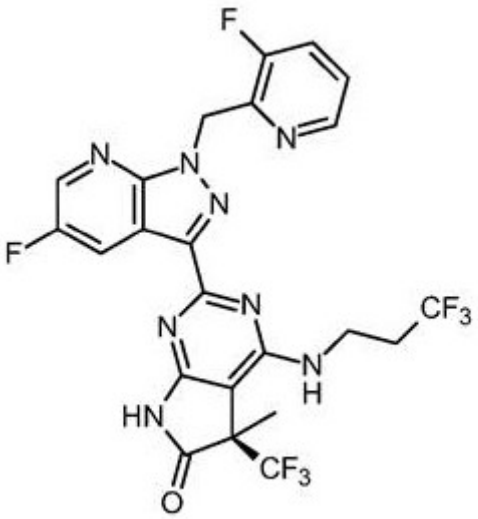
式(XV)的(5R)-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



(XV),

其公开在WO2014/131741中，

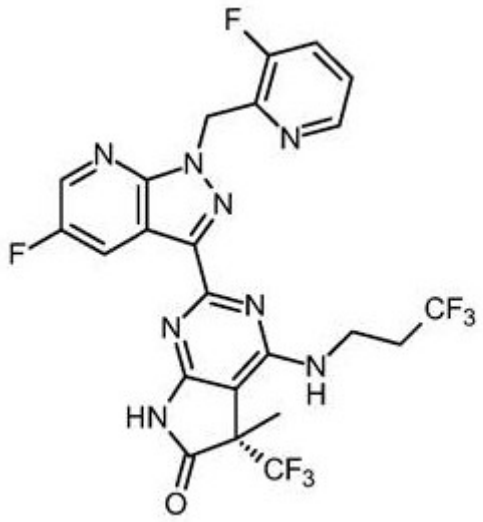
式(XVI)的(5R)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



(XVI),

其公开在WO2014/131760中，

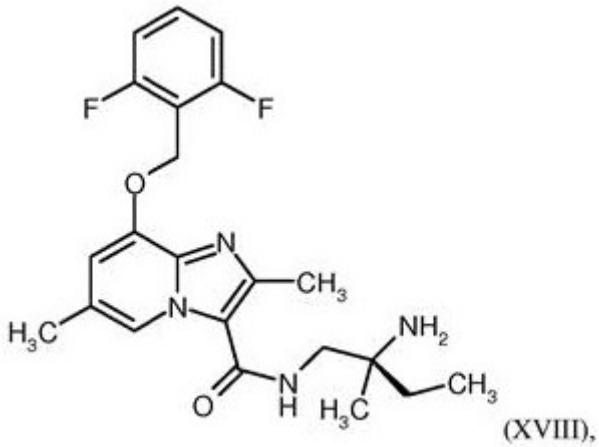
式(XVII)的(5S)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



(XVII),

其公开在WO2014/131760中，

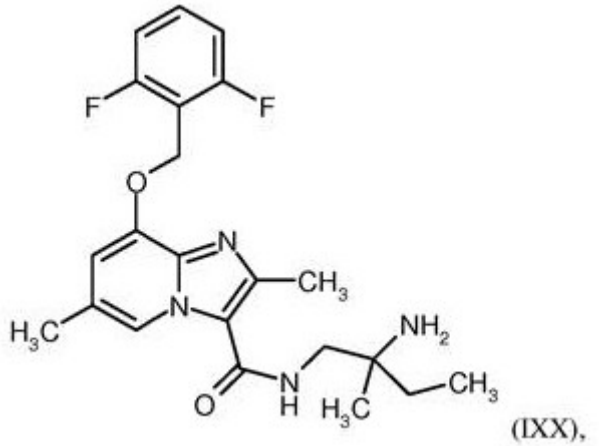
式(XVIII)的*ent*-*N*-[(2S)-氨基-2-甲基丁基]-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(XVIII),

其公开在WO2014/068099中，

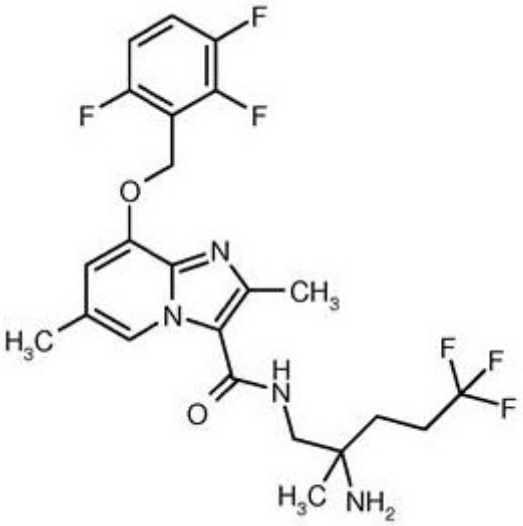
式(IXX)的*ent*-*N*-(2-氨基-2-甲基丁基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(IXX),

其公开在WO2014/068099中，

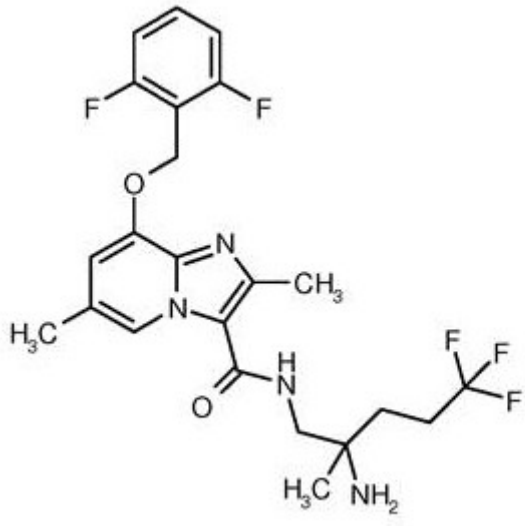
式(XX)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XX),

其公开在WO2014/068099中,

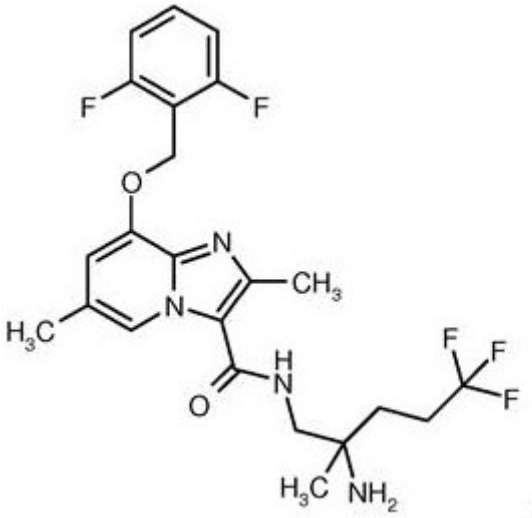
式(XXI)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXI),

其公开在WO2014/068099中,

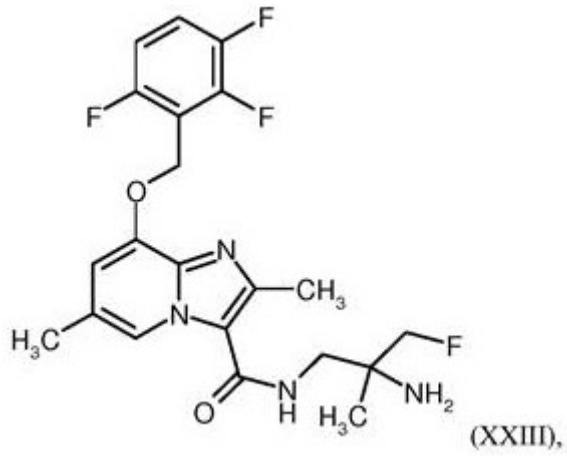
式(XXII)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(XXII),

其公开在WO2014/068099，

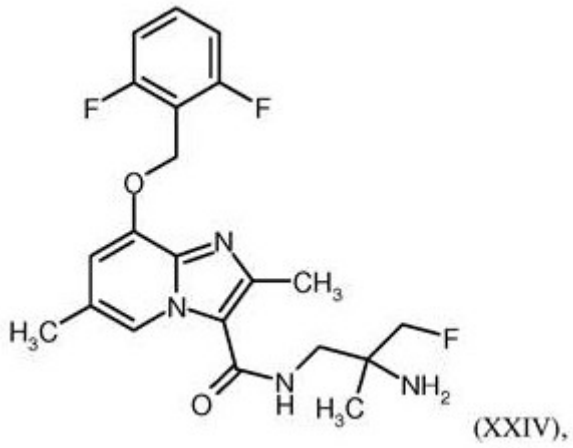
式(XXIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXIII),

其公开在WO2014/068099中，

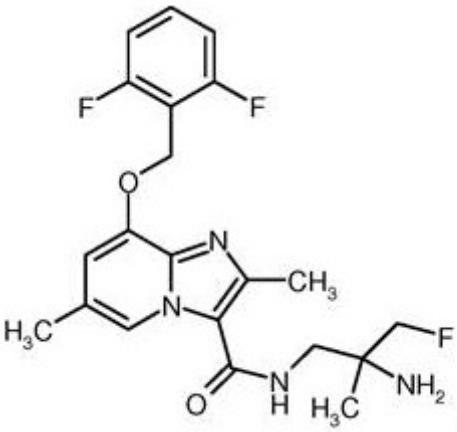
式(XXIV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXIV),

其公开在WO2014/068099中，

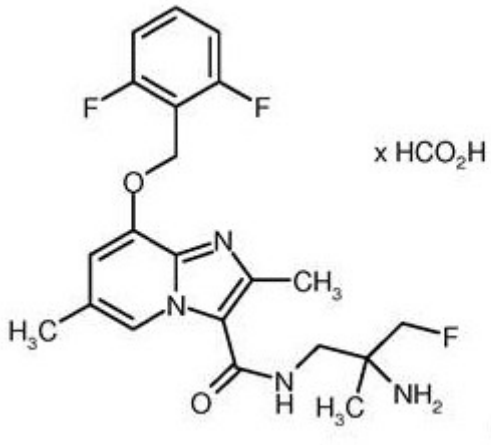
式(XXV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(XXV),

其公开在WO2014/068099中,

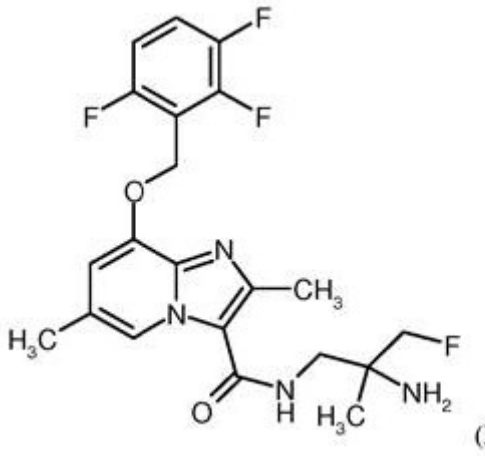
式(XXVI)的*rac*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



(XXVI),

其公开在WO2014/068099中,

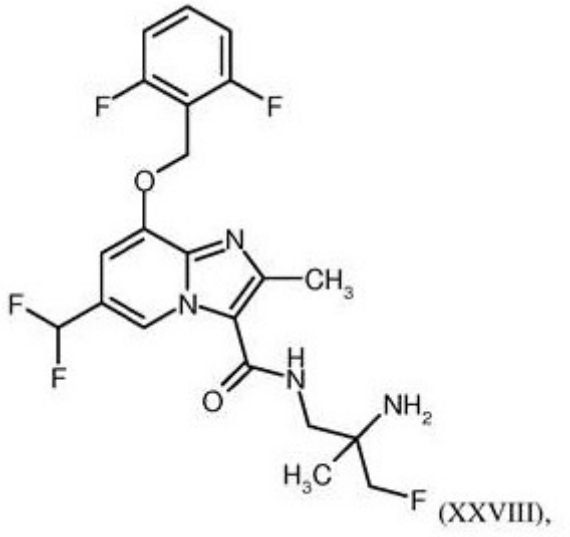
式(XXVII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(XXVII),

其公开在WO2014/068099中,

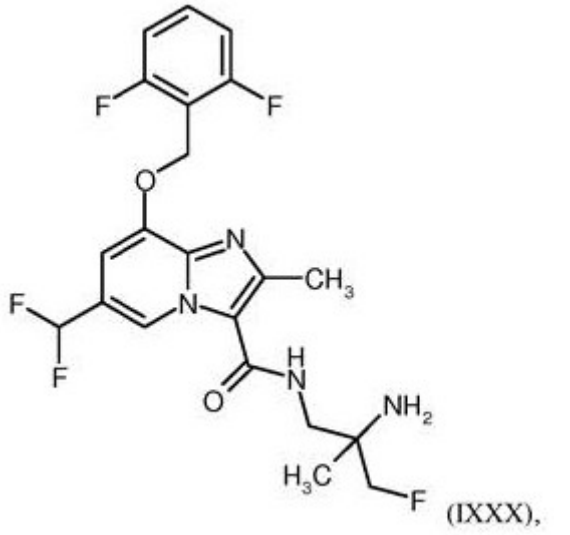
式(XXVIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXVIII),

其公开在WO2014/068099中,

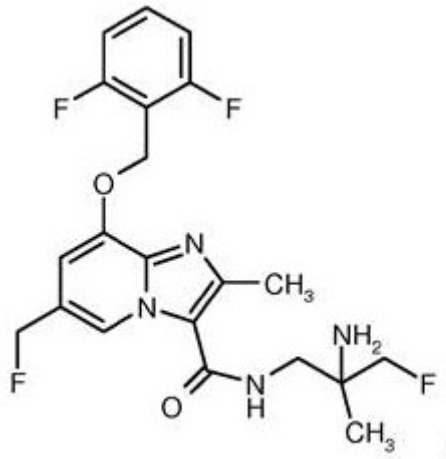
式(IXXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(IXXX),

其公开在WO2014/068099中,

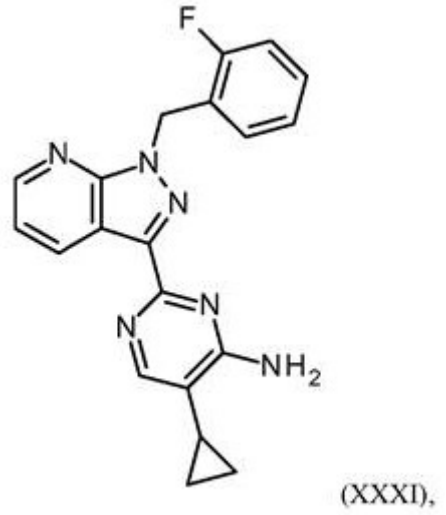
式(XXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



(XXX)

其公开在WO2014/068099中，

式(XXXI)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



(XXXI),

其公开在WO 00/06568中。

[0021] 此外，特别重要的是下列sGC刺激物：IW-1973、IW-1701和IW6463。

[0022] RAAS和NO/cGMP通路都对维持身体的内稳态起到重要作用并调节心脏和心血管系统、肾和心肾系统或肺和心肺系统中的重要机能。也已经描述了MR拮抗剂和sGC刺激物作为用于心脏和心血管疾病、肾和心肾疾病、肺和心肺疾病或纤维化疾病的单一疗法的用途。但是，实际上，这两个信号通路的失调在这些不同疾病中的比例和这两种机制在直接比较中的绝对效率都未知。

[0023] 因此，进行实验，以将sGC刺激物与MR拮抗剂直接比较。由此应研究关于这两种病理机制的定性和定量疾病相关性的情况以及可由其推导出的治疗模式。

[0024] 在这些实验中，使用MR拮抗剂和sGC刺激物的组合产品并且也在与单一化合物的直接比较中测试。令人惊讶地，发现这些组合产品的出色效用，其超过单一组分的效用并表明MR拮抗剂和sGC刺激物的组合产品的协同作用。

[0025] 上述目的的实现方式因此可以是提供组合产品，其包含至少一种sGC刺激物和至少一种介入RAAS系统的物质，并能够用于以超加性效应有针对性地治疗心脏和心血管疾病、肾和心肾疾病、肺和心肺疾病和纤维化疾病。

[0026] 因此，本发明尤其提供包含MR拮抗剂和sGC刺激物的组合产品。在急性状况下和特别在慢性状况下使用时，该组合产品在心和肾的终末器官保护、肾脏蛋白排泄的减少、在实验条件下的发病率和死亡率的降低方面表现出正面效应。这些实验条件一方面由健康动物构成，或由患有高血压、心功能不全和/或肾功能不全的动物(例如转基因肾素大鼠)、L-NAME处理的动物(例如转基因肾素大鼠 + L-NAME处理)构成。

[0027] 优选的是包含至少一种sGC刺激物和至少一种MR拮抗剂的组合产品。

[0028] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种甾体MR拮抗剂的组合产品。

[0029] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种非甾体MR拮抗剂的组合产品。

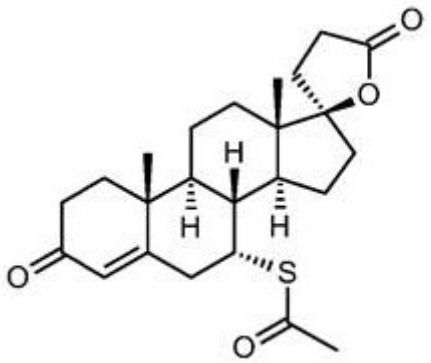
[0030] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种具有二氢吡啶骨架的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

