

# (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  
2022年2月24日 (24.02.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/037512 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 403/10* (2006.01) *A61K 31/216* (2006.01)

*C07C 231/12* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)

*C07C 233/47* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/112668

(22) 国际申请日: 2021年8月16日 (16.08.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202010823233.7 2020年8月17日 (17.08.2020) CN

(71) 申请人: 深圳信立泰药业股份有限公司 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。

(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))。

(72) 发明人: 孙晶超(SUN, Jingchao); 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。 景小龙(JING, Xiaolong); 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。 肖瑛(XIAO, Ying); 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。 谢恒(XIE, Heng); 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。 陈涛(CHEN, Tao); 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。 陆银锁(LU, Yinsuo); 中国广东省深圳市福田区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37层, Guangdong 518040 (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, IT, 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,

(54) Title: USE OF COMPLEX OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST METABOLITE AND NEP INHIBITOR IN TREATMENT OF HEART FAILURE

(54) 发明名称: 血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物的应用

(57) Abstract: Disclosed is the use of a complex of an angiotensin II receptor antagonist metabolite and an NEP inhibitor in the treatment of heart failure, specifically relating to the use of the complex in the preparation of a drug for treating heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF).

(57) 摘要: 公开了血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物的应用, 具体涉及所述复合物在制备用于射血分数中间值的心衰(HFmrEF)的应用。



WO 2022/037512 A1

血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物的应用

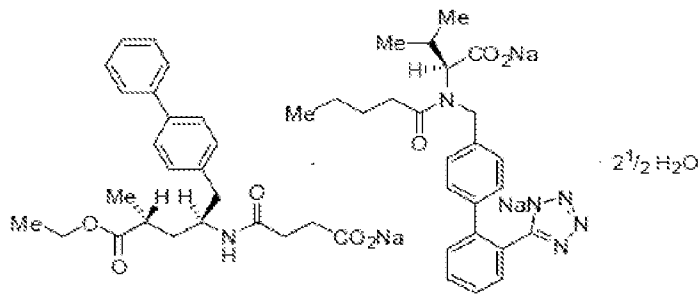
技术领域

本发明属于药物应用技术领域，涉及血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物的应用，具体涉及所述复合物在制备用于射血分数中间值的心衰的药物用途。

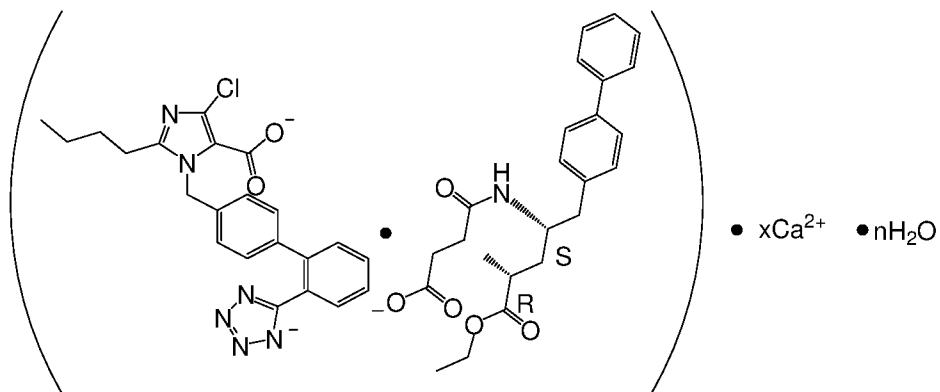
背景技术

心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，死亡率和再住院率居高不下。发达国家的心衰患病率为 1.5%~2.0%，≥70 岁人群患病率≥10%。2003 年的流行病学调查显示，我国 35~74 岁成人心衰患病率为 0.9%。我国人口老龄化加剧，冠心病、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病呈上升趋势，医疗水平的提高使心脏疾病患者生存期延长，导致我国心衰患病率呈持续升高趋势。对国内 10714 例住院心衰患者的调查显示：1980、1990、2000 年心衰患者住院期间病死率分别为 15.4%、12.3%和 6.2%，主要死亡原因依次为左心衰竭(59%)、心律失常(13%)和心脏性猝死(13%)。China-HF 研究显示，住院心衰患者的病死率为 4.1%。

WO2007056546A1 公开了一种缬沙坦 (Valsartan) -沙库匹曲 (Sacubitril) 的钠盐复合物 (LCZ696) 及其制备方法，于 2017 年在中国获批上市，商品名：诺欣妥®，用于心力衰竭。其分子结构单元如下：



另外，WO2017125031A1 公开了一系列由血管紧张素受体拮抗剂代谢产物 (EXP3174) 与 NEP 抑制剂 (Sacubitril) 的复合物，且对射血分数保留的心力衰竭 HFpEF 表现一定效果，其分子结构单元如下：



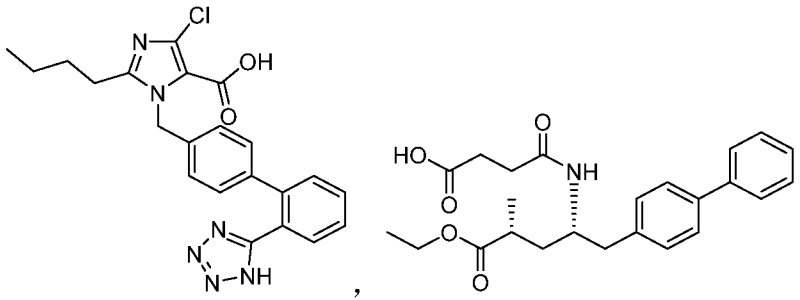
可知，寻找一种针对射血分数中间值的心衰具有好的治疗效果的针对性药物至关重要。

发明内容

鉴于现有技术存在的技术问题，本发明提供了血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物 (或者称之为“超分子络合物”) 在制备用于治疗心衰的药物中的应用，所述心衰是指射血分数中间值的心衰，所述复合物的结构单元如下：



