



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113286789 B

(45) 授权公告日 2022.03.11

(21) 申请号 202080008628.X  
 (22) 申请日 2020.05.26  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 113286789 A  
 (43) 申请公布日 2021.08.20  
 (66) 本国优先权数据  
 201910462208.8 2019.05.30 CN  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2021.07.14  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/CN2020/092256 2020.05.26  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02020/238884 ZH 2020.12.03  
 (73) 专利权人 深圳信立泰药业股份有限公司  
 地址 518040 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  
 (72) 发明人 孙晶超 景小龙 肖瑛  
 (74) 专利代理机构 深圳市科吉华烽知识产权事  
 务所(普通合伙) 44248  
 代理人 胡吉科

(51) Int.Cl.  
 C07D 403/10 (2006.01)  
 A61K 31/216 (2006.01)  
 A61K 31/41 (2006.01)  
 A61K 31/4178 (2006.01)  
 A61P 9/12 (2006.01)  
 A61P 9/04 (2006.01)  
 (56) 对比文件  
 WO 2017125031 A1, 2017.07.27  
 CN 101098689 A, 2008.01.02  
 CN 105963296 A, 2016.09.28  
 CN 105669581 A, 2016.06.15  
 CN 106138041 A, 2016.11.23  
 CN 105960398 A, 2016.09.21  
 Tzung-Dau Wang et al..Effects of  
 Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on  
 Natriuresis, Diuresis, Blood Pressures,  
 and NT-proBNP in Salt-Sensitive  
 Hypertension.《Hypertension》.2016,第69卷第  
 32-41页.

审查员 吴永英

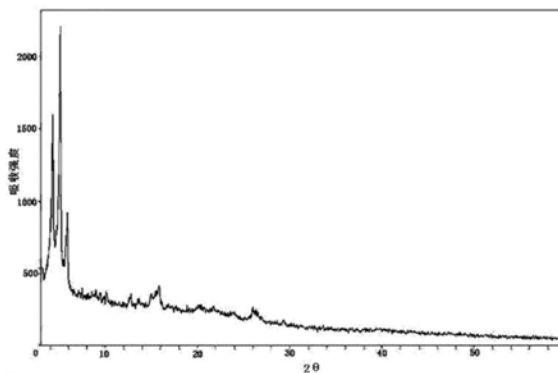
权利要求书1页 说明书13页 附图7页

(54) 发明名称

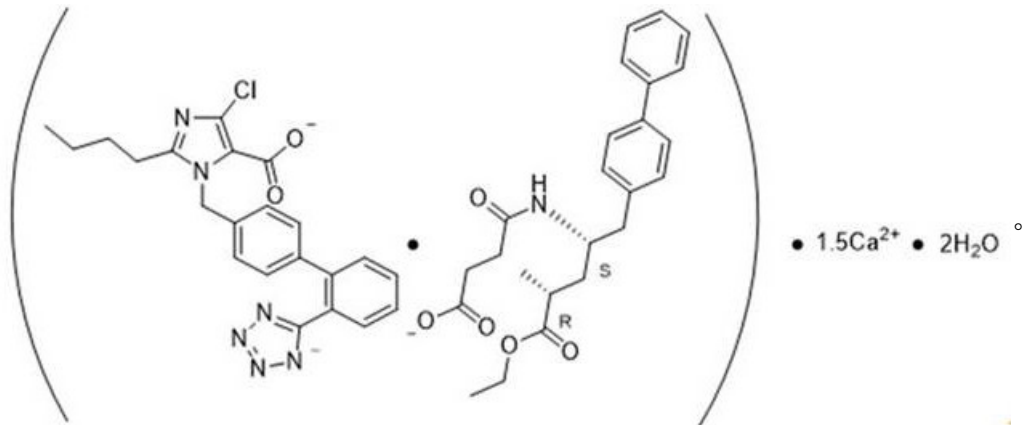
血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物的新用途

(57) 摘要

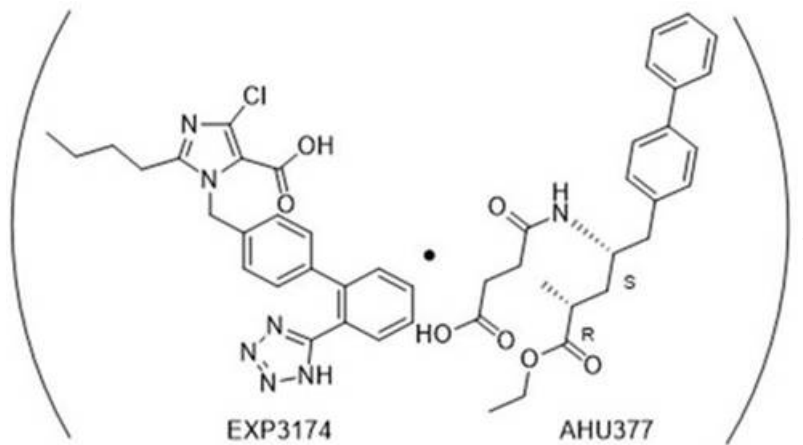
一种属于药物应用技术领域、涉及血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂复合物的新用途,具体涉及所述复合物在制备用于盐敏感型高血压的药物用途。



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盐敏感型高血压的药物用途,所述复合物的结构单元如下:

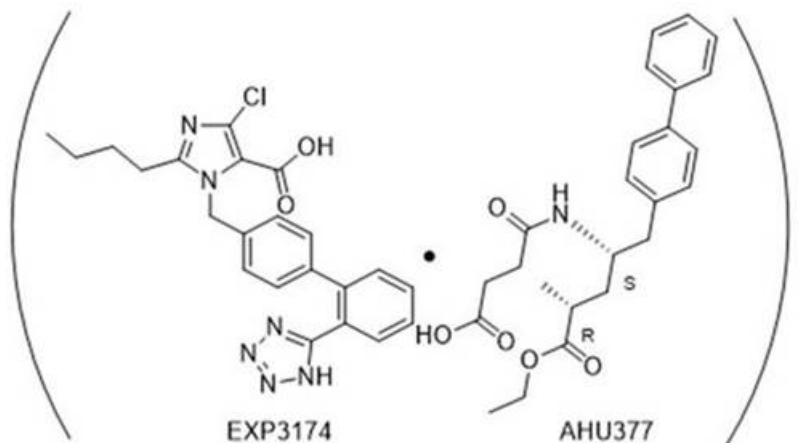


2. 根据权利要求1所述药物用途,其特征在于:所述药物的单剂量形式是指以 (EXP3174 • AHU377) 的总质量计,



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所述药物用途,其特征在于:所述药物的单剂量形式是指以 (EXP3174 • AHU377) 的总质量计,



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所述药物用途,其特征在于:所述药物是口服的固体制剂。

5. 根据权利要求1所述药物用途,其特征在于:所述药物是口服的片剂或胶囊。

## 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 新用途

### 技术领域

[0001] 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抑制剂的复合物的新用途,具体涉及所述复合物在制备用于盐敏感型高血压的药物用途。

### 背景技术

[0002] 高血压是以体循环动脉压增高为主要表现的临床综合征,是最常见的心血管疾病。并且,高血压的发病率呈不断上升的趋势,据统计,我国心血管病患者约为2.9亿人(《中国心血管病报告2013》)。高血压如果得不到有效的控制和治疗,可以引起冠状动脉硬化,出现冠心病、心绞痛,还可能造成高血压性心脏病、心力衰竭等严重并发症。另外,长期高血压可导致肾、脑、心血管等器官损伤。

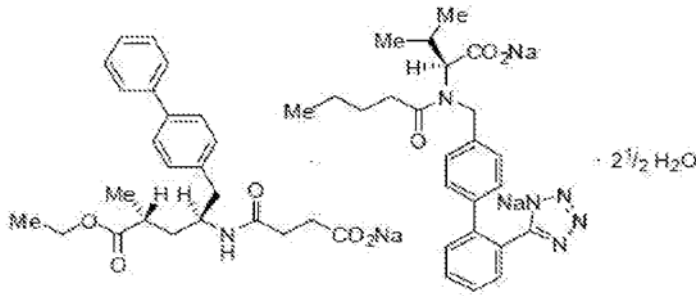
[0003] 由于高血压的病因及发病机制多样,血压的控制不力往往会影响到机体多个器官的结构和功能,高血压患者也会同时伴有其他器官的疾病或病变,如心脑血管疾病、高血脂症等等。在治疗方面,联合使用机制不同的降压药有利于更好的控制血压,更重要的是,不同降压机制药物的联合使用可能具有协同作用,有利于降低药物使用量,进而达到降低药物副作用的目的。

