

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. August 2018 (30.08.2018)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/153897 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 45/06 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/054241

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2018 (21.02.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
17157400.7 22. Februar 2017 (22.02.2017) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: ALBRECHT-KÜPPER, Barbara; Heidestr. 9, 42489 Wülfrath (DE). VETTEL, Stephan; Silvesterweg 31A, 13467 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (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).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

(54) Title: SELECTIVE PARTIAL ADENOSINE A1 RECEPTOR AGONISTS IN COMBINATION WITH HCN CHANNEL BLOCKERS

(54) Bezeichnung: SELEKTIVE PARTIELLE ADENOSIN A1 REZEPTOR-AGONISTEN IN KOMBINATION MIT HCN-KANAL-HEMMERN

(57) Abstract: The present invention relates to selective partial adenosine A1 receptor agonists in combination with HCN channel blockers, and the use thereof for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular and renal diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit HCN-Kanal-Hemmern und deren Anwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf- und renalen Erkrankungen.



WO 2018/153897 A1

Selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit HCN-Kanal-Hemmern

Die vorliegende Erfindung betrifft selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit HCN-Kanal-Hemmern und deren Anwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf- und renalen Erkrankungen.

Adenosin, ein Purin-Nukleosid, ist in allen Zellen vorhanden und wird unter einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Stimuli freigesetzt. Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosins im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert und kardioprotektiv wirkt. Weiterhin wirkt es auf den Blutdruck, die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung. In der Niere wirkt es renoprotektiv. In Adipozyten ist Adenosin in der Lage, die Lipolyse zu hemmen und somit die Konzentration an freien Fettsäuren und Triglyceriden im Blut zu senken.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen, die Energieproduktion effizienter zu machen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Als „Adenosinrezeptor-selektive Liganden“ werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der A1-Rezeptoren bewirkt eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts.

Im Herz-Kreislaufsystem sind die Hauptwirkungen der Aktivierung von Adenosin- A1 Rezeptoren: Bradykardie, negative Inotropie, Protektion des Herzens vor Ischämie („preconditioning“)

und Verbesserung der Energieproduktion und Nutzung. In der Niere hat die Aktivierung von A1 Rezeptoren Auswirkung auf die Diurese und schützt die Nierenfunktion bei Nierenerkrankungen und Ischämien.

Die kardioprotektive Wirkung der A1-Rezeptoren im Herzen kann unter anderem durch die Akti-
5 vierung dieser A1-Rezeptoren durch spezifische A1-Agonisten für die Behandlung und Organ-
protektion bei akutem Myokardinfarkt, akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Bypass Ope-
rationen, Herzkatheter-Untersuchungen und Organtransplantationen genutzt werden. Allerdings
haben volle A1 Rezeptor-Agonisten den Nachteil, dass es auch zur Induktion von nicht-
gewünschten physiologischen Wirkungen, wie Bradykardie bis hin zum AV Block und zentralen
10 CNS Effekten kommen kann. Dies kann durch partielle A1 Rezeptor-Agonisten umgangen wer-
den. Partielle A1 Rezeptor-Agonisten haben eine geringere Effizienz am A1 Rezeptor als volle
Rezeptoren und resultieren in einer selektiven Aktivierung von physiologischen Effekten mit ei-
ner hohen Rezeptorreserve. Sie bewirken beim Menschen im Herzen eine Kardioprotektion und
Ökonomisierung der Energiegewinnung in geschädigten Kardiomyozyten ohne eine signifikante
15 Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck zu haben.

Die protektive Wirkung von partiellen A1 Rezeptor-Agonisten in der Niere kann für die Behand-
lung und Organprotektion von chronischen Nierenerkrankungen genutzt werden.

In Adipozyten bewirkt die Aktivierung von A1-Rezeptoren eine Inhibition der Lipolyse. Die Wir-
kung von partiellen A1 Rezeptor-Agonisten auf den Lipid-Stoffwechsel führt zu einer Senkung
20 von freien Fettsäuren. Eine Senkung der Lipide wiederum kann bei Patienten mit Metabolischem
Syndrom und bei Diabetikern zur Verringerung der Insulinresistenz und zur Verbesserung der
Symptomatik führen.

Die zuvor genannte Selektivität auf dem A1 Rezeptor lässt sich bestimmen durch die Wirkung der
Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA den A1
25 Rezeptor exprimieren (siehe *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 10764-10770). Die Wirkung der Substan-
zen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Bo-
tenstoffes cAMP (siehe *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1998**, 357, 1-9). Der Grad der
Partialität kann durch einen GTP-Shift Assay evaluiert werden (siehe *J. Med. Chem.* **1995**, 38,
4000-4006).

30 Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als „Adenosinrezeptor-spezifisch“ geltenden
Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (siehe
Bioorg. Med. Chem. **1998**, 6, 619-641). Diese bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch
meistens den Nachteil, dass sie nach oraler Applikation nur sehr schwach oder sehr kurzzeitig
wirksam sind oder unerwünschte Nebenwirkungen auf z. B. das Zentralnervensystem (ZNS) ha-

ben (siehe *Curr. Topics Med. Chem.* **2003**, 3, 369-385; *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2008**, 17, 1901-1910). Deshalb werden sie überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet. In der Therapie von Herz-Kreislauf und renalen Erkrankungen spielen A1R Agonisten bisher keine Rolle und es gibt keine Medikamente in der Klinik, die diesen Mechanismus adressieren.

5 Prodrugs sind Derivate eines Wirkstoffs, die *in vivo* eine ein- oder mehrstufige Biotransformation enzymatischer und/oder chemischer Art durchlaufen, bevor der eigentliche Wirkstoff freigesetzt wird. Ein Prodrug-Rest wird in der Regel genutzt, um das Eigenschaftsprofil des zu Grunde liegenden Wirkstoffs zu verbessern (*J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2393-2404; H. Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B.V., **1985**; *Curr. Drug Metab.* **2003**, 4, 461-485; *Curr. Eye Res.* **2004**, 26, 151-163). Um ein optimales Wirkprofil zu erreichen, muss dabei das Design des Prodrug-Restes ebenso wie der angestrebte Freisetzungsmechanismus sehr genau auf den individuellen Wirkstoff, die Indikation, den Wirkort und die Applikationsroute abgestimmt werden. Eine große Zahl von Arzneimitteln wird als Prodrugs verabreicht, die gegenüber dem zu Grunde liegenden Wirkstoff eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen, beispielsweise erzielt durch eine
10 Verbesserung des physikochemischen Profils, speziell der Löslichkeit, der aktiven oder passiven Absorptionseigenschaften oder der gewebespezifischen Verteilung.
15

