

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780020976.3

[51] Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

[43] 公开日 2009年6月17日

[11] 公开号 CN 101460197A

[22] 申请日 2007.4.4

[21] 申请号 200780020976.3

[30] 优先权

[32] 2006.4.6 [33] US [31] 60/789,831

[86] 国际申请 PCT/US2007/065912 2007.4.4

[87] 国际公布 WO2007/115287 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.5

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·M·克桑德 S·S·舍蒂

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张 朔

权利要求书 5 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

有机化合物的组合

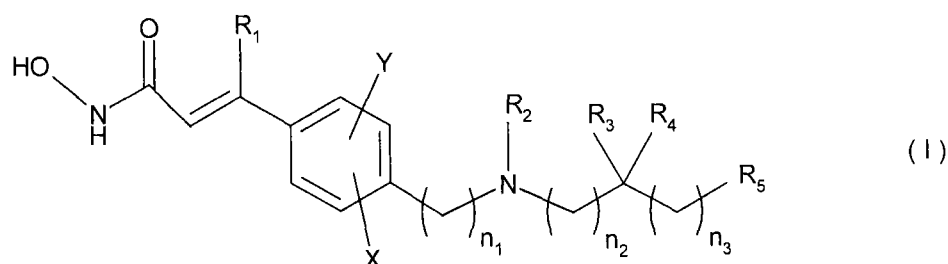
[57] 摘要

本发明涉及有机化合物的组合、药物组合物和包含所述有机化合物的组合的成套药盒以及治疗或预防某些病症或疾病的方法。

## 1. 组合, 包含:

- (i) 血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐, 和  
 (ii) 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或其可药用盐。

2. 根据权利要求1的组合, 其中: (i) 血管紧张素受体阻断剂(ARB)选自坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458和ZD8731; 和(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂选自MGCD-0103、MS27275、泰克地那林和式(I)化合物或其可药用盐:



其中

$R_1$ 是H、卤代基或直链 $C_1$ - $C_6$ 烷基(尤其是甲基、乙基或正丙基, 所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下对烷基取代基所述的取代基取代);

$R_2$ 选自H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基(优选 $C_1$ - $C_6$ 烷基, 例如甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ )、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基烷基、环烷基烷基(如环丙基甲基)、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$ 、氨基酰基、 $\text{HON-C}(\text{O})\text{-CH}=\text{C}(\text{R}_1)\text{-芳基-烷基-和}-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$ ;

$R_3$ 和 $R_4$ 相同或不同并且独立地是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、酰基或酰基氨基, 或者 $R_3$ 和 $R_4$ 与它们结合的碳一起表示 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 或 $\text{C}=\text{NR}_8$ , 或者 $R_2$ 与其结合的氮一起以及 $R_3$ 与其结合的碳一起可以形成 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环;

$R_5$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、酰基、芳基、

杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、芳香族多环、非芳香族多环、混合的芳基和非芳基多环、多杂芳基、非芳香族多杂环以及混合的芳基和非芳基多杂环;

$n$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ 和 $n_3$ 相同或不同并且独立地选自0-6, 当 $n_1$ 是1-6时, 碳原子各自可以任选和独立地被 $R_3$ 和/或 $R_4$ 取代;

$X$ 和 $Y$ 相同或不同并且独立地选自H、卤代基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基如 $CH_3$ 和 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $C(O)R_1$ 、 $OR_9$ 、 $SR_9$ 、 $CN$ 和 $NR_{10}R_{11}$ ;

$R_6$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、环烷基烷基(如环丙基甲基)、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基、2-苯基乙烯基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、 $OR_{12}$ 和 $NR_{13}R_{14}$ ;

$R_7$ 选自 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $S(O)R_{16}$ 、 $SO_2R_{17}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$ ;

$R_8$ 选自H、 $OR_{15}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基);

$R_9$ 选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基如 $CH_3$ 和 $CF_3$ 、 $C(O)$ -烷基如 $C(O)CH_3$ 和 $C(O)CF_3$ ;

$R_{10}$ 和 $R_{11}$ 相同或不同并且独立地选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和 $-C(O)$ -烷基;

$R_{12}$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基烷基、芳基、混合的芳基和非芳基多环、杂芳基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基);

$R_{13}$ 和 $R_{14}$ 相同或不同并且独立地选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、氨基酰基; 或者 $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 与它们结合的氮一起是 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环;

$R_{15}$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$ ;

$R_{16}$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$ ;

$R_{17}$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$ ;

$m$ 是选自0-6的整数; 并且

Z选自O、NR<sub>13</sub>、S和S(O)。

3. 根据权利要求1或2的组合, 其中: (i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)是缬沙坦, 和(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂是N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。

4. 根据上述权利要求任一项的组合, 其中含有约20至约640mg量的缬沙坦。

5. 根据上述权利要求任一项的组合, 其中含有约40至约320mg量的缬沙坦。

6. 根据上述权利要求任一项的组合, 还包含(iii)利尿剂或其可药用盐。

7. 根据权利要求6的组合, 其中(iii)利尿剂是氢氯噻嗪。

8. 根据权利要求6或7的组合, 其中含有约5mg至约200mg量的氢氯噻嗪。

9. 根据权利要求6至8任一项的组合, 其中含有约5mg至约25mg量的氢氯噻嗪。

10. 成套药盒, 以组分(i)至(iii)的两种或三种单独单位的形式包含上述权利要求任一项的组合。

11. 治疗和/或预防心血管紊乱的方法, 该方法包括将治疗有效量的根据权利要求1至10任一项的组合施用于需要该治疗的哺乳动物。

12. 根据权利要求11的方法, 其中心血管紊乱选自: 高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、病理性心脏肥大、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、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(无论是不稳定型还是稳定型)、肾功能不全(糖尿病性和非糖尿病性)、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺高压、肾衰竭病症如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿以及肾血管性高血压、糖尿病性视网膜病, 管理其它血管紊乱如偏头痛、外周血管疾病、雷诺病、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼、中风、右心室肥大、例如与肺高压有关的右心室肥大、

心纤维变性、与血压有关的脑血管疾病、终末器官损伤、包括对肾、血管和神经系统的损伤如肾病、血管病和神经病以及冠状血管疾病。

13. 根据权利要求11或12的方法，其中心血管紊乱选自心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭和病理性心脏肥大。

14. 市售包装，以组分(i)至(iii)的两种或三种单独单位的形式包含：

- (i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)的药物组合物，
- (ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂的药物组合物，和
- (iii)任选的利尿剂的药物组合物，

以及其同时、分别或依次使用来治疗或预防选自如下的病症或疾病的说明书：高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、病理性心脏肥大、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、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(无论是不稳定型还是稳定型)、肾功能不全(糖尿病性和非糖尿病性)、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺高压、肾衰竭病症如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿以及肾血管性高血压、糖尿病性视网膜病，管理其它血管紊乱如偏头痛、外周血管疾病、雷诺病、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼、中风、右心室肥大、例如与肺高压有关的右心室肥大、心纤维变性、与血压有关的脑血管疾病、终末器官损伤、包括对肾、血管和神经系统的损伤如肾病、血管病和神经病以及冠状血管疾病、增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风。

15. 根据权利要求14的市售包装，其中：(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)是缬沙坦；(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂是N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺；和(iii)任选的利尿剂是氢氯噻嗪。

16. 根据权利要求14或15的市售包装，其中血管紧张素受体阻断剂(ARB) (i)和利尿剂(iii)以Co-DIOVAN®的形式存在或者其中血管紧张素受体阻断剂(ARB) (i)以DIOVAN®的形式存在。

17. 根据权利要求1至10任一项的组合或根据权利要求11的成套药盒在制备用于治疗 and/或预防心血管紊乱的药物中的用途。

18. 根据权利要求17的用途，其中心血管紊乱选自：高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、病理性心脏肥大、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、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(无论是不稳定型还是稳定型)、肾功能不全(糖尿病性和非糖尿病性)、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺高压、肾衰竭病症如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿以及肾血管性高血压、糖尿病性视网膜病，管理其它血管紊乱如偏头痛、外周血管疾病、雷诺病、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼、中风、右心室肥大、例如与肺高压有关的右心室肥大、心纤维变性、与血压有关的脑血管疾病、终末器官损伤、包括对肾、血管和神经系统的损伤如肾病、血管病和神经病以及冠状血管疾病。

19. 根据权利要求17或18的方法，其中心血管紊乱选自心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭和病理性心脏肥大。

## 有机化合物的组合

本发明涉及可用于治疗和/或预防心血管紊乱、包括病理性心脏肥大和心力衰竭的有机化合物的组合。

可逆的组蛋白乙酰化是通过改变转录因子对DNA的接近而起作用的基因表达的主要调节剂。在正常细胞中，组蛋白脱乙酰酶(HDAC)和组蛋白乙酰转移酶一起控制组蛋白的乙酰化水平以维持平衡。HDAC的抑制可引起高乙酰化组蛋白的积累，从而产生多种细胞响应。

已经研究了HDAC的抑制剂对癌细胞的治疗作用。例如，已经报道了丁酸及其衍生物、包括苯丁酸钠在体外在人结肠癌、白血病和视网膜母细胞瘤细胞系中可引起细胞凋亡。但是，丁酸及其衍生物不是有用的药理学物质，因为它们在体内容易被迅速代谢并且具有非常短的体内半衰期。其抗癌活性已经被广泛研究的其它HDAC抑制剂是曲古抑菌素A和曲坡欣(trapoxin)。曲古抑菌素A是抗真菌药和抗生素并且是哺乳动物HDAC的可逆抑制剂。曲坡欣是环状四肽，它是哺乳动物HDAC的不可逆抑制剂。虽然已经研究了曲古抑菌素和曲坡欣的抗癌活性，但是这些化合物在体内的不稳定性使它们较不合作为抗癌药。

还已经研究了HDAC的抑制剂对病理性心脏肥大和心力衰竭的治疗作用。过度表达Hop (一种由心肌细胞表达的同源域蛋白)的转基因小鼠出现了严重的心脏肥大、心纤维变性和早产儿死亡。用曲古抑菌素A (一种HDAC抑制剂)对这些动物进行治疗可阻止心脏肥大(Kook等人, 2003)。此外，曲古抑菌素A还可减弱由输注异丙肾上腺素引起的肥大。

另一方面，血管紧张素(Ang) II是左心室(LV)重塑和心纤维变性的关键参与者。其作用被认为至少部分地受促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、转化生长因子(TGF)  $\beta$ 1和Smad途径所介导。近期，已经进行了巨大的努力来识别拮抗AT<sub>1</sub>-受体的物质。这类活性成分通常称为血管紧张素II拮抗剂或血管紧张素II阻断剂(ARB)。由于AT<sub>1</sub>-受体活性的抑制，这类拮抗剂除其

它适应症之外还可以例如用作抗高血压药或用于治疗充血性心力衰竭。因此，血管紧张素II阻断剂可理解为是与AT<sub>1</sub>-受体亚型结合但不引起受体激活的那些活性物质。另外的评价已经表明血管紧张素II阻断剂还可以用于更广泛得多的范围的治疗适应症。

心力衰竭(HF)的治疗可以分成4部分：(1)除去直接原因，(2)纠正潜在原因，(3)阻止心脏功能恶化，和(4)控制充血性HF状态。

通常，已经用多种药物、包括 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、钙通道拮抗剂、强心苷、利尿剂、硝酸酯、磷酸二酯酶抑制剂、哌唑嗪和多种血管扩张剂对HF进行了治疗。

