



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202521537 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：114104487

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61K31/35 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/29 美國

62/752,278

(71)申請人：美商邁奧卡迪亞公司 (美國) MYOKARDIA, INC. (US)

美國

(72)發明人：葛瑞羅 馬克 GRILLO, MARK (US)；凱恩 布萊恩 KANE, BRIAN (US)；歐斯
羅伯 喬韓 OSLOB, JOHAN (US)；鍾 民 ZHONG, MIN (US)；湯普森 法比亞
娜 THOMPSON, FABIENNE (US)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：4 共 0 頁

(54)名稱

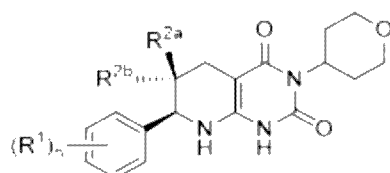
經四氫吡喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物

(57)摘要

本揭示案提供新穎的經四氫吡喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物，其適用於治療肥大性心肌病(HCM)、與左心室肥大相關之病狀、與舒張期功能障礙相關之病狀及/或其相關症狀。描述該等化合物之合成及特徵化，以及治療 HCM 及其他形式之心臟病的方法。

The present disclosure provides novel tetrahydropyran (THP)-substituted bicyclic pyrimidinedione compounds that are useful for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), conditions associated with left ventricular hypertrophy, conditions associated with diastolic dysfunction, and/or symptoms associated thereof. The synthesis and characterization of the compounds is described, as well as methods for treating HCM and other forms of heart disease.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】經四氫吡喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物

【英文發明名稱】TETRAHYDROPYRAN (THP)-SUBSTITUTED BICYCLIC-PYRIMIDINEDIONE COMPOUNDS

【中文】

本揭示案提供新穎的經四氫吡喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物，其適用於治療肥大性心肌病(HCM)、與左心室肥大相關之病狀、與舒張期功能障礙相關之病狀及/或其相關症狀。描述該等化合物之合成及特徵化，以及治療 HCM 及其他形式之心臟病的方法。

【英文】

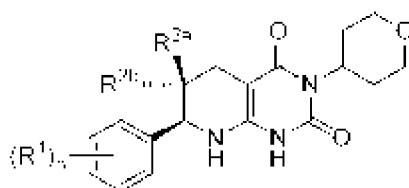
The present disclosure provides novel tetrahydropyran (THP)-substituted bicyclic pyrimidinedione compounds that are useful for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), conditions associated with left ventricular hypertrophy, conditions associated with diastolic dysfunction, and/or symptoms associated thereof. The synthesis and characterization of the compounds is described, as well as methods for treating HCM and other forms of heart disease.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】經四氫吡喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物

【英文發明名稱】TETRAHYDROPYRAN (THP)-SUBSTITUTED BICYCLIC-PYRIMIDINEDIONE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明關於新穎的經四氫吡喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物，其適用於治療肥大性心肌病(HCM)、與左心室肥大相關之病狀、與舒張期功能障礙相關之病狀及/或其相關症狀。本發明另關於該等化合物之合成及特徵化，以及治療HCM及其他形式之心臟病的方法。

【先前技術】

【0002】 基因性(遺傳性)肥大性心肌病(HCM)包含一組高度滲透性、單基因性、體染色體顯性心肌疾病。HCM係由對心肌功能單元肌節作貢獻之任一結構蛋白基因中之超過1,000種已知點突變中之一或多者引起。發現一般群體中之500名個體中約1名患有由其他已知原因(例如高血壓或瓣膜病)無法解釋之左心室肥大，且一旦已排除其他遺傳性(例如溶酶體儲積病)、代謝性或浸潤性原因，此等個體中許多可顯示患有HCM。

【0003】 引起HCM之肌節基因突變為高度滲透性的，但在臨床嚴重度及臨床過程中存在廣泛可變性。一些基因型與更惡性過程相關，但在攜帶相同突變之家族之間且甚至在家族內存在相當大的可變性。亦已注意到性別差異，其中男性患者一般比女性患者受到更嚴重影響。儘管許多HCM患者報告持續較長時段之最小症狀或無症狀，但HCM為具有發病率之顯著累積負擔之進行性疾病。努力不耐受之症狀占主導，且可由增加心率及/或減少預負荷之鍛煉及其他動作而加重。如同許多其他病症一般，症狀傾向於隨年齡增長而惡化。迄今為止，對於HCM患者最普遍之臨床負擔為運動性呼吸困難，其限制患者之日常生活活動且可使

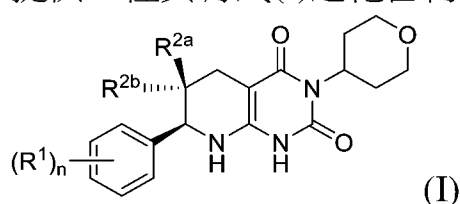
之衰弱。

【0004】 HCM患者常常有症狀而不存在文獻記載之血液動力學異常，如左心室流出道梗阻(伴有或不伴有僧帽瓣回流)。患者之運動性呼吸困難症狀可隨心房顫動之發作而快速惡化，心房顫動為可使急性肺水腫沈澱且增加包括中風之全身性動脈血栓栓塞性疾病之風險的常見HCM併發症。與HCM相關之其他不良事件包括對血容量過低或血容量過多之不耐受，及昏厥。相比不患有HCM之患者，伴發性冠狀動脈疾病可賦予更高風險之急性冠狀動脈症候群。HCM患者之心臟性猝死(SCD)為不常見的且難以預測，但為青少年之非創傷性死亡之主要原因。對於SCD倖存者，ICD置入為標準慣例，且在其他HCM患者中風險剖析不精確地用於鑑別將用於初級預防之ICD置入視為審慎之彼等患者。

【0005】 用於HCM之醫學療法限於症狀之治療且不解決疾病之根本潛在原因 - 正常肌節功能之破壞。當前可用之療法可變地有效減輕症狀，但典型地顯示功效隨疾病持續時間增加而降低。患者因此在經驗上用β-阻斷劑、非二氫吡啶鈣通道阻斷劑及/或雙異丙吡胺(disopyramide)管控。此等劑中無一者攜帶用於治療HCM之標記指示，且基本上無嚴謹之臨床試驗證據可用於指導其使用。多年來尚未鑑別用於HCM之新醫學療法之事實加劇此種不幸之局面。對於具有血液動力學上顯著之流出道梗阻(靜止梯度>30 mmHg)之患者，在適當選擇之患者中通常需要手術肌切除術或酒精室間隔消融術以減輕血液動力學梗阻。本揭示案提供補救對於改善HCM及相關心臟病症及/或疾病之治療之長期需要的新治療劑及方法。

【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，提供一種具有式(I)之化合物：



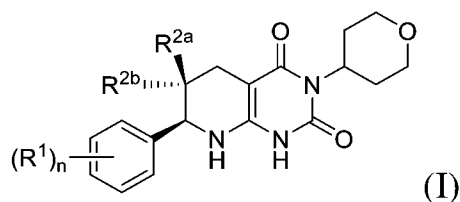
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

下標 n 為 1 或 2；

各 R^1 為選自由以下組成之群的成員：氟、氯、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基及 C_2 - C_4 炔基；其中至少一個 R^1 為氟；且

R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0007】 在一個態樣中，提供一種具有式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

下標 n 為 1 或 2；

各 R^1 為選自由以下組成之群的成員：氟、氯、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基；其中至少一個 R^1 為氟；且

R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0008】 在另一個態樣中，提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體(「形式1多形體」)。在另一個態樣中，形式1多形體以下列至少一者為特徵：

- a. 具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之兩個或更多個峰之粉末 X 射線繞射圖；
- b. 在約 226.05°C 下、在約 302.47°C 下及在約 310.13°C 下顯示吸熱之 DSC 溫譜圖；或
- c. 實質上與圖 4 相同之 X 射線晶體結構。

【0009】在另一個態樣中，本揭示案提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及視情況存在之醫藥學上可接受之賦形劑。

【0010】在一些態樣中，本揭示案提供一種治療有需要之個體之心臟疾病或病症的方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文所述之化合物。在某些態樣中，舒張期功能障礙為心臟疾病或病症之特徵及/或與心臟疾病或病症相關。舉例而言，心臟疾病或病症可為心肌病(例如肥大性心肌病)、心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭、射出分率中間範圍型心臟衰竭)、瓣膜病(例如瓣膜性主動脈狹窄)、先天性心臟病(例如法洛四聯症(Tetralogy of Fallot))、左心室肥大、心絞痛(例如難治性心絞痛)或卻格司氏病(Chagas disease)。

【0011】在某些態樣中，本揭示案提供治療心臟疾病或病症之方法，該等方法包括向有需要之個體投與有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如本文所述之醫藥組合物或如本文所述之多形體，其中該心臟疾病或病症係選自由以下組成之群：舒張期功能障礙、肥大性心肌病、nHCM、oHCM、心臟衰竭、HFpEF、HFmREF、瓣膜病、主動脈狹窄、左心室肥大、限制性心肌病、炎症性心肌病、勒夫勒心內膜炎(Loeffler endocarditis)、心內膜心肌纖維化、浸潤性心肌病、血色素沈著症、法布里病(Fabry disease)、糖原儲積病、先天性心臟病、法洛四聯症、左心室肥大、心絞痛、難治性心絞痛及卻格司氏病。在某些態樣中，心臟疾病或病症係選自由以下組成之群：nHCM、oHCM、HFpEF、HFmREF、主動脈狹窄、勒夫勒心內膜炎、心內膜心肌纖維化、浸潤性心肌病、血色素沈著症、法布里病、糖原儲積病、法洛四聯症、心絞痛、難治性心絞痛及卻格司氏病。

【0012】在一些態樣中，本揭示案提供治療心臟疾病或病症之方法，該等方法包括向有需要之個體投與有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如本文所述之醫藥組合物或如本文所述之多形體，其中該化合物或其醫藥學

上可接受之鹽、多形體或醫藥組合物係作為單一療法投與。

【0013】 在一些態樣中，本揭示案提供治療心臟疾病或病症之方法，該等方法包括向有需要之個體投與有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如本文所述之醫藥組合物或如本文所述之多形體，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、多形體或醫藥組合物係作為組合療法投與，其中投與額外治療劑。在某些態樣中，額外治療劑係選自由以下組成之群： β 腎上腺素阻斷劑(β -阻斷劑)、腎素-血管緊張素-醛固酮系統(RAAS)抑制劑(例如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；血管緊張素受體拮抗劑，諸如血管緊張素II受體阻斷劑)、血管緊張素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI) (例如沙庫比曲/缬沙坦(sacubitril/valsartan))、鹽皮質激素受體拮抗劑(MRA) (例如醛固酮抑制劑，諸如保鉀利尿劑，諸如依普利酮(eplerenone)、螺內酯(spironolactone)或坎利酮(canrenone))、降低膽固醇藥(例如斯他汀(statin))、中性肽鏈內切酶抑制劑(NEPi)、正性肌力劑(例如地穀新(digoxin)；匹莫苯丹(pimobendane)； β 腎上腺素受體促效劑，諸如多巴酚丁胺(dobutamine)；磷酸二酯酶(PDE)-3抑制劑，諸如米利酮(milrinone)；或鈣增敏劑，諸如左西孟旦(levosimendan))、鉀、鎂、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶克新9型(proprotein convertase subtilisin kexin-type 9, PCSK9)抑制劑、血管舒張劑(例如鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)、利尿劑(例如呋喃苯胺酸(furosemide))、心律不整藥、抗凝血劑(例如華法林(warfarin))、抗血栓形成劑、抗血小板劑、鈉-葡萄糖共轉運蛋白2抑制劑(SGLT2) (例如恩格列淨(empagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、索格列淨(sotagliflozin))，或其任何組合。在一些態樣中，額外治療劑為選自由以下組成之群的血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)：A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦(candesartan)、坎地沙坦西酯(candesartan cilexetil)、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-

996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、依利沙坦(elisartan)、EMD-66397、EMD-73495、依普沙坦(eprosartan)、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、艾比沙坦(irbesartan)、異特林(isoteoline)、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、洛沙坦(losartan)、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奧美沙坦(olmesartan)、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、醋酸肌丙胺素(saralasin acetate)、S-8307、S-8308、SC-52458、沙普立沙坦(saprisartan)、肌丙胺素(saralasin)、薩美新(sarmesin)、SL-91.0102、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、纈沙坦、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731及佐拉沙坦(zolasartan)。在一些態樣中，額外治療劑為選自由以下組成之群的ARNI：沙庫比曲、纈沙坦，或沙庫比曲與纈沙坦之組合(沙庫比曲/纈沙坦)。在一些態樣中，額外治療劑為選自由以下組成之群的SGLT2：恩格列淨、達格列淨及索格列淨。在一些態樣中，額外治療劑改善個體之心血管病狀。在某些態樣中，額外治療劑係選自由以下組成之群： β 阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑、血管緊張素II受體阻斷劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、ARNI、RAAS抑制劑、心律不整藥及SGLT2抑制劑。