其中，EXP3174 和 AHU377 结构式分别如下：



a:b=1:0.25~4; x 为 0.5~3 之间的数值; A 指代水、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲基-叔-丁基醚、乙腈、甲苯、二氯甲烷; n 为 0~3 之间的数值。

具体地，所述射血分数中间值的心衰是指《中国心力衰竭诊断和治疗指南》2018-心力衰竭的分类和诊断标准表 1 所定义的 HFmrEF。

作为本发明的一种优选技术方案，所述药物是指应用于患有所述射血分数中间值的心衰的患者；根据本发明的实验结果及前体药物的应用量推算，所述药物的单剂量形式是指以 (aEXP3174·bAHU377) 的总质量计约含有 60 毫克和 500 毫克之间的所述复合物，包括但不限于 60mg、70 mg、80 mg、90 mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述药物的单剂量形式含有 60、120、180、240、300、360、420、480 毫克的所述复合物。

在一种实施方案中，单剂量形式是指日剂量形式，给予患者含有 60 毫克/天至 500 毫克/天的所述复合物，所述给药次数包括但不限于 1 天 1 次，1 天 2 次，1 天 3 次，1 天 4 次等。所述剂量是指药物应用的起始剂量或者维持剂量，在高血压的应用中，通常起始剂量低于维持剂量。所述剂量针对特殊情况的难治高血压患者，可能适当提高使用剂量。

具体的，所述推算方法包括按照前体药物日用量计算，EXP3174 为阿利沙坦酯的体内代谢物，已上市药物通用名称：阿利沙坦酯片，英文名称：Allisartan Isoproxil Tablets，商品名称：信立坦，使用剂量为每天 240mg。

其中，阿利沙坦酯的分子式为  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_5$ ，分子量为 553.0；而 EXP3174 的分子式为  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ，分子量约为 436.9；AHU377 的分子式为  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ ，分子量约为 411.5，复合物的日用量应相当于使用阿利沙坦酯的日用量，所以，推算得到前述的复合物的单剂量形式。

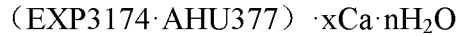
由射血分数中间值的犬心衰模型数据，推测人体起效剂量在 100 mg/天，剂量使用范围在 100 mg/天~500 mg/天。

所述药物是适于口服的固体制剂，优选口服的片剂或胶囊，可以是多个片及多个胶囊的药物总量为 100 毫克和 500 毫克之间的所述复合物。

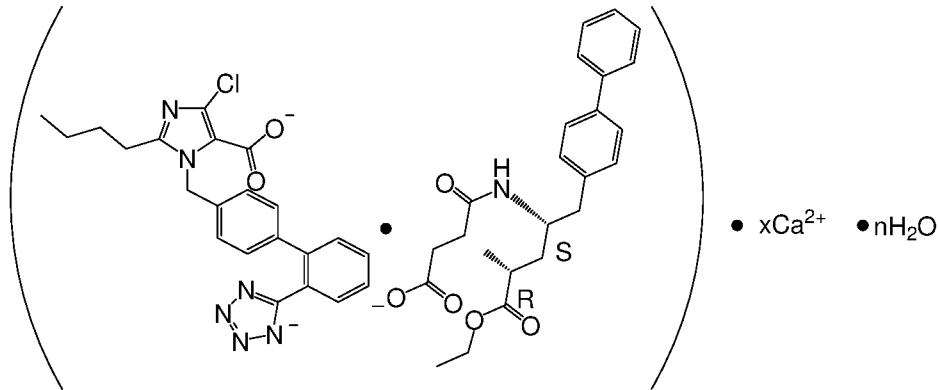
所述药物的所述复合物可以通过现有技术已知的方法获得，其中，WO2017125031A1 公开的复合物及其制备方法引入本发明。

作为本发明的一种更为优选技术方案，a:b 的值选自 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述复合物的结构单元如下：



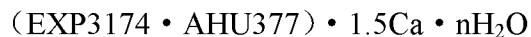
或者



其中  $x$  为 0.5~2 之间的数值； $n$  为 0~3 之间的数值。

作为本发明的一种更为优选技术方案， $x$  选自 0.5、1、1.5、2。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述复合物的结构单元如下：



或者



其中  $n$  为 1~3 之间的任意数值。

作为本发明的一种更为优选技术方案， $n$  选自 0.5、1、1.5、2、2.5、3。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述复合物选自：

- (EXP3174 · AHU377) · 1.5Ca · 1H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 1.5Ca · 1.5H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 1.5Ca · 2H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 1.5Ca · 2.5H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 1.5Ca · 3H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 2Ca · 1H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 2Ca · 1.5H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 2Ca · 2H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 2Ca · 2.5H<sub>2</sub>O；
- (EXP3174 · AHU377) · 2Ca · 3H<sub>2</sub>O。

本领域的技术人员可以理解，在超分子络合物（复合物）的单位晶胞中，所述阿利沙坦酯代谢产物（EXP3174）、AHU377、钙离子（Ca<sup>2+</sup>）和溶剂分子会以数个结构单元的形式填充于其中。

本发明所述超分子络合物（复合物）区别于两种活性成分通过简单的物理混合得到的混合物。所得超分子络合物（复合物）的 XRD 谱图明显区别于 EXP3174 和 AHU377 钙盐的 XRD 谱图，其在各溶剂（诸如水、乙醇、乙醇-水等）中的溶解性能也存在明显区别，在其他各项理化性质诸如吸湿性、熔点、红外谱图等均存在明显差异。

本发明相对于现有技术具有如下的优点及有益效果：

1、本发明提供了一系列由阿利沙坦酯代谢产物（EXP3174）与脑啡肽酶抑制剂（AHU377）具有双重作用的超分子络合物（复合物）用于射血分数中间值的心衰的药物用途，同等剂量下相对于使用 LCZ696 具有明显更好的效果；