Ivabradin hemmt selektiv und spezifisch den HCN-Ionenstrom, der als intrinsischer Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert, wodurch die Herzfrequenz reguliert wird. Die kardialen Wirkungen sind spezifisch für den Sinusknoten und haben weder Einfluss auf intraatriale, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Leitungszeiten noch auf die myokardiale Kontraktilität oder ventrikuläre Repolarisation, d.h. das Erregungsleitungssystem, die Muskelkraft des Herzens oder der Blutdruck werden nicht beeinflusst. Ivabradin wird zur Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris und der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt.
20

Trotz der Reduktion der Mortalität und hauptsächlich der Morbidität in Patienten mit Herzinsuffizienz, besteht immer noch der medizinische Bedarf an einer weiteren Verbesserung dieser Endpunkte. Da die positive Wirkung von Ivabradine in der Herzinsuffizienz ausschließlich durch die Senkung der Herzfrequenz ohne weitere hämodynamische Effekte bedingt ist, kann die Wirkung durch eine Kombination mit Medikamenten, die weitere kardioprotektive Mechanismen adressieren ohne zu einer stärkeren Senkung der Herzfrequenz zu führen, potenziert werden.
25
30

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht demnach in der Bereitstellung von Kombinationen pharmazeutischer Wirkstoffe zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten insbesondere auch der Herzinsuffizienz, welche die Mortalität und/oder Morbidität in Patienten verringern und einen zusätzlichen Nutzen zur reinen Senkung der Herzfrequenz zeigen. ohne den mittleren ar-

teriellen Blutdruck oder die Herzfrequenz signifikant weiter zu beeinflussen.

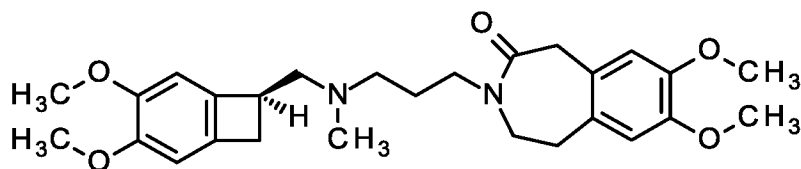
Zur Lösung dieser Aufgabe wurden selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten synthetisiert, die in human-relevanten präklinischen Modellen keine Wirkung auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, dafür aber eine kardioprotektive Wirkung zeigen. Da der Mechanismus der pro-
 5 tektiven Wirkung der partiellen A1 Rezeptor-Agonisten unabhängig von der Wirkweise von Ivabradin ist, ist eine Kombination beider Medikamente möglich und soll zu einer weiteren Verringerung von Mortalität und/oder Morbidität, ohne zusätzliche hämodynamische Effekte führen.

Die Lösung der oben gestellten Aufgabe und Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die im Folgenden genannten Kombinationen aus selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Ago-
 10 nisten mit einem HCN-Kanal-Hemmer.

Die Kombination von selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten mit einem HCN-Kanal-Hemmer führt zu einer weiteren Kardioprotektion ohne zusätzliche hämodynamische Ef-
 fekte auf Blutdruck und Herzfrequenz. Die Kombination eignet sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise von kardiovaskulären Erkrankungen, ins-
 15 besondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion oder Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und renalen Erkrankungen.

Als HCN-Kanal-Hemmer wird vorzugsweise Ivabradin verwendet.

Ivabradin ist der HCN-Kanal-Hemmer 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on der
 20 Formel (A)



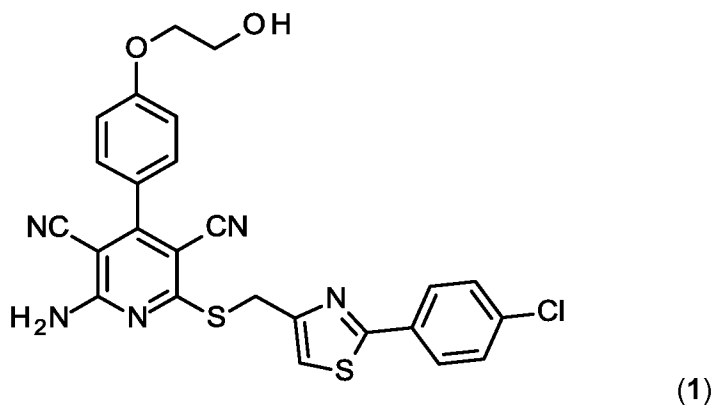
(A)

Selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten sind bereits bekannt: In WO 01/25210, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 2002/070520, WO 03/053441, WO 2008/028590, WO 2008/064789, WO 2009/100827, WO 2009/015776, WO 2009/015812, WO 2009/112155 und WO
 25 2009/143992 werden verschiedenartige, substituierte 3,5-Dicyano-6-aminopyridine als Adenosinrezeptor-Liganden für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen offenbart. WO 2006/027142 beschreibt substituierte Phenylaminothiazole, WO 2008/064788 beschreibt zyklisch substituierte 3,5-Dicyanopyridine, WO 2009/080197 offenbart substituierte azabicyclische Adenosinrezeptor Liganden, WO 2009/015811, WO 2009/015812, WO 2010/072314 und WO

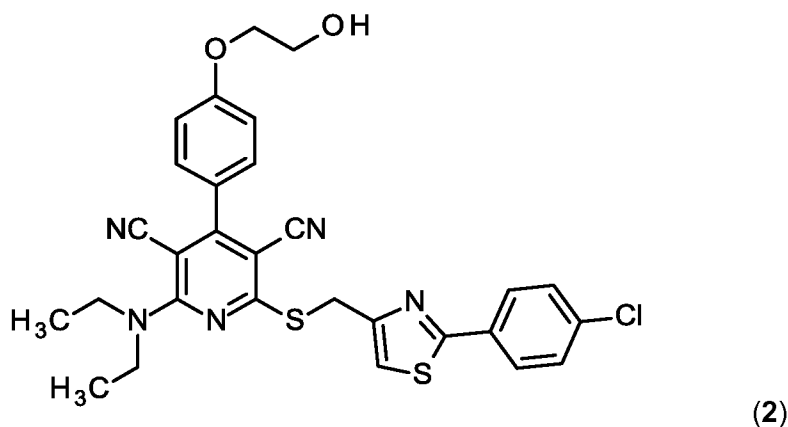
2010/072315 beschreiben Aminosäureester-Prodrugs von 3,5-Dicyano-6-aminopyridinen. In der WO2010/086101 werden weitere Adenosinrezeptor-Liganden für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen offenbart. In WO 03/053441 und WO 07/073855 (A1) werden selektive A1-Rezeptor Agonisten vom Typ 2-Thio-3,5-Dicyano-4-Phenyl-6-Aminopyridin in Kombination mit Aminoglykosiden zum Schutz renaler Zellen vor Antibiotika-induzierter Nierenzellschädigung beschrieben. WO2009/015811 offenbart Prodrug-Derivate von 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril und sowie unter anderem deren Verwendung bei akutem Nierenversagen und Nephropathie. In WO 10/086101 werden verschiedene alkylamino-substituierte Dicyanopyridine und deren Aminosäureester-Pro-Drugs sowie neben der vornehmlichen Verwendung bei Herz-Kreislaufkrankungen unter anderem auch deren Verwendung bei Nierenerkrankungen beschrieben.

