



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108430510 A

(43)申请公布日 2018.08.21

(21)申请号 201680043258.7

(22)申请日 2016.07.15

(30)优先权数据

15178141.6 2015.07.23 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/066891 2016.07.15

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/013010 DE 2017.01.26

(71)申请人 拜耳制药股份公司

地址 德国柏林

(72)发明人 T.马夸特 M.福尔曼 J-P.斯塔施

(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 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 45/06(2006.01)

A61K 31/216(2006.01)

A61K 31/41(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书35页 附图5页

(54)发明名称

与中性肽链内切酶的抑制剂(NEP抑制剂)和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激剂和/或活化剂及其用途

(57)摘要

本发明涉及与中性肽链内切酶的抑制剂和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂和活化剂,及其用于治疗和/或预防心血管疾病,例如射血分数正常性心功能不全或射血分数减低性心功能不全,肾病,例如慢性肾衰竭,泌尿系统疾病、肺病、中枢神经系统疾病、例如在脑血管性痴呆状态的情况下用于调节脑血液灌注,用于治疗 and/或预防纤维化疾病以及其它疾病症状(例如涉及脑、肾或心的终末器官损伤)的用途。

1. 组合产品,其包含sGC刺激剂、沙库比曲和/或血管紧张素AII拮抗剂以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

2. 如权利要求1中所述的组合产品,其包含sGC刺激剂、沙库比曲和/或缬沙坦以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

3. 如权利要求1中所述的组合产品,其包含sGC刺激剂和LCZ696以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

4. 如权利要求1中所述的组合产品,其用于制备治疗和/或预防心血管疾病、肾病、肺病以及治疗和/或预防纤维化疾病的药剂。

5. 药剂,其包含如权利要求1至4任一项中所述的组合产品与惰性、无毒且制药合适的赋形剂。

6. 药剂,其包含如权利要求1至4任一项中所述的组合产品与选自ACE抑制剂、肾素抑制剂、 $\beta$ 阻滞剂、乙酰水杨酸、利尿剂、钙拮抗剂、他汀类、洋地黄(地高辛)衍生物、钙增敏剂、硝酸酯和抗血栓剂的一种或多种附加活性成分。

7. 用于治疗 and/或预防心血管疾病、肾病、肺病以及用于治疗 and/或预防纤维化疾病的包含如权利要求1至4任一项中所述的组合产品的药剂。

8. 使用如权利要求1至4中所述的组合产品或如权利要求5至7中所述的药剂在人类和动物中治疗和/或预防心血管疾病、肾病、肺病以及治疗和/或预防纤维化疾病的方法。

9. 药盒,其包含:包含sGC刺激剂的药物组合物和包含血管紧张素AII拮抗剂和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的药物组合物。

10. 如权利要求9中所述的药盒,其包含:包含sGC刺激剂的药物组合物和包含缬沙坦和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的药物组合物。

11. 如权利要求9中所述的药盒,其包含:包含sGC刺激剂的药物组合物和包含半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的药物组合物。

## 与中性肽链内切酶的抑制剂(NEP抑制剂)和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激剂和/或活化剂及其用途

[0001] 本发明涉及与中性肽链内切酶的抑制剂和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂和/或活化剂,及其用于治疗 and/或预防心血管疾病,例如射血分数正常性心功能不全或射血分数减低性心功能不全,肾病,例如慢性肾衰竭,泌尿系统疾病、肺病、中枢神经系统疾病、例如在脑血管性痴呆状态的情况下用于调节脑血液灌注(Durchblutung),用于治疗 and/或预防纤维化疾病以及其它疾病症状(例如涉及脑、肾或心的终末器官损伤)的用途。

[0002] 哺乳动物细胞中最重要的细胞传输系统之一是环单磷酸鸟苷(cGMP)。其与从内皮中释放并传递激素和机械信号的一氧化氮(NO)一起形成NO/cGMP系统。鸟苷酸环化酶催化由三磷酸鸟苷(GTP)生物合成cGMP。迄今已知的这一家族的代表既可以根据结构特征,也可以根据配体类型分成两类:可被钠尿肽刺激的颗粒型鸟苷酸环化酶和可被NO刺激的可溶性鸟苷酸环化酶。可溶性鸟苷酸环化酶由两个亚基构成并且非常可能每个异二聚体含有一个血红素,其是调节中心的一部分。这对活化机制至关重要。NO能键合到血红素的铁原子上并因此显著提高该酶的活性。相反,不能通过NO刺激无血红素的制品。一氧化碳(CO)也能键合到血红素的中心铁原子上,但是通过CO的刺激比通过NO的刺激小得多。膜结合(membranständig)的颗粒型鸟苷酸环化酶由胞浆催化域、跨膜区和胞外配体结合域构成。钠尿肽结合到胞外配体结合域上导致催化域的活化和由GTP生物合成cGMP。中性肽链内切酶(脑啡肽酶)通过蛋白水解裂解将钠尿肽灭活并因此对颗粒型鸟苷酸环化酶具有抑制作用。

[0003] 通过形成cGMP和由此造成的磷酸二酯酶、离子通道和蛋白激酶的调节,鸟苷酸环化酶在各种生理过程中,特别是在平滑肌细胞的松弛和增殖、血小板聚集和粘附、神经元信号传递以及在基于上述过程的破坏的疾病中起到重要作用。在病理生理条件下,NO/cGMP系统可能受到抑制,这可导致例如高血压、血小板活化、提高的细胞增殖、内皮功能障碍、动脉粥样硬化、心绞痛、心功能不全、心肌梗死、血栓形成、中风和性功能障碍。

[0004] 由于预期的高效率和低副作用水平,以生物体中的cGMP信号通路的影响为目标的可能用于此类疾病的不依赖于NO的治疗是有前途的方法。

[0005] 迄今,对于可溶性鸟苷酸环化酶的治疗性刺激,主要使用其作用基于直接释放NO的化合物,如有机硝酸酯。通过生物转化形成NO并通过攻击血红素的中心铁原子来活化可溶性鸟苷酸环化酶。除副作用外,耐药性的形成属于这种治疗模式的重要缺点。

[0006] 借助sGC活化剂和刺激剂,直接活化或刺激可溶性鸟苷酸环化酶的原生形式以及无血红素形式。

[0007] 通过sGC活化剂,也有可能不依赖于NO直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶的氧化形式和最终sGC的无血红素形式。这种氧化/无血红素形式可能以较高浓度积聚在暴露于氧化应激下的组织中,因此通过使用sGC活化剂,也应该发生处于氧化应激下的组织的靶向治疗。

[0008] LCZ696是ARNI(血管紧张素-受体-脑啡肽酶-抑制剂),因此是由血管紧张素AII拮抗剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂沙库比曲(Sacubitril)构成的双重活性成分。通过脑啡肽酶

抑制,实现降低的钠尿肽降解。这些特别由于它们对肾小球前血管的血管舒张作用而具有利尿和促尿钠排泄作用。此外,它们也可抑制近端小管段中的钠再吸收。

[0009] 最近在心功能不全患者的临床试验(III期)中研究通过LCZ696(血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦和NEP抑制剂沙库比曲的组合产品)实现血管紧张素受体阻断和脑啡肽酶抑制的组合产品并导致死亡和住院治疗的风险降低(McMurray等人2014 NEJM)。除ANP和cGMP的所需提高外,在LCZ696给药时在健康对象和高血压患者中都测得肾素和血管紧张素的代偿性增加(Gu J.等人J Clin Pharmacol. 2010 Apr;50(4):401-14)。

[0010] 用于降低血压的LCZ696给药的一个缺点在于可观察到心率的补偿效应,例如伴随着血压降低的反射性心动过速。

[0011] 因此,本发明的目的是提供用于治疗心血管疾病的药物活性成分的组合产品,其降低平均动脉血压并且尽可能不影响或较少影响血液动力学参数,如心率。这旨在克服上述缺点——与血压降低相伴随的心率补偿效应。

[0012] 为了实现这一目的,假设在实验条件下可表现出由产生的血浆和组织cGMP水平造成的对血压和心率的正面作用,在急性,特别是慢性应用下研究与脑啡肽酶抑制剂和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的sGC刺激剂和/或sGC活化剂。这些实验条件由健康动物或高血压动物(例如自发性高血压大鼠)构成。在这种情况下,用sGC刺激剂和/或活化剂与脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的单独组合产品,例如LCZ696“头对头”比较进行实验。

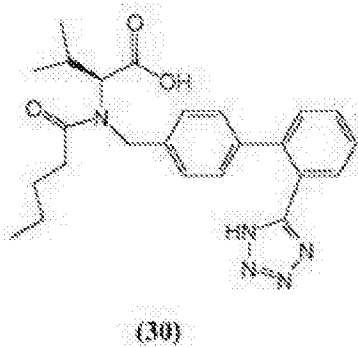
[0013] 这些实验旨在说明,通过用与沙库比曲(通过抑制脑啡肽酶而活化膜结合的颗粒型鸟苷酸环化酶)和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的sGC刺激剂和/或活化剂刺激可溶性鸟苷酸环化酶而增强cGMP是否对例如血液动力学参数,如心率和平均动脉血压具有有利作用。

[0014] 对上述目的的解决方案和本发明的主题是sGC刺激剂和/或sGC活化剂与脑啡肽酶抑制剂和/或血管紧张素AII拮抗剂的下列组合产品。

[0015] 可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂和/或活化剂与脑啡肽酶抑制剂和/或血管紧张素AII拮抗剂的组合产品造成血管舒张和/或血压的可控降低。该组合产品因此适用于治疗和/或预防疾病,优选心血管疾病,特别是治疗和/或预防射血分数正常性心功能不全或射血分数减低性心功能不全、肾病、肺病和用于治疗/或预防人类和动物的纤维化疾病。

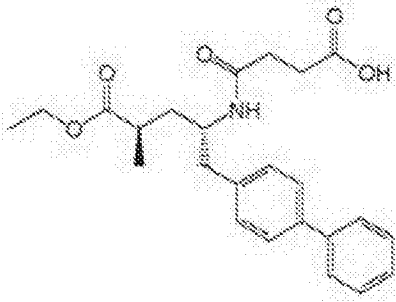
[0016] 施用的根据本发明的组合产品的血管紧张素AII拮抗剂是例如并且优选缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、依普沙坦或阿齐沙坦,优选缬沙坦。

[0017] 缬沙坦是式(30)的血管紧张素AII拮抗剂(S)-N-(1-羧基-2-甲基丙-1-基)-N-戊酰基-N-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基甲基]胺



或其盐、溶剂合物或盐的溶剂合物并已描述在EP 0 443 983 A和US 5 399 578 A中。

[0018] 根据本发明的组合产品的NEP抑制剂是式(31)的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



(31)

或该酸的酯或在每种情况下该酸或酯的盐、溶剂合物或盐的溶剂合物。根据本发明的组合产品的NEP抑制剂的酸和酯描述在EP 0 555 175 A1中。

[0019] N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸的一种优选形式是乙酯形式——N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸乙酯。

[0020] 关于N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸乙酯, 优选的盐包括钠盐、三乙醇胺盐和三(羟基甲基)氨基甲烷盐。

[0021] 在根据本发明的组合产品中, 缬沙坦和NEP抑制剂可各自独立地存在或作为半(五水合) (hemipentahydrat) [3-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基(tetrazol-5-ylat))联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠存在。

[0022] 半(五水合) [3-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠复合物, 也称作LCZ696, 更详细描述在EP 1 948 158 A1中。

[0023] 根据本发明的组合产品中的sGC刺激剂和活化剂是下列公开文献中公开的化合物: W003/097063、W003/09545、W004/009589、W003/004503、W002/070462、W02007/045366、W02007/045369、W02007/045370、W02007/045433、W02007/045367、W02007/124854、W02007/128454、W02008/031513、W02008/061657、W02008/119457、W02008/119458、W02009/127338、W02010/079120、W02010/102717、W02011/051165、W02011/147809、W02011/141409、W02014/012935、W02012/059549、W02012/004259、W02012/004258、W02012/059548、W02012/028647、W02012/152630、W02012/076466、W02014/068099、W02014/068104、W02012/143510、W02012/139888、W02012/152629、W02013/004785、W02013/104598、W02013/104597、W02013/030288、W02013/104703、W02013/131923、W02013/174736、W02014/012934、W02014/068095、W02014/195333、W02014/128109、W02014/131760、W02014/131741、W02015/018808、W02015/004105、W02015/018814、W098/16223、W098/16507、W098/23619、W000/06569、W001/19776、W001/19780、W001/19778、W002/042299、W002/092596、W002/042300、W002/042301、W002/036120、W002/042302、W002/070459、W002/070460、W002/070461、W002/070510、W02012/165399、W02014/084312、W02011/115804、W02012/003405、W02012/064559、W02014/047111、W02014/