2、本发明复合物在射血分数中间值犬模型的效果优于射血分数保留犬模型中的效果，由此可见，本发明药物组合物针对射血分数中间值的心衰具有特异的选择性，是根据现有技

术难以预计的。

3、本发明复合物相对于 EXP3174+AHU377 物理混合物更好的效果，充分说明复合物的使用相对于药物物理组合使用具有明显的优势。

## 附图说明

图 1. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南》2018-心力衰竭的分类和诊断标准表。

## 具体实施方式

下面结合实施例和附图对本发明作进一步详细的描述，但发明的实施方式不限于此。

以下实施例中：

X-射线粉末衍射采用锐影（Empyrean）X 射线衍射仪设备检测，检测条件：Cu 靶 K $\alpha$  射线，电压 40KV，电流 40mA，发射狭缝 1/32°，防散射狭缝 1/16°，防散射狭缝 7.5mm，2 $\theta$  范围：3° -60°，步长 0.02°，每步停留时间 40 s。

差示扫描量热法谱图采用德国 NETZSCH 公司 DSC204F1 差示扫描量热仪设备检测，检测条件：气氛：N<sub>2</sub>，20mL/min；扫描程序：从室温以 10°C/min 升温至 250°C，记录升温曲线。

水份含量采用德国 NETZSCH 公司 TG209 热重分析仪设备检测，检测条件：气氛：N<sub>2</sub>，20mL/min；扫描程序：室温-700°C，升温速率：10°C/min。

实施例所使用 EXP3174 通过公司自制，纯度 98.3%。

实施例所使用 AHU377 钙盐通过公司自制，纯度 99.4%。

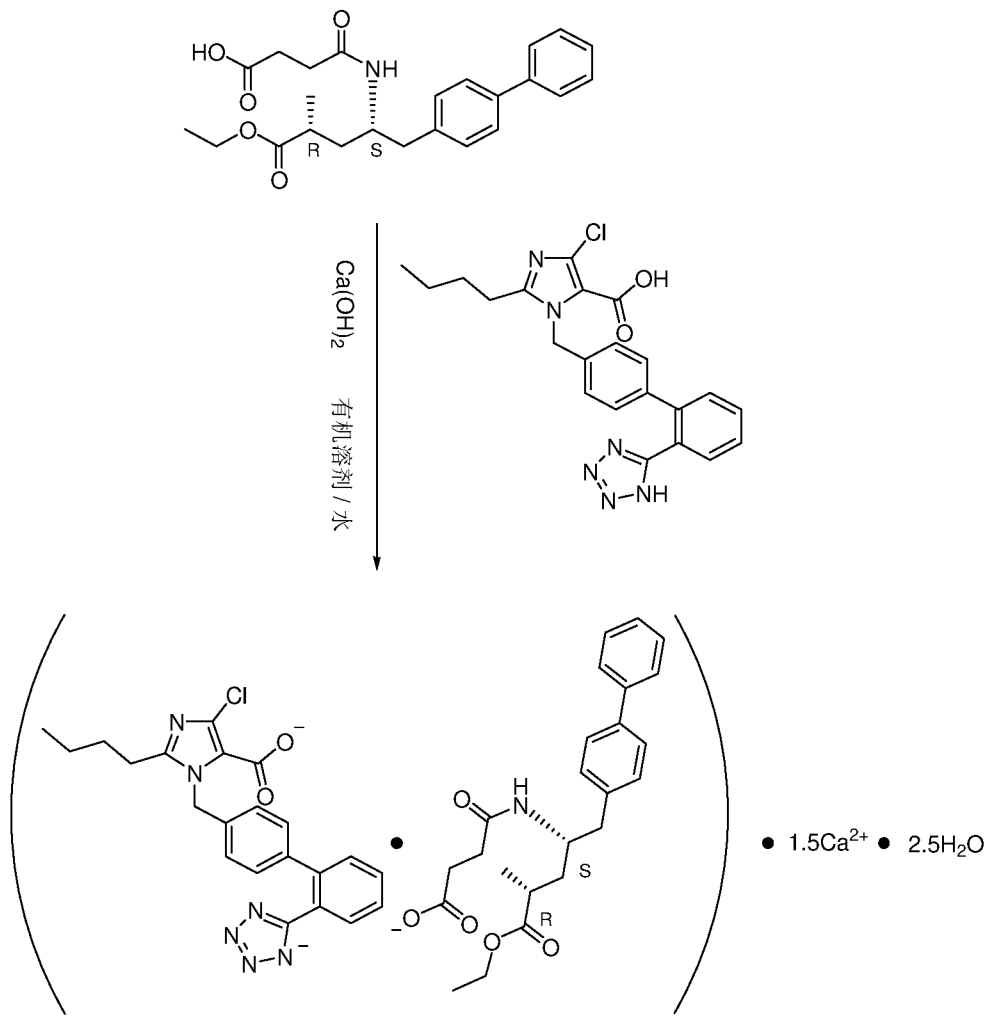
### 实施例 1

AHU377 游离酸的制备：

将 2.1 g AHU377 钙盐、40 mL 醋酸异丙酯加入 250mL 的单口瓶中，室温下加入 2 mol/L 盐酸 4.5 mL 搅拌溶清。分液，收集有机层，使用 20 mL 水洗涤有机层两次；35°C 下减压脱溶，得 AHU377 游离酸。