[0004] 已知的高血压病作用机制研究发现:高血压与全身小动脉痉挛引起血管外周阻力增加的直接后果,小动脉的痉挛与遗传/精神刺激、应激、肾脏缺血、肾上腺皮质的作用及钠的作用等诸多因素有关,目前动物高血压模型的复制多以不同角度模拟高血压这些易患因素而形成。具体的动物模型包括:自发性高血压大鼠(SHR)、神经原型、肾外包扎型和醋酸脱氧皮质酮(DOCA)盐型高血压大鼠、肾血管型高血压狗、盐敏感性和盐抵抗性高血压大鼠等。

[0005] 根据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》,钠盐可显著升高血压以及高血压的发病风险,适度减少钠盐摄入可有效降低血压。钠盐摄入过多和(或)钾摄入不足,以及“钾钠摄入比值”较低是我国高血压发病的重要危险因素。我国居民的膳食中75.8%的钠来自于家庭烹饪用盐,其次为高盐调味品和加工食品中的钠盐。所以,钠盐摄入过多是我国高血压疾病的重要诱因。然而,目前未有较为明确的针对性药物。

[0006] W02007056546A1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<sup>®</sup>,用于射血分数降低的慢性心力衰竭(NYHA II-IV级,LVEF $\leq$ 40%)成人患者,降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险。其分子结构单元如下:

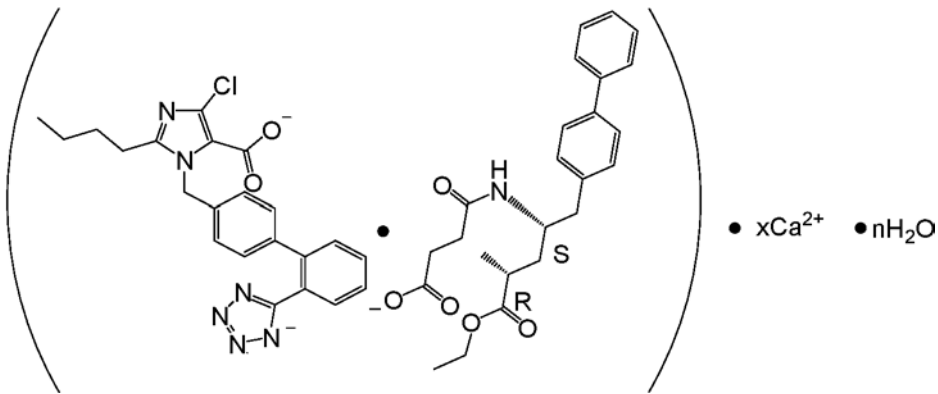
[0007]



[0008] 近期的研究Hypertension, 2017, 69 (1) :32-41报道, LCZ696在盐敏感亚洲人群中具有控制血压的效果。

[0009] 另外, 现有技术W02017125031A1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, 该复合物相对于LCZ696在溶解性、吸湿性、稳定性等方面具有优势, 且具有优异的心衰效果; 并且相对于EXP3174与Sacubitril单独或者联合使用具有其独特的应用优势。其分子结构单元如下:

[0010]



[0011] 可知, 寻找一种针对钠盐摄入过多而引起的高血压具有好的治疗效果的针对性药物至关重要。

### 发明内容

[0012] 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”) 在制备用于盐敏感型高血压的药物用途, 所述复合物的结构单元如下:

[0013] (aEXP3174 • bAHU377) • xCa • nA。

[0014] 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盐敏感型高血压的患者; 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、70mg、80mg、90mg、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。

[0015] 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。

[0016] 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。

[0017] 在一种优选实施方案中,包括每天给予患者含有60、120、180、240、300、360、420或者480毫克的所述复合物。每天给予患者1次、2次或者3次所述复合物。更优选包括每天给予患者含有120、240或者480毫克的所述复合物,每天给予患者1次、2次或者3次。

[0018] 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。

[0019] 其中,阿利沙坦酯的分子式为 $C_{27}H_{29}ClN_6O_5$ ,分子量为553.0;而EXP3174的分子式为 $C_{22}H_{21}ClN_6O_2$ ,分子量约为436.9;AHU377的分子式为 $C_{24}H_{29}NO_5$ ,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。

[0020] 由SHR及DSS大鼠高血压模型数据可知,23mg/kg为该复合物在高血压动物模型上的起效剂量,根据大鼠-人体表面积折算(人体重按照60kg计),23mg/kg大鼠给药剂量约相当于人体给药剂量223mg,因此,推测人体起效剂量在200mg/天,剂量使用范围在200mg/天~500mg/天,即预期最高剂量约为起效剂量的2.5倍。

[0021] 为了满足不同患者需求,特别是对于ARB类药物不耐受患者的临床用药,初始剂量建议略低于起效剂量,通常为起效剂量的几分之一,例如60mg、120mg、180mg等。

[0022] 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60毫克和500毫克。

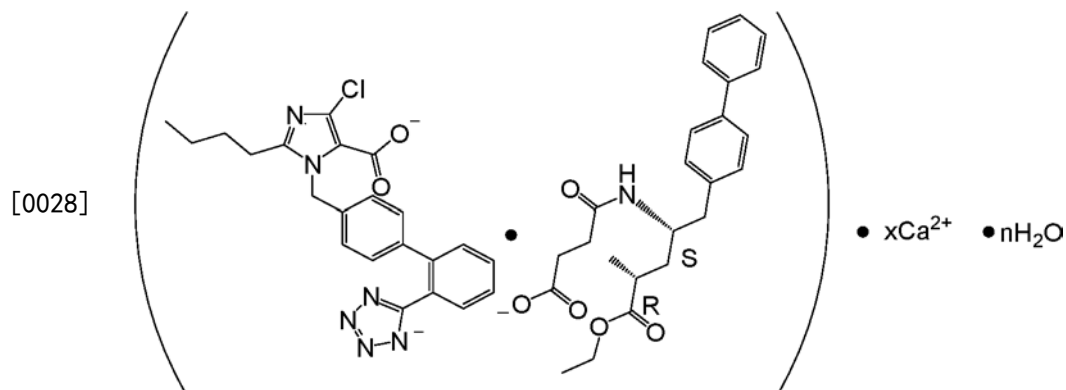
[0023] 所述药物的所述复合物可以通过现有技术已知的方法获得,其中,W02017125031A1公开的复合物及其制备方法引入本发明。

[0024] 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。

[0025] 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:

[0026]  $(EXP3174 \cdot AHU377) \cdot xCa \cdot nH_2O$

[0027] 或者



[0029] 其中x为0.5~2之间的数值;n为0~3之间的数值。

[0030] 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。

[0031] 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:

[0032]  $(EXP3174 \cdot AHU377) \cdot 1.5Ca \cdot nH_2O$

[0033] 或者

[0034] (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • nH<sub>2</sub>O

[0035] 其中n为1~3之间的任意数值。

[0036] 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。

[0037] 作为本发明的一种更为优选技术方案,所述复合物选自:

[0038] (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 1H<sub>2</sub>O;

[0039] (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 1.5H<sub>2</sub>O;

[0040] (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 2H<sub>2</sub>O;

[0041] (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 2.5H<sub>2</sub>O;

[0042] (EXP3174 • AHU377) • 1.5Ca • 3H<sub>2</sub>O;

[0043] (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 1H<sub>2</sub>O;

[0044] (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 1.5H<sub>2</sub>O;

[0045] (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 2H<sub>2</sub>O;

[0046] (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 2.5H<sub>2</sub>O;

[0047] (EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 3H<sub>2</sub>O。

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 本发明的一个具体的超分子络合物(复合物),该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图在2θ为4.35°、5.15°、5.90°、12.80°、15.85°处具有吸收较强的衍射峰,可接受的误差范围±0.2°,对于吸收强度强的峰,其受产品特性、检测仪器、检测条件等因素的影响较小,因此重复出现概率非常大,本领域的技术人员也可以理解,对于某些具体的化合物,受产品特性、检测仪器、检测条件等因素的影响,对于吸收强度较弱的峰,则可能不具有较高的可重现性,发明人在对同批/不同批样品的重复检测中也发现,对于该超分子络合物(复合物)也存在该现象。进一步的,该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图还在2θ为9.00°、10.15°、15.02°处具有重复性较强的衍射峰,可接受的误差范围±0.2°;更具体的,在一次检测中,该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射谱图具有如下峰:

[0051]

编号	2θ (°, ±0.2)	相对强度 (%)
1	4.35	70.97
2	5.15	100.00
3	5.90	32.67
4	9.00	2.80
5	10.15	3.40
6	12.80	5.21

7	15.02	5.59
8	15.85	8.27
9	16.81	2.57
10	20.27	2.39
11	22.09	2.48
12	23.79	1.34
13	26.22	1.87