047325、W02011/149921、W02010/065275、W02011/119518、W02015/08885、W02015/08886、W02014/144100。

[0024] 根据本发明的组合产品中的优选sGC刺激剂和活化剂是

● 在W0 00/06569中作为实施例16公开的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(1)，

● 在W0 02/42301中作为实施例1公开的2-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(4-吡啶基)-4-嘧啶胺(2)，

● 在W0 03/095451中作为实施例8公开的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(甲基)氨基甲酸甲酯(3)，

● 在W0 03/095451中作为实施例5公开的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(4)，

● 在W0 01/019780中作为实施例8a公开的4-((4-羧丁基)[2-(2-{[4-(2-苄基乙基)苄基]氧基}苄基)乙基]氨基)甲基)甲酸(5)，

● W0 2011/147809中公开的{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(6)、{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}甲基氨基甲酸甲酯(7)、{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}(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯甲(8)，

● W000/02851中公开的作为钠盐的5-氯-2-(5-氯噻吩-2-磺酰基氨基-N-(4-(吗啉-4-磺酰基)苄基)苯甲酰胺(9)，

● W000/02851中公开的2-(4-氯苄基磺酰基氨基)-4,5-二甲氧基-N-(4-(硫代吗啉-4-磺酰基)苄基)苯甲酰胺(10)，

● W0 2009/032249中公开的1-{6-[5-氯-2-((4-反式-4-三氟甲基)环己基)苄基]氧基}苄基吡啶-2-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(11)，

● W0 2009/071504中公开的1-[6-(2-(2-甲基-4-(4-三氟甲氧基苄基)苄氧基)苄基)吡啶-2-基]-5-三氟甲基吡唑-4-甲酸(12)，

● W0 2009/068652中公开的1-[6-(3,4-二氯苄基)-2-吡啶基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(13)，

● W0 2009/123316中公开的1-({2-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(14)、4-({2-[3-(三氟甲基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)苯甲酸(15)和1-({2-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(16)，

● W0 2010/065275中公开的4-氨基-2-[5-氯-3(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(17)、4-氨基-2[5-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(18)、4-氨基-5,5-二甲基-2-[3-(2,3,6-三氟苄基)1H-噻吩并[3,4-c]吡唑-1-基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(19)、4-氨基-5,5-二甲基-2-[3-(2,3,6-三氟苄基)-1H-噻吩并[2,3-d]吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(20)、4-氨基-5,5-二甲基-2-[7-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(21)、4-氨基-2-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二

甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(22)、4-氨基-2-[6-氟-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(23)、4-氨基-2-[6-氟-3-(2,3,6-三氟苄基)6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(24)、4-氨基-5,5-二甲基-2-[3-(2,4,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(25)、4-氨基-2-[3-(2-环戊基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(26),

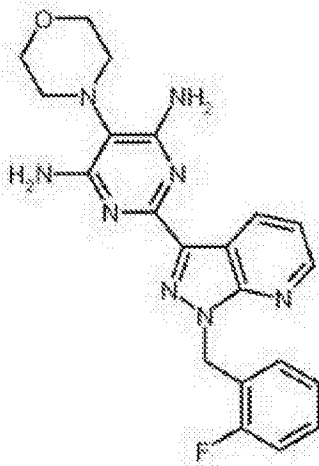
● 在WO 00/06568中作为实施例1公开的被称作BAY 41-2272的3-(4-氨基-5-环丙基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(27),

● 在WO 2014/131760中作为实施例1公开的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(28),

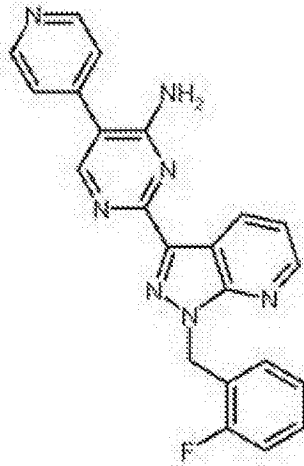
● 在WO 2012/139888中作为实施例22公开的3-(4-氯-3-[(2S,3R)-2-(4-氯苄基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰基]氨基)苯基)-3-环丙基丙酸(29),

● 在WO 2014/012934中作为实施例公开的式(32)的5-[[2-(4-羧基苄基)乙基][2-(2-[[3-氯-4'-(三氟甲基)联苯-4-基]甲氧基]苯基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酸和式(33)的5-{(4-羧丁基)[2-(2-[[3-氯-4'-(三氟甲基)联苯-4-基]甲氧基]苯基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酸},

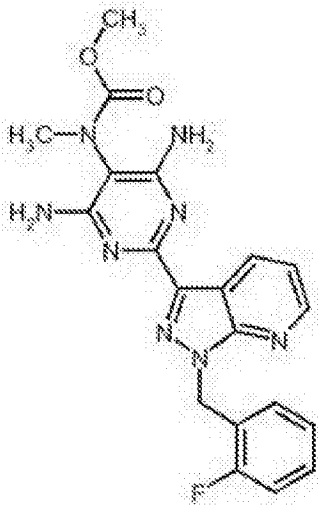
● 在WO 2014/068099中作为实施例公开的式(34)的 $ent-N$ -[(2S)-氨基-2-甲基丁基]-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映体A)、式(35)的 $ent-N$ -(2-氨基-2-甲基丁基)-8-[(2,6-二氟苄基)氧基]-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映体B)、式(36)的 $ent-N$ -(2-氨基-5,5,5-三氟-2-甲基戊基)-2,6-二甲基-8-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(对映体B)、式(37)的 $ent-N$ -(2-氨基-5,5,5-三氟-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(对映体B)、式(38)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(对映体A)、式(39)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(对映体B)、式(40)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(对映体B)、式(41)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(对映体A)、式(42)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、式(43)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(对映体A)、式(44)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(对映体B)、式(45)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(对映体A)、式(46)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。



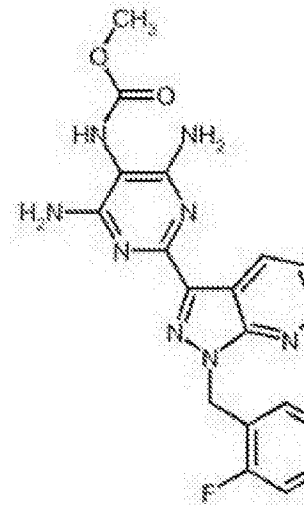
(1)



(2)

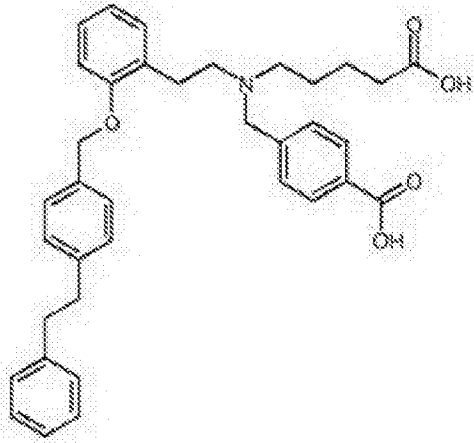


(3)

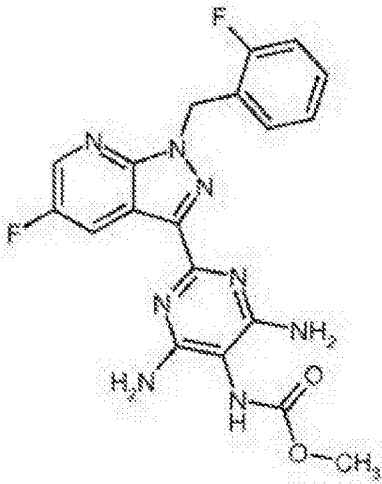


(4)

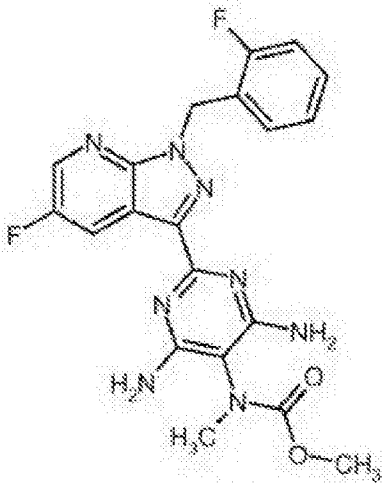




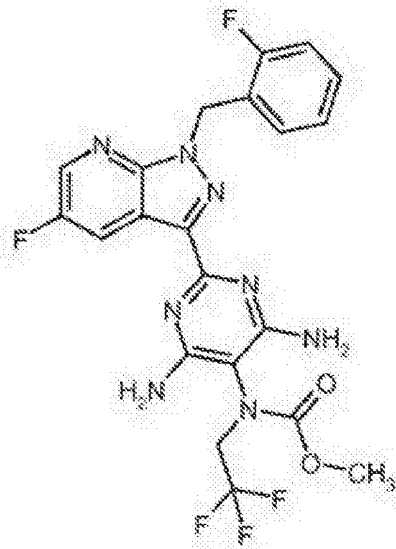
(5)



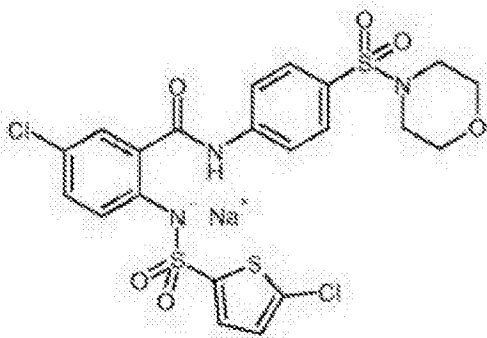
(6)



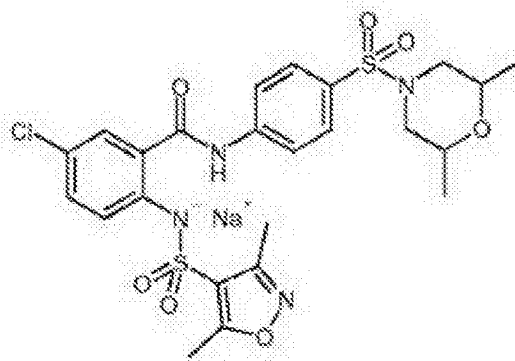
(7)



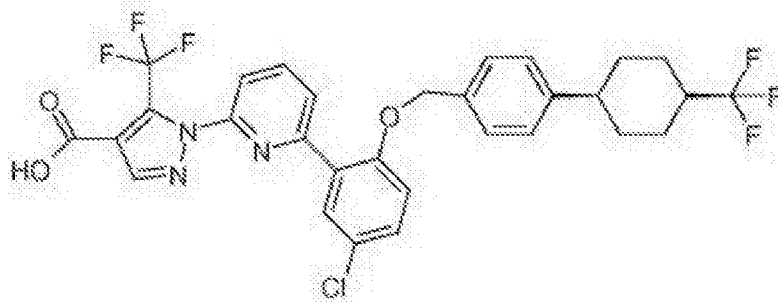
(8)



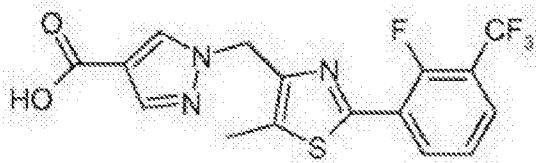
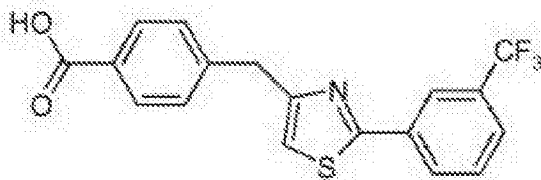
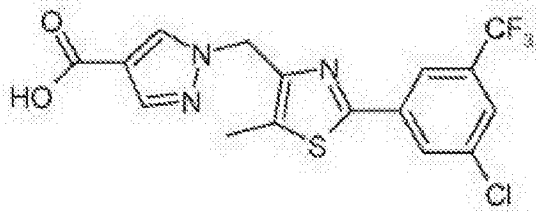
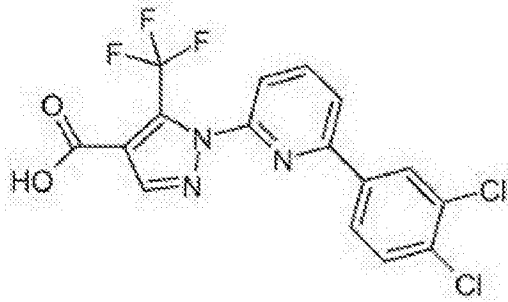
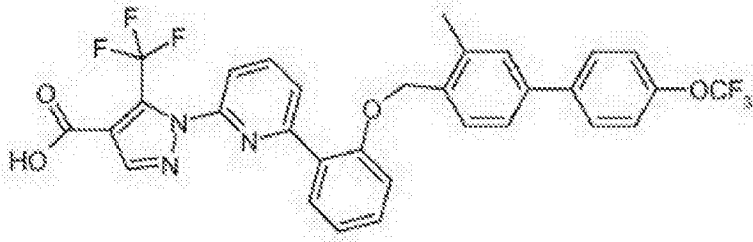
(9)