### 实施例 2

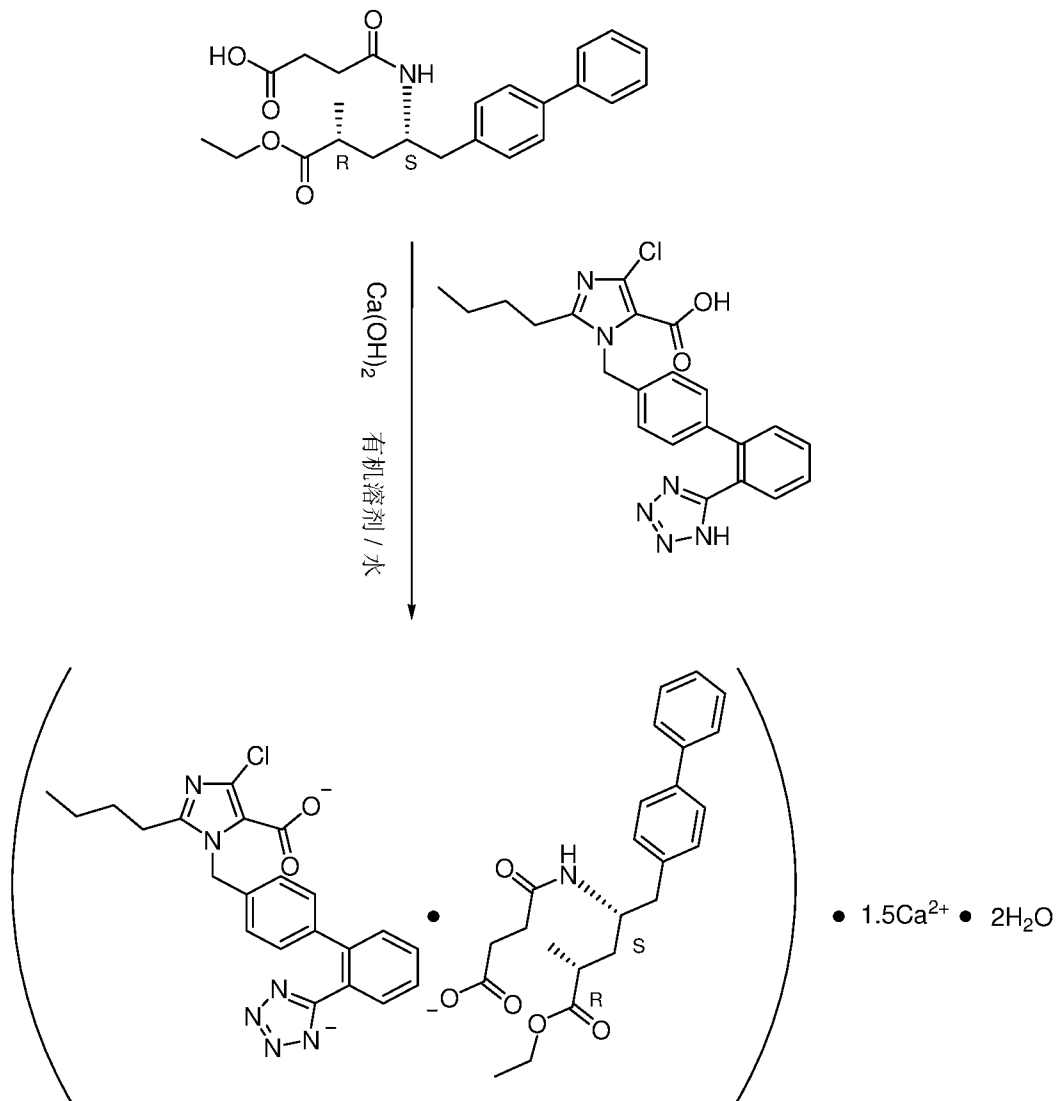
复合物的制备：（按照专利 WO2017125031A1 的实施例 2 制备）



室温下，将依据实施例 1 方法所得的 AHU377 游离酸 2.36 g、EXP3174 2g 与 40 mL 丙酮加入至 250mL 三口瓶，溶清；室温下加入相对于 AHU377 1.3 当量的氢氧化钙固体和 1 mL 水，室温搅拌 10h，补加 40 mL 丙酮，再反应 8h，氮气保护下经布氏漏斗抽滤，固体用丙酮淋洗，得白色固体，35℃下真空烘 8h，烘干得到固体 3.5g (EXP3174 • AHU377)<sup>3-</sup> • 1.5Ca<sup>2+</sup> • 2.5H<sub>2</sub>O，HPLC 检测纯度为 99%。重复试验，以获得足够的药效实验用量。

### 实施例 3

复合物的制备：（按照专利 WO2017125031A1 的实施例 3 制备）



室温下，将依据实施例 1 方法所得的 AHU377 游离酸 2.36g、EXP3174 2g 与 40 mL 丙酮加入至 250mL 三口瓶，溶清；室温下加入相对于 AHU377 1.6 当量的氢氧化钙固体和 0.6 mL 水，35℃ 搅拌 6h，补加 40 mL 丙酮，再反应 8h，氮气保护下经布氏漏斗抽滤，固体用丙酮淋洗，得白色固体，50℃ 下真空烘 8h，烘干得到固体 3.1g (EXP3174·AHU377)<sup>3</sup>·1.5Ca<sup>2+</sup>·2H<sub>2</sub>O。重复试验，以获得足够的药效实验用量。

**实施例 4**

复合物对犬慢性心衰模型中的药效研究-射血分数中间值

**4.1 方法:**

动物到达设施后经适应性饲养，超声心动图检查和心电检查后随机分组，再开始试验。手术当天，肌肉注射舒泰（5mg/kg）麻醉动物，麻醉犬气管接呼吸机，仰位固定，在第三和第四肋骨间开胸，结扎冠状动脉左前降支关闭胸腔，缝合皮肤。动物术后恢复 3 天后，灌胃给予治疗药物，每天一次，连续 4 周。实验期间，每日观察动物生活状态，对异常状况进行记录。给药 4 周后，进行超声心动图检查。

**4.2 造模:**

手术前一天，动物将禁食过夜。手术当天，动物肌肉舒泰（剂量：5mg/kg）肌肉注射诱导麻醉；同时肌肉注射硫酸阿托品注射液（剂量：0.5mg/犬）。动物麻醉后剃净左侧胸部毛；