Bevorzugte selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten im Rahmen der vorliegenden erfindungsgemäßen Kombinationen sind:

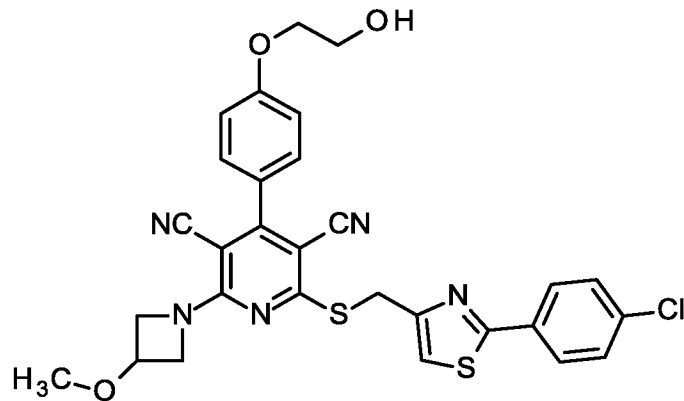
- 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril (bekannt aus WO 03/053441, auch bekannt als Capadenoson) der Formel (1)



- 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (2)

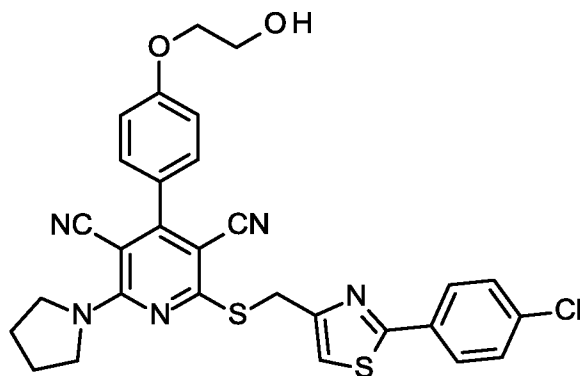


- 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (3)



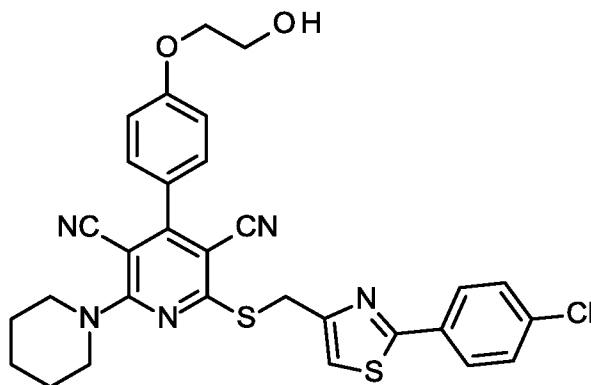
(3)

- 5
- 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (bekannt aus WO 2010/086101, auch bekannt als Neladenoson) der Formel (4)



(4)

- 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (5)

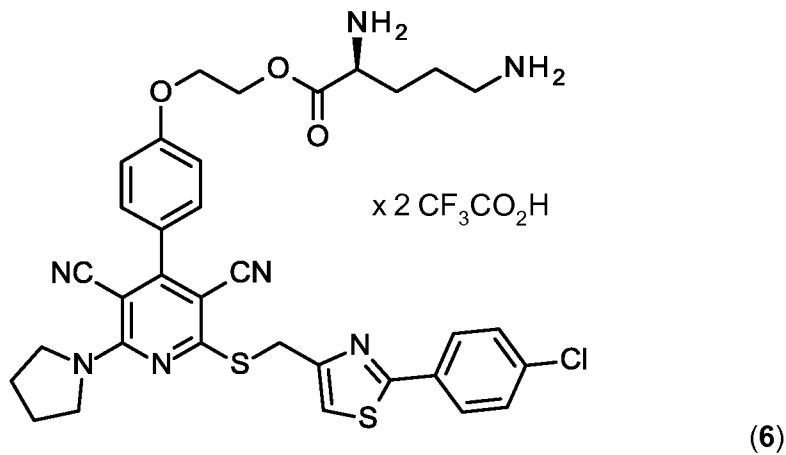


(5)

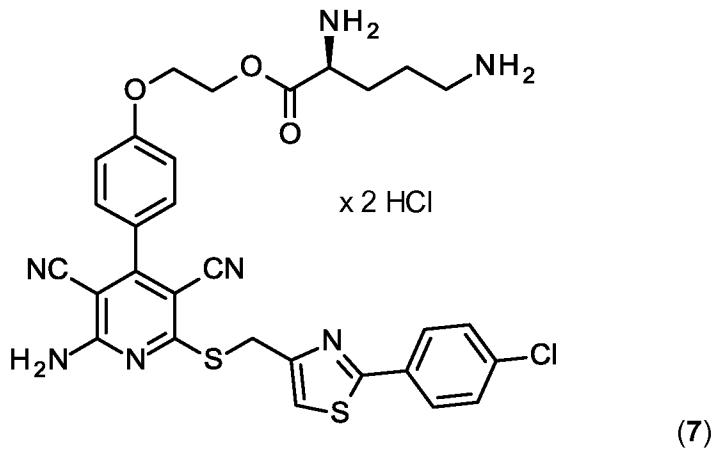
10

- 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-ornithinat-Bis(trifluoracetat) (bekannt aus WO 2010/086101)

der Formel (6)

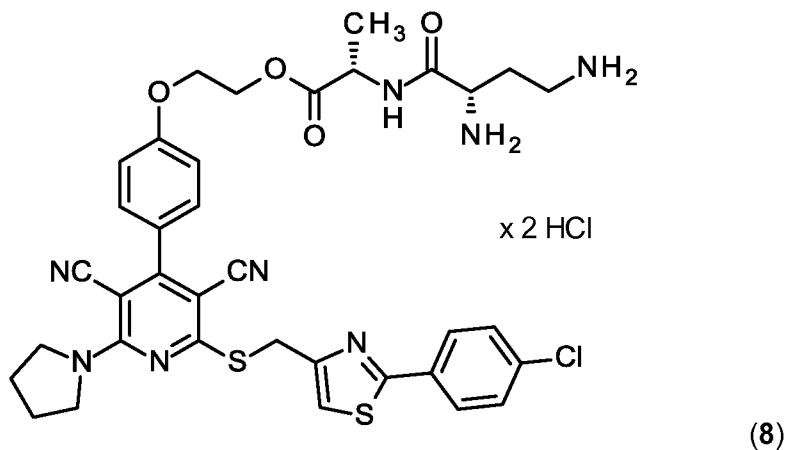


- 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-ornithinat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2009/015812) der Formel (7)