【0014】 在另一個態樣中，本揭示案提供一種預防或治療舒張期功能障礙存在或為重要特徵之疾病或病症，包括但不限於肥大性心肌病(HCM)，或具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症，或其症狀的方法。該方法包括向有需要之個體投

與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一個態樣中，疾病係選自由以下組成之群：阻塞性HCM、非阻塞性HCM、射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)(包括但不限於糖尿病性HFpEF)及高血壓。疾病可為急性、慢性及/或穩定的。在另一個態樣中，疾病係選自由以下組成之群：I類HCM、II類nHCM、III類nHCM、II類oHCM及III類oHCM。

【0015】在另一個態樣中，本揭示案提供一種預防或治療選自由射出分率保留型心臟衰竭、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】在另一個態樣中，本揭示案提供一種預防或治療因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大為疾病特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】在另一個態樣中，本揭示案提供一種預防或治療肥大性心肌病(HCM)或具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症或其症狀的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、

腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。HCM可為阻塞性HCM (oHCM)或非阻塞性HCM (nHCM)。

【0018】 在另一個態樣中，提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含形式1多形體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0019】 在另一個態樣中，提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之形式1多形體或包含形式1多形體之醫藥組合物。

【0020】 在另一個態樣中，提供一種治療以因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之形式1多形體或包含形式1多形體之醫藥組合物。

【0021】 在另一個態樣中，提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之形式1多形體或包含形式1多形體之醫藥組合物，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。本揭示案意欲包括式(I)化合物之所有經同位素標記之類似物。同位素包括具有相同原子序數但不同質量之彼等原子。舉例而言，氫

同位素包括 $^2\text{H}(\text{D})$ 及 $^3\text{H}(\text{T})$ 且碳同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。經同位素標記之式(I)化合物可根據此項技術中通常已知之方法製備。此類化合物具有各種用途，例如但不限於用以確定生物學/藥理學活性之標準物及試劑。對於彼等穩定之經同位素標記之式(I)化合物，其亦可有利地調節生物學、藥理學或藥物動力學特性。

【圖式簡單說明】

【0022】 圖1A至1C展示實施例1-3之化合物之形式1多形體(亦稱作化合物3)的X射線粉末繞射(XRPD)數據。

【0023】 圖2展示實施例1-3之化合物之形式1多形體(亦稱作化合物3)的動態掃描量熱(DSC)圖。

【0024】 圖3展示實施例1-3之化合物之形式1多形體(亦稱作化合物3)的熱解重量分析(TGA)。

【0025】 圖4展示藉由單晶X射線繞射獲得之實施例1-3之化合物之形式1多形體(亦稱作化合物3)的晶體結構。

【實施方式】

【0026】

相關申請案之交叉引用

本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張2018年10月29日申請之題為「經四氫哌喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物(Tetrahydro哌喃 (THP)-Substituted Bicyclic-嘧啶dione Compounds)」之美國臨時申請案U.S.S.N. 62/752278的優先權，該案以全文引用之方式併入本文中。

【0027】 已發現一系列經四氫哌喃(THP)取代之雙環嘧啶二酮化合物減小收縮亢進狀態中之過量收縮力及/或促進具有舒張期功能障礙之心臟的心臟鬆弛。不受理論約束，據信此等化合物穩定在ATP水解後但在強有力地結合肌動蛋白絲並釋放磷酸鹽之前 β 心臟肌凝蛋白之構形，由此減少可用於參與肌肉收縮週期之「動力衝程」部分的肌凝蛋白分子之比例。因而，化合物可在HCM患者中改善

心臟彈性，減少動態及/或靜態左心室流出梗阻，改善舒張期左心室鬆弛，減小左心室舒張(充盈)壓，減少功能性僧帽瓣回流，及/或減小左心房及肺毛細血管楔壓，有助於克服可歸因於常常伴隨疾病之左心室流出梗阻(昏厥前或昏厥)之衰弱性運動性呼吸困難及/或症狀。已最佳地設計本揭示案之較佳化合物以在人類中具有相對短之半衰期。舉例而言，預計本揭示案之某些化合物在人類中具有小於7天(例如小於5天、小於4天)之半衰期。已設計本文所述之化合物以使得測試後反應性代謝物之出現減少、對多形性CYP酶(諸如CYP 2C19)之依賴減少及/或CYP誘導(諸如CYP3A4誘導)之風險不存在或降低。本揭示案之化合物之一些其他效益涉及與骨骼肌凝蛋白相比對心臟肌凝蛋白抑制之選擇性及/或對投與藥物劑量作出反應之作用強度的所需時程。此外，本揭示案之化合物具有有益溶解度，例如在pH 7.4下超過50，諸如超過70之微莫耳溶解度。在一些情況下，本揭示案之化合物具有超過80，諸如超過90之微莫耳溶解度。化合物亦可用於治療其他心臟病症。

【0028】 如本文所用之術語「約」用於描述範圍(例如溫度範圍、質量範圍、重量範圍)且以其在此項技術中之普通含義給出，典型地涉及與用以收集量測值或讀數之儀器相關之誤差。一般而言，術語「約」當涉及溫度時提供 $\pm 0-2^{\circ}\text{C}$ 之偏差。

【0029】 如本文所用之術語「烷基」係指具有有所指示之碳原子數之直鏈或支鏈、飽和、脂族基團。烷基可包括任何數目之碳，諸如 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 及 C_{3-4} 。舉例而言， C_{1-4} 烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。在一些情況下，烷基視情況經取代。在一些情況下，烷基未經取代。在一些態樣中，烷基經取代。烷基取代基包括但不限於得以形成穩定部分之本文所述取代基中之任一者。在某些態樣中，取代基可為一或多個羥基。在一些此類情況下，烷基亦可稱作羥烷基。如本文所用之術語「羥烷基」係指如上文所提供之烷基，其中羥部分之至少一個氫原子經羥基(-OH)置換。因此，

「**羧烷基**」係指例如羧甲基、2-羧乙基及2-羧丙基。

【0030】 如本文所用之術語「**炔基**」係指在直鏈或支鏈脂族基團中含有一或多個參鍵之烷基。一或多個碳碳參鍵可在內部(諸如在2-丁炔基中)或末端(諸如在1-丁炔基中)。炔基之實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及其類似基團。炔基可經取代或未經取代。

【0031】 如本文所用之術語「**環烷基**」係指含有3個或4個環原子或所指示之原子數的飽和或部分不飽和單環。飽和單環狀環烷基環包括例如環丙基或環丁基。環烷基亦可為部分不飽和的，在環中具有一或多個雙鍵。部分不飽和之代表性環烷基包括環丁烯。除非另有規定，否則環烷基未經取代。

【0032】 如本文所用之術語「**烷氧基**」係指具有將烷基連接至連接點之氧原子的烷基：亦即，烷基-O-。關於烷基部分，烷氧基可具有任何適合數目之碳原子，諸如C₁₋₂或C₁₋₄。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基等。烷氧基可視情況經取代(未經取代或經取代)。

【0033】 如本文所用之術語「**鹵基**」及「**鹵素**」係指氟、氯、溴及碘。

【0034】 如本文所用之術語「**鹵烷基**」及「**鹵烷氧基**」係指如上文所提供之烷基及烷氧基，其中氫部分之至少一個氫原子經鹵素原子置換。另外，該等術語亦可指烷基及烷氧基之全鹵化形式。因此，「**鹵烷基**」係指例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基及氯甲基。類似地，「**鹵烷氧基**」係指例如二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及氯甲氧基。

【0035】 當列出值之範圍時，其意欲涵蓋在該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C₁₋₆烷基」意欲涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及C₅₋₆烷基。

【0036】 將瞭解，如本文所述之上述基團及/或化合物可視情況經任何數目之取

代基或官能部分取代。亦即，上述基團中之任一者可視情況經取代。如本文所用之術語「視情況經取代」預期包括未經取代之變型及/或經取代之變型(亦即，「視情況經取代」可與「經取代或未經取代」互換使用)。如本文所用之術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可允許之取代基，「可允許」處於一般熟習此項技術者已知之價數之化學規則的情形內。一般而言，術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」及本揭示案之式中所含之取代基係指給定結構中之氫基團經指定取代基之基團置換。當任何給定結構中之多於一個位置可經選自指定基團之多於一個取代基取代時，在每個位置處之取代基可相同或不同。將瞭解，「經取代」亦包括取代產生穩定化合物，例如該化合物不自發地經歷轉變，諸如藉由重排、環化、消除等。在一些情況下，「經取代」一般可指氫經如本文所述之取代基置換。然而，如本文所用之「經取代」不涵蓋用以鑑別分子之關鍵官能基之置換及/或改變，例如，使得「經取代」之官能基經由取代變成不同官能基。舉例而言，「經取代之苯基」必須仍包含苯基部分且在此定義中不可藉由取代而修飾變成例如吡啶環。在廣義態樣中，可允許之取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。說明性取代基包括例如本文所述之彼等。對於適當有機化合物，可允許之取代基可為一或多個且相同或不同。出於本揭示案之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所述之有機化合物之任何可允許之取代基，該等取代基滿足雜原子之價數。此外，本揭示案不欲以任何方式受有機化合物之可允許之取代基限制。如本文所用之術語「穩定」較佳係指具有足以允許製造之穩定性且維持化合物之完整性持續足以偵測之時間段且較佳持續足以適用於本文詳述之目的之時間段的化合物。

【0037】 取代基之實例包括但不限於鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、經基、烷氧基、胺基、硝基、巰基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯基、亞膦酸酯基、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、

酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、-CF₃、-CN、芳基、芳氧基、全鹵烷氧基、芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基烷基、雜芳烷氧基、疊氮基、胺基、鹵化物、烷硫基、次氨基、醯基烷基、羧基酯、-羧醯胺基、醯氧基、胺基烷基、烷基胺基芳基、烷基芳基、烷基胺基烷基、烷氧基芳基、芳基胺基、芳烷基胺基、烷基磺醯基、-羧醯胺基烷基芳基、-羧醯胺基芳基、羧烷基、鹵烷基、烷基胺基烷基羧基-、胺基羧醯胺基烷基-、氰基、烷氧基烷基、全鹵烷基、芳基烷氧基烷基及其類似基團。

【0038】 如本文所用之術語「醫藥學上可接受」係指彼等化合物、材料、組合物及/或劑型，其在合理醫學判斷之範疇內，適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相匹配。醫藥學上可接受之物質可與式(I)化合物以及與該化合物一起調配之任何其他成分相容。

【0039】 如本文所用之術語「鹽」係指式(I)化合物之酸鹽或鹼鹽。醫藥學上可接受之鹽可來源於例如無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸及其類似物)、有機酸(例如乙酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及其類似物)及四級銨離子。應瞭解，醫藥學上可接受之鹽為無毒的。

【0040】 本發明化合物之某些態樣可含有一或多個鹼性官能基且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。在此類情況下，醫藥學上可接受之鹽可為本揭示案之化合物之相對無毒、無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在投藥媒劑或劑型製造過程中就地製備，或藉由使呈游離鹼形式之本揭示案之經純化化合物獨立地與適合之有機酸或無機酸反應，及在後續純化期間分離由此形成之鹽來製備。鹽之非限制性實例包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、

丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽(naphthylate)、甲磺酸鹽、葡糖庚酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似物。(參見例如Berge等,「Pharmaceutical Salts」,*J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19)

【0041】 本文所述之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括化合物之無毒鹽或四級銨鹽，例如來自無毒有機酸或無機酸。舉例而言，此類無毒鹽包括來源於以下無機酸之彼等：諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似物；及自以下有機酸製備之鹽：諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸及其類似物。

【0042】 在一些情況下，本揭示案之化合物可含有一或多個酸性官能基且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。在此類情況下，醫藥學上可接受之鹽可為本揭示案之化合物之相對無毒、無機及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在投藥媒劑或劑型製造過程中就地製備，或藉由使呈游離酸形式之經純化化合物獨立地與適合之鹼，諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，與氨，或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來製備。鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽之非限制性實例包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之有機胺之非限制性實例包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物。

【0043】 關於適合之醫藥學上可接受之鹽之額外資訊可見於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985及Berge等,「Pharmaceutical Salts」,*J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19中，該等文獻以引用之方式併入本文中。

【0044】 中性形式之化合物可藉由使鹽與鹼或酸接觸及以習用方式分離母體化

合物而再生。母體形式之化合物的某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解度可不同於各種鹽形式。