但是，所有这些药物都具有不希望的副作用。例如，使用 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂可导致外周组织水肿。长期使用 $\beta$ -肾上腺素能物质可导致渐进性地出现对药物的脱敏。强心苷可在CNS以及胃肠和呼吸系统中产生毒副作用。此外，它们还可产生促心律失常的作用。用利尿剂进行治疗可以导致多种不良作用，例如低钠血、低钾血和高氯血代谢性碱中毒。

长期使用钙通道拮抗剂如维拉帕米、地尔硫革和硝苯地平可使它们无效。此外，还已经表明钙通道拮抗剂可增加这样治疗的患者的死亡率，因为这类化合物增加了耗氧量，这进一步加重了受损的心脏。

因此，不断需要有新的无毒的用于治疗HF、改善左心室功能而不增加心肌需氧量的化合物。还优选药物不直接刺激心脏收缩性或产生副作用、例如血压和/或心率的改变，因为它们与患有HF的患者的死亡率增加有关。

虽然目前研究中的治疗剂显示出是有希望的，但是多种因素可以使它们目前较不适合作为心血管紊乱、特别是心力衰竭的治疗选择。心血管紊乱的性质是多因素的，在某些情况下已经组合了具有不同作用机制的治疗剂。但是，仅考虑具有不同作用方式的药物的任意组合不一定产生具有有益作用的药物组合。因此，迫切需要识别用于治疗心血管紊乱的具有较少有害副作用的更有效的治疗、特别是组合治疗。

因此，强烈需要另外开发适于治疗和/或预防病理性心脏肥大和改善或逆转导致心力衰竭和死亡的生化过程的组合和药物组合物。

因此，本发明还涉及包含如下成分的组合：

- (i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐, 和
- (ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或其可药用盐。

以下所列的是用于描述本发明的某些方面的本文所用的多个另外术语的一些定义。但是, 本文所用的定义是本领域通常已知的那些、例如高血压、心力衰竭和动脉粥样硬化, 如同它们在说明书通篇中使用了那样应用于术语, 它们在具体的实例中另有限制除外。

术语“预防”指预防性施用于健康患者以阻止发展本文提到的病症。此外, 术语“预防”还表示预防性施用于处于所治疗病症前驱阶段(pre-stage)的患者。

如本文所用的术语“延缓……发作”指施用于处于所治疗病症前驱阶段的患者, 其中患者被诊断出患有相应病症的前形式(pre-form)。

术语“治疗”理解为为了对抗疾病、病症或紊乱的目的而管理和护理患者。

术语“治疗有效量”指将引起研究者或临床医师所追寻的组织、系统或动物(包括人)的预期生物学或医学响应的药物或治疗剂的量。

如本文所用的术语“协同”表示用本发明的方法、组合和药物组合物所获得的作用大于由单独的方法和单独地包含本发明的活性成分的组合物所产生的作用的总和。

术语“温血动物或患者”在本文中可互用, 包括但不限于人、狗、猫、马、猪、牛、猴、兔、(小)鼠和实验动物。优选的哺乳动物是人。

术语“可药用盐”指在医药工业中常用的无毒的盐, 它们可以按照本领域众所周知的方法来制备。

术语“2型糖尿病”、包括伴有高血压的2型糖尿病指其中胰腺由于胰β-细胞功能损伤而不能分泌足够胰岛素和/或其中对产生的胰岛素不敏感(抗胰岛素性)的疾病。通常, 空腹血糖在126mg/dL以下, 而前驱糖尿病例如是以以下情况之一为特征的病症: 空腹葡萄糖受损(110-125mg/dL)和葡萄糖耐量降低(空腹葡萄糖水平在126mg/dL以下且餐后葡萄糖水平在140mg/dL和199mg/dL之间)。2型糖尿病可以伴有或不伴有高血压。糖尿病经常例如在非洲裔美国人、拉丁美洲/西班牙裔美国人、本地美国人、本地

美国人、亚洲裔美国人和太平洋岛居民中发生。抗胰岛素性的标志物包括HbA1C、HOMA IR、测定胶原碎片、尿中TGF- $\beta$ 、PAI-1和前肾素。

术语“高血压”指其中当血液在体内循环时血管内的血压高于正常值的病症。当收缩压持续超过150mmHg或舒张压持续超过90mmHg时，对身体造成了损伤。例如，过高的收缩压可以使任意地方的血管破裂，并且当其发生在脑内时，可导致中风。高血压还可以使血管变厚和变窄，这最终可导致动脉粥样硬化。

术语“严重高血压”指以收缩压 $\geq 180$ mmHg和舒张压 $\geq 110$ mmHg为特征的高血压。

术语“肺高压”(PH)指其中肺动脉内压力超过正常水平( $\leq 25/10$ ) (尤其是原发性和继发性PH)的肺血管紊乱，例如因为向肺供血的小血管收缩或变紧。根据WHO，PH可以分成5类：肺动脉高压(PAH)，在没有已知原因的情况下发生的PH称为原发性肺高压，而继发性PH由例如选自气肿、支气管炎、胶原血管病如硬皮病、Crest综合征或全身性红斑狼疮(SLE)的病症所引起；与呼吸系统紊乱有关的PH；由于慢性血栓性或栓塞性疾病引起的PH；由于直接影响肺血管的紊乱引起的PH；和肺静脉高压(PVH)。

术语“恶性高血压”通常定义为具有称为视神经乳头水肿的眼后视神经肿胀的非常高的血压(基-瓦(Keith-Wagner) IV级高血压性视网膜病)。这还包括儿童期恶性HTN。

术语“单纯收缩期高血压”指以收缩压 $\geq 140$ mmHg和舒张压 $< 90$ mmHg为特征的高血压。

术语“家族性血脂异常性高血压”以混合性血脂异常紊乱为特征。生物标志包括氧化LDL、HDL、谷胱甘肽和高半胱氨酸Lp(a)。

术语“肾血管性高血压”(肾动脉狭窄)指其中肾动脉显著变窄导致由肾发出的信号引起的血压升高的病症。生物标志包括肾素、PRA和前肾素。

术语具有或不具有高血压的“内皮功能障碍”指其中由于缺乏内皮衍生的血管扩张剂而使血管的正常扩张受损的病症。生物标志包括CRP、IL6、ET1、BIG-ET1、VCAM和ICAM。存活的MI后生物标志包括BNP和原胶原因子。

术语“舒张期功能障碍”指心脏肌肉(心肌)异常的机械性质,其包括异常的左心室(LV)舒张期膨胀性、充盈受损和舒张缓慢或延缓,不管射血分数是正常的还是降低的以及患者是无症状的还是症状的。无症状的舒张期功能障碍用于指具有正常的射血分数和异常的LV充盈回波多普勒模式(例如在患有高血压性心脏病的患者中常见)的无症状患者。因此,具有高血压性左心室肥大和显示射血分数正常和左心室充盈异常的超声心动图的无症状患者可以称为患有舒张期功能障碍。如果该患者将显示出用力耐受不良和呼吸困难的症状,尤其是如果有静脉充血和肺水肿的迹象,则使用术语舒张期心力衰竭是更适当的。该术语学相当于在无症状的和有症状的患有LV收缩期功能障碍的患者中使用的术语学,它使得使用包括所有LV功能障碍患者(无论他们是否有症状)的病理生理性、诊断性和治疗性框架变得容易(William H. Gaasch和Michael R. Zile, *Annu. Rev. Med.* 55: 373-94, 2004; Gerard P. Aurigemma, William H. Gaasch, *N. Engl. J. Med.* 351:1097-105, 2004)。

术语“心纤维变性”定义为由于胶原和其它细胞外基质蛋白的产生增加或降解减少而引起这些蛋白质的异常高度累积。生物标志包括BNP、原胶原因子、LVH、AGE RAGE和CAGE。

术语“外周血管疾病”(PVD)指外周血管损伤或功能障碍。有两类外周血管疾病:指外周动脉有病变的外周动脉疾病(PAD)和可以通过踝臂指数来测定的外周静脉紊乱。PAD是由于斑块逐渐累积而渐进性使动脉变硬和变窄的病症,其指影响心脏外身体的血管如动脉、静脉和毛细血管的病症。这还称为外周静脉紊乱。

术语“动脉粥样硬化”(atherosclerosis)来自希腊语athero(表示粥或糊)和sclerosis(坚硬)。它是其中脂肪物质、胆固醇、细胞废物、钙和其它物质的沉积物在动脉的内层内累积的过程的名称。该累积称为斑块。它通常影响大动脉和中等动脉。一些动脉硬化经常发生在人越来越老时。斑块可以长得足够大而显著减少通过动脉的血流量。但是大部分损伤发生在它们变脆和破裂时。破裂的斑块可引起血块形成,血块可阻塞血流或折断并移动到身体的其它部分。如果任一种情况发生并阻塞给心脏供血的血管,则它

引起心脏病发作。如果它阻塞了给脑供血的血管，则它引起中风。并且如果臂或腿的血液供应减少，则它可以引起步行困难并且最终引起坏疽。

术语“冠状动脉疾病”(CAD)也指由于斑块逐渐累积而渐进性使动脉变硬和变窄的病症，其指影响心脏内的血管如动脉的病症。CAD是在为心肌供应富氧血液的3条小动脉中发生的特殊形式的动脉粥样硬化。生物标志包括CPK和肌钙蛋白。

术语“脑血管疾病”包含中风病症、例如栓塞性和血栓性中风、大血管血栓形成和小血管疾病以及出血性中风。

术语“栓塞性中风”指以例如在心脏中形成血块和当血块移动穿过脑内血流时为特征的病症。这可以导致小血管阻塞并引起中风。

术语“血栓性中风”指其中由于为脑供血的一条或多条动脉被阻塞而使血流受损的病症。该过程通常导致引起血栓性中风的血栓形成。生物标志包括PAI 1、TPA和血小板功能。

术语“代谢综合征”(综合征X)指以以下标准中的三条或更多条为特征的综合病症:

- 1.腹部肥胖: 男性腰围> 102cm, 女性腰围> 88cm;
- 2.高甘油三酯血:> 150mg/dL (1.695mmol/L);
- 3.低HDL胆固醇: 男性< 40mg/dL (1.036mmol/L), 女性< 50mg/dL (1.295mmol/L);
- 4.高血压:> 130/85mmHg; 和
- 5.高空腹葡萄糖:> 110mg/dL (> 6.1mmol/L)。

代谢综合征还可以以以下标准中的三条或更多条为特征: 甘油三酯> 150mg/dL, 收缩期血压(BP)≥ 130mmHg或舒张期BP≥ 85mmHg, 或者在抗高血压治疗中, 高密度脂蛋白胆固醇< 40mg/dL, 空腹血糖(FBS) > 110mg/dL和体重指数(BMI) > 28.8k/m<sup>2</sup>。

代谢综合征还可以以糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹葡萄糖受损或抗胰岛素性加上以下异常中的两种或更多种为特征:

- 1.高血压: ≥ 160/90mmHg;
- 2.高脂血: 甘油三酯浓度≥ 150mg/dL (1.695mmol/L), 和/或男性HDL

胆固醇 $< 35\text{mg/dL}$  ( $0.9\text{mmol/L}$ ), 女性HDL胆固醇 $< 39\text{mg/dL}$  ( $1.0\text{mmol/L}$ );

