

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 4 月 12 日 (12.04.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/064945 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61K 31/197* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/103651

(22) 国际申请日: 2017 年 9 月 27 日 (27.09.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610887841.8 2016年10月8日 (08.10.2016) CN

(71) 申请人: 武汉朗来科技发展有限公司 (WUHAN LL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 武汉启瑞药业有限公司(WUHAN

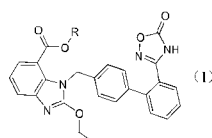
QR PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市武汉东湖新技术开发区庙山小区, Hubei 430223 (CN)。

(72) 发明人: 王朝东(WANG, Chaodong); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 陈永凯(CHEN, Yongkai); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 胡柳(HU, Liu); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 曾弦(ZENG, Xian); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。 康代武(KANG, Daiwu); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。

(74) 代理人: 武汉智元知识产权代理事务所 (普通合伙) (WUHAN ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国湖北省武汉市洪山区光

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 发明名称: 药物组合物



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising: (a) at least one neutral endopeptidase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, (b) at least one compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. Combined administration showed better medicinal effects than separate administration.

(57) 摘要: 涉及一种药物组合物, 包含: (a) 至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯、(b) 至少一种如式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐或酯、以及可药用载体。联合给药比单独给药具有更佳的药用效果。

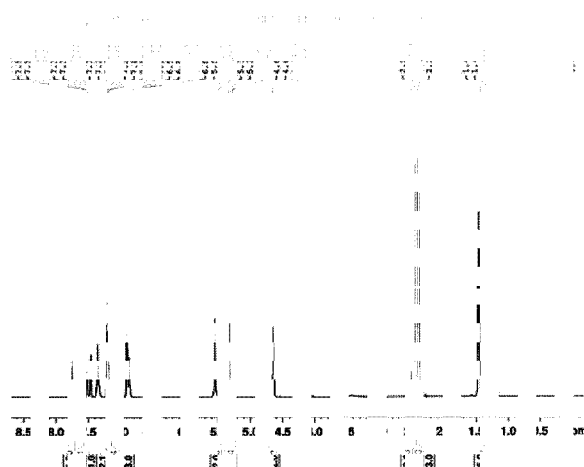


图 1

谷大道 62 号光谷总部国际 1 栋 912 室张炳楠, Hubei 430074 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

药物组合物

技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及一种含有中性内肽酶（NEP）抑制剂和阿齐沙坦酯衍生物的药物组合物。

背景技术

心血管疾病，又称为循环系统疾病，是指一系列涉及循环系统的疾病。循环系统主要包括心脏、血管（动脉、静脉、微血管）。据统计，心血管疾病是全球的头号死因，每年死于心血管疾病的人数多于任何其它死因。常见的心血管疾病包括：高血压、心衰、冠心病、心脏病、动脉粥样硬化、心绞痛、左心室功能不全、肥厚性心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、房颤、心脏纤维化、心房扑动、有害的血管重塑、心肌梗塞及其后遗症等。心血管疾病一般有着相似的病因、病发过程及治疗方法，大多数心血管疾病都可以通过解决诸如烟草使用、不健康饮食、肥胖、高血压、糖尿病和血脂升高等危险因素而得到预防。

世界卫生组织认为通过药物组合，例如，降低胆固醇的他汀类药物和降血压药物以及阿斯匹林联合运用，能够大幅度减少心血管疾病复发或死亡的危险。然而，将不同作用机制的心血管疾病药物任意组合不一定会得到有利效果。因此，开发能发挥联合治疗作用的药物组合物可能对心血管疾病提供更加有效的防治效果。

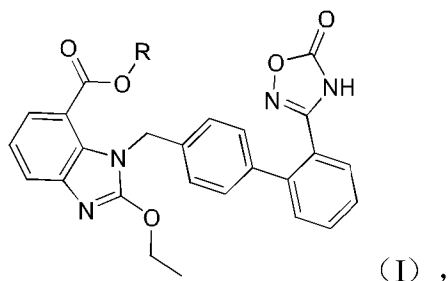
中性内肽酶（neutral endopeptidase, NEP，也称中性内肽酶）是一种内皮细胞表面的锌金属肽酶，抑制NEP可增高心房利钠肽（ANP）、脑利钠肽（BNP）、C型利钠肽（CNP）、缓激肽和肾上腺髓质素的水平，因此NEP抑制剂在病理状态下可发挥利尿、扩血管、改善内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增生的作用，从而改善血管血流动力学状态、防止动脉粥样硬化形成，延缓心衰的病程进展。

血管紧张素II（Ang II）是机体内调节体液动态平衡的重要调控因子，涉及到血压、电解质平衡等，大量文献证实，Ang II在高血压病、动脉疾病、心脏肥大、心力衰竭及糖尿病、肾病等的发病机制上都起着主要的作用。由于Ang II水平的异常持续增高与高血压、心脏肥厚、心力衰竭等的发生发展直接有关，因此，阻断Ang II与其特异性的受体结合，能起到心脑血管的保护作用，血管紧张素II受体拮抗剂（Angiotensin Receptor Blockers, ARB）在降低心血管病死亡率和病残率的效益方面已经在诸多随机临床试验中得到了证实，ARB药物在国外已较广泛用于高血压病及其他心肾疾病的防治，目前临床使用的ARB依据结构可分为2类：（1）联苯四氮唑类，包括氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)及阿齐沙坦酯（Azilsartan medoxomil）；（2）非联苯四氮唑类，包括依普罗沙坦(eprosartan)及替米沙坦(telmisartan)。

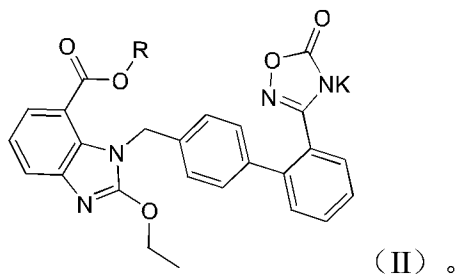
中国专利申请CN1615134A公开了包含缬沙坦或其可药用盐和NEP抑制剂或其可药用盐的药物组合物；中国专利申请CN105693543A公开了包含NEP抑制剂沙库比曲（Sacubitril, AHU

377, CAS No. 149709-62-6) 的盐和药用辅料以及AT1受体拮抗剂例如氯沙坦、依普沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦等或其可药用盐的药物组合物; 中国专利申请CN105837464A公开了包含NEP抑制剂沙库比曲钠和药用辅料以及其他活性成分例如氯沙坦、依普沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦等或其可药用盐的药物组合物。

公开号为CN103709154A的中国专利申请首次公开了结构如下式 (I) 所示的化合物:



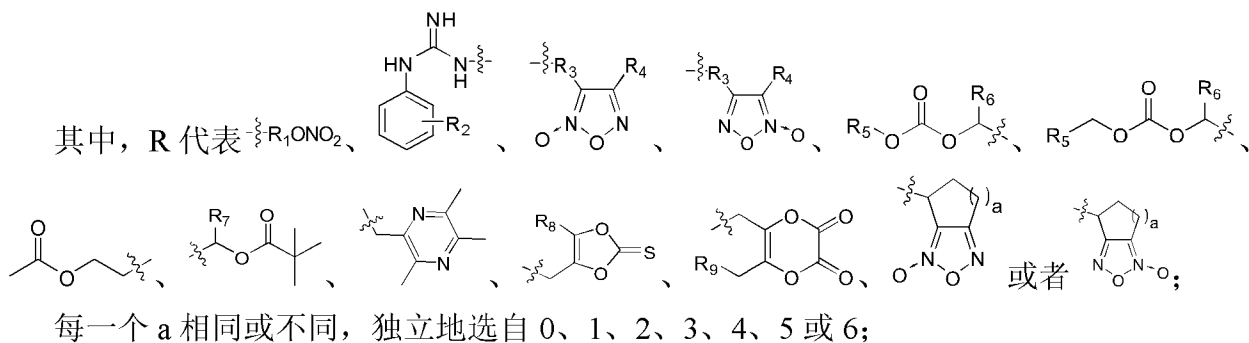
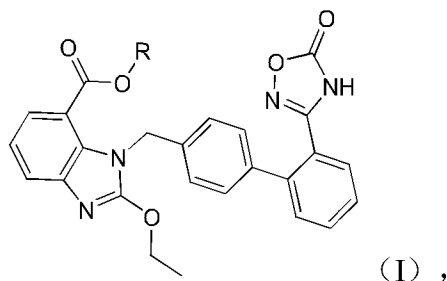
上述化合物是偶联了川芎嗪或NO供体的沙坦类药物, 是血管紧张素II受体拮抗剂阿齐沙坦 (TAK-536) 的前药, 该化合物在体内释放出羟基川芎嗪或NO, 从而与阿齐沙坦发生有效的协同作用, 增强抗高血压疗效, 具有一定的降心率作用, 减少不良反应, 对患者心肾也具有较理想的保护作用。申请人在进一步的研究中发现式 (I) 化合物的钾盐, 即结构如下式 (II) 所示的化合物, 溶解性能更好, 生物利用度更高, 具有更强效和更长效的降压效果, 同时具有更明显且持久的降心率效果, 且安全性高, 对患者心肾功能具有较理想的保护作用, 能够用于预防和/或治疗高血压、慢性心衰、糖尿病肾病等。

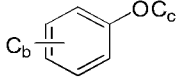


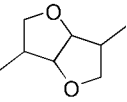
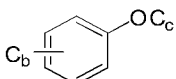
发明内容

本发明发现, 中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯和式 (I) 所示的血管紧张素II受体拮抗剂或其药学上可接受的盐或酯在联合使用时取得了意想不到的协同效果, 显著增强了任一单方的药效, 不仅降压更平稳和持久, 降心率效果也更明显和持久, 同时对改善心脏功能有更明显的作用, 治疗急、慢性心衰具有较好的疗效, 可以采用较低剂量或较低频率的应用来达到相应效果, 并可以降低单一药物的副作用发生率。

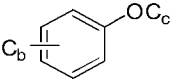
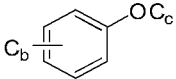
根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含 (a) 至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯、(b) 至少一种如下式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯、以及可药用载体:



R_1 代表取代或未取代的下列基团: C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、、

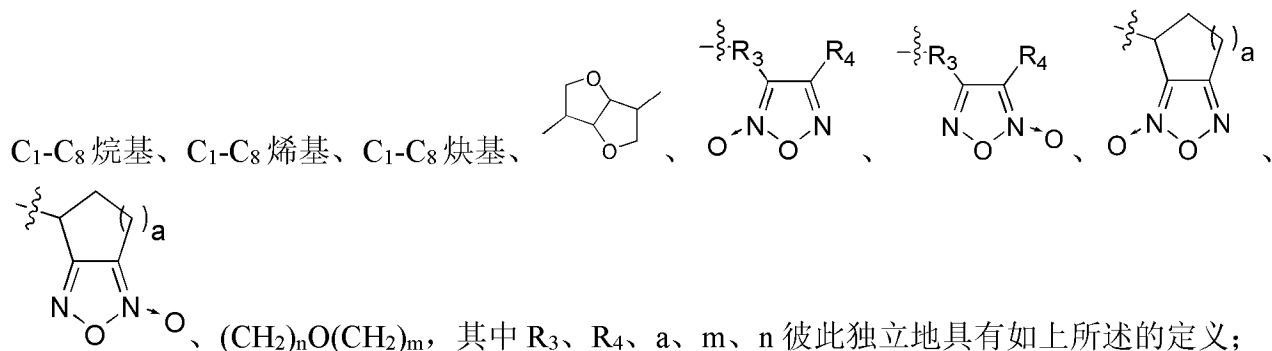
$(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 、、芳基或杂芳基, 其中  中的 b 、 c 代表烷基链的碳原子个数, 独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6, 其中 $(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 中的 n 、 m 独立地选自 1、2、3、4、5 或 6;

R_2 代表氢、卤素、硝基、氰基, 或取代或未取代的下列基团: C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基;

R_3 代表不存在, 或取代或未取代的下列基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 烯炔氧基、 C_2 - C_8 炔炔氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、、芳基、杂芳基, 其中  中的 b 、 c 代表烷基链的碳原子个数, 独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

R_4 代表氰基, 或取代或未取代的下列基团: 芳基、芳基磺酰基、杂芳基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 硝酸酯基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 硝酸酯;

R_5 代表氰基, 或取代或未取代的下列基团: 芳基、杂芳基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 硝酸酯、



R_6 和 R_7 独立地代表氢, 无取代或取代的 C_1 - C_8 烷氧基或 C_1 - C_8 烷基;

R₈ 和 R₉ 独立地代表氢，无取代或取代的 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 硝酸酯或 C₁-C₈ 烷基。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了一种药物包，包含彼此独立的容器，其在一个容器中包含含有 (a) 至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯以及可药用载体的药物组合物，在第二个容器中包含含有 (b) 至少一种式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯以及可药用载体的药物组合物。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了上述药物组合物或药物包在制备用于预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了上述药物组合物或药物包用于预防和/或治疗心血管疾病的药物的用途。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了NEP抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在制备用于和式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯联合预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯在制备用于和NEP抑制剂或其药学上可接受的盐或酯联合预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了一种预防和/或治疗心血管疾病的方法，该方法给予有需要的患者至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯，以及至少一种式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯。本领域技术人员可以理解，上述至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯以及至少一种式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯可以以单一制剂形式或者彼此独立的制剂形式给予有需要的患者，可以根据需要同时给予、顺序给予、或者间隔适当的时间给予。

术语解释和说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请记载和保护的范围。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被定义为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“0~10的整数”应当理解为记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数。当该数值范围被定义为“数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。

例如，“0~10的数”应当理解为不仅记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数，还至少记载了其中每一个整数分别与0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9的和。

本申请说明书使用的“一个或多个”包括一个或多于一个，例如包括但不限于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个。

本发明使用的“卤素”指氟、氯、溴和碘。

“取代”意指被任选一个或多个任意取代基取代。适宜的取代基包括但不限于卤素、氨基、氰基、硝基、羰基（氧代）、巯基（硫代）、羟基、醚基、羧基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、烯氧基、炔氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的酰基、取代的磺酰基、取代的酯基、 $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCO}_2$ 烷基。所述取代基可以无取代或任选被一个或多个相同或不同的选自上列的取代基进一步取代。

本发明单独使用或用作后缀或前缀的“烷基”意在包括具有1至20个碳原子（或若提供了碳原子的具体数目，则指该具体数目）的支链和直链饱和脂族烃基。例如，“ $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的直链和支链烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。当烷基被取代基取代时，其包括被一个或多个卤素取代的烷基，例如被1、2、3、4、5、6个卤素取代的烷基，例如三氟甲基。