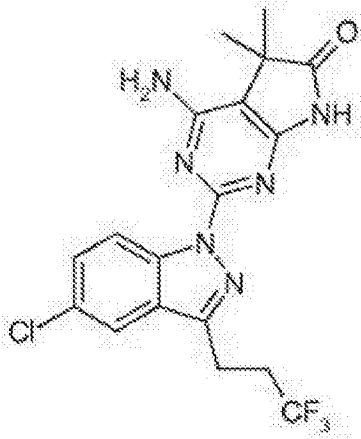


(10)

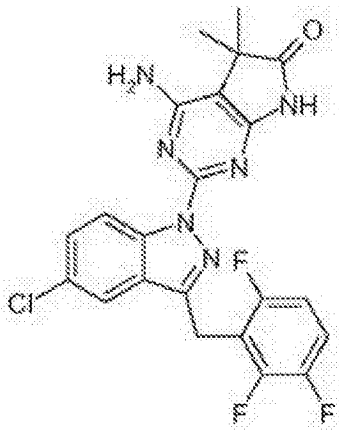


(11)

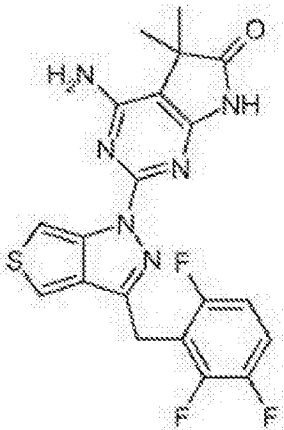




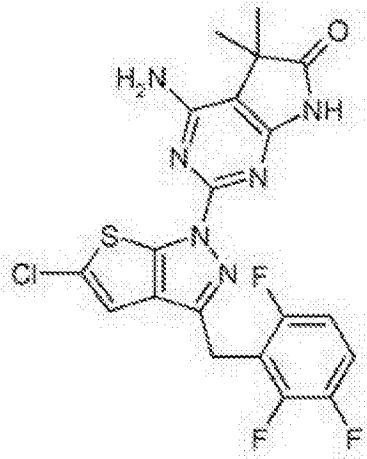
(17)



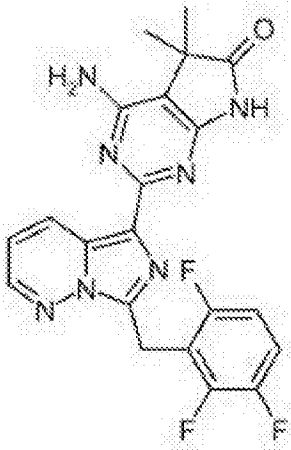
(18)



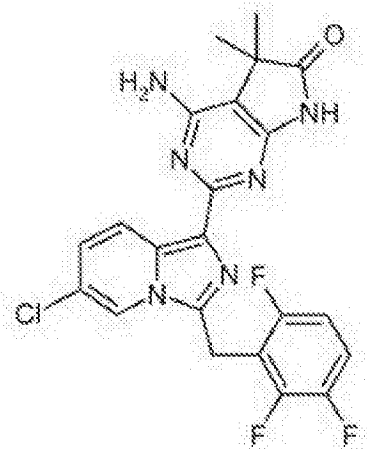
(19)



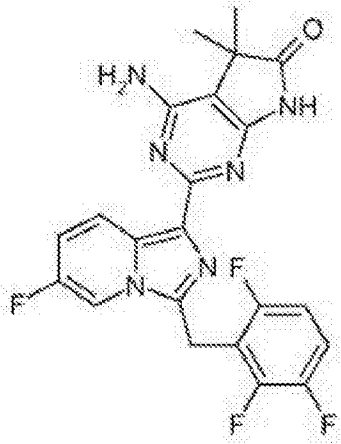
(20)



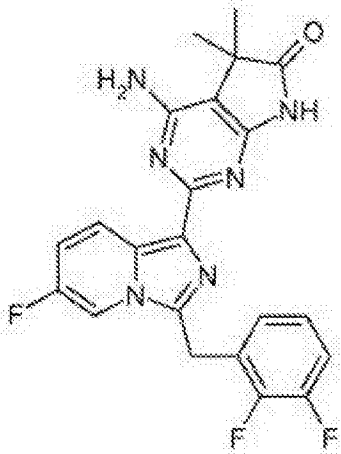
(21)



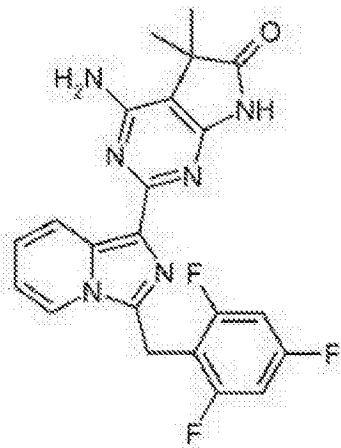
(22)



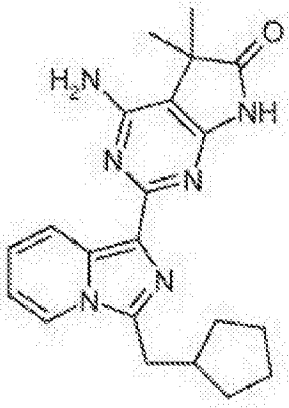
(23)



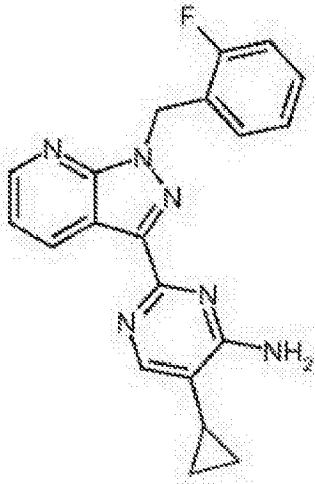
(24)



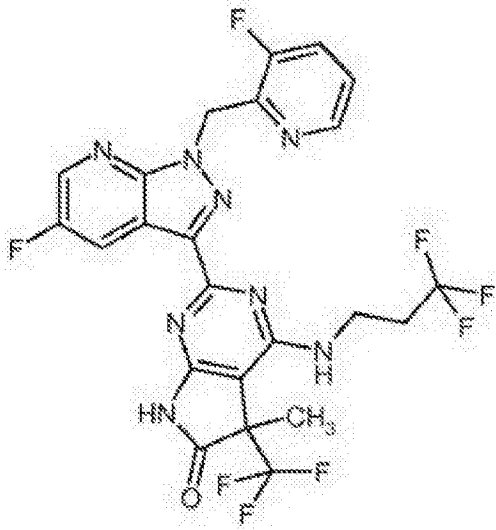
(25)



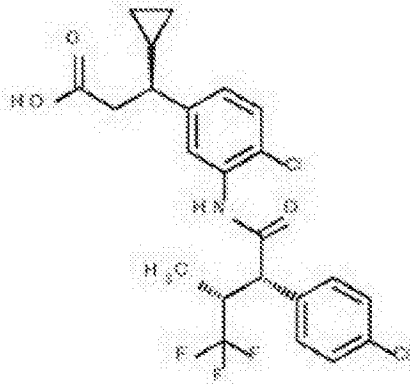
(26)



(27)

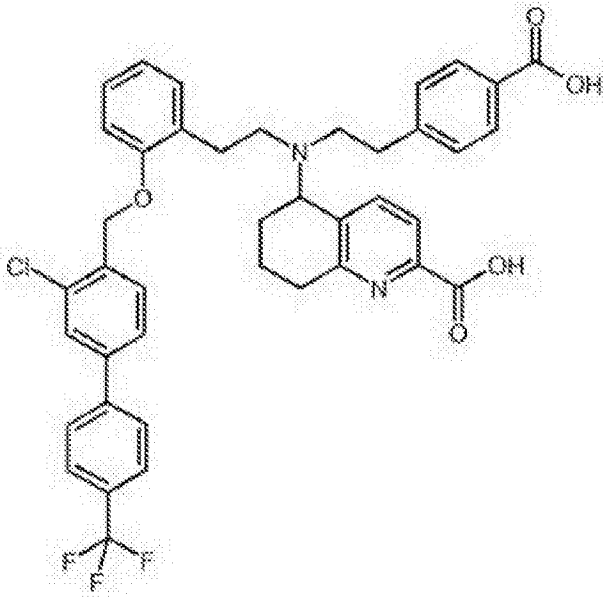


(28)

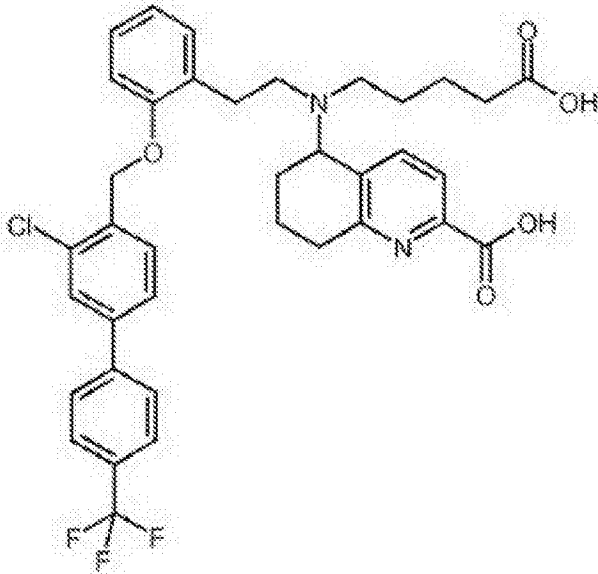


(29)

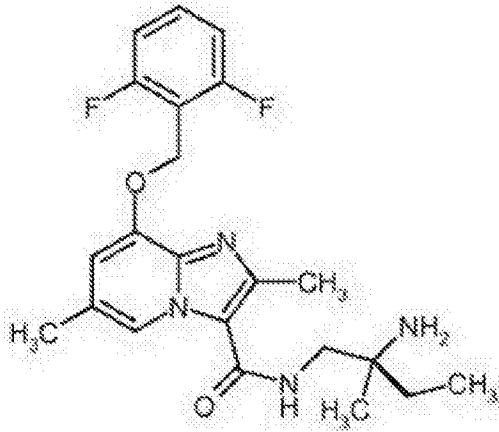




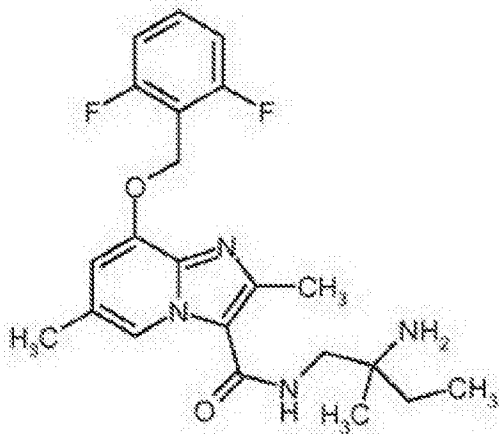
(32)