[0031] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种具有吲哚或吲唑骨架的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

[0032] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种具有噁唑烷二酮骨架的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

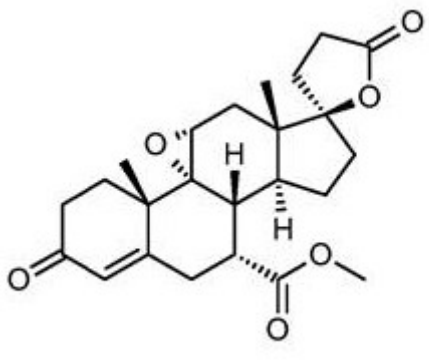
[0033] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种甾体MR拮抗剂的组合产品，所述甾体MR拮抗剂选自

式(I)的螺内酯(7α-乙酰硫基-3-氧代-17α-孕-4-烯-21,17β-羰内酯-7α-乙酰硫基-3-氧代-17α-孕-4-烯-21,17β-羰内酯)



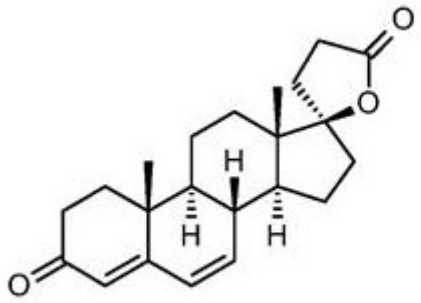
(I),

式(II)的依普利酮(Epoxymexerenone)



(II),

式(III)的坎利酮(10,13-二甲基螺[2,8,9,11,12,14,15,16-八氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17,5'-氧杂环戊烷]-2',3-二酮)

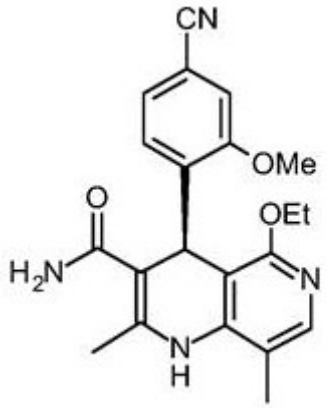


(III),

及其钾盐(坎利酸钾)。

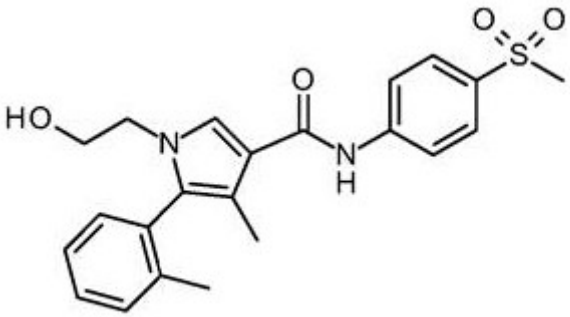
[0034] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和至少一种非甾体MR拮抗剂的组合产品,所述非甾体MR拮抗剂选自

式(IV)的Finerenone((S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺)



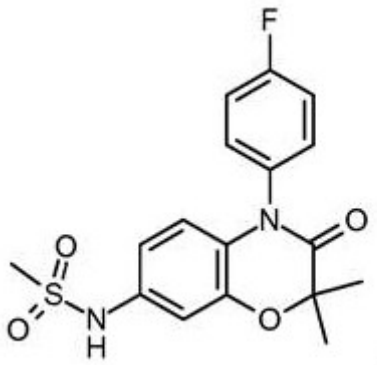
(IV),

式(V)的Esaxerenone(1-(2-羟乙基)-4-甲基-N-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺)



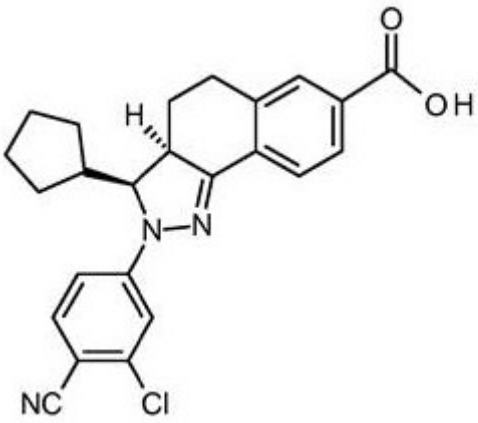
(V),

式(VI)的Apararenone(N-(4-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)甲磺酰胺)



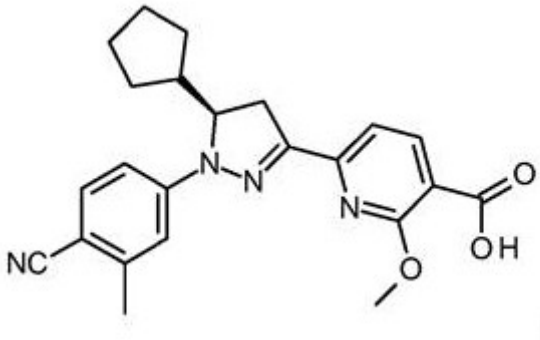
(VI),

式(XXXII)的(3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-苯并[g]吲唑-7-甲酸)



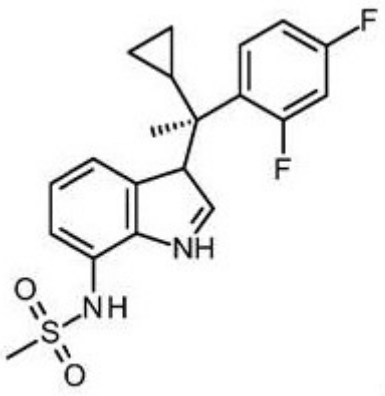
(XXXII),

式(VIII)的(R)-6-(1-(4-氰基-3-甲基苯基)-5-环戊基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基烟酸



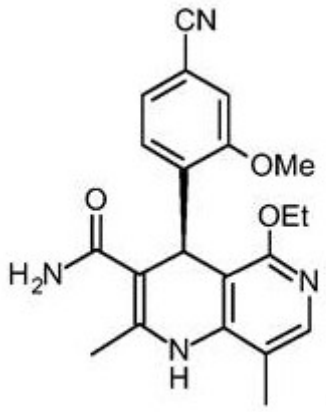
(VIII),

式(IX)的(S)-N-{3-[1-环丙基-1-(2,4-二氟苯基)乙基]-1H-吲哚-7-基}甲磺酰胺



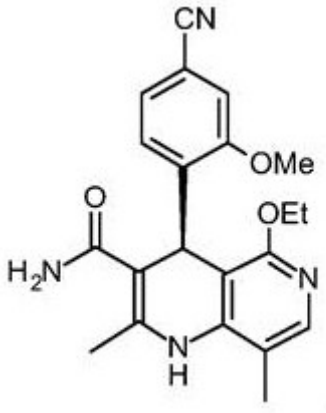
(IX)

[0035] 优选的还有包含至少一种sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品



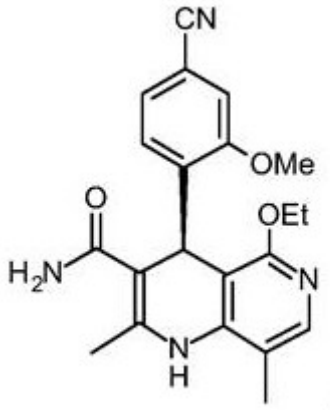
(IV)

[0036] 优选的还有包含至少一种含吡唑并吡啶骨架的sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品



(IV)

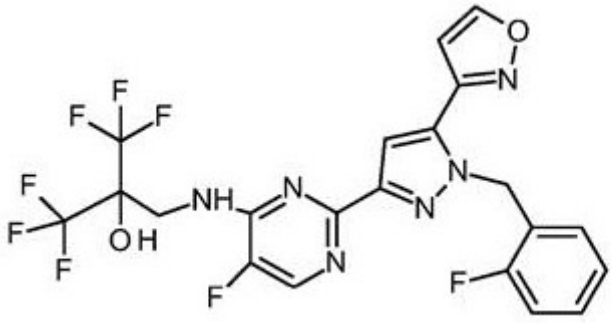
[0037] 优选的还有包含至少一种含咪唑并吡啶骨架的sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品



(IV)

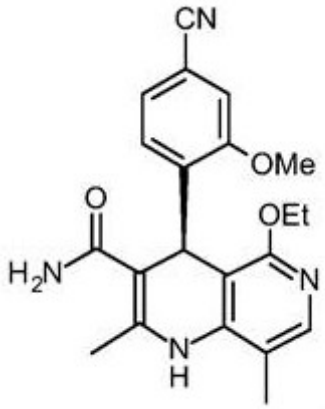
。

[0038] 优选的还有包含至少一种选自IW-1973(Praliciguat: 式(XXXIII)的1,1,1,3,3,3-六氟-2-{[(5-氟-2-{1-[(2-氟苯基)甲基]-5-(1,2-噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}丙-2-醇),



(XXXIII)

IW-1701和/或IW-6463的sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品

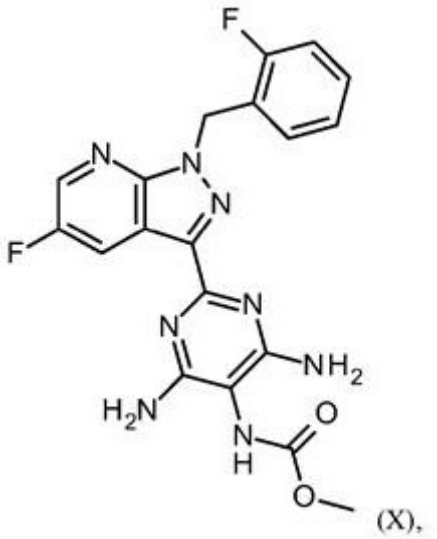


(IV)

。

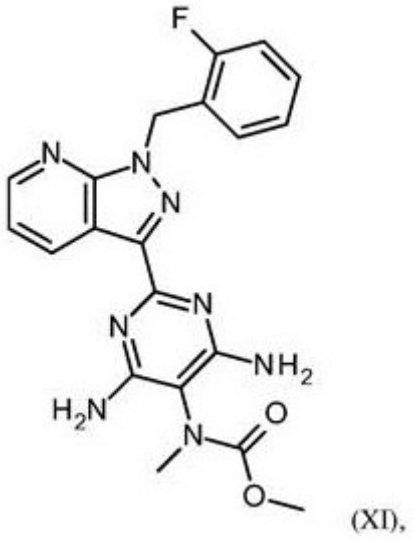
[0039] 优选的还有包含至少一种选自

式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



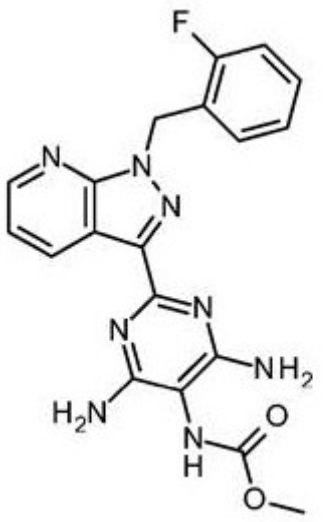
(X),

式(XI)的利奥西呱(4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯)



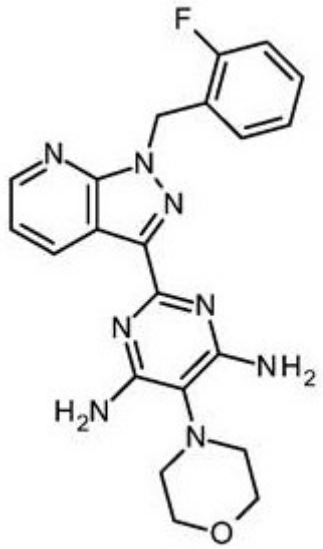
(XI),

式(XII)的4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯



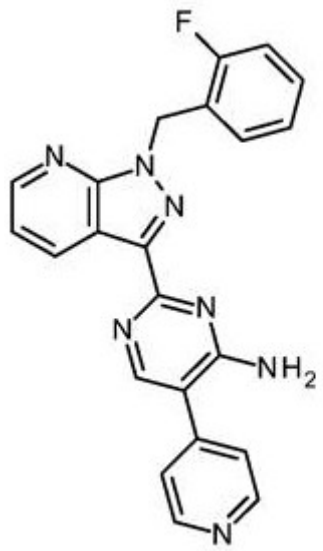
(XII)

式(XIII)的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(4-吗啉基)-4,6-嘧啶二胺



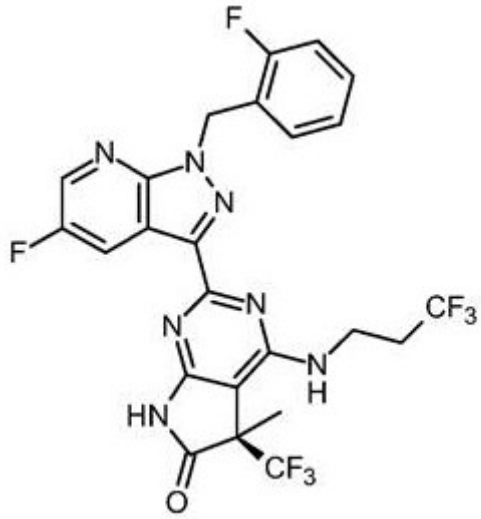
(XIII),

式(XIV)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



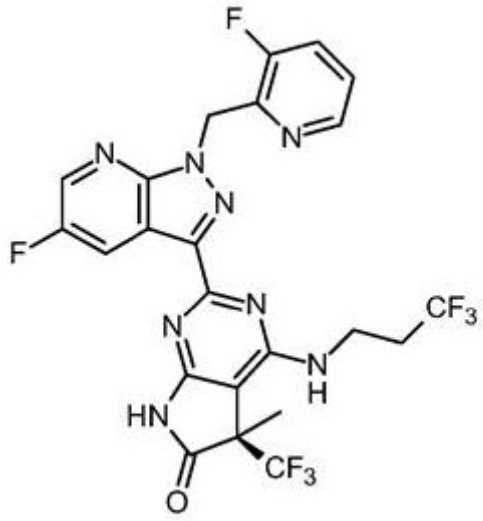
(XIV),

式(XV)的(5R)-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



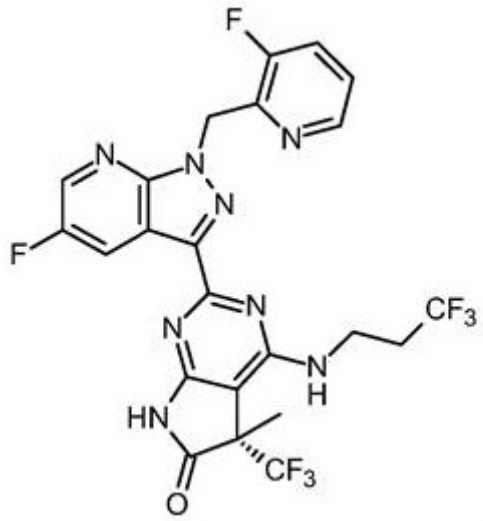
(XV),

式(XVI)的(5R)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



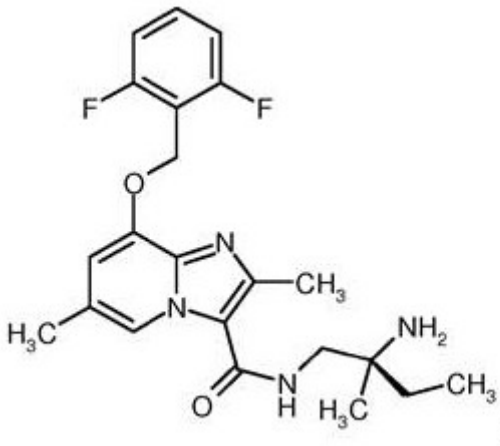
(XVI),

式(XVII)的(5S)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



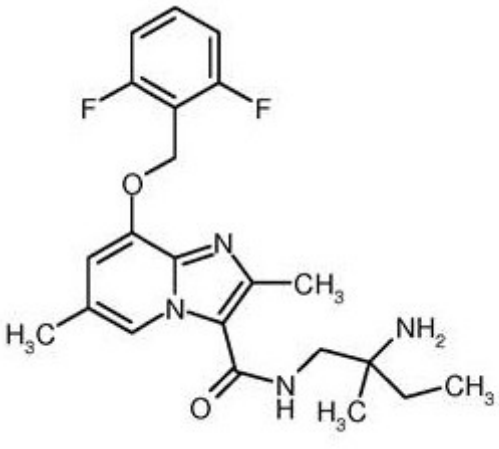
(XVII),

式(XVIII)的*ent*-*N*-[(2S)-氨基-2-甲基丁基]-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