【0045】 本揭示案之某些化合物具有不對稱碳原子(掌性中心)或雙鍵；外消旋體、非對映體、幾何異構體、區域異構體及個別異構體(例如單獨對映體)皆意欲涵蓋於本揭示案之範疇內。當展示立體化學繪圖時，意指存在異構體之一且實質上無其他異構體之化合物。『實質上無』其他異構體指示基於所存在之所揭示異構體之所有異構形式之莫耳量，應存在至少約80%之所揭示異構體，更佳至少約90%，諸如約95%或更大。所描繪之異構體可依至少約99%之量存在。舉例而言，當醫藥組合物中提供所揭示之異構體時，基於醫藥組合物中存在之所揭示化合物之所有異構形式(包括所揭示之異構形式及所有其他異構形式)之總莫耳量，組合物可包含醫藥組合物中至少約99%之該所揭示異構體。

【0046】 如本文所用之術語「醫藥組合物」係指包含式(I)化合物與一或多種其他化學組分之混合物的產物。醫藥組合物可包含如本文所定義之賦形劑，及/或指定量之其他視情況存在之成分，以及直接或間接由指定量之指定成分之組合產生的任何產物。

【0047】 如本文所用之術語「賦形劑」係指幫助向個體投與活性劑之物質。適用於本揭示案中之醫藥賦形劑包括但不限於黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、塗料、甜味劑、調味劑及著色劑。熟習此項技術者將認識到其他賦形劑可適用於本揭示案中。

【0048】 如本文所用之術語「治療(treat/treatment)」係指在治療或改善與疾病或病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)有關之病態、損傷、病狀或症狀中之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除；緩解；症狀減少；使病態、損傷、病狀或症狀更為患者可耐受；或降低病態、損傷、病狀或症狀之頻率或持續時間。治療或改善可基於任何客觀或主觀參數；包括例如身體檢查之

結果。

【0049】如本文所用之術語「預防(prevent/prevention)」係指不具有且尚未具有與疾病或病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)有關之病態、損傷、病狀或症狀，但處於發展該病態、損傷、病狀或症狀之風險下；或正伴有病態、損傷、病狀或症狀，不伴有病態、損傷、病狀或症狀，但處於該病態、損傷、病狀或症狀消退之風險下之個體的預防性治療。在某些態樣中，個體相比群體之一般健康成員處於發展病態、損傷、病狀或症狀之較高風險下，或處於病態、損傷、病狀或症狀消退之較高風險下。在一些態樣中，預防係指預防病態、損傷、病狀或症狀之發作。

【0050】「有效量」或「醫藥學上有效量」為足以實現所規定之目的(例如達成投與其之作用，治療疾病，降低酶活性，減少疾病或病狀之一或多種症狀，減少細胞中之病毒複製)的量。「有效量」之實例為足以對治療或疾病之一或多種症狀減少作貢獻之量，其亦可稱作「治療有效量」。一或多種症狀之「減少」(及此片語之文法等效物)意謂一或多種症狀之嚴重度或頻率之降低，或一或多種症狀之消除。

【0051】預期所投與之「個體」係指人類(亦即，任何年齡組之男性或女性，例如小兒個體(例如嬰兒、兒童或青少年)或成年個體(例如青年人、中年人或老年人))或非人類動物。「患者」係指需要治療疾病之人類個體。

【0052】肥大性心肌病(HCM)在臨床上鑑別為缺乏已知原因，諸如壓力過負荷、全身性疾病或浸潤性過程之未解左心室(LV)肥大。HCM之一種表型特點為心肌收縮亢進，伴隨有降低之LV順應性，臨床上反映為減小之心室腔大小，常常為超常射出分率，增加之壁厚，及舒張期功能障礙。HCM患者所具有之一些症狀及徵象包括但不限於呼吸短促(尤其在鍛煉期間)、胸痛(尤其在鍛煉期間)、昏倒(尤其在鍛煉期間或剛鍛煉之後)、感覺快速、震顫或猛烈心跳，及心雜音。

【0053】 阻塞性HCM (oHCM)，亦稱為肥大性阻塞性心肌病(HOCM)，係指存在左心室流出道梗阻(LVOT)之HCM。

【0054】 非阻塞性HCM (nHCM)係指在靜止時或激發後無流出道梗阻之HCM。

【0055】 心臟衰竭係指患者心臟不能向身體提供足夠供血之臨床症候群。對於具有心臟衰竭之一些人，心臟難以泵送足夠血液以支持體內其他器官。對於其他人，其可能具有心肌本身之硬化及僵化，此阻斷或減少血液流向心臟。心臟衰竭可影響心臟之右側或左側，或同時影響兩側。心臟衰竭可為急性(短期)或慢性(持續性)病狀。心臟衰竭之症狀包括但不限於過度疲勞、體重驟增、食慾不振、持續咳嗽、不規則脈搏、心悸、腹脹、呼吸短促、腿及踝腫脹、頸靜脈突出及水腫。

【0056】 射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)，亦稱為舒張期心臟衰竭或舒張期衰竭係指當心臟之射出分率正常(例如等於或大於50%)時之心臟衰竭。常常，在心室充盈期間心肌正常收縮但心室並未得到其應有之鬆弛，導致衝程容量減小。

【0057】 穩定舒張期心臟衰竭係指具有舒張期心臟衰竭之患者不具有症狀之急性惡化。此等患者具有受損舒張功能，其中症狀可使用可用之療法控制或穩定。

【0058】 舒張期功能障礙係指異常舒張功能。異常舒張功能包括受損左心室鬆弛、充盈、舒張性擴張或僵硬。此等性狀可使用超音波心動描記術量測。使用超音波心動描記術進一步確定用於診斷舒張期功能障礙之因素描述於J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016)中，其內容以引用之方式併入。左心室僵硬可藉由心臟磁共振量測。心臟磁共振用於確定峰值充盈率、峰值充盈時間及峰值舒張應變率。具有舒張期功能障礙之個體亦可展現血液中增加之生物標誌物水準。舉例而言，腦利鈉肽(BNP)或N端腦利鈉肽前體(NT BNP前體)以升高之水準存在於具有舒張期功能障礙之個體的血液中。

【0059】 舒張期功能障礙存在或為以下一系列疾病之重要特徵：包括但不限於肥大性心肌病(HCM)、射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF) - 包括主動鬆弛之兩種

病症及心腔僵硬之病症(例如糖尿病性HFpEF)；缺血性心肌病、心臟移植同種異體移植血管病、限制性心肌病(例如一或多種肌節蛋白中之基因突變)、炎症性心肌病(例如勒夫勒氏病(Loefflers)及EMF)、浸潤性心肌病(例如類澱粉、類肉瘤及XRT)、儲積病(例如血色素沈著症、法布里病及糖原儲積病)、先天性心臟病(例如壓力過負荷之RV)、法洛四聯症(例如術前及術後早期舒張期功能障礙)及瓣膜性心臟病(例如主動脈狹窄)。

【0060】 I類HCM係指根據紐約心臟協會(New York Heart Association, NYHA)歸為I類之HCM。

【0061】 II-III類nHCM係指根據NYHA歸為II類或III類之nHCM。

【0062】 II-III類oHCM係指根據NYHA歸為II類或III類之oHCM。

【0063】 NYHA I類係指患者或個體不具有身體活動之限制且普通身體活動不會引起過度疲勞、心悸、呼吸困難(呼吸短促)之分類。

【0064】 NYHA II類係指患者或個體具有身體活動之輕微限制，休息時舒適，且普通身體活動引起疲勞、心悸、呼吸困難(呼吸短促)之分類。

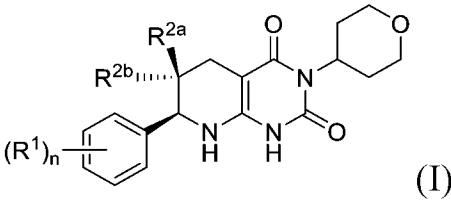
【0065】 NYHA III類係指患者或個體具有身體活動之明顯限制，休息時舒適，且少於普通之活動引起疲勞、心悸或呼吸困難之分類。

【0066】 NYHA IV類係指患者或個體不能在無不適下繼續進行任何身體活動，休息時伴有心臟衰竭之症狀，且若開始進行任何身體活動，則不適增加。

【0067】 如本文所用之「瓦氏梯度(Valsalva gradient)」係指在個體執行瓦氏動作(Valsalva maneuver)之同時，跨越此個體中之LVOT之壓力梯度。

III. 化合物

【0068】 在一個態樣中，本文提供一種具有式(I)之化合物：



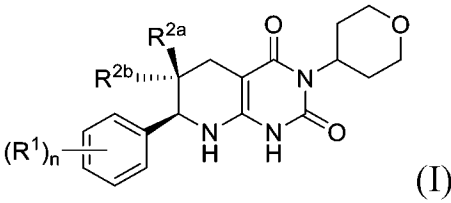
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

下標 n 為 1 或 2；

各 R¹ 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷氧基及 C₂-C₄ 炔基；其中至少一個 R¹ 為氟；且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0069】 R^{2a}可為氟。R^{2b}可為氟。當n為1時，R^{2a}可為氟。當n為2時，R^{2a}可為氟。當n為1時，R^{2b}可為氟。當n為2時，R^{2b}可為氟。

【0070】 在一個態樣中，本文提供一種具有式(I)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

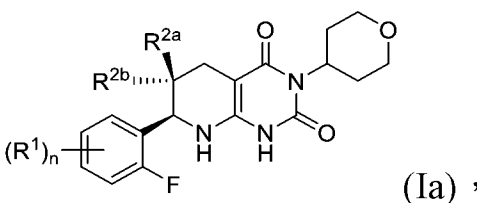
下標 n 為 1 或 2；

各 R¹ 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、視情況經取代之 C₁-C₄ 烷基、視情況經取代之 C₁-C₄ 鹵烷基、視情況經取代之 C₁-C₄ 烷氧基、視情況經取代之 C₁-C₄ 鹵烷氧基及視情況經取代之 C₂-C₄ 炔基；其中至少一個 R¹ 為氟；且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0071】 R^{2a}可為氟。R^{2b}可為氟。當n為1時，R^{2a}可為氟。當n為2時，R^{2a}可為氟。當n為1時，R^{2b}可為氟。當n為2時，R^{2b}可為氟。

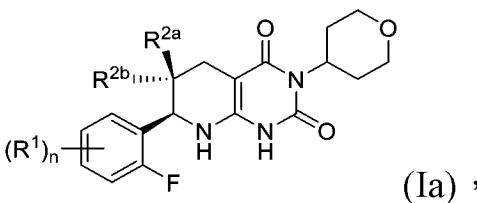
【0072】 亦提供此類式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0073】 在某些態樣中，式(I)化合物可具有下式：



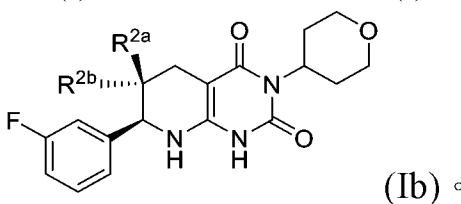
或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為 1；且
 R^1 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基及 C_2 - C_4 炔基；且
 R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0074】 在某些態樣中，式(I)化合物可具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為 1；且
 R^1 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基；且
 R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0075】 在一些情況下，式(I)化合物之 n 為1。式(I)化合物可具有下式：



R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

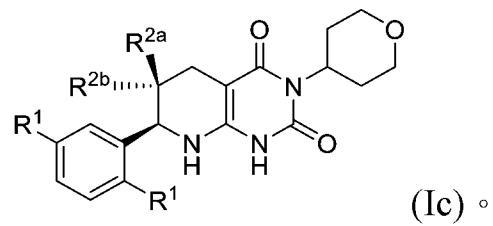
【0076】 亦提供此類式(Ib)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 在一些情況下，式(I)化合物之 n 為2。在 n 為2之一些情況下，一個 R^1 為氟且另一者可選自由以下組成之群：氟、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_2 - C_4 炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(- $C\equiv CH$)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-

C≡CH)。

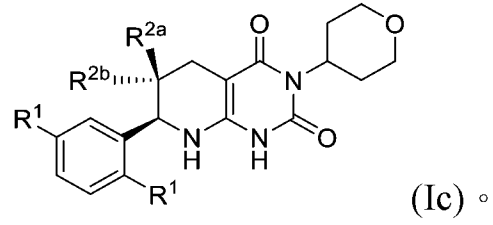
【0078】 在一些情況下，式(I)化合物之n為2。在n為2之一些情況下，一個R¹為氟且另一者可選自由以下組成之群：氟、視情況經取代之C₁-C₄烷基、視情況經取代之C₁-C₄烷氧基及視情況經取代之C₂-C₄炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)。

【0079】 式(I)化合物可具有下式：



R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H；且
各 R¹ 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄鹵烷氧基及 C₂-C₄炔基。

【0080】 式(I)化合物可具有下式：



R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H；且
各 R¹ 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、視情況經取代之 C₁-C₄ 烷基、視情況經取代之 C₁-C₄ 鹵烷基、視情況經取代之 C₁-C₄ 烷氧基、視情況經取代之 C₁-C₄ 鹵烷氧基及視情況經取代之 C₂-C₄ 炔基。