[0052] 该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图如图1所示。

[0053] 采用含量分析法可直接/间接得知超分子络合物(复合物)中EXP3174与AHU377的摩尔比,比如采用高效液相法(HPLC)可以测得超分子络合物(复合物)中EXP3174与AHU377(游离酸)的质量/含量进一步换算即可得知其摩尔比为1:1。

[0054] 该超分子络合物(复合物)的差示扫描量热谱图(DSC)在 $94.4 \pm 10^\circ\text{C}$ 、 $164.1 \pm 10^\circ\text{C}$ 有两处失水吸热峰,由于该超分子络合物(复合物)含有结晶水,因此本领域的技术人员可以理解在不同的检测条件,诸如升温速率等,以及不同的样品性状,诸如样品粒径状态等,DSC谱图中的某些峰(诸如失水吸热峰)可能出现较大波动,比如不同升温速率下所得谱图的失水吸热峰位置出现相对较大位移区别,该谱图另在 $244.6 \pm 5^\circ\text{C}$ 处存在吸热峰。更具体的,该超分子络合物(复合物)的差示扫描量热谱图(DSC)如图2所示。

[0055] 该超分子络合物(复合物)的拉曼光谱图在波长( $\text{cm}^{-1}$ )为3061(m)、2935(m,宽)、1613(st)、1521(m)、1482(w)、1286(m)、995(w)、816(w,宽)、408(w)存在衍射峰,吸收波段的强度表示如下:(w)=弱;(m)=中;和(st)=强。

[0056] 该超分子络合物(复合物)的红外光谱( $\text{cm}^{-1}$ )在重要波段3383(st,宽)、1709(m)、1634(m)、1577(st)、1549(st)、1459(st)、1407(st)、1262(m)、1173(w)、762(m)、698(w)等存在衍射峰。吸收波段的强度表示如下:(w)=弱;(m)=中;和(st)=强。

[0057] 对于该超分子络合物(复合物)中含水量的检测可采用本领域常用的方法,如卡尔费休法和/或热重分析法。具体的,该超分子络合物(复合物)的热重分析谱图(TG)显示该超分子络合物(复合物)的含水量为5.0%,通过卡尔费休法测得该超分子络合物(复合物)的含水量为4.9%。更具体的,该超分子络合物(复合物)的热重分析谱图(TG)如图3所示。

[0058] 该超分子络合物(复合物)的原子吸收谱图显示该超分子络合物(复合物)的钙含量为6.46%。

[0059] 该超分子络合物(复合物)的元素分析实测值为:C:57.81%;H:5.48%;N:10.36%。

[0060] 综合以上信息判断,该超分子络合物(复合物)的结构单元为: $(\text{EXP3174} \cdot \text{AHU377})^{3-} \cdot 1.5\text{Ca}^{2+} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 。

[0061] 本发明的另一个具体的超分子络合物(复合物),该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图与前述超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图相近。具体的,其X-射线粉末衍射(XRD)谱图在 $2\theta$ 为 $4.40^\circ$ 、 $5.19^\circ$ 、 $5.96^\circ$ 处具有吸收较强的衍射峰,可接受的误差范围 $\pm 0.2^\circ$ ;进一步的,该超分子化合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图还在 $2\theta$ 为 $15.82^\circ$ 、 $26.34^\circ$ 处具有重复性较强的衍射峰,可接受的误差范围 $\pm 0.2^\circ$ ;更具体的,在一次检测中,所述超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射谱图具有如下峰:

[0062]	编号	2 $\theta$ (°, $\pm 0.2$ )	相对强度 (%)
	1	4.40	77.30
	2	5.19	100.00
	3	5.96	19.78
	4	15.82	5.11
	5	26.34	3.44

[0063] 该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图如图4所示。

[0064] 采用含量分析法可直接/间接得知超分子络合物(复合物)中EXP3174与AHU377的摩尔比,比如采用高效液相法(HPLC)可以测得超分子络合物(复合物)中EXP3174与AHU377(游离酸)的质量/含量进一步换算即可得知其摩尔比为1:1。

[0065] 采用含量分析法可直接/间接得知超分子络合物(复合物)中EXP3174与AHU377的摩尔比,比如采用高效液相法(HPLC)可以测得超分子络合物(复合物)中EXP3174与AHU377(游离酸)的质量/含量进一步换算即可得知其摩尔比为1:1。

[0066] 其差示扫描量热谱图(DSC)在 $95.4 \pm 10^\circ\text{C}$ 、 $166.4 \pm 10^\circ\text{C}$ 有两处失水吸热峰,由于该超分子络合物(复合物)含有结晶水,因此本领域的技术人员可以理解在不同的检测条件,诸如升温速率等,以及不同的样品性状,诸如样品粒径状态等,DSC谱图中的某些峰(诸如失水吸热峰)可能出现较大波动,比如不同升温速率下所得谱图的失水吸热峰位置出现较大位移区别,该谱图另在 $242.4 \pm 5^\circ\text{C}$ 处存在吸热峰。更具体的,经多次重复发现,该超分子络合物(复合物)的差示扫描量热谱图(DSC)与前一个超分子络合物的差示扫描量热谱图(DSC)的差别是客观存在的,该超分子络合物(复合物)的差示扫描量热谱图(DSC)如图5所示。

[0067] 对于该超分子络合物(复合物)中含水量的检测可采用本领域常用的方法,如卡尔费休法和/或热重分析法。具体的,经多次重复发现该超分子络合物(复合物)的热重分析谱图(TG)与前一个超分子络合物的热重分析谱图(TG)的差别同样是客观存在的,更具体的,谱图显示该超分子络合物(复合物)的含水量为3.97%,通过卡尔费休法测得该超分子络合物(复合物)的含水量为3.83%。更具体的,该超分子络合物(复合物)的热重分析谱图(TG)如图6所示。

[0068] 该超分子络合物(复合物)的原子吸收谱图显示该超分子络合物(复合物)的钙含量为6.50%。

[0069] 该超分子络合物(复合物)的元素分析实测值为:C:58.51%;H:5.41%;N:10.25%。

[0070] 综合以上信息判断,该复合物的结构单元为:(EXP3174·AHU377)<sup>3-</sup>·1.5Ca<sup>2+</sup>·2H<sub>2</sub>O。

[0071] 本发明相对于现有技术具有如下的优点及有益效果:

[0072] 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)用于盐敏感型高血压的药物用途,其23mpk相对于使用LCZ696 68mpk具有明显更好的降压效果;

[0073] 2、本发明复合物在SHR自发性高血压大鼠模型研究中的平均动脉压抑制率及AUC<sub>0~28day</sub>抑制率并未优于目前唯一临床确认的药物LCZ696,由此可见,本发明药物组合物



针对盐敏感型高血压具有特异的选择性,是根据现有技术难以预计的。

[0074] 3、本发明复合物相对于EXP3174、AHU377物质及组合使用具有明显的优势,详见于W02017125031A1的记载,其中,根据现有已知的临床试验报道,AHU377难以单独作为临床药品使用,所以,本发明复合物无需在本发明新用途中再证实其相对于EXP3174、AHU377单独使用及物质组合的具体药效优势。

#### 附图说明

- [0075] 图1. 实施例2所得复合物的XRD谱图;  
[0076] 图2. 实施例2所得复合物的DSC谱图;  
[0077] 图3. 实施例2所得复合物的TG谱图;  
[0078] 图4. 实施例3所得复合物的XRD谱图;  
[0079] 图5. 实施例3所得复合物的DSC谱图;  
[0080] 图6. 实施例3所得复合物的TG谱图;  
[0081] 图7. 本发明复合物对DSS大鼠给药28天平均动脉压曲线下面积的影响;  
[0082] 图8. 本发明复合物对SHR大鼠给药14天平均动脉压曲线下面积的影响。

#### 具体实施方式

[0083] 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。

[0084] 以下实施例中:

[0085] 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40s。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] 实施例所使用EXP3174通过公司自制,纯度98.3%。