3.向心性肥胖: 男性腰臀比 $> 0.90$ , 女性腰臀比 $> 0.85$ , 和/或BMI  $> 30\text{kg/m}^2$ ; 和

4.微白蛋白尿: 尿白蛋白分泌率 $\geq 20\mu\text{g/min}$ 或白蛋白与肌酐比值 $\geq 20\text{mg/g}$ 。生物标志包括蛋白尿、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和脂联素(adiponectin)。

生物标志包括LDL、HDL和所有内皮功能障碍标志。

术语“心房纤维性颤动”(AF)指一类不规则或快速心脏搏动, 它可以使血液在心脏中聚集并可能形成血块, 血块可以移动到脑并可以引起中风。

术语“肾衰竭”如慢性肾衰竭例如以蛋白尿和/或血浆肌酸酐浓度轻微升高( $106\text{-}177\text{mmol/L}$ , 相当于 $1.2\text{-}2.0\text{mg/dL}$ )为特征。

术语“肾小球肾炎”指可以与肾病综合征、高血压以及肾功能降低、局灶性、节段性肾小球肾炎、微小病变肾病、狼疮性肾炎、链球菌感染后GN和IgA肾病有关的病症。

术语“肾病综合征”指包括大量的蛋白尿、水肿和中枢神经系统(CNS)异常在内的一组病症。生物标志包括尿蛋白排泄。

术语“斑块稳定”表示通过阻止纤维帽变薄/破裂、平滑肌细胞损失和炎症细胞聚集而使斑块较不危险。

术语“肾纤维变性”指胶原和其它细胞外基质蛋白的异常累积, 导致肾功能丧失。生物标志包括尿中的胶原碎片和TGF- $\beta$ 。

术语“终末期肾脏病”(ESRD)指肾功能丧失到需要透析或换肾的程度。生物标志包括肾小球滤过率和肌酸酐清除率。

术语“多囊性肾病”(PKD)指以肾中有许多囊肿生长为特征的遗传病。PKD囊肿可以缓慢地减少大量肾体积, 从而降低肾功能和导致肾衰竭。PKD可以分为两种主要的遗传形式的PKD, 它们是常染色体显性PKD和常染色体隐性PKD, 而非遗传的PKD可以称为获得性肾囊肿病。生物标志包括通过非侵袭性成像检查的肾囊肿减少。

充血性心力衰竭(CHF)或心力衰竭(HF)是用于描述其中心脏不能充分地将血泵到整个身体中和/或不能阻止血液“回”到肺中的任意病症的术语。这些病症可引起诸如呼吸急促(呼吸困难)、疲劳、虚弱以及腿和有时为腹

部肿胀(水肿)的症状。

充血性心力衰竭无论其病因学如何以心脏左和/或右室的心肌组织虚弱以及由此引起的泵血和使血循环到全身和/或肺系统困难为特征。心肌组织虚弱通常伴有循环和神经元介质的改变,这些改变可导致不能将足够的血液和氧传递到外周组织和器官。所引起的一些改变包括较高的肺压和全身压力、较低的心输出量、较高的血管阻力以及外周和肺水肿。充血性心力衰竭可以进一步表达为活动时、安静时呼吸急促或阵发性夜间呼吸困难。如果不进行治疗,充血性心力衰竭可以导致死亡。

心力衰竭可以描述为收缩期或舒张期、高输出量或低输出量、急性或慢性、右侧或左侧和前向性或后向性心力衰竭。这些描述词通常可用于临床情况,特别是早期可用于患者的病程,但是近来可用于慢性HF的病程,它们之间的区别通常变得不清楚。

收缩期与舒张期衰竭:这两种形式的HF之间的区别涉及主要的异常是否是心室不能正常收缩和排出足够的血液(收缩期衰竭)或者不能正常松弛和/或充盈(舒张期衰竭)。

高输出量与低输出量心力衰竭:可用于将HF患者分成具有低心输出量的那些(即低输出量HF)和具有高输出量的那些(即高输出量HF)。

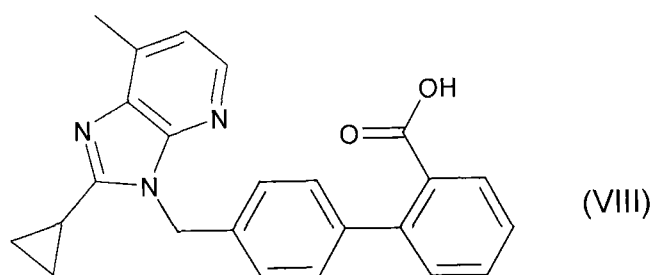
急性与慢性心力衰竭:急性HF的原型是以前完全健康的患者突然出现大的心肌梗塞或心脏瓣膜破裂。慢性HF通常在患有缓慢发展或进行的扩张型心肌病或多瓣膜心脏病的患者中观察到。急性HF通常主要在收缩期,心输出量突然减少通常导致不具有外周性水肿的全身性低血压。相比而言,在慢性HF中,动脉压通常维持得很好直到病程非常晚的时期,但是通常有水肿累积。

右侧与左侧心力衰竭:HF的许多临床表现由在一个或两个心室后有过多液体累积所引起。该液体通常局限于最初受影响的心室(后)的上游。

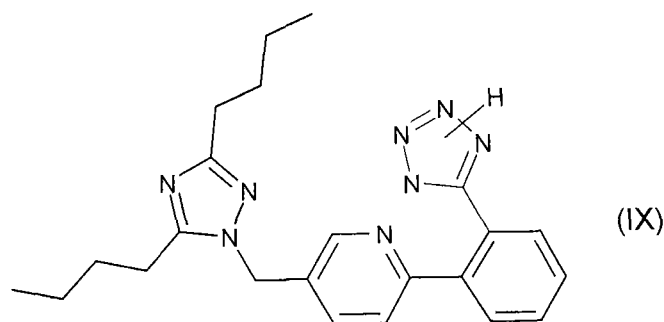
后向性与前向性心力衰竭:已经围绕由HF引起的临床表现的机制的问题争论了许多年。后向性与前向性HF之间的严格区别(如右侧与左侧HF之间的严格区别那样)是人为的,因为两种机制在大部分HF患者中显示以不同的程度起作用。

术语血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或其可药用盐的“组合”表示组分可以作为药物组合物或作为同一单位剂型的一部分来一起施用。组合还包括各自单独地但是作为同一治疗方案的一部分来施用血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或其可药用盐。组分如果单独施用的话不必基本在相同的时间施用, 虽然如果需要如此的话它们可以这样施用。因此, 组合例如还指作为单独的剂量或剂量形式但是在相同时间施用血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或其可药用盐。组合还包括在不同时间和以任意顺序进行单独施用。

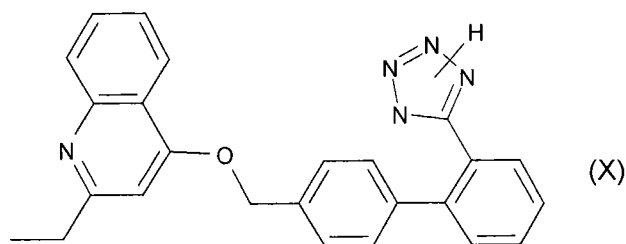
可以用于本发明的组合的适宜的血管紧张素II受体阻断剂包括具有不同结构特征的AT<sub>1</sub>-受体拮抗剂, 优选具有非肽结构的那些。例如, 可以提到的是选自如下的化合物或其各自的可药用盐: 缬沙坦(EP 443983)、氯沙坦(EP 253310)、坎地沙坦(EP 459136)、依普罗沙坦(EP 403159)、厄贝沙坦(EP 454511)、奥美沙坦(EP 503785)、他索沙坦(EP 539086)、替米沙坦(EP 522314)、沙普立沙坦、具有下式的名称E-4177的化合物:



具有下式的名称SC-52458的化合物:

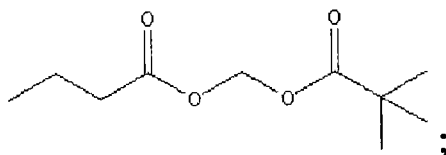


和具有下式的名称ZD-8731的化合物:

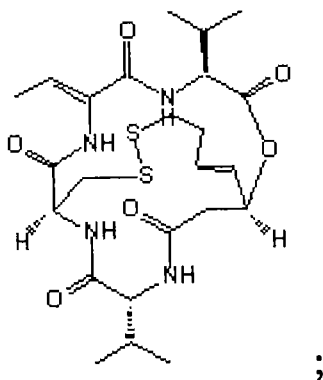


优选的AT<sub>1</sub>-受体拮抗剂是已经上市的那些物质，最优选缬沙坦或其可药用盐。

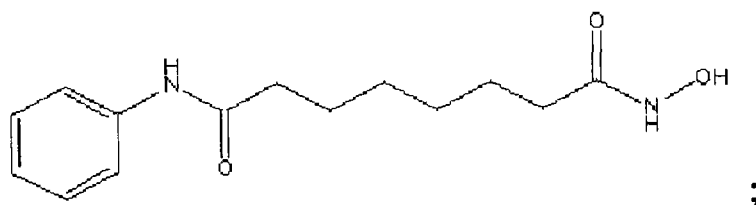
可以用于本发明的组合的适宜的组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂包括已经或正在在肿瘤学中开发的那些HDAC抑制剂。例如，可以提到的是选自如下的化合物：如在EP-A-00302349中公开的具有如下结构的AN-9 [丁酸新戊酰氧基甲基酯, Pivanex®]：



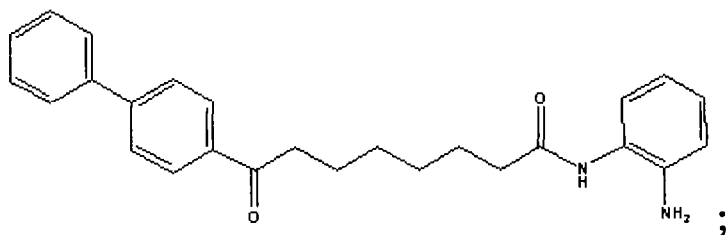
如在EP-A-00352646中公开的具有如下结构的FK-228：



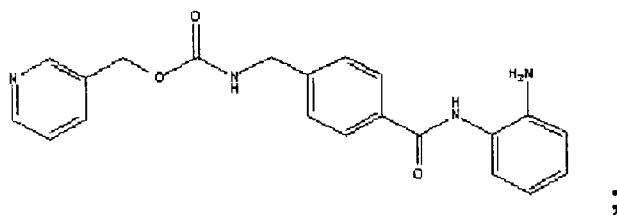
如在WO2000118171中公开的具有如下结构的辛二酰苯胺异羟肟酸 (“SAHA”)：



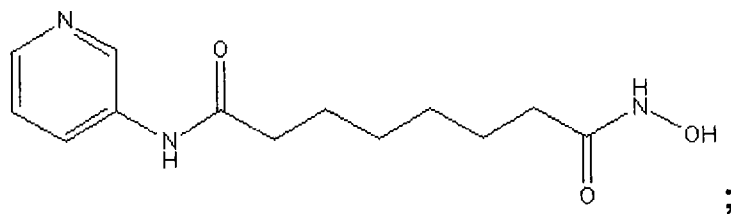
如在US-A-06541661中公开的具有如下结构的MGCD-0103：



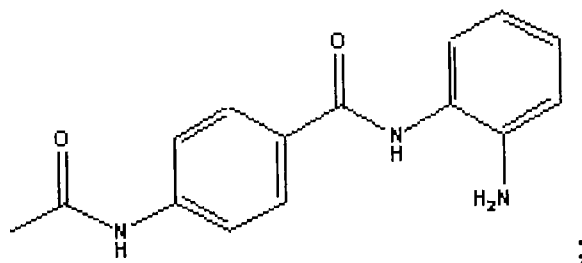
具有如下结构的MS 27275:



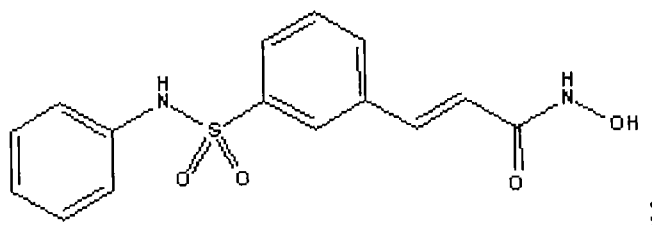
具有如下结构的pyroxamide (吡罗酰胺):



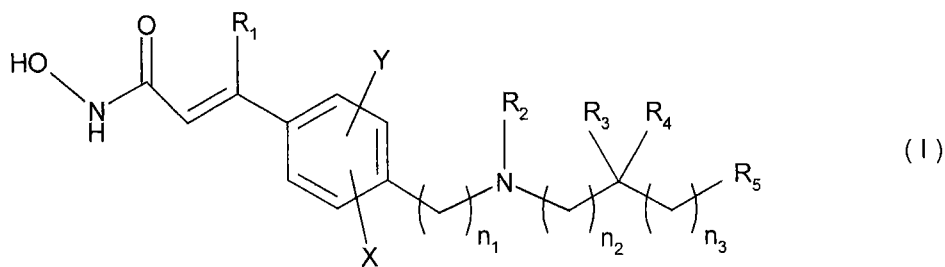
如在DE03613571、WO2000018393或WO2000134131中公开的具有如下结构的泰克地那林(tacedinaline):



和如在WO2000230879和US06888027中公开的具有如下结构的PXD-101:



或如在WO200222577中公开的式(I)化合物或其可药用盐:



其中

$R_1$ 是H、卤代基或直链 $C_1$ - $C_6$ 烷基(尤其是甲基、乙基或正丙基,所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下对烷基取代基所述的取代基取代);

$R_2$ 选自H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基(优选 $C_1$ - $C_6$ 烷基,例如甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ )、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基烷基、环烷基烷基(如环丙基甲基)、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$ 、氨基酰基、 $\text{HON-C}(\text{O})\text{-CH}=\text{C}(\text{R}_1)$ -芳基-烷基-和 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$ ;

$R_3$ 和 $R_4$ 相同或不同并且独立地是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、酰基或酰基氨基,或者 $R_3$ 和 $R_4$ 与它们结合的碳一起表示 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 或 $\text{C}=\text{NR}_8$ ,或者 $R_2$ 与其结合的氮一起以及 $R_3$ 与其结合的碳一起可以形成 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环;

$R_5$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、酰基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、芳香族多环、非芳香族多环、混合的芳基和非芳基多环、多杂芳基、非芳香族多杂环以及混合的芳基和非芳基多杂环;

$n$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ 和 $n_3$ 相同或不同并且独立地选自0-6,当 $n_1$ 是1-6时,碳原子各自可以任选和独立地被 $R_3$ 和/或 $R_4$ 取代;

X和Y相同或不同并且独立地选自H、卤代基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基如 $\text{CH}_3$ 和 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ 、 $\text{OR}_9$ 、 $\text{SR}_9$ 、 $\text{CN}$ 和 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ;

$R_6$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、环烷基烷基(如环丙基甲基)、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基、2-苯基乙烯基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、 $\text{OR}_{12}$ 和 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ;

$R_7$ 选自 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $S(O)R_{16}$ 、 $SO_2R_{17}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$ ;

$R_8$ 选自H、 $OR_{15}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基);

$R_9$ 选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基如 $CH_3$ 和 $CF_3$ 、 $C(O)$ -烷基如 $C(O)CH_3$ 和 $C(O)CF_3$ ;

$R_{10}$ 和 $R_{11}$ 相同或不同并且独立地选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和 $-C(O)$ -烷基;

$R_{12}$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基烷基、芳基、混合的芳基和非芳基多环、杂芳基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基);

$R_{13}$ 和 $R_{14}$ 相同或不同并且独立地选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、氨基酰基;或者 $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 与它们结合的氮一起是 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环;

$R_{15}$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$ ;

$R_{16}$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$ ;

$R_{17}$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$ ;

$m$ 是选自0-6的整数; 并且

$Z$ 选自O、 $NR_{13}$ 、S和 $S(O)$ 。

未取代的适当时表示没有取代基或者取代基只有氢。

卤代基取代基选自氟、氯、溴和碘, 优选氟或氯。

烷基取代基包括直链和支链 $C_1$ - $C_6$ 烷基, 另有说明除外。适宜的直链和支链 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代基的实例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。除非另有说明, 烷基取代基包括未取代的烷基和被一个或多个适宜的取代基取代的烷基, 所述的取代基包括不饱和(即有一条或多条C-C双键或三键)、酰基、环烷基、卤代基、氧基烷基、烷基氨基、氨基烷基、酰基氨基和 $OR_{15}$ 如烷氧基。烷基的优选的取代基包括卤代基、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。

环烷基取代基包括C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,另有说明除外。除非另有说明,环烷基取代基既包括未取代的环烷基,又包括被一个或多个适宜的取代基取代的环烷基,所述的取代基包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、羟基、氨基烷基、氧基烷基、烷基氨基和OR<sub>15</sub>如烷氧基。环烷基的优选的取代基包括卤代基、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。

烷基和环烷基取代基的以上讨论还应用于其它取代基的烷基部分,所述的其它取代基例如但不限于烷氧基、烷基胺、烷基酮、芳基烷基、杂芳基烷基、烷基磺酰基和烷基酯取代基等。

杂环烷基取代基包括含有1至3个选自氮、硫、氧的杂原子的3至9元脂肪族环,例如4至7元脂肪族环。适宜的杂环烷基取代基的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基或吗啉代基、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷和1,4-氧杂硫杂环庚烷。除非另有说明,环是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适宜的取代基取代,所述的取代基包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、卤代基、氨基、烷基氨基和OR<sub>15</sub>如烷氧基。除非另有说明,氮杂原子是未取代的或者被H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、酰基、氨基酰基、烷基磺酰基和芳基磺酰基取代。

环烷基烷基取代基包括式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>-环烷基的化合物,其中n5是1-6的数。适宜的烷基环烷基取代基包括环戊基甲基-、环戊基乙基、环己基甲基等。这类取代基是未取代的或者在烷基部分或环烷基部分中被适宜的取代基取代,所述的取代基包括以上对烷基和环烷基所列的那些。

芳基取代基包括未取代的苯基和被一个或多个适宜的取代基取代的苯基,所述的取代基包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、环烷基烷基(如环丙基甲基)、O(CO)烷基、氧基烷基、卤代基、硝基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基酮、腈、羧基烷基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、芳基磺酰基和OR<sub>15</sub>如烷氧基。优选的取代基包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、环烷基(如环丙基甲基)、烷氧基、氧基烷基、卤代基、硝基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基酮、腈、羧基烷基、烷基

磺酰基、芳基磺酰基和氨基磺酰基。适宜的芳基的实例包括C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基苯基、三氟甲基苯基、甲氧基苯基、羟基乙基苯基、二甲基氨基苯基、氨基丙基苯基、乙氧甲酰基苯基、甲磺酰基苯基和甲苯基磺酰基苯基。

芳香族多环包括萘基和被一个或多个适宜的取代基取代的萘基，所述的取代基包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、烷基环烷基(如环丙基甲基)、氧基烷基、卤代基、硝基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基酮、腈、羧基烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基和OR<sub>15</sub>如烷氧基。

杂芳基取代基包括具有含有一个或多个杂原子、例如1至4个杂原子的5至7元芳香族环的化合物，所述的杂原子选自N、O和S。典型的杂芳基取代基包括咪喃基、噻吩基、吡咯、吡啶、三唑、噻唑、噁唑、吡啶、嘧啶、异噁唑基、吡嗪等。除非另有说明，杂芳基取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适宜的取代基取代，所述的取代基包括烷基、以上确定的烷基取代基和另一个杂芳基取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被R<sub>13</sub>取代，尤其有用的N取代基包括H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

芳基烷基取代基包括式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5-1</sub>-(CH-芳基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>-芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5-1</sub>CH(芳基)(芳基)的基团，其中芳基和n<sub>5</sub>如上所定义。这类芳基烷基取代基包括苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、甲苯基-3-丙基、2-苯基丙基、二苯基甲基、2-二苯基乙基、5,5-二甲基-3-苯基戊基等。芳基烷基取代基是未取代的或者如上对烷基和芳基取代基所述在烷基部分或芳基部分或这两部分中被取代。

杂芳基烷基取代基包括式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>-杂芳基的基团，其中杂芳基和n<sub>5</sub>如上所定义，并且桥连基与杂芳基部分的碳或氮连接，例如2-、3-或4-吡啶基甲基、咪唑基甲基、喹啉基乙基和吡咯基丁基。杂芳基取代基是未取代的或者如上对杂芳基和烷基取代基所讨论被取代。

氨基酰基取代基包括式-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)(NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>的基团，其中n、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>5</sub>如上所述。适宜的氨基酰基取代基包括天然和非天然氨基酸，例如甘氨酸基、D-色氨酸基、L-赖氨酸基、D-或L-高丝氨酸

基、4-氨基丁酰基和±-3-氨基-4-己烯酰基。

非芳香族多环取代基包括二环和三环稠环系统，其中环各自可以是4-9元环并且环各自可以含有零条、一条或多条双键和/或三键。适宜的非芳香族多环的实例包括萘烷、八氢茛、全氢苯并环庚烯和全氢苯并-[f]-萘。这类取代基是未取代的或者如上对环烷基所述被取代。

混合的芳基和非芳基多环取代基包括二环和三环稠环系统，其中环各自可以是4-9元环并且至少一个环是芳香族环。适宜的混合的芳基和非芳基多环的实例包括亚甲二氧基苯基、双-亚甲二氧基苯基、1,2,3,4-四氢萘、二苯并环庚烷(dibenzosuberane)、二氢萸和9H-茛。这类取代基是未取代的或者被硝基取代或如上对环烷基所述被取代。

多杂芳基取代基包括二环和三环稠环系统，其中环各自可以独立地是5或6元环并且含有一个或多个杂原子、例如1、2、3或4个杂原子，所述的杂原子选自O、N或S，以使稠环系统是芳香族的。适宜的多杂芳基环系统的实例包括喹啉、异喹啉、吡啶并吡嗪、吡咯并吡啶、咪唑并吡啶、吡啶并咪唑、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并吡啶、苯并噁唑、吡咯并喹啉等。除非另有说明，多杂芳基取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适宜的取代基取代，所述的取代基包括烷基、以上确定的烷基取代基和式 $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ 的取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被 $R_{13}$ 取代，尤其有用的N取代基包括H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