5

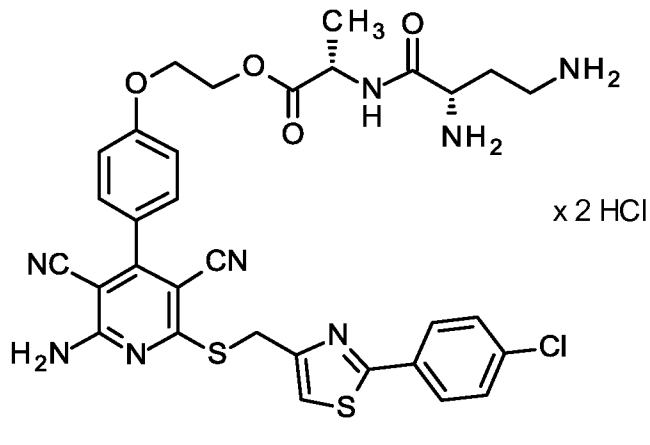
- 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (8)



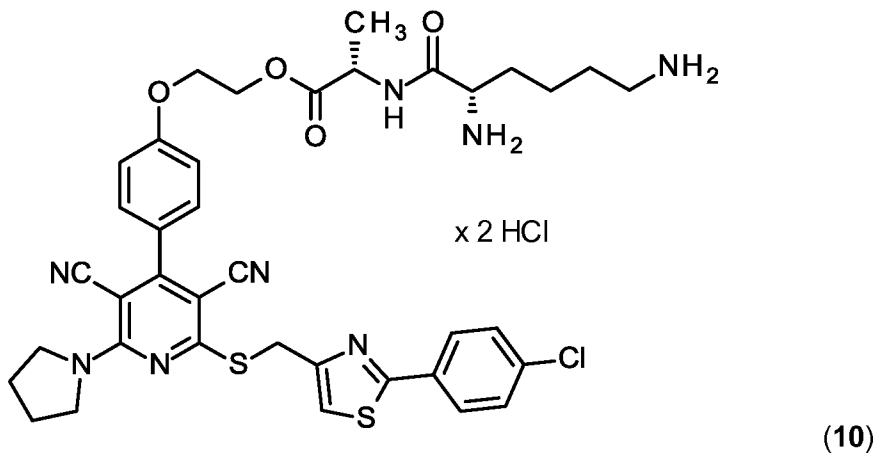
- 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]-

10

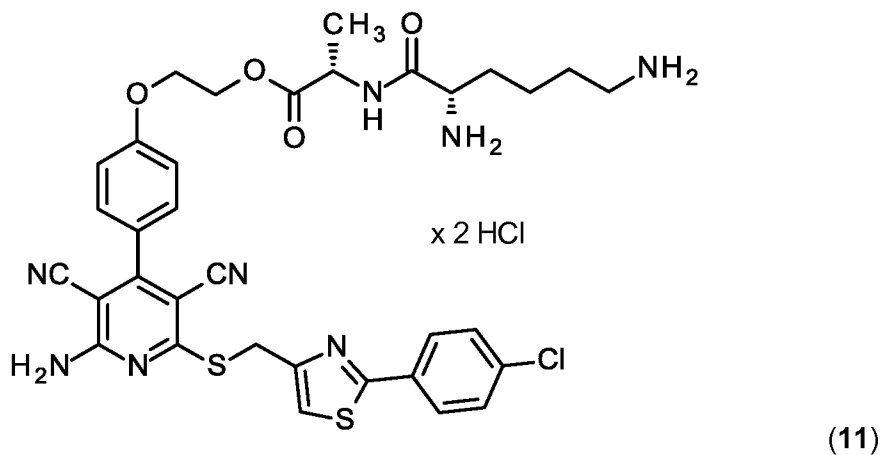
phenoxy}ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2009/015811) der Formel (9)



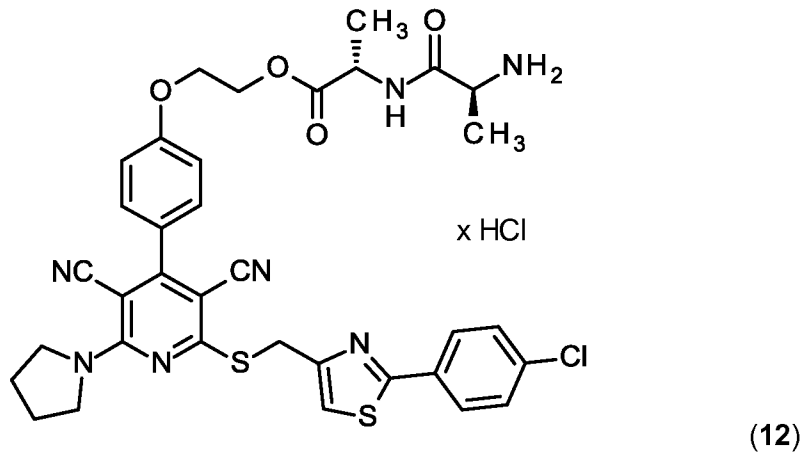
- 5 • 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (10)



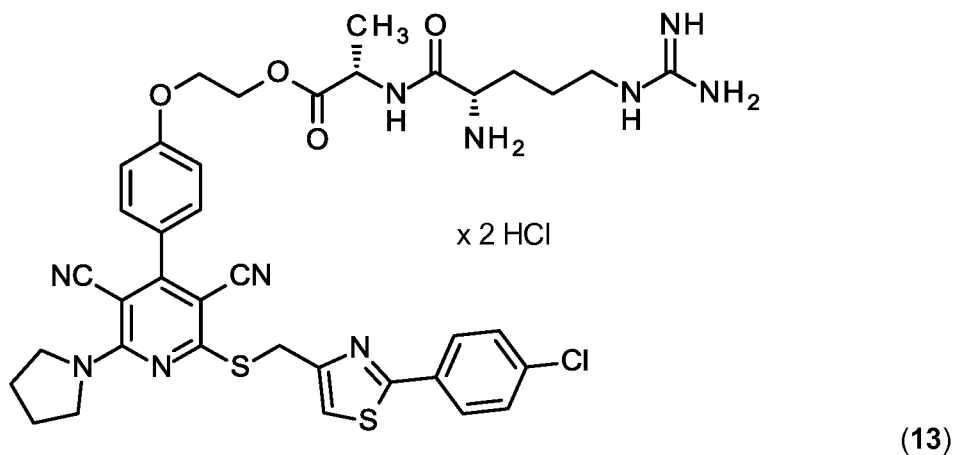
- 10 • 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2009/015811) der Formel (11)