迅速进行气管插管，接通呼吸机提供人工呼吸并且提供 1.5%异氟烷气体维持麻醉状态，同时使用监护仪监测血氧饱和度，心率，心电图，体温及呼吸频率等。在前肢皮肤使用 70%酒精消毒后，找到头静脉，做静脉插管并留置静脉给药通路。使用碘伏及 70%酒精对左侧胸部皮肤进行消毒无菌处理；铺无菌手术洞巾；使用无菌手术刀沿第四与第五肋间切开皮肤，止血后使用电刀逐层切开皮下组织，肌肉层，并及时止血。小心打开胸腔膜，暴露肺组织，要避免损伤肺组织；沿第四肋骨下缘逐步扩大手术视野至 20-25cm，使用扩胸器将手术窗口撑大。使用温生理盐水浸透的无菌纱布推移并保护肺组织。使用温生理盐水浸湿的无菌纱布推移左侧心耳，在左侧心室与左侧心房之间小心暴露并使用钝性直角镊游离冠状动脉左前降支，用 4 号丝线穿过该动脉，在游离和穿线过程中避免提拉动脉。使用丝线结扎冠状动脉左前降支，结扎过程中密切观察动物血氧饱和度，心率，心电图，体温及呼吸；如果动物出现室颤等异常情况，立即停止手术操作并通过头静脉快速给与利多卡因注射治疗（10mg/kg）。确定胸腔内无出血后，取出保护用纱布，使用 7 号缝合线穿过第四和第五肋骨缝合胸腔；使用人工按压方法复张肺。逐层缝合组织及皮肤。术后保持动物保温，适当补充生理盐水；密切观察血氧饱和度，心率，心电图，体温及呼吸变化；关闭气体麻醉机，直至动物完全恢复自主呼吸后拔除气管插管。术后肌肉注射痛啡（美洛昔康，0.67mg/kg）止痛，肌肉注射氨苄西林钠 20mg/kg 抗感染。

#### 4.3 分组和给药:

分组前各犬进行超声心动图检查和心电监测，根据射血分数随机分为 5 组（每组 5-6 只动物），动物造模后 3d 以后，各组犬灌胃给予相应药物，每天一次，连续给药 4 周。所有手术分为 6 批进行实验，每批 4-5 只动物，每组 0-1 只。各组情况如下表 1:

组号	分组	动物数	给药剂量 mpk(mg/kg)	给药方式	给药时间
1	假手术组 (Sham)	5	-	p.o qd	造模后 3d 开始，持续 4 周
2	模型组 (Model)	5	-	p.o qd	造模后 3d 开始，持续 4 周
3	阳性药组 (LCZ696)	6	100 mpk	p.o qd	造模后 3d 开始，持续 4 周
4	EXP3174+沙库巴曲 钙盐物理混合组	6	EXP3174 52mpk+沙库 巴曲 48mpk	p.o qd	造模后 3d 开始，持续 4 周
5	本发明复合物	6	100 mpk	p.o qd	造模后 3d 开始，持续 4 周

所有给药剂量以无水游离酸计。

#### 4.4 研究结果:

慢性心衰的重要表现即为左心室收缩功能降低，是慢性心衰的临床主要检测终点。经超声心动图检查可见模型组犬左室射血分数（LVEF）在造模后显著降低至 46.84%，与假手术组相比  $P < 0.001$ ，能够较好模拟人体临床射血分数中间值的慢性心衰。从表 2 可以看出，本发明复合物、LCZ696 及物理混合组组犬的终点 LVEF 分别为 59.88%、57.01%及 55.75，均显著高于模型组（ $P < 0.001$ ， $P < 0.001$ ， $P < 0.001$ ）。同时，100 mpk 本发明复合物升高射血分数中间值显著优于等质量剂量的 LCZ696 组及等摩尔剂量的物理混合组（ $P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ）。

表 2 化合物对心衰犬终点左心室射血分数的影响（Mean±SD）



Group	Number	LVEF (%)
Sham	5	68.15±1.89
Model	5	46.84±0.80###
LCZ696 100 mpk	6	57.01±1.81***
EXP3174+沙库巴曲钙盐物 理混合组	6	55.75±2.18***
本发明复合物 100mpk	6	59.88±0.55***\$@@

###P<0.001, 与 Sham 组相比; \*\*\*P<0.001, 与 Model 组相比; \$P<0.05, 与 LCZ696 组相比; @@P<0.01, 与物理混合组相比。

注: 本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

从上述结果可见, 本发明提供的双重作用的超分子络合物(复合物)用于射血分数中间值的心衰的药物用途, 同等剂量下相对于使用 LCZ696 100mpk 具有明显更好的效果;

本发明复合物相对于 EXP3174+AHU377 物理混合物更好的效果, 充分说明复合物的使用相对于药物物理组合使用具有明显的优势。

## 实施例 5

复合物对犬慢性心衰模型中的药效研究-射血分数保留

### 5.1 方法:

动物到达设施后经适应性饲养, 超声心动图检查和心电检查后随机分组, 再开始试验。手术当天, 肌肉注射舒泰(5mg/kg)麻醉动物, 麻醉犬气管接呼吸机, 仰位固定, 在第三和第四肋骨间开胸, 结扎冠状动脉左前降支关闭胸腔, 缝合皮肤。动物术后恢复 3 天后, 灌胃给予治疗药物, 每天一次, 连续 2 周。实验期间, 每日观察动物生活状态, 对异常状况进行记录。给药 14 天后, 进行超声心动图检查。