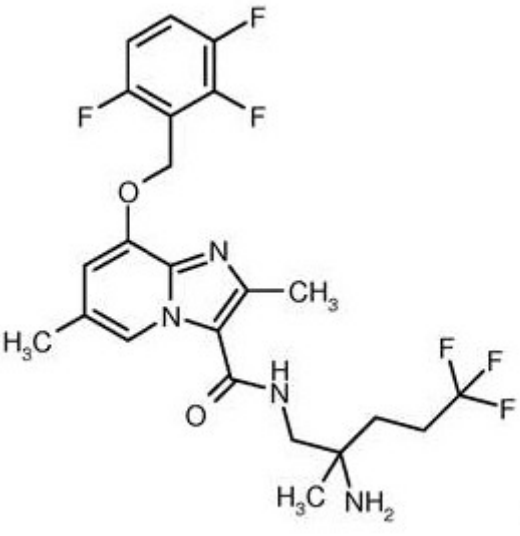
(XVIII),

式(IXX)的*ent*-*N*-(2-氨基-2-甲基丁基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



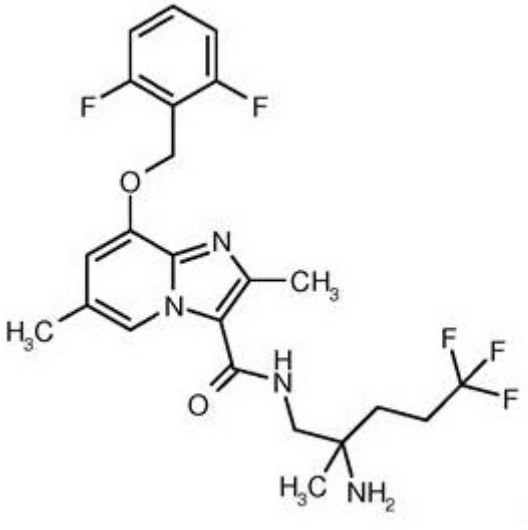
(IXX),

式(XX)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



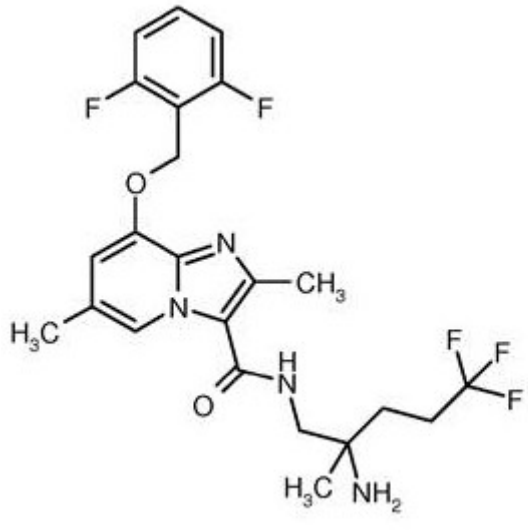
(XX),

式(XXI)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



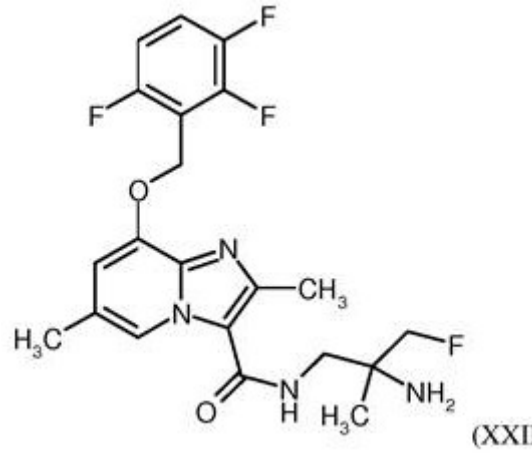
(XXI),

式(XXII)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(XXII),

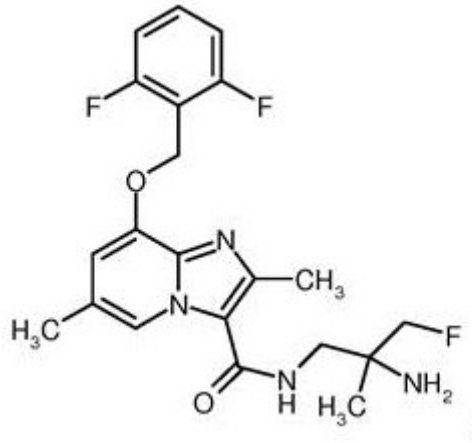
式(XXIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXIII),

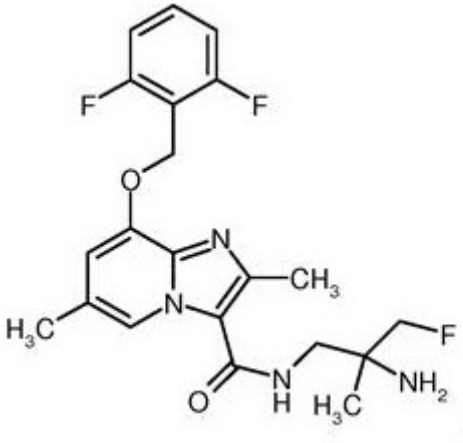
式(XXIV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲

基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



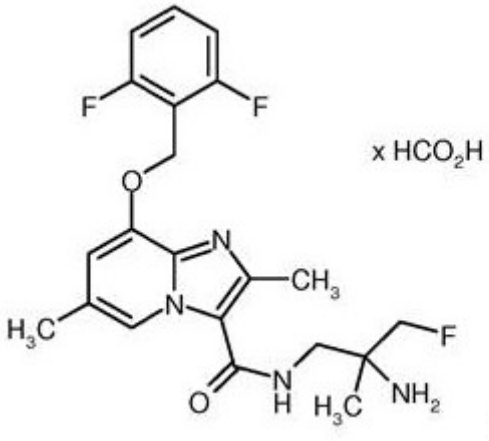
(XXIV),

式(XXV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



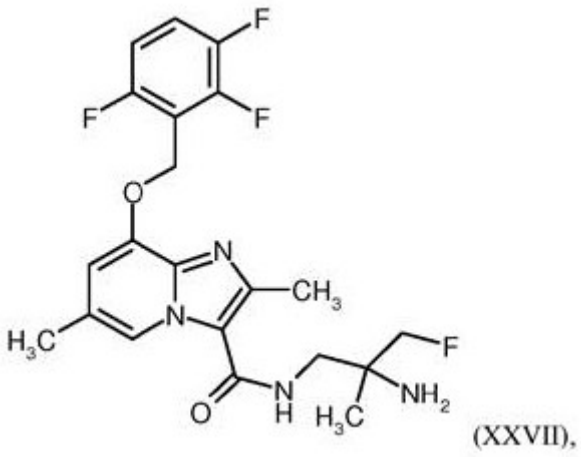
(XXV),

式(XXVI)的*rac*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



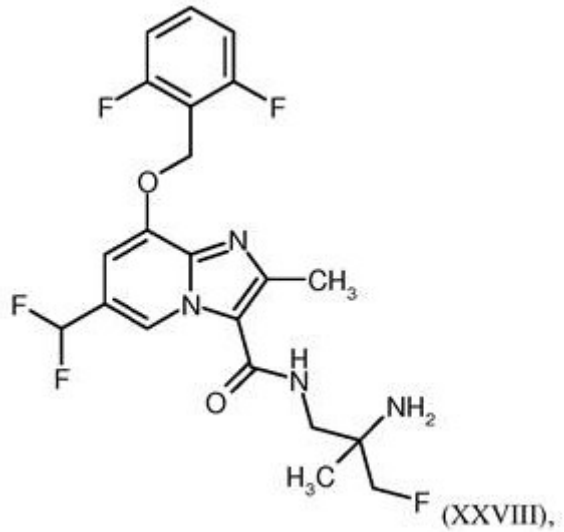
(XXVI),

式(XXVII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



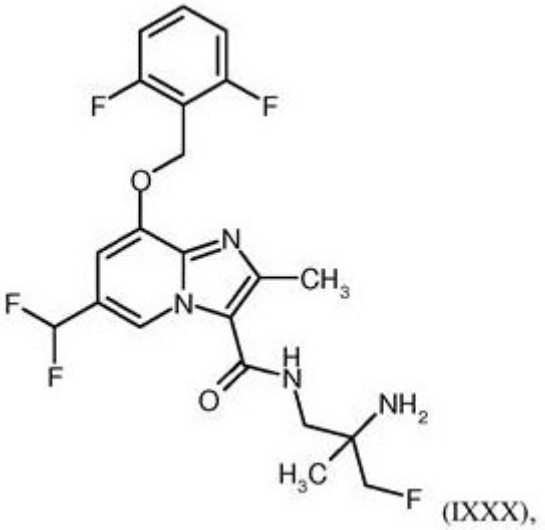
(XXVII),

式(XXVIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXVIII),

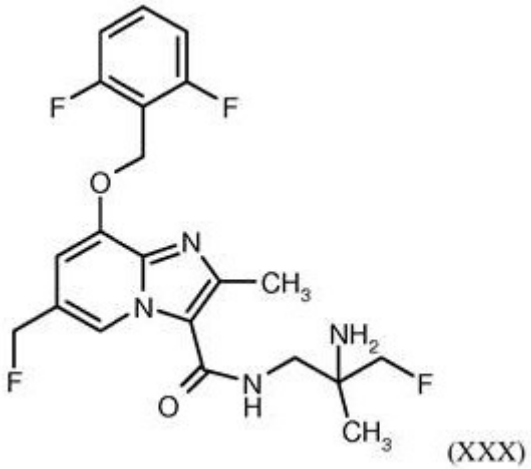
式(IXXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(IXXX),

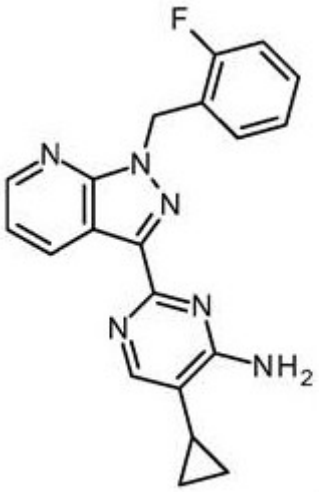
式(XXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(氟甲

基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



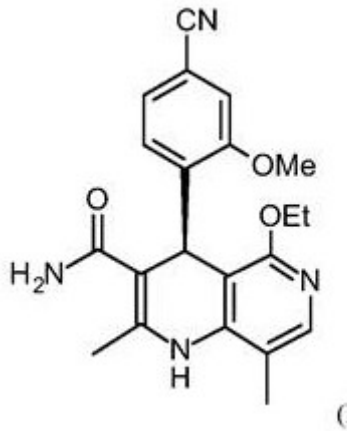
(XXX)

式(XXXI)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



(XXXI),

的sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品

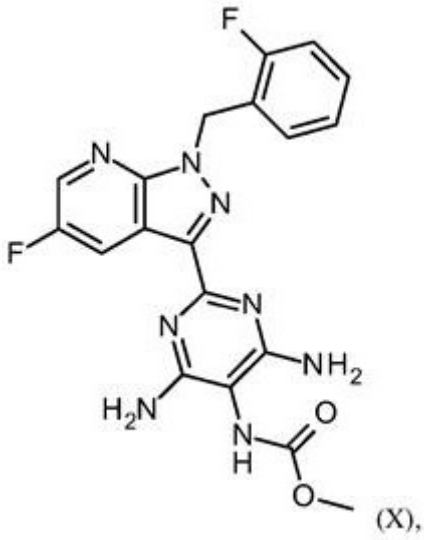


(IV)

。

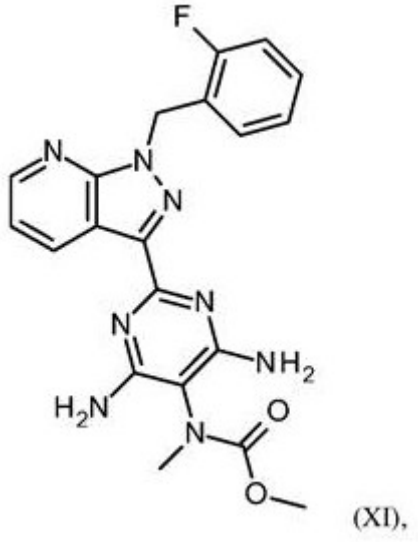
[0040] 优选的还有包含至少一种选自

式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



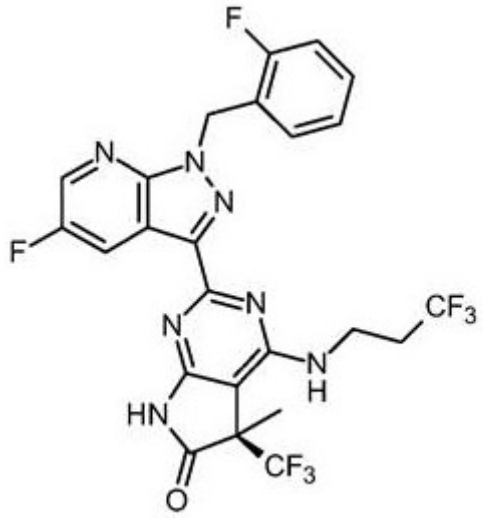
(X),

式(XI)的利奥西呱(4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯)



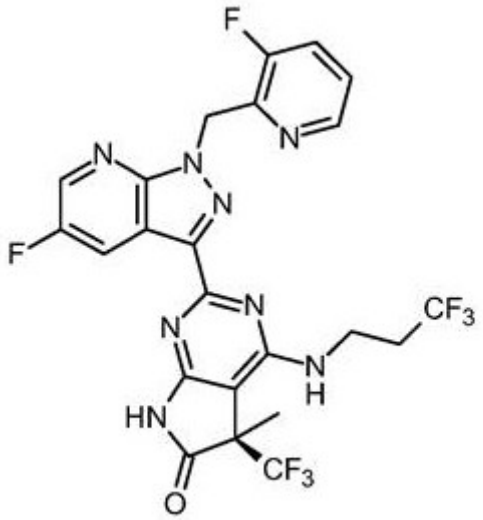
(XI),

式(XV)的(5R)-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



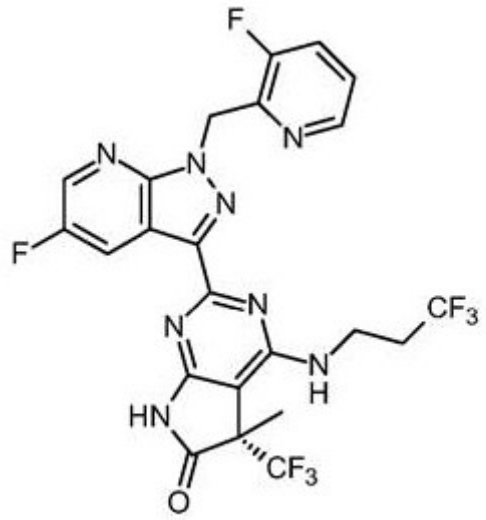
(XV),

式(XVI)的(5R)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



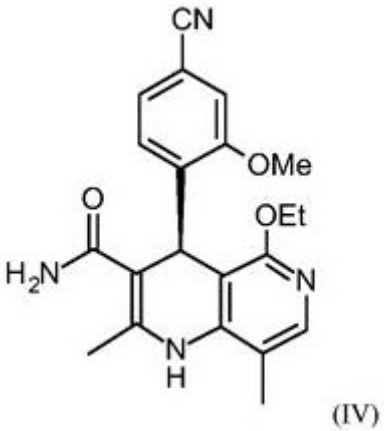
(XVI),

式(XVII)的(5S)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



(XVII),

的sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品

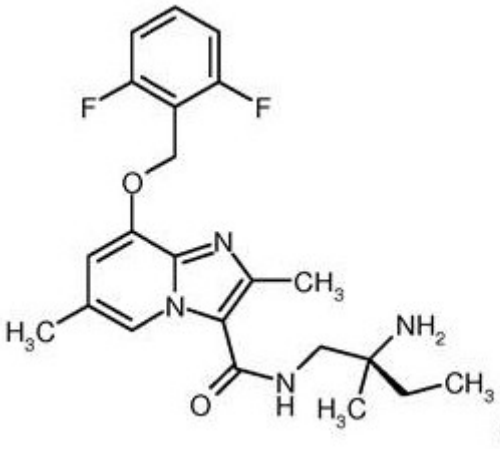


(IV)

。

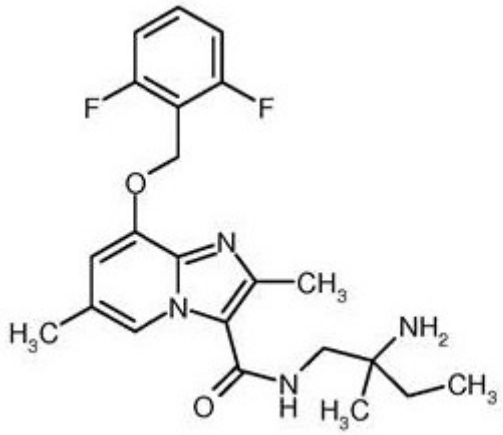
[0041] 优选的还有包含至少一种选自

式(XVIII)的*ent*-*N*-[(2S)-氨基-2-甲基丁基]-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