非芳香族多杂环取代基包括二环和三环稠环系统，其中环各自可以是4-9元环、含有一个或多个杂原子、例如1、2、3或4个杂原子(所述的杂原子选自O、N或S)并且含有零条或者一条或多条C-C双键或三键。适宜的非芳香族多杂环的实例包括己糖醇、顺式-全氢-环庚三烯并[b]吡啶基、十氢-苯并[f][1,4]氧杂氮杂萘基、2,8-二氧杂二环[3.3.0]辛烷、六氢-噻吩并[3,2-b]噻吩、全氢吡咯并[3,2-b]吡咯、全氢萘啶、全氢-1H-二环戊二烯并[b,e]吡喃。除非另有说明，非芳香族多杂环取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述的取代基包括烷基和以上确定的烷基取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被 $R_{13}$ 取代，尤其有用的N取代基包

括H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

混合的芳基和非芳基多杂环取代基包括二环和三环稠环系统，其中环各自可以是4-9元环、含有一个或多个选自O、N或S的杂原子并且至少一个环必须是芳香族环。适宜的混合的芳基和非芳基多杂环的实例包括2,3-二氢吲哚、1,2,3,4-四氢喹啉、5,11-二氢-10H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂萘、5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂萘、1,2-二氢吡咯并[3,4-b][1,5]苯并二氮杂萘、1,5-二氢-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂萘-4-酮、1,2,3,4,6,11-六氢-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂萘-5-酮。除非另有说明，混合的芳基和非芳基多杂环取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适宜的取代基取代，所述的取代基包括-N-OH、=N-OH、烷基和以上确定的烷基取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被R<sub>13</sub>取代，尤其有用的N取代基包括H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

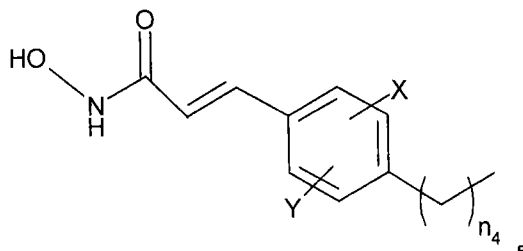
氨基取代基包括伯、仲和叔胺以及盐形式的季胺。氨基取代基的实例包括单和二烷基氨基、单和二芳基氨基、单和二芳基烷基氨基、芳基-芳基烷基氨基、烷基-芳基氨基、烷基-芳基烷基氨基等。

磺酰基取代基包括烷基磺酰基和芳基磺酰基，例如甲磺酰基、苯磺酰基、甲苯磺酰基等。

酰基取代基包括式-C(O)-W、-OC(O)-W、-C(O)-O-W或-C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>的基团，其中W是R<sub>16</sub>、H或环烷基烷基。

酰基氨基取代基包括式-N(R<sub>12</sub>)C(O)-W、-N(R<sub>12</sub>)C(O)-O-W和-N(R<sub>12</sub>)C(O)-NHOH的取代基，并且R<sub>12</sub>和W如上所定义。

R<sub>2</sub>取代基HON-C(O)-CH=C(R<sub>1</sub>)-芳基-烷基-是下式基团：



对各取代基的优选项包括如下定义：

R<sub>1</sub>是H、卤代基或直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sub>2</sub>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂环烷基、烷基环烷基、

芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、氨基酰基和 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$ ;

$\text{R}_3$ 和 $\text{R}_4$ 相同或不同并且独立地选自H和 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基, 或者

$\text{R}_3$ 和 $\text{R}_4$ 与它们结合的碳一起表示 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 或 $\text{C}=\text{NR}_8$ ;

$\text{R}_5$ 选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳香族多环、非芳香族多环、混合的芳基和非芳基多环、多杂芳基、非芳香族多杂环以及混合的芳基和非芳基多杂环;

$n$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ 和 $n_3$ 相同或不同并且独立地选自0-6, 当 $n_1$ 是1-6时, 碳原子各自是未取代的或者独立地被 $\text{R}_3$ 和/或 $\text{R}_4$ 取代;

X和Y相同或不同并且独立地选自H、卤代基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ 、 $\text{OR}_9$ 、 $\text{SR}_9$ 、 $\text{CN}$ 和 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ;

$\text{R}_6$ 选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、烷基环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、 $\text{OR}_{12}$ 和 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ;

$\text{R}_7$ 选自 $\text{OR}_{15}$ 、 $\text{SR}_{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_{17}$ 、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 和 $\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_6$ ;

$\text{R}_8$ 选自H、 $\text{OR}_{15}$ 、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

$\text{R}_9$ 选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基和 $\text{C}(\text{O})$ -烷基;

$\text{R}_{10}$ 和 $\text{R}_{11}$ 相同或不同并且独立地选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基和 $\text{C}(\text{O})$ -烷基;

$\text{R}_{12}$ 选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

$\text{R}_{13}$ 和 $\text{R}_{14}$ 相同或不同并且独立地选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和氨基酰基;

$\text{R}_{15}$ 选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$ ;

$\text{R}_{16}$ 选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$ ;

$\text{R}_{17}$ 选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 环烷基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ;

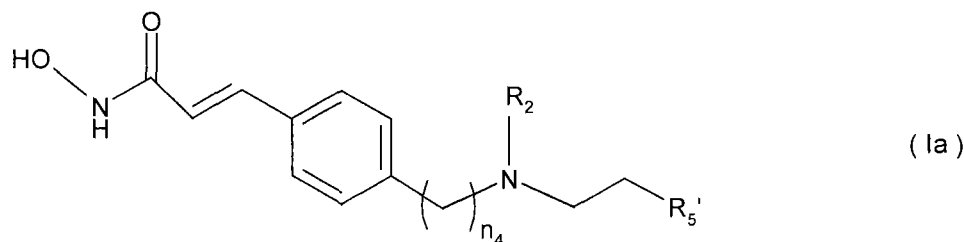
$m$ 是选自0至6的整数; 并且

Z选自O、NR<sub>13</sub>、S、S(O);

或其可药用盐。

有用的式(I)化合物包括其中R<sub>1</sub>、X、Y、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自是H的那些,包括其中n<sub>2</sub>和n<sub>3</sub>中之一是0且另一个是1的那些,尤其是其中R<sub>2</sub>是H或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH的那些。

适宜的一类异羟肟酸化合物是式Ia的那些或其可药用盐:



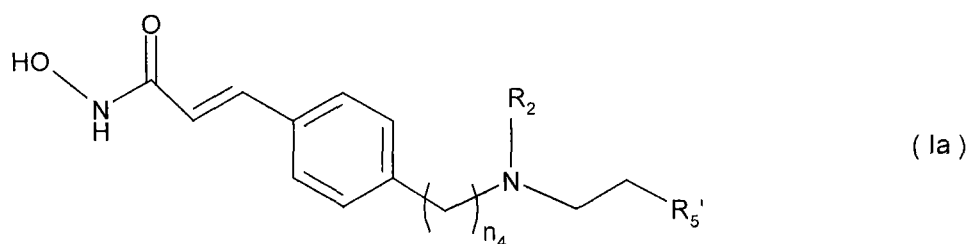
其中

n<sub>4</sub>是0-3;

R<sub>2</sub>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂环烷基、烷基环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、氨基酰基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub>'是杂芳基、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、芳香族多环、非芳香族多环、混合的芳基和非芳基多环、多杂芳基或混合的芳基和非芳基多杂环。

适宜的另一类异羟肟酸化合物是式Ia的那些或其可药用盐:



其中

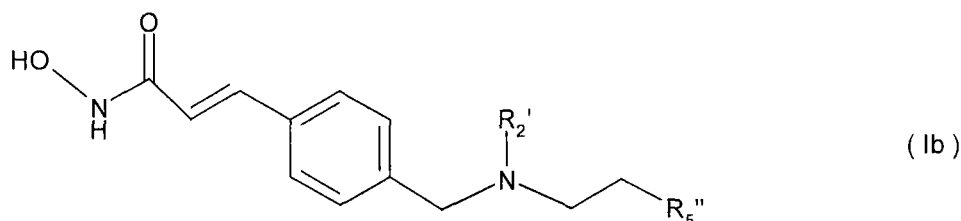
n<sub>4</sub>是0-3;

R<sub>2</sub>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂环烷基、烷基环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、氨基酰基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub>'是芳基、芳基烷基、芳香族多环、非芳香族多环以及混合的芳基和非芳基多环,尤其是芳基,例如对氟苯基、对氯苯基、对-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基苯

基如对甲氧基苯基和对- $C_1$ - $C_4$ 烷基苯基, 以及芳基烷基, 例如苄基、邻-、间-或对-氟苄基、邻-、间-或对-氯苄基、邻-、间-或对-单、二或三- $O$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基苄基如邻-、间-或对-甲氧基苄基、间,对-二乙氧基苄基、邻,间,对三甲氧基苄基和邻-、间-或对-单、二或三- $C_1$ - $C_4$ 烷基苯基如对甲基、间,间-二乙基苯基。

另一类感兴趣的是式Ib化合物或其可药用盐:

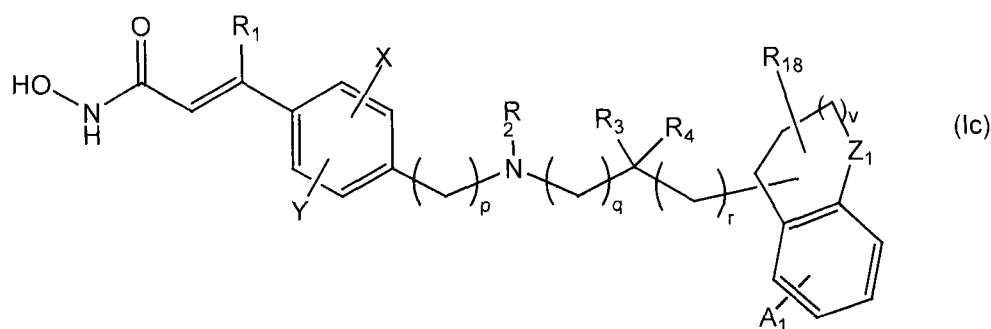


其中

$R_2'$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_6$ 环烷基、环烷基烷基(如环丙基甲基)、 $(CH_2)_{2-4}OR_{21}$ , 其中 $R_{21}$ 是H、甲基、乙基、丙基和异丙基; 并且

$R_5''$ 是未取代的1H-吡啶-3-基、苯并咪唑-3-基或喹啉-3-基或者取代的1H-吡啶-3-基(如5-氟-1H-吡啶-3-基或5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)、苯并咪唑-3-基或喹啉-3-基。

另一类感兴趣的异羟肟酸化合物是式(Ic)化合物或其可药用盐:



其中

含有 $Z_1$ 的环是芳香族或非芳香族环, 其中非芳香族环是饱和或不饱和的,

$Z_1$ 是O、S或N- $R_{20}$ ;

$R_{18}$ 是H、卤代基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基(甲基、乙基、叔丁基)、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、芳基如未取代的苯基或者被4- $OCH_3$ 或4- $CF_3$ 取代的苯基或者杂芳基如2-咪唑基、2-噻吩基或者2-、3-或4-吡啶基;

$R_{20}$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $C_3$ - $C_9$ 环烷基(如环丙基甲基)、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、酰基(乙酰基、丙酰基、苯甲酰基)或者磺酰基(甲磺酰基、乙磺酰基、苯磺酰基、甲苯磺酰基);

$A_1$ 是1、2或3个独立地是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-OR_{19}$ 、卤代基、烷基氨基、氨基烷基、卤代基或杂芳基烷基(如吡啶基甲基)的取代基;