### 5.2 造模:

手术前一天, 动物将禁食过夜。手术当天, 动物肌肉舒泰(剂量: 5mg/kg)肌肉注射诱导麻醉; 同时肌肉注射硫酸阿托品注射液(剂量: 0.5mg/犬)。动物麻醉后剃净左侧胸部毛; 迅速进行气管插管, 接通呼吸机提供人工呼吸并且提供 1.5%异氟烷气体维持麻醉状态, 同时使用监护仪监测血氧饱和度, 心率, 心电图, 体温及呼吸频率等。在前肢皮肤使用 70%酒精消毒后, 找到头静脉, 做静脉插管并留置静脉给药通路。使用碘伏及 70%酒精对左侧胸部皮肤进行消毒无菌处理; 铺无菌手术洞巾; 使用无菌手术刀沿第四与第五肋间切开皮肤, 止血后使用电刀逐层切开皮下组织, 肌肉层, 并及时止血。小心打开胸腔膜, 暴露肺组织, 要避免损伤肺组织; 沿第四肋骨下缘逐步扩大手术视野至 20-25cm, 使用扩胸器将手术窗口撑大。使用温生理盐水浸透的无菌纱布推移并保护肺组织。使用温生理盐水浸湿的无菌纱布推移左侧心耳, 在左侧心室与左侧心房之间小心暴露并使用钝性直角镊游离冠状动脉左前降支, 用 4 号丝线穿过该动脉, 在游离和穿线过程中避免提拉动脉。使用丝线结扎冠状动脉左前降支, 结扎过程中密切观察动物血氧饱和度, 心率, 心电图, 体温及呼吸; 如果动物出现室颤等异常情况, 立即停止手术操作并通过头静脉快速给与利多卡因注射治疗(10mg/kg)。确定胸腔内无出血后, 取出保护用纱布, 使用 7 号缝合线穿过第四和第五肋骨缝合胸腔; 使用人工按压方法复张肺。逐层缝合组织及皮肤。术后保持动物保温, 适当补充生理盐水; 密切观察血氧饱和度, 心率, 心电图, 体温及呼吸变化; 关闭气体麻醉机, 直至动物完全恢复自主呼吸后拔除气管插管。术后肌肉注射痛啡(美洛昔康, 0.67mg/kg)止痛, 肌肉注射氨苄西林钠 20mg/kg 抗感染。

### 5.3 分组和给药:

分组前各犬进行超声心动图检查和心电监测，根据射血分数随机分为 5 组（每组 5-6 只动物），动物造模后 3d 以后，各组犬灌胃给予相应药物，每天一次，连续给药 2 周。所有手术分为 6 批进行实验，每批 4-5 只动物，每组 0-1 只。各组情况如下表 3：

表 3, 组号	分组	动物数	给药剂量 mpk(mg/kg)	给药方式	给药时间
1	假手术组 (Sham)	5	-	p.o qd	造模后 3d 开始, 持续 2 周
2	模型组 (Model)	5	-	p.o qd	造模后 3d 开始, 持续 2 周
3	阳性药组 (LCZ696)	6	100 mpk	p.o qd	造模后 3d 开始, 持续 2 周
4	EXP3174+沙库巴曲 钙盐物理混合组	6	EXP3174 52mpk+沙库 巴曲 48mpk	p.o qd	造模后 3d 开始, 持续 2 周
5	本发明复合物	6	100 mpk	p.o qd	造模后 3d 开始, 持续 2 周

注：所有给药剂量以无水游离酸计，本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

#### 5.4 实验结果：

慢性心衰的重要表现即为左心室收缩功能降低，是慢性心衰的临床主要检测终点。经超声心动图检查可见模型组犬左室射血分数（LVEF）在造模后显著降低但仍大于 50%，与假手术组相比  $P < 0.001$ ，能够较好模拟人体临床射血分数保留的慢性心衰。从表 4 可以看出，LCZ696 组犬终点 LVEF 为 57.98%，显著高于模型组（ $P < 0.001$ ）。本发明复合物及物理混合组均能够升高 LVEF，与模型组比较均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。同时，100 mpk 本发明复合物与 LCZ696 等摩尔剂量组对 LVEF 影响相比药效相当，并显著优于物理混合组。实验结果如表 4 所示：

表 4 化合物对心衰犬终点左心室射血分数的影响（Mean±SD）

Group	Number	LVEF (%)
Sham	4	68.15±1.89
Model	5	51.80±0.80###
LCZ696 100 mpk	6	57.98±2.64***
EXP3174+沙库巴曲钙盐物 理混合组	6	55.18±2.96*
本发明复合物 100mpk	6	58.04±1.29***@

其中，Model LVEF 为 51.80%， $\geq 50\%$ ，说明射血分数保留造模成功，参见图 1 所示。

### $P < 0.001$ ，与 Sham 组相比；\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ ，\*\*\* $P < 0.001$ ，与 Model 组相比；@ $P < 0.05$ ，与物理混合组相比

注：本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

从上述结果可见，本发明复合物在射血分数中间值犬模型的效果优于射血分数保留犬模型

中的效果，由此可见，本发明药物组合物针对射血分数中间值的心衰具有特异的选择性，是根据现有技术难以预计的。

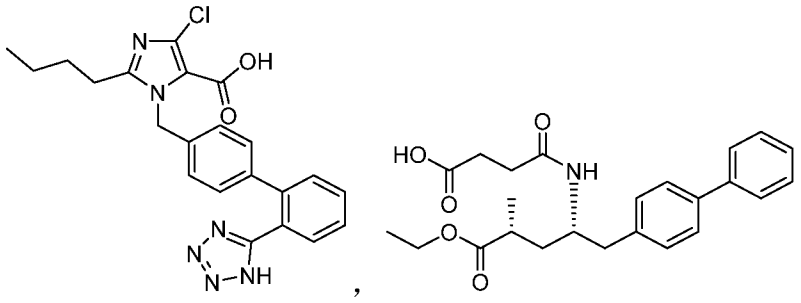
上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

## 权利要求书

1. 血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物在制备用于治疗心衰的药物中的应用，所述心衰是指射血分数中间值的心衰，所述复合物的结构单元如下：



其中，EXP3174 和 AHU377 结构式分别如下：



a:b=1:0.25~4; x 为 0.5~3 之间的数值; A 指代水、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲基-叔-丁基醚、乙腈、甲苯、二氯甲烷; n 为 0~3 之间的数值。

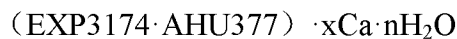
2. 根据权利要求 1 所述的心衰应用，其特征在于：所述药物的单剂量形式含有 60 毫克和 500 毫克之间的所述复合物。