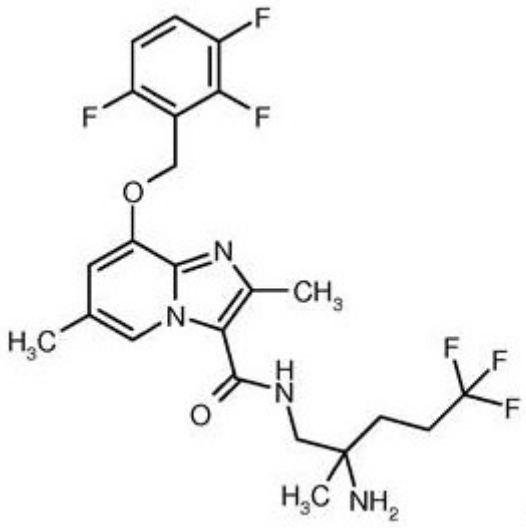
(XVIII),

式(IXX)的*ent*-*N*-(2-氨基-2-甲基丁基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



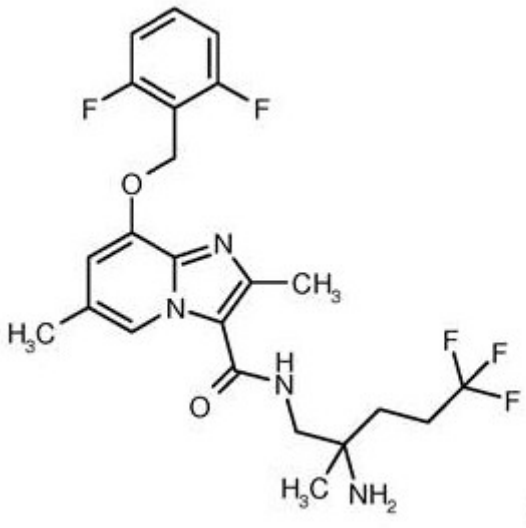
(IXX),

式(XX)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XX),

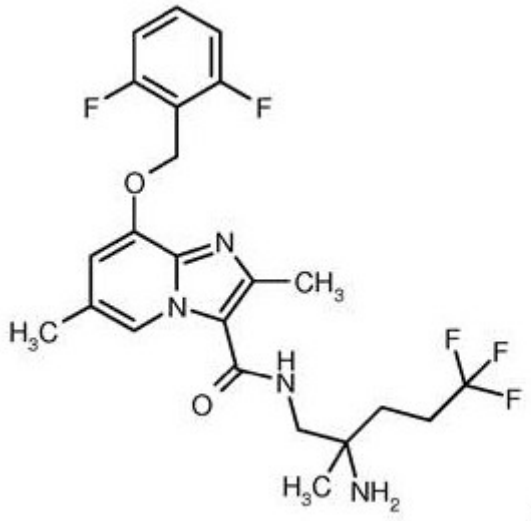
式(XXI)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXI),

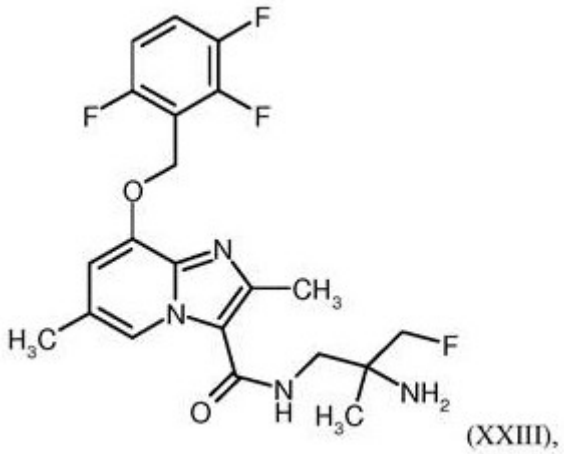
式(XXII)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,

6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



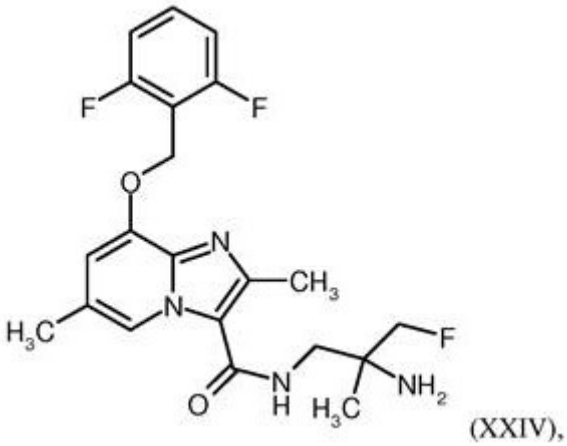
(XXII),

式(XXIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



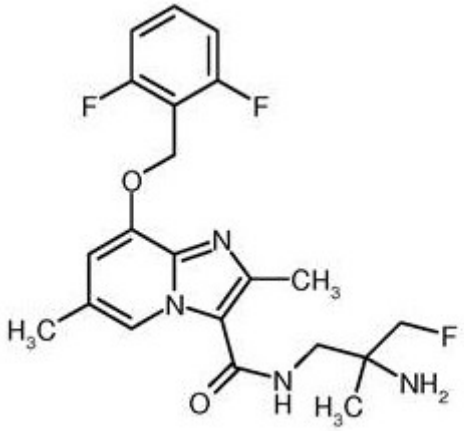
(XXIII),

式(XXIV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



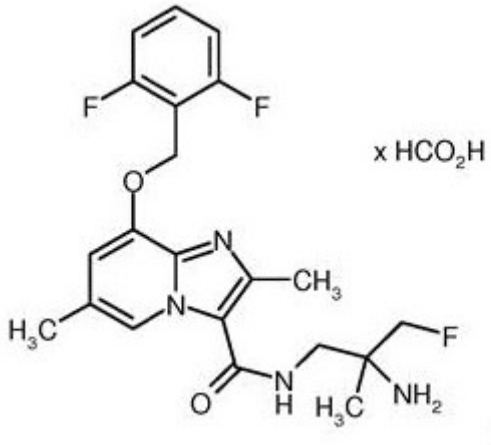
(XXIV),

式(XXV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



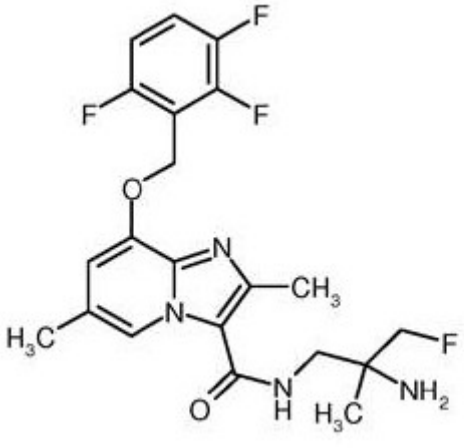
(XXV),

式(XXVI)的*rac*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



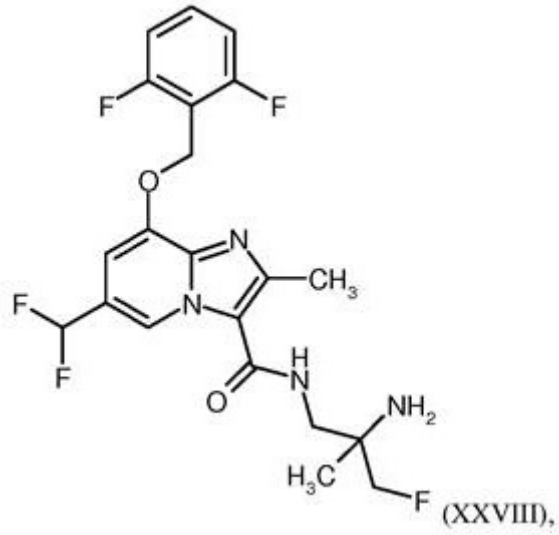
(XXVI),

式(XXVII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



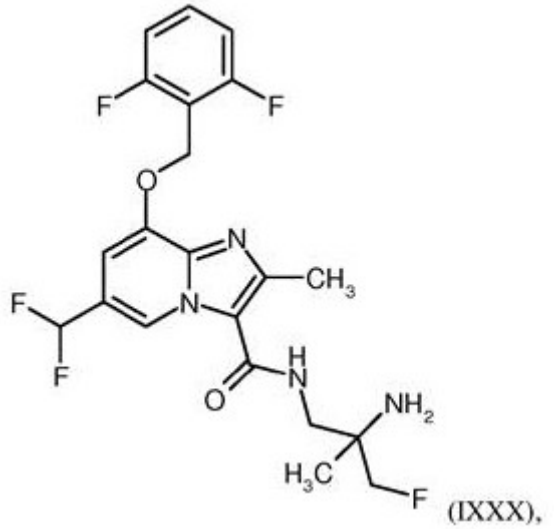
(XXVII),

式(XXVIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



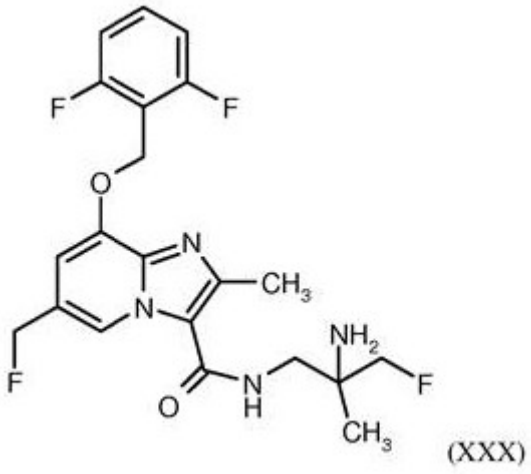
(XXVIII),

式(IXXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(IXXX),

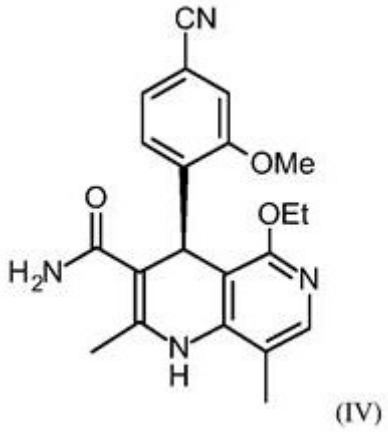
式(XXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



(XXX)

的sGC刺激物和Finerenone,即式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,

8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品



(IV)

。

[0042] 优选的还有包含至少一种含吡唑并吡啶骨架的sGC刺激物和至少一种MR拮抗剂的组合产品。

[0043] 优选的还有包含至少一种含咪唑并吡啶骨架的sGC刺激物和至少一种MR拮抗剂的组合产品。

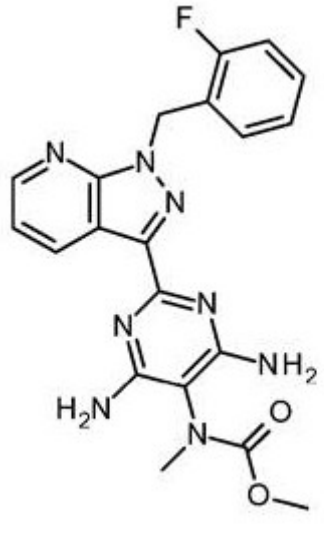
[0044] 优选的还有包含至少一种选自

式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



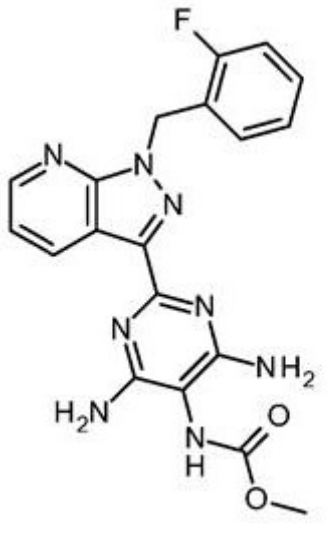
(X),

式(XI)的利奥西呱(4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯)



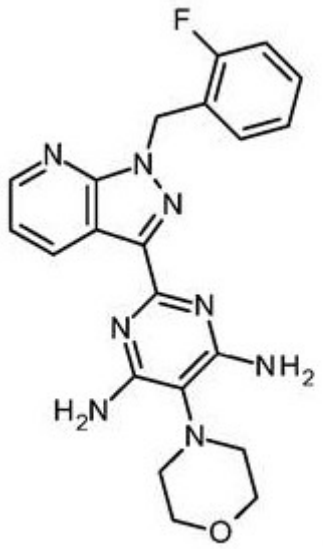
(XI),

式(XII)的4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯



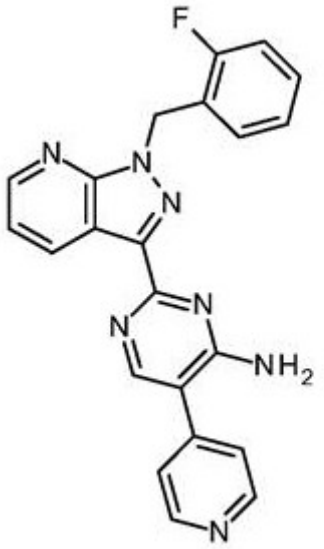
(XII)

式(XIII)的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(4-吗啉基)-4,6-嘧啶二胺



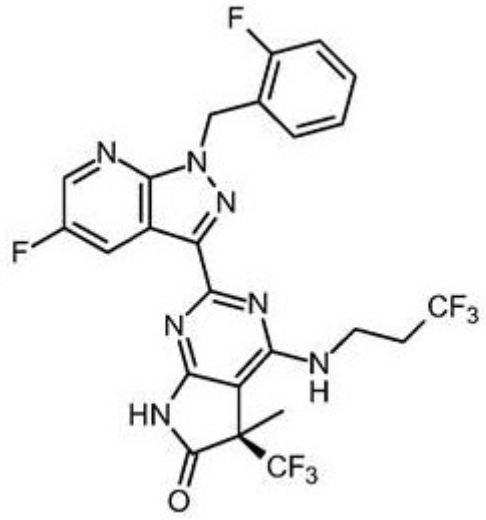
(XIII),

式(XIV)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



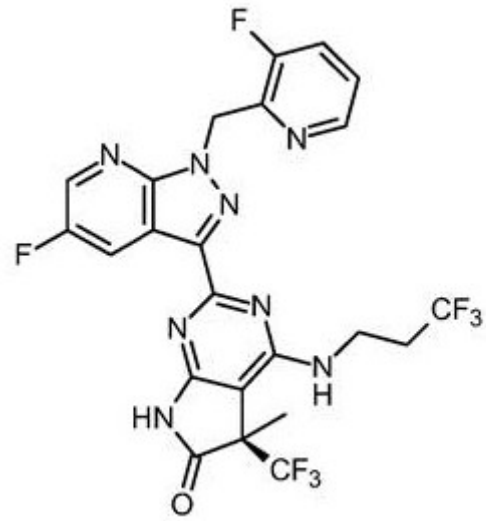
(XIV),

式(XV)的(5R)-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



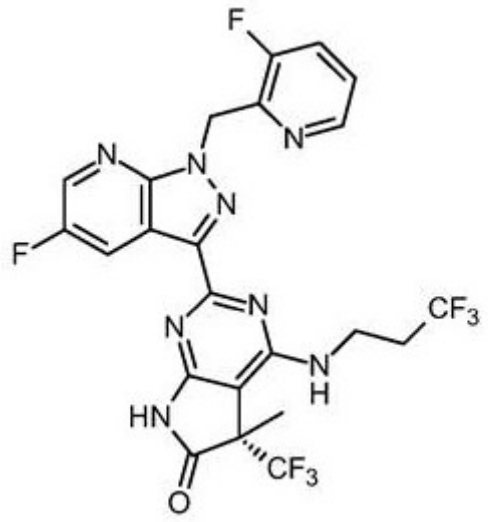
(XV),

式(XVI)的(5R)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



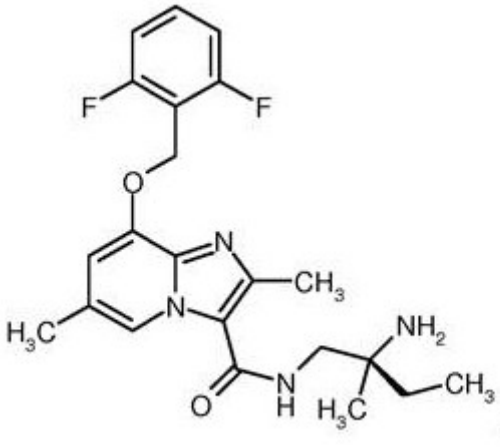
(XVI),

式(XVII)的(5S)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



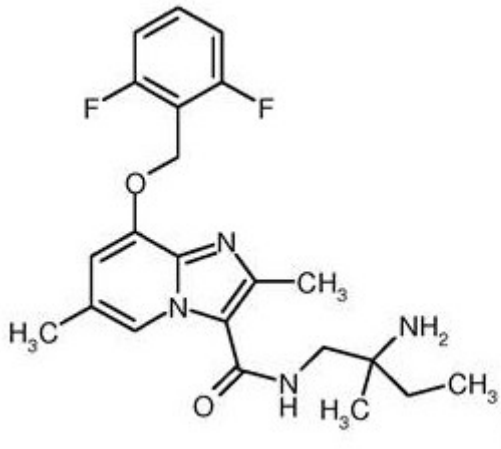
(XVII),

式(XVIII)的*ent*-*N*-[(2S)-氨基-2-甲基丁基]-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