本发明单独使用或用作后缀或前缀的“烯基”意在包括具有2至20个碳原子（若提供了碳原子的具体数目，则指该具体数目）的包含烯基或烯烃的支链和直链脂族烃基。例如，“ C_{2-6} 烯基”表示具有2、3、4、5或6个碳原子的烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、1-戊烯基、3-戊烯基和4-己烯基。

本发明单独使用或用作后缀或前缀的“炔基”意在包括具有2至20个碳原子（或若提供了碳原子的具体数目，则指该具体数目）的包含炔基或炔烃的支链和直链脂族烃基。例如乙炔基、丙炔基（例如1-丙炔基、2-丙炔基）、3-丁炔基、戊炔基、己炔基和1-甲基戊-2-炔基。

本发明使用的术语“芳基”指由5至20个碳原子构成的芳族环结构。例如：包含5、6、7和8个碳原子的芳族环结构可以是单环芳族基团例如苯基；包含8、9、10、11、12、13或14个碳原子的环结构可以是多环的例如萘基。芳环可在一个或多个环位置取代有上述那些取代基。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环体系，其中两个或更多个碳为两个相邻环所共有（所述环为“稠环”），其中至少一个环是芳族的且其它环例如可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基。多环的实例包括但不限于2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯和2,3-二氢-1-苯并呋喃。

本发明使用的术语“环烷基”意在包括具有指定数目碳原子的饱和环基。这些术语可包括稠合或桥接的多环系统。环烷基在其环结构中具有3至40个碳原子。在一个实施方案中，环烷基在其环结构中具有3、4、5或6个碳原子。例如，“ C_{3-6} 环烷基”表示例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基的基团。

本发明使用的“杂芳基”指具有至少一个环杂原子（例如硫、氧或氮）的杂芳族杂环。杂

芳基包括单环系统和多环系统（例如具有2、3或4个稠环）。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、氮杂苯并噁唑基、咪唑并噻唑基、苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基等。在一些实施方案中，杂芳基具有3至40个碳原子且在其它实施方案中具有3至20个碳原子。在一些实施方案中，杂芳基包含3至14个、4至14个、3至7个或5至6个成环原子。在一些实施方案中，杂芳基具有1至4个、1至3个或1至2个杂原子。在一些实施方案中，杂芳基具有1个杂原子。

除非另有说明，本发明使用的术语“杂环基”指包含3至20个原子的饱和、不饱和或部分饱和的单环、二环或三环，其中1、2、3、4或5个环原子选自氮、硫或氧，除非另有说明，其可通过碳或氮连接，其中-CH₂-基团任选被-C(O)-代替；及其中除非另有相反说明，环氮原子或环硫原子任选被氧化以形成N-氧化物或S-氧化物或环氮原子任选被季铵化；其中环中的-NH任选被乙酰基、甲酰基、甲基或甲磺酰基取代；及环任选被一个或多个卤素取代。应该理解的是，当杂环基中S原子和O原子的总数超过1时，这些杂原子不彼此相邻。若所述杂环基为二环或三环，则至少一个环可任选为杂芳族环或芳族环，条件是至少一个环是非杂芳族的。若所述杂环基为单环，则其一定不是芳族的。杂环基的实例包括但不限于哌啶基、N-乙酰基哌啶基、N-甲基哌啶基、N-甲酰基哌嗪基、N-甲磺酰基哌嗪基、高哌嗪基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吗啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、二氢吡咯基、四氢吡喃基、二氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃-1-氧化物、四氢噻喃-1,1-二氧化物、1H-吡啶-2-酮和2,5-二氧代咪唑烷基。

根据不同取代基的位置和性质，本发明的化合物还可以包含一个或多个不对称中心。不对称碳原子可以(R)或(S)构型存在，仅有一个不对称中心时，产生外消旋混合物，含有多个不对称中心时，得到非对映异构体混合物。在某些情况下，由于围绕特定键的旋转受阻还可能存在不对称性，例如该中心键连接特定化合物的两个被取代的芳族环。并且，取代基还可以顺式或反式异构的形式存在。

式(I)化合物还包括其各自所有可能的立体异构体，其是单一立体异构体或所述立体异构体（例如R-异构体或S-异构体，或者E-异构体或Z-异构体）的任意比例的任意混合物的形式。可通过任意适合的现有技术方法（例如色谱法，特别是例如手性色谱法）实现本发明的化合物的单一立体异构体（例如单一对映异构体或单一非对映异构体）的分离。

另外，所述化合物还可以互变异构体的形式存在。本发明化合物包括式(I)化合物所有可能的互变异构体，其是单一互变异构体或所述互变异构体的任意比例的任意混合物的形式。

所有这些异构体及它们的混合物都包括在本发明中。

本领域技术人员可以理解，本发明的NEP抑制剂和式(I)所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心（例如羧基）

又包含碱性中心（例如氨基），则其还可以形成内盐。

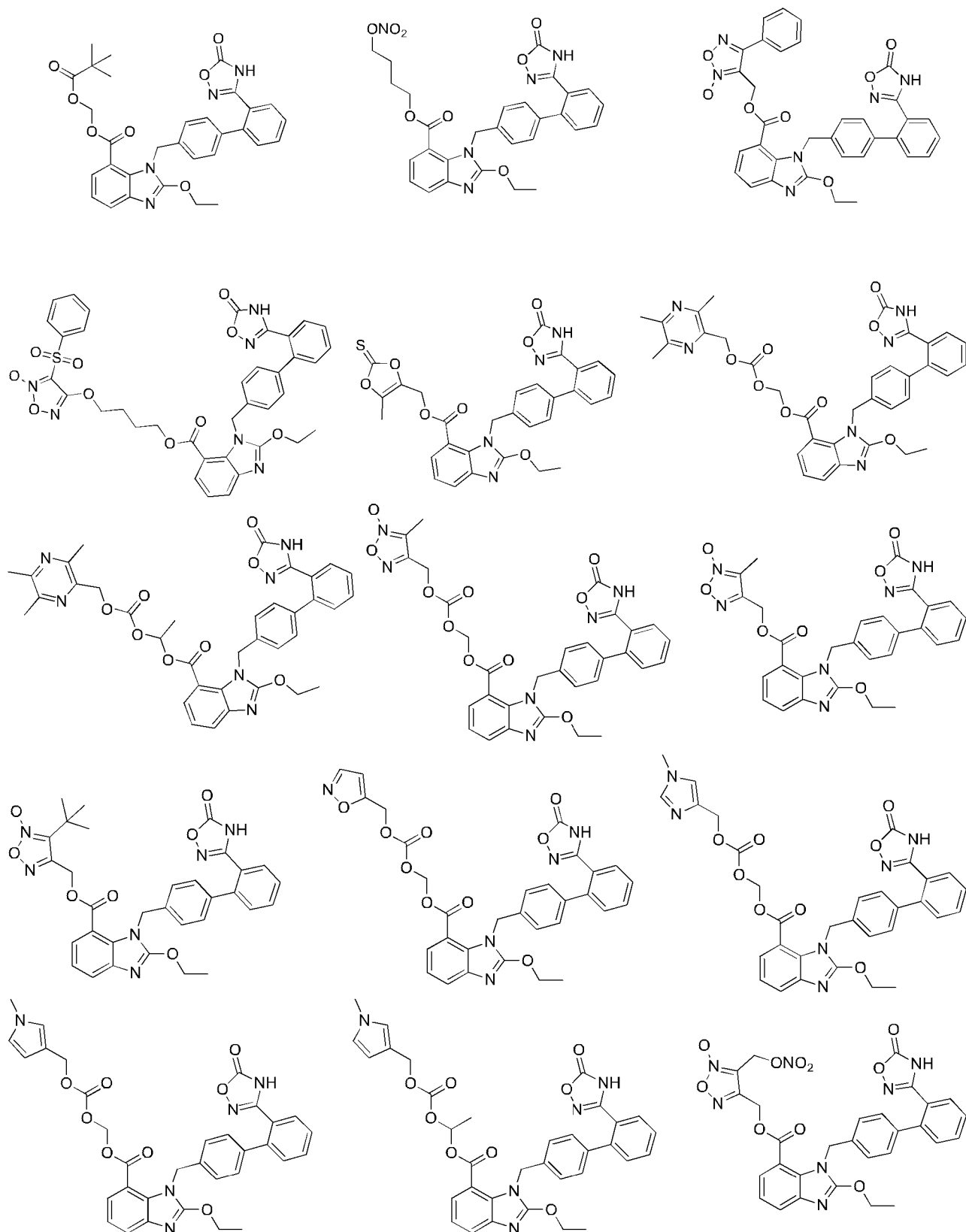
在本发明中，酸加成盐包括但不限于：盐酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氨基磺酸盐、2-萘磺酸盐、甲酸盐、乙酰乙酸、丙酮酸、月硅酸酯、肉桂酸酯、苯甲酸盐、醋酸盐、二羟乙酸盐、三氟乙酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、十一酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、草酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、奎尼酸盐、双羟萘酸盐、甘醇酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、烟酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、衣康酸盐、三氟甲磺酸盐、十二烷基硫酸盐、对甲苯磺酸盐、萘二磺酸盐、丙二酸盐、己二酸盐、藻酸盐、扁桃酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、磺基水杨酸盐、半硫酸或硫氰酸盐、天冬氨酸盐等；碱加成盐例如碱金属盐、碱土金属盐和铵盐等，具体包括但不限于：钠盐、锂盐、钾盐、铵盐（包括与 NH_3 和有机胺形成的盐）、铝盐、镁盐、钙盐、钡盐、铁盐、亚铁盐、锰盐、亚锰盐、锌盐、 NH_4 盐、甲胺盐、三甲胺盐、二乙胺盐、三乙胺盐、丙胺盐、三丙胺盐、异丙胺盐、叔丁胺盐、 $\text{N,N}'$ -二苄基乙二胺盐、二环己胺盐、1,6-己二胺盐、苄胺盐、乙醇胺盐、 N,N -二甲基乙醇胺盐、 N,N -二乙基乙醇胺盐、三乙醇胺盐、氨丁三醇盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、组氨酸盐、葡糖胺盐、 N -甲基葡糖胺盐、二甲基葡糖胺盐、乙基葡糖胺盐、葡甲胺盐、甜菜碱盐、咖啡因盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、利多卡因盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、哌啶盐、吗啉盐、哌嗪盐、嘌呤盐、可可碱盐、胆碱盐等。

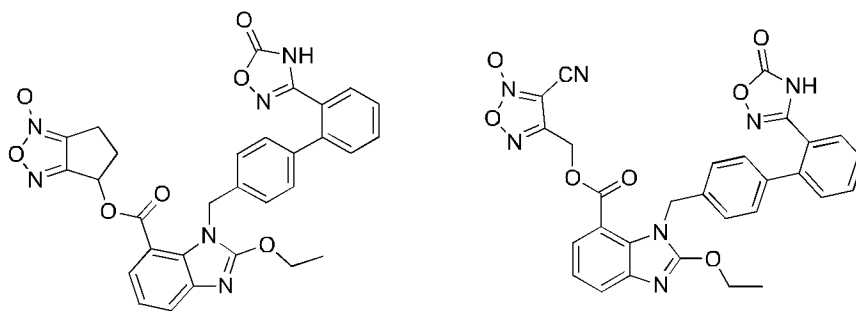
本领域技术人员可以理解，本发明的 NEP 抑制剂和式 (I) 所示化合物也可以以各种药学上可接受的酯的形式存在，包括但不限于甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯等。

在优选的实施方案中，NEP 抑制剂和式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐独立地选自 Na、K 或 NH_4 盐；NEP 抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酯独立地选自甲酯、乙酯或丙酯。

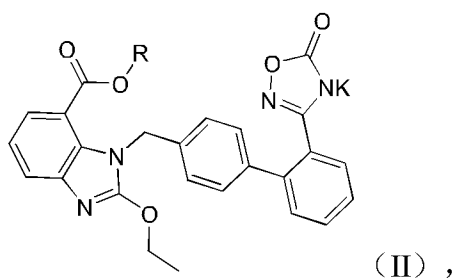
根据本发明示例性的实施方案，所述 NEP 抑制剂可以是沙库比曲、其立体异构体或它们任意比例的混合物。