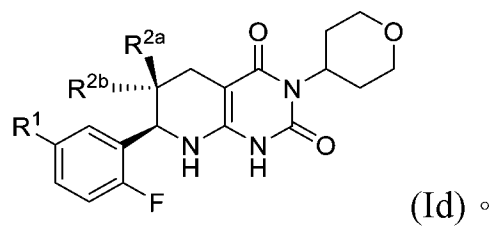
【0081】 在一些情況下，對於式(I)，一個R¹為氟且另一者可選自由以下組成之群：氟、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及C₂-C₄炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)。

【0082】 在一些情況下，對於式(I)，一個R¹為氟且另一者可選自由以下組成之

群：氟、視情況經取代之C₁-C₄烷基、視情況經取代之C₁-C₄烷氧基及視情況經取代之C₂-C₄炔基。在一些情況下，對於式(I)，一個R¹為氟且另一者可選自由以下組成之群：視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)。在一些情況下，對於式(I)，一個R¹為氟且另一者為經經基取代之烷基。在一些情況下，對於式(I)，一個R¹為氟且另一者為經甲基。

【0083】 亦提供此種式(Ic)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

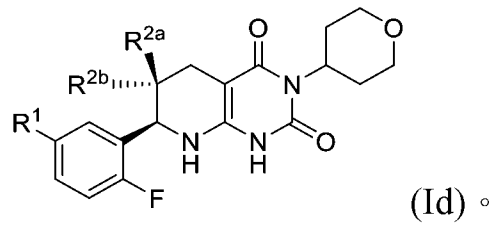
【0084】 式(I)化合物可具有下式：



R¹可選自由以下組成之群：氟、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及 C₂-C₄炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；且

R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

【0085】 式(I)化合物可具有下式：

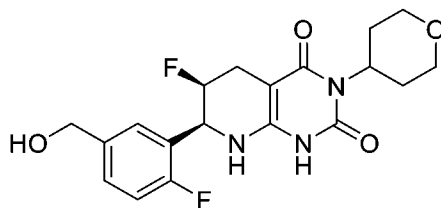


R¹可選自由以下組成之群：氟、視情況經取代之 C₁-C₄烷基、視情況經取代之 C₁-C₄烷氧基及視情況經取代之 C₂-C₄炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；且

R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。在某些態樣中，R¹ 為經甲基。

【0086】 亦提供此種式(Id)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

或其醫藥學上可接受之鹽。



【0092】 化合物可為：

，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0093】 可提供上文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如在醫藥組合物中)，其在帶有苯基環之碳原子處實質上無其他異構體(亦即，具有不同於本文所揭示及描繪之絕對構型)。替代地或另外，可提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其在與帶有苯基環之碳原子相鄰的帶有氟之碳原子處實質上無其他異構體。舉例而言，當在醫藥組合物中提供時，組合物可在帶有苯基環之碳原子處實質上無其他異構體。類似地，替代地或另外，組合物可在與帶有苯基環之碳原子相鄰的帶有氟之碳原子處實質上無其他異構體。在一些態樣中，實質上無係指在帶有苯基環之碳原子處 $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 99\%$ 或 100% 之對映體過量(ee)。在一些態樣中，實質上無係指在與帶有苯基環之碳原子相鄰的帶有氟之碳原子處 $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 99\%$ 或 100% 之ee。在一些態樣中，實質上無係指 $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 99\%$ 或 100% 之非對映體過量(de)。

【0094】 在另一個態樣中，本文提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。

形式1多形體以下列至少一者為特徵：

- a. 具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之兩個或更多個峰之粉末 X 射線繞射圖；
- b. 在約 226.05°C 下、在約 302.47°C 下及在約 310.13°C 下顯示吸熱之 DSC 溫譜圖；或

c. 實質上與圖 4 相同之 X 射線晶體結構。在另一個態樣中，形式 1 多形體係以具有以度數 $20 \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之三個或更多個峰之粉末 X 射線繞射圖為特徵。在一些態樣中，形式 1 多形體係以具有以度數 $20 \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之四個或更多個峰之粉末 X 射線繞射圖為特徵。在一些態樣中，形式 1 多形體係以具有以度數 $20 \pm 0.2^\circ$ 表示的在 11.3、12.4 及 13.3 度中之每一者處之峰的粉末 X 射線繞射為特徵。在另一個態樣中，形式 1 多形體係以具有以度數 $20 \pm 0.2^\circ$ 表示的在 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4 及 29.5 度中之每一者處之峰的粉末 X 射線繞射為特徵。在另一個態樣中，形式 1 多形體係以約 221.51°C 、約 299.53°C 及約 308.81°C 之熔融起點為特徵。在一些態樣中，形式 1 多形體具有實質上與圖 1A 相同之粉末 X 射線繞射圖。在一些態樣中，形式 1 多形體實質上無其他形式之 (6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

【0095】 式(I)化合物可經由任何適合之方法製備。化合物可例如藉由下文實施例中所概述之途徑製備。熟習此項技術者將瞭解，式(I)化合物可使用其他合成方法製備，包括例如 Larock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999，以引用之方式併入本文中)所述之轉變。

【0096】 在另一個態樣中，本文提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。醫藥組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑。組合物適用於治療人類及其他個體之病狀，諸如肥大性心肌病。在一些態樣中，醫藥組合物進一步包含額外劑。例示性非限制性額外劑包括藉由下調心臟之神

經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之劑(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之劑(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌肌凝蛋白調節劑)之劑。在某些態樣中，醫藥組合物中之額外劑為心血管藥。在其他態樣中，額外例示性治療劑包括 β 腎上腺素阻斷劑(β -阻斷劑)、腎素-血管緊張素-醛固酮系統(RAAS)抑制劑(例如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；血管緊張素受體拮抗劑，諸如血管緊張素II受體阻斷劑)、血管緊張素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)(例如沙庫比曲/缬沙坦)、鹽皮質激素受體拮抗劑(MRA)(例如醛固酮抑制劑，諸如保鉀利尿劑，諸如依普利酮、螺內酯或坎利酮)、降低膽固醇藥(例如斯他汀)、中性肽鏈內切酶抑制劑(NEPi)、正性肌力劑(例如地穀新；匹莫苯丹； β 腎上腺素受體促效劑，諸如多巴酚丁胺；磷酸二酯酶(PDE)-3抑制劑，諸如米利酮；或鈣增敏劑，諸如左西孟旦)、鉀或鎂、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶克新9型(PCSK9)抑制劑、血管舒張劑(例如鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌肌凝蛋白調節劑)、利尿劑(例如呋喃苯胺酸)、心律不整藥、抗凝血劑(例如華法林)、抗血栓形成劑、抗血小板劑，或其任何組合。適合之血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)可包括例如A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦、坎地沙坦西酯、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、依利沙坦、EMD-66397、EMD-73495、依普沙坦、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、

ICI-D8731、艾比沙坦、異特林、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、洛沙坦、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奧美沙坦、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、醋酸肌丙胺素、S-8307、S-8308、SC-52458、沙普立沙坦、肌丙胺素、薩美新、SL-91.0102、他索沙坦、替米沙坦、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、縝沙坦、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731及佐拉沙坦。在特定態樣中，額外治療劑可為ARNI，諸如沙庫比曲/縝沙坦(Entresto®)；或鈉-葡萄糖共轉運蛋白2抑制劑(SGLT2)，諸如恩格列淨(例如Jardiance®)、達格列淨(例如Farxiga®)或索格列淨。在一些態樣中，向個體投與用於改善個體之心血管病狀的額外藥物。額外藥物可為例如β阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑、血管緊張素II受體阻斷劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、ARNI、RAAS抑制劑或心律不整藥。在特定態樣中，額外藥物為ANRI，諸如沙庫比曲/縝沙坦；或SGLT2抑制劑。

【0097】 在另一個態樣中，本文提供一種包含形式1多形體之醫藥組合物。在一些態樣中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑。在一些態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其中形式1多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於80:20。在另一種情況下，形式1多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於90:10。在某些態樣中，形式1多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於95:5。在一些情況下，形式1多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於97:3。在某些情況下，形式1多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於98:2。在一些情況下，形式1多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於99:1。

【0098】 在一些態樣中，包含形式1多形體之醫藥組合物進一步包含額外劑。例示性非限制性額外劑包括藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之劑(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之劑(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之劑。在某些態樣中，醫藥組合物中之額外劑為心血管藥。在其他態樣中，額外例示性治療劑包括 β 腎上腺素阻斷劑(β -阻斷劑)、腎素-血管緊張素-醛固酮系統(RAAS)抑制劑(例如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；血管緊張素受體拮抗劑，諸如血管緊張素II受體阻斷劑)、血管緊張素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)(例如沙庫比曲/缬沙坦)、鹽皮质激素受體拮抗劑(MRA)(例如醛固酮抑制劑，諸如保鉀利尿劑，諸如依普利酮、螺內酯或坎利酮)、降低膽固醇藥(例如斯他汀)、中性肽鏈內切酶抑制劑(NEPi)、正性肌力劑(例如地穀新；匹莫苯丹； β 腎上腺素受體促效劑，諸如多巴酚丁胺；磷酸二酯酶(PDE)-3抑制劑，諸如米利酮；或鈣增敏劑，諸如左西孟旦)、鉀或鎂、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶克新9型(PCSK9)抑制劑、血管舒張劑(例如鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)、利尿劑(例如呋喃苯胺酸)、心律不整藥、抗凝血劑(例如華法林)、抗血栓形成劑、抗血小板劑，或其任何組合。適合之血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)可包括例如A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦、坎地沙坦西酯、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、依利沙坦、EMD-66397、EMD-73495、依普沙坦、EXP-063、EXP-

929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、艾比沙坦、異特林、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、洛沙坦、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奧美沙坦、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、醋酸肌丙胺素、S-8307、S-8308、SC-52458、沙普立沙坦、肌丙胺素、薩美新、SL-91.0102、他索沙坦、替米沙坦、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、纈沙坦、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731及佐拉沙坦。在特定態樣中，額外治療劑可為ARNI，諸如沙庫比曲/纈沙坦(Entresto[®])；或鈉-葡萄糖共轉運蛋白2抑制劑(SGLT2)，諸如恩格列淨(例如Jardiance[®])、達格列淨(例如Farxiga[®])或索格列淨。在一些態樣中，向個體投與用於改善個體之心血管病狀的額外藥物。額外藥物可為例如β阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑、血管緊張素II受體阻斷劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、ARNI、RAAS抑制劑或心律不整藥。在特定態樣中，額外藥物為ANRI，諸如沙庫比曲/纈沙坦；或SGLT2抑制劑。

【0099】 用於投與本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體之醫藥組合物可便利地以單位劑型呈現且可藉由藥劑學及藥物遞送技術中已知之任何方法製備。所有方法包括使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與含有一或多種輔助成分之載劑締合的步驟。一般而言，醫藥組合物係藉由使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽均勻及精細地與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者締合，接著在必要時使產物成形為所需調配物來製備。在醫藥組合物中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽一般以足以對心肌收縮力產生所需作用(例如減少

HCM中常常為超常之收縮期收縮力)及/或改善舒張期之左心室鬆弛的量包括在內。此種改善之鬆弛可減輕肥大性心肌病之症狀及/或舒張期功能障礙之其他病因。替代地或另外，醫藥組合物可改善舒張期功能障礙之作用，該舒張期功能障礙引起冠狀動脈血流受損，從而作為心絞痛及/或缺血性心臟病中之輔助劑改善後者。替代地或另外，醫藥組合物可向HCM中之有益左心室重塑及/或來自例如瓣膜性心臟病及/或全身性高血壓的因慢性容量或壓力過負荷所致之左心室肥大之其他原因賦予效益。

【0100】 含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體之醫藥組合物可呈適合於經口使用之形式，例如作為錠劑、喉錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬質或軟質膠囊、糖漿、酏劑、溶液、經頰貼片、口服凝膠、口香糖、咀嚼錠劑、發泡粉及發泡錠劑。意欲經口使用之組合物可根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之任何方法製備，且此類組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑、抗氧化劑及防腐劑組成之群的劑以提供醫藥學上優質及可口之製劑。錠劑含有與適合於製造錠劑之無毒醫藥學上可接受之賦形劑混合的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如纖維素、二氧化矽、氧化鋁、碳酸鈣、碳酸鈉、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如PVP、纖維素、PEG、澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未包覆包衣，或其可藉由已知技術以腸溶方式或以其他方式包覆包衣以延遲在胃腸道中崩解及吸收且從而經較長時段提供持續作用。舉例而言，可採用時間延長材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。錠劑亦可包覆包衣以形成用於控制釋放之滲透性治療錠劑。

【0101】 用於經口使用之醫藥組合物亦可呈現為明膠膠囊，諸如硬明膠膠囊，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體與惰性固體稀釋劑，例如碳

酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合；或軟明膠膠囊，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與水或油介質，例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合。另外，乳液可用諸如油之水不可混溶性成分製備且用諸如單甘油酯-雙甘油酯、PEG酯及其類似物之界面活性劑穩定。