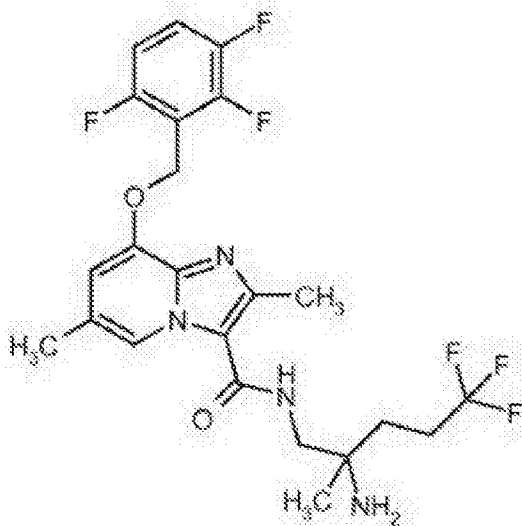
(33)



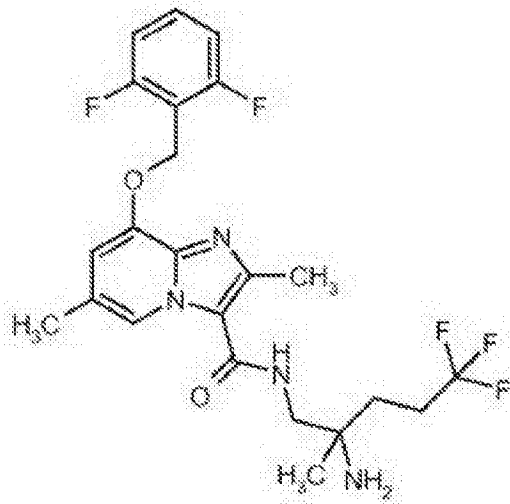
(34)



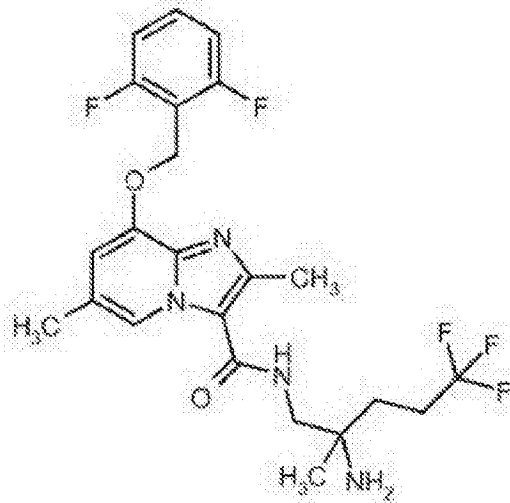
(35)



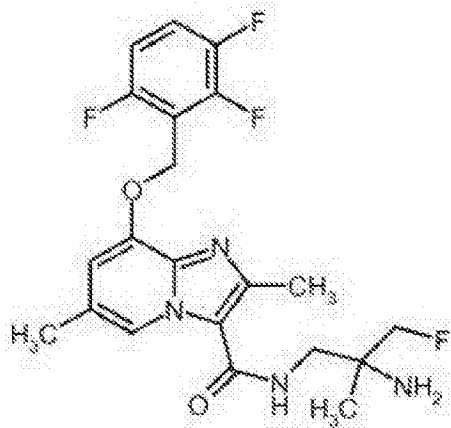
(36)



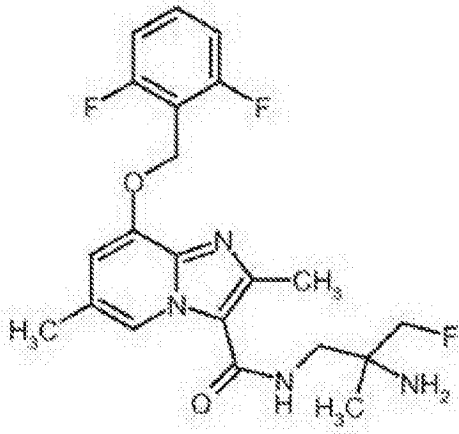
(37)



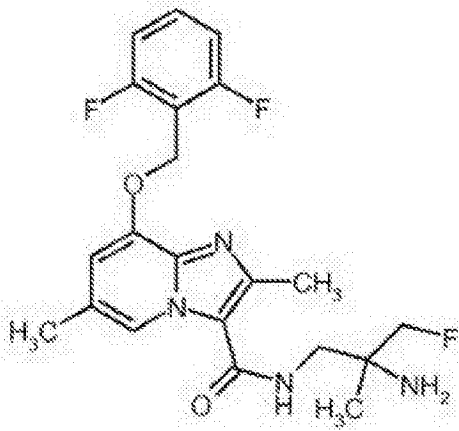
(38)



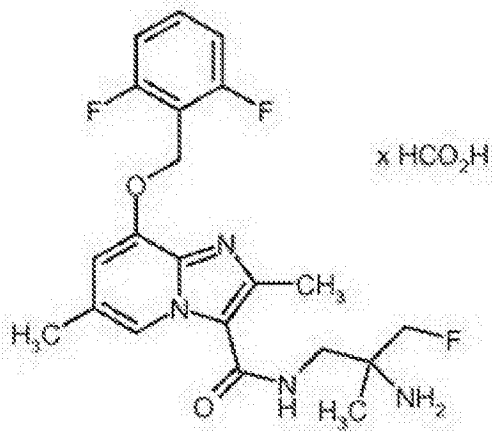
(39)



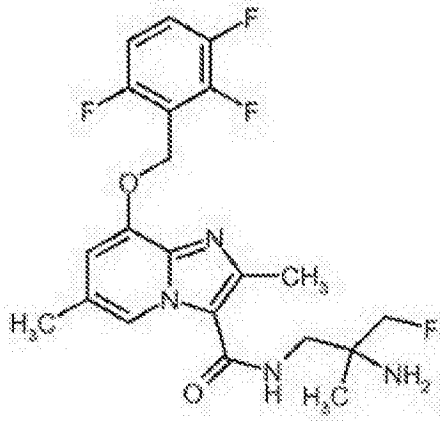
(40)



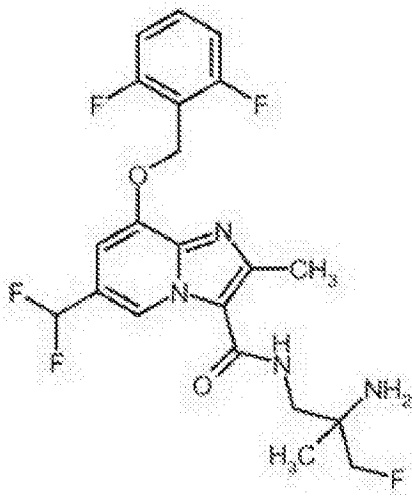
(41)



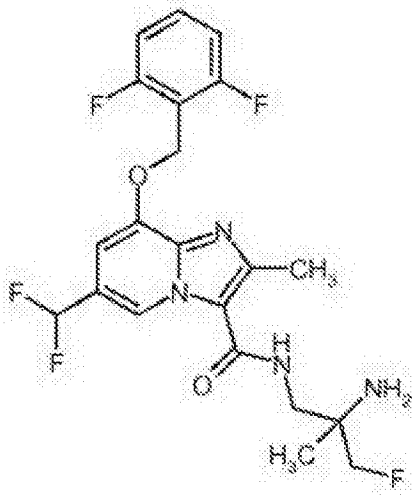
(42)



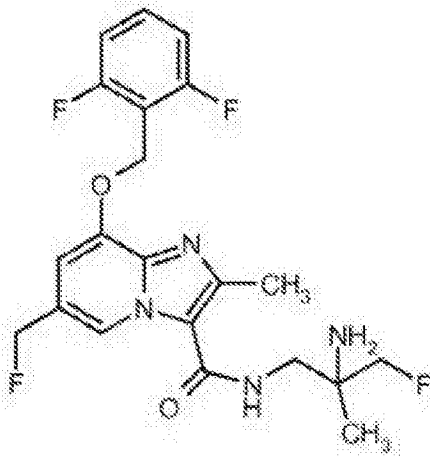
(43)



(44)



(45)



(46)

[0025] 式(1)、(2)、(3)、(4)、(6) - (8)、(17) - (27) 和 (34) - (46) 的化合物已知为sGC刺激剂。

[0026] 式(5) 和 (9) - (16)、(29)、(32) 和 (33) 的化合物已知为sGC活化剂。

[0027] 在根据本发明的组合产品中,优选的是式(1)、(2)、(3)、(4)、(6) - (8) 和 (17) - (27) 的sGC刺激剂和式(5) 和 (9) - (16) 和 (29) 的活化剂。

[0028] 在根据本发明的组合产品中,优选的sGC刺激剂是式(1)、(2)、(3)、(4)、(6)、(7)、(27) 和 (28) 的化合物。

[0029] 在根据本发明的组合产品中,特别优选的是式(3)、(4)、(6)、(7) 和 (28) 的sGC刺激剂。

[0030] 在根据本发明的组合产品中,特别优选的是式(3) 和 (6) 的sGC刺激剂。

[0031] 在根据本发明的组合产品中,特别优选的是式(6) 的sGC刺激剂。

[0032] 在根据本发明的组合产品中特别优选的是式(29) 的sGC活化剂。

[0033] 根据本发明的组合产品能够通过降低平均动脉血压并尽可能不影响或较少影响血液动力学参数如心率而有效治疗心血管疾病。因此,可以克服现有技术中已知的治疗形式的上述缺点,例如伴有血压降低的心率补偿效应。

[0034] 此外,根据本发明的组合产品表现出未预见的有价值的药理学和药代动力学活性谱。

[0035] 根据本发明的组合产品由于其血管舒张效应(血管舒张)和抑制血小板聚集而适用于预防和/或治疗疾病,并导致血压降低和冠脉血流量提高。这些效应由刺激可溶性和/或颗粒型鸟苷酸环化酶和阻断血管紧张素受体来介导。此外,根据本发明的组合产品增强提高cGMP水平的物质,例如EDRF(内皮衍生舒张因子)、NO供体、原卟啉IX、花生四烯酸或苯基胍衍生物的作用。

[0036] 本发明还涉及与脑啡肽酶抑制剂和/或血管紧张素AII拮抗剂组合的sGC活化剂和/或sGC刺激剂用于治疗心血管疾病,例如射血分数正常性心功能不全或射血分数减低性心功能不全,肾病,例如慢性肾衰竭,泌尿系统疾病、肺病、中枢神经系统疾病、例如在脑血管性痴呆状态的情况下用于调节脑血液灌注,用于治疗和/或预防纤维化疾病和其它疾病症状(例如涉及脑、肾或心的终末器官损伤)的用途。

[0037] 本发明还涉及与血管紧张素AII拮抗剂组合的sGC活化剂和/或sGC刺激剂及其用于治疗心血管疾病,例如射血分数正常性心功能不全或射血分数减低性心功能不全,肾病,例如慢性肾衰竭,泌尿系统疾病、肺病、中枢神经系统疾病、例如在脑血管性痴呆状态的情况下用于调节脑血液灌注,用于治疗 and/或预防纤维化疾病和其它疾病症状(例如涉及脑、肾或心的终末器官损伤)的用途。

[0038] 优选地,本发明涉及与脑啡肽酶抑制剂,例如和优选沙库比曲和/或血管紧张素AII拮抗剂,例如和优选缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、依普沙坦或阿齐沙坦组合的sGC刺激剂和/或活化剂的给药。

[0039] 优选地,本发明涉及包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯和/或缬沙坦以及在每种情况下sGC刺激剂和/或sGC活化剂、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯和/或缬沙坦的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0040] 本发明还涉及包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂和LCZ696以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0041] 本发明特别优选涉及包含sGC刺激剂、沙库比曲和/或血管紧张素AII拮抗剂以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0042] 本发明还特别优选涉及包含sGC刺激剂、沙库比曲和/或缬沙坦以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0043] 本发明还特别优选涉及包含sGC刺激剂和LCZ696以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0044] 本发明还特别优选涉及包含式(6)的化合物、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯和/或缬沙坦以及在每种情况下式(6)的化合物和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯和/或缬沙坦的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0045] 本发明还特别优选涉及包含式(6)的化合物和LCZ696以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0046] 本发明还涉及包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂和缬沙坦以及在每种情况下sGC刺激剂和/或sGC活化剂和缬沙坦的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0047] 本发明还涉及包含式(6)的化合物和缬沙坦以及在每种情况下式(6)的化合物和缬沙坦的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0048] 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。

[0049] 本发明还涉及其中式(6)的化合物与缬沙坦与N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的摩尔比为0.01-1:1:1的组合产品。

[0050] 本发明还涉及其中式(6)的化合物与半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的摩尔比为0.01-1:1:1的组合产品。

[0051] 本发明还涉及其中式(6)的化合物与N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的摩尔比为0.01-1:1:1的组合产品。