在优选的实施方案中，式 (I) 所示化合物具有如下式所示结构：



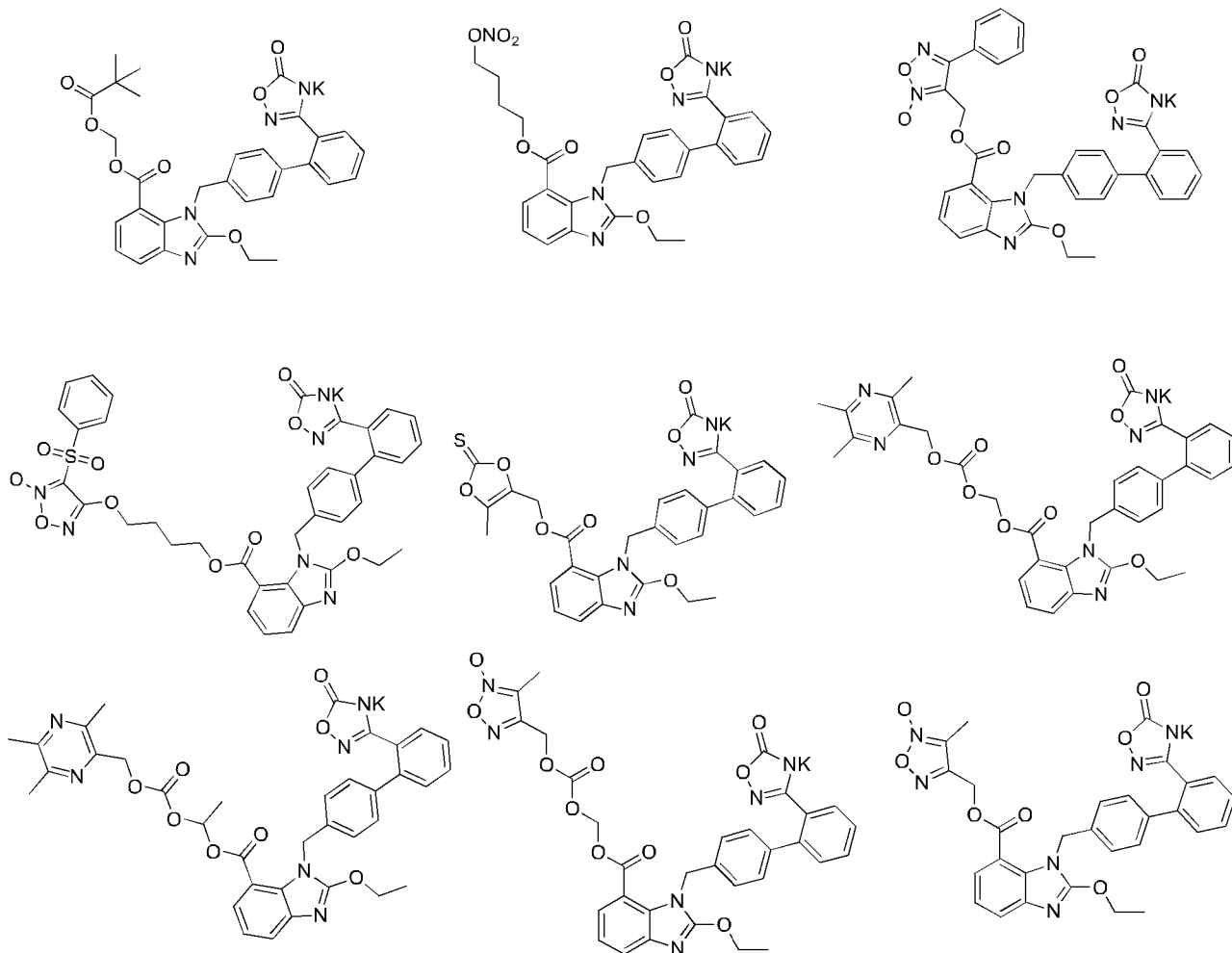


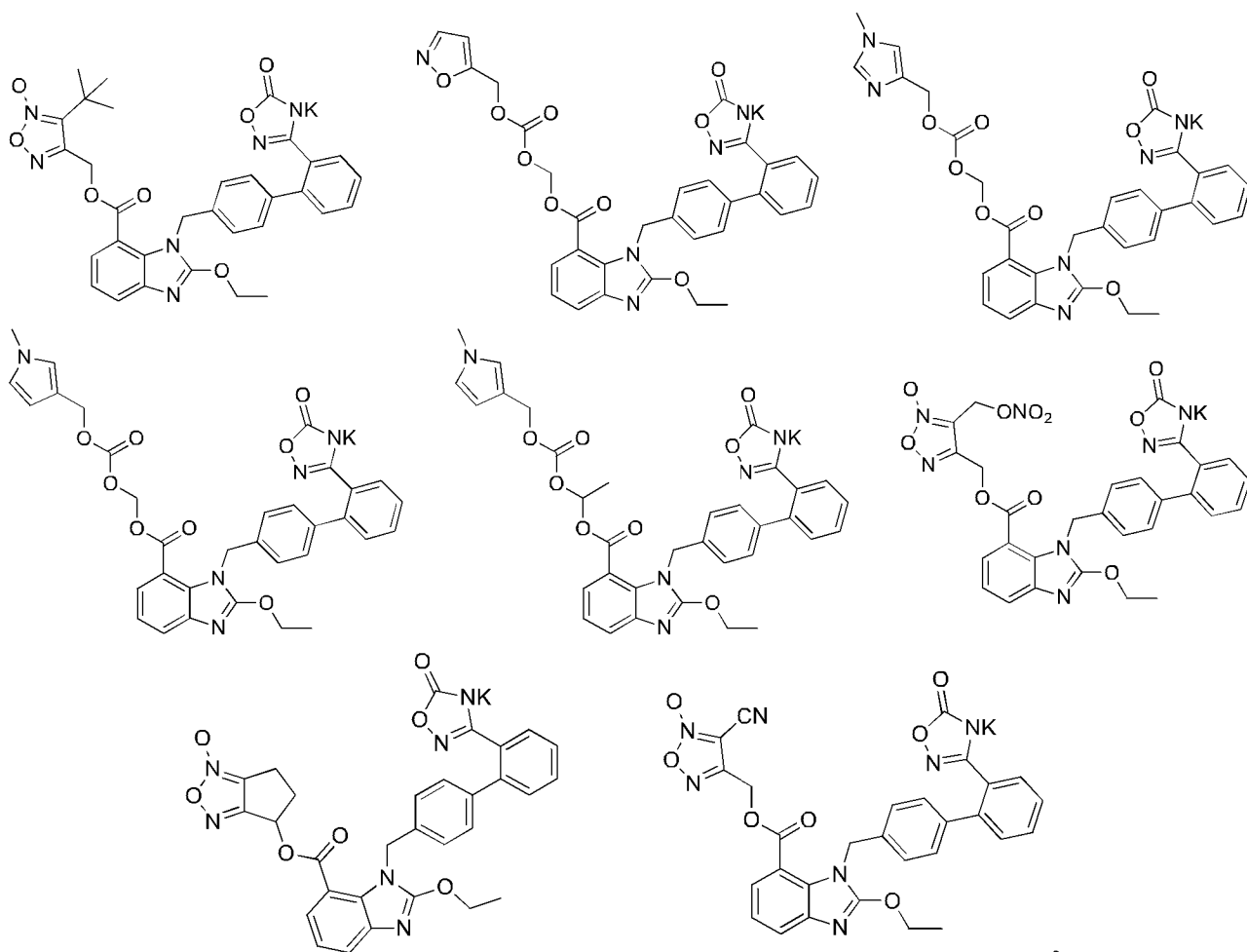
在优选的实施方案中，式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐为 K 盐；进一步优选，式 (I) 所示化合物的 K 盐具有如下式 (II) 所示结构：



其中，R 如上定义。

在进一步优选的实施方案中，式 (I) 所示化合物的 K 盐具有如下式所示结构：





在优选的实施方案中，(a)为至少一种下列化合物或其药学上可接受的盐或酯：

- (S)-(2-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基)乙基氨基)甲基膦酸、
- (S)-5-(N-(2-(膦酰基甲基-氨基)-3-(4-联苯基)-丙酰基)-2-氨基乙基)四唑、
- (±)N-(1-氧-2-巯甲基-3-苯丙酰基)甘氨酸、
- N-((2S)-2-(4-联苯基甲基)-4-羧基-5-苯氧基戊酰基)甘氨酸、
- N-(α-鼠李吡喃糖基膦酰胺)-L-亮氨酸-L-色氨酸、
- N-[N-[(L)-1-羧基-2-苯基乙基]-L-苯丙氨酰基]-(R)-丙氨酸、
- N-[N-[(1S)-羧基-2-苯基)乙基]-(S)-苯丙氨酰基]-β-丙氨酸、
- N-(S)-[3-巯基-2-(2-甲基苯基)丙酰基]-(S)-2-甲氧基-(R)-丙氨酸、
- 3-[1,1'-联苯]-4-基-N-[二苯氧基氧膦基)-甲基]-L-丙氨酰基-β-丙氨酸、
- N-(1-(N-羟基氨基甲酰基-甲基)-1-环戊烷羧基)-L-苯丙氨酸、
- N-[2-巯基甲基-3-苯基-丙酰基]-3-氨基苯甲酸、
- 4-[[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]氨基]苯甲酸、
- N-[2-乙酰巯基甲基-3-苯基-丙酰基]-3-氨基苯甲酸、
- N-[2-巯基甲基-3-(2-甲基苯基)-丙酰基]-甲硫氨酸、
- N-(3-苯基-2-(巯基甲基)-丙酰基)-(S)-4-(甲基巯基)-甲硫氨酸、

N-[1-(2-羧基-4-苄基丁基)-环戊烷羰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[2(S)-巯基甲基-3-(2-甲基苄基)丙酰基]-(S)-异丝氨酸、
N-(1-(3-(N-叔丁氧羰基-(S)-脯氨酰氨基)-2(S)-叔丁氧基-羰基丙基)环戊烷羰基)-O-苄基-(S)-丝氨酸、
3(S)-[2-(乙酰巯基甲基)-3-苄基-丙酰基]氨基- ϵ -己内酰胺、
N-[1-(乙酰巯基甲基)-环戊羰基]-(S)-甲硫氨酸、
N-[2-乙酰巯基甲基-3-(2-甲基-苄基)丙酰基]-甲硫氨酸、
N-[2(S)-巯基甲基-3-(2-甲基苄基)-丙酰基]蛋氨酸、
N-[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苄基丙基]- β -丙氨酸、
7-[[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苄基丙基]氨基]-庚酸、
N-[N-[1(S)-羧基-3-苄基丙基]-(S)-苄丙氨酰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[1-[[1(S)-羰基-3-苄基丙基]氨基]-环戊基羰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[1-[[1(S)-苄氧基羰基-3-苄基丙基]氨基]-环戊基羰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[N-[(L)-[1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基]羰基]-2-苄基乙基]-L-苄丙氨酰基]-(R)-丙氨酸、
N-(2-羧基-4-噻吩基)-3-巯基-2-苄基丙酰胺、
2-(2-巯基甲基-3-苄基丙酰氨基)噻唑-4-基甲酸、
(L)-[1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基)羰基]-2-苄基乙基]-L-苄丙氨酰基]- β -丙氨酸、
顺-4-[[[1-[2-羧基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-环戊基]羰基]氨基]-环己烷甲酸、
3-(1-[6-内-羟基甲基二环[2,2,1]庚烷-2-外-氨基甲酰基]环戊基)-2-(2-甲氧基乙基)丙酸、
3-[1-(顺-4-羧基羰基-顺-3-丁基环己基-r-1-氨基甲酰基)环戊基]-2S-(2-甲氧基乙氧基-甲基)丙酸、
(S)-顺-4-[1-[2-(5-茚满基氧基-羰基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-1-环戊烷酰氨基]-1-环己烷甲酸、
1,1'-[二硫代双-[2(S)-(2-甲基苄基)-1-氧代-3,1-亚丙基]]-双-(S)-异丝氨酸、
1,1'-[二硫代双-[2(S)-(2-甲基苄基)-1-氧代-3,1-亚丙基]]-双-(S)-甲硫氨酸、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸、
N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苄基苄基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸。
在进一步优选的实施方案中，(a)为至少一种下列化合物：
N-[1-(乙酰巯基甲基)-环戊羰基]-(S)-甲硫氨酸乙酯、
N-[2-乙酰巯基甲基-3-(2-甲基-苄基)丙酰基]-甲硫氨酸乙酯、
N-(1-(3-(N-叔丁氧羰基-(S)-脯氨酰氨基)-2(S)-叔丁氧基-羰基丙基)环戊烷羰基)-O-苄基-(S)-丝氨酸甲酯、
3(S)-[2-(乙酰巯基甲基)-3-苄基-丙酰基]氨基- ϵ -己内酰胺、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸

(AHU 377 或沙库必曲)、

N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸、

N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸钠、

N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸钾、

4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸乙酯
(AHU 377 乙酯或沙库必曲乙酯)、

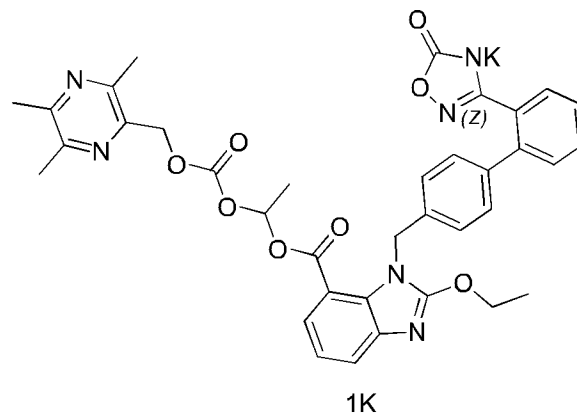
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸钠
(AHU 377 Na 或沙库必曲钠)、

4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸钾
(AHU 377 K 或沙库必曲钾)、

4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸铵
(AHU 377 铵盐或沙库必曲铵盐)。

在优选的实施方案中, (a) 为 AHU 377、AHU 377 乙酯、AHU 377 Na、AHU 377K、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸钠、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸钾或 4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸铵;

在优选的实施方案中, (b) 为如下化合物 1K:



进一步优选, 化合物 1K 可以为无定型、晶型 I、II、III、IV 中的任一种、或者多种的任意比例的混合物; 进一步优选, 化合物 1K 可以为化合物 1K 的晶型 I、晶型 II 或二者的任意比例的混合物。

在本发明中, (a) 与 (b) 的质量比为(0.5-10):1, 例如: 10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、0.5:1; 优选为(0.5-5):1, 更优选为(0.5-3):1, 例如: 3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.45:1、1.4:1、1.35:1、1.3:1、1.25:1、1.2:1、1.15:1、1.1:1、1.05:1、1:1、0.95:1、0.9:1、0.85:1、0.8:1、0.75:1、0.7:1、0.65:1、0.6:1、0.55:1、0.5:1。

在本发明中, 心血管疾病包括但不限于: 高血压、心衰、冠心病、风湿性心脏病、先天性心脏病、左心室功能不全、内皮功能障碍、舒张期功能障碍、肥厚性心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、房颤、心脏纤维化、心房扑动、有害的血管重塑、心肌梗塞

及其后遗症、动脉粥样硬化、心绞痛、原发性和继发性肺性高血压、肾血管性高血压等。

可以用本领域公知的方法来制备本发明的药物组合物或药物包。本发明的药物组合物或者药物包中的药物组合物可以制成适于口服、吸入、直肠、局部、胃肠外等给药途径的各种剂型，包括但不限于：适于口服的散剂、片剂（包括各种包衣片剂、缓释或控释片剂）、锭剂、胶囊剂（包括软胶囊和硬胶囊）、颗粒剂、丸剂、可分散粉末、水性或油性混悬剂、水性或油性溶液剂、乳剂、酏剂、糖浆剂等，适于吸入的粉末或液体气雾剂等，适于直肠的栓剂等，适于局部的霜剂、软膏剂、凝胶、水性或油性溶液剂、水性或油性混悬剂等，适于经胃肠外给药的静脉内、皮下或肌肉注射用无菌水性或油性的注射剂或冻干粉针剂等。本发明还可以通过将独立的药物组合于药物包形式，以不同的剂量形式将独立的组分进行给药或以不同的给药间隔进行给药。