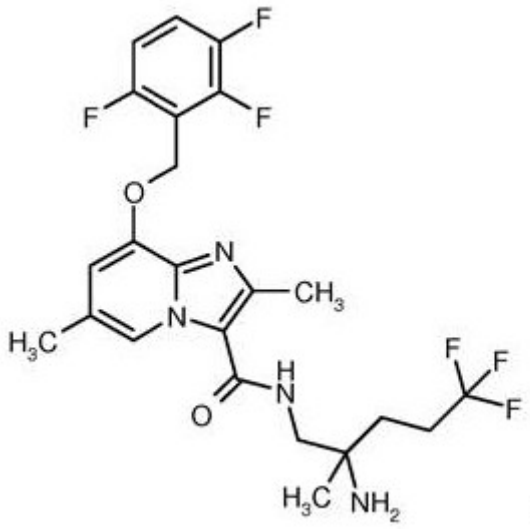
(XVIII),

式(IXX)的*ent*-*N*-(2-氨基-2-甲基丁基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



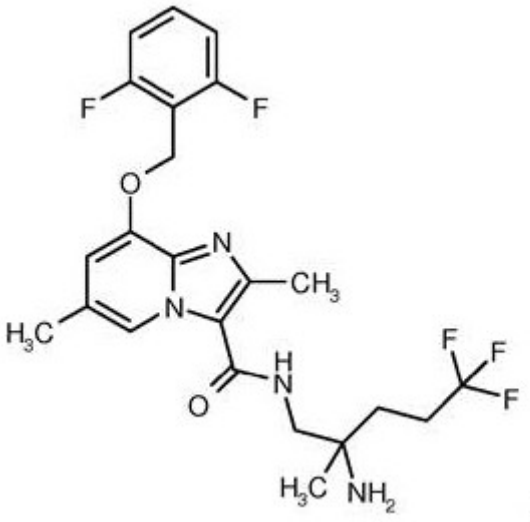
(IXX),

式(XX)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



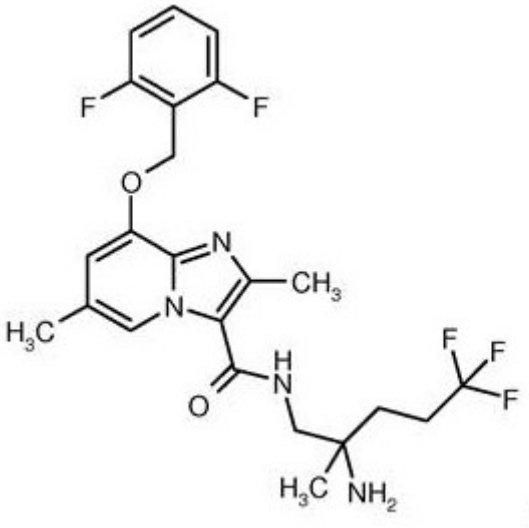
(XX),

式(XXI)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



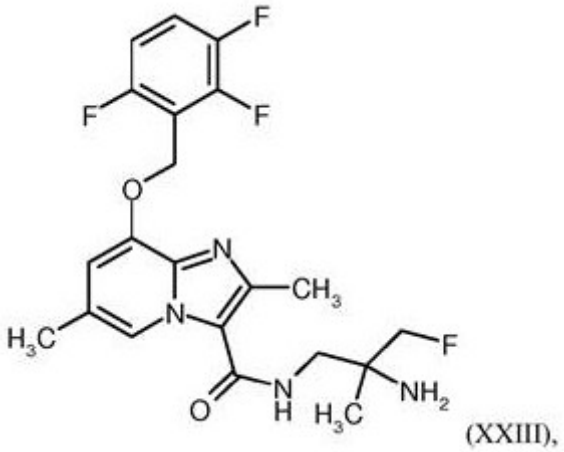
(XXI),

式(XXII)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



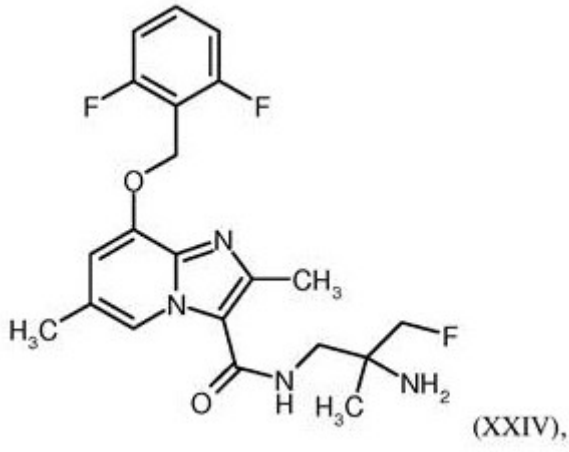
(XXII),

式(XXIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



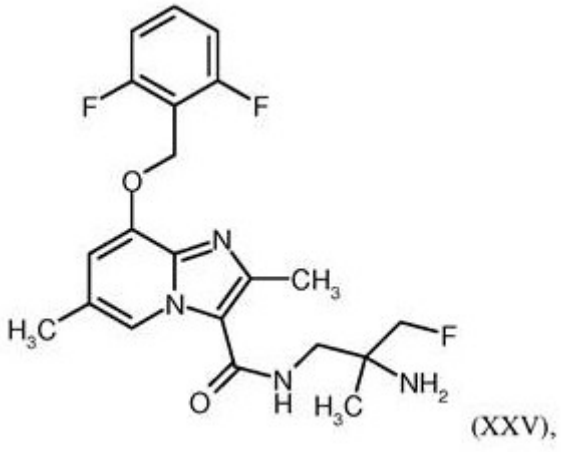
(XXIII),

式(XXIV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



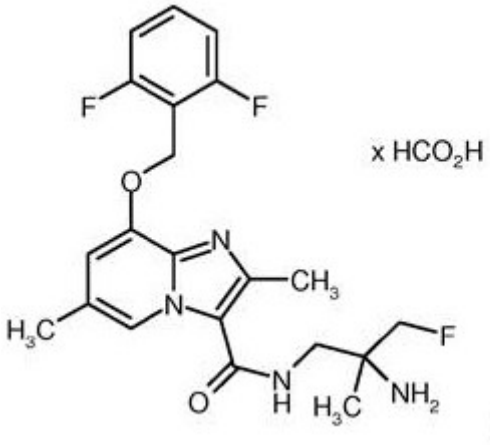
(XXIV),

式(XXV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



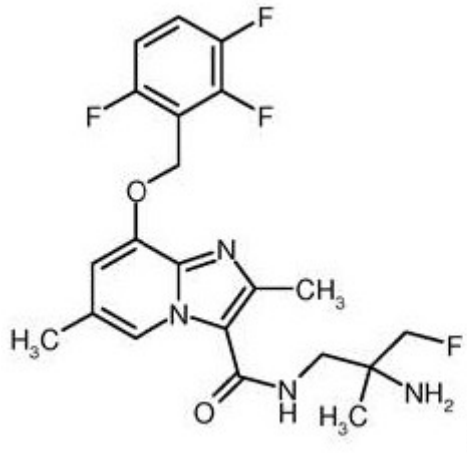
(XXV),

式(XXVI)的*rac*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



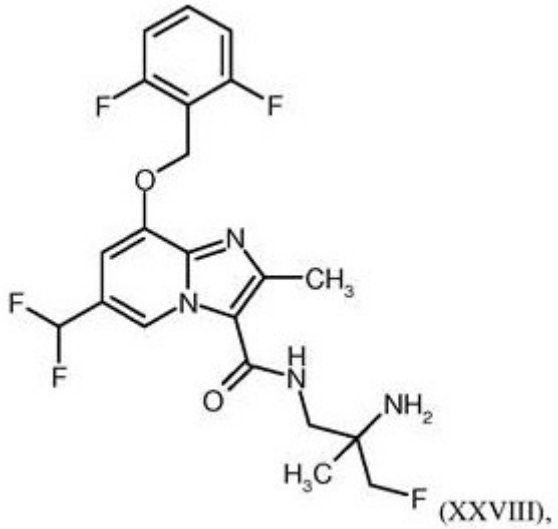
(XXVI),

式(XXVII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



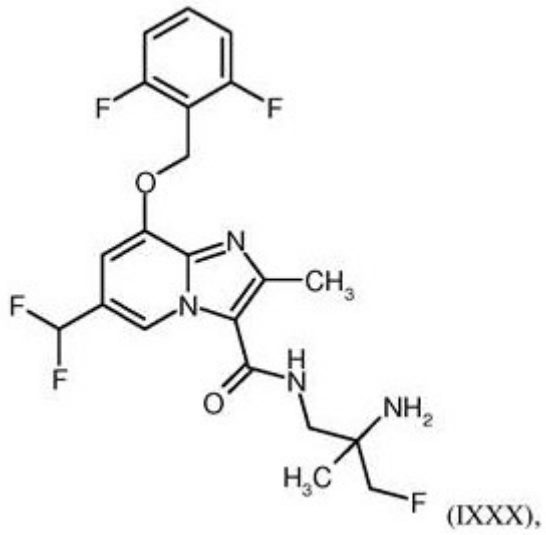
(XXVII),

式(XXVIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



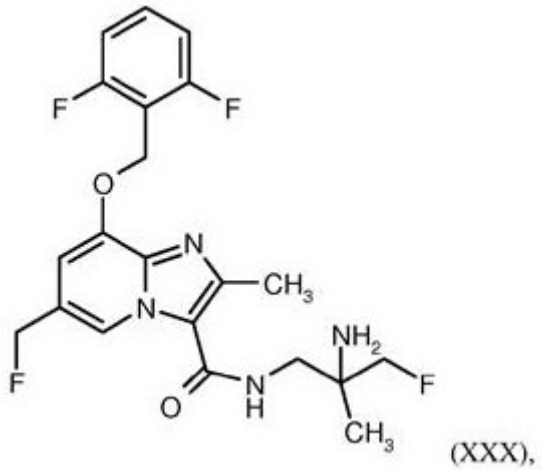
(XXVIII),

式(IXXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



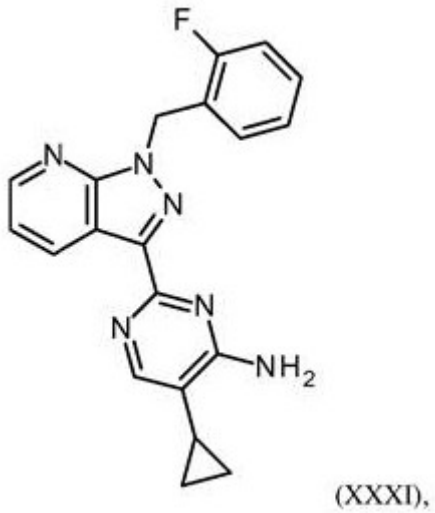
(IXXX),

式(XXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



(XXX),

式(XXXI)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶

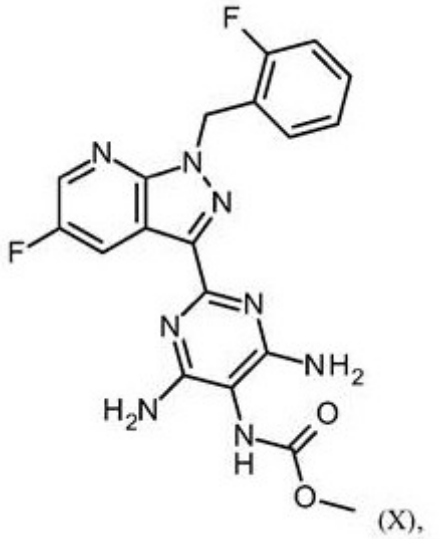


(XXXI),

的sGC刺激物和至少一种甾体MR拮抗剂的组合产品。

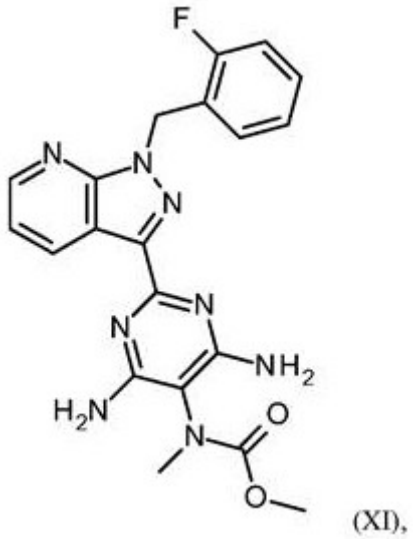
[0045] 优选的还有包含至少一种选自

式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



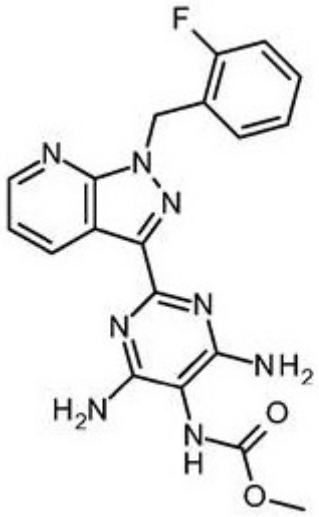
(X),

式(XI)的利奥西呱(4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯)



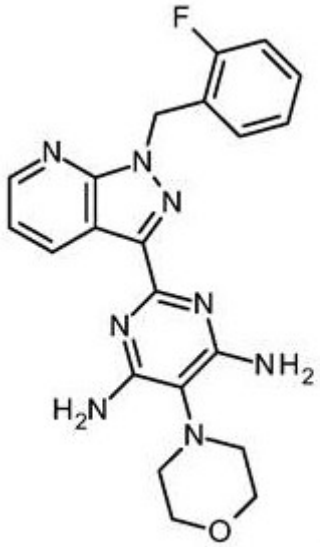
(XI),

式(XII)的4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基氨基甲酸甲酯



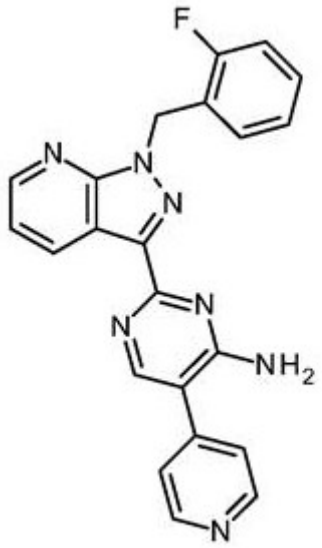
(XII)

式(XIII)的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(4-吗啉基)-4,6-嘧啶二胺



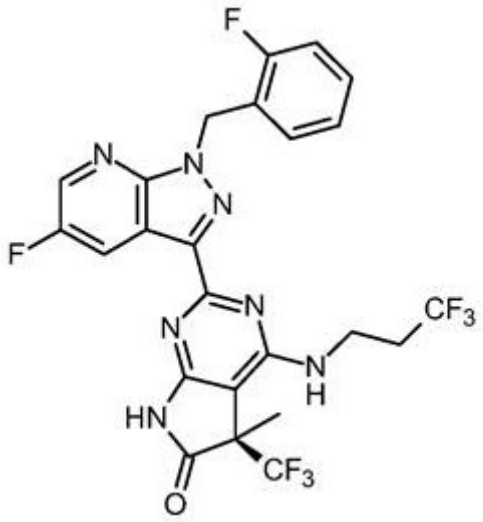
(XIII),

式(XIV)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



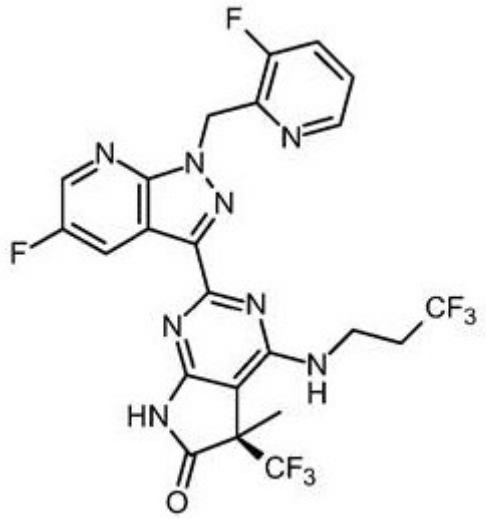
(XIV),

式(XV)的(5R)-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



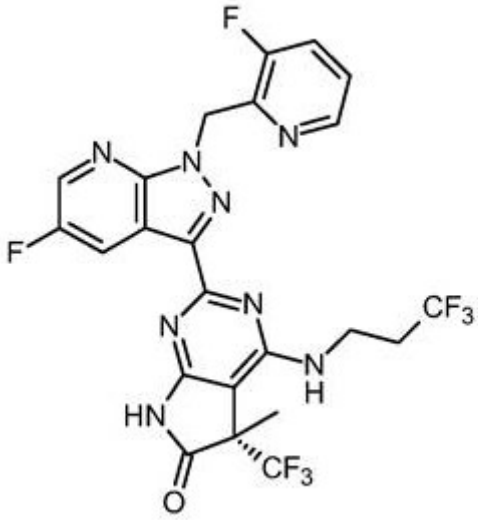
(XV),

式(XVI)的(5R)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



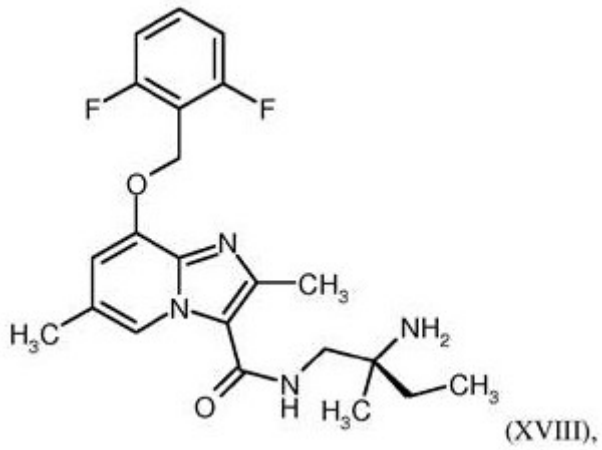
(XVI),

式(XVII)的(5S)-2-{5-氟-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基}-5-甲基-5-(三氟甲基)-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