[0089] 实施例所使用AHU377钙盐通过公司自制,纯度99.4%。

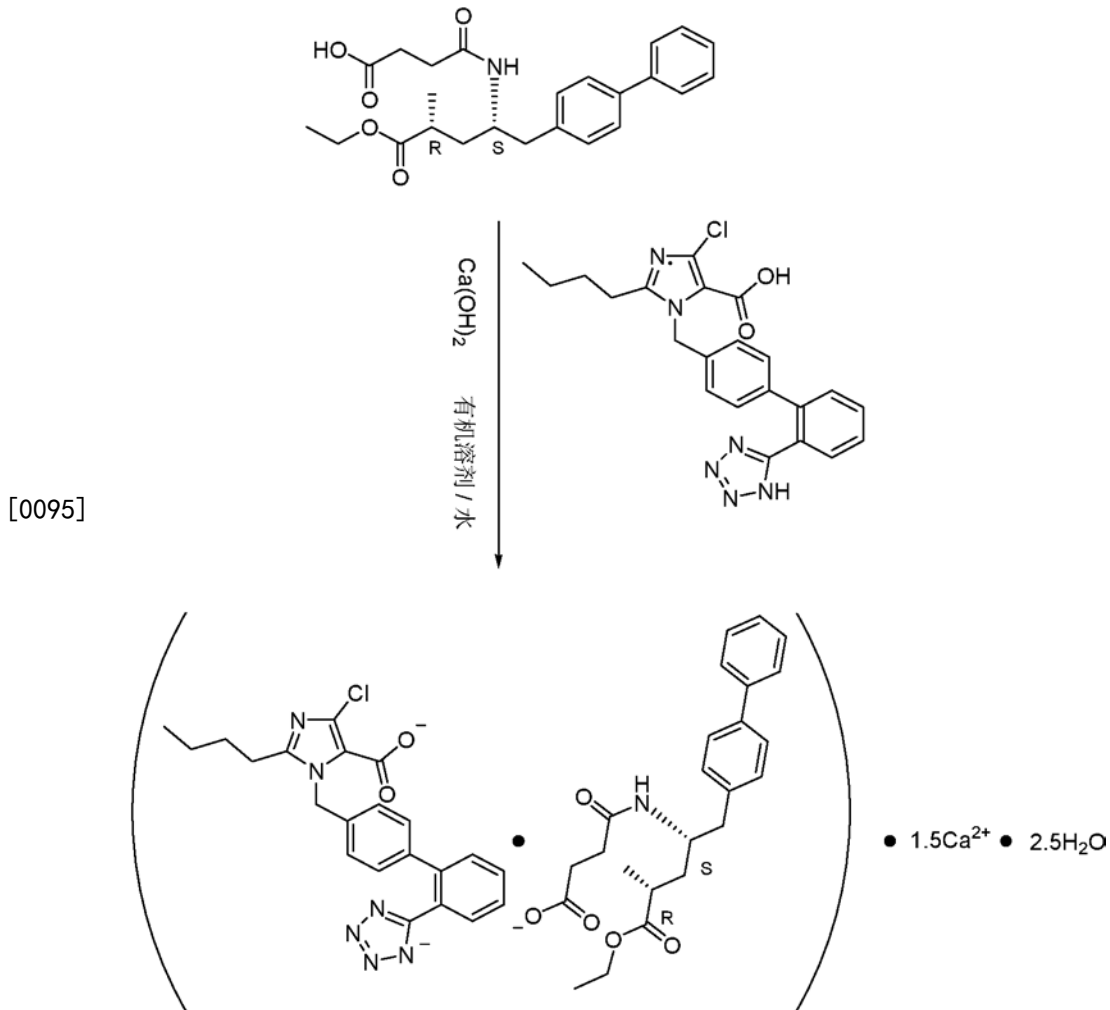
[0090] 实施例1

[0091] AHU377游离酸的制备:

[0092] 将2.1g AHU377钙盐、40mL醋酸异丙酯加入250mL的单口瓶中,室温下加入2mol/L盐酸4.5mL搅拌溶清。分液,收集有机层,使用20mL水洗涤有机层两次;35°C下减压脱溶,得AHU377游离酸。

[0093] 实施例2

[0094] 复合物的制备:



[0096] 室温下,将依据实施例1方法所得的AHU377游离酸2.36g、EXP31742g与40mL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1mL水,室温搅拌10h,补加40mL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,HPLC检测纯度为99%,通过含量测试计算可知所得产品中EXP3174与AHU377的摩尔比为1:1。

[0097] 所得产品的X-射线粉末衍射谱图如图1所示,DSC谱图如图2所示。

[0098] 通过与EXP3174及AHU377钙的XRD谱图的比对发现,所得产品的XRD谱图存在明显的区别,综合DSC谱图及HPLC检测分析,可判断所得产品为复合物。

[0099] 具体的,X-射线粉末衍射(XRD)谱图在2θ为4.35°、5.15°、5.90°、12.80°、15.85°处具有吸收较强的衍射峰,可接受的误差范围±0.2°。进一步的,该超分子络合物(复合物)的X-射线粉末衍射(XRD)谱图还在2θ为9.00°、10.15°、15.02°处具有重复性较强的衍射峰,可接受的误差范围±0.2°;更具体的,图1所示X-射线粉末衍射谱图具有如下峰:

[0100] 表1.实施例2所得产品XRD谱图峰位移

	编号	$2\theta$ ( $^{\circ}$ , $\pm 0.2$ )	相对强度 (%)
[0101]	1	4.35	70.97
	2	5.15	100.00
	3	5.90	32.67
	4	9.00	2.80
	5	10.15	3.40
[0102]	6	12.80	5.21
	7	15.02	5.59
	8	15.85	8.27
	9	16.81	2.57
	10	20.27	2.39
	11	22.09	2.48
	12	23.79	1.34
	13	26.22	1.87

[0103] 所得产品的拉曼光谱图在波长 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3061 (m)、2935 (m, 宽)、1613 (st)、1521 (m)、1482 (w)、1286 (m)、995 (w)、816 (w, 宽)、408 (w) 存在衍射峰。

[0104] 所得产品的红外光谱 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 在重要波段 3383 (st, 宽)、1709 (m)、1634 (m)、1577 (st)、1549 (st)、1459 (st)、1407 (st)、1262 (m)、1173 (w)、762 (m)、698 (w) 等存在衍射峰。吸收波段的强度表示如下: (w) = 弱; (m) = 中; 和 (st) = 强。

[0105] 元素分析, 实测值: C: 57.81%; H: 5.48%; N: 10.36%。理论值 (按  $(\text{EXP3174} \cdot \text{AHU377})^{3-} \cdot 1.5\text{Ca}^{2+} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ ): C: 58.08%; H: 5.47%; N: 10.31%。