可药用载体包括但不限于填充剂（或稀释剂）、粘合剂、崩解剂、润滑剂、湿润剂、辅助脂质、助流剂、甜味剂、矫味剂、溶剂、溶解助剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲液、防腐剂、抗氧化剂、着色剂、起泡剂等。本领域技术人员可以根据实际需要选择上述可药用载体。例如：可以使用的填充剂（稀释剂）包括但不限于乳糖、蔗糖、微晶纤维素、淀粉、甘露醇、甘露醇-淀粉等；可以使用的粘合剂包括但不限于微晶纤维素、聚维酮、黄蓍胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖、淀粉糊等；可以使用的崩解剂包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、淀粉羟乙酸钠、藻酸、干淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂、羧甲基纤维素等；可以使用的润滑剂包括但不限于滑石粉、镁或钙的硬脂酸盐、石松子等；可以使用的湿润剂包括但不限于丙二醇一硬脂酸酯、脱水山梨醇一油酸酯、二甘醇一月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚等；可以使用的辅助脂质包括但不限于磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、胆固醇等；可以使用的助流剂包括但不限于胶体二氧化硅等；可以使用的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、人工甜味剂（例如环磷酸钠和糖精）等；可以使用的矫味剂包括但不限于薄荷和水杨酸甲酯等。

可以用本领域公知的方法确定本发明的药物组合物或者药物包中活性成分的给药剂量、及其在药物组合物或者药物包中的合适的单位剂量。例如，给药剂量按式（I）所示化合物的含量计可以是每天1-200mg，优选5-150mg，更优选5-100mg口服给药。

本发明的药物组合物或药物包中还可以进一步含有其他活性成分，例如利尿剂、钙离子拮抗剂等。

与现有技术相比，本发明技术方案的优点和有益效果在于，将本发明的NEP抑制剂和式（I）所示的血管紧张素II受体拮抗剂联合使用，可以取得预料不到的协同效果，在降血压和/或降心率等方面的效果更为平稳或持久，同时还可具有良好的改善心脏功能的作用。为此，本发明的技术方案在治疗急、慢性心衰具有较好的疗效，可以采用较低剂量或较低频率的应用来达到相应效果，以及可以降低单一药物的副作用发生率。

附图说明

图1为化合物1K的¹H-NMR图谱；

图2为化合物1K无定型形式的X-射线粉末衍射图谱；

图3为晶型I的X-射线粉末衍射图；

图4为晶型II的X-射线粉末衍射图；

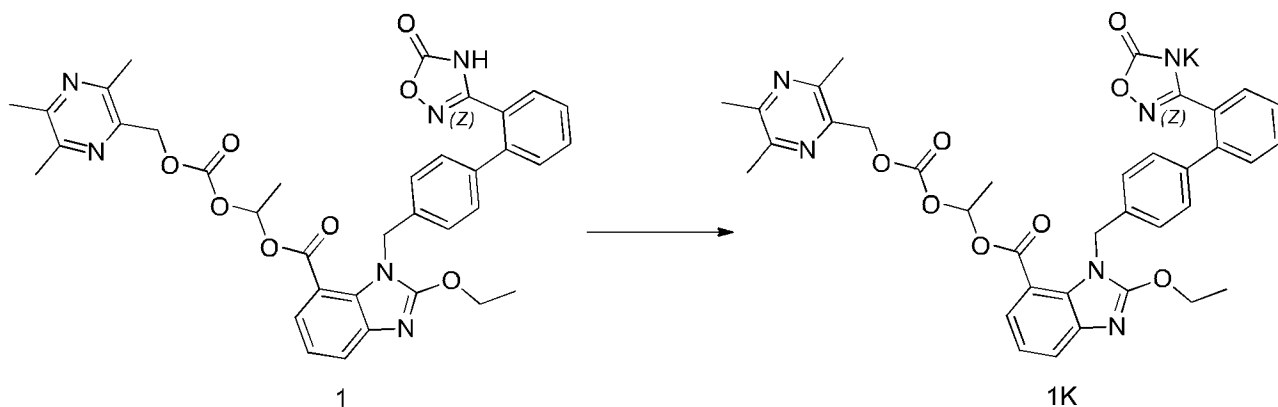
图5为晶型III的X-射线粉末衍射图；

图6为晶型IV的X-射线粉末衍射图。

具体实施方式

下文将结合具体实施例，进一步阐述本发明。应当理解，这些实施例旨在示例性地说明本发明，而并非限制本发明的保护范围。此外，应当理解，在阅读了本发明公开的内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些改动和修改后的技术方案同样属于本发明保护的范围。

实施例1. 化合物1K的制备



将化合物 1 (1.0g) 溶于二氯甲烷 (5ml) 中，室温搅拌形成溶液，往溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾 (0.27g)，保温反应 4h，冷却至 -50℃，过滤，溶剂旋干所得固体为化合物 1K (无定型)。

熔点：135-145℃。

MS/HRMS m/z : 717 $[M+H]^+$; 677 $[M-K]^-$ 。

1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.44(t, 3H), 1.46(t, 3H), 2.38(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.44(s, 3H), 4.64(q, 2H), 5.29(d, 1H), 5.32(d, 1H), 5.52(d, 1H), 5.56(d, 1H), 6.86(q, 1H), 6.90(d, 2H), 7.18(m, 2H), 7.22(d, 2H), 7.33(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.46(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.75(d, 1H)。

1H -NMR图谱和X射线粉末衍射图谱分别见图1和图2。

实施例 2. 化合物 1K 晶型 I 的制备

取15mg 化合物1K，加入0.2ml乙醇/异丙醚（体积比为1:5）混合溶液，得悬浊液，室温搅拌1天，过滤，干燥，得到晶型I。XRD检测图谱见附图3；DSC: 184℃。

实施例 3. 化合物 1K 晶型 II 的制备

取1.1g 化合物1K，加入10ml乙酸乙酯，得澄清溶液，室温搅拌3小时，过滤，干燥，得到产品0.88g，所得晶型II的XRD检测图谱见附图4；DSC：145.4℃。

实施例 4. 化合物 1K 晶型 III 的制备

取 100mg 化合物 1K，加入 1.0ml 四氢呋喃，得悬浊液，室温搅拌 1 天，过滤，干燥，所得晶型 III 的 XRD 检测图谱见附图 5；DSC：187.3℃。

实施例 5. 化合物 1K 晶型 IV 的制备

将50 mg 化合物1K溶于1.0 ml正丁醇中，得澄清溶液，搅拌下加入5.0 ml正庚烷，析出固体，过滤，所得晶型IV的XRD检测图谱见附图6；DSC熔点：144.7℃。

实施例 6. 化合物 1K 晶型 I 和晶型 II 的混合物的制备

取100mg晶型II，加入2.5 ml乙酸异丙酯，得悬浊液，于80℃ 水浴中搅拌8小时，过滤，干燥，经XRD和HPLC检测结果可知，晶型I含量约为95%，晶型II含量约为5%。

实施例 7. 化合物 1K 在自发性高血压大鼠上的抗高血压药效试验

取 12 周龄的自发性高血压大鼠（以下简称 SHR，购自北京维通利华实验动物技术有限公司），以 2.5%的戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉，将血压植入子的血压感应导管插入腹主动脉，植入子固定于腹壁，缝合后进行术后日常看护。选取收缩压超过 160 mm Hg 的动物进入分组，每组 8 只动物，共 3 组。对照组给予 0.5%的羧甲基纤维素钠（以下简称 CMC-Na）；化合物 1 组和化合物 1K 采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量均以 1mg/kg 阿齐沙坦有效剂量计，给药体积为 4mL/kg，均灌胃给药，以给药前动物的收缩压和心率为基准值，比较给药前、后各时间点 SHR 的收缩压和心率变化，每个时间点测三次取平均值。结果见下表 1 和表 2。

表 1. 化合物 1、化合物 1K 口服给药前、后各时间点收缩压变化

（平均值（mmHg）±标准误差）

组别	给药前	给药后 1 小时	给药后 3 小时	给药后 5 小时
对照组	0.0±0.0	5.4±7.1	-3.5±4.6	4.5±4.0
化合物 1 组	0.0±0.0	-4.9±4.8	-22.0±3.6*	-30.5±3.5*
化合物 1K 组	0.0±0.0	-7.0±3.4	-34.3±1.9*	-46.5±2.5*

组别	给药后 7 小时	给药后 10 小时	给药后 24 小时
对照组	4.1±3.2	-2.9±2.3	-2.7±6.4
化合物 1 组	-38.8±2.3*	-33.0±1.7*	-10.2±2.1
化合物 1K 组	-49.4±4.1*	-45.3±3.3*	-25.9±3.4*

*P<0.01 （相对于对照组）。

从表 1 结果可以看出，给药 3 小时后各给药组与对照组比较收缩压均显著下降，在给药

5-7 小时药效达峰，化合物 1K 组具有比化合物 1 更强效和长效的降压效果。

表 2. 化合物 1、化合物 1K 口服给药前、后各时间点心率变化
(平均值 (次/分钟) ± 标准误差)

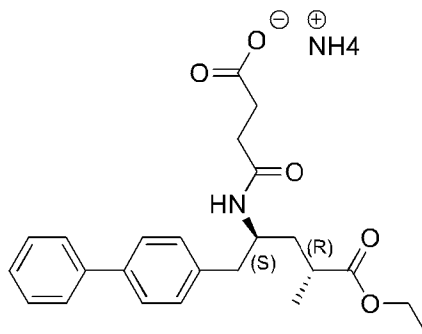
组别	给药前	给药后 1 小时	给药后 3 小时	给药后 5 小时
对照组	0.0±0.0	0.14±2.9	6.4±2.8	-0.3±2.7
化合物 1 组	0.0±0.0	-3.4±2.6	-2.33±2.6*	-6.5±2.8*
化合物 1K 组	0.0±0.0	-3.6±2.4	-5.0±2.5*	-10.1±3.0*

组别	给药后 7 小时	给药后 10 小时	给药后 24 小时
对照组	-0.1±2.9	-2.5±2.5	4.3±2.8
化合物 1 组	-6.2±3.0*	-12.3±2.8*	-6.7±2.6*
化合物 1K 组	-17.5±3.0*	-25.4±2.4*	-28.6±8*

* P<0.05 (相对于对照组单因素方差比较)。

从表 2 结果可以看出，化合物 1K 组具有比化合物 1 更强效和长效的降心率效果。

实施例 8. 4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸铵 (AHU 377 铵盐或沙库必曲铵盐) 的制备



将沙库比曲加入丙酮溶剂中，室温搅拌，冷却至 0-10°C，滴加稍过量的浓氨水，滴加完毕，继续搅拌 4h，过滤，丙酮洗涤，真空干燥，得目标化合物，纯度大于 99.5%，MS: m/z = 412.3 (M+H)⁺。

实施例 9. 药物组合物在自发性高血压大鼠上的抗高血压药效试验

取 18 周龄雄性 SHR 大鼠 (购自北京维通利华实验动物技术有限公司)，以 2.5% 的戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉，将血压植入子的血压感应导管插入腹主动脉，植入子固定于腹壁，缝合后进行术后日常看护。选取收缩压超过 160 mm Hg 的动物进入分组，每组 6 只动物，共 9 组。另设一组 WKY 大鼠 (北京维通利华有限公司提供) 作为正常对照。每天给药一次，均灌胃给药，给药体积为 4mL/kg，共给药 4 周，各组给药如下：

正常对照组不给予任何药物；

空白对照组给予 0.5 % 的 CMC-Na；

化合物 1K 组给予化合物 1K，采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量以 1mg/kg 阿齐沙坦有效剂量计；

缬沙坦组给予缬沙坦，采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量 30mg/kg；

阿齐沙坦酯钾组给予阿齐沙坦酯钾，采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量以 1mg/kg 阿齐沙坦有效剂量计；

AHU 377K 组给予 AHU 377 K，采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量 30mg/kg；

AHU377 铵盐组给予 AHU377 铵盐，采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量 30mg/kg；

LCZ696 组给予 LCZ696，采用 0.5% CMC-Na 溶解，给药剂量 60mg/kg；

缬沙坦+AHU 377K 组同时给予缬沙坦和 AHU 377K，采用 0.5% CMC-Na 溶解，缬沙坦给药剂量 30mg/kg，AHU 377K 给药剂量 30mg/kg；

阿齐沙坦酯钾+AHU 377K 组同时给予阿齐沙坦酯钾和 AHU 377K，采用 0.5% CMC-Na 溶解，阿齐沙坦酯钾给药剂量以 1mg/kg 阿齐沙坦有效剂量计，AHU 377K 给药剂量 30mg/kg；

化合物 1K+AHU 377K 组同时给予化合物 1K 和 AHU 377K，采用 0.5% CMC-Na 溶解，化合物 1K 给药剂量以 1mg/kg 阿齐沙坦有效剂量计，AHU 377K 给药剂量 30mg/kg。

化合物 1K+AHU377 铵盐组同时给予化合物 1K 和 AHU377 铵盐，采用 0.5% CMC-Na 溶解，化合物 1K 给药剂量以 1mg/kg 阿齐沙坦有效剂量计，AHU377 铵盐给药剂量 30mg/kg。

DSI 遥控测压仪检测血压、心率，给药第 28 天，分别测定 SHR 收缩压及心率变化。结果见下表 3。

表 3. 自发性高血压大鼠的降压和降心率作用

组别	收缩压变化 (mmHg)	心率变化 (次/分钟)
正常对照组	3.2±2.0	8.2±3.3
空白对照组	8.3±5.4	10.1±2.9
化合物 1K 组	-50.4±4.7	-29.3±4.1
缬沙坦组	-30.6±3.5	-10.6±3.2
阿齐沙坦酯钾组	-33.5±3.2	-11.1±3.7
AHU 377K 组	-15.6±2.5	-8.1±2.8
AHU377 铵盐组	-18.5±2.5	3±2.1
LCZ696 组	-52.4±5.8	-23.2±4.3
缬沙坦+AHU 377K 组	-36.5±4.2	-16.2±3.1
阿齐沙坦酯钾+AHU 377K 组	-42.0±3.4	-14.4±4.1
化合物 1K+AHU 377K 组	-65.7±4.9	-45.2±5.3
化合物 1K+AHU377 铵盐组	-60.3±5.9	-30±1.5

从表 3 结果可以看出，本发明的药物组合后较任一单方给药有显著的降压作用，并且其对心率的调节也有明显改善作用。在实验过程中还发现，其降压曲线更平稳，降压和降心率

更长效，取得了协同的技术效果。因此可以采用较低剂量或较低频率的应用来达到降压效果，也可以用来降低单一药物的副作用发生率。

实施例 10. 药物组合物在慢性心衰大鼠上的治疗效果研究

取 5 周龄雄性 DSS 大鼠（购自北京维通利华实验动物技术有限公司），随机分组，每组 10 只，低盐饲养 1 组为正常对照组，高盐饲养 9 组。低盐饲养给予 0.3%氯化钠，高盐饲养给予 8%氯化钠以诱导高血压-心肌肥厚-心衰模型。自 6 周龄时开始连续饲养 5 周后，在 11 周龄时开始给药，各组给药剂量与实施例 8 相同，给药连续 7 周。18 周龄时处死动物进行血压、心房钠尿肽（ANP）的考察。结果见下表 4。