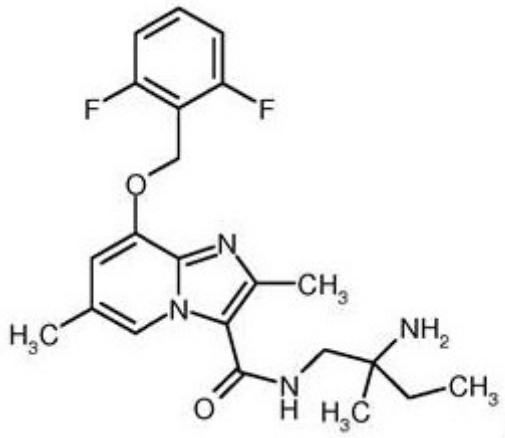
(XVII),

式(XVIII)的*ent*-*N*-[(2S)-氨基-2-甲基丁基]-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



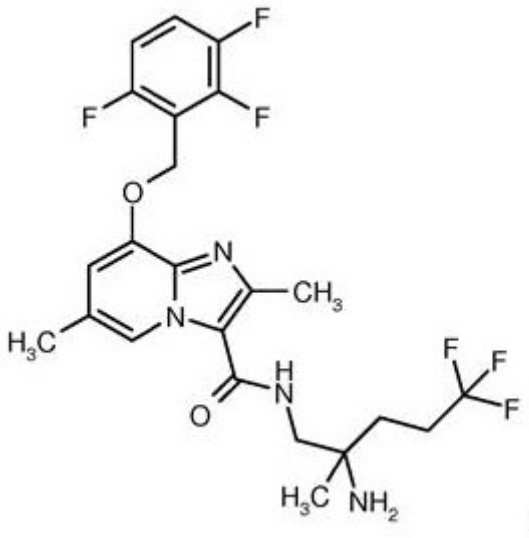
(XVIII),

式(IXX)的*ent*-*N*-(2-氨基-2-甲基丁基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



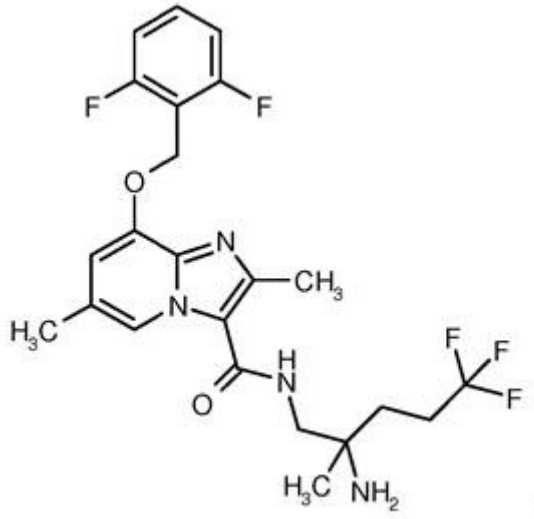
(IXX),

式(XX)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



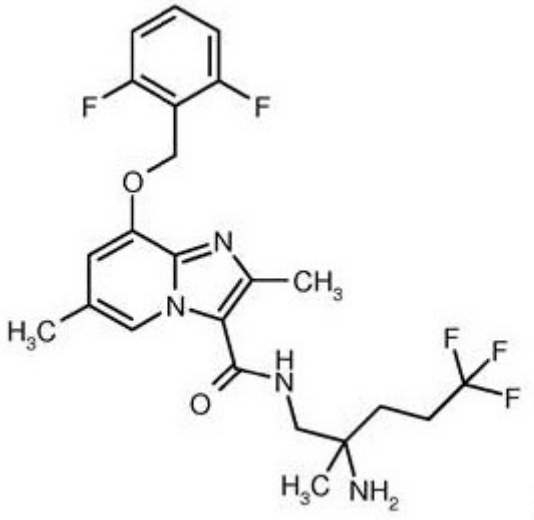
(XX),

式(XXI)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



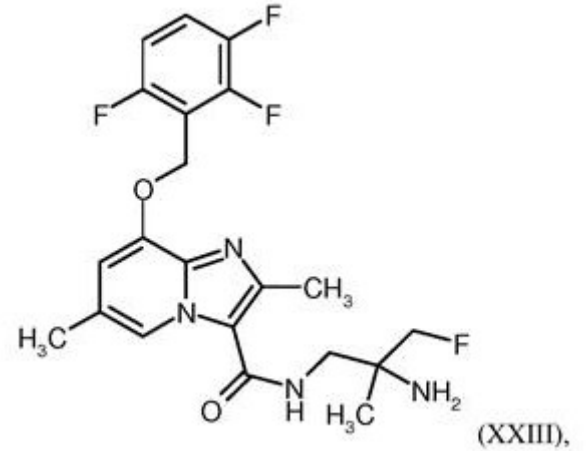
(XXI),

式(XXII)的*ent*-N-(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(XXII),

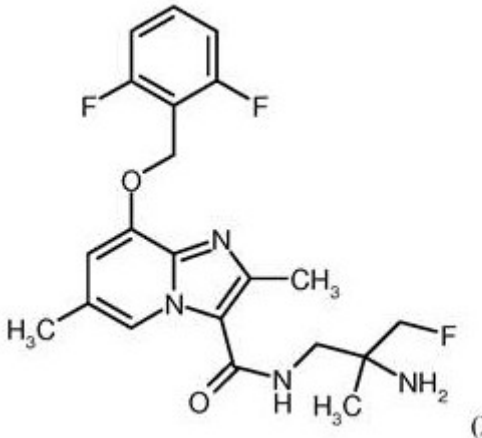
式(XXIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXIII),

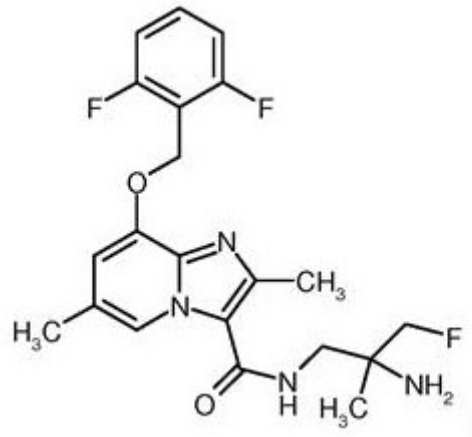
式(XXIV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲

基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



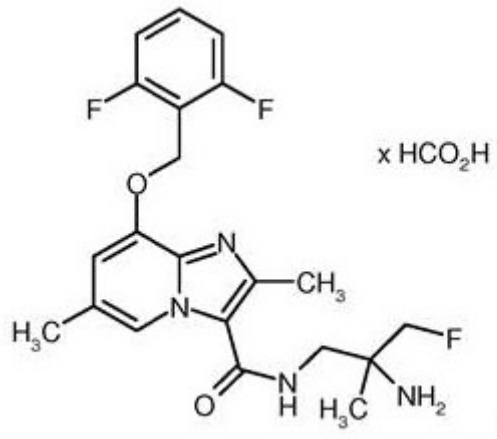
(XXIV),

式(XXV)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



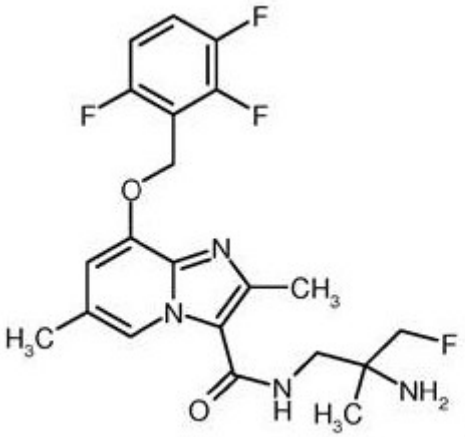
(XXV),

式(XXVI)的*rac*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



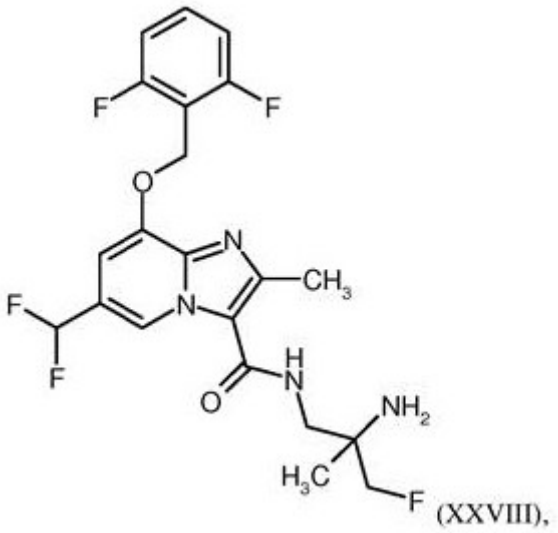
(XXVI),

式(XXVII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



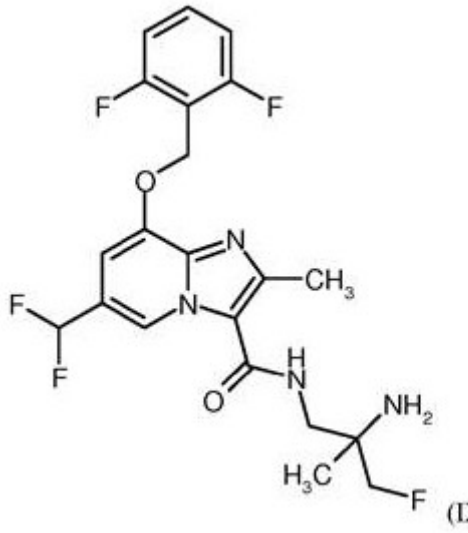
(XXVII),

式(XXVIII)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体B)



(XXVIII),

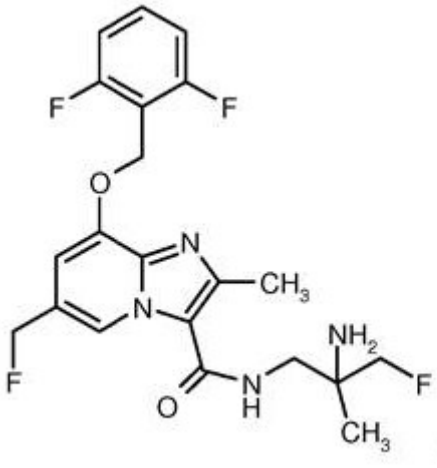
式(IXXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(二氟甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体A)



(IXXX),

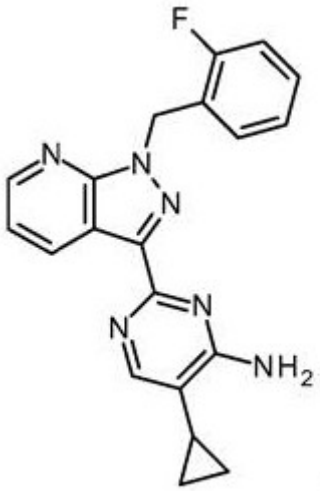
式(XXX)的*ent*-N-(2-氨基-3-氟-2-甲基丙基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-(氟甲

基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



(XXX),

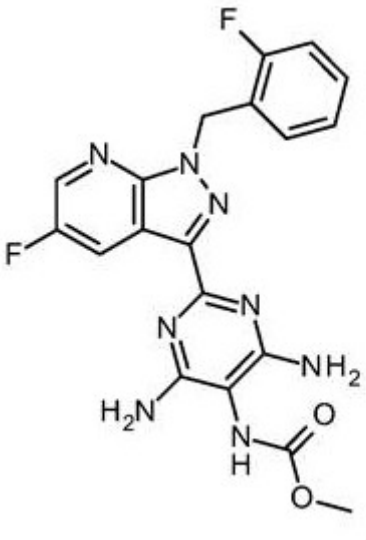
式(XXXI)的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



(XXXI),

的sGC刺激物和至少一种非甾体MR拮抗剂的组合产品。

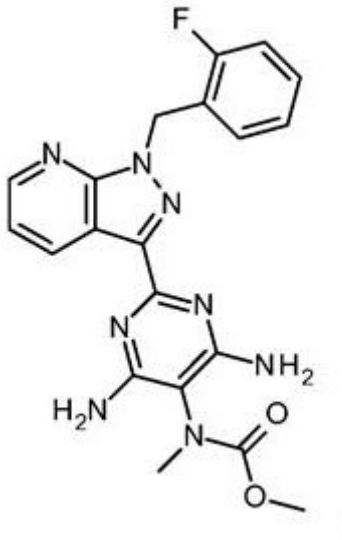
[0046] 特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

和至少一种非甾体MR拮抗剂的组合产品。

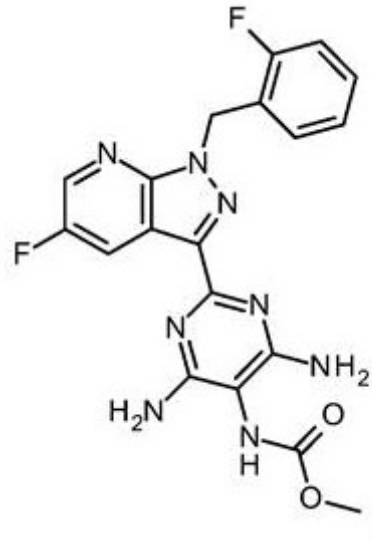
[0047] 特别优选包含sGC刺激物式(XI)的利奥西呱(4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-嘧啶基(甲基)氨基甲酸甲酯)



(XI),

和至少一种非甾体MR拮抗剂的组合产品。

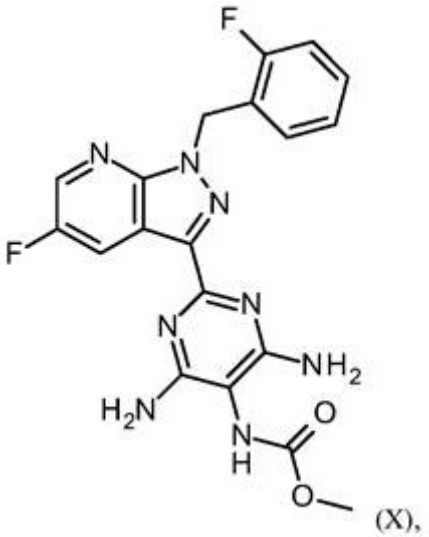
[0048] 特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

和至少一种基于二氢吡啶骨架的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

[0049] 特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

和至少一种基于吲哚或吲唑骨架的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

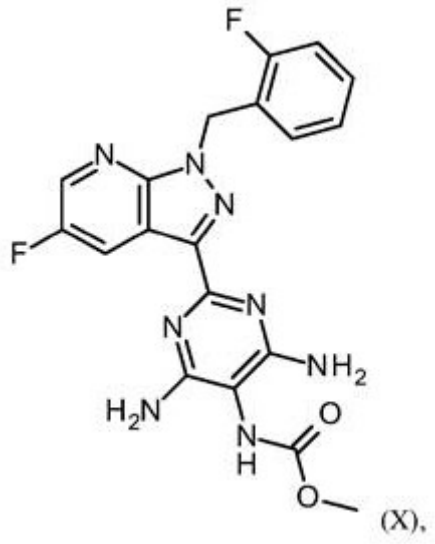
[0050] 特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

和至少一种基于噁唑烷二酮骨架的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

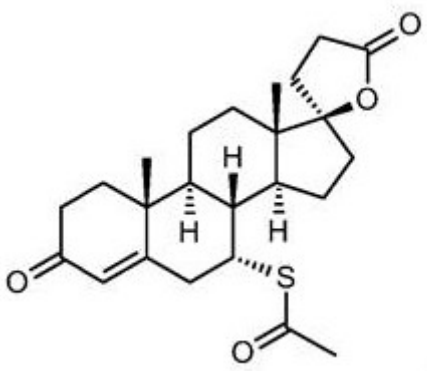
[0051] 特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

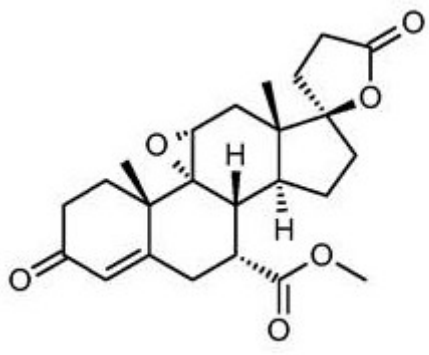
和至少一种选自

式(I)的螺内酯(7α-乙酰硫基-3-氧代-17α-孕-4-烯-21,17β-羰内酯-7α-乙酰硫基-3-氧代-17α-孕-4-烯-21,17β-羰内酯)