【0102】 水性懸浮液含有與適合於製造水性懸浮液之賦形劑混合的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體。此類賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天然存在之磷脂，例如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯與長鏈脂族醇，例如十七碳伸乙基氧基鯨蠟醇之縮合產物，或氧化乙烯與來源於脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或氧化乙烯與來源於脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0103】 油性懸浮液可藉由使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體懸浮於例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油之植物油中或諸如液體石蠟之礦物油中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑(諸如上文所陳述之彼等)及調味劑以提供可口之經口製劑。此等組合物可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑來保藏。

【0104】 適合於藉由添加水製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒提供與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體。適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑係由上文已提及之彼等例示。亦可存在額外賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0105】 本文所提供之醫藥組合物亦可呈水中油乳液之形式。油相可為植物油，

例如橄欖油或花生油；或礦物油，例如液體石蠟；或此等之混合物。適合之乳化劑可為天然存在之膠，例如阿拉伯膠或黃耆膠；天然存在之磷脂，例如大豆、卵磷脂；及來源於脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯，及該偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

【0106】糖漿及酞劑可用甜味劑，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖調配。此類調配物亦可含有緩和劑、防腐劑及調味劑及著色劑。油溶液可與例如環糊精、PEG及界面活性劑組合製備。

【0107】醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如作為於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，慣常採用無菌非揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和非揮發性油，包括合成單甘油酯或雙甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0108】本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體亦可按用於經直腸投與藥物之栓劑形式投與。此等組合物可藉由將藥物與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此類材料包括可可脂及聚乙二醇。另外，化合物可經由眼部遞送藉助於溶液或軟膏投與。更進一步，主題化合物之經皮遞送可藉助於離子電滲用貼片及其類似物實現。對於局部使用，採用含有本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的乳膏、軟膏、膠凍、溶液或懸浮液等。如本文所用之局部施用亦意謂包括使用漱口劑及含漱劑。

【0109】本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或多形體亦可偶合

至載劑，該載劑為用於可靶向藥物載劑之適合聚合物。此類聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥基-丙基-甲基丙烯酸醯胺-苯酚、聚羥乙基-天冬醯胺-苯酚或經棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯-聚離胺酸。此外，本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可偶合至載劑，該載劑為適用於達成藥物之控制釋放之可生物降解聚合物，諸如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯，及水凝膠之交聯或兩親媒性嵌段共聚物。聚合物及半滲透性聚合物基質可形成成形物品，諸如瓣膜、支架、管道、假體及其類似物。

【0110】 導致HCM之突變引起肌凝蛋白機構中之顯著擾動。此等突變視其在肌凝蛋白基因中之位置而定經由不同機制發揮其作用。充分研究之HCM突變R403Q及R453C位於馬達結構域之不同區中且引起不同機械性擾動，此導致增加之力產生的常見結果。不希望受任何特定理論約束，據信本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可直接結合至突變體肌節蛋白且以順式(藉由影響相同特異性功能)或以反式(藉由改變互補功能)校正該等蛋白之異常功能。因此，其可藉由對抗與此疾病相關之收縮亢進及/或受損鬆弛而為HCM患者提供治療效益。

【0111】 因此，本揭示案提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或具有一或多種與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症的方法。該方法包括向有需要之個體投與有效量之本文所提供之化合物，或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。該方法包括向有需要之個體投與有效量之本文所提供之化合物，或包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物。

【0112】 本揭示案亦提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症之方法。該方法包括向有需要之個體投與有效量之本文所提供之化合物，或包含式(I)化合

物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。該方法包括向有需要之個體投與有效量之(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，或包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物。

【0113】 舒張期功能障礙存在或為以下一系列疾病之重要特徵：包括但不限於肥大性心肌病(HCM)、射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF) - 包括主動鬆弛之兩種病症及心腔僵硬之病症(例如糖尿病性HFpEF)；缺血性心肌病、心臟移植同種異體移植血管病、限制性心肌病(例如一或多種肌節蛋白中之基因突變)、炎症性心肌病(例如勒夫勒氏病及EMF)、浸潤性心肌病(例如類澱粉、類肉瘤及XRT)、儲積病(例如血色素沈著症、法布里病及糖原儲積病)、先天性心臟病(例如壓力過負荷之RV)、法洛四聯症(例如術前及術後早期舒張期功能障礙)及瓣膜性心臟病(例如主動脈狹窄)。

【0114】 本揭示案提供治療有需要之個體之心臟疾病或病症的方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文所述之化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在一些態樣中，舒張期功能障礙為心臟疾病或病症之特徵及/或與心臟疾病或病症相關。舉例而言，心臟疾病或病症可為心肌病(例如肥大性心肌病)、心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭、射出分率中間範圍型心臟衰竭)、瓣膜病(例如瓣膜性主動脈狹窄)、先天性心臟病(例如法洛四聯症)、左心室肥大、心絞痛(例如難治性心絞痛)或卻格司氏病。在某些態樣中，正常或保留射出分率(例如大於或等於約50%之射出分率)為心臟疾病或病症之特徵。在一些此類情況下，心臟疾病或病症之特徵包括正常或保留射出分率及舒張期功能障礙。舉例而言，需要治療心臟疾病或病症(例如HCM、HFpEF、瓣膜性主動脈狹窄)之

個體可具有舒張期功能障礙及大於或等於約50%之射出分率。在某些態樣中，中等射出分率(例如介於約40%與約50%之間的射出分率)為心臟疾病或病症之特徵。在一些此類情況下，需要治療心臟疾病或病症之個體可具有中等射出分率及舒張期功能障礙。舉例而言，需要治療心臟疾病或病症(例如射出分率中間範圍型心臟衰竭)之個體可具有舒張期功能障礙及介於約40%與約50%之間的射出分率。

【0115】 在一些態樣中，提供治療有需要之個體之舒張期功能障礙的方法。在一些態樣中，該方法包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在一些情況下，舒張期功能障礙為左心室舒張期功能障礙、右心室舒張期功能障礙或兩者。舒張期功能障礙可為慢性、穩定或急性的。在一些態樣中，需要治療舒張期功能障礙之個體可能罹患一或多種選自由以下組成之群的疾病或病症：肥大性心肌病(例如oHCM、nHCM)、限制性心肌病、心臟衰竭(例如HFpEF、糖尿病性HFpEF、HFmrEF)、浸潤性心肌病(例如歸因於類澱粉變性、類肉瘤病及/或X射線療法)、炎症性心肌病(例如勒夫勒心內膜炎、心內膜心肌纖維化)、血色素沈著症、法布里病、糖原儲積病、先天性心臟病(例如法洛四聯症)、瓣膜性心臟病(例如主動脈狹窄)、左心室肥大(例如歸因於僧帽瓣回流、主動脈狹窄、主動脈回流及/或慢性全身性高血壓)、高血壓(例如慢性、全身性)、卻格司氏病及心絞痛(例如難治性心絞痛)。在某些態樣中，需要治療舒張期功能障礙之個體可能罹患一或多種選自由以下組成之群的疾病或病症：肥大性心肌病(例如oHCM、nHCM)、心臟衰竭(例如HFpEF、糖尿病性HFpEF、HFmrEF)、瓣膜性心臟病(例如主動脈狹窄)、先天性心臟病(例如法洛四聯症)及左心室肥大(例如歸因於僧帽瓣回流、主動脈狹窄、主動脈回流及/或慢性全身性高血壓)。在一些態樣中，需要治療舒張期功能障礙之個體可能已經歷一或多種

手術程序。舉例而言，個體可能已經歷瓣膜置換手術(例如手術主動脈瓣膜置換、經導管主動脈瓣膜置換)及/或用於先天性心臟病，諸如法洛四聯症之矯正手術。在一些態樣中，需要治療舒張期功能障礙之個體可為人工心臟瓣膜(例如人工主動脈瓣膜)。在一些情況下，需要治療舒張期功能障礙之個體具有術後舒張期功能障礙。舉例而言，個體在用於先天性病症(例如法洛四聯症)之矯正手術之後可能具有術後舒張期功能障礙(例如右心室舒張期功能障礙)。在一些情況下，需要治療舒張期功能障礙之個體具有正常或保留射出分率。在其他情況下，需要治療舒張期功能障礙之個體具有中等射出分率。

【0116】 在一些態樣中，提供治療之有需要之個體之心肌病(例如肥大性)的方法。在某些態樣中，該方法包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。可使用本文所述之化合物治療之心肌病的非限制性實例包括肥大性心肌病(例如阻塞性心肌病、非阻塞性心肌病)、限制性心肌病、浸潤性心肌病(例如伴有舒張期功能障礙)及炎症性心肌病(例如伴有舒張期功能障礙)。在一些態樣中，心肌病為肥大性心肌病。在一些情況下，肥大性心肌病為nHCM。該方法可包括向需要治療nHCM之個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。需要治療nHCM之個體可具有NYHA II、III或IV類心臟衰竭。在其他情況下，肥大性心肌病為oHCM。該方法可包括向需要治療oHCM之個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。需要治療oHCM之個體可具有NYHA II、III或IV類心臟衰竭。

【0117】 在一些態樣中，心肌病為限制性心肌病。該方法可包括向需要治療限

制性心肌病之個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在一些態樣中，限制性心肌病可歸因於例如肌節蛋白中之一或多個突變(例如基因突變)。在一些態樣中，心肌病為浸潤性心肌病。浸潤性心肌病可歸因於類澱粉變性、類肉瘤病及/或X射線療法。在一些情況下，浸潤性心肌病之特徵可為舒張期功能障礙。治療浸潤性心肌病之方法可包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在一些態樣中，心肌病為炎症性心肌病。炎症性心肌病之非限制性實例包括勒夫勒心內膜炎及心內膜心肌纖維化。在一些情況下，炎症性心肌病之特徵可為舒張期功能障礙。治療炎症性心肌病之方法可包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。

【0118】 在一些態樣中，提供治療有需要之個體之心臟衰竭(例如HFpEF、HFmrEF)的方法。該方法包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。心臟衰竭可為左側心臟衰竭、右側心臟衰竭或兩者。心臟衰竭可為慢性、穩定或急性的。需要治療心臟衰竭之個體可具有NYHA II、III或IV類心臟衰竭。可使用本文所述之化合物治療之心臟衰竭的非限制性實例包括HFpEF、糖尿病性HFpEF及HFmrEF。在一些態樣中，心臟衰竭為HFpEF。在一些情況下，需要治療HFpEF之個體可具有正常或升高之收縮力(例如由超音波心動圖量測)。在一些情況下，需要治療HFpEF之個體可具有異常整體縱向應變(例如小於-15%)。在某些態樣中，需要治療HFpEF之個體可能罹患糖尿病(I型、II型)及/或瓣膜病(例如主動脈狹窄)。在一些情況下，需要治療HFpEF

之個體歸因於瓣膜病(例如主動脈狹窄)而可能具有人工瓣膜(例如主動脈瓣膜)。

治療有需要之個體之HFpEF (例如糖尿病性HFpEF)的方法可包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在一些情況下，心臟衰竭為HFmrEF。該方法可包括向需要治療HFmrEF之個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。需要治療HFmrEF之個體可具有NYHA II、III或IV類心臟衰竭。

【0119】 在一些態樣中，提供治療有需要之個體之左心室肥大的方法。該方法包括向該個體投與有效量之式(I)化合物或其鹽，或(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在一些態樣中，需要治療左心室肥大之個體具有異常左心室壁厚。個體之左心室壁厚可大於正常，但小於肥大性心肌病之診斷準則。舉例而言，需要治療左心室肥大之個體可具有大於約10 mm (例如大於約11 mm)及小於約15 mm (例如小於或等於約14 mm、小於或等於約13 mm)之左心室壁厚。在一些態樣中，需要治療左心室肥大之個體具有左心室肥大而不存在肥大性心肌病。在某些態樣中，需要治療左心室肥大之個體可能罹患高血壓(例如慢性及/或全身性)。在一些態樣中，左心室肥大可歸因於例如慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈回流、慢性主動脈狹窄及/或慢性全身性高血壓。

【0120】 使用超音波心動描記術進一步確定用於診斷舒張期功能障礙之因素描述於J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016)中，其內容出於所有目的併入本文中。

【0121】 需要治療舒張期功能障礙之個體包括來自患有非阻塞性肥大性心肌病(nHCM)之患者群體之個體，或患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)之個體。需

要治療舒張期功能障礙之個體包括展現如藉由超音波心動描記術量測之左心室僵硬或如藉由心臟磁共振量測之左心室僵硬的個體。

【0122】 在一些態樣中，有需要之個體來自患有HFpEF之患者群體。

【0123】 本揭示案亦提供一種治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0124】 式(I)化合物可作為單一療法或組合療法投與。在組合療法中，式(I)化合物與額外療法方案，例如用於個體心臟病狀之標準照護(SOC)療法或適用於治療相關疾病或病症之其他療法組合使用。額外治療劑可藉由通常用於該劑之途徑及量或以減少之量投與，且可與式(I)化合物同時、依序或並行投與。