表 4. 慢性心衰大鼠的治疗效果

组别	收缩压变化 (mmHg)	ANP 变化率 (%)
正常对照组	4.8±5.5	-
空白对照组	19.6±3.2	107±8
化合物 1K 组	-48.5±7.5	158±7
缬沙坦组	-32.4±4.6	125±12
阿齐沙坦酯钾组	-36.3±5.9	132±11
AHU 377K 组	-20.6±3.8	143±15
AHU377 铵盐组	-18.3±8.1	135±10
LCZ696 组	-53.9±5.4	201±14
缬沙坦+AHU 377K 组	-37.5±2.5	178±9
阿齐沙坦酯钾+AHU 377K 组	-43.3±6.4	183±13
化合物 1K+AHU 377K 组	-66.3±6.9	235±12
化合物 1K+AHU377 铵盐组	-60.9±5.4	228±8

从表 4 结果可以看出，发明复方药物较单方及其他组合能显著提高 ANP 的分泌，改善大鼠心脏功能，血压水平更接近正常水平，以上数据表明，该组合物治疗慢性心衰时具有更好的疗效，取得了协同效果。

实施例 11. 药物组合物在冠状动脉结扎引起的急性心衰动物上的治疗效果研究

取雄性 SD 大鼠（购自北京维通利华实验动物技术有限公司），施行冠状动脉结扎术（Coronary artery ligation, CAL）制作心力衰竭模型。术后 1 周，通过心脏彩超检查大鼠的心肌梗死面积，梗死面积介于 30%~50%的为造模成功。正常对照组除未进行动脉结扎外，其他操作同上。将造模成功的大鼠随机分为 9 组，每组 10 只，各组给药剂量与实施例 9 相同。连续给药 4 周后心脏彩超检测心脏功能，考察平均动脉压（MAP）及左心室射血分数(EF)的变化。结果见下表 5。

表 5. 心衰大鼠平均动脉压及左心室射血分数

组别	MAP (mmHg)	EF (%)
正常对照组	135.8±11.6	76.9±9.5
空白对照组	197.4±10.2	30.5±2.4
化合物 1K 组	145.5±8.9	48.6±5.3
缬沙坦组	154.4±11.2	35.3±2.1
阿齐沙坦酯钾组	150.4±10.8	45.1±5.2
AHU 377K 组	170.6±14	37.4±3.9
AHU377 铵盐组	172±14	32±5.7
LCZ696 组	142.3±10.8	58.2±4.3
缬沙坦+AHU 377K 组	156.5±10.5	49.5±4.5
阿齐沙坦酯钾+AHU 377K	149.3±9.8	48.3±6.7
化合物 1K+AHU 377K 组	134.3±10.6	66.1±5.8
化合物 1K+AHU377 铵盐组	146.3±8.5	62.6±4.7

从表 5 结果可以看出，本发明复方药物较单方及其他组合能明显降低急性心衰动物的平均动脉压，提高射血分数，对心肌缺血引起的急性心衰有良好的治疗效果，取得了协同效果。

实施例12

将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、乳糖和微晶纤维素预混 5min，搅拌 3rpm，切割 30rpm；将聚维酮溶于适量水中（按 0.36g 聚维酮溶于 2g 水折算），开启搅拌切割，同时加入粘合剂水溶液，软材过 30 目筛制粒，湿颗粒 60℃干燥至水分 1%-2%，24 目筛整粒，干颗粒称重，将交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁加入干颗粒中，混合均匀，压片，制成片剂。

成分	量
化合物 1K	20.0mg
AHU 377K	100.0mg
乳糖	100mg
微晶纤维素	10mg
聚维酮	3.6mg
交联羧甲基纤维素钠	15mg
硬脂酸镁	2mg。

实施例13

将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、二油酰磷脂酰胆碱、胆固醇、甘氨酸钠和大豆甾醇溶于乙醇和正己烷的混合溶剂中，混合均匀，于旋转薄膜蒸发器上减压除去有机溶剂，得到磷脂膜；加入 pH 为 6.0 的枸橼酸-枸橼酸钠缓冲溶液，振摇，搅拌 30 分钟，使磷脂膜完全

水化，用组织捣碎机高速匀质乳化 10 分钟，0.45 μm 微孔滤膜过滤，制得脂质体混悬液，喷雾干燥，制得含药的脂质体粉末，再将其与甘露醇、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠混合，过 60 目筛混合均匀，加入羟丙基纤维素，乙醇溶液制备软材，过 20 目筛制粒，50℃干燥，将干颗粒和硬脂酸镁混合均匀，过 18 目筛整粒，压片，包衣，制得脂质体片剂。

成分	量
化合物 1K	20mg
AHU 377 Na	40mg
二油酰磷脂酰胆碱	180mg
胆固醇	38mg
甘氨酸钠	50mg
大豆甾醇	15mg
甘露醇	60mg
微晶纤维素	180mg
交联羧甲基纤维素钠	30mg
羟丙基纤维素	5mg
硬脂酸镁	6mg。

实施例14

将物料过筛备用；将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠倒入三维混合机中预混 5min，搅拌 3rpm，切割 30rpm；再加入硬脂酸钙，混合均匀；总混物料于旋转压片机中压片制成片剂。

成分	量
化合物 1K	40mg
AHU 377K	60mg
甘露醇	108mg
交联羧甲基纤维素钠	15mg
硬脂酸钙	5mg。

实施例15

将物料过筛备用；将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、甘露醇-淀粉、交联聚维酮预混 5min，搅拌 3rpm，切割 30rpm；在干法制粒机中制粒；将制得颗粒放入三维混合机，再加入硬脂酸镁进行总混；总混物料于旋转压片机中压片。

成分	量
化合物 1K	10mg
AHU 377K	100mg
甘露醇-淀粉	100mg
交联聚维酮	15mg

硬脂酸镁

5mg。

实施例16

将物料过筛备用；将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、乳糖、交联羧甲基纤维素钠预混 5min，搅拌 3rpm，切割 30rpm；将聚维酮溶于适量水中（配置成 5%的溶液），加入粘合剂水溶液，制粒，流化床干燥；将干燥后的颗粒放入三维混合机，再加入硬脂酸镁进行总混；总混物料于旋转压片机中压片。

成分	量
化合物 1K	40mg
AHU 377K	50mg
乳糖	150mg
交联羧甲基纤维素钠	15mg
聚维酮	10mg
硬脂酸镁	5mg。

实施例17

将物料过筛备用；将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、微晶纤维素 101、交联聚维酮、滑石粉预混 5min，搅拌 3rpm，切割 30rpm；在干法制粒机中制粒；将制得颗粒放入三维混合机，再加入微晶纤维素 102、硬脂酸镁进行总混；总混物料于旋转压片机中压片。

成分	量
化合物 1K	25mg
AHU 377 铵盐	50mg
微晶纤维素 101	100mg
交联聚维酮	20mg
滑石粉	5mg
微晶纤维素 102	20mg
硬脂酸镁	5mg。

实施例18

将物料过筛备用；将阿齐沙坦酯衍生物、NEP 抑制剂、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠倒入三维混合机中预混 5min，搅拌 3rpm，切割 30rpm；再加入硬脂酸钙，混合均匀；总混物料于旋转压片机中压片制成片剂。

成分	量
化合物 1K	40mg
AHU 377 铵盐	60mg
甘露醇	108mg
交联羧甲基纤维素钠	15mg

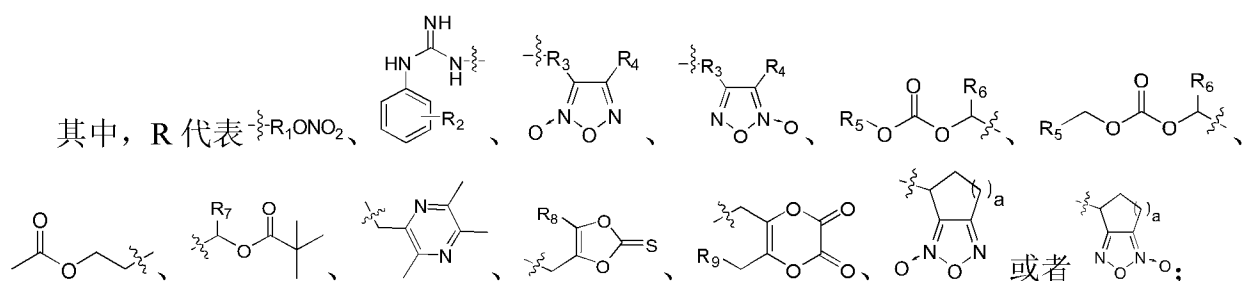
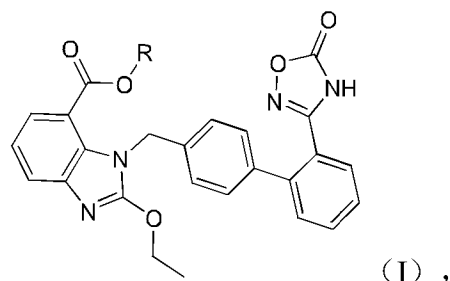
硬脂酸钙

5mg。

以上对本发明的示例性实施方案进行了说明。但是，本发明不拘囿于此。凡在本发明的精神和原则范围内进行的任何修改、等同替换、改进等，均应属于本发明的保护范围。

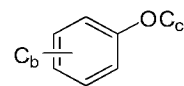
权 利 要 求

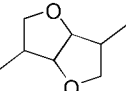
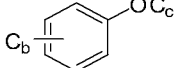
1. 一种药物组合物, 其特征在于, 包含 (a) 至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯、(b) 至少一种如下式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯、以及可药用载体:



每一个 a 相同或不同, 独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

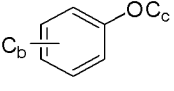
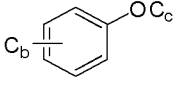
R_1 代表取代或未取代的下列基团: C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、



$(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 、、芳基或杂芳基, 其中  中的 b、c 代表烷基链的碳原子个数, 独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6, 其中 $(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 中的 n、m 独立地选自 1、2、3、4、5 或 6;

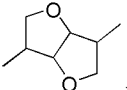
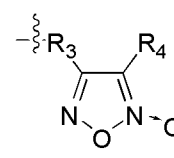
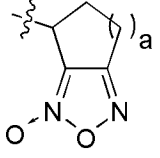
R_2 代表氢、卤素、硝基、氰基, 或取代或未取代的下列基团: C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基;

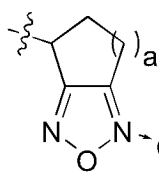
R_3 代表不存在, 或取代或未取代的下列基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 烯炔氧基、

C_2 - C_8 炔炔氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、、芳基、杂芳基, 其中  中的 b、c 代表烷基链的碳原子个数, 独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

R_4 代表氰基, 或取代或未取代的下列基团: 芳基、芳基磺酰基、杂芳基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 硝酸酯基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 硝酸酯;

R_5 代表氰基, 或取代或未取代的下列基团: 芳基、杂芳基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 硝酸酯、

C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 炔基、、、、、



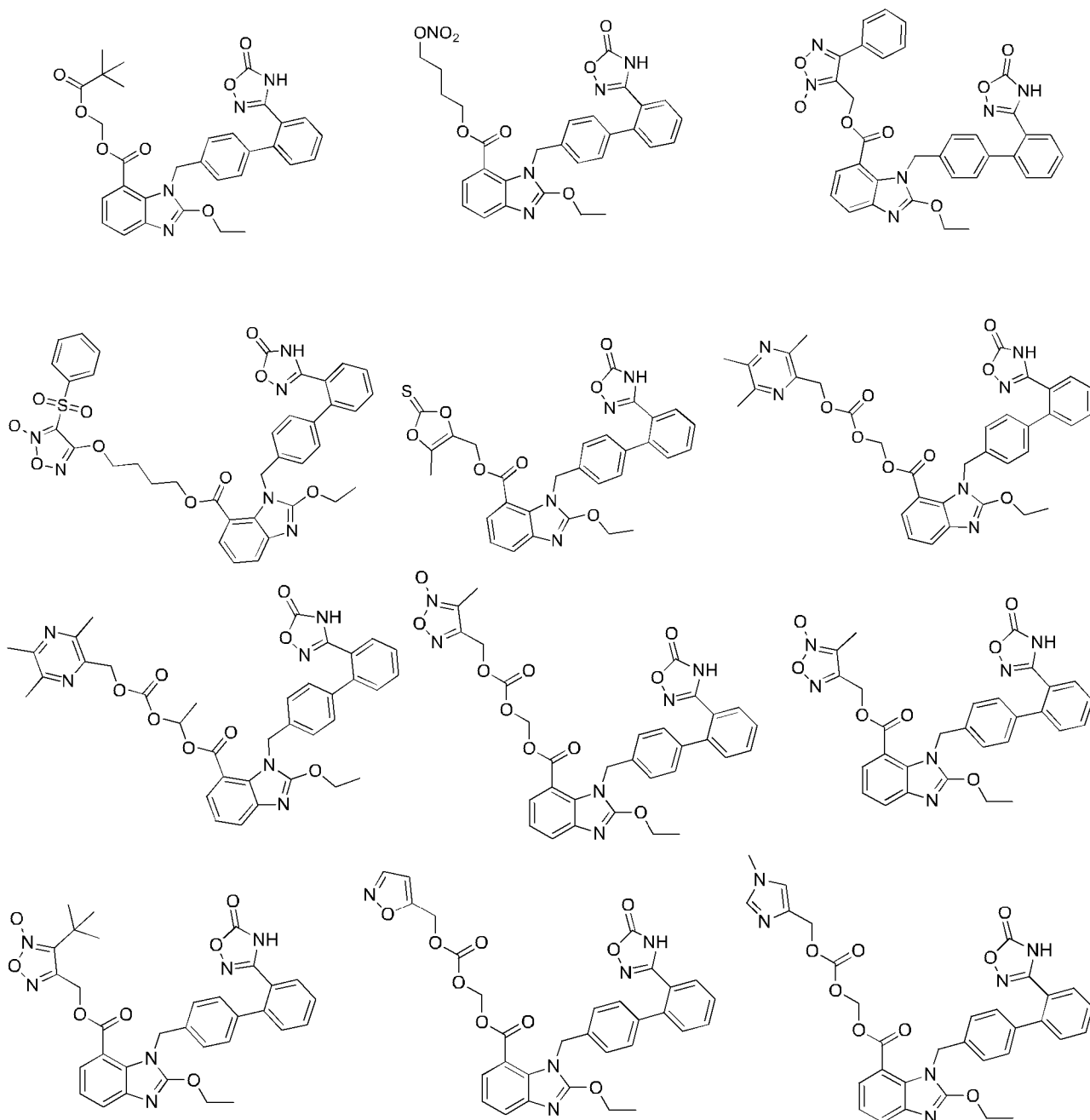
、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m$ ，其中 R_3 、 R_4 、 a 、 m 、 n 彼此独立地具有如上所述的定义；