[0052] 本发明还涉及其中式(6)的化合物与缬沙坦的摩尔比为0.01-1:1的组合产品。

[0053] 本发明还涉及用于治疗 and/or 预防疾病的根据本发明的组合产品,其中式(6)的化合物每日一次给药且缬沙坦和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸乙酯或N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯每日两次给药。

[0054] 本发明还涉及用于治疗 and/or 预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予1.25-20毫克式(6)的化合物、20-200毫克缬沙坦和20-200毫克N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯。

[0055] 本发明还涉及用于治疗 and/or 预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予1.25-20毫克式(6)的化合物和20-200毫克N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯。

[0056] 本发明还涉及用于治疗 and/or 预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予1.25-20毫克式(6)的化合物和20-200毫克缬沙坦。

[0057] 本发明还涉及用于治疗 and/or 预防疾病的根据本发明的组合产品,其中式(6)的化合物每日一次给药且半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠每日两次给药。

[0058] 本发明还涉及用于治疗 and/or 预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予1.25-20毫克式(6)的化合物和40-400毫克半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠。

[0059] 本发明还涉及根据本发明的组合产品,其中式(6)的化合物与缬沙坦与N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的摩尔比为0.001-1:1:3、0.001-1:3:1、0.001-1:1:2、0.001-1:2:1或0.001-1:1:1,优选0.005-0.75:1:3、0.005-0.75:3:1、0.005-0.75:1:2、0.005-0.75:2:1或0.005-0.75:1:1,最优选0.01-0.5:1:1。

[0060] 本发明还涉及根据本发明的组合产品,其中式(6)的化合物与半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的摩尔比为0.001-1:1,优选0.005-0.75:1,最优选0.01-0.5:1。

[0061] 本发明还涉及包含式(29)的化合物、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯和/or 缬沙坦以及在每种情况下式(29)的化合物、N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯和/or 缬沙坦的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0062] 本发明还涉及包含式(29)的化合物和半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠以及在每种情况下其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0063] 本发明还涉及包含式(29)的化合物和缬沙坦以及在每种情况下式(29)的化合物



和缬沙坦的盐、溶剂合物和盐的溶剂合物的组合产品。

[0064] 本发明还涉及其中式(29)的化合物与缬沙坦与N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的摩尔比为0.02-1:1:1的组合产品。

[0065] 本发明还涉及其中式(29)的化合物与半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的摩尔比为0.02-1:1的组合产品。

[0066] 本发明还涉及其中式(29)的化合物与N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的摩尔比为0.02-1:1的组合产品。

[0067] 本发明还涉及其中式(29)的化合物与缬沙坦的摩尔比为0.02-1:1的组合产品。

[0068] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品,其中式(29)的化合物每日一次给药且缬沙坦和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸乙酯或N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸每日两次给药。

[0069] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予2.5-20毫克式(29)的化合物、20-200毫克缬沙坦和20-200毫克N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯。

[0070] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予2.5-20毫克式(29)的化合物和20-400毫克N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯。

[0071] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予2.5-20毫克式(29)的化合物、20-400毫克缬沙坦或其酯。

[0072] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品,其中式(29)的化合物每日一次给药且半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠每日两次给药。

[0073] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品,其中给予2.5-20毫克式(29)的化合物和40-400毫克半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠。

[0074] 本发明还涉及根据本发明的组合产品,其中式(29)的化合物与缬沙坦与N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的摩尔比为0.001-1:1:3、0.001-1:3:1、0.001-1:1:2、0.001-1:2:1或0.001-1:1:1,优选0.005-0.75:1:3、0.005-0.75:3:1、0.005-0.75:1:2、0.005-0.75:2:1或0.005-0.75:1:1,最优选0.02-0.5:1:1。

[0075] 本发明还涉及根据本发明的组合产品,其中式(29)的化合物与半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的摩尔比为0.001-1:1,优选0.005-0.75:1,最优选0.01-0.5:1。

[0076] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防疾病的根据本发明的组合产品。

[0077] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防心血管疾病、肾病、肺病以及治疗 and/或预防纤维化疾病的方法的根据本发明的组合产品。

[0078] 本发明还涉及药剂,其包含至少一个根据本发明的组合产品与惰性、无毒且制药合适的赋形剂。

[0079] 本发明还涉及药剂,其包含至少一个根据本发明的组合产品与选自ACE抑制剂、肾素抑制剂、 $\beta$ 阻滞剂、乙酰水杨酸、利尿剂、钙拮抗剂、他汀类、洋地黄(地高辛)衍生物、钙增敏剂、硝酸酯和抗血栓剂的一种或多种附加活性成分。

[0080] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防心血管疾病、肾病、肺病以及用于治疗 and/或预防纤维化疾病的包含至少一个根据本发明的组合产品的药剂。

[0081] 本发明还涉及使用至少一个根据本发明的组合产品在人类和动物中治疗 and/或预防心血管疾病、肾病、肺病以及治疗 and/或预防纤维化疾病的方法。

[0082] 本发明还涉及药盒(Kit)形式的单独药物组合物的组合产品。这是包含两个或三个单独单元的药盒:sGC刺激剂和/或sGC活化剂的药物组合物、药物NEP抑制剂组合物和/或药物缬沙坦组合物。

[0083] 本发明还涉及包含两个单元的优选药盒形式:包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂的药物组合物和包含NEP抑制剂和/或缬沙坦的药物组合物。

[0084] 本发明还涉及包含两个单元的优选药盒形式:包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂的药物组合物和包含LCZ696的药物组合物。

[0085] 本发明还涉及包含两个单元的优选药盒形式:包含式(6)的化合物的药物组合物和包含LCZ696的药物组合物。

[0086] 本发明还涉及包含两个单元的优选药盒形式:包含式(29)的化合物的药物组合物和包含LCZ696的药物组合物。

[0087] 如果单独的组分必须以不同的剂型或不同的给药间隔给药,该药盒特别有利。

[0088] 本发明还涉及药盒,其包含:包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂的药物组合物和包含血管紧张素ATII拮抗剂和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的药物组合物。

[0089] 本发明还涉及药盒,其包含:包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂的药物组合物和包含缬沙坦和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的药物组合物。

[0090] 本发明还涉及药盒,其包含:包含sGC刺激剂和/或sGC活化剂的药物组合物和包含半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的药物组合物。

[0091] 本发明还涉及药盒,其包含:包含式(6)的化合物的药物组合物和包含缬沙坦和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的药物组合物。

[0092] 本发明还涉及药盒,其包含:包含式(6)的化合物的药物组合物和包含半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的药物组合物。

[0093] 本发明还涉及药盒,其包含:包含式(29)的化合物的药物组合物和包含缬沙坦和N-(3-羧基-1-氧代丙基)-(4S)-(对苯基苯基甲基)-4-氨基-2R-甲基丁酸或其酯的药物组合物。

[0094] 本发明还涉及药盒,其包含:包含式(29)的化合物的药物组合物和包含半(五水合)[3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨基甲酰基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊酰基{2''-(阴离子四唑-5-基)联苯-4'-基甲基}氨基)丁酸]三钠的药物组合物。

[0095] 因此,根据本发明的组合产品可用在治疗和/或预防心血管疾病,例如血压升高(高血压)、顽固性高血压、急性和慢性心功能不全、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)或射血分数减低性心功能不全(HFrEF)、冠心病、稳定和不稳定型心绞痛、外周血管和心血管病、心律失常、房性和室性心律失常以及传导受损,例如I-III度房室传导阻滞(AB阻滞I-III)、室上性快速心律失常、心房颤动、心房扑动、心室颤动、心室扑动、室性快速心律失常、尖端扭转型心动过速(Torsade de pointes-Tachycardia)、房性和室性早搏、房室结性早搏(AV-junctionale Extrasystolen)、病窦综合征、晕厥、房室结折返性心动过速、Wolff-Parkinson-White综合征、急性冠脉综合征(ACS)、自身免疫性心脏病(心包炎、心内膜炎、心瓣炎(Valvulitis)、主动脉炎、心肌病)、休克,如心源性休克、败血性休克和过敏性休克、动脉瘤、拳师犬心肌病(室性期前收缩(PVC))、治疗和/或预防血栓栓塞病和缺血,如心肌缺血、心肌梗死、中风、心肌肥厚、短暂性和缺血性发作、先兆子痫、炎性心血管疾病、冠状动脉和外周动脉痉挛、水肿形成,例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或由心功能不全造成的水肿、外周血液灌注疾病、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心肌机能不全、内皮功能障碍,预防再狭窄,例如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)、心脏移植和搭桥手术后,以及微血管和大血管损伤(血管炎)、提高的纤维蛋白原和低密度脂蛋白(LDL)水平以及提高的纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)浓度以及治疗和/或预防男性勃起功能障碍和女性性功能障碍的药剂中。

[0096] 在本发明中,术语“心功能不全”包括心功能不全的急性和慢性表现,以及更具体或相关的疾病类型,如急性失代偿性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、缺血性心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、特发性心肌病、先天性心脏缺损、与心脏瓣膜缺损相关的心功能不全、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、联合心脏瓣膜缺损、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心功能不全、酒精性心肌病、心脏贮积病(kardiale Speichererkrankungen)、舒张性心功能不全和收缩性心功能不全,和现有慢性心功能不全的急性恶化期(恶化的心力衰竭)。

[0097] 此外,根据本发明的组合产品也可用于治疗 and/或预防动脉硬化、脂质代谢受损、低脂蛋白血症、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂血症、高胆固醇血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、谷固醇血症、黄瘤病、丹吉尔病、肥胖症(脂肪过多)、肥胖(肥胖)和混合型高脂血症和代谢综合征。

[0098] 根据本发明的组合产品也可用于治疗 and/或预防原发性和继发性雷诺现象、微循环障碍、跛行、外周和自主神经病、糖尿病微血管病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病四肢溃疡、坏疽、CREST综合征、红斑狼疮(Erythematose)、甲癣、风湿病和用于促进伤口愈合。根据本发明的组合产品也适用于治疗肌营养不良症,如Becker-Kiener肌营养不良症(BMD)和

Duchenne肌营养不良症(DMD)。

[0099] 根据本发明的组合产品也适用于治疗和/或预防泌尿系统疾病,例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺增大(BPE)、膀胱出口梗阻(BOO)、下尿路综合征(LUTS,包括猫泌尿综合征(FUS))、泌尿生殖系统疾病,包括神经源性膀胱过度活动症(OAB)和(IC)、尿失禁(UI),例如混合性尿失禁、急迫性尿失禁、压力性尿失禁或充盈性尿失禁(MUI、UII、SUI、OUI)、骨盆痛、男性和女性泌尿生殖系统的器官的良性和恶性疾病。

[0100] 根据本发明的组合产品也适用于治疗和/或预防肾病,特别是急性和慢性肾功能不全和急性和慢性肾衰竭。在本发明中,术语“肾功能不全”包括肾功能不全的急性和慢性表现,以及基础的或相关的肾病,如肾灌注不足、透析中低血压、阻塞性尿路病、肾小球病、肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾小管间质性疾病、肾病,如原发性和先天性肾病、肾炎、免疫性肾病,如肾移植排斥、免疫复合物诱发的肾病、毒性物质诱发的肾病、造影剂诱发的肾病、糖尿病性和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压肾硬化和肾病综合征,它们在诊断上的特征可能例如在于异常降低的肌酐和/或水排泄、异常升高的尿素、氮、钾和/或肌酐的血浓度、肾酶,例如谷氨酰合成酶的活性改变、改变的尿渗透压或尿量、升高的微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾小球和小动脉病变、肾小管扩张、高磷血症和/或需要透析。本发明还包括根据本发明的组合产品用于治疗/或预防肾功能不全的后遗症,例如肺水肿、心功能不全、尿毒症、贫血症、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)以及骨和碳水化合物代谢紊乱的用途。

[0101] 此外,根据本发明的组合产品也适用于治疗和/或预防哮喘病、肺病如肺动脉高压(PAH)和其它形式的肺高压(PH),包括与左心疾病、HIV、镰状细胞贫血、血栓栓塞(CTEPH)、结节病、COPD或肺纤维化相关的肺高压、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如香烟烟雾诱发的肺气肿)和囊性纤维化(CF)。此外,根据本发明提到的组合产品可用作支气管扩张药。