【0125】 在某些態樣中，除用於舒張期功能障礙之病狀，諸如舒張期心臟衰竭之SOC之外投與式(I)化合物。在其他態樣中，除式(I)化合物以外，向個體給予另一種治療劑，諸如 β -阻斷劑、RAAS抑制劑(例如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；血管緊張素受體拮抗劑，諸如血管緊張素II受體阻斷劑)、血管緊張素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)(例如沙庫比曲/纈沙坦)、鹽皮質激素受體拮抗劑(例如醛固酮抑制劑，諸如保鉀利尿劑，諸如依普利酮、螺內酯或坎利酮)、降低膽固醇藥(例如斯他汀)、中性肽鏈內切酶抑制劑(NEPi)、正性肌力劑(例如地穀新；匹莫苯丹； β 腎上腺素受體促效劑，諸如多巴酚丁胺；磷酸二酯酶(PDE)-3抑制劑，諸如米利酮；或鈣增敏劑，諸如左西孟旦)、鉀或鎂、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶克新9型(PCSK9)抑制劑、血管舒張劑(例如鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)、利尿劑(例如呋喃苯胺酸)、心律不整藥、抗凝血劑(例如華法林)、抗血栓形成劑、抗血小板劑，或其任何組合。

【0126】 適合之ARB可包括例如A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦、坎地沙坦西酯、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、依利沙坦、EMD-66397、EMD-73495、依普沙坦、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、艾比沙坦、異特林、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、洛沙坦、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奧美沙坦、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、醋酸肌丙胺素、S-8307、S-8308、SC-52458、沙普立沙坦、肌丙胺素、薩美新、SL-91.0102、他索沙坦、替米沙坦、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、纈沙坦、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731及佐拉沙坦。在特定態樣中，額外治療劑可為ARNI，諸如沙庫比曲/纈沙坦(Entresto[®])；或鈉-葡萄糖共轉運蛋白2抑制劑(SGLT2)，諸如恩格列淨(例如Jardiance[®])、達格列淨(例如Farxiga[®])或索格列淨。在一些態樣中，向個體投與用於改善個體之心血管病狀的額外藥物。額外藥物可為例如β阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑、血管緊張素II受體阻斷劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、ARNI、RAAS抑制劑或心律不整藥。在特定態樣中，額外藥物為ARNI，諸如沙庫比曲/纈沙坦；或SGLT2抑制劑。在又一個態樣中，正在用式(I)化合物治療心臟衰竭之個體亦正在用ARNI、β阻斷劑及MRA治療。

【0127】 本揭示案亦提供一種治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的

方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。本揭示案亦提供一種治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物。

【0128】 (6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可作為單一療法或組合療法投與。在組合療法中，(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體與額外療法方案，例如用於個體心臟病狀之標準照護(SOC)療法或適用於治療相關疾病或病症之其他療法組合使用。額外治療劑可藉由通常用於該劑之途徑及量或以減少之量投與，且可與(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體同時、依序或並行投與。在某些態樣中，除用於舒張期功能障礙之病狀，諸如舒張期心臟衰竭之SOC之外投與(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。在其他態樣中，除(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體以外，向個體給予另一種治療劑，諸如β-阻斷劑、RAAS抑制劑(例如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；血管緊張素受體拮抗劑，諸如血管緊張素II受體阻斷劑)、血管緊張素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI) (例如沙庫比曲/缬沙坦)、鹽皮質激素受體拮抗劑(例如醛固酮抑制劑，諸如保鉀利尿劑，諸如依普利酮、螺內酯或坎利酮)、降低膽固醇藥(例如斯他汀)、中性肽鏈內切酶抑

制劑(NEPi)、正性肌力劑(例如地穀新；匹莫苯丹； β 腎上腺素受體促效劑，諸如多巴酚丁胺；磷酸二酯酶(PDE)-3抑制劑，諸如米利酮；或鈣增敏劑，諸如左西孟旦)、鉀或鎂、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶克新9型(PCSK9)抑制劑、血管舒張劑(例如鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)、利尿劑(例如呋喃苯胺酸)、心律不整藥、抗凝血劑(例如華法林)、抗血栓形成劑、抗血小板劑，或其任何組合。適合之ARB提供於本文中(參見上文)。在特定態樣中，額外治療劑可為ARNI，諸如沙庫比曲/纈沙坦(Entresto[®])；或鈉-葡萄糖共轉運蛋白2抑制劑(SGLT2)，諸如恩格列淨(例如Jardiance[®])、達格列淨(例如Farxiga[®])或索格列淨。在一些態樣中，與投與(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體一起，向個體投與用於改善個體之心血管病狀的額外藥物。額外藥物可為例如 β 阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑、血管緊張素II受體阻斷劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、ARNI、RAAS抑制劑或心律不整藥。在特定態樣中，額外藥物為ANRI，諸如沙庫比曲/纈沙坦；或SGLT2抑制劑。在又一個態樣中，正在用(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體治療心臟衰竭之個體亦正在用ARNI、 β 阻斷劑及MRA治療。

【0129】 本揭示案亦提供一種治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群，與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本揭示案亦提供一種治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢

性全身性高血壓組成之群，與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0130】 本揭示案亦提供一種治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群，與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體。本揭示案亦提供一種治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群，與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物。

【0131】 本揭示案亦提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與以下療法組合：(1)藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；(2)藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或(3)減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素

抑制劑或平滑肌肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0132】 本揭示案亦提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，與以下療法組合：(1)藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；(2)藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或(3)減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0133】 本揭示案亦提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，與以下療法組合：(1)藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；(2)藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或(3)減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0134】 本揭示案亦提供一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之方法，該方法包括向有需要之個體

投與有效量之包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物，與以下療法組合：(1)藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、β-阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；(2)藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如β-腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或(3)減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0135】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其係用作藥劑。本揭示案亦提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，其係用作藥劑。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物，其係用作藥劑。

【0136】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)。本揭示案亦提供其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)。本揭示案亦提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，其係用於治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-

2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物，其係用於治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)。

【0137】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群的疾病或病症。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物之化合物，其係用於治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群的疾病或病症。本揭示案亦提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，其係用於治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群的疾病或病症。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物，其係用於治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群的疾病或病症。

【0138】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；其中該化合物係與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合使用。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其係用於治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；其中該化合物係與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換

或有效抗高血壓療法組合使用。本揭示案亦提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，其係用於治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；其中該化合物係與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合使用。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物，其係用於治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；其中該化合物係與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法組合使用。

【0139】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)，其中該化合物係與以下療法組合使用：(1)藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、β-阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；(2)藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如β-腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或(3)減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌肌凝蛋白調節劑)之療法。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其係用於治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)，其中該化合物係與以下療法組合使

用：(1)藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；(2)藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或(3)減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0140】 本揭示案亦提供(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體，其係用於治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)，其中該化合物係與以下療法組合使用：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物，其係用於治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)，其中該化合物係與以下療法組合使用：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力

劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0141】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造藥劑。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物的用途，其係用於製造藥劑。本揭示案亦提供一種(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的用途，其係用於製造藥劑。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體之醫藥組合物的用途，其係用於製造藥劑。

【0142】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑。本揭示案亦提供一種(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有HCM之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑。

【0143】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的藥劑。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的藥劑。本揭示案亦提供一種(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的用途，其係用於製造用以治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的藥劑。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的藥劑。

【0144】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)之藥劑，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合。本揭示案亦提供其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)之藥劑，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合。本揭示案亦提供一種(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

之形式1多形體的用途，其係用於製造用以治療左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)之藥劑，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)之藥劑，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合。

【0145】 本揭示案亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。本揭示案亦提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮

抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如β-腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0146】 本揭示案亦提供一種(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、β-阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如β-腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。本揭示案亦提供一種包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與HCM相關之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、β-阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如β-腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之

血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0147】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可改變HCM及其他疾病之自然病史而非僅減輕症狀。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可改變HCM及其他疾病之自然病史而非僅減輕症狀。向HCM患者賦予臨床效益之機制可延伸至患有共用類似病理生理學而存在或不存在可證實之遺傳影響之其他形式之心臟病的患者。舉例而言，藉由改善舒張期間之心室鬆弛對HCM之有效治療亦可在以舒張期功能障礙為特徵之更廣泛群體中有效。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可特異性地靶向病狀之根本原因或作用於其他下游路徑。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可用於特異性地靶向病狀之根本原因或作用於其他下游路徑。因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可向罹患射出分率保留型心臟衰竭、缺血性心臟病、心絞痛或限制性心肌病之患者賦予效益。因此，(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體亦可向罹患射出分率保留型心臟衰竭、缺血性心臟病、心絞痛或限制性心肌病之患者賦予效益。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可促進因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大，例如慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄或慢性全身性高血壓之有益心室重塑；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法(瓣膜修復/置換、有效抗高血壓療法)聯合。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體亦可促進因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大，例如慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄或慢性全身性高血壓之有益心室重塑；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法(瓣膜修

復/置換、有效抗高血壓療法)聯合。藉由減小左心室充盈壓，化合物可降低肺水腫及呼吸衰竭之風險。減少或消除功能性僧帽瓣回流及/或降低左心房壓力可降低陣發性或永久性心房顫動之風險，且隨之降低動脈血栓栓塞併發症，包括但不限於腦動脈栓塞性中風之伴隨風險。減少或消除動態及/或靜態左心室流出梗阻可降低需要手術或經皮間隔減容療法之可能性與其短期及長期併發症之伴隨風險。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可降低與HCM相關之慢性缺血性病況之嚴重度且從而降低具有植入式複律器-除顫器(頻繁及/或重複ICD放電)之患者的心臟性猝死(SCD)或其等效情況之風險及/或對潛在毒性抗心律不整藥之需要。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可降低與HCM相關之慢性缺血性病況之嚴重度且從而降低具有植入式複律器-除顫器(頻繁及/或重複ICD放電)之患者的心臟性猝死(SCD)或其等效情況之風險及/或對潛在毒性抗心律不整藥之需要。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在減少或消除對合併用藥之需要與其伴隨潛在毒性、藥物-藥物相互作用及/或副作用中有價值。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可在減少或消除對合併用藥之需要與其伴隨潛在毒性、藥物-藥物相互作用及/或副作用中有價值。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可減少間質性心肌纖維化及/或減緩左心室肥大之進展，遏制或逆轉左心室肥大。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可減少間質性心肌纖維化及/或減緩左心室肥大之進展，遏制或逆轉左心室肥大。

【0148】 視有待治療之疾病及個體之病狀而定，本文所提供之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射，或植入)、藉由植入(例如當化合物偶合至支架裝

置時)、藉由吸入噴霧、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部投藥途徑來投與，且可單獨或一起調配成含有適於各投藥途徑之習用無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的適合劑量單位調配物。

【0149】 視有待治療之疾病及個體之病狀而定，本文所提供之(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體可藉由經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射，或植入)、藉由植入(例如當化合物偶合至支架裝置時)、藉由吸入噴霧、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部投藥途徑來投與，且可單獨或一起調配成含有適於各投藥途徑之習用無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的適合劑量單位調配物。

【0150】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可按每天1至4次，較佳每天一次或兩次之方案投與。(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體或包含(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式1多形體的醫藥組合物可按每天1至4次，較佳每天一次或兩次之方案投與。

【0151】 然而，將瞭解，對於任何特定患者之特定劑量水準及給藥頻率可變化且將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物或醫藥學上可接受之鹽的活性、彼化合物或其醫藥學上可接受之鹽的代謝穩定性及作用時長、個體之年齡、體重、遺傳特徵、一般健康狀況、性別及飲食，以及投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合以及經歷療法之個體之特定病狀的嚴重度。

【0152】 本文所提供之式(I)化合物、式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽及/或醫藥組合物可與其他藥物組合使用，該等其他藥物用於治療、預防、抑制或改善本文所提供之化合物及組合物所適用之疾病或病狀。本文所提供之(6S,7S)-6-氟-7-

(2-氟-5-甲 基 苯 基)-3-(四 氫-2H-哌 喃-4-基)-5,6,7,8-四 氫 吡 啶 并[2,3-d]嘧 啶-2,4(1H,3H)-二 酮之形式1多形體及/或醫藥組合物可與其他藥物組合使用，該等其 他藥物用於治療、預防、抑制或改善本文所提供之化合物及組合物所適用之疾病 或病狀。此類其他藥物可藉由通常用於其之途徑及量，與本文所提供之化合物或 組合物同時或依序投與。當本文所提供之化合物或組合物與一或多種其他藥物 同時使用時，除本文所提供之化合物或組合物以外含有此類其他藥物之醫藥組 合物為較佳的。因此，本文所提供之醫藥組合物包括除本文所提供之化合物或組 合物以外亦含有一或多種其他活性成分或治療劑之彼等。適合之額外活性劑包 括例如：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重 塑之療法(例如ACE抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受 體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法 (例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利 酮)；及減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血 管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、 腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。本文所提供之式(I)化合物或其醫 藥學上可接受之鹽與第二種活性成分之重量比可變化且將視各成分之有效劑量 而定。一般而言，將使用各者之有效劑量。