[0106] 所得产品的 TG 谱图如图 3 所示, 通过热重分析法 (TG) 测得所得产品的含水量为 5.0%。

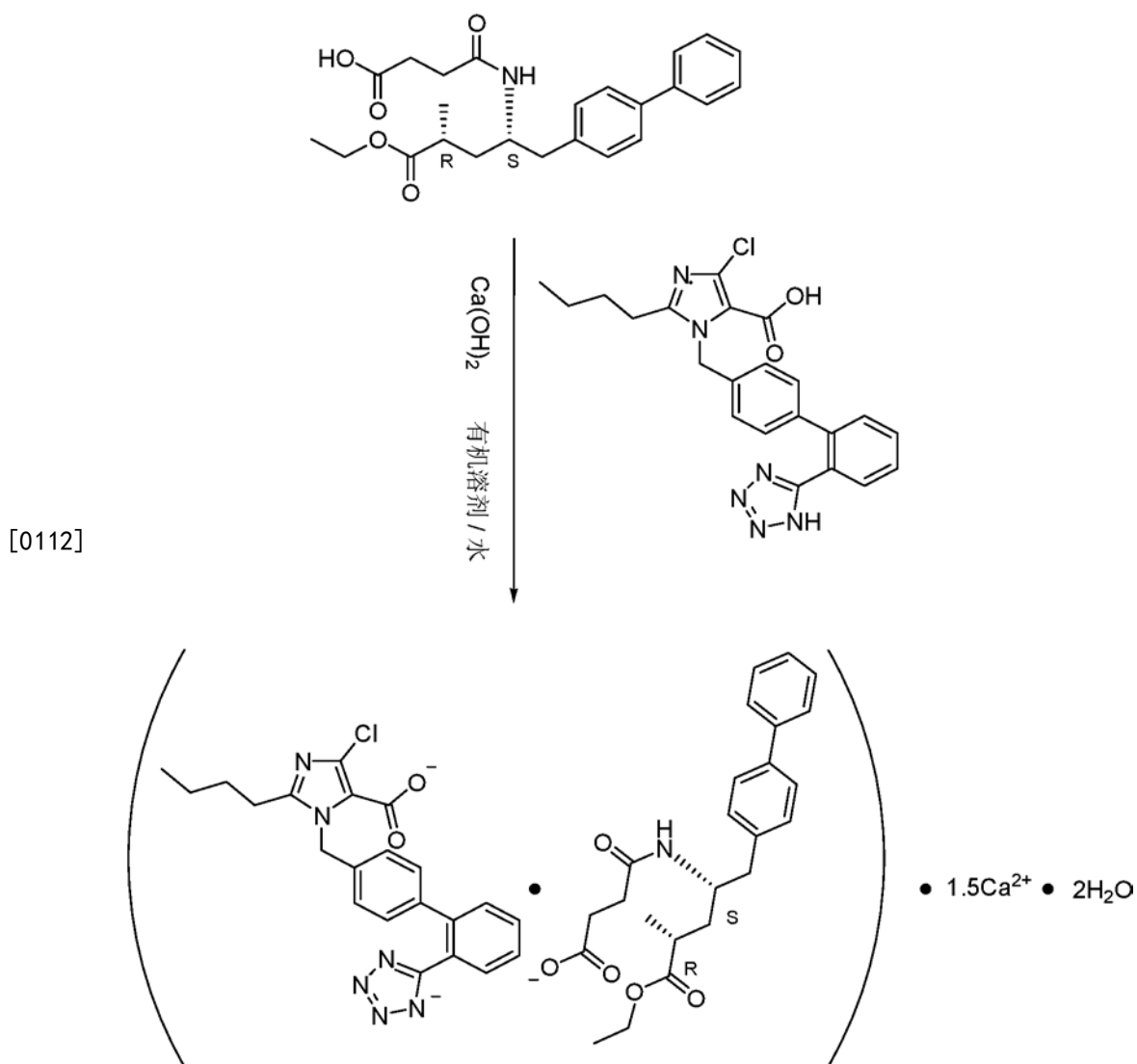
[0107] 卡尔费休法测得所得产品的含水量为 4.9%。

[0108] 通过原子吸法测得所得产品的钙含量为 6.46%。

[0109] 综合判断所述复合物结构单元为:  $(\text{EXP3174} \cdot \text{AHU377})^{3-} \cdot 1.5\text{Ca}^{2+} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 。

[0110] 实施例 3

[0111] 复合物的制备:



[0113] 室温下,将依据实施例1方法所得的AHU377游离酸2.36g、EXP31742g与40mL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0.6mL水,35℃搅拌6h,补加40mL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,通过含量测试计算可知所得产品中EXP3174与AHU377的摩尔比为1:1。

[0114] 所得产品的DSC谱图如图5所示。

[0115] 元素分析,实测值:C:58.51%;H:5.41%;N:10.25%。理论值(按(EXP3174 • AHU377) 3<sup>-</sup> • 1.5Ca<sup>2+</sup> • 2H<sub>2</sub>O):C:58.68%;H:5.46%;N:10.41%。

[0116] 所得产品的TG谱图如图6所示,通过热重分析法(TG)测得所得产品的含水量为3.97%。

[0117] 卡尔费休法测得所得产品的含水量为3.83%。

[0118] 通过原子吸法测得所得产品的钙含量为6.50%。

[0119] 综合判断所得产品结构单元为为:(EXP3174 • AHU377)<sup>3-</sup> • 1.5Ca<sup>2+</sup> • 2H<sub>2</sub>O。

[0120] 所得产品的XRD谱图与实施例2所得产品的XRD谱图趋于一致(如图4所示),具体的,该超分子化合物(复合物)的XRD谱图在2θ为4.40°、5.19°、5.96°处具有吸收较强的衍射峰,可接受的误差范围±0.2°。进一步的,该超分子化合物(复合物)的XRD谱图还在2θ为

15.82°、26.34°处具有重复性较强的衍射峰,可接受的误差范围±0.2°;更具体的,图4所示XRD谱图具有如下表2所示:

[0121] 表2. 实施例3所得产品XRD谱图峰位移

编号	2θ (°, ±0.2)	相对强度 (%)
1	4.40	77.30
2	5.19	100.00
3	5.96	19.78
4	15.82	5.11
5	26.34	3.44

[0123] 实施例4

[0124] 复合物的制备:

[0125] 室温下,将依据实施例1方法所得的AHU377游离酸2.40g、EXP31742g与40mL丙酮、10mL异丙醇加入至250mL三口瓶,溶清;室温下加入相对于AHU377 1.5当量的氢氧化钙固体和1mL水,40℃搅拌6h,补加40mL丙酮,再反应8h,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16h,烘干得到固体3.3g,HPLC检测纯度为99%,通过含量测试计算可知所得产品中EXP3174与AHU377的摩尔比为1:1。

[0126] 所得产品的XRD谱图、DSC谱图、拉曼光谱图、红外光谱均与实施例2所得产品趋于一致。

[0127] 综合元素分析、含水量检测、钙含量检测综合判断所述复合物结构单元为:  
(EXP3174 • AHU377)<sup>3-</sup> • 1.5Ca<sup>2+</sup> • 2.5H<sub>2</sub>O。

[0128] 实施例5

[0129] 复合物的制备:

[0130] 室温下,将依据实施例1方法所得的AHU377游离酸2.4g、EXP31742.1g与50mL异丙醇加入至250mL三口瓶,溶清;室温下加入相对于AHU377 1.4当量的氢氧化钙固体和0.6mL水,室温搅拌过夜,补加约40mL异丙醇,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10h,烘干得到固体2.8g,通过含量测试计算可知所得产品中EXP3174与AHU377的摩尔比为1:1。

[0131] 所得产品的XRD、DSC谱图与实施例3所得产品趋于一致。

[0132] 综合元素分析、含水量检测、钙含量等检测综合判断所述复合物结构单元为:  
(EXP3174 • AHU377)<sup>3-</sup> • 1.5Ca<sup>2+</sup> • 2H<sub>2</sub>O。

[0133] 实施例6

[0134] 复合物对盐敏感性大鼠 (DSS) 血压影响

[0135] 方法:动物于实验当天 (Day1) 手术植入高血压植入子。术后护理3天,给予动物8%高盐饲料造模,造模第8天,通过DSI遥测系统监测动物24小时基础血压和心率,并根据基础血压随机分为8组,0.3%低盐饲料饲养组作为假手术sham对照组,实验共9组。造模第9天,按照分组和给药方案开始给药,每天给药1次,连续给药28天,测定给药第1、14、28天24小时平均动脉压 (MAP) 和以及给药28天血压曲线下面积AUC<sub>0~28day</sub>抑制率。实验结果如表3所示:

[0136] 由于所述EXP3174的前体药物阿利沙坦酯通常起始和维持剂量为每天一次240mg,在大鼠中优选23mpk (mg per kg) 进行实验。计算方法包括:按照人标准体重60kg计,每公斤

的应用剂量约为4mg/kg,而应用于大鼠时,大鼠剂量/人的剂量=大鼠比表面积/人比表面积=0.1525/0.02471=6.17。

[0137] 表3. 本发明复合物对DSS大鼠24h平均动脉压 (MAP) 的影响 (平均值±标准误)

组别	给药剂量 (mg/kg)	给药前 24h 平均动脉压 (mmHg)	给药第 14 天 24h 平均动脉压及抑制率 (mmHg, %)	给药第 28 天 24h 平均动脉压及抑制率 (mmHg, %)
假手术 sham 组	/	117.44±1.32	126.08±1.99 20.4%	126.57±1.82 25.9%
[0138] 模型 Vehicle 组	/	136.24±3.05	158.37±3.36 /	170.77±7.77 /
LCZ696 组	68	136.91±2.86	139.41±4.69 <u>12.0%</u>	137.09±4.11 <u>19.7%</u>
EXP3174 组	35	135.00±2.53	135.99±3.38 14.1%	139.76±2.67 18.2%
沙库巴曲组	33	132.55±3.05	146.84±2.63 7.3%	152.47±4.28 10.7%
本发明复合物-23mpk 组	23	136.18±0.89	133.77±4.87 <u>15.5%</u>	131.44±4.99 <u>23.0%</u>

[0139] 注: 本发明复合物-23mpk组采用实施例3获得的化合物

[0140] 对各组给药28天的24h平均动脉压曲线下面积 ( $AUC_{0\sim 28day}$ ) 进行统计, 模型Vehicle组与假手术sham组相比,  $AUC_{0\sim 28day}$  显著升高 ( $P < 0.001$ )。与模型Vehicle组比, LCZ696组、EXP3174组、沙库巴曲组、本发明复合物23mpk组  $AUC_{0\sim 28day}$  均有明显的降低, 其中LCZ696组  $AUC_{0\sim 28day}$  抑制率为12.7%, EXP3174组为14.5%, 沙库巴曲组为8.3%, 本发明复合物-23mpk组为14.9%。具体如图7所示。

[0141] 从上述结果可见, 本发明复合物的平均动脉压抑制率及  $AUC_{0\sim 28day}$  抑制率明显优于目前唯一临床确认的药物LCZ696, 14天抑制率约提高了约29%, 28天抑制率约提高了约16%, 并且本发明使用剂量为23mg/kg, 而LCZ696使用剂量为68mg/kg, 此效果是难以预计的。

[0142] 实施例7 复合物对自发性高血压大鼠 (SHR) 血压影响

[0143] 方法: 动物于实验当天 (Day1) 手术植入高血压植入子。术后恢复7-10天后, SHR大鼠根据基础血压随机分为5组, WKY大鼠作为假手术sham对照组, 实验共6组。在Day10连续监测24小时基础血压和心率。Day 11按照分组和给药方案开始给药, 每天给药1次, 连续给药14天, 观察给药第14天24小时平均动脉压 (MAP), 以及给药14天血压曲线下面积  $AUC_{0\sim 14day}$  抑制率。实验结果如表4所示:

[0144] 表4. 对SHR大鼠24h平均动脉压 (MAP) 的影响 (平均值±标准误)

组别	给药剂量 (mg/kg)	给药前 24h MAP (mmHg)	给药第 14 天 24h MAP 及抑制率 (mmHg, %)
假手术 sham 组	/	114.05±1.04	118.53±1.33 /
[0145] 模型 Vehicle 组	/	151.99±2.65	152.02±2.13 /
LCZ696 组	68	150.74±3.57	131.03±3.88 <sup>***</sup> <u>13.8%</u>
EXP3174 组	35	151.26±1.66	130.81±2.77 <sup>***</sup> 14.0%
沙库巴曲组	33	152.82±1.74	151.06±2.54 0.6%
本发明复合物-23mpk 组	23	152.70±3.17	137.72±2.97 <sup>**</sup> <u>9.4%</u>

[0146] 注: 本发明复合物-23mpk组采用实施例3获得的化合物, 由于14天时降压效果已基本进入“平台”状态, 故只测定了14天的效果。

[0147] 对各组给药14天的24h平均动脉压曲线下面积 ( $AUC_{0\sim 14\text{day}}$ ) 进行统计,模型Vehicle组与假手术sham组相比,  $AUC_{0\sim 14\text{day}}$  显著升高 ( $P < 0.001$ )。与模型Vehicle组比, LCZ696组、EXP3174组、本发明复合物23mpk组  $AUC_{0\sim 14\text{day}}$  均有明显的降低,其中LCZ696组  $AUC_{0\sim 14\text{day}}$  抑制率为12.4%, EXP3174组为11.7%, 本发明复合物-23mpk组为8.6%。具体如图8所示。

[0148] 从上述结果可见,本发明复合物的平均动脉压抑制率及  $AUC_{0\sim 28\text{day}}$  抑制率在SHR自发性大鼠高血压模型上并未优于目前唯一临床确认的药物LCZ696,由此可见,本发明药物组合物针对盐敏感型高血压具有特异的选择性,预期可用于该适应症的针对治疗药物,此效果是难以预计的。