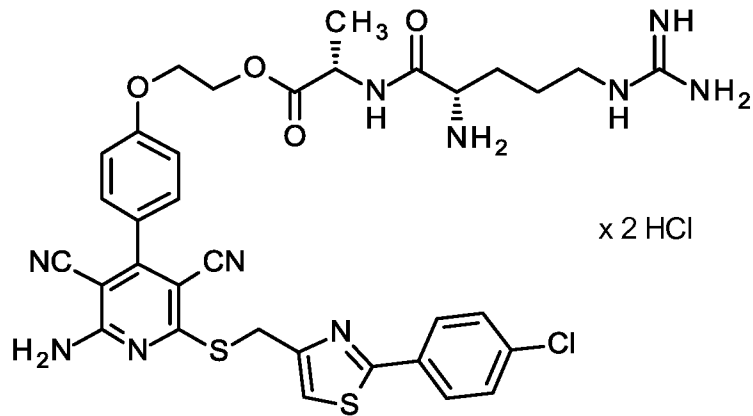
- 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid (bekannt aus WO 2010/086101, auch bekannt als Neladenoson bialanat) der Formel (12)



- 5
- 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (13)

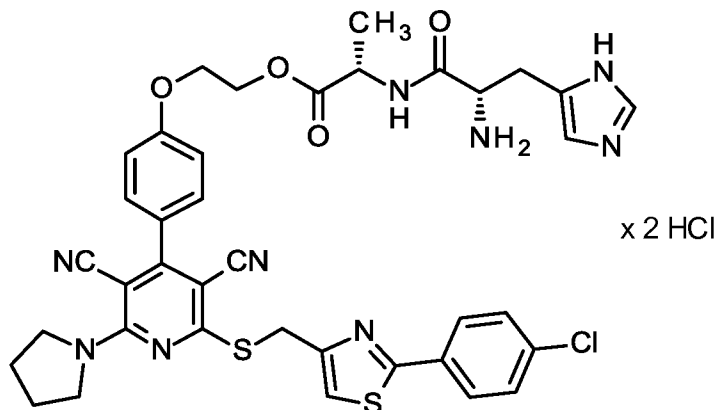


- 10
- 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninatdihydrochlorid (bekannt aus WO 2009/015811) der Formel (14)



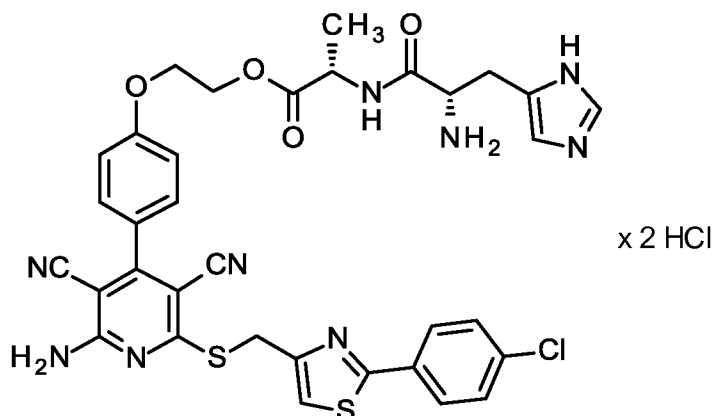
(14)

- 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (bekannt aus WO 2010/086101) der Formel (15)



(15)

- 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]-phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninatdihydrochlorid (bekannt aus WO 2009/015811) der Formel (16)



(16)

10 Bevorzugt im Rahmen der erfindungsgemäßen Kombinationen sind selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten der Formeln (4), (12), (1) und (11).

Besonders bevorzugt im Rahmen der erfindungsgemäßen Kombinationen sind die selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten der Formeln (4) und (12).

Die erfindungsgemäßen Kombinationen erlauben eine effektive Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten insbesondere auch der Herzinsuffizienz, wobei die Mortalität und/oder Morbidität in
5 Patienten weiter verringert wird ohne den mittleren arteriellen Blutdruck oder die Herzfrequenz signifikant zu beeinflussen. Damit konnten die oben beschriebenen Nachteile der im Stand der Technik bekannten Therapieformen, wie, der noch immer hohe Bedarf an einer weiteren Senkung der Morbidität und/oder Mortalität ohne zusätzliche hämodynamische Wirkung, weiter adressiert werden.

10 Darüber hinaus wird von den erfindungsgemäßen Kombinationen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum erwartet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Anwendung von selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit einem HCN-Kanal-Hemmer zur Behand-
15 lung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen z.B. Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion oder Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und renalen Erkrankungen sowie anderen Krankheitserscheinungen (Z.B. Endorganschäden, die Herz und Niere betreffen).

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind selektive partielle Adenosin A1 Re-
zeptor-Agonisten in Kombination mit einem HCN-Kanal-Hemmer sowie deren Anwendung zur
20 Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen z.B. Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion oder Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und renalen Erkrankungen sowie anderen Krankheitserscheinungen (z.B. Endorganschäden, die Herz und Niere betreffen).

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind selektive partielle Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit einem HCN-Kanal-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ivabradin.

Bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend die Ver-
25 bindung der Formel (4) und Ivabradin.

Bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend die Ver-
bindung der Formel (12) und Ivabradin.

Die zu kombinierenden Komponenten können als Salze vorliegen. Als Salze sind im Rahmen
der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der zu kombinierenden Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst
30 nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der zu kombinierenden Verbindungen verwendet werden können.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wobei die Verbindung der Formel (4) einmal täglich und Ivabradin zweimal täglich verabreicht wird.

5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wobei 5-40 mg der Verbindung der Formel (4) und 2,5-7,5 mg Ivabradin verabreicht werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wobei die Verbindung der Formel (12) einmal täglich und Ivabradin zweimal täglich verabreicht wird.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wobei 5-40 mg der Verbindung der Formel (12) und 2,5-7,5 mg Ivabradin verabreicht werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prävention und/oder Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet, so beispielsweise Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems (kardiovaskulären Erkrankungen), zur Kardioprotektion nach Schädigungen des Herzens sowie von Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Kombination in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Kombination in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus ACE-Inhibitoren, Renin-Inhibitoren, Beta-Blocker, Acetylsalicylsäure, Diuretika, Calcium-Antagonisten, Statine, Digitalis (Digoxin)-Derivate, Calcium-Sensitizer, Nitrate sowie Antithrombotika.

30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Kombination zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, so beispielsweise Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems (kardiovaskulären Erkrankungen), zur Kardioprotektion nach Schädigungen des Herzens sowie von Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen, so beispielsweise Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems (kardiovaskulären Erkrankungen), zur Kardioprotektion nach Schädigungen des Herzens sowie von Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen in Menschen und Tieren unter Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Kombination.