$R_{19}$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)和 $-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ ;

$R_2$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、烷基环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、 $-(CH_2)_nC(O)R_6$ 、氨基酰基和 $-(CH_2)_nR_7$ ;

$v$ 是0、1或2;

$p$ 是0-3; 并且

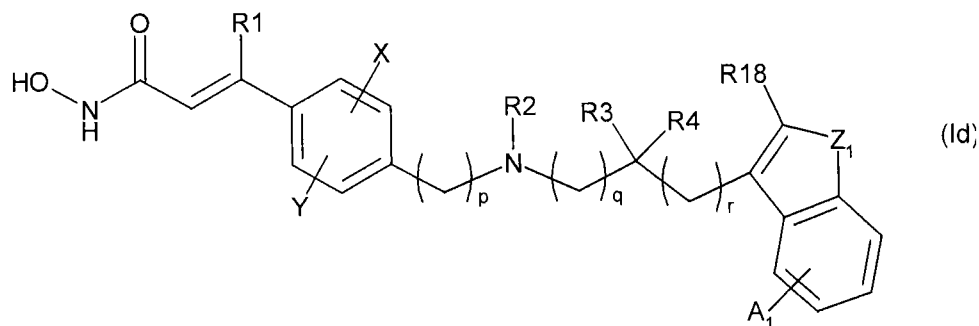
$q$ 是1-5且 $r$ 是0; 或者

$q$ 是0且 $r$ 是1-5。

其它可变的取代基如上所定义。

尤其有用的式(Ic)化合物是其中 $R_2$ 是H或 $-(CH_2)_pCH_2OH$ (其中 $p$ 是1-3)的那些, 尤其是其中 $R_1$ 是H的那些; 例如其中 $R_1$ 是H且X和Y各自是H和其中 $q$ 是1-3且 $r$ 是0或者其中 $q$ 是0且 $r$ 是1-3的那些, 尤其是其中 $Z_1$ 是N- $R_{20}$ 的那些。在这些化合物中,  $R_2$ 优选是H或 $-CH_2-CH_2-OH$ , 并且 $q$ 和 $r$ 的总和优选是1。

另一类感兴趣的异羟肟酸化合物是式(Id)化合物或其可药用盐:



其中

$Z_1$ 是O、S或N- $R_{20}$ ;

$R_{18}$ 是H、卤代基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基(甲基、乙基、叔丁基)、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、芳基如未取代的苯基或者被4-OCH<sub>3</sub>或4-CF<sub>3</sub>取代的苯基或者杂芳基;

$R_{20}$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $C_3$ - $C_9$ 环烷基(如环丙基甲基)、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)、杂芳基烷基(如吡啶基甲基)、酰基(乙酰基、丙酰基、苯甲酰基)或者磺酰基(甲磺酰基、乙磺酰基、苯磺酰基、甲苯磺酰基);

$A_1$ 是1、2或3个独立地是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OR<sub>19</sub>或卤代基的取代基;

$R_{19}$ 选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_4$ - $C_9$ 环烷基、 $C_4$ - $C_9$ 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基(如吡啶基甲基);

$p$ 是0-3; 并且

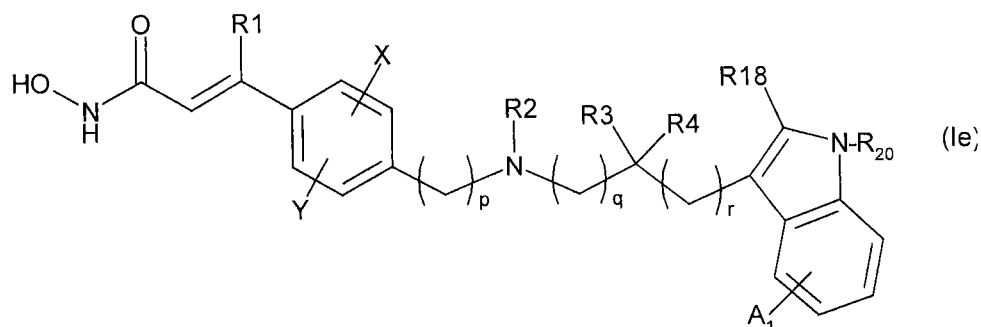
$q$ 是1-5且 $r$ 是0; 或者

$q$ 是0且 $r$ 是1-5。

其它可变的取代基如上所定义。

尤其有用的式(Id)化合物是其中 $R_2$ 是H或 $-(CH_2)_pCH_2OH$ (其中 $p$ 是1-3)的那些, 尤其是其中 $R_1$ 是H的那些; 例如其中 $R_1$ 是H且X和Y各自是H和其中 $q$ 是1-3且 $r$ 是0或者其中 $q$ 是0且 $r$ 是1-3的那些。在这些化合物中,  $R_2$ 优选是H或 $-CH_2-CH_2-OH$ , 并且 $q$ 和 $r$ 的总和优选是1。

本发明还涉及式(Ie)化合物或其可药用盐:



可变的取代基如上所定义。

尤其有用的式(Ie)化合物是其中 $R_{18}$ 是H、氟、氯、溴、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、未取代的苯基、在对位被取代的苯基或者杂芳基环(如吡啶基环)的那些。

另一组有用的式(Ie)化合物是其中 $R_2$ 是H或 $-(CH_2)_pCH_2OH$ (其中 $p$ 是

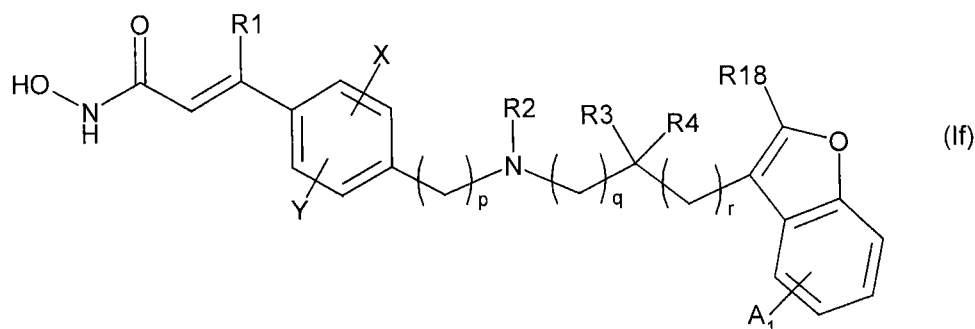
1-3)的那些,尤其是其中 $R_1$ 是H的那些;例如其中 $R_1$ 是H且X和Y各自是H和其中q是1-3且r是0或者其中q是0且r是1-3的那些。在这些化合物中, $R_2$ 优选是H或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,并且q和r的总和优选是1。

另一组有用的式(Ie)化合物是其中 $R_{18}$ 是H、甲基、乙基、叔丁基、三氟甲基、环己基、苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-咪喃基、2-噻吩基或者2-、3-或4-吡啶基(其中2-咪喃基、2-噻吩基和2-、3-或4-吡啶基取代基是未取代的或者如上对杂芳基环所述被取代)和 $R_2$ 是H或 $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$ (其中p是1-3)的那些;尤其是其中 $R_1$ 是H且X和Y各自是H和其中q是1-3且r是0或者其中q是0且r是1-3的那些。在这些化合物中, $R_2$ 优选是H或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,并且q和r的总和优选是1。

其中 $R_{20}$ 是H或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基,尤其是H的那些式Ie化合物是上述式Ie化合物的各亚类的重要成员。

*N*-羟基-3-[4-[[2-(羟基乙基)[2-(1*H*-咪唑-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯酰胺、*N*-羟基-3-[4-[[2-(1*H*-咪唑-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯酰胺和*N*-羟基-3-[4-[[2-(2-甲基-1*H*-咪唑-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯酰胺或其可药用盐是重要的式(Ie)化合物。

式(If)化合物或其可药用盐也是适宜的:

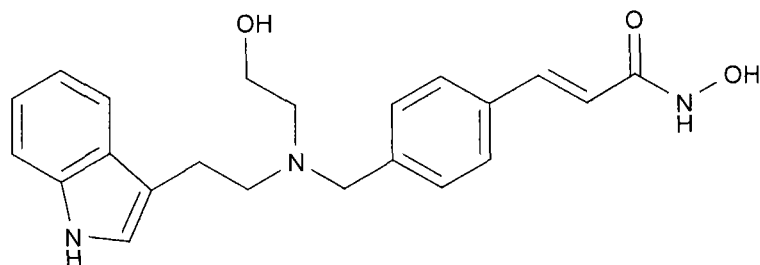


可变的取代基如上所定义。

有用的式(If)化合物包括其中 $R_2$ 是H或 $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$ (其中p是1-3)的那些,尤其是其中 $R_1$ 是H的那些;例如其中 $R_1$ 是H且X和Y各自是H和其中q是1-3且r是0或者其中q是0且r是1-3的那些。在这些化合物中, $R_2$ 优选是H或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,并且q和r的总和优选是1。

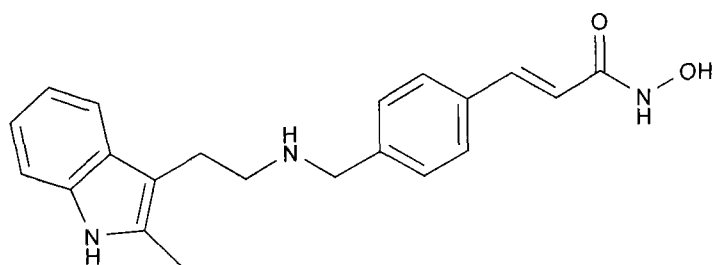
*N*-羟基-3-[4-[[2-(苯并咪喃-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯酰胺或其可药用盐是重要的式(If)化合物。

在WO 02/22577范围内的两种优选的化合物是式(II)的N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐



(II)

和下式(III)的N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐



(III).