[0102] 本发明中描述的组合产品也是用于治疗/或预防以NO/cGMP系统的紊乱为特征的中枢神经系统疾病的组合产品。它们特别适用于改善在认知障碍,例如特别与意外(Situationen)/疾病/综合征相关发生的认知障碍,如“轻度认知疾病”、年龄相关的学习和记忆障碍、年龄相关的记忆丧失、血管性痴呆、脑损伤、中风、中风后发生的痴呆(中风后痴呆)、创伤后脑损伤、一般性注意力集中障碍、具有学习和记忆问题的儿童的注意力集中障碍、阿尔茨海默氏症、路易体痴呆、存在额叶退化的痴呆症,包括皮克氏综合征、帕金森氏病、渐进性核性麻痹、存在皮质基底节变性的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、亨廷顿氏病、脱髓鞘、多发性硬化症、丘脑退化、克雅氏痴呆、HIV痴呆、与痴呆有关的精神分裂症或柯萨可夫精神病后的认知、专注力、学习力或记忆力。它们也适用于治疗和/或预防中枢神经系统疾病,如焦虑、紧张和抑郁状态、中枢神经相关的性功能障碍和睡眠障碍以及用于调节食物、兴奋剂(Genussmittel)和成瘾物质摄取的病理性障碍。

[0103] 此外,根据本发明的组合产品也适用于调节脑血液灌注并例如是脑血管性痴呆和偏头痛的有效控制剂。它们也适用于预防和控制脑梗死(脑卒中)的后遗症,如中风、脑缺血和颅脑外伤。根据本发明的组合产品也可用于控制疼痛状态和耳鸣。

[0104] 此外,根据本发明的组合产品具有抗炎作用并因此可用作治疗和/或预防败血症

(SIRS)、多器官功能衰竭(MODS、MOF)、炎性肾病、慢性肠炎(IBD、克罗恩病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、类风湿病、炎性皮肤病和炎性眼病的抗炎剂。

[0105] 此外,根据本发明的组合产品也可用于治疗 and 预防自身免疫病。

[0106] 根据本发明的组合产品也适用于治疗和/或预防内脏器官,例如肺、心、肾、皮肤、骨髓,特别是肝的纤维化疾病,以及皮肤纤维化和眼部纤维化疾病。在本发明中,术语“纤维化疾病”特别包括下列术语:肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、肾病、肾小球肾炎、肾间质纤维化、由糖尿病造成的纤维化损伤、骨髓纤维化和类似的纤维化疾病、全身性硬化症、硬皮病、指趾(digital)溃疡、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕(也在术后)、痣、糖尿病视网膜膜病变、增殖性玻璃体视网膜膜病变和结缔组织病(例如结节病)。

[0107] 根据本发明的组合产品也适用于控制术后瘢痕形成,例如由于青光眼手术。

[0108] 根据本发明的组合产品也可以在化妆品中用于老化和角质化皮肤。

[0109] 此外,根据本发明的组合产品适用于治疗和/或预防肝炎、肿瘤、骨质疏松、骨形成障碍、青光眼和胃轻瘫。

[0110] 根据本发明的组合产品可以独自使用或如果需要,与其它活性成分联合使用。本发明还提供包含至少一种根据本发明的组合产品和一种或多种附加活性成分的药剂,尤其是用于治疗 and 预防上述疾病。合适的联合活性成分例如和优选包括:

- 降血压活性成分,例如和优选选自血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、钙拮抗剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂;

- 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;

- 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、5和/或9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;

- 抗血栓剂,例如和优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂和促溶纤维(profibrinolytisch)物质;

- 改变脂肪代谢的活性成分,例如和优选选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂,优选实例是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- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 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。

[0111] 抗血栓形成剂优选被理解是指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或促溶纤维物质的化合物。

[0112] 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联合给药。

[0113] 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、达比加群、美拉加群、比伐卢定或克赛联合给药。

[0114] 在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联合给药。

[0115] 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、DU-176b、阿哌沙班、奥米沙班、Fidexaban、雷扎沙班、磺达肝癸钠、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联合给药。

[0116] 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)肝素衍生物联合给药。

[0117] 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,例如和优选香豆素联合给药。

[0118] 降血压剂优选被理解为是指选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂的化合物。

[0119] 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联合给药。

[0120] 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 $\alpha$ -1-受体阻滞剂,例如和优选哌唑嗪联合给药。

[0121] 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 $\beta$ -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联合给药。

[0122] 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管紧张素AII拮抗剂,例如和优选氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或Embursatan联合给药。

[0123] 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、培哌普利或群多普利联合给药。

[0124] 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联合给药。

[0125] 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或SPP-800联合给药。

[0126] 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盐皮质激素受体拮抗剂,例如和优选安体舒通或依普利酮联合给药。

[0127] 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袢利尿剂,例如速尿、托拉塞米、布美他尼和吡咯他尼,与保钾利尿剂,例如阿米洛利和氨苯蝶啶,与醛固酮拮抗剂,例如安体舒通、坎利酸钾和依普利酮以及噻嗪类利尿剂,例如氢氯噻嗪、氯噻酮、希帕胺和呋达帕胺联合给药。

[0128] 脂肪代谢调节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- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 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。

[0129] 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,例如和优选达塞曲匹、BAY 60-5521、安塞曲匹或CETP-疫苗(CETi-1)联合给药。

[0130] 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)联合给药。

[0131] 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、瑞舒伐他汀或匹伐他汀联合给药。

[0132] 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联合给药。

[0133] 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、甲亚油酰胺、帕替麦布、Eflucimibe或SMP-797联合给药。

[0134] 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Implitapide、BMS-201038、R-103757或JTT-130联合给药。

[0135] 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- $\gamma$ 激动剂,例如和优选吡格列酮或罗格列酮联合给药。

[0136] 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- $\delta$ 激动剂,例如和优选GW 501516或BAY 68-5042联合给药。

[0137] 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、替奎安或帕马昔联合给药。

[0138] 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联合给药。

[0139] 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联合给药。

[0140] 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联合给药。

[0141] 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)或烟酸联合给药。

[0142] 在根据本发明的组合产品中,所述组分可以全身和/或局部作用。为此,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。

[0143] 根据本发明的组合产品可以以适合这些给药途径的给药形式给药。

[0144] 适合口服给药的给药形式是根据现有技术工作并快速和/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/或溶解形式的作为该组合产品的成分的化合物的那些,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如带有控制根据本发明的组合产品所基于的化合物的释放的抗胃液或延迟溶出或不可溶包衣)、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、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0145] 优选给药形式包括片剂形式(未包衣或包衣片剂,例如带有控制根据本发明的组合产品所基于的化合物的释放的抗胃液或延迟溶出或不可溶包衣)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片,特别优选的给药形式是片剂形式(未包衣或包衣片剂,例如带有控制

根据本发明的组合产品所基于的组分的释放的抗胃液或延迟溶出或不可溶包衣)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片。

[0146] 肠道外给药可以避开再吸收步骤实现(例如通过静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内)或包括再吸收(例如通过肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。适合肠道外给药的给药形式尤其包括溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射和输液制剂。

[0147] 对于其它给药途径,合适的实例是可吸入剂型(包括粉末吸入器、喷雾器)、滴鼻剂、鼻用溶液剂或喷雾剂、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。

[0148] 优选的是口服或肠道外给药,口服给药更优选。特别优选借助片剂形式口服给药。

[0149] 在根据本发明的组合产品中,组分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、无毒且制药合适的赋形剂混合实现。这些赋形剂尤其包括载体物质(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。

[0150] 在根据本发明的组合产品中,这些组分可以在合并的单位剂型中、在两个分开的单位剂型中或在三个分开的单位剂型中一起或相继或分开给药。该单位剂型也可以是固定组合。

[0151] 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意顺序相继给药。

[0152] 在一个实施方案中,这些组分可以存在于所谓的延释制剂中,其中根据本发明的组分的释放在不同时间发生。例如,可以提到带有延释溶出包衣的片剂,其各自含有根据本发明的组合产品的一种或多种组分。

[0153] 在本发明的一个实施方案中,在口服给药的情况下,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约1.25-20 mg、1.25-5 mg每日一次(od)、大约5-10 mg每日一次或10至20 mg每日一次。

[0154] 在本发明的一个实施方案中,缬沙坦的剂量为大约20-110 mg每日两次(bid)、20-50 mg每日两次或50-110 mg每日两次。

[0155] 在本发明的一个实施方案中,NEP抑制剂的剂量为大约20-100 mg每日两次、大约20-50 mg每日两次或50至100 mg每日两次。

[0156] 在本发明的一个实施方案中,LCZ696的剂量为大约40-400 mg、50-200 mg每日两次、50-100 mg每日两次或100-200 mg每日两次。

[0157] 在本发明的一个实施方案中,缬沙坦以合适的单位剂型,例如胶囊或片剂的形式提供,并含有可给药于患者的治疗有效量,例如20至320毫克缬沙坦。该活性成分可以每天三次给药,从例如20 mg或40 mg缬沙坦的日剂量开始,经过每日80 mg并进一步提高到每日160 mg至每日320 mg。优选地,缬沙坦分别以80 mg或160 mg的剂量每日一次或每日两次给药于心衰患者。可以例如在早、中或晚给予相应的剂量。在心衰的情况下,优选的是每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)给药。

[0158] 在本发明的一个实施方案中,NEP抑制剂以含有例如20 mg至800 mg,优选50 mg至



700 mg,更优选100 mg至600 mg,再更优选100 mg至300 mg的单位剂型,例如片剂或胶囊给药,其每日给药一次。

[0159] 上述剂量在本发明中可以配制为固定剂量组合,其中优选单位剂型可以是片剂或胶囊。

[0160] 在本发明的一个优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-20 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约25 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约25 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-20 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约50 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-20 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约100 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约100 mg每日两次。

[0161] 在本发明的一个优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约25 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约25 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约50 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约100 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约100 mg每日两次。

[0162] 在本发明的一个优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约25 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约25 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约50 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约100 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约100 mg每日两次。

[0163] 在本发明的一个优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约10-20 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约25 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约25 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约10-20 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约50 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约10-20 mg每日一次,缬沙坦的剂量为大约100 mg每日两次且NEP抑制剂的剂量为大约100 mg每日两次。

[0164] 在本发明的另一优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-20 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约100 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约200 mg每日两次。

[0165] 在本发明的另一优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约10-20 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约10-20 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约100 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约10-20 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约200 mg每日两次。

[0166] 在本发明的另一优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5

mg每日一次且LCZ696的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约100 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约2.5-5 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约200 mg每日两次。

[0167] 在本发明的另一优选实施方案中,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约50 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约100 mg每日两次,也优选地,sGC刺激剂和/或sGC活化剂的剂量为大约5-10 mg每日一次且LCZ696的剂量为大约200 mg每日两次。

[0168] 然而,任选地可能必须偏离所提到的量,尤其取决于体重、给药途径、个体对活性成分的响应、制剂性质和给药时间或时间间隔。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。在给予更大量的情况下,可能最好将它们在一天内分成几个单剂。

#### [0169] 实验部分

下列实施例例示本发明。本发明不限于这些实施例。

[0170] 除非另行指明,下列试验和实施例中的百分比数据为重量百分比;份数为重量份。溶剂比、稀释比和液体/液体溶液的浓度数据各自基于体积。

#### [0171] 生理效力的评估

可以在下列检测系统中证实根据本发明的组合产品用于治疗心血管疾病的适用性:

清醒大鼠的血压和心率的无线电遥测

来自Data Sciences International DSI, USA公司的市售遥测系统用于对清醒大鼠(品种 Wistar Unilever/WU或自发性高血压大鼠/SHR)的下述测量。该系统由3个主要部件构成:(1) 可植入的发射器(PhysioTel<sup>®</sup> 遥测发射器)、(2) 接收器(PhysioTel<sup>®</sup> 接收器),其经多路转换器(DSI Data Exchange Matrix)与(3) 数据采集计算机连接。该遥测设备能够连续记录清醒动物在它们的常见生活空间中的血压、心率和身体活动。

[0172] 对体重>200克的成年雌性大鼠进行研究。在发射器植入后,将实验动物单独饲养在III型Makrolon<sup>®</sup> 笼子中。它们可随意获得标准饲料和水。通过改变室内照明,设置实验室中的日夜节律。