Die Erfindung betrifft auch die Kombination von getrennten pharmazeutischen Zusammensetzungen in Kit-Form. Dies ist ein Kit, das zwei getrennte Einheiten umfasst: Eine pharmazeutische Zusammensetzung eines selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten, und eine pharmazeutische HCN-Kanal-Hemmer-Zusammensetzung.

Die Erfindung betrifft außerdem eine bevorzugte Kit-Form, die zwei Einheiten umfasst: Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend die Verbindung der Formel (4) und eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Ivabradin.

Die Erfindung betrifft außerdem eine bevorzugte Kit-Form, die zwei Einheiten umfasst: Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend die Verbindung der Formel (12) und eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Ivabradin.

Die Kit-Form ist insbesondere vorteilhaft, wenn die getrennten Komponenten in unterschiedlichen Dosisformen verabreicht werden müssen oder in unterschiedlichen Dosisintervallen verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), resistente Hypertonie, akute und chronische Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) oder Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentrytachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, von akutem Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Schock wie kardiogenem Schock, septischem Schock und anaphylaktischem Schock, Aneurysmen, Boxerkardiomyopathie (premature ventricular contraction (PVC)), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorischen und ischämischen Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardi-

ovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, peripheren Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), trans-
5 luminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von männlicher erektiler Dysfunktion und weiblicher
10 sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz, wie auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherz-
15 insuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskel-
20 entzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz und akute Phasen der Verschlechterung einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (worsening heart failure).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Kombinationen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen, Hypolipoproteinämien, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien, Abetalipoproteinämie, Sitosterolämie, Xanthomatose, Tangier Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas) und von kombinierten Hyperlipidämien sowie des Metabolischen Syndroms, sowie der Diabetes
25 Typ1 eingesetzt werden

Außerdem können die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich auch zur Be-
30

handlung der Muskeldystrophie, wie der Muskeldystrophie Becker-Kiener (BMD) und Muskeldystrophie Duchenne (DMD).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe urologischer Erkrankungen wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), benigne Prostata Vergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörung (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS, einschließlich Felines Urologisches Syndrom (FUS)), Erkrankungen des Urogenital-Systems einschließlich neurogene überaktive Blase (OAB) und (IC), Inkontinenz (UI) wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress-, oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von akuter und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignet sich die erfindungsgemäßen Kombinationen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, Lungenerkrankungen wie z.B. pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV, Sichelzellanämie, Thromboembolien (CTEPH), Sarkoidose, COPD oder

Lungenfibrose assoziierte pulmonale Hypertonie, der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem) und der zystischen Fibrose (CF). Außerdem können die genannten erfindungsgemäßen Kombinationen als Bronchodilatoren eingesetzt werden.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen beispielsweise wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung vascular cerebraler Demenzzustände und von Migräne dar. Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Des Weiteren eignen sie sich auch zur Behandlung von verschiedenen Formen der Epilepsie. Ebenso können die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und Tinnitus eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Kombinationen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis (SIRS), multiplen Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn´s Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Des Weiteren können die erfindungsgemäßen Kombinationen ebenfalls zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, der Haut, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, systemische Sklerose, Sklerodermie, digitale Ulzerationen, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukom-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika;
- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 5 und/oder 9 insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.
- Verbindungen, die Diabetes Typ2 verbessern, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter) Hemmer.
- Verbindungen, die direkt Myosin aktivieren können.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Dabigatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in
5 Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux,
10 PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.
20

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise
30 Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindo-

lol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Angiotensin All-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Valsartan, Candesartan, Embusartan, Olmesartan, Olmesartan-medoxomil,
5 Eprosartan, Azilsartan oder Telmisartan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren,
15 SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie beispielsweise Furosemid, Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.

25 Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.
30

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib oder CETP-vaccine (CETi-1), verabreicht.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin,
10 Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise
25 GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiquaside oder Pamaqueside, verabreicht.

30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem SGLT2 Hemmer (Sodium dependent glucose transporter), wie beispielhaft Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin, Ipragliflozin und Tofogliflozin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Kombinationen in Kombination mit einem Myosin Aktivator, wie beispielhaft Omecamtiv mercabil, verabreicht.

In den erfindungsgemäßen Kombinationen können die Komponenten systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Kombinationen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Kombinationen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindungen, welche Bestandteil der Kombination sind, in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der den erfindungsgemäßen Kombinationen zugrunde liegenden Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Als bevorzugte Applikationsformen sind zu nennen Tablettenform (nicht-überzogene oder über-

zogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der den erfindungsgemäßen Kombinationen zugrunde liegenden Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten und insbesondere bevorzugte Applikationsformen sind Tablettenform (nicht-
5 überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der den erfindungsgemäßen Kombinationen zugrunde liegenden Komponenten kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B.
10 intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulver-
15 inhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

20 Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation, wobei die orale Applikation bevorzugter ist. Insbesondere bevorzugt ist die orale Applikation mittels Tablettenform.

In den erfindungsgemäßen Kombinationen können die Komponenten in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen
25 zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente
30 wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

In den erfindungsgemäßen Kombinationen können die Komponenten zusammen oder nacheinander oder getrennt in einer kombinierten Einheitsdosierungsform, in zwei getrennten Einheitsdosierungsformen oder in drei getrennten Einheitsdosierungsformen verabreicht werden. Die Einheitsdosierungsform kann auch eine fixierte Kombination sein.

Eine therapeutisch wirksame Menge jeder Komponente der erfindungsgemäßen Kombination kann simultan oder sequenziell in jeder Reihenfolge verabreicht werden.

In einer Ausführungsform können die Komponenten in einer sogenannten Retard-Formulierung vorliegen, in der die Freisetzung der erfindungsgemäßen Komponenten zu unterschiedlichen
5 Zeitpunkten stattfindet. Beispielsweise genannt sei eine Tablette mit sich verzögert auflösenden Überzügen, die jeweils eine oder mehrere Komponenten der erfindungsgemäßen Kombinationen enthält.

In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt bei oraler Applikation die Dosierung des selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten etwa 5-40 mg.

10 In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt bei oraler Applikation die Dosierung von Ivabradin etwa 2,5-7,5 mg bid, 5-7,5 mg bid, oder 5 mg bid.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird Ivabradin peroral als Tablette bereitgestellt und umfasst eine wirksame Menge von beispielsweise 2,5 bis 7,5 mg an Ivabradin, die Patienten verabreicht werden kann. Die Verabreichung des Wirkstoffs kann zweimal am Tag stattfinden, ausgehend
15 beispielsweise von einer Tagesdosis von 10 mg oder 15 mg an Ivabradin. Vorzugsweise wird Ivabradin zweimal täglich mit einer Dosis von jeweils 5 mg verabreicht. Nach zwei Wochen der Anwendung wird die Dosis so eingestellt, dass der Patient einen Ruhepuls zwischen 50 und 60 Herzschlägen pro Minute hat.