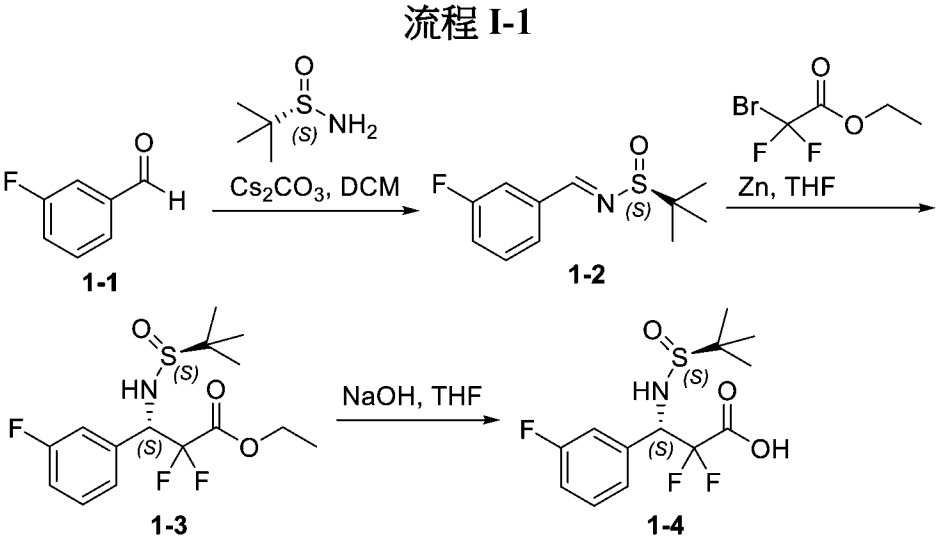
【0153】 在本揭示案之化合物與另一種治療劑組合投與之情況下，其他治療劑 可與式(I)化合物同時、獨立或依序投與。精確給藥方案與一或多種治療劑之特性 相匹配。在本揭示案之化合物與另一種治療劑組合投與之情況下，其他治療劑可 與(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲 基 苯 基)-3-(四 氫-2H-哌 喃-4-基)-5,6,7,8-四 氫 吡 啶 并 [2,3-d]嘧 啶-2,4(1H,3H)-二 酮之形式1多形體同時、獨立或依序投與。精確給藥方 案與一或多種治療劑之特性相匹配。

實施例

【0154】縮寫：ACN：乙腈；aq：水溶液；Ar：氬氣；CH₂Cl₂：二氯甲烷；CH₃CN：乙腈；CH₃OH：甲醇；Cs₂CO₃：碳酸銫；DCM：二氯甲烷；DIEA：二異丙基乙胺；DMF：二甲基甲醯胺；DMSO：二甲亞砜；equiv.：當量；Et₂O：乙醚；EtOAc：乙酸乙酯；EtOH：乙醇；h或hr：小時；HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎂3-氧化物六氟磷酸鹽、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物；HCl：氯化氫；H₂O：水；IPA：異丙醇；iPr₂O：二異丙醚；K₂CO₃：碳酸鉀；LiHMDS：六甲基二矽氮烷鋰；MeOH：甲醇；MgSO₄：硫酸鎂；min：分鐘；mL：毫升；MW或μW：微波(反應在微波反應器中完成)；NaBH₄：硼氫化鈉；NaBH₃CN：氰基硼氫化鈉；NaCl：氯化鈉；NaBH₃CN：氰基硼氫化鈉；NaH：氫化鈉；NaHCO₃：碳酸氫鈉；NaOH：氫氧化鈉；NaOMe：甲醇鈉；Na₂SO₄：硫酸鈉；*n*-BuOH：正丁醇；NH₄Cl：氯化銨；pH：-log [H⁺]；RT：室溫；SOCl₂：亞硫醯氯；TFA：三氟乙酸；THF：四氫呋喃；THP，四氫吡喃或四氫吡喃基；及Zn：鋅粉。所有實驗皆在具有特定安全預防措施及必要個人防護設備之通風櫥中進行。

實施例 1：合成

中間物實施例 1：製備(*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟-3-(3-氟苯基)丙酸(1-4)



【0155】 步驟1. 合成(*S,E*)-*N*-(3-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1-2). 在氬氣氣氛下向1000-mL圓底燒瓶中添加3-氟苯甲醛(50 g, 0.40 mol)、(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50 g, 0.41 mol)、Cs₂CO₃ (157 g, 0.48 mol)及二氯甲烷(500 mL)。在室溫下攪拌4小時後，用甲基三級丁基醚(MTBE) (1000 mL)稀釋反應混合物。隨後，過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之粗物質**1-2** (87 g, 95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 228 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (td, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.7.26 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H)。

【0156】 步驟2. 合成(*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟-3-(3-氟苯基)丙酸乙酯(1-3). 在氬氣氣氛下向Zn (38 g, 0.58 mmol)於四氫呋喃(600 mL)中之懸浮液中添加**1-2** (53.5 g, 0.24 mol)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(120 g, 0.59 mol)於四氫呋喃(250 mL)中之溶液，同時在70°C下攪拌40分鐘。在70°C下再攪拌30分鐘後，過濾反應混合物，且濃縮濾液。用EtOAc (1000 mL)稀釋殘餘物。接著，用飽和檸檬酸水溶液(500 mL)洗滌所得混合物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物，得到呈黃色油狀之**1-3** (50 g, 60%)。LC-MS (ES, *m/z*): 352 [M+H]⁺。

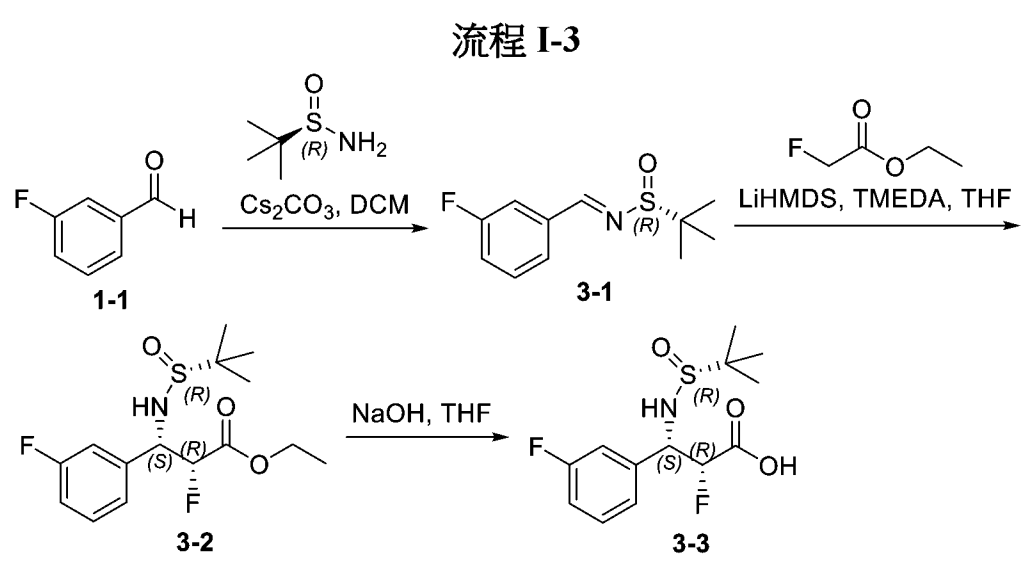
【0157】 步驟3. (*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟-3-(3-氟苯基)丙酸(1-4). 在室溫下在氬氣氣氛下向**1-3** (80 g, 0.23 mol)於四氫呋喃(1000 mL)中之溶液中添加1 N NaOH水溶液(350 mL)。在室溫下攪拌30分鐘後，用1 N檸檬酸水溶液將反應混合物之pH值調整至5。用乙酸乙酯(1000 mL x 3)萃取所得混合物。接著，用鹽水(500 mL)洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且藉由急驟製備型HPLC (管柱：C18矽膠；移動相：經60分鐘CH₃CN/H₂O = 10/90 (v/v)增至CH₃CN/H₂O = 95/5 (v/v)；偵測器：UV 254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**1-4** (30 g, 41%)。LC-MS (ES, *m/z*): 324 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 14.97 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.13

DMSO): δ 11.25 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 2H)。

【0160】 步驟B-1. 合成胺基甲酸苯酯(2-5). 在0°C下向飽和氨水溶液(50 mL)與DCM (50 mL)之混合物中添加2-4 (30 g)於DCM (45 mL)中之溶液。在0°C下攪拌4小時後，過濾反應混合物且用水洗滌固體且在45°C下在真空中乾燥12小時，得到呈白色固體狀之2-5 (18.3 g，70%)。LC-MS (ES, m/z): 138 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (br, 2H)。

【0161】 步驟B-2. 合成1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)脲(2-2) (方法B). 在氬氣氣氛下將2-5 (18.3 g，0.13 mol)、DIEA (17.3 g，0.13 mol)及2-1 (13.5 g，0.13 mol)於THF (130 mL)中之混合物在70°C下攪拌3小時。隨後，過濾懸浮液且用乙醚(100 mL)洗滌固體且在45°C下在真空中乾燥12小時，得到呈白色固體狀之2-2 (18.3 g，95%)。 ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 5.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

中間物實施例 3：製備(2R,3S)-3-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(3-氟苯基)丙酸(3-3)



【0162】 步驟1. 合成(R,E)-N-(3-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4-1). 在氬

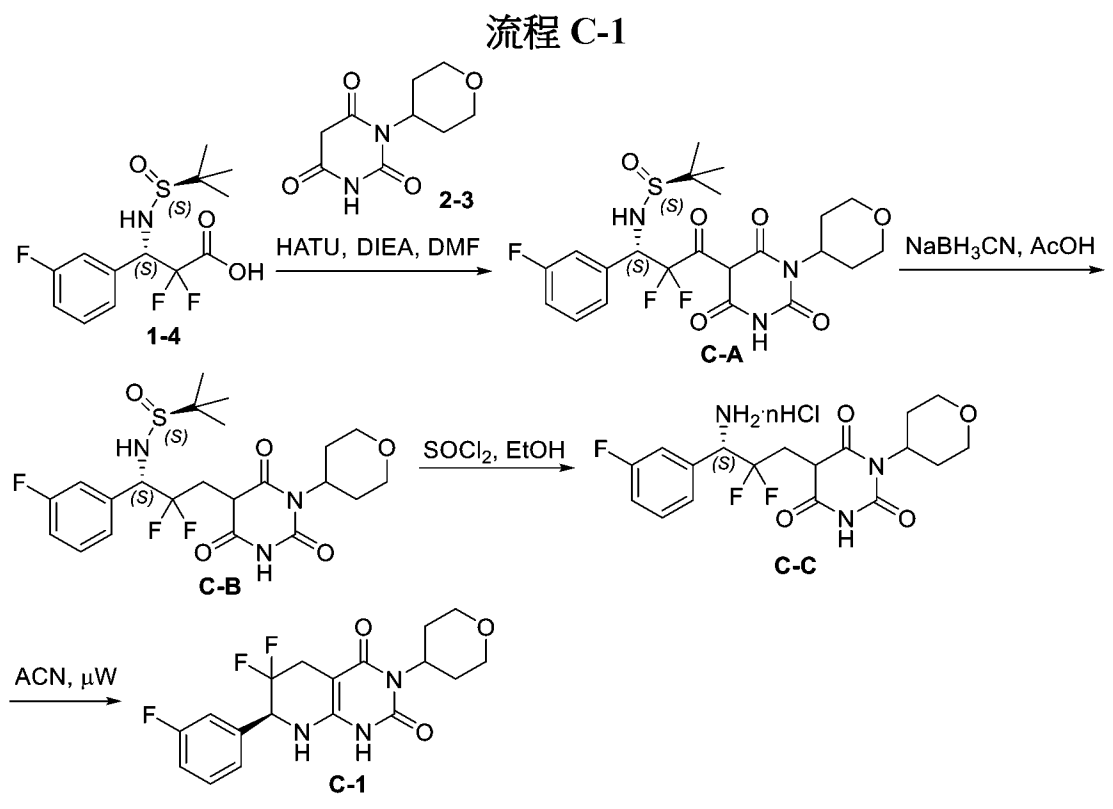
氣氣氛下將**1-1** (5.0 g, 40.3 mmol)、(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(5.1 g, 42.2 mmol)及Cs₂CO₃ (15.7 g, 48.25 mol)於DCM (60 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後，用乙醚(200 mL)稀釋反應混合物，接著過濾。濃縮濾液且在真空中乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之粗物質**3-1** (10 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ES, *m/z*): 228 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 8.58 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。