3. 根据权利要求 1 所述的心衰应用，其特征在于：所述药物的单剂量形式含有 60、120、180、240、300、360、420、480 毫克的所述复合物。

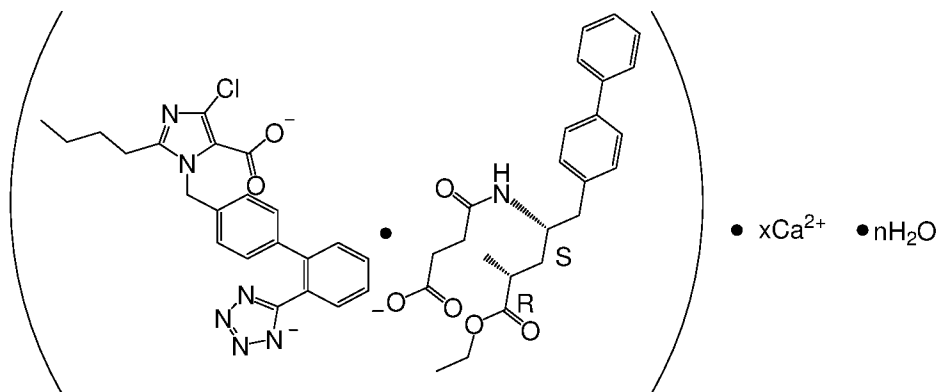
4. 根据权利要求 1 所述的心衰应用，其特征在于：所述药物是适于口服的固体制剂，优选口服的片剂或胶囊。

5. 根据权利要求 1-4 任一项权利要求所述的心衰应用，其特征在于：a:b 的值选自 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4。

6. 根据权利要求 1-5 任一项权利要求所述的心衰应用，其特征在于：所述复合物的结构单元如下：



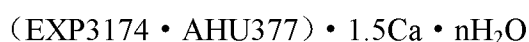
或者



其中 x 为 0.5~2 之间的数值; n 为 0~3 之间的数值。

7. 根据权利要求 1-6 任一项权利要求所述的心衰应用，其特征在于：x 选自 0.5、1、1.5、2。

8. 根据权利要求 1-7 任一项权利要求所述的心衰应用，其特征在于：所述复合物的结构单元如下：



或者



其中 n 为 1~3 之间的任意数值。

9. 根据权利要求 1-8 任一项权利要求所述的心衰应用，其特征在于：n 选自 0.5、1、1.5、2、2.5、3。

10. 根据权利要求 1-9 任一项权利要求所述的心衰应用，其特征在于，所述复合物选自：

- (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 1H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 1.5H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 2H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 2.5H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 3H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 1H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 1.5H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 2H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 2.5H<sub>2</sub>O;
- (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 3H<sub>2</sub>O。

表1 心力衰竭的分类和诊断标准

诊断标准	HF <sub>r</sub> EF	HF <sub>mr</sub> EF	HF <sub>p</sub> EF
1	症状和/或体征	症状和/或体征	症状和/或体征
2	LVEF<40%	LVEF 40% - 49%	LVEF≥50%
3		利钠肽升高,并符合以下至少1条:(1)左心室肥厚和/或左心房扩大,(2)心脏舒张功能异常	利钠肽升高,并符合以下至少1条:(1)左心室肥厚和/或左心房扩大,(2)心脏舒张功能异常
备注	随机临床试验主要纳入此类患者,有效的治疗已得到证实	此类患者临床特征、病理生理、治疗和预后尚不清楚,单列此组有利于对其开展相关研究	需要排除患者的症状是由非心脏疾病引起的,有效的治疗尚未明确

注:HF<sub>r</sub>EF为射血分数降低的心力衰竭,HF<sub>mr</sub>EF为射血分数中间值的心力衰竭,HF<sub>p</sub>EF为射血分数保留的心力衰竭,LVEF为左心室射血分数;利钠肽升高为B型利钠肽(BNP)>35 ng/L和/或N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)>125 ng/L;心脏舒张功能异常指标见心力衰竭的诊断和评估中的经胸超声心动图部分

图 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/112668

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 403/10(2006.01)i; C07C 231/12(2006.01)i; C07C 233/47(2006.01)i; A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C 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) CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI, STN(REGISTRY), STN(CAPLUS): 心力衰竭, 心衰, 血管紧张素, NEP抑制剂, heart failure, angiotensin II receptor, neutral endopeptidase inhibitor		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017125031 A1 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD.) 27 July 2017 (2017-07-27) claims 1, 5, 7, 17, description pages 3, 4, 7	1-10
A	CN 102702119 A (NOVARTIS AG.) 03 October 2012 (2012-10-03) claims 1-21	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>01 November 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>19 November 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/112668**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017125031	A1	27 July 2017	AU	2017209250	A1	06 September 2018
				US	11026925	B2	08 June 2021
				US	2020061025	A1	27 February 2020
				ZA	201805376	B	26 June 2019
				EP	3406610	A1	28 November 2018
				TW	201726177	A	01 August 2017
				KR	20180128393	A	03 December 2018
				CA	3016258	A1	27 July 2017
				MX	2018008531	A	15 May 2019
				EP	3406610	A4	04 September 2019
				KR	102150383	B1	02 September 2020
				TW	I657826	B	01 May 2019
				CN	108473474	A	31 August 2018
				RU	2723642	C1	17 June 2020
				CN	102702119	A	03 October 2012
EP	1948158	B1	29 January 2014				
TN	SN07264	A1	31 December 2008				
DK	1948158	T3	10 March 2014				
NO	2016008	I1	18 May 2016				
NO	20151656	A	10 September 2007				
NO	20073396	L	10 September 2007				
NZ	600626	A	29 November 2013				
HR	P20201605	T1	25 December 2020				
MX	2007008075	A	13 July 2007				
EC	SP14019136	A	31 December 2015				
CY	1115004	T1	31 August 2016				
SI	1948158	T1	30 April 2014				
US	2020016110	A1	16 January 2020				
ES	2823749	T3	10 May 2021				
SG	10201402055 Y	A	26 September 2014				
KR	101549318	B1	01 September 2015				
BR	122013025375	B1	01 December 2020				
RU	2503668	C2	10 January 2014				
AU	2006311481	B2	25 February 2010				
JP	4824754	B2	30 November 2011				
NO	20073396	A	10 September 2007				
US	2020016109	A1	16 January 2020				
US	2016324821	A1	10 November 2016				
TW	I554504	B	21 October 2016				
LT	2340828	T	10 November 2020				
HK	1121371	A1	24 April 2009				
MA	30128	B1	02 January 2009				
MY	145462	A	15 February 2012				
WO	2007056546	A1	18 May 2007				
KR	20080075055	A	14 August 2008				
TW	200803834	A	16 January 2008				
BR	PI0605921	A2	26 May 2009				
NO	337288	B1	29 February 2016				
HR	P20140274	T1	25 April 2014				
JP	2008542447	A	27 November 2008				