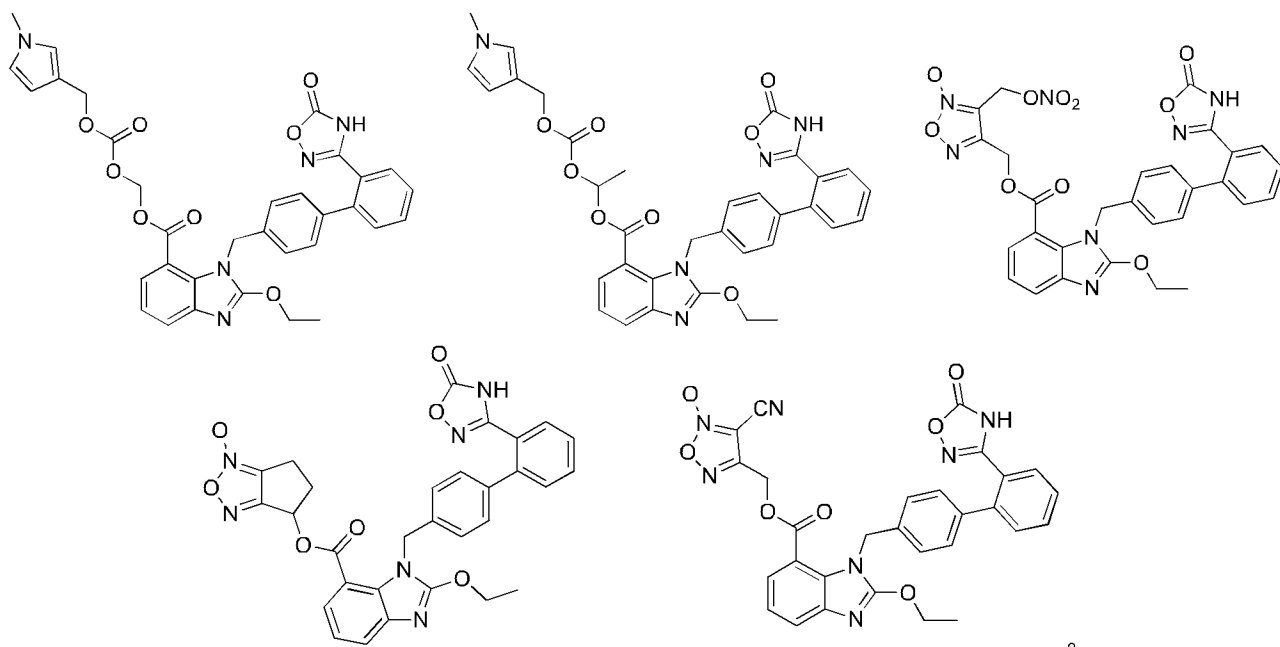
R_6 和 R_7 独立地代表氢，无取代或取代的 C_1 - C_8 烷氧基或 C_1 - C_8 烷基；

R_8 和 R_9 独立地代表氢，无取代或取代的 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 硝酸酯或 C_1 - C_8 烷基；

优选，中性内肽酶抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐独立地选自 Na 、 K 或 NH_4 盐；中性内肽酶抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酯独立地选自甲酯、乙酯或丙酯；

优选，式 (I) 所示化合物具有如下式所示结构：



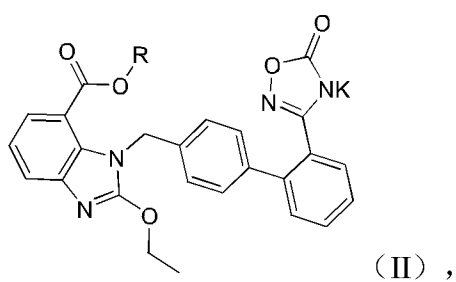


2. 一种药物包，包含彼此独立的容器，其特征在于，在一个容器中包含含有（a）至少一种中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯以及可药用载体的药物组合物，在第二个容器中包含含有（b）至少一种式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐或酯以及可药用载体的药物组合物：

其中式（I）所示化合物具有权利要求 1 中的定义。

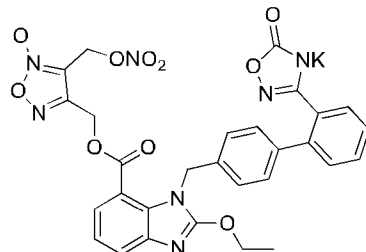
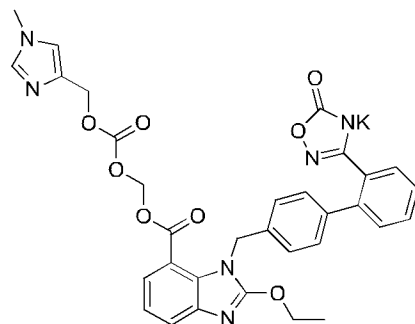
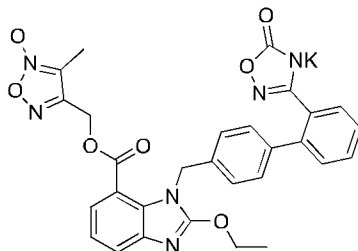
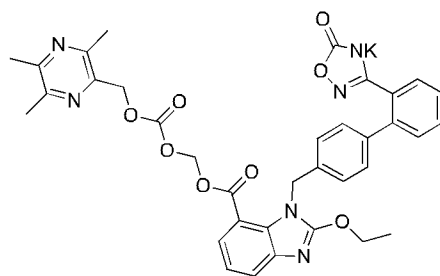
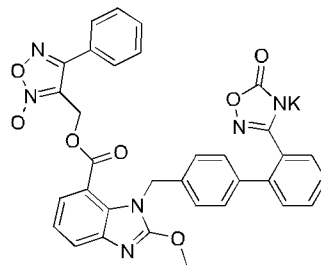
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或权利要求 2 所述的药物包，其特征在于，式（I）所示化合物的药学上可接受的盐为 K 盐；

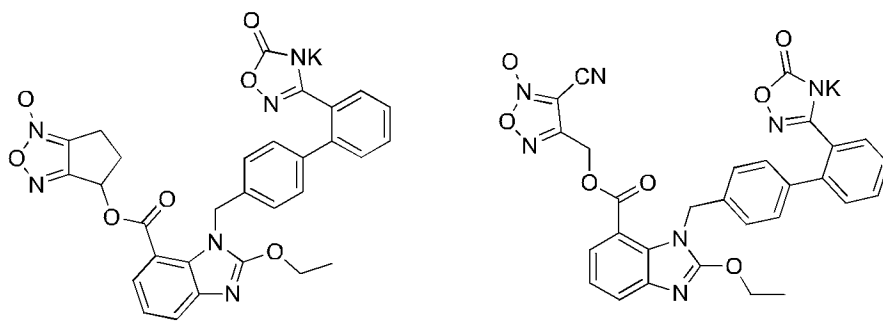
进一步优选，式（I）所示化合物的 K 盐具有如下式（II）所示结构：



其中，R 具有权利要求 1 中的定义；

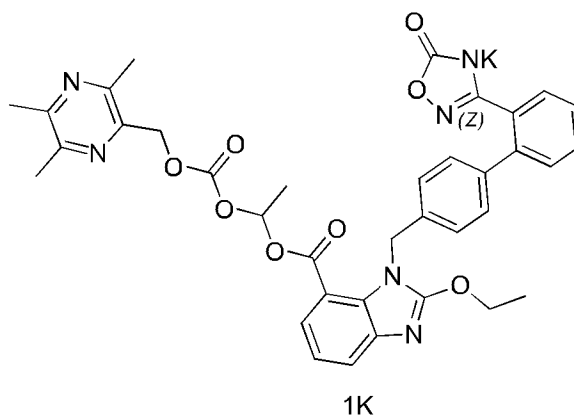
进一步优选，式（I）所示化合物的 K 盐具有如下式所示结构：





;

进一步优选，式 (I) 所示化合物的 K 盐为化合物 1K 的无定型、晶型 I、II、III、IV 中的任一种、或者多种的任意比例的混合物；



1K

进一步优选，式 (I) 所示化合物的 K 盐为化合物 1K 的晶型 I、晶型 II 或二者的任意比例的混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或权利要求 2 所述的药物包，其特征在于，(a) 为至少一种下列化合物或其药学上可接受的盐或酯：

- (S)-(2-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基)乙基氨基)甲基膦酸、
- (S)-5-(N-(2-(膦酰基甲基氨基)-3-(4-联苯基)-丙酰基)-2-氨基乙基)四唑、
- (±)N-(1-氧-2-巯甲基-3-苯丙酰基)甘氨酸、
- N-((2S)-2-(4-联苯基甲基)-4-羧基-5-苯氧基戊酰基)甘氨酸、
- N-(α-鼠李吡喃糖基膦酰胺)-L-亮氨酸-L-色氨酸、
- N-[N-[(L)-1-羧基-2-苯基乙基]-L-苯丙氨酰基]-(R)-丙氨酸、
- N-[N-[(S)-1-羧基-2-苯基乙基]-L-苯丙氨酰基]-β-丙氨酸、
- N-(S)-[3-巯基-2-(2-甲基苯基)丙酰基]-(S)-2-甲氧基-(R)-丙氨酸、
- 3-[1,1'-联苯]-4-基-N-[二苯氧基氧膦基)甲基]-L-丙氨酰基-β-丙氨酸、
- N-(1-(N-羟基氨基甲酰基甲基)-1-环戊烷羧基)-L-苯丙氨酸、
- N-[2-巯基甲基-3-苯基-丙酰基]-3-氨基苯甲酸、
- 4-[[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]氨基]苯甲酸、
- N-[2-乙酰巯基甲基-3-苯基-丙酰基]-3-氨基苯甲酸、
- N-[2-巯基甲基-3-(2-甲基苯基)丙酰基]-甲硫氨酸、

N-(3-苯基-2-(巯基甲基)-丙酰基)-(S)-4-(甲基巯基)-甲硫氨酸、
N-[1-(2-羧基-4-苯基丁基)-环戊烷羰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[2(S)-巯基甲基-3-(2-甲基苯基)-丙酰基]-(S)-异丝氨酸、
N-(1-(3-(N-叔丁氧羰基-(S)-脯氨酸氨基)-2(S)-叔丁氧基-羰基丙基)环戊烷羰基)-O-苄基-(S)-丝氨酸、
3(S)-[2-(乙酰巯基甲基)-3-苯基-丙酰基]氨基- ϵ -己内酰胺、
N-[1-(乙酰巯基甲基)-环戊羰基]-(S)-甲硫氨酸、
N-[2-乙酰巯基甲基-3-(2-甲基-苯基)丙酰基]-甲硫氨酸、
N-[2(S)-巯基甲基-3-(2-甲基苯基)-丙酰基]蛋氨酸、
N-[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]- β -丙氨酸、
7-[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]氨基]-庚酸、
N-[N-[1(S)-羧基-3-苯基丙基]-(S)-苯丙氨酰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[1-[[1(S)-羰基-3-苯基丙基]氨基]-环戊基羰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[1-[[1(S)-苄氧基羰基-3-苯基丙基]氨基]-环戊基羰基]-(S)-异丝氨酸、
N-[N-[(L)-[1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基]羰基]-2-苯基乙基]-L-苯丙氨酰基]-(R)-丙氨酸、
N-(2-羧基-4-噻吩基)-3-巯基-2-苄基丙酰胺、
2-(2-巯基甲基-3-苯基丙酰氨基)噻唑-4-基甲酸、
(L)-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基)羰基)-2-苯基乙基)-L-苯丙氨酰基)- β -丙氨酸、
顺-4-[[[1-[2-羧基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-环戊基]羰基]氨基]-环己烷甲酸、
3-(1-[6-内-羟基甲基二环[2,2,1]庚烷-2-外-氨基甲酰基]环戊基)-2-(2-甲氧基乙基)丙酸、
3-[1-(顺-4-羧基羰基-顺-3-丁基环己基-r-1-氨基甲酰基)环戊基]-2S-(2-甲氧基乙氧基甲基)丙酸、
(S)-顺-4-[1-[2-(5-茛满基氧基羰基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-1-环戊烷酰氨基]-1-环己烷甲酸、
1,1'-[二硫代双-[2(S)-(2-甲基苄基)-1-氧代-3,1-亚丙基]]-双-(S)-异丝氨酸、
1,1'-[二硫代双-[2(S)-(2-甲基苄基)-1-氧代-3,1-亚丙基]]-双-(S)-甲硫氨酸、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸、
N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸、
优选，(a) 为至少一种下列化合物：
N-[1-(乙酰巯基甲基)-环戊羰基]-(S)-甲硫氨酸乙酯、
N-[2-乙酰巯基甲基-3-(2-甲基-苯基)丙酰基]-甲硫氨酸乙酯、
N-(1-(3-(N-叔丁氧羰基-(S)-脯氨酸氨基)-2(S)-叔丁氧基-羰基丙基)环戊烷羰基)-O-苄基-(S)-丝氨酸甲酯、
3(S)-[2-(乙酰巯基甲基)-3-苯基-丙酰基]氨基- ϵ -己内酰胺、

4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸、
N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸、
N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸钠、
N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-对-苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸钾、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸乙酯、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸钠、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸钾、
4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸铵。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物或药物包，其特征在于，(a) 与 (b) 的质量比为(0.5-10):1，优选为(0.5-5):1，更优选为(0.5-3):1。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的药物组合物或药物包在制备用于预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

7. 中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在制备用于和式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯联合预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途，其中式 (I) 所示化合物具有权利要求 1 中的定义；

优选，中性内肽酶抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐独立地选自 Na、K 或 NH₄ 盐；中性内肽酶抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酯独立地选自甲酯、乙酯或丙酯；

进一步优选，式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐为 K 盐；

进一步优选，式 (I) 所示化合物的 K 盐具有权利要求 3 中的定义；

优选，(a) 具有权利要求 4 中的定义。

8. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐或酯在制备用于和中性内肽酶抑制剂或其药学上可接受的盐或酯联合预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途，其中式 (I) 所示化合物具有权利要求 1 中的定义；