最优选的HDAC抑制剂的实例选自MGCD-0103、MS27275、泰克地那林和式(I)化合物，特别是N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐。

本发明的组合还可以包含(iii)利尿剂或其可药用盐。利尿剂例如有选自氯噻嗪、氢氯噻嗪、methylclothiazide(甲基氯噻嗪)和chlorothalidon(氯噻酮)的噻嗪衍生物。最优选的利尿剂是氢氯噻嗪。利尿剂还是保钾利尿剂，例如阿米洛利或triameterine(氨苯蝶啶)或其可药用盐。

如上文所表明的，所组合的化合物可以作为其可药用盐而存在。如果这些化合物例如具有至少一个碱性中心如氨基，则它们可以形成其酸加成盐。类似地，具有至少一个酸性基团(例如COOH)的化合物可以与碱形成盐。如果化合物例如既包含羧基又包含氨基，则还可以形成相应的内盐。

相应的活性成分或可药用盐还可以以溶剂化物如水合物或包括所用的其它溶剂的形式、例如以其结晶来使用。

优选包含如下的本发明的组合：(i)血管紧张素II阻断剂，例如缬沙坦

或其可药用盐；和(ii) HDAC抑制剂，例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐。

还优选包含如下的本发明的组合：(i)血管紧张素II阻断剂，例如缬沙坦或其可药用盐；(ii) HDAC抑制剂，例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐；和(iii)利尿剂，例如氢氯噻嗪。

此外，本发明还提供了包含如下的药物组合物：

- (i) 血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐，和
  - (ii) 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或其可药用盐；
- 以及可药用载体。

如上文所公开的，(i)血管紧张素II阻断剂，例如缬沙坦或其可药用盐；(ii) HDAC抑制剂，例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐；和任选的(iii)利尿剂，例如氢氯噻嗪，可以作为药物组合物共同施用。组分可以以任意常规剂型一起施用，通常还可以与可药用的载体或稀释剂一起施用。

本发明的药物组合物是适于肠内如口服或直肠、透皮和胃肠道外施用于哺乳动物、包括人的那些。对于口服施用，包含如下的药物组合物可以采用溶液剂、混悬剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉末、微乳、单位剂量包装等的形式：(i)血管紧张素II阻断剂，例如缬沙坦或其可药用盐；(ii) HDAC抑制剂，例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐；和任选的(iii)利尿剂，例如氢氯噻嗪。优选包含活性成分以及如下成分的片剂和明胶胶囊剂：a)稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；b)润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇；对于片剂还有c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、

羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话，还有d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾合剂；和/或e)吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射的组合物优选是水性等张溶液或混悬液，栓剂有利地由脂肪乳剂或混悬剂来制备。

所述的组合物可以被灭菌和/或含有佐剂如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外，它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。所述的组合物可以分别按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备，并且含有约0.1-90%、优选约1-80%的活性成分。

活性成分的剂量可以取决于多种因素，例如施用方式、恒温动物的种类、年龄和/或个体状况。

本发明的组合或药物组合物的活性成分的优选剂量是治疗有效剂量，尤其是可市售获得的那些。

通常，在口服施用的情况下，例如对于约75kg体重的患者而言，大约的日剂量估计为约1mg至约360mg。例如，血管紧张素II受体阻断剂如缬沙坦以适宜的剂量单位形式如胶囊剂或片剂来提供，所述的剂量单位形式包含可以应用于患者的治疗有效量的血管紧张素II受体阻断剂、例如约20至约320mg的如缬沙坦。应用活性成分可以最多一日三次，例如以20mg或40mg血管紧张素II受体阻断剂如缬沙坦的日剂量开始，经每天80mg增加并进一步增加至每天160mg，最后达到每天320mg。优选各自分别以优选80mg或160mg的剂量一日一次或一日两次应用血管紧张素II受体阻断剂如缬沙坦。相应的剂量可以例如在早晨、中午或晚上施用。优选每天或一日两次施用于心力衰竭。

施用于温血动物、包括约75kg体重的人的HDAC抑制剂、例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基}-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其可药用盐的剂量、尤其是有效地抑制HDAC活性的剂量、例如在治疗病状中的剂量可以由本领域技术人员来选择。HDAC抑制剂可以经口服或静脉内施用。对于利尿剂，优选的剂量单位形式例如是包含例如约5mg至约200mg、优选5mg至约50mg、更优选5mg至约25mg、仍然更优

选约6.25mg至约25mg的片剂或胶囊剂。在一项实施方案中，优选8mg至约16mg。优选一日一次施用6.25mg、12.5mg或25mg如氢氯噻嗪的日剂量。

以上剂量囊括了本发明的活性成分的治疗有效量。

饮用水中缬沙坦的典型剂量范围为1至100mg/kg/日，HCTZ的剂量范围为1至75mg/kg/日。在大部分情况下，当作为单一治疗施用时，日剂量将不超过100mg/kg/日。在组合中，使用各物质的较低剂量，相应地，缬沙坦在1至30mg/kg/日的范围内给出，HCTZ以50mg/kg/日以下的剂量给出。

当药物通过口服管饲施用时，缬沙坦的剂量范围为1至50mg/kg/日，HCTZ不超过75mg/kg/日。

优选的组合的实例包含20至640mg量的缬沙坦。

优选的组合的另一个实例包含20至640mg量的缬沙坦和8至16mg量的HCTZ。

优选的组合的另一个实例包含40至320mg量的缬沙坦。

优选的组合的另一个实例包含40至320mg量的缬沙坦和8至16mg量的HCTZ。

优选的组合物的另一个实例包含60至100mg、例如80mg量的缬沙坦。

优选的组合物的另一个实例包含60至100mg、例如80mg量的缬沙坦、8至16mg、例如12.5mg量的HCTZ。

优选的组合物的另一个实例包含140至180mg、例如160mg量的缬沙坦。

优选的组合物的另一个实例包含140至180mg、例如160mg量的缬沙坦和8至16mg、例如12.5mg量的HCTZ。

(i) ARB、(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂和任选的(iii)利尿剂的组合可以根据本发明来制备并以各药理学活性物质的自由或固定剂量组合来施用。以容易调整各单独物质的施用剂量的自由组合开始治疗可以是有利的。当达到理想给药方案(其通常取决于所治疗的个体的具体病症、个体的体重、施用于个体的其它药物治疗等)时，在一天施用一次或者例如每天施用两次或三次是可能的并且实现了对血压充分控制的情况下，可以施用固定剂量组合。

目前,优选将组分(i)至(iii)中的两种进行组合并在相同或不同时间单独施用第三种组分。

缬沙坦正在以商品名Diovan®市售。缬沙坦和HCTZ的组合正在以商品名Co-Diovan®市售。所有这些市售的产品均可以照此用于本发明的组合治疗。

本发明还涉及以药盒形式将单独的药物组合物进行组合。这就是组合两种或三种单独的单位药盒:例如包含ARB的药物组合物和包含组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂的药物组合物;或者包含ARB的药物组合物、包含组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂的药物组合物和包含利尿剂的药物组合物。虽然当单独的组分必须以不同剂型(例如胃肠道外缬沙坦制剂和口服氢氯噻嗪制剂)施用或以不同给药间隔施用时药盒形式是特别有利的,但是该成套药盒的单独组分的施用可以不受任何限制地同时、依次或随时间交替进行。

在优选的实施方案中,(市售)产品为市售包装,其包含作为活性成分的本发明的组合(以组分(i)和(ii)或(i)至(iii)的两种或三种单独单位的形式)以及其在延缓本文提到的疾病的发展或治疗这些疾病中同时、分别或依次使用或其任意组合的说明书。优选的市售包装为其中ARB (i)以DIOVAN®的形式存在的市售包装。另一种优选的市售包装为其中ARB (i)和利尿剂(iii)以Co-DIOVAN®的形式存在的市售包装。

本发明的药物制剂用于肠内如口服和直肠或者胃肠道外施用于恒温动物,所述制剂包含单独的或与常规药用辅助物质一起的药理学活性化合物。例如,药物制剂包含约0.1%至90%、优选约1%至约80%的活性化合物。用于肠内或胃肠道外施用的药物制剂例如是单位剂量形式,如包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂以及安瓿剂。这些制剂以本身已知的方法、例如使用常规的混合、制粒、包衣、溶解或冷冻干燥方法来制备。因此,用于口服使用的药物制剂可以通过如下方法获得:将活性化合物与固体赋形剂合并,如果需要的话,将已经得到的混合物制粒,并且如果需要或必要的话,在已经加入适宜的辅助物质后将混合物或颗粒加工成片剂或包衣片芯。

活性化合物的剂量可以取决于多种因素,例如施用方式、恒温动物的

种属、年龄和/或个体状况。本发明的药物组合的活性成分的优选剂量为治疗有效剂量，尤其是可市售获得的那些。通常，在口服施用的情况下，例如对于约75kg体重的患者而言，活性物质、即ARB加组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂或ARB加组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂加利尿剂的大约的日剂量估计为约20mg至约900mg。

在本发明中，优选的ARB是已经上市的那些物质，例如作为缬沙坦和氯沙坦。在本发明中，优选的组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂是目前被开发的那些物质，例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。最优选的利尿剂是氢氯噻嗪(HCTZ)。

非常出人意料地发现，(i) ARB、(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂和任选的(iii)利尿剂的组合以及特别是包含缬沙坦和N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或者缬沙坦、N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺和HCTZ的组合比单独施用各治疗剂获得了更大的治疗作用。因此，本发明的组合可特别用于其中单独使用ARB不能满意地治疗各紊乱的情况。

已经出人意料地发现，(i) ARB、(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂和任选的(iii)利尿剂的组合可改善左心室功能而不增加心肌需氧量。此外，该组合不直接刺激心脏收缩性或不产生与患有HF的患者的死亡率增加有关的副作用、例如血压和/或心率的改变。还已经出人意料地发现，(i) ARB、(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂和任选的(iii)利尿剂的组合是特别安全的(无毒的)并可用于长期施用，例如其具有较少的副作用、口服施用后良好的进入体内的可吸收性和持久的作用。

特别地，无论病症的根本病因学如何，与单一治疗相比，组合施用(i) ARB、(ii)组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂和任选的(iii)利尿剂的组合可在更大百分数的被治疗患者中产生显著响应，即产生更大的响应者比例。这符

合所治疗的患者的期望和要求。组合还可用于治疗或预防心力衰竭如(急性 and 慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动或有害的血管重塑。沿着介导病理性肥大的生物化学途径在战略性节点一前一后地起作用的Ang II受体阻断剂(例如缬沙坦)和HDAC抑制剂的物理组合可协同起作用并改善或甚至逆转已建立的病理性肥大和心力衰竭。还可以表明,组合治疗在治疗和预防心肌梗塞及其后遗症中证明是有益的。组合还可用于治疗动脉粥样硬化、心绞痛(无论是稳定型还是不稳定型)、肾功能不全(糖尿病性和非糖尿病性)、外周血管疾病、认知功能障碍和中风。此外,用组合治疗改善内皮功能在其中正常内皮功能被破坏的疾病如心力衰竭、心绞痛和糖尿病中提供了益处。此外,本发明的组合还可以用于治疗或预防继发性醛固酮症、原发性和继发性肺高压、肾衰竭病症如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿以及肾血管性高血压、糖尿病性视网膜病,管理其它血管紊乱如偏头痛、外周血管疾病、雷诺病、腔增生(luminal hyperplasia)、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风。组合方案还出人意料地降低了心、肾和脑终末器官损伤发展的速度。通过提供提高的效能、安全性和耐受性,本发明中所述的药物的组合还具有提高患者顺应性的潜能,而顺应性在心血管疾病的药理学治疗中是主要的考虑因素。

相关领域的技术人员完全能够选择相关的试验模型来证明本发明的组合在上下文所述的治疗适应症中的效能。

本组合的优点例如可在基本如下文所述的临床研究或试验方法中被证明。适于试验我们的组合的许多临床研究方案是本领域技术人员已知的。可用于证明我们的新组合的出乎意料的优点的模型实例在下文有描述。

用缬沙坦、适宜的HDAC抑制剂和HCTZ的组合并应用以下方法学进行了代表性研究。

1. 使用升或横主动脉绑扎的小鼠模型作为压力超负荷模型来确定HDAC抑制剂和ARB(例如缬沙坦)的组合对病理性心脏肥大的有益作用。使用由Tarnavski等人(2004)或Ogita等人(2004)描述的方法用于此目的。简

言之,对麻醉的C57BL/6雄性小鼠(11至12周龄)进行升或横主动脉绑扎手术操作。对模拟手术的小鼠进行类似的手术操作但不收缩主动脉。

在清醒的动物中在手术之前以及之后定期通过尾套体积描记法非侵入性地测定血压和心率。在轻微麻醉下,进行2-维引导的M-型超声心动描计术。按照Ogita等人(2004)描述的方法将左室缩短分数的百分数计算为 $[(LVDD - LVSD)/LVDD] \times 100$  (%)。LVDD和LVSD分别表示左心室舒张末期和收缩末期室内径。按照 $1.055[(LVDD + PWTD + VSTD)^3 - (LVDD)^3]$  (mg)计算左心室质量,其中PWTD表示舒张期后壁厚度,VSTD表示舒张期室间隔厚度。