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/112668**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 1948158 A1	30 July 2008
		US 2015057322 A1	26 February 2015
		PE 20070803 A1	10 September 2007
		EP 2340828 B1	15 July 2020
		CA 2590511 C	08 January 2013
		TW 201402111 A	16 January 2014
		HK 1175465 A1	05 July 2013
		AU 2006311481 A1	18 May 2007
		BR PI0605921 B8	25 May 2021
		DK 2340828 T3	12 October 2020
		PT 2340828 T	19 October 2020
		LT PA2021502 I1	10 February 2021
		JP 2015098485 A	28 May 2015
		BR 122013025375 B8	25 May 2021

---

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/112668

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 403/10(2006.01)i; C07C 231/12(2006.01)i; C07C 233/47(2006.01)i; A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i</p> <p>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</p>											
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D C07C A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI, STN(REGISTRY), STN(CAPLUS): 心力衰竭, 心衰, 血管紧张素, NEP抑制剂, heart failure, angiotensin II receptor, neutral endopeptidase inhibitor</p>											
<p><b>C. 相关文件</b></p> <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>WO 2017125031 A1 (深圳信立泰药业股份有限公司) 2017年 7月 27日 (2017 - 07 - 27) 权利要求1、5、7、17, 说明书第3、4、7页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102702119 A (诺瓦提斯公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 权利要求1-21</td> <td>1-10</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	WO 2017125031 A1 (深圳信立泰药业股份有限公司) 2017年 7月 27日 (2017 - 07 - 27) 权利要求1、5、7、17, 说明书第3、4、7页	1-10	A	CN 102702119 A (诺瓦提斯公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 权利要求1-21	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	WO 2017125031 A1 (深圳信立泰药业股份有限公司) 2017年 7月 27日 (2017 - 07 - 27) 权利要求1、5、7、17, 说明书第3、4、7页	1-10									
A	CN 102702119 A (诺瓦提斯公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 权利要求1-21	1-10									
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。									
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p>		<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>									
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 11月 1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 11月 19日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>张英姝</p> <p>电话号码 86-(10)-53962163</p>									

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/112668

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	2017125031	A1	2017年 7月 27日	AU	2017209250	A1	2018年 9月 6日
				US	11026925	B2	2021年 6月 8日
				US	2020061025	A1	2020年 2月 27日
				ZA	201805376	B	2019年 6月 26日
				EP	3406610	A1	2018年 11月 28日
				TW	201726177	A	2017年 8月 1日
				KR	20180128393	A	2018年 12月 3日
				CA	3016258	A1	2017年 7月 27日
				MX	2018008531	A	2019年 5月 15日
				EP	3406610	A4	2019年 9月 4日
				KR	102150383	B1	2020年 9月 2日
				TW	1657826	B	2019年 5月 1日
				CN	108473474	A	2018年 8月 31日
				RU	2723642	C1	2020年 6月 17日
				CN	102702119	A	2012年 10月 3日
EP	1948158	B1	2014年 1月 29日				
TN	SN07264	A1	2008年 12月 31日				
DK	1948158	T3	2014年 3月 10日				
NO	2016008	I1	2016年 5月 18日				
NO	20151656	A	2007年 9月 10日				
NO	20073396	L	2007年 9月 10日				
NZ	600626	A	2013年 11月 29日				
HR	P20201605	T1	2020年 12月 25日				
MX	2007008075	A	2007年 7月 13日				
EC	SP14019136	A	2015年 12月 31日				
CY	1115004	T1	2016年 8月 31日				
SI	1948158	T1	2014年 4月 30日				
US	2020016110	A1	2020年 1月 16日				
ES	2823749	T3	2021年 5月 10日				
SG	10201402055Y	A	2014年 9月 26日				
KR	101549318	B1	2015年 9月 1日				
BR	122013025375	B1	2020年 12月 1日				
RU	2503668	C2	2014年 1月 10日				
AU	2006311481	B2	2010年 2月 25日				
JP	4824754	B2	2011年 11月 30日				
NO	20073396	A	2007年 9月 10日				
US	2020016109	A1	2020年 1月 16日				
US	2016324821	A1	2016年 11月 10日				
TW	1554504	B	2016年 10月 21日				
LT	2340828	T	2020年 11月 10日				
HK	1121371	A1	2009年 4月 24日				
MA	30128	B1	2009年 1月 2日				
MY	145462	A	2012年 2月 15日				
WO	2007056546	A1	2007年 5月 18日				
KR	20080075055	A	2008年 8月 14日				
TW	200803834	A	2008年 1月 16日				
BR	PI0605921	A2	2009年 5月 26日				
NO	337288	B1	2016年 2月 29日				
HR	P20140274	T1	2014年 4月 25日				
JP	2008542447	A	2008年 11月 27日				

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/112668

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)
		EP 1948158 A1	2008年 7月 30日
		US 2015057322 A1	2015年 2月 26日
		PE 20070803 A1	2007年 9月 10日
		EP 2340828 B1	2020年 7月 15日
		CA 2590511 C	2013年 1月 8日
		TW 201402111 A	2014年 1月 16日
		HK 1175465 A1	2013年 7月 5日
		AU 2006311481 A1	2007年 5月 18日
		BR PI0605921 B8	2021年 5月 25日
		DK 2340828 T3	2020年 10月 12日
		PT 2340828 T	2020年 10月 19日
		LT PA2021502 I1	2021年 2月 10日
		JP 2015098485 A	2015年 5月 28日
		BR 122013025375 B8	2021年 5月 25日