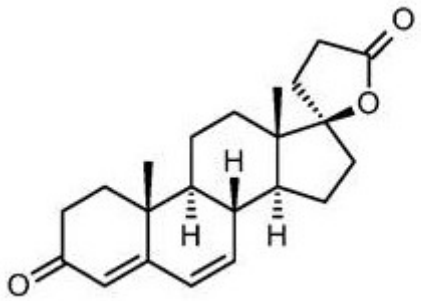
(I),

式(II)的依普利酮(Epoxymexerenone)



(II),

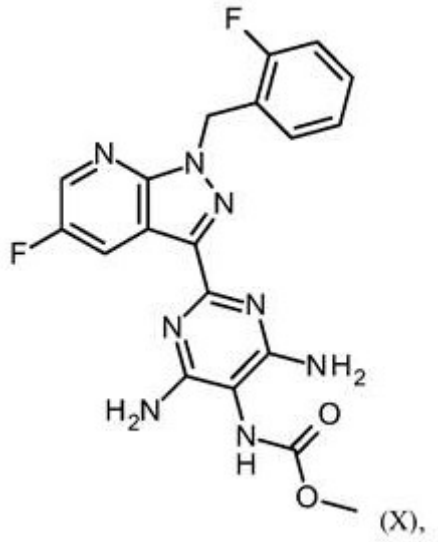
式(III)的坎利酮(10,13-二甲基螺[2,8,9,11,12,14,15,16-八氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17,5'-氧杂环戊烷]-2',3-二酮)



(III),

及其钾盐的甾体MR拮抗剂的组合产品。

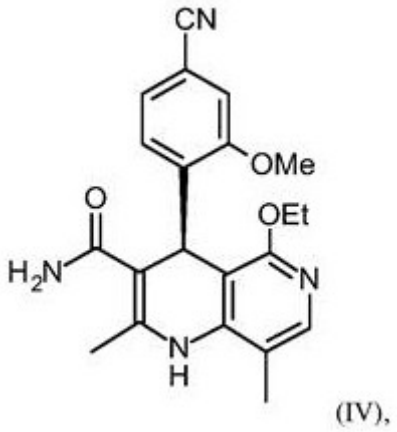
[0052] 特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

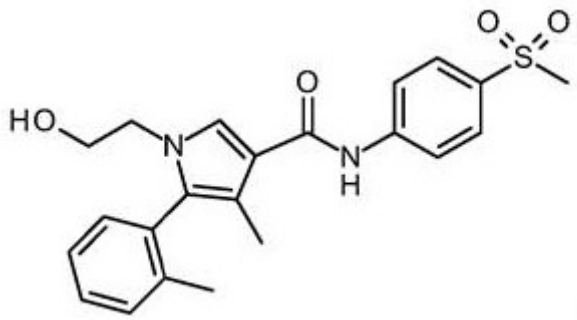
和至少一种选自

式(IV)的Finereneone((S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺)



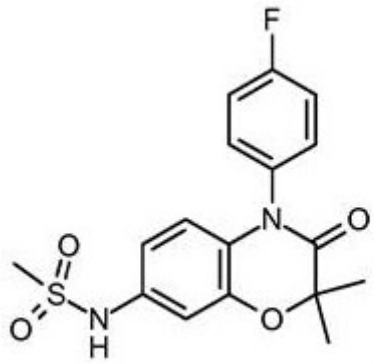
(IV),

式(V)的Esaxerenone(1-(2-羟乙基)-4-甲基-N-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺)



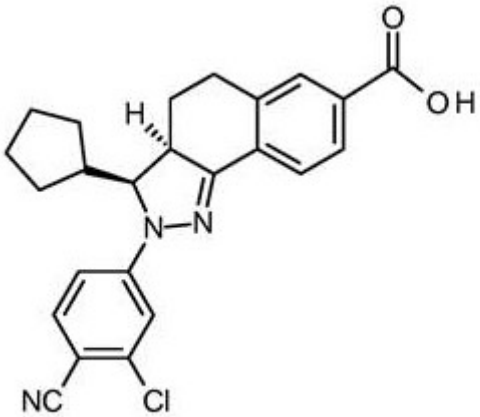
(V),

式(VI)的Apararenone(N-(4-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)甲磺酰胺)



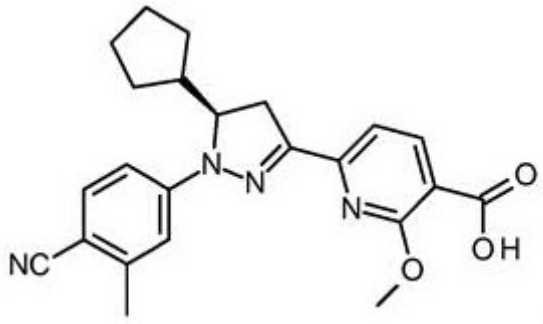
(VI),

式(VI)的(3S,3aR)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-环戊基-3,3a,4,5-四氢-2H-苯并[g]吲唑-7-甲酸



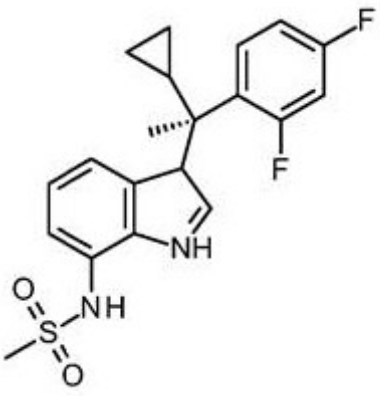
(VI),

式(VIII)的(R)-6-(1-(4-氰基-3-甲基苯基)-5-环戊基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-2-甲氧基烟酸



(VIII),

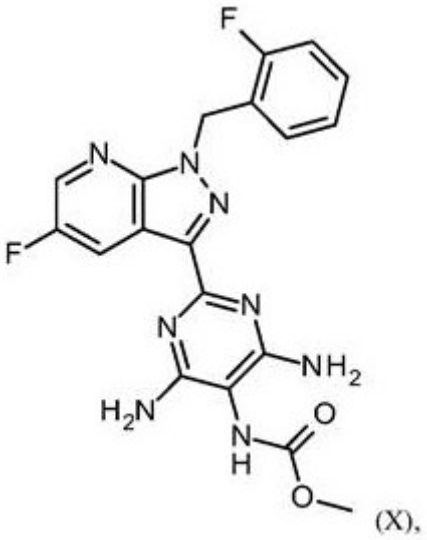
式(IX)的(S)-N-{3-[1-环丙基-1-(2,4-二氟苯基)乙基]-1H-吲唑-7-基}甲磺酰胺



(IX),

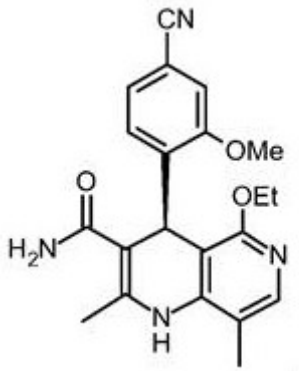
的非甾体MR拮抗剂的组合产品。

[0053] 非常特别优选包含sGC刺激物式(X)的Vericiguat({4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯)



(X),

和式(IV)的(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的组合产品



(IV)

。

[0054] 通过根据本发明的组合产品同时阻断醛固酮结合到MR上和由sGC刺激物活化可溶性鸟苷酸环化酶导致在终末器官保护、肾脏蛋白排泄的减少和发病率和死亡率的降低方面的超加性效应。

[0055] 本发明进一步提供MR拮抗剂与sGC刺激物组合用于治疗心脏和心血管疾病，如维持射血分数的心功能不全或射血分数降低的心功能不全、治疗和/或预防心房颤动、中风或动脉粥样硬化、用于治疗肾和心肾疾病如慢性肾衰竭或糖尿病肾病、肺病和心肺疾病如肺动脉高血压、中枢神经系统疾病、用于治疗和/或预防纤维化疾病以及其它疾病表现(例如涉及脑、肾、心或肺的终末器官损伤)的用途。

[0056] 本发明的一个主题是药物制剂，其包含MR拮抗剂和sGC活化剂的组合产品以及要组合的组分的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0057] 要组合的组分可作为盐存在。本发明中优选的盐是要组合的化合物的生理可接受盐。还包括本身不适合药物用途但可例如用于要组合的化合物的分离或提纯的盐。

[0058] 根据本发明的组合产品适用于预防和/或治疗各种疾病和疾病相关状况，特别是用于治疗和/或预防心脏和心血管疾病如维持射血分数的心功能不全或射血分数降低的心功能不全、治疗和/或预防心房颤动、中风或动脉粥样硬化、肾和心肾疾病如慢性肾衰竭或糖尿病肾病、肺病和心肺疾病如肺动脉高血压、中枢神经系统疾病、用于治疗和/或预防纤维化疾病以及其它疾病表现(例如涉及脑、肾或心脏的终末器官损伤)。

[0059] 此外，根据本发明的组合产品适用于预防和/或治疗各种疾病和疾病相关状况，特别适用于治疗和/或预防选自高血压、心功能不全(急性和慢性)、失代偿心功能不全、左心室功能紊乱、肥厚型心肌病、糖尿病心肌病、室上性和室性心律失常、心房颤动、心房扑动、有害血管重塑、心肌梗塞及其后遗症、动脉粥样硬化、心绞痛(不稳定型或稳定型)、肾功能不全(糖尿病性和非糖尿病性)、心功能不全、心绞痛(Angina pektoris)、糖尿病、继发性醛固酮增多症、原发性和继发性肺动脉高血压、肾小球肾炎、硬皮病和全身性硬化症、肾小球硬化、作为原发性肾病的后遗症的蛋白尿、肾血管性高血压、糖尿病性和非糖尿病性视网膜病变、偏头痛、外周血管疾病、雷诺氏病、腔内增生(luminaler Hyperplasie)、认知功能障碍、青光眼和中风的疾病。

[0060] 本发明还提供根据本发明的组合产品用于制备治疗和/或预防疾病，尤其是上述疾病的药剂的用途。

[0061] 本发明还提供治疗和/或预防疾病，特别是上述疾病的方法。

[0062] 根据本发明的组合产品可以独自使用或如果需要，与其它活性物质组合使用。本

发明还提供包含根据本发明的组合产品的至少一种和一种或多种附加活性物质的药剂，其尤其是用于治疗和/或预防上述疾病。作为合适的组合活性物质，可以例如和优选地提到：

• 降血压活性物质，例如和优选选自钙拮抗剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂和Rho激酶抑制剂；

• 利尿剂，尤其是袢利尿剂以及噻嗪和类噻嗪利尿剂；

• 抗糖尿病药，例如和优选胰岛素和衍生物、磺酰脲、双胍、噻唑烷二酮、阿卡波糖、DPP4抑制剂、GLP-1类似物或SGLT抑制剂(Gliflozine)；

• 抗血栓形成剂，例如和优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或促溶纤(profibrinolytisch)物质；

• 改变脂肪代谢的活性物质，例如和优选选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，例如和优选HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α、PPAR-γ和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂；

• 有机硝酸酯和NO供体，例如硝普钠、硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1，和吸入性NO；

• 具有正性肌力作用的化合物，例如强心苷(地高辛)、β-肾上腺素能和多巴胺能激动剂，如异丙肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺和多巴酚丁胺；

• 抑制环状单磷酸鸟苷(cGMP)和/或环状单磷酸腺苷(cAMP)的降解的化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂，尤其是PDE 5抑制剂，如西地那非、伐地那非和他达拉非，和PDE 3抑制剂，如氨力农和米力农；

• 利钠肽，例如“心房利钠肽”(ANP、阿那立肽)、“B型利钠肽”或“脑利钠肽”(BNP、奈西立肽)、“C型利钠肽”(CNP)和Urodilatin；

• 肽链内切酶抑制剂(NEP抑制剂)，如Sacubitril、Omapatrilat或AVE-7688，或与血管紧张素受体阻滞剂(例如缬沙坦)的双重组合产品(‘ARNI’)，例如LCZ696；

• 钙增敏剂，例如和优选左西孟旦；

• If通道阻滞剂，例如和优选伊伐布雷定；

• 肌球蛋白活化剂，例如和优选Omecamtiv mecarbil；

• 人中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的抑制剂，例如西维来司他或DX-890(Reltran)；

• 抑制信号转导级联的化合物，例如酪氨酸激酶抑制剂，尤其是索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼和埃罗替尼；和/或

• 影响心脏能量代谢的化合物，例如和优选依托莫司、二氯乙酸盐、雷诺嗪或曲美他嗪。

[0063] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与利尿剂，例如和优选速尿、布美他尼、托拉塞米、苄氟噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟甲噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、喹乙宗、乙酰唑胺、二氯磺胺、甲醋唑胺、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利或氨苯蝶啶组合给药。

[0064] 降血压剂优选被理解为是指选自钙拮抗剂、血管紧张素受体阻滞剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂、Rho激酶抑制剂和利尿剂的化合物。

[0065] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合制剂与抗糖尿病药，例如和优选胰岛素和衍生物，磺酰脲如甲苯磺丁脲、氨磺丁脲、Acetohexamid、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列齐特、格列本脲(Glibenclamid)、格列苯脲(Glyburid)、格列波脲(Glibornurid)、格列喹酮、格列派特(Glisoxepid)、格列吡脲、格列美脲、JB253和JB558，Meglitinide如瑞格列奈和那格列奈，双胍如二甲双胍和丁双胍，噻唑烷二酮如罗格列酮和吡格列酮，α-葡糖苷酶抑制剂如米格列醇、阿卡波糖和伏格列波糖，DPP4抑制剂如维格列汀(Vildagliptin)、西格列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀、Septagliptin和替格列汀，GLP-1类似物如艾塞那肽(也称为Exendin-4)、利拉鲁肽、Lixisenatid和Taspoglutid，或SGLT抑制剂(Gliflozine)如卡格列净、达格列净和恩格列净组合给药。

[0066] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与钙拮抗剂，例如和优选硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫卓组合给药。

[0067] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂，例如和优选氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、奥美沙坦、替米沙坦或恩布沙坦(Embursatan)组合给药。

[0068] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与ACE抑制剂，例如和优选依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、奎诺普利、培哚普利或群多普利组合给药。

[0069] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与内皮素拮抗剂，例如和优选波生坦、达卢生坦、安倍生坦或西他生坦组合给药。

[0070] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与肾素抑制剂，例如和优选阿利吉仑、SPP-600、SPP-635、SPP-676、SPP-800或SPP-1148组合给药。

[0071] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与α-1受体阻滞剂，例如和优选哌唑嗪组合给药。

[0072] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与β-受体阻滞剂，例如和优选普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、阿普洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、布拉洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲吲洛尔、卡拉洛尔、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、阿达洛尔、兰替洛尔、奈必洛尔、依泮洛尔或布新洛尔组合给药。

[0073] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与Rho激酶抑制剂，例如和优选法舒地尔、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095或BA-1049组合给药。

[0074] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与前列腺素类和环前列腺素受体激动剂，例如和优选伊洛前列素、贝前列素、西卡前列素、依前列醇或曲前列环素(Treprostinil)组合给药。

[0075] 抗血栓形成剂(抗血栓药)优选被理解为是指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或促溶纤物质的组合物。

[0076] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与血小板聚集抑制剂，例如和优选阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定或双嘧达莫组合给药。

[0077] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与凝血酶抑制剂，例如

和优选希美加群、美拉加群、比伐卢定或克赛组合给药。

[0078] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与GPIIb/IIIa拮抗剂，例如和优选替罗非班或阿昔单抗组合给药。

[0079] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与因子Xa抑制剂，例如和优选利伐沙班(BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班、奥米沙班、Fidexaban、雷扎沙班、Fondaparinux、艾卓肝素、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428组合给药。

[0080] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与肝素或与低分子量(LMW)肝素衍生物组合给药。

[0081] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与维生素K拮抗剂，例如和优选香豆素组合给药。

[0082] 脂肪代谢改变剂优选被理解为是指选自CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，如HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂，ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α、PPAR-γ和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂的化合物。

[0083] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与CETP抑制剂，例如和优选Torcetrapib(CP-529 414)、JJT-705、BAY 60-5521、BAY 78-7499或CETP疫苗(Avant)组合给药。

[0084] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与甲状腺受体激动剂，例如和优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(CGS 26214)组合给药。

[0085] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与选自他汀类药物的HMG-CoA还原酶抑制剂，例如和优选洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、西立伐他汀或匹伐他汀组合给药。

[0086] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与角鲨烯合成抑制剂，例如和优选BMS-188494或TAK-475组合给药。

[0087] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与ACAT抑制剂，例如和优选阿伐麦布(Avasimibe)、甲亚油酰胺(Melinamide)、帕替麦布(Pactimibe)、依鲁麦布(Eflucimibe)或SMP-797组合给药。

[0088] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与MTP抑制剂，例如和优选英普他派(Implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130组合给药。