Die oben beschriebenen Dosierungen können im Rahmen der Erfindung als Fixed-Dose-
20 Kombination formuliert werden, worin die bevorzugten Einheitsformen Tabletten oder Kapseln sein können.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung beträgt die Dosierung des selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten etwa 5-40 mg od, die Dosierung von Ivabradin etwa 10 mg bid, ebenfalls bevorzugt beträgt die Dosierung des selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten etwa 5-40 mg od, die Dosierung von Ivabradin etwa 15 mg bid.
25

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in
30 mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Patentansprüche

1. Kombinationen enthaltend einen selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten, einen HCN-Kanal-Hemmer sowie jeweils die Salze, Solvate und Solvate der Salze davon.
2. Kombinationen gemäß Anspruch 1 enthaltend einen selektiven partiellen Adenosin A1
5 Rezeptor-Agonisten, Ivabradin sowie jeweils die Salze, Solvate und Solvate der Salze davon.
3. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 und 2, wobei der selektive partielle Adenosin A1 Rezept-Agonist ausgewählt ist aus der Liste Capadenoson (1), 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-
10 dicarbonitril (2), 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(3-methoxyazetid-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (3), 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (4), 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (5), 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-orni-
15 thinat-Bis(trifluoracetat) (6), 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-ornithinat-Dihydrochlorid (7), 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid (8), 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-N-
20 [(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat-Dihydrochlorid (9), 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (10), 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-lysyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (11), 2-{4-[2-
25 ({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid (12), 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (13), 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-argyl-L-alaninatdihydrochlorid (14), 2-{4-[2-
30 ({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninat-Dihydrochlorid (15), 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyanpyridin-4-yl]phenoxy}ethyl-L-histidyl-L-alaninatdihydrochlorid (16).

4. Kombination gemäß Anspruch 3, wobei der selektive partielle Adenosin A1 Rezept-Agonist ausgewählt ist aus der Liste 2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril (**4**) und 2-{4-[2-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyan-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}-ethyl-L-alanyl-L-alaninat-Hydrochlorid (**12**).
5
5. Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf- und renalen Erkrankungen.
6. Arzneimittel enthaltend eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 10 7. Arzneimittel enthaltend eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf- und renalen Erkrankungen.
8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf- und renalen Erkrankungen in Menschen und Tieren unter Verwendung von Kombinationen gemäß Ansprüchen 1 bis 4 oder eines Arzneimittels gemäß Ansprüchen 6 bis 7.
- 15 9. Kit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten und eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen HCN-Kanal-Hemmer.
10. Kit gemäß Anspruch 9 umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen selektiven partiellen Adenosin A1 Rezeptor-Agonisten und eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Ivabradin.
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/054241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K45/06 A61K31/4439 A61K31/55 A61P9/04 A61P13/12
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K A61P
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/086101 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; VAKALOPOULOS ALEXANDROS [DE]; MEIBOM DA) 5 August 2010 (2010-08-05) cited in the application	1,2,5-10
Y	page 4, paragraph 14 - page 8, line 20 page 56, line 32 - page 57, line 29 page 59, line 30 - page 60, line 2 page 61, line 11	1-10
Y	DE 10 2007 036075 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 5 February 2009 (2009-02-05) page 2, paragraph 1 examples 1-48	1-10
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 25 April 2018	Date of mailing of the international search report 14/05/2018
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Young, Astrid
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/054241

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 10 2007 036076 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 5 February 2009 (2009-02-05) page 1, paragraph 1 examples 1A-12A examples 1-18	1-10
Y	----- Loretta Fala ET AL: "Corlanor (Ivabradine), First HCN Channel Blocker, FDA Approved for the Treatment of Patients with Heart Failure", American health & drug benefits, 1 March 2016 (2016-03-01), page 56, XP055470330, United States Retrieved from the Internet: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013853/pdf/ahdb-09-056.pdf [retrieved on 2018-04-25] the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/054241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010086101	A1	05-08-2010	
		AR 075050 A1	02-03-2011
		AU 2010207786 A1	25-08-2011
		BR PI1007308 A2	10-02-2016
		CA 2750769 A1	05-08-2010
		CA 2962039 A1	05-08-2010
		CN 102388040 A	21-03-2012
		CN 104844687 A	19-08-2015
		CO 6400193 A2	15-03-2012
		CR 20110407 A	02-01-2012
		CU 20110153 A7	15-02-2012
		CY 1115403 T1	04-01-2017
		CY 1118601 T1	12-07-2017
		DE 102009006602 A1	05-08-2010
		DK 2391620 T3	11-08-2014
		DK 2743270 T3	20-02-2017
		DO P2011000243 A	15-10-2017
		EA 201101111 A1	28-02-2012
		EC SP11011235 A	31-10-2011
		EP 2391620 A1	07-12-2011
		EP 2743270 A1	18-06-2014
		ES 2473966 T3	08-07-2014
		ES 2614702 T3	01-06-2017
		GT 201100205 A	21-08-2013
		HK 1168353 A1	18-12-2015
		HK 1211308 A1	20-05-2016
		HN 2011002037 A	02-12-2013
		HR P20140714 T1	21-11-2014
		HR P20170206 T1	07-04-2017
		HU E032008 T2	28-08-2017
		JO 2927 B	15-09-2015
		JP 5693469 B2	01-04-2015
		JP 5908620 B2	26-04-2016
		JP 2012516290 A	19-07-2012
		JP 2015120727 A	02-07-2015
		KR 20110108377 A	05-10-2011
		KR 20170029029 A	14-03-2017
		LT 2743270 T	27-02-2017
		MA 33000 B1	02-01-2012
		MY 156434 A	26-02-2016
		NZ 594267 A	27-09-2013
		PE 04302012 A1	21-04-2012
		PE 06362015 A1	08-05-2015
		PL 2743270 T3	28-04-2017
		PT 2391620 E	25-06-2014
		PT 2743270 T	15-02-2017
		RS 53448 B	31-12-2014
		SG 172968 A1	29-08-2011
		SI 2391620 T1	29-08-2014
		TN 2011000370 A1	27-03-2013
		TW 201039821 A	16-11-2010
		TW 201504235 A	01-02-2015
		UA 104613 C2	25-02-2014
		US 2010197609 A1	05-08-2010
		US 2013267700 A1	10-10-2013
		US 2014296515 A1	02-10-2014
		UY 32393 A	31-08-2010
		WO 2010086101 A1	05-08-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/054241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102007036075 A1	05-02-2009	CA 2698170 A1	05-02-2009
		DE 102007036075 A1	05-02-2009
		EP 2185551 A2	19-05-2010
		JP 2010534695 A	11-11-2010
		US 2012122820 A1	17-05-2012
		WO 2009015812 A2	05-02-2009