#### [0173] 发射器植入:

在初次实验使用前的至少14天,在无菌条件下在实验动物中手术植入所用遥测发射器(例如PA-C40、HD-S10,DSI)。

[0174] 为了植入,用异氟烷(IsoFlo<sup>®</sup>, Abbott,开始5%,维持2%)将禁食动物麻醉并在其腹部的大面积上刮毛和消毒。在沿白线打开腹腔后,在分叉点上方沿颅骨方向将该系统的充满液体的测量导管插入降主动脉中并用组织粘合剂(Vetbond<sup>™</sup>, 3M)固定。将发射器外壳在腹膜内固定到腹壁肌肉上并逐层闭合伤口。手术后施加抗生素(Ursocyclin<sup>®</sup> 10%,60 mg/kg皮下,0.06 ml/100 g体重,Serumwerk Bernburg AG,德国)以防止感染并施加止痛药(Rimadyl<sup>®</sup>, 4 mg/kg皮下,Pfizer,德国)。

#### [0175] 物质和溶液:

除非另行指定,待研究的物质在每种情况下经口给予一组动物(N = 6)。根据2毫升/千

克体重的给药体积,将受试物质溶解在合适的溶剂混合物中。溶剂处理的动物组用作对照。

[0176] 实验程序:

为24个动物配置该遥测装置。

[0177] 生活在该系统中的带有仪器的大鼠分别配有自己的接收天线(RPC-1接收器, DSI)。植入的发射器可借助安装的磁开关从外激活并在实验的预试期间切换至发射。可通过数据采集系统(用于Windows的Dataquest™ A.R.T., DSI或Ponemah, DSI)在线采集发射的信号并相应地加工。

[0178] 在标准程序中,测量下列参数10秒时间:(1) 收缩血压(SBP)、(2) 舒张血压(DBP)、(3) 平均动脉压(MAP)、(4) 心率(HR)和(5) 活动力(ACT)。在给药后经24小时测量这些参数。

[0179] 在计算机控制下以5分钟为间隔重复采集测量值。在图表中用当前测得的气压(Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1, DSI)校正作为绝对值获得的源数据。

[0180] 评估:

在实验结束后,采集的各数据用分析软件(Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis或Ponemah, DSI)分类。假定物质给药前2小时的时间点为空白值。

[0181] 通过平均值的测定(30分钟平均值),在可预设的时间内平滑数据。

[0182] 文献:

K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl和B. Lemmer, Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling, *Cardiovasc. Res.* 47 (2): 203-405, 2000。

[0183] 在用L-NAME治疗的Ren-2转基因大鼠中的长期研究

通过测定在大鼠中的高肾素、低NO血压模型中对血液动力学和激素参数的长期效应,证实给予sGC调节剂、脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素AII拮抗剂及其双重和三重组合产品后的心血管效应。

[0184] 雄性转基因Ren-2大鼠(TGR(mRen2) 27)在现场培育并饲养在受控光和温度条件下。从10至20周龄起,将动物随机分成不同组。对照组接受安慰剂,试验组接受sGC调节剂、脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素AII拮抗剂及其双重和三重组合产品4-10周。安慰剂组和治疗组的大鼠也通过饮用水接受30-100 mg/l L-NAME。受试物质作为在卡必醇/克列莫佛/水(10/20/70=v/v/v)的混合物中的混悬剂或作为纤基乙酸钠(Tylose)混悬剂口服给药。在37℃的恒温下在笼中的清醒动物中使用“tail-cuff”方法每周测量收缩压和心率。在第0天、在实验过程中和在实验结束时在代谢笼中收集尿液并测定蛋白尿、尿电解质排泄。在研究结束时,在麻醉下测量左心室压和心脏收缩能力。最后,通过断头处死动物并取血样。通过生物化学方式测定血浆和尿液参数,例如ANP(RIA Kit RK 005-24, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., USA)、cGMP(RIA Kit RE29075, IBL International GmbH, 德国)、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)。提取器官,例如肾、心、肺等并收集基因表达谱和组织病理学数据。

[0185] 高血压性心功能不全-犬模型

在由血管紧张素AII拮抗剂诱发的急性高血压造成的“轻度”收缩性心功能不全的犬模

型中评估给予sGC调节剂(sGC刺激剂或sGC活化剂)、脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素AII拮抗剂及其双重和三重组合产品后的心血管效应。通过在180 bpm下的右心室“快速起搏”10天,引发左心室功能紊乱的实验动物模型。已经详细描述了这一模型的实验实施。[Redfield等人, Circulation 1993;87:2016-2022]。

[0186] 高血压“renal wrap”犬

在高血压“renal wrap”犬模型中测试sGC调节剂(sGC刺激剂或sGC活化剂)、脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素AII拮抗剂及其双重和三重组合产品对血压和心率的作用。在该模型中,一个肾用丝包裹,而对第二个肾实施主肾动脉阻塞 [Page等人, Science 1939;89:2307-2308;Goldblatt等人, Proc Natl Acad Sci 1976;73:1722-1724]。在该手术后大约4周,犬发生稳定高血压。

[0187] 结果:

与式(6)的化合物和来自脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的双重组合产品的单独给药相比较,式(6)的化合物与脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的三重组合产品的结果显示在图1和2中。

[0188] 式(6)的化合物在0.1 mg/kg的口服剂量下没有表现出血液动力学效应(血压、心率);在0.3 mg/kg下观察到大约-10%的平均动脉血压降低以及心率瞬时提高。作为双重组合产品口服给药的对比物质在研究的剂量下表现出大约-20%的平均动脉血压降低以及相关的反射性心动过速。与单独的该双重组合产品相比,将0.1 mg/kg式(6)的化合物添加到该双重组合产品中导致在相同的平均动脉血压降低下心率的反射性提高减少。

[0189] 0.3 mg/kg剂量的式(6)的化合物与脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的组合产品对血压降低表现出额外作用。令人惊讶地,在该三重组合产品的试验中观察到对心率的非附加效应(没有附加补偿效应或反射性心动过速)。在双重和三重组合产品中,使用30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦。

[0190] 与式(29)的化合物和来自脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的双重组合产品单独给药相比较,式(29)的化合物与脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的三重组合产品的结果显示在图3、4和5中。

[0191] 式(29)的化合物在3 mg/kg和10 mg/kg的口服剂量下表现出大约-10%或15%的平均动脉血压降低以及相关反射性心动过速。式(29)的化合物在1 mg/kg的口服剂量下表现出反射性心动过速。作为双重组合产品口服给药的对比物质在研究的剂量下表现出大约-15%的平均动脉血压降低。式(29)的化合物与脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素AII拮抗剂的三种组合产品表现出血压降低效应。在双重和三重组合产品中,使用30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦。

[0192] 附图描述:

图1: B-x) 作为%偏差的平均动脉血压和心率 vs 物质给药后的时间[h];式(6)的化合物,0.3 mg/kg口服;双重组合产品: 30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服,三重组合产品: 式(6)的化合物0.3 mg/kg、30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服。

[0193] 图2: B-x) 作为%偏差的平均动脉血压和心率 vs 物质给药后的时间[h];式(6)的化合物,0.1 mg/kg口服;双重组合产品: 30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服,三重组合产品: 式(6)的化合物0.1 mg/kg、30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服。

[0194] 图3: B-x) 作为%偏差的平均动脉血压和心率 vs 物质给药后的时间[h];式(29)的化合物,10 mg/kg口服;双重组合产品: 30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服,三重组合产品: 式(29)的化合物10 mg/kg、30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服。

[0195] 图4: B-x) 作为%偏差的平均动脉血压和心率 vs 物质给药后的时间[h];式(29)的化合物,3 mg/kg口服;双重组合产品: 30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服,三重组合产品: 式(29)的化合物3 mg/kg、30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服。

[0196] 图5: B-x) 作为%偏差的平均动脉血压和心率 vs 物质给药后的时间[h];式(29)的化合物,1 mg/kg口服;双重组合产品: 30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服,三重组合产品: 式(29)的化合物1 mg/kg、30 mg/kg沙库比曲和10 mg/kg缬沙坦口服。