[0149] 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。

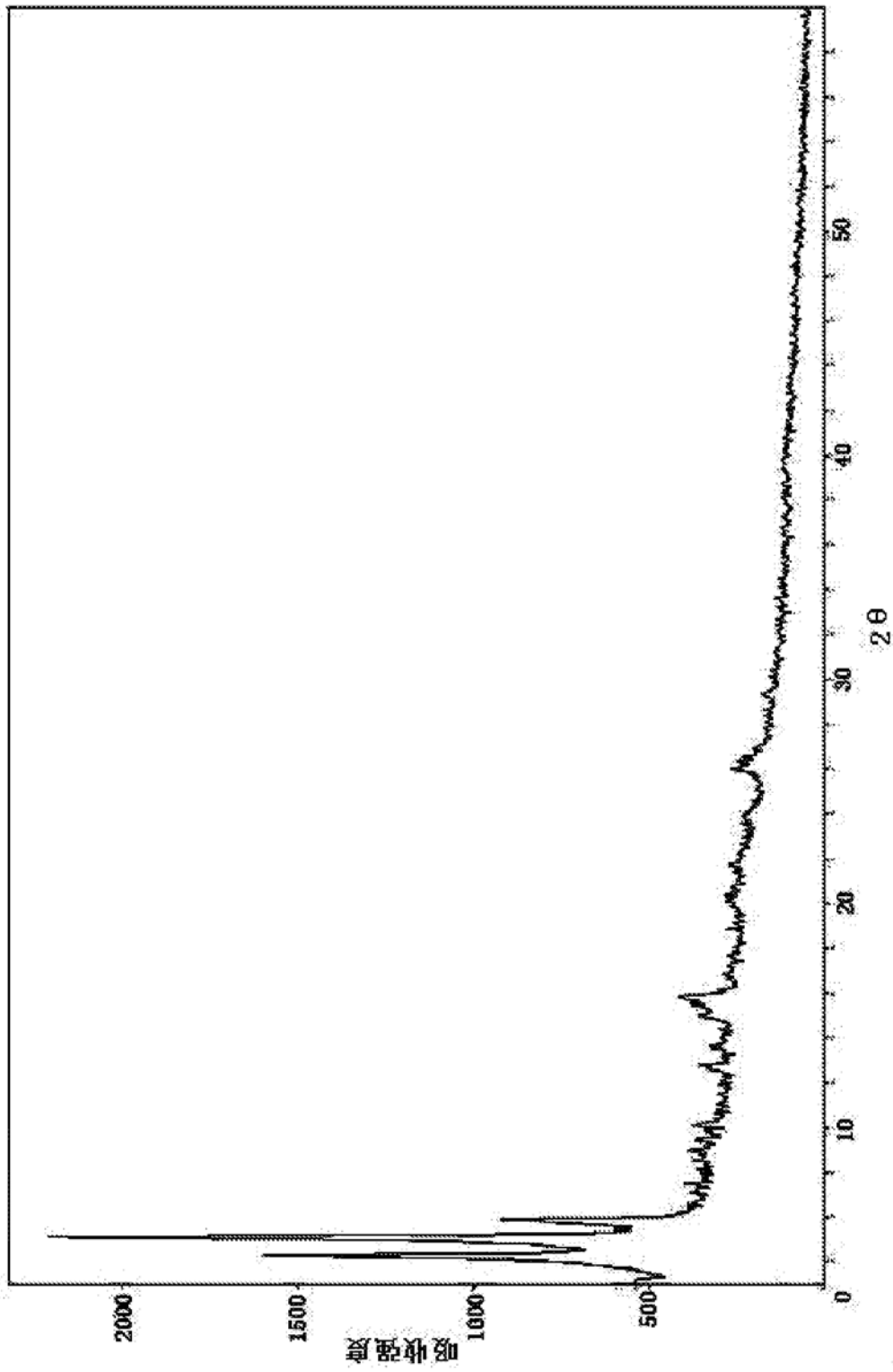


图1



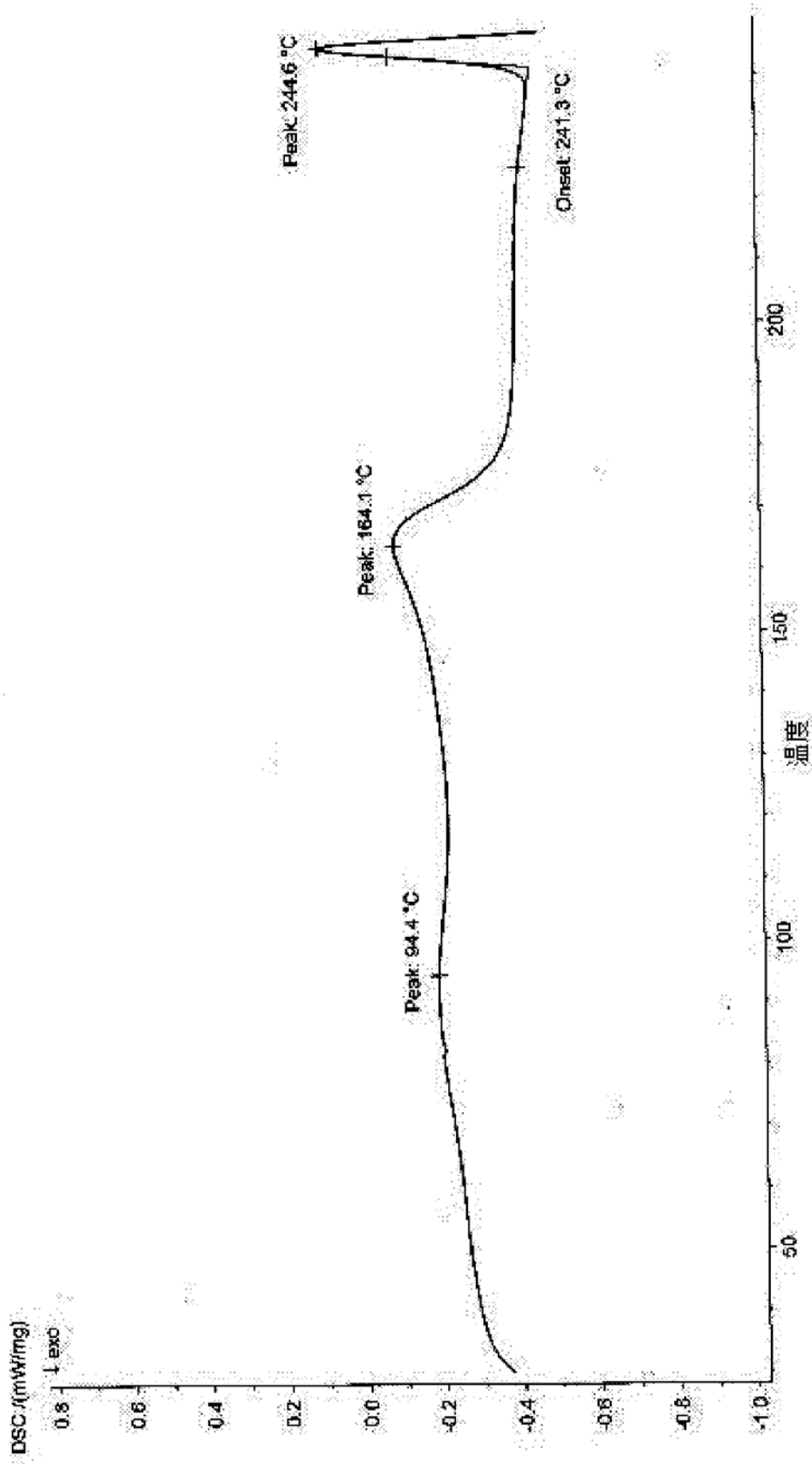


图2

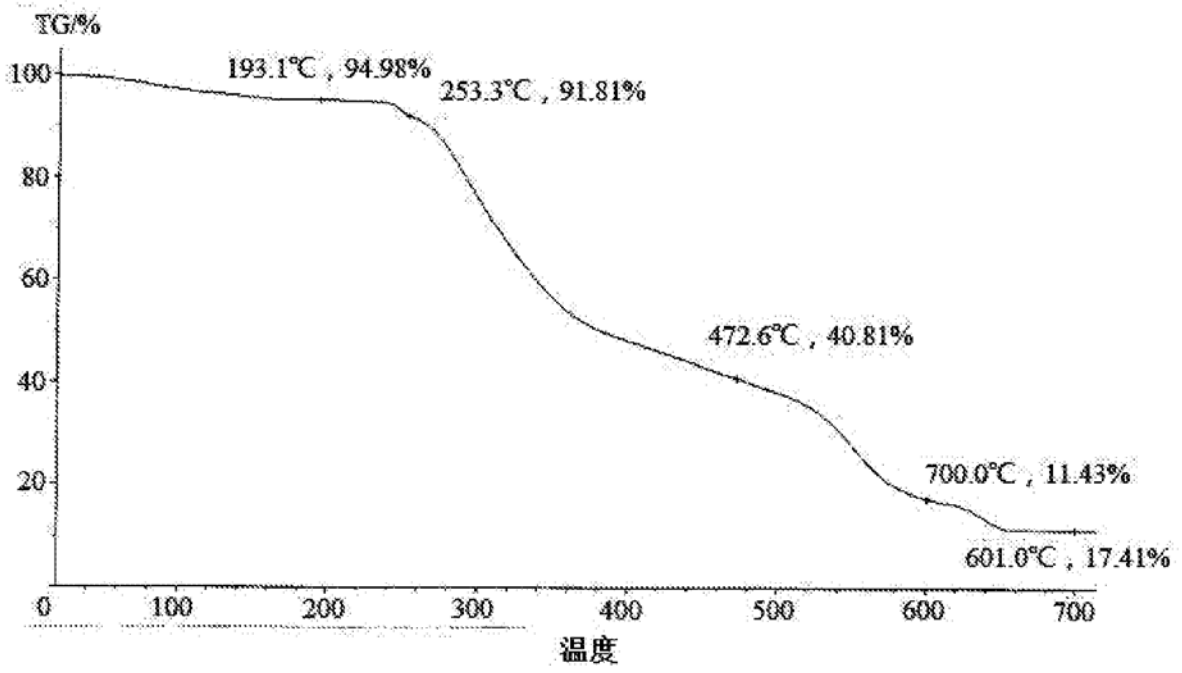


图3