优选，中性内肽酶抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐独立地选自 Na、K 或 NH₄ 盐；中性内肽酶抑制剂或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的酯独立地选自甲酯、乙酯或丙酯；

进一步优选，式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐为 K 盐；

进一步优选，式 (I) 所示化合物的 K 盐具有权利要求 3 中的定义；

优选，(a) 具有权利要求 4 中的定义。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的用途，其特征在于，(a) 与 (b) 的质量比为(0.5-10):1，优选为(0.5-5):1，更优选为(0.5-3):1。

10. 根据权利要求 6-8 中任一项所述的用途，其特征在于，心血管疾病选自：高血压、心衰、冠心病、风湿性心脏病、先天性心脏病、左心室功能不全、内皮功能障碍、舒张期功能障碍、肥厚性心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、房颤、心脏纤维化、心房扑动、有害的血管重塑、心肌梗塞及其后遗症、动脉粥样硬化、心绞痛、原发性和继发性肺性高血压、肾血管性高血压。

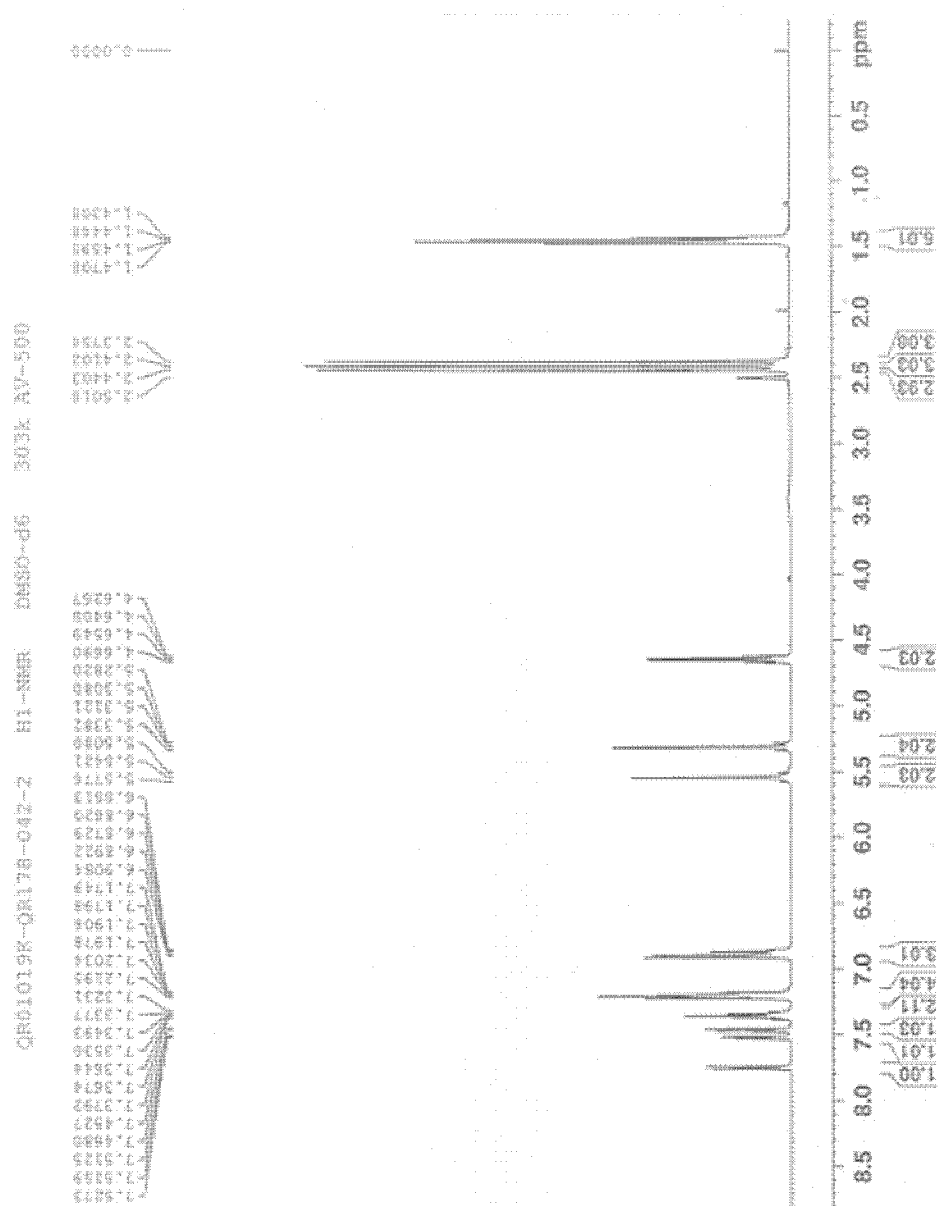


图 1

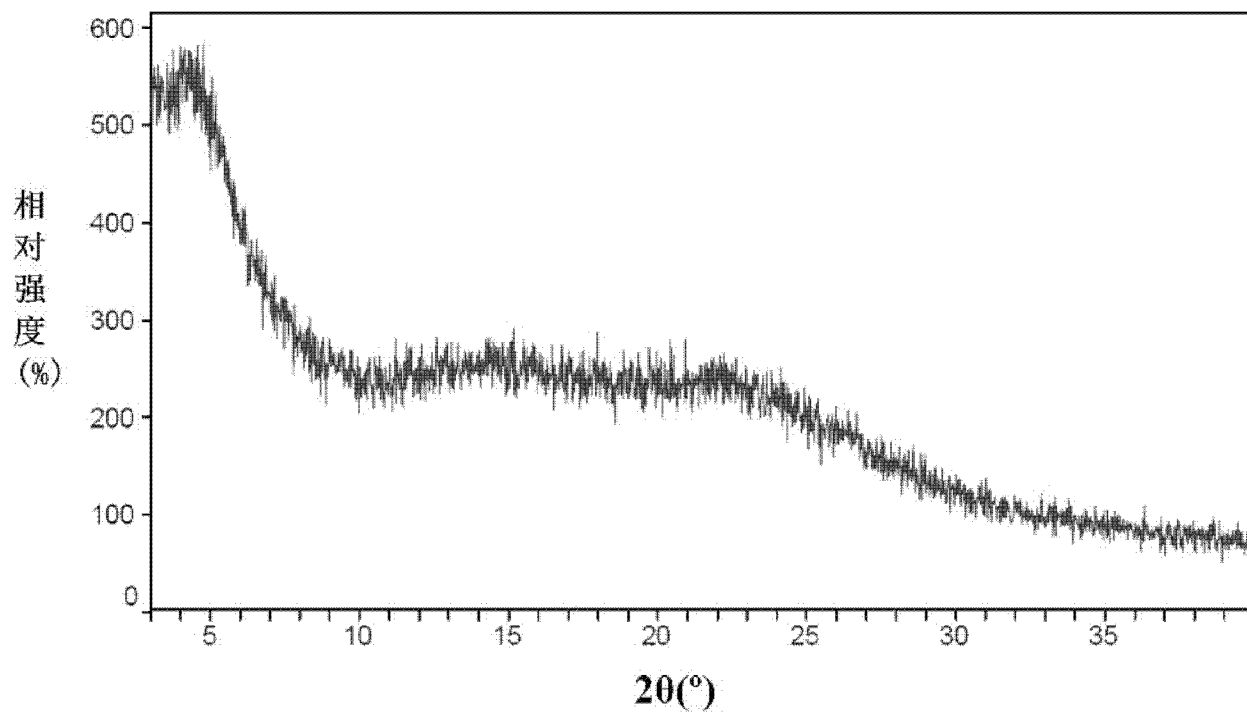


图 2

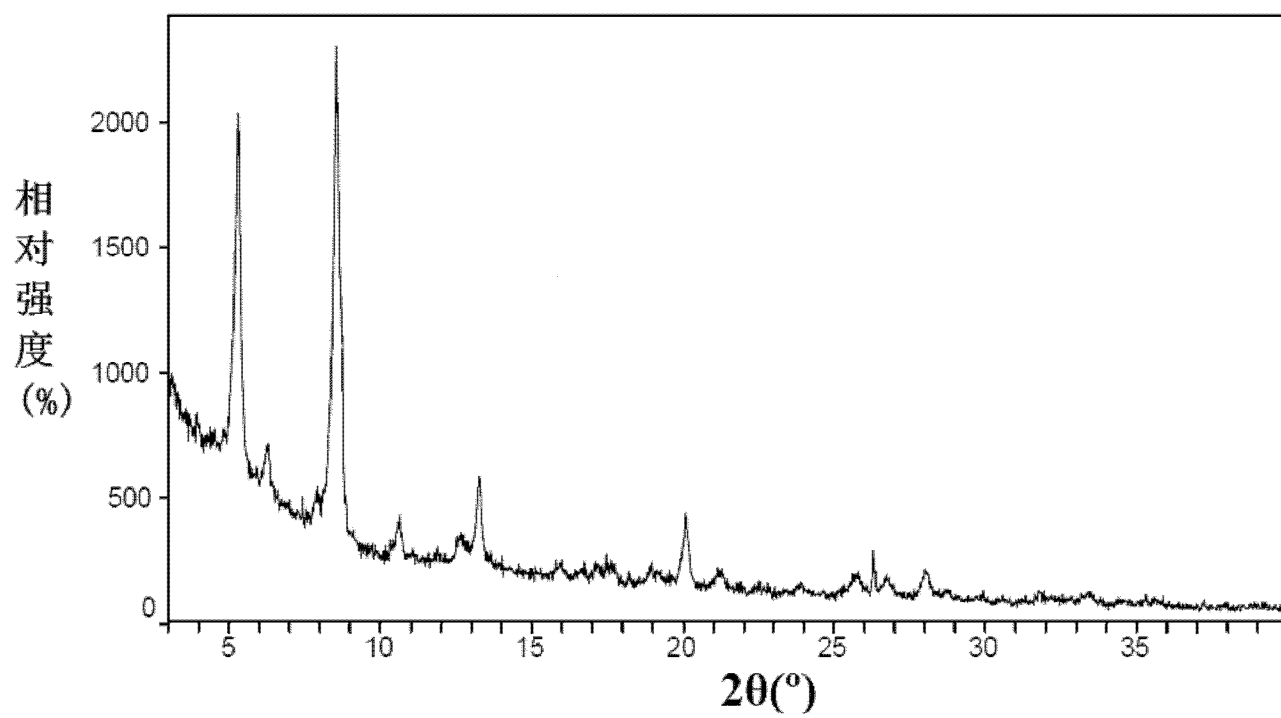


图 3

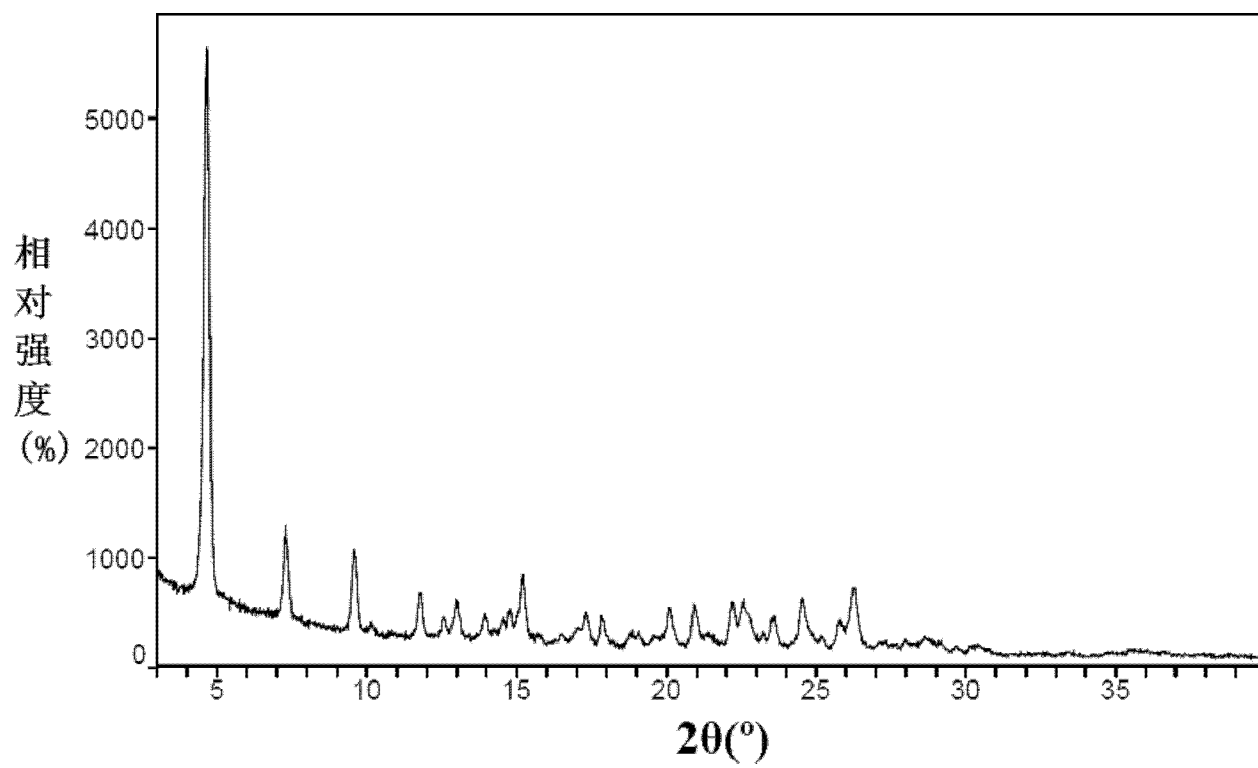


图 4

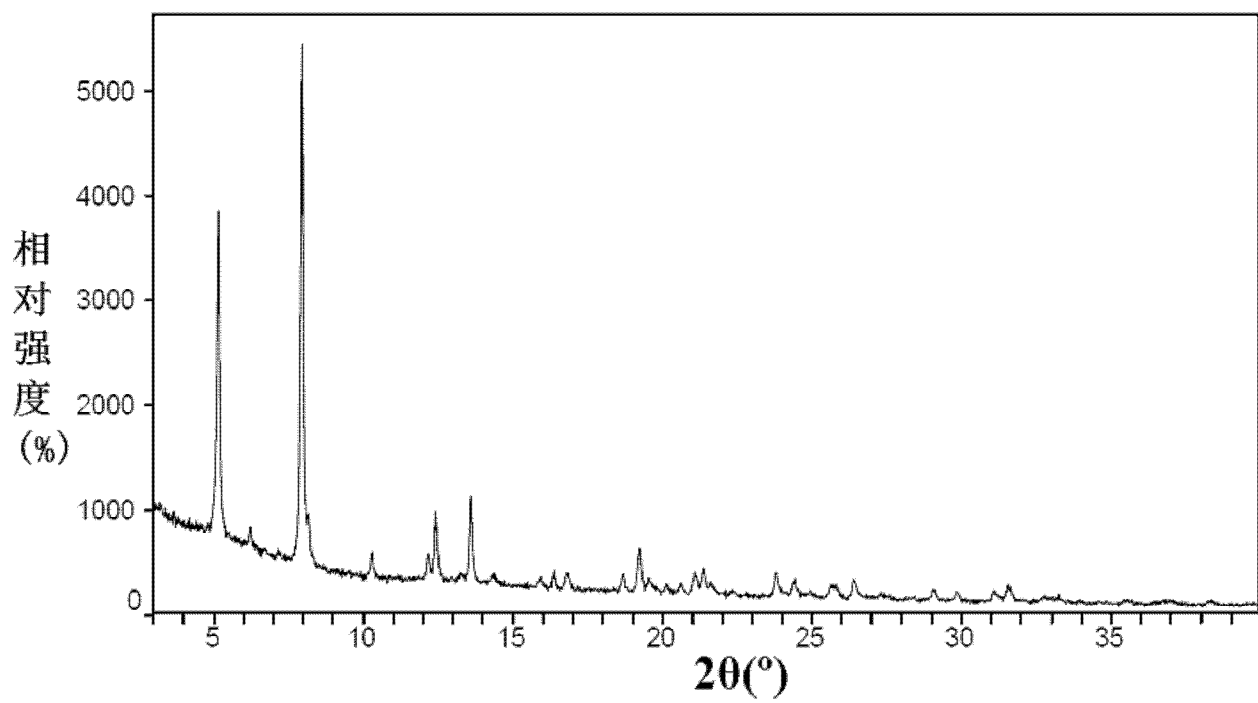


图 5

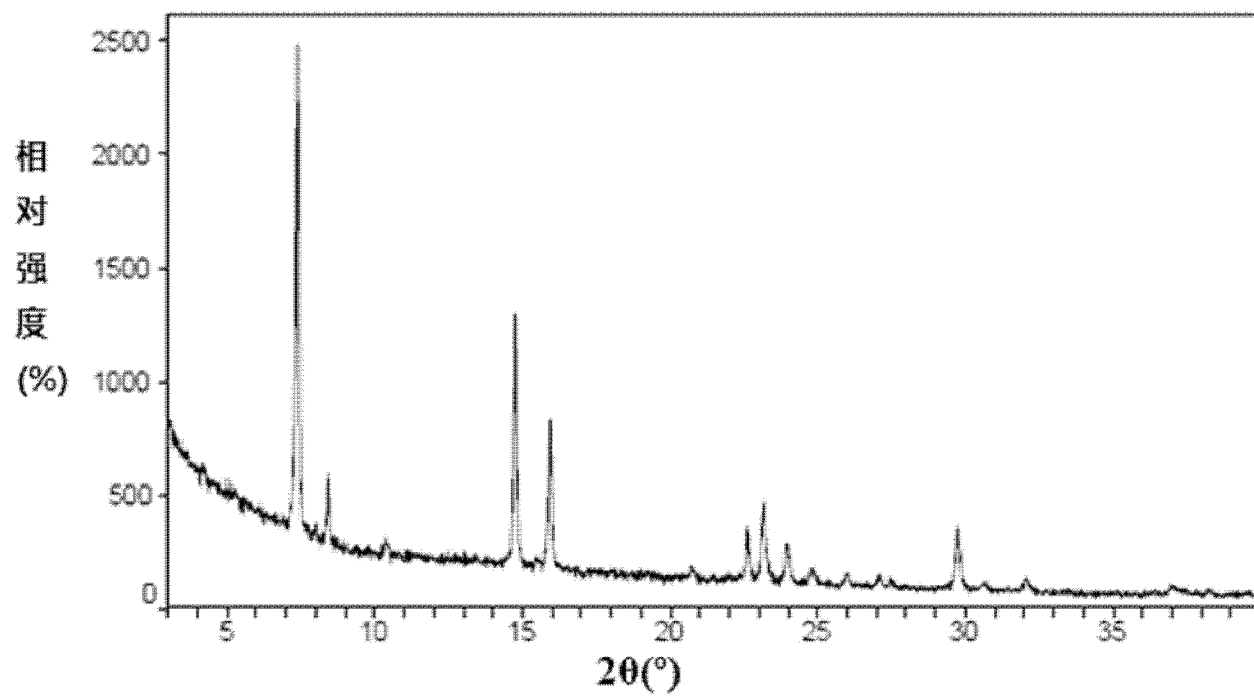


图6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/103651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/497 (2006.01) i; A61K 31/4245 (2006.01) i; A61K 31/4164 (2006.01) i; A61K 31/501 (2006.01) i; A61K 31/216 (2006.01) i;
A61K 31/192 (2006.01) i; A61K 31/197 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) i; A61P 9/04 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

SIPOABS, DWPI, CNABS, CNKI, web of science, STN, 中性内肽酶, 中性肽内切酶, 脑啡肽酶, 必肽酶, 沙库必曲, 阿齐沙坦, endopeptidase, NEP, enkephalinase, sacubitril, AHU 377, azilsartan

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105693543 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 June 2016 (22.06.2016), description, paragraphs [0005] and [0271]	7, 9-10
X	CN 105837464 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 August 2016 (10.08.2016), description, paragraph [0025]	7, 9-10
X	CN 103709154 A (QR PHARMACEUTICALS LIMITED), 09 April 2014 (09.04.2014), claims 1-2 and 12-13, and description, paragraphs [0006]-[0057]	8-10
Y	CN 105693543 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 June 2016 (22.06.2016), description, paragraphs [0297]-[0298], [0310]-[0311], [0323]-[0324] and [0342]-[0344], and embodiments 39 and 41	1-6
Y	CN 105837464 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 August 2016 (10.08.2016), description, paragraphs [0165], [0175]-[0176], [0187]-[0188] and [0202]-[0203], and embodiments 17 and 19	1-6
Y	CN 103709154 A (QR PHARMACEUTICALS LIMITED), 09 April 2014 (09.04.2014), claims 1-2 and 12-13, and description, paragraphs [0006]-[0057]	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 December 2017	Date of mailing of the international search report 04 January 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHAO, Qiqi Telephone No. (86-10) 82246734

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/103651

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1946717 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED), 11 April 2007 (11.04.2007), embodiments 2 and 5, test embodiments 1-2	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/103651

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105693543 A	22 June 2016	None	
CN 105837464 A	10 August 2016	None	
CN 103709154 A	09 April 2014	CN 103709154 B	15 June 2016
		CN 105237527 A	13 January 2016
CN 1946717 A	11 April 2007	RU 2006133898 A	27 March 2008
		WO 2005080384 A3	28 September 2006
		US 7572920 B2	11 August 2009
		DK 2119715 T3	10 September 2012
		CN 101381366 B	15 June 2011
		CA 2557538 C	17 August 2010
		RU 2009115498 A	27 October 2010
		WO 2005080384 A2	01 September 2005
		TW 200530227 A	16 September 2005
		TW I336702 B	01 February 2011
		JP 2009137974 A	25 June 2009
		CA 2557538 A1	01 September 2005
		CN 101381366 A	11 March 2009
		HR P20070510 T3	31 December 2007
		RU 2369608 C2	10 October 2009
		US 2005187269 A1	25 August 2005
		HK 1098472 A1	01 February 2008
		EP 2025677 A1	18 February 2009
		CN 100503605 C	24 June 2009
		AR 047972 A1	15 March 2006
		AU 2005214271 A1	01 September 2005
		ZA 200607241 B	30 April 2008
		CY 1109610 T1	13 August 2014
		PT 2119715 E	03 September 2012
		IL 177533 D0	10 December 2006
		ES 2331209 T3	23 December 2009
		AU 2005214271 A2	01 September 2005
		SI EP2119715 T1	30 October 2012
		SI 1857457 T1	29 January 2010
		AR 094588 A2	12 August 2015
		US 2009270464 A1	29 October 2009
		EP 2119715 B1	30 May 2012
		EP 1718641 A2	08 November 2006
		EP 1857457 A3	05 December 2007
		JP 4256852 B2	22 April 2009
		NZ 549755 A	30 April 2009
		AU 2005214271 B8	03 March 2011
		SI 1718641 T1	31 December 2007
		EP 1857457 A2	21 November 2007
		JP 2005272451 A	06 October 2005
		HK 1115118 A1	23 April 2010
		US 7157584 B2	02 January 2007
		PT 1718641 E	15 November 2007
		NL 300802 I2	18 May 2016
		RU 2501798 C2	20 December 2013
		ES 2388945 T3	22 October 2012

International application No.
PCT/CN2017/103651

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

A. 主题的分类 A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61K 31/4164(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/192(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) SIPOABS, DWPI, CNABS, CNKI, web of science, STN, 中性内肽酶, 中性肽内切酶, 脑啡肽酶, 必肽酶, 沙库必曲, 阿齐沙坦, endopeptidase, NEP, enkephalinase, sacubitril, AHU 377, azilsartan																							