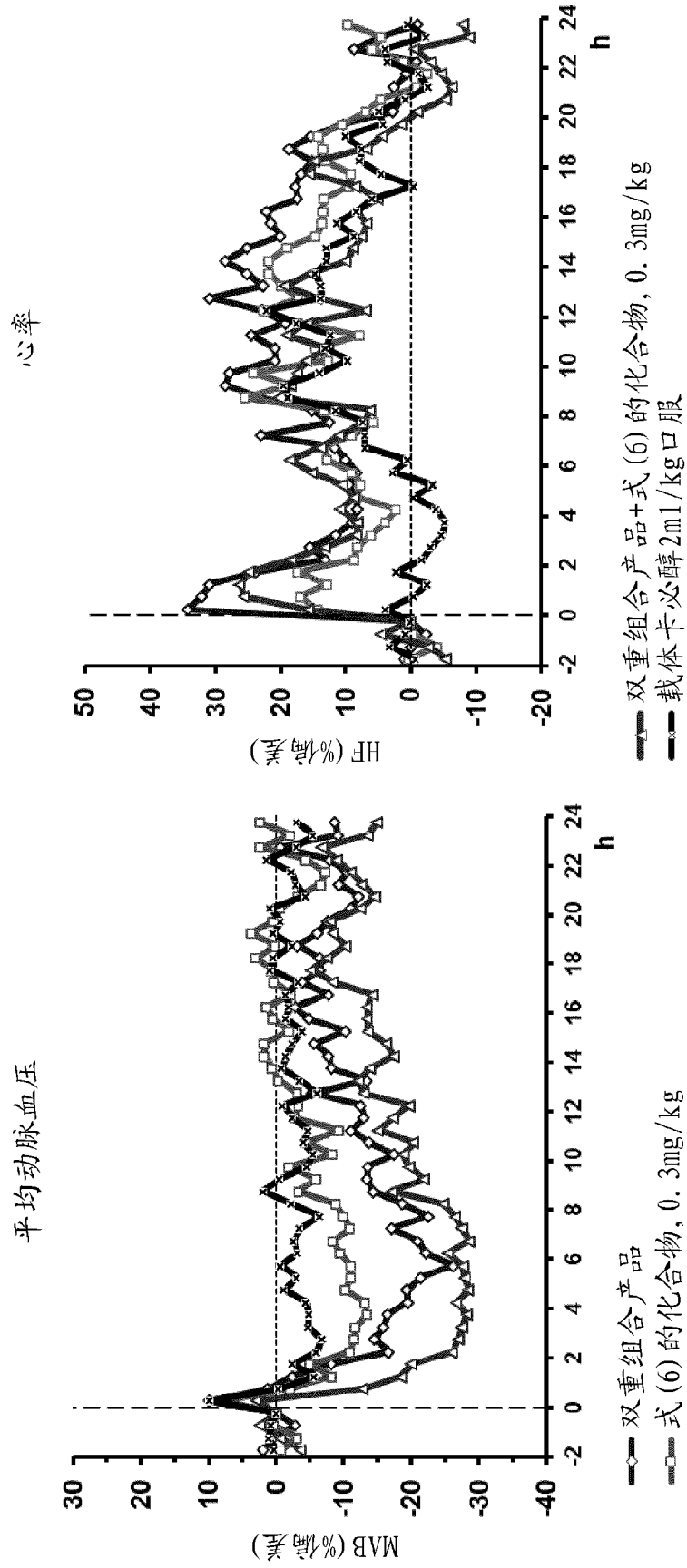


图 1

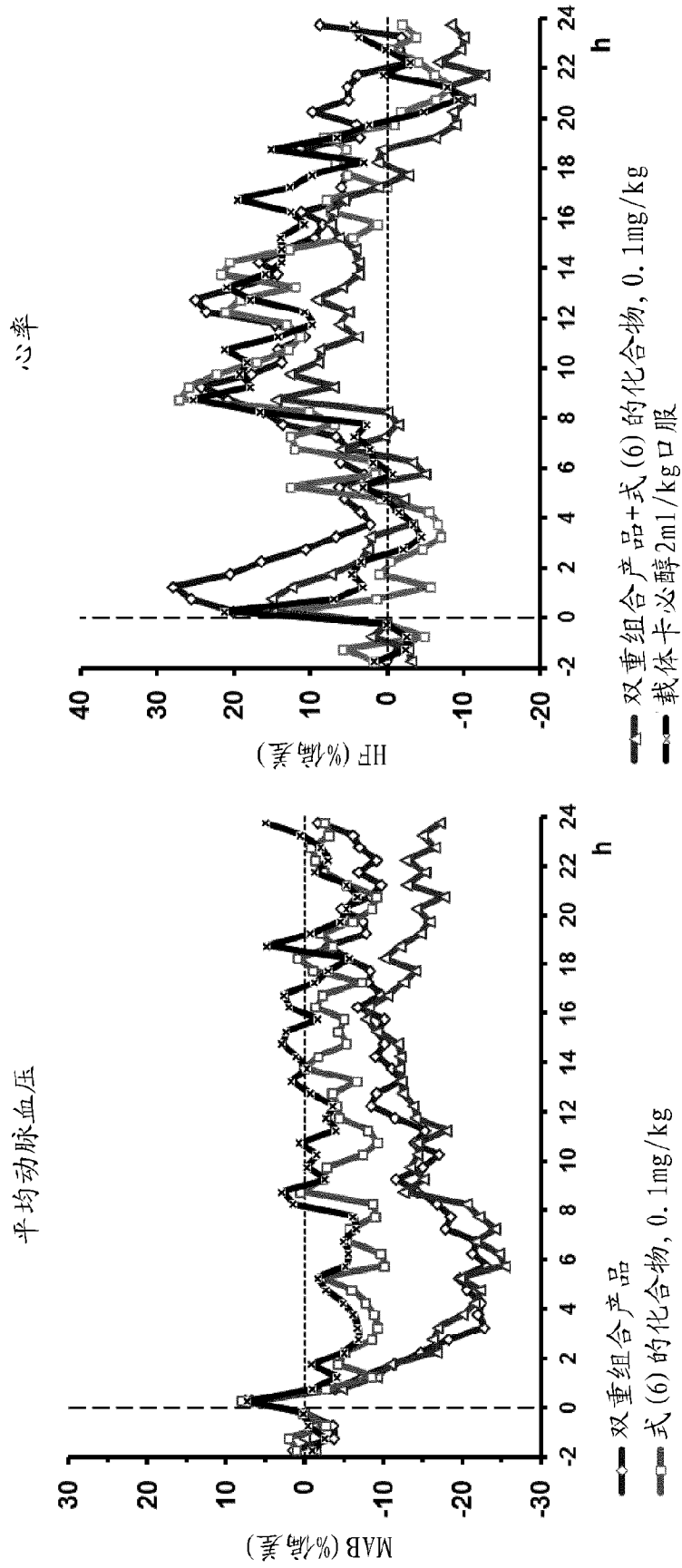


图 2

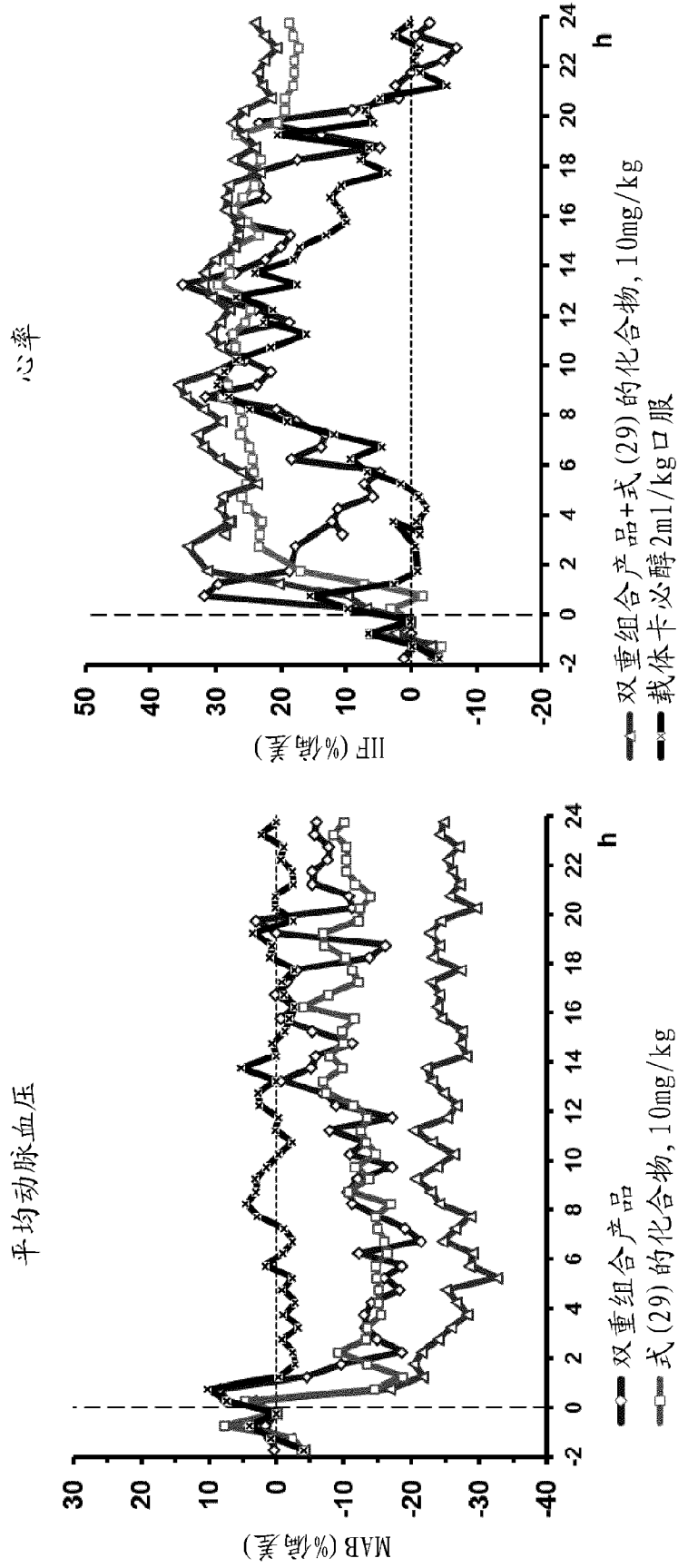


图 3



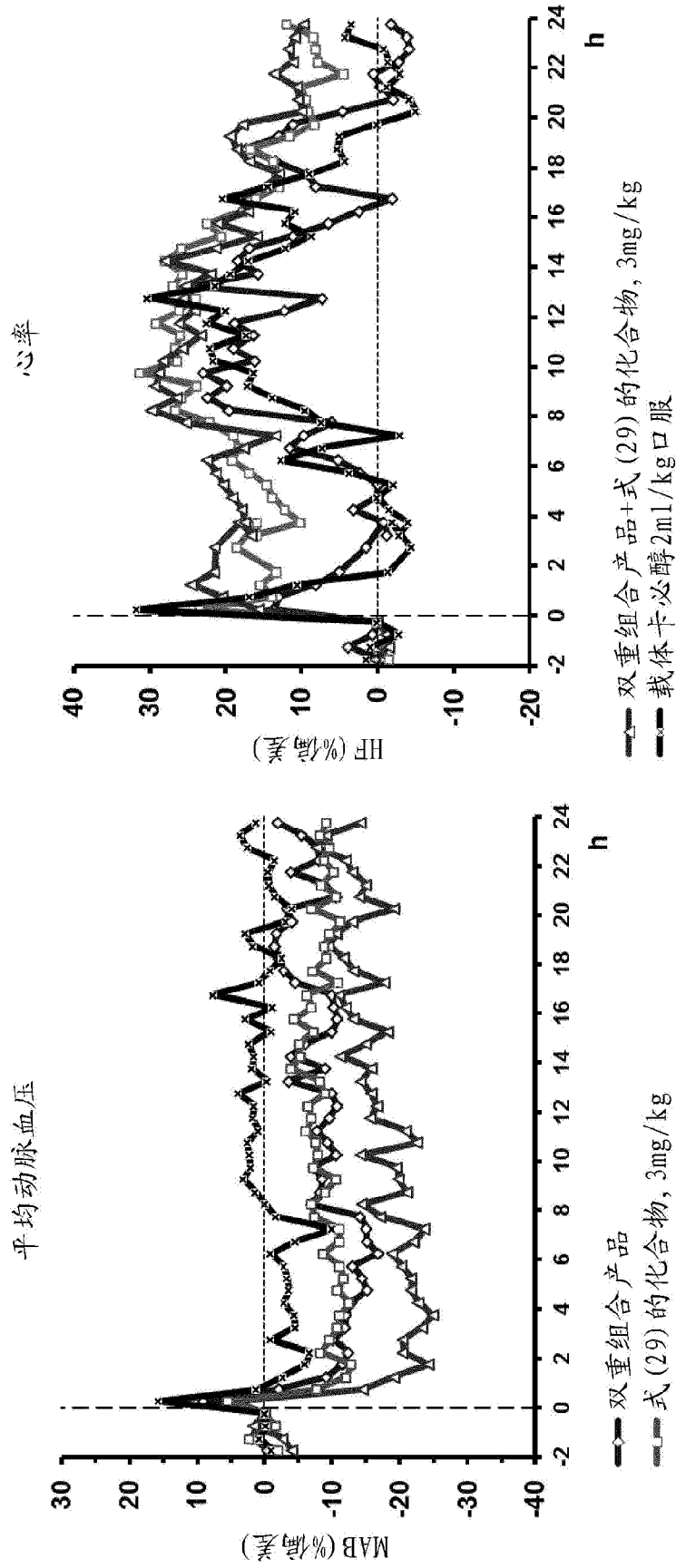


图 4

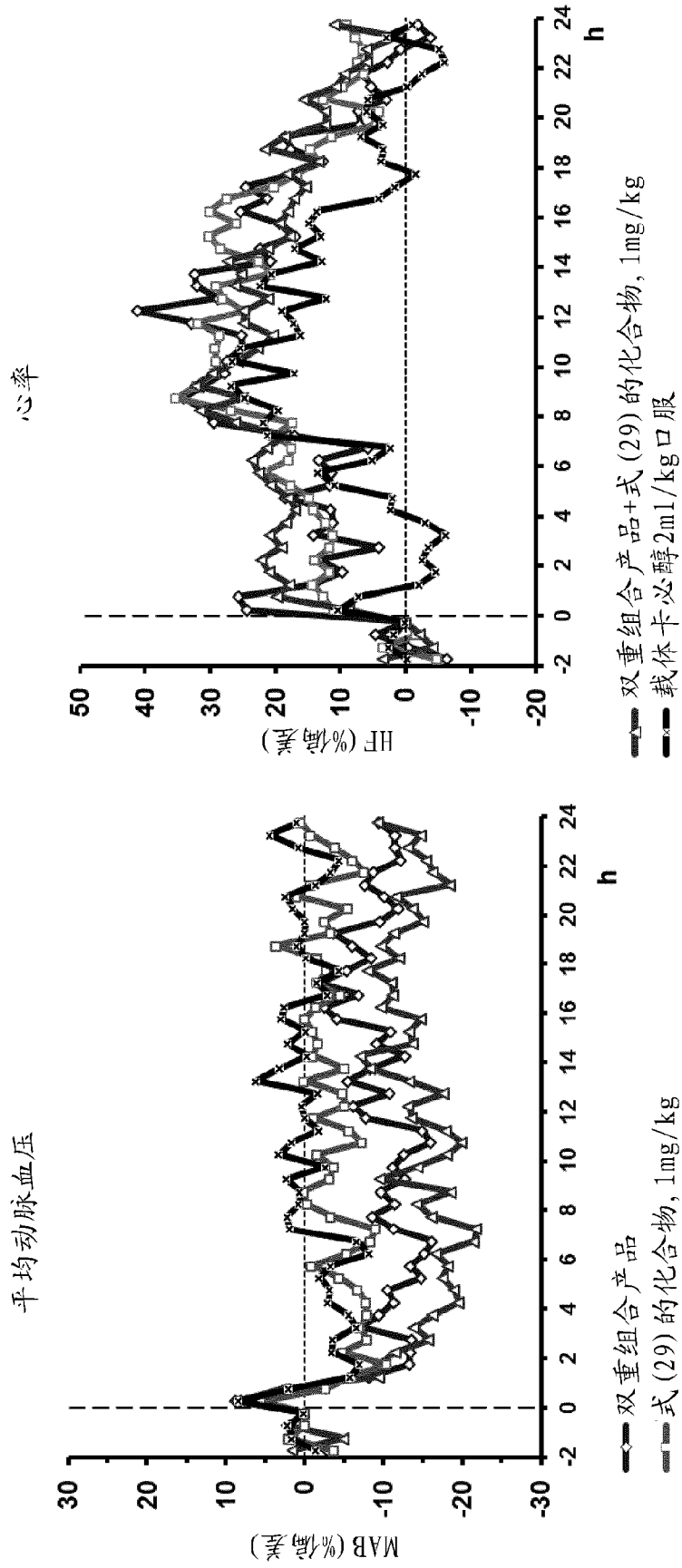


图 5