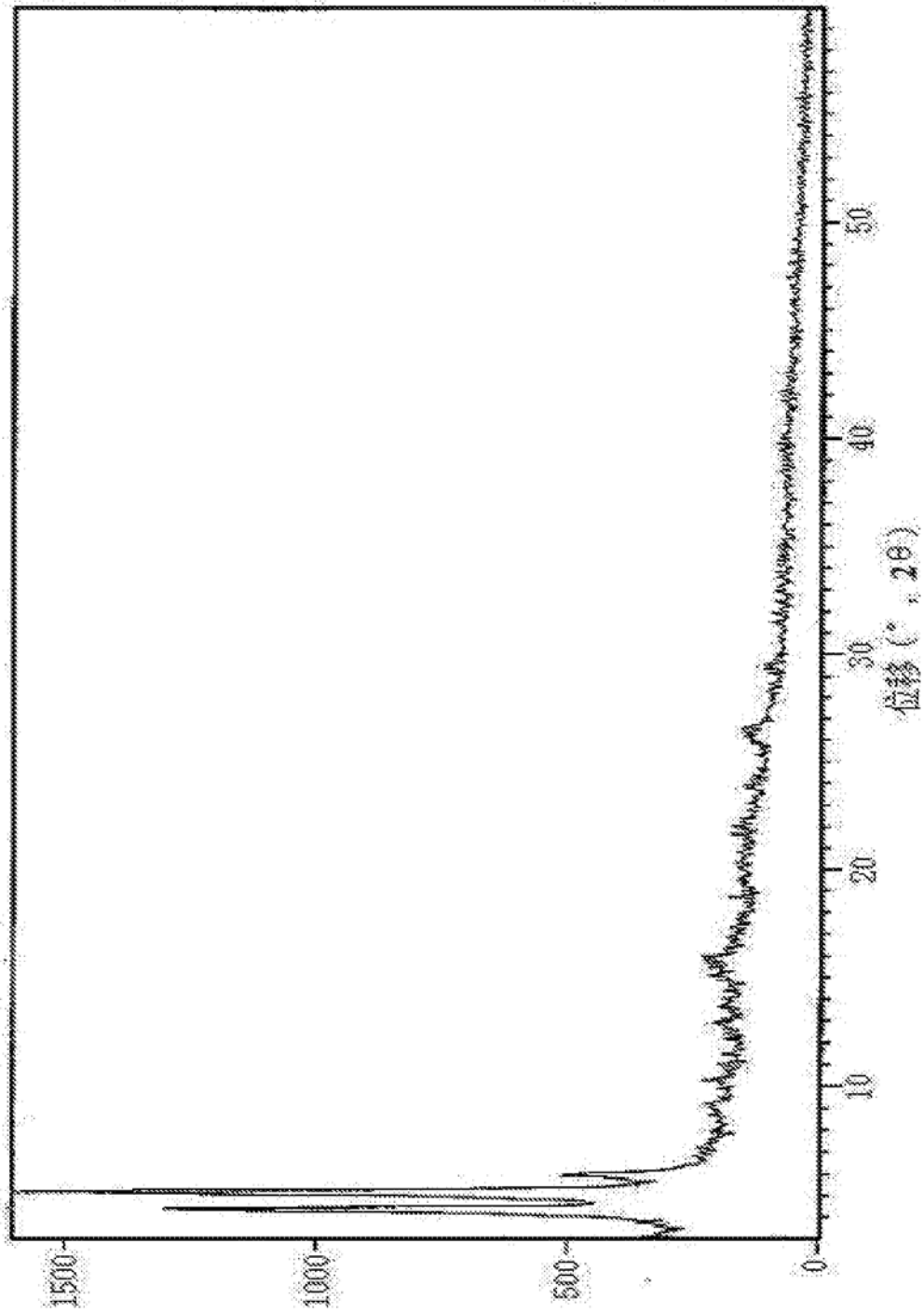


图4

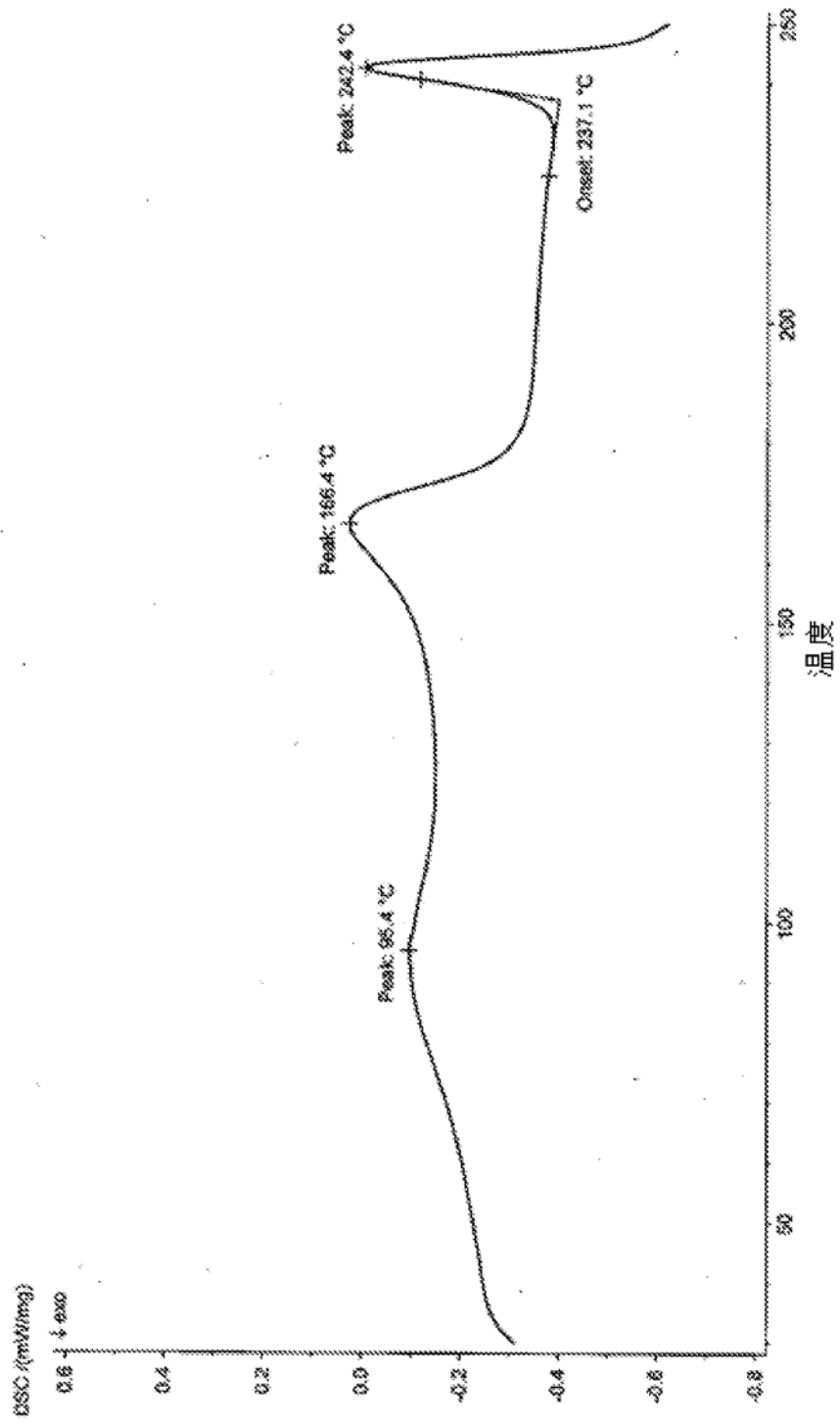


图5

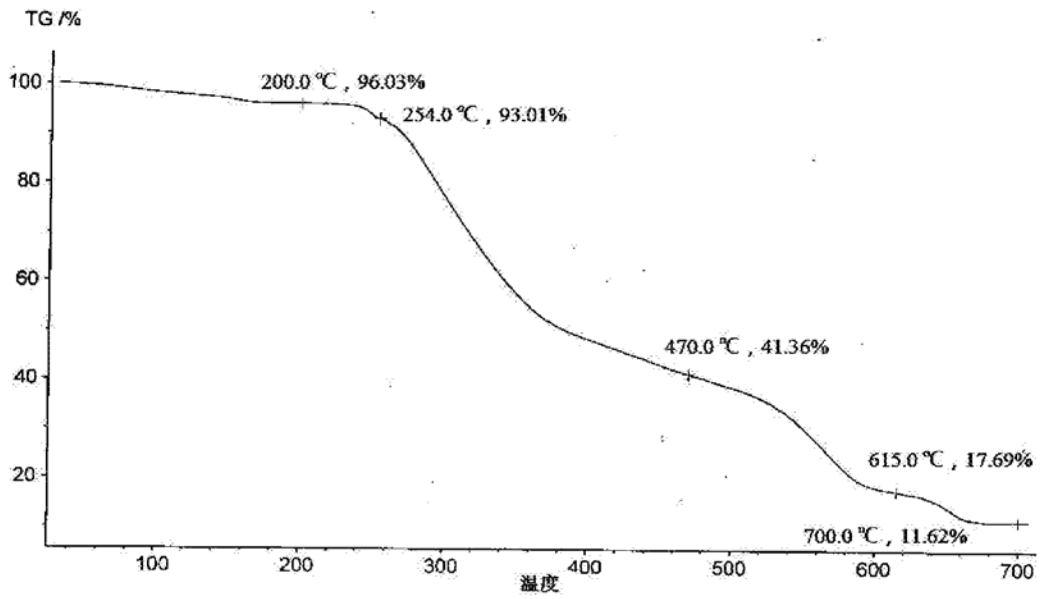


图6

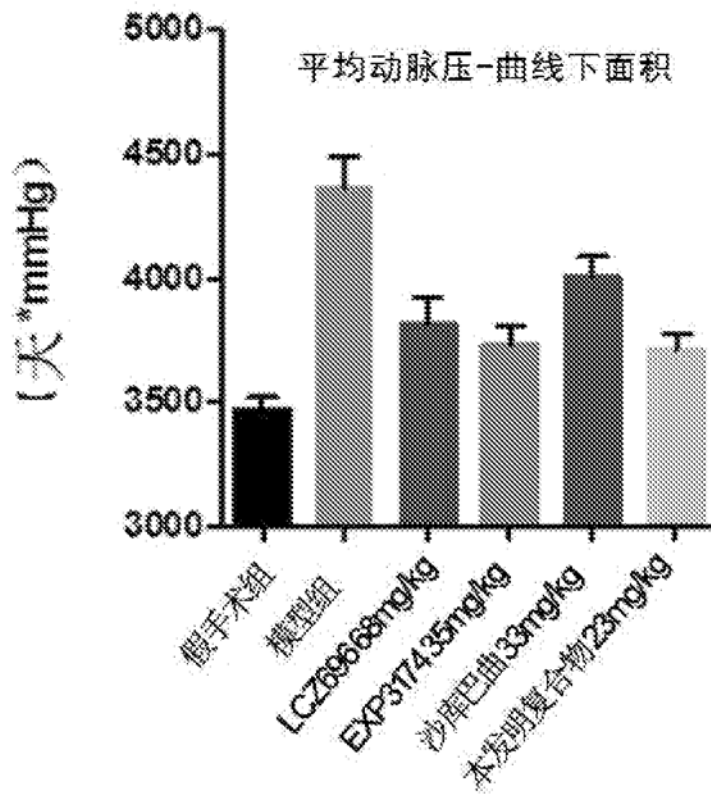


图7

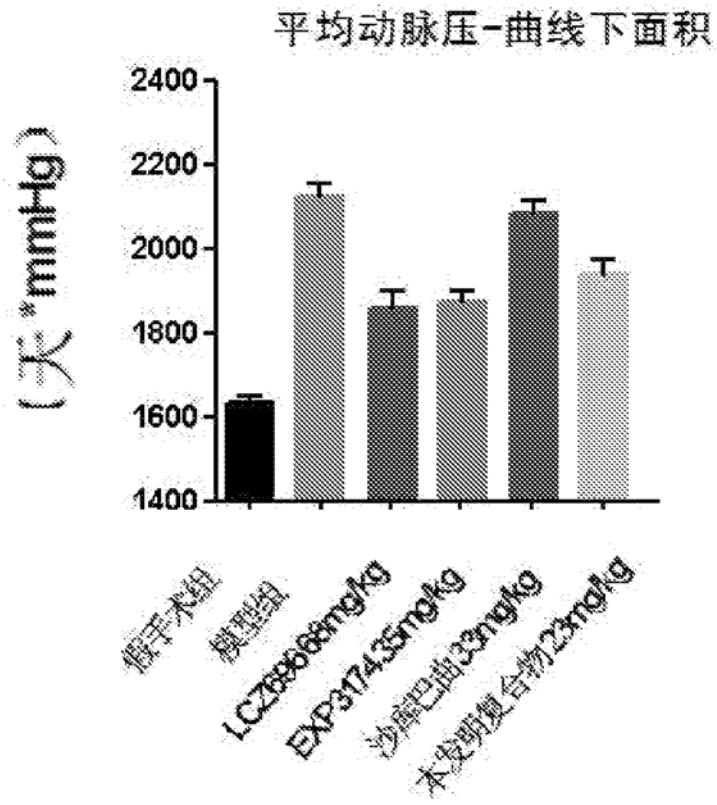


图8