在以上评价后,将动物随机分入主动脉绑扎组或模拟手术组。在主动脉绑扎手术结束时,将动物分为对照(载体处理)组或受试(单独地或以组合用药物处理)组。所有组在使用它们进行数据分析前均跟踪不少于4周。

在用过量注射麻醉剂将小鼠处以安乐死后切除心脏。确定了心脏重量与体重之比。按照以前由Tarnavski等人(2004)描述的方法制备心脏切片,用苏木精-伊红和马森三色剂(Masson's trichrome)染色,在光学显微镜检查下观察。

2. 在心肌梗塞和心力衰竭鼠模型中确定了HDAC抑制剂和ARB(例如缬沙坦)的组合对心脏肥大和心力衰竭的有益作用。按照由Tarnavski 等人(2004)描述的方法,在小鼠(11-12周龄)中通过在麻醉下结扎左前降支(LAD)冠状动脉而引起心肌梗塞。对模拟手术的动物进行相同的实验操作但不结扎冠状动脉。

在清醒的动物中在手术之前以及之后定期通过尾套体积描记法非侵入性地测定血压和心率。在轻微麻醉下,进行2-维引导的M-型超声心动描计术。按照Ogita等人(2004)描述的方法将LV缩短分数的百分数计算为 $[(LVDD - LVSD)/LVDD] \times 100$  (%)。LVDD和LVSD分别表示左心室舒张末期和收缩末期室内径。按照 $1.055[(LVDD + PWTD + VSTD)^3 - (LVDD)^3]$  (mg)计算左心室质量,其中PWTD表示舒张期后壁厚度,VSTD表示舒张期室间隔厚度。

在动物处死前使用血压测定的侵入性方法。将微测压计头Millar导管

(1.4 French)插入右侧颈动脉中并推进到LV室中以测定LV压力。

在以上评价后,将动物(结扎的、模拟手术的)分成标示组并用受试化合物(单独地和以组合)或相应载体处理。所有组在使用它们进行数据分析前均跟踪不少于14天。

在用过量注射麻醉剂将小鼠处以安乐死后切除心脏。确定了心脏重量与体重之比。按照以前由Tarnavski等人(2004)描述的方法制备心脏横切片,用苏木精-伊红和马森三色剂染色,在光学显微镜检查下观察。

3. 还确定了HDAC抑制剂和ARB(例如缬沙坦)的组合在犬中对由心搏过速引起的心脏肥大的有益作用。在这些研究中使用了由Motte等人(2003)描述的技术,但进行了小的修改。简言之,将双极起搏器导线经手术推进通过右侧颈静脉并植入到麻醉的杂种犬的右心室尖中。将程序脉冲发生器插入皮下颈囊(cervical pocket)中并与起搏器导线连接。

按照由Motte等人(2003)描述的方法,用逐步增加的刺激频率对动物实施起搏方案。通过以180次跳动/min激活脉冲发生器而引发起搏并继续1周,然后在第2周使用200次跳动/min,在第3周使用220次跳动/min,最后在最后2周使用240次跳动/min。在基线(0周)时和在整个起搏期间(即第1周至第5周)每周一次进行研究。在起搏的第3天施用受试物质(单独地和以组合)或匹配的安慰剂,并以相同的日剂量继续直到在第5周研究结束。

监测了体重、直肠温度、心率(HR)、呼吸率(RR)和血压。在用3.5-至5-MHz机械扇形探头进行连续ECG监测下进行多普勒超声心动描计术。测定了左心室舒张末期内径(LVIDd)和收缩末期内径(LVIDs)以及收缩期和舒张期左心室游离壁(LVFWs和LVFWd)及室间隔厚度(IVSs和IVSd)。通过脉冲多普勒得到主动脉血流图像。使用速度谱来测定射血前期(PEP)和左心室射血时间(LVET)。由这些数据计算出左心室舒张末期容积(EDV)和收缩末期容积(ESV)、左心室射血分数(LVEF)和平均周缘纤维缩短速度(MVCF)。

以下实施例解释了上述发明而并非意欲以任何方式限制本发明的范围。

制剂实施例1:**Diovan®片剂的组成和每批的量**

组分	每个单位的组成 (mg)				每批的量 <sup>1</sup> (kg)			
	40mg	80mg	160mg	320mg	40mg	80mg	160mg	320mg
制粒								
<b>Diovan</b> 药物物质	40.000	80.000	160.000	320.000	144.000	144.000	144.000	144.000
微晶纤维素(NF, 欧洲药典) Avicel PH102	27.000	54.000	108.000	216.000	97.200	97.200	97.200	97.200
交聚维酮 (NF, 欧洲药典)	7.500	15.000	30.000	60.000	27.000	27.000	27.000	27.000
胶体无水二氧化硅 (欧洲药典)/胶体二氧化硅(NF)/Aerosil 200	0.750	1.500	3.000	6.000	2.700	2.700	2.700	2.700
硬脂酸镁 (NF, 欧洲药典)	1.500	3.000	6.000	12.000	5.400	5.400	5.400	5.400
混合								
硬脂酸镁 (NF, 欧洲药典)	0.750	1.500	3.000	6.000	2.700	2.700	2.700	2.700
包衣								
<b>DIOLACK Gelb F32892</b>	2.800				11.090 <sup>2</sup>			
<b>DIOLACK Blassrot F34899</b>		6.000				12.420 <sup>3</sup>		
<b>DIOLACK Hellbraun F33172</b>			9.000				9.720 <sup>4</sup>	
<b>DIOLACK Braun F16711</b>				16.000				8.640 <sup>4</sup>
纯化水					62.843	70.380	55.080	48.960
总片剂/批重量	80.300	161.000	319.000	636.000	289.080	289.800	287.100	286.200

<sup>1</sup>每批分2次制粒的总和。

<sup>2</sup>制备过量10%的包衣溶液以弥补包衣过程中的损失。

<sup>3</sup>制备过量15%的包衣溶液以弥补包衣过程中的损失。

<sup>4</sup>制备过量20%的包衣溶液以弥补包衣过程中的损失。

**Diolack的组成**

DIOLACK	HPMC USP/欧 洲药典 (603)	PEG 8000 USP/欧 洲药典	二氧化 钛(白色) USP/欧 洲药典	氧化铁 (红色) 法国药典 /NF/E172/ CFR/ CI 77491	氧化铁 (黄色) 法国药典 /NF/E172/ CFR/ CI 77492	氧化铁 (褐色) 氧化铁红 色&黑色 的混合物	氧化铁 (黑色) E172/CF R/ CI 77499
<b>Gelb F32892</b>	<b>80.00 %</b>	<b>4.00 %</b>	<b>13.48 %</b>	<b>0.01 %</b>	<b>2.50 %</b>	—	<b>0.01 %</b>
<b>Blassrot F34899</b>	<b>80.00 %</b>	<b>4.00 %</b>	<b>15.50 %</b>	<b>0.40 %</b>	<b>0.10 %</b>	—	—
<b>Hellbraun F33172</b>	<b>80.00 %</b>	<b>4.00 %</b>	<b>9.34 %</b>	<b>0.25 %</b>	<b>6.40 %</b>	—	<b>0.01 %</b>
<b>Braun F16711</b>	<b>80.00 %</b>	<b>4.00 %</b>	<b>14.00 %</b>	<b>0.50 %</b>	<b>0.50 %</b>	<b>0.50 %</b>	<b>0.50 %</b>

将Diovan药物物质、微晶纤维素、交聚维酮、一部分胶体无水二氧化硅/胶体二氧化硅/Aerosile 200、二氧化硅和硬脂酸镁的混合物在扩散混合机中预混合，然后通过筛磨过筛。将所得的混合物再次在扩散混合机中预混合，在滚压机中压缩，然后通过筛磨过筛。向所得的混合物中加入剩余的胶体无水二氧化硅/胶体二氧化硅/Aerosile 200，在扩散混合机中制备最终的混合物。将全部混合物在旋转式压片机中压制，通过使用适宜的Diolack的组成在带孔锅中将片剂用薄膜包衣。

**制剂实施例2:****Co-Diovan®片剂的组成和量**

组分	每个单位的组成 (mg)	每个单位的组成 (mg)	每个单位的组成 (mg)
制粒			
Diovan药物物质	80.000	160.000	160.00
Esidrex药物物质(微)	12.500	12.500	25.00
微晶纤维素(NF, 欧 洲药典)/ Avicel PH 102	31.500	75.500	63.00

交聚维酮(NF, 欧洲药典)	20.000	40.000	40.00
胶体无水二氧化硅(欧洲药典)/胶体二氧化硅(NF)/Aerosil 200	1.500	3.00	3.00
硬脂酸镁(NF, 欧洲药典)	3.000	6.000	6.00
混合硬脂酸镁, NF, 欧洲药典	1.500	3.000	3.00
包衣			
黑色欧巴代 OOF17713	-	-	0.096
红色欧巴代 OOF15613	-	-	0.762
黄色欧巴代 OOF12951	-	-	3.808
白色欧巴代 OOF18296	-	-	5.334
羟丙基甲基纤维素	2.76	5.510	-
黄色氧化铁	0.025	-	-
红色氧化铁	0.025	0.750	-
聚乙二醇8000	0.50	1.000	-
滑石粉	2.000	3.990	-
二氧化钛	0.70	0.750	-
总片剂/批重量	156.000	312.000	310.00

## 欧巴代组成

欧巴代	HPMC USP/欧 洲药典 (603)	PEG 4000 USP/欧 洲药典	滑石粉 USP/欧 洲药典	二氧化 钛USP/ 欧洲药 典 (白色)	氧化铁 (红色) 法国药 典/NF/ E172/CF R/CI 77491	氧化铁 (黄色) 法国药典 /NF/ E172/CF R/CI 77492	氧化铁 (黑色) E172/CF R/CI 77499
白色 欧巴代 OOF18296 *	71.4 %	7.15 %	7.15 %	14.3 %	-	-	-
红色 欧巴代 OOF15613 *	71.4 %	7.15 %	7.15 %	-	14.3 %	-	-
红色 欧巴代 OOF15613 *	71.4 %	7.15 %	7.15 %	-	-	14.3 %	-
黑色 欧巴代 OOF17713 *	71.4 %	7.15 %	7.15 %	-	-	-	14.3 %

将Diovan药物物质、Esidrex药物物质(微)、微晶纤维素、交聚维酮、胶体无水二氧化硅/Aerosil 200和一部分硬脂酸镁的混合物在扩散混合机中预混合,然后通过筛磨过筛。将所得的混合物再次在扩散混合机中预混合,在滚压机中压缩,然后通过筛磨过筛。在加入事先手工过筛的剩余部分的硬脂酸镁下,在扩散混合机中制备最终的混合物。将全部混合物在旋转式压片机中压制,通过使用适宜的欧巴代组成在带孔锅中将片剂用薄膜包衣。

使缬沙坦和例如N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基}-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的组合进行以上在1至3中所述的试验模型,证明了在治疗例如心力衰竭中的适合性和优点。