DE 102007036076 A1	05-02-2009	AR 067779 A1	21-10-2009
		AU 2008280983 A1	05-02-2009
		BR PI0814963 A2	03-02-2015
		CA 2695036 A1	05-02-2009
		CN 101821263 A	01-09-2010
		CY 1115114 T1	14-12-2016
		DE 102007036076 A1	05-02-2009
		DK 2185552 T3	10-06-2014
		EP 2185552 A1	19-05-2010
		ES 2459441 T3	09-05-2014
		HK 1147690 A1	15-08-2014
		HR P20140470 T1	20-06-2014
		IL 202892 A	29-10-2015
		JO 2941 B	15-03-2016
		JP 5486492 B2	07-05-2014
		JP 2010534694 A	11-11-2010
		KR 20100038111 A	12-04-2010
		PE 08912009 A1	08-08-2009
		PT 2185552 E	02-05-2014
		RU 2010106877 A	10-09-2011
		RU 2013111077 A	20-09-2014
		SI 2185552 T1	31-07-2014
		TW 200920365 A	16-05-2009
		US 2011294718 A1	01-12-2011
		US 2014206879 A1	24-07-2014
		US 2015133364 A1	14-05-2015
		UY 31244 A1	02-03-2009
		WO 2009015811 A1	05-02-2009
		ZA 201000707 B	29-06-2016

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K45/06 A61K31/4439 A61K31/55 A61P9/04 A61P13/12 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2010/086101 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; VAKALOPOULOS ALEXANDROS [DE]; MEIBOM DA) 5. August 2010 (2010-08-05) in der Anmeldung erwähnt	1,2,5-10
Y	Seite 4, Absatz 14 - Seite 8, Zeile 20 Seite 56, Zeile 32 - Seite 57, Zeile 29 Seite 59, Zeile 30 - Seite 60, Zeile 2 Seite 61, Zeile 11	1-10
Y	DE 10 2007 036075 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 5. Februar 2009 (2009-02-05) Seite 2, Absatz 1 Beispiele 1-48	1-10
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
25. April 2018		14/05/2018
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Young, Astrid

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 10 2007 036076 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 5. Februar 2009 (2009-02-05) Seite 1, Absatz 1 Beispiele 1A-12A Beispiele 1-18	1-10
Y	----- Loretta Fala ET AL: "Corlanor (Ivabradine), First HCN Channel Blocker, FDA Approved for the Treatment of Patients with Heart Failure", American health & drug benefits, 1. März 2016 (2016-03-01), Seite 56, XP055470330, United States Gefunden im Internet: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013853/pdf/ahdb-09-056.pdf [gefunden am 2018-04-25] das ganze Dokument -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/054241

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010086101 A1	05-08-2010	AR 075050 A1	02-03-2011
		AU 2010207786 A1	25-08-2011
		BR PI1007308 A2	10-02-2016
		CA 2750769 A1	05-08-2010
		CA 2962039 A1	05-08-2010
		CN 102388040 A	21-03-2012
		CN 104844687 A	19-08-2015
		CO 6400193 A2	15-03-2012
		CR 20110407 A	02-01-2012
		CU 20110153 A7	15-02-2012
		CY 1115403 T1	04-01-2017
		CY 1118601 T1	12-07-2017
		DE 102009006602 A1	05-08-2010
		DK 2391620 T3	11-08-2014
		DK 2743270 T3	20-02-2017
		DO P2011000243 A	15-10-2017
		EA 201101111 A1	28-02-2012
		EC SP11011235 A	31-10-2011
		EP 2391620 A1	07-12-2011
		EP 2743270 A1	18-06-2014
		ES 2473966 T3	08-07-2014
		ES 2614702 T3	01-06-2017
		GT 201100205 A	21-08-2013
		HK 1168353 A1	18-12-2015
		HK 1211308 A1	20-05-2016
		HN 2011002037 A	02-12-2013
		HR P20140714 T1	21-11-2014
		HR P20170206 T1	07-04-2017
		HU E032008 T2	28-08-2017
		JO 2927 B	15-09-2015
		JP 5693469 B2	01-04-2015
		JP 5908620 B2	26-04-2016
		JP 2012516290 A	19-07-2012
		JP 2015120727 A	02-07-2015
		KR 20110108377 A	05-10-2011
		KR 20170029029 A	14-03-2017
		LT 2743270 T	27-02-2017
		MA 33000 B1	02-01-2012
		MY 156434 A	26-02-2016
		NZ 594267 A	27-09-2013
		PE 04302012 A1	21-04-2012
		PE 06362015 A1	08-05-2015
		PL 2743270 T3	28-04-2017
		PT 2391620 E	25-06-2014
		PT 2743270 T	15-02-2017
		RS 53448 B	31-12-2014
		SG 172968 A1	29-08-2011
		SI 2391620 T1	29-08-2014
		TN 2011000370 A1	27-03-2013
		TW 201039821 A	16-11-2010
		TW 201504235 A	01-02-2015
		UA 104613 C2	25-02-2014
		US 2010197609 A1	05-08-2010
		US 2013267700 A1	10-10-2013
		US 2014296515 A1	02-10-2014
		UY 32393 A	31-08-2010
		WO 2010086101 A1	05-08-2010

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/054241

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102007036075 A1	05-02-2009	CA 2698170 A1	05-02-2009
		DE 102007036075 A1	05-02-2009
		EP 2185551 A2	19-05-2010
		JP 2010534695 A	11-11-2010
		US 2012122820 A1	17-05-2012
		WO 2009015812 A2	05-02-2009

DE 102007036076 A1	05-02-2009	AR 067779 A1	21-10-2009
		AU 2008280983 A1	05-02-2009
		BR PI0814963 A2	03-02-2015
		CA 2695036 A1	05-02-2009
		CN 101821263 A	01-09-2010
		CY 1115114 T1	14-12-2016
		DE 102007036076 A1	05-02-2009
		DK 2185552 T3	10-06-2014
		EP 2185552 A1	19-05-2010
		ES 2459441 T3	09-05-2014
		HK 1147690 A1	15-08-2014
		HR P20140470 T1	20-06-2014
		IL 202892 A	29-10-2015
		JO 2941 B	15-03-2016
		JP 5486492 B2	07-05-2014
		JP 2010534694 A	11-11-2010
		KR 20100038111 A	12-04-2010
		PE 08912009 A1	08-08-2009
		PT 2185552 E	02-05-2014
		RU 2010106877 A	10-09-2011
		RU 2013111077 A	20-09-2014
		SI 2185552 T1	31-07-2014
		TW 200920365 A	16-05-2009
		US 2011294718 A1	01-12-2011
		US 2014206879 A1	24-07-2014
		US 2015133364 A1	14-05-2015
		UY 31244 A1	02-03-2009
WO 2009015811 A1	05-02-2009		
ZA 201000707 B	29-06-2016		