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105693543 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第[0005]、[0271]段</td> <td>7, 9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105837464 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0025]段</td> <td>7, 9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103709154 A (武汉启瑞药业有限公司) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 权利要求1-2、12-13, 说明书第[0006]-[0057]段</td> <td>8-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105693543 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第[0297]-[0298]、[0310]-[0311]、[0323]-[0324]、[0342]-[0344]段, 实 施例39、41</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105837464 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0165]、[0175]-[0176]、[0187]-[0188]、[0202]-[0203]段, 实施 例17、19</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103709154 A (武汉启瑞药业有限公司) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 权利要求1-2、12-13, 说明书第[0006]-[0057]段</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105693543 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第[0005]、[0271]段	7, 9-10	X	CN 105837464 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0025]段	7, 9-10	X	CN 103709154 A (武汉启瑞药业有限公司) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 权利要求1-2、12-13, 说明书第[0006]-[0057]段	8-10	Y	CN 105693543 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第[0297]-[0298]、[0310]-[0311]、[0323]-[0324]、[0342]-[0344]段, 实 施例39、41	1-6	Y	CN 105837464 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0165]、[0175]-[0176]、[0187]-[0188]、[0202]-[0203]段, 实施 例17、19	1-6	Y	CN 103709154 A (武汉启瑞药业有限公司) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 权利要求1-2、12-13, 说明书第[0006]-[0057]段	1-6
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 105693543 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第[0005]、[0271]段	7, 9-10																					
X	CN 105837464 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0025]段	7, 9-10																					
X	CN 103709154 A (武汉启瑞药业有限公司) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 权利要求1-2、12-13, 说明书第[0006]-[0057]段	8-10																					
Y	CN 105693543 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 6月 22日 (2016 - 06 - 22) 说明书第[0297]-[0298]、[0310]-[0311]、[0323]-[0324]、[0342]-[0344]段, 实 施例39、41	1-6																					
Y	CN 105837464 A (四川海思科制药有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书第[0165]、[0175]-[0176]、[0187]-[0188]、[0202]-[0203]段, 实施 例17、19	1-6																					
Y	CN 103709154 A (武汉启瑞药业有限公司) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 权利要求1-2、12-13, 说明书第[0006]-[0057]段	1-6																					
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的 公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体 说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解 发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是 新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并 且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发 明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																							
国际检索实际完成的日期 2017年 12月 12日		国际检索报告邮寄日期 2018年 1月 4日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 赵奇奇 电话号码 (86-10)82246734																					

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/103651

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 1946717 A（武田药品工业株式会社）2007年 4月 11日（2007 - 04 - 11） 实施例2、5，试验实施例1-2	1-6

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/103651

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	105693543	A	2016年 6月 22日	无	
CN	105837464	A	2016年 8月 10日	无	
CN	103709154	A	2014年 4月 9日	CN 103709154 B	2016年 6月 15日
				CN 105237527 A	2016年 1月 13日
CN	1946717	A	2007年 4月 11日	RU 2006133898 A	2008年 3月 27日
				WO 2005080384 A3	2006年 9月 28日
				US 7572920 B2	2009年 8月 11日
				DK 2119715 T3	2012年 9月 10日
				CN 101381366 B	2011年 6月 15日
				CA 2557538 C	2010年 8月 17日
				RU 2009115498 A	2010年 10月 27日
				WO 2005080384 A2	2005年 9月 1日
				TW 200530227 A	2005年 9月 16日
				TW I336702 B	2011年 2月 1日
				JP 2009137974 A	2009年 6月 25日
				CA 2557538 A1	2005年 9月 1日
				CN 101381366 A	2009年 3月 11日
				HR P20070510 T3	2007年 12月 31日
				RU 2369608 C2	2009年 10月 10日
				US 2005187269 A1	2005年 8月 25日
				HK 1098472 A1	2008年 2月 1日
				EP 2025677 A1	2009年 2月 18日
				CN 100503605 C	2009年 6月 24日
				AR 047972 A1	2006年 3月 15日
				AU 2005214271 A1	2005年 9月 1日
				ZA 200607241 B	2008年 4月 30日
				CY 1109610 T1	2014年 8月 13日
				PT 2119715 E	2012年 9月 3日
				IL 177533 D0	2006年 12月 10日
				ES 2331209 T3	2009年 12月 23日
				AU 2005214271 A2	2005年 9月 1日
				SI EP2119715 T1	2012年 10月 30日
				SI 1857457 T1	2010年 1月 29日
				AR 094588 A2	2015年 8月 12日
				US 2009270464 A1	2009年 10月 29日
				EP 2119715 B1	2012年 5月 30日
				EP 1718641 A2	2006年 11月 8日
				EP 1857457 A3	2007年 12月 5日
				JP 4256852 B2	2009年 4月 22日
				NZ 549755 A	2009年 4月 30日
				AU 2005214271 B8	2011年 3月 3日
				SI 1718641 T1	2007年 12月 31日
				EP 1857457 A2	2007年 11月 21日
				JP 2005272451 A	2005年 10月 6日
				HK 1115118 A1	2010年 4月 23日
				US 7157584 B2	2007年 1月 2日
				PT 1718641 E	2007年 11月 15日
				NL 300802 I2	2016年 5月 18日
				RU 2501798 C2	2013年 12月 20日
				ES 2388945 T3	2012年 10月 22日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际申请号 PCT/CN2017/103651

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		WO 2005080384 A9	2006年 11月 30日
		MA 28478 B1	2007年 3月 1日
		IL 177533 A	2010年 12月 30日
		DE 602005002030 D1	2007年 9月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)