[0089] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与PPAR-γ激动剂，例如和优选吡格列酮或罗格列酮组合给药。

[0090] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与PPAR-δ激动剂，例如和优选GW-501516或BAY 68-5042组合给药。

[0091] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与胆固醇吸收抑制剂，例如和优选依泽替米贝、替奎安或帕马苷组合给药。

[0092] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与脂肪酶抑制剂，例如和优选奥利司他组合给药。

[0093] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与聚合胆汁酸吸附剂，例如和优选消胆胺、考来替泊、Colesolvam、考来胶(CholestaGel)或Colestimid组合给药。

[0094] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与胆汁酸再吸收抑制剂，例如和优选ASBT(= IBAT)抑制剂，例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635组合给药。

[0095] 在本发明的一个优选实施方案中，根据本发明的组合产品与脂蛋白(a)拮抗剂，例如和优选Gemcabene钙(CI-1027)或烟酸组合给药。

[0096] 在本发明的优选实施方案中，根据本发明的组合产品与具有抗纤维化作用的化合物，例如和优选索拉非尼、瑞格非尼、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、尼达尼布、硼替佐米或吡非尼酮组合给药。

[0097] 在本发明的优选实施方案中，根据本发明的组合产品与具有抗炎作用的化合物，例如和优选环磷酰胺、甲氨蝶呤、雷帕霉素、Azathioproin、托珠单抗、英夫利昔、利妥昔单抗、阿达木单抗、贝利木单抗(Belimumab)、阿巴西普(Abatacept)、SAR100842或沙利度胺衍生物组合给药。

[0098] 根据本发明的组合产品可全身和/或局部作用。为此目的，它们可以以合适方式给药，例如通过口服、肠道外、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直肠、皮肤、透皮、结膜、经耳或作为植入物或支架。

[0099] 根据本发明的组合产品可以以适合于这些给药途径的给药形式给药。

[0100] 适合于口服给药的是根据现有技术工作、快速和/或以调控方式释放根据本发明的组合产品并含有结晶和/或非晶和/或溶解形式的本发明化合物的给药形式，例如片剂(未包衣或包衣片剂，其例如具有控制根据本发明的组合产品的释放的抗胃液或延迟溶解或不可溶的包衣)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片、薄膜剂/冻干产物、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣丸剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0101] 可提到的优选给药形式是片剂形式(未包衣或包衣片剂，其例如具有控制根据本发明的组合产品的释放的抗胃液或延迟溶解或不可溶的包衣)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片。

[0102] 肠道外给药可以避开再吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内途径)或包括再吸收(例如通过肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)进行。适合于肠道外给药的给药形式尤其是溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射制剂和输液制剂。

[0103] 对于其它给药途径，合适的实例是吸入剂型(包括粉末吸入器、喷雾器)、鼻用滴剂、鼻用溶液剂或鼻用喷雾剂、舌、舌下或口腔给药的片剂、薄膜剂/圆片或胶囊、栓剂、耳制剂或眼制剂、阴道胶囊、水混悬剂(洗剂、振荡混合物)、亲脂混悬剂、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉剂、植入物或支架。

[0104] 优选的是口服或肠道外给药，其中口服给药更优选。特别优选的是借助片剂形式口服给药。

[0105] 根据本发明的组合产品可转化成所提到的给药形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学合适的赋形剂混合实现。这些赋形剂尤其包括载体材料(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基

硫酸钠、聚氧山梨糖醇酐油酸酯(Polyoxysorbitanoleat))、粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁)和味道和/或气味矫正剂。

[0106] 在根据本发明的组合产品中,组分可以在组合的单位剂型中或在两个分开的单位剂型中一起或相继或分开给药。单位剂型也可以是固定组合产品。

[0107] 根据本发明的组合产品的治疗有效量的各组分可以同时或以任何顺序相继给药。

[0108] 在一个实施方案中,这些组分可存在于所谓的延迟释放制剂中,其中根据本发明的组分在不同时间点释放。例如,可以提到具有延迟溶解包衣的片剂,其各自含有根据本发明的组分的一种或多种。

[0109] 对于根据本发明的组合产品的组分在分开的单位剂型中给药的情况,MR拮抗剂和sGC刺激物可例如各自作为胶囊或片剂提供。

[0110] 在口服给药的情况下,根据式(IV)的化合物的Finerenone的剂量为例如大约1至100 mg od,优选大约2.5至50 mg od,非常特别优选10至40 mg od。

[0111] 在口服给药的情况下,根据式(X)的化合物的Vericiguat的剂量为例如大约0.5至50 mg od,优选大约1至15 mg od,非常特别优选1.25至10 mg od。

[0112] 尽管如此,任选地可能必须偏离所提到的量,更确切地说取决于体重、给药途径、对活性物质的个体行为、制剂性质和给药时间点或时间间隔。因此在一些情况下少于上述最低量可能是足够的,而在另一些情况下必须超过所提到的上限。在更大量给药的情况下,可能值得建议的是将它们在一天内分成几个单剂。

[0113] 本发明还涉及药盒形式的分开的药物组合物的组合产品。这是包含两个分开的单元的药盒:至少一种MR拮抗剂的药物组合物和至少一种sGC刺激物的药物组合物。

[0114] 本发明还涉及包含两个单元的优选药盒形式:包含至少一种MR拮抗剂的药物组合物和包含至少一种sGC刺激物的药物组合物。

[0115] 如果这些分开的组分必须在不同剂型中给药或以不同给药间隔给药,该药盒特别有利。

[0116] 药物组合物的实施例

根据本发明的化合物可如下转化成药物制剂:

片剂:

Finerenone式(IV)的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的药物制剂

在纯化水中制备微粉化形式的结晶形式的式(IV)的化合物、羟丙甲纤维素5 cP、十二烷基硫酸钠的颗粒溶液。

[0117] 在容器或流化床造粒机中将微晶纤维素、乳糖一水合物和交联羧甲基纤维素钠混合(预混物)。

[0118] 该预混物和颗粒溶液在流化床造粒机中造粒。

[0119] 在将颗粒干燥和筛分之后,加入润滑剂硬脂酸镁。由此制备准备压制的混合物。

[0120] 使用旋转压片机将准备压制的混合物压制以产生片剂。

[0121] 由羟丙甲纤维素、滑石、二氧化钛、黄色氧化铁、红色氧化铁和纯化水制备均匀包衣悬浮液。在合适的包衣装置中将该包衣悬浮液喷涂到片剂上。

组成	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb
化合物	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
微粉化的式(IV)的化合物	1.25	2.50	5.00	7.50	10.00	15.00	20.00
赋形剂							
微晶纤维素	73.80	72.50	69.90	67.30	64.70	62.00	59.30
交联羧甲基纤维素纳	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
羟丙甲纤维素5 cP	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
乳糖一水合物	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	42.50	40.00
硬脂酸镁	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
十二烷基硫酸钠	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	0.60	0.80
重量(未包衣片剂)	**130.00**	**130.00**	**130.00**	**130.00**	**130.00**	**130.00**	**130.00**
薄膜包衣							
羟丙甲纤维素5 cP	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336
二氧化钛	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196
滑石	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072
黄色氧化铁	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324
红色氧化铁	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072
重量(薄膜包衣)	**6.0000**	**6.0000**	**6.0000**	**6.0000**	**6.0000**	**6.0000**	**6.0000**
重量(包衣片剂)	**136.00**	**136.00**	**136.00**	**136.00**	**136.00**	**136.00**	**136.00**

[0122] 生理效用的评估

可以在下列检测系统中表明根据本发明的组合产品用于治疗心脏和心血管疾病以及肾和心肾疾病和本申请中描述的其它疾病的适用性：

1.) 用于检测对代谢笼中的清醒大鼠的促尿钠排泄效用的体内检测

Wistar大鼠(体重250-450 g)在可随意获得饲料(Altromin)和饮用水的情况下饲养。从试验开始前大约72小时起,动物仅仅接受具有0.02%的氯化钠含量的减盐饲料(ssniff R/M-H,10 mm具有0.02% Na,S0602-E081,ssniff Spezialdiäten GmbH,D-59494 Soest)而

非正常饲料。在试验过程中，动物单独饲养在适合于这一体重级的大鼠的代谢笼(Tecniplast Germany GmbH, D-82383 Hohenpeissenberg)中大约24小时，其可随意获得减盐饲料和饮用水。在试验开始时，受试物质在体积为0.5 ml/kg体重的合适溶剂中通过管饲送入动物的胃中。对照动物仅接受溶剂。在同一天平行进行对照试验和物质试验。对照组和物质剂量组各自由6至8个动物构成。在试验过程中，将动物排泄的尿液连续收集在笼底部的接收容器中。对于各动物，单独测定每单位时间的尿液体积，并通过火焰光度法的标准方法测量在尿液中排泄的钠离子或钾离子的浓度。测量间隔通常是在试验开始后最多8小时的时期段(日间隔)和在试验开始后8至24小时的时期段(夜间隔)。

[0123] 2.) DOCA/盐模型

在大鼠中，与高盐饮食和单侧肾切除组合着给予醋酸脱氧皮质酮(DOCA)诱发以相对低的肾素水平为特征的高血压。根据所选的DOCA浓度，这种内分泌性高血压的后果(DOCA是醛固酮的直接前体)是心脏肥厚和进一步的终末器官损伤，例如对肾的损伤，其尤其以蛋白尿和肾小球硬化为特征。因此在这种大鼠模型中可以研究受试物质是否存在抗心脏肥厚和保护终末器官的作用。

[0124] 对大约8周龄的雄性Sprague Dawley(SD)大鼠(体重在250至300克之间)进行左肾切除。为此，大鼠用在66% N_2O和33% O_2的混合物中的1.5-2%异氟烷麻醉，并通过侧腹切口切除肾。没有切除肾的所谓的假手术动物充当稍后的对照动物。

[0125] 单侧肾切除的SD大鼠接受饮用水中的1%氯化钠和每周一次皮下注射的DOCA(SIGMA公司，溶解在芝麻油中；高剂量: 100 mg/kg/wk s.c.；正常剂量: 30 mg/kg/wk s.c.)，其在肩胛骨之间注入。

[0126] 通过管饲或通过饲料(Ssniff, 德国)给予要体内研究其保护作用的物质。在试验开始前一天，将动物随机分配并分成具有相同动物数(通常n = 8-15)的组。在整个试验过程中，动物可随意获得饮用水和饲料。通过管饲或通过饲料每天一次给予物质(组合产品)持续4-12周。以相同方式处理但仅接受溶剂或无受试物质的饲料的动物充当安慰剂组。

[0127] 在试验结束时，可以测量血液动力学参数(血压、心率、肌收缩力变化(Inotropie)[dp/dt]、松弛时间[tau]、最大左心室压力、左心室舒张末期压[LVEDP])，以及测定心、肾和肺的重量、蛋白质排泄和在从心和肾组织中分离RNA后借助RIA、ELISA或RT/TaqMan PCR测定生物标志物(例如BNP、脑钠肽、血浆肾素活性、血管紧张素和醛固酮)的基因表达。

[0128] 3.) L-NAME处理的转基因肾素大鼠(TGR(mRen2)27)

转基因肾素大鼠‘TGR(mRen2)27’是Mullins和Ganten研发的高血压大鼠系，其过度表达小鼠的Ren-2基因。通过另外给予一氧化氮合酶抑制剂L-NAME，诱发内皮功能障碍，这增加这一模型中的发病率和死亡率。除非经受终身抗高血压治疗，纯合动物死于继发的并发症如心功能不全和肾功能不全或中风。

[0129] 将10至20周龄的雄性TGR(mRen2)27肾素大鼠随机分成相应不同的药物治疗组以及安慰剂组。此外，经由饮用水以30至100 mg/l的浓度给予一氧化氮合酶抑制剂L-NAME。在整个试验过程中，动物可随意获得饮用水和饲料。通过管饲或通过饲料给予该物质持续4-10周。以相同方式处理但仅接受溶剂或无受试物质的饲料的动物充当安慰剂组。在试验过程中，使用尾套(tail cuff)以规则间隔测定收缩血压，并通过在代谢笼中收集尿液来测定蛋白尿和尿电解质组成。在试验结束时，测量血液动力学参数(血压、心率、肌收缩力变化

[dp/dt]、松弛时间[tau]、最大左心室压力、左心室舒张末期压[LVEDP])，并测定心、肾和肺的重量、蛋白质排泄和生物标志物(例如ANP, RIA Kit RK 005-24, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., USA,cGMP, RIA Kit RE29075, IBL International GmbH, Hamburg,肾素,血管紧张素I, RIA Kit CA-1533, DiaSorin S.p.A., 意大利,和醛固酮, P2714, DiaSorin S.p.A., 意大利)以及在从心和肾组织中分离RNA后借助RT/TaqMan PCR测定生物标志物的基因表达。

实施例

[0130] 心脏和心血管疾病以及肾和心肾疾病以患者的高发病率和高死亡率为特征。这种发病率和死亡率与各种风险因素如高血压一起可以非常好地再现在L-NAME处理的肾素转基因大鼠的上述动物模型中。因此,这种动物模型例如用于研究MR拮抗剂例如根据式(IV)的化合物的Finerenone、和sGC刺激物例如式(X)的化合物、和两者的组合产品：

例如,MR拮抗剂Finerenone(相当于式(IV)的化合物)和sGC刺激物(相当于式(X)的化合物)在10至20周龄的TGR(mRen2)27肾素大鼠中独自和组合着测试。此外,经由饮用水以30至100 mg/l的浓度给予一氧化氮合酶抑制剂L-NAME。在整个试验过程中,动物可随意获得饮用水和饲料。通过管饲每天给予该物质持续4-10周。以相同方式处理但仅接受用于受试物质的溶剂的动物充当安慰剂组。在该试验系列中,除安慰剂(组A)外,给予单独的MR拮抗剂Finerenone(相当于式(IV)的化合物)(10 mg/kg od)(组B)和sGC刺激物(相当于式(X)的化合物)(0.3 mg/kg od)(组C)、和Finerenone(相当于式(IV)的化合物)(10 mg/kg od) + 式(X)的化合物(0.3 mg/kg od)的组合产品(组D)。在这一研究中,每个组(A、B、C、D)使用15个动物(表1)：

组名	处理	剂量	组大小[n]
组A	安慰剂		15
组B	Finerenone (式(IV)的化合物)	10 mg/kg od	15
组C	式(X)的化合物	0.3 mg/kg od	15
组D	Finerenone (式(IV)的化合物) + 式(X)的化合物	10 mg/kg od + 0.3 mg/kg od	15

表1: L-NAME处理的肾素转基因大鼠的组分类、处理、所用剂量和给药方案(od/once daily = 每日一次;bid/bidaily = 每日两次)和组大小。

[0131] 死亡率：

在40%的安慰剂动物死亡后(如果40-50%的安慰剂处理动物死亡,通常终止该研究,这相当于60-50%的存活率),终止该研究并将各处理组的存活率相互比较。发现在用单独的Finerenone(相当于式(IV)的化合物)(10 mg/kg od)或单独的sGC刺激物(相当于式(X)的化合物)(0.3 mg/kg od)处理的情况下,分别只有20%和13%的动物在研究期间死亡,这分别相当于80%和87%的存活率。但是,Finerenone(相当于式(IV)的化合物)(10 mg/kg od) + 式(X)的化合物(0.3 mg/kg od)的组合产品在研究期间全程防止所有死亡例并导致明显更高的存活,其在研究期间存活率为100%(表2)：

组	死亡率[%]	相对于组A的显著性
组A	40	
组B	20	
组C	13	

组D	0	**

表2: L-NAME处理的肾素转基因大鼠在研究期间的全因死亡率(“all cause mortality”)。

[0132] 与完全防止心血管和心肾死亡率同时地,也改进心脏、心血管和肾功能的其它参数。它们例如通过测定经肾的蛋白排泄或通过心脏中的BNP(脑钠肽)产生(通过测定血浆BNP水平)量化。

[0133] 蛋白尿;尿中的蛋白/肌酐商:

为了测定患者的肾损伤,通常使用肾的蛋白排泄(其在患者中显著上升)。在此,测定在尿中排泄的蛋白和在尿中排泄的肌酐的商,所谓的蛋白/肌酐商,其可用作肾损伤的定量量度。在进行的动物实验中,在用单独的Finerenone(10 mg/kg od)或单独的sGC刺激物(相当于式(X)的化合物)(0.3 mg/kg od)处理时,例如作为尿中的蛋白/肌酐商测得的蛋白尿也已分别显著降低58%和51%。但是,Finerenone(10 mg/kg od) + 式(X)的化合物(0.3 mg/kg od)的组合产品在此也导致蛋白尿的明显更强、非常重大的降低,其中降低总共73%(表3):

组	蛋白/肌酐商 - 组A的%	相对于组A的显著性
组A	+/- 0 +15	
组B	- 58 + 16	*
组C	- 51 + 20	*
组D	- 73 + 2	**

表3:在L-NAME处理的肾素转基因大鼠中在研究结束时的蛋白尿(与安慰剂相比的降低%)。数据作为平均+ SEM;*/**/***/**** = $p<0.05/0.01/0.001/0.0001$的显著性(单向ANOVA + 事后分析)。