【0163】 步驟2. 合成(2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(3-氟苯基)丙酸乙酯(3-2). 在氬氣氛下在-78°C下經30分鐘向粗物質**3-1** (3.0 g, 13.2 mmol)、TMEDA (3.6 mL)及2-氟乙酸乙酯(2.1 g, 19.8 mol)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M, 於THF中, 19.8 mL)。在-78°C下攪拌1小時後，藉由在-78°C下添加2 N HCl水溶液(45 mL)淬滅反應物。濃縮反應混合物以移除大多數THF，接著用EtOAc (100 mL x 3)萃取。隨後，用鹽水洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物，得到呈灰白色固體狀之粗物質**3-2** (4.6 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 334 [M+H]⁺。

【0164】 步驟3. 合成(2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(3-氟苯基)丙酸(3-3). 在室溫下向粗物質**3-2** (6 g, 18 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加1 N NaOH水溶液(36 mL, 36 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，用水(100 mL)稀釋反應混合物。用EtOAc (100 mL x 2)萃取所得混合物。用飽和檸檬酸水溶液將水層調整至pH 5且用EtOAc (200 mL x 3)萃取所得混合物。接著，用鹽水(100 mL)洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19 x 250 mm, 5 μm；移動相：水(0.05% TFA(v/v))及ACN (在8分鐘內3.0% (v/v)至17.0% (v/v))；偵測器：UV 220 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**3-3** (1.5 g, 27%)。LC-MS (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 12.83 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.12 (m,

1H), 6.12 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 1.14 (s, 9H)。

比較性實施例 1：製備(S)-6,6-二氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮(C-1)



【0165】 步驟1. 合成(S)-*N*-((1*S*)-2,2-二氟-1-(3-氟苯基)-3-側氧基-3-(2,4,6-三側氧基-1-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)六氫嘓啶-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(C-A). 在0°C下向**1-4** (2.69 g, 8.32 mmol)、HATU (4.75 g, 12.49 mmol)及**2-3** (2.65 g, 12.49 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中逐滴添加DIEA (2.15 g, 16.63 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)及冰水(100 mL)稀釋反應混合物。用EtOAc (100 mL x 3)萃取混合物且用鹽水洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物，得到呈黃色固體狀之粗物質 **C-A** (1.23 g, 29%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 518 [M+H]⁺。

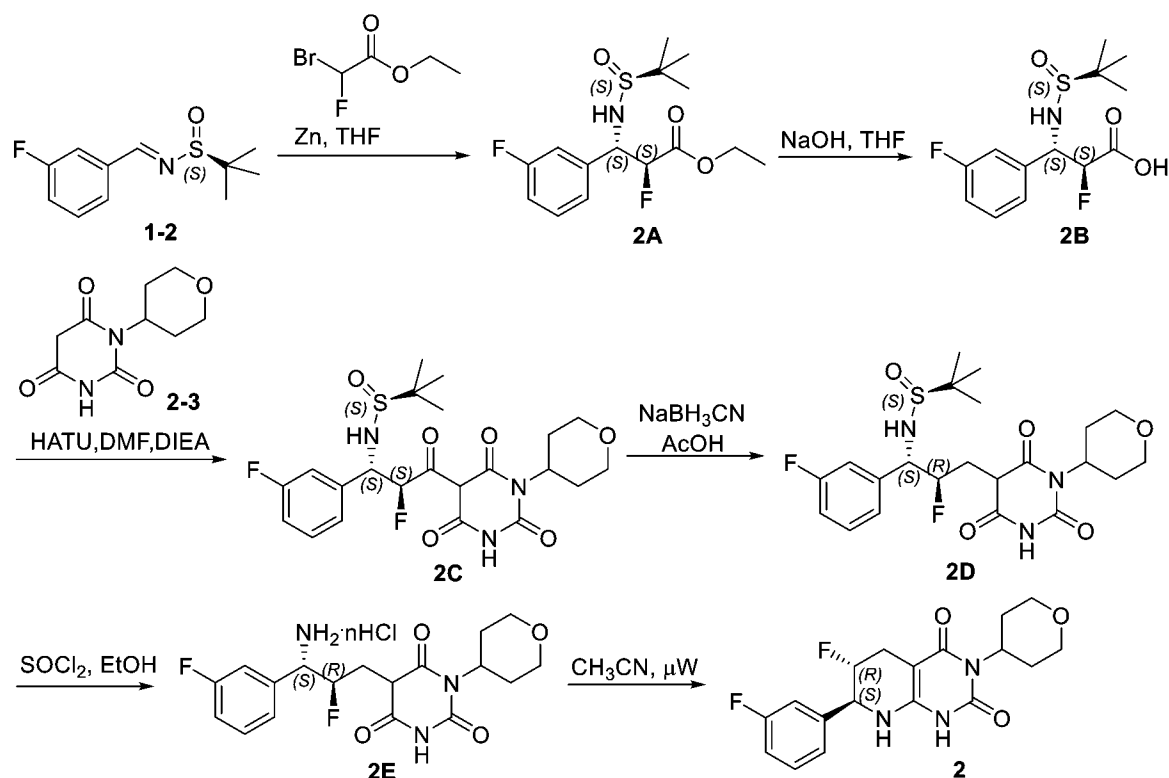
【0166】 步驟2. 合成(S)-*N*-((1*S*)-2,2-二氟-1-(3-氟苯基)-3-(2,4,6-三側氧基-1-(四

氫-2H-哌喃-4-基)六氫嘧啶-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(C-B). 將C-A (1 g, 1.93 mmol)及氰基硼氫化鈉(606.8 mg, 9.66 mmol)於乙酸(15 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。隨後，用冰水(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之粗物質C-B (1.28 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 504 [M+H]⁺。

【0167】 步驟3. 合成5-((S)-3-胺基-2,2-二氟-3-(3-氟苯基)丙基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮(C-C). 在0°C下經3分鐘向粗物質C-B (1.28 g)於乙醇(18 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(2.7 mL)。在室溫下攪拌1小時後，濃縮反應混合物且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之粗物質C-C (800 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 400 [M+H]⁺。

【0168】 步驟4. 合成(S)-6,6-二氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(C-1). 在微波反應器中將密封小瓶中之粗物質C-C (800 mg)於CH₃CN (10 mL)中之混合物在120°C下攪拌20分鐘。隨後，用水(50 mL)稀釋混合物且用EtOAc (50 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，19 mm x 250 mm；移動相：水(0.05% (v/v) NH₃·H₂O)/CH₃CN = 在8分鐘內11.0% (v/v)至30.0% (v/v)；偵測器：UV 254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之C-1 (197 mg, 27%，自C-A之三個步驟)。LC-MS (ES, *m/z*): 382 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 10.67 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.04 - 4.73 (m, 2H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 3H), 1.51 - 1.33 (m, 2H)。

實施例 1-1：製備(6S,7S)-6-氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1)

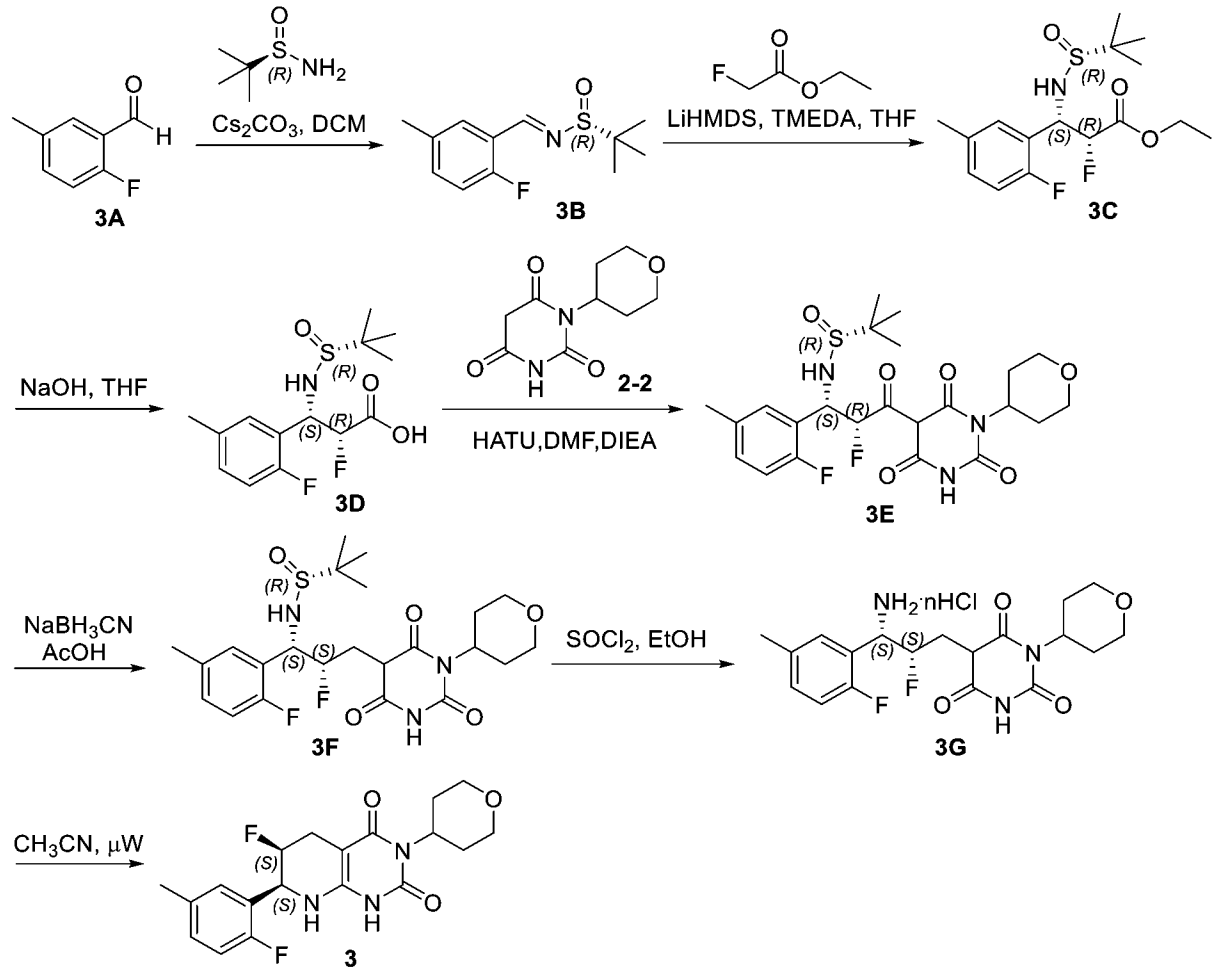


【0170】步驟1至2. 合成(2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(3-氟苯基)丙酸(**2B**). 遵循與製備(*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟-3-(3-氟苯基)丙酸(**1-4**)所述相同之程序且用2-溴-2-氟乙酸乙酯替代2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯，獲得呈灰白色固體狀之**2B**。LC-MS (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺。

【0171】步驟3至6. 合成(6*R*,7*S*)-6-氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2**). 遵循與製備(*S*)-6,6-二氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**C-4**)所述相同之程序且用(2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(3-氟苯基)丙酸(**2B**)替代(*S*)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟-3-(3-氟苯基)丙酸(**1-4**)，獲得呈白色固體狀之**2**。LC-MS (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺；¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 10.66 (s, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.29 - 5.01 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 2H)；¹⁹F NMR (376 MHz, *d*⁶-DMSO): δ -112.59, -175.93。

實施例 1-3：製備(6*S*,7*S*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(3).

流程 3



【0172】 步驟1. 合成(*R,E*)-*N*-(2-氟-5-甲基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (3B). 在氬氣氣氛下將2-氟-5-甲基苯甲醛(3A) (5 g , 36.2 mmol) 、 Cs₂CO₃ (17.6 g , 54.0 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.6 g , 38.0 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且用乙醚(150 mL)稀釋濾液。隨後，過濾所得懸浮液。濃縮濾液且在真空中乾燥殘餘物，得到呈黃色油狀之3B (8.7 g , 97%)。LC-MS (ES, *m/z*): 242 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 8.87 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H)。

【0173】 步驟2. 合成(2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(2-氟-5-甲

基苯基)丙酸乙酯(3C). 在氬氣氣氛下在-78°C下經30分鐘向**3B** (4 g, 16.6 mmol)、2-氟乙酸乙酯(2.6 g, 24.6 mmol)及TMEDA (4.8 mL)於無水THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M, 於THF中, 24.6 mL, 24.6 mmol)。在-78°C下攪拌1小時後, 藉由添加1 N HCl水溶液(50 mL)淬滅反應物, 同時維持混合物之內部溫度 < -20°C。隨後, 濃縮混合物以移除大多數有機溶劑, 接著用EtOAc (100 mL x 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物, 得到呈黃色油狀之粗物質**3C** (6.0 g), 其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 348 [M+H]⁺。

【0174】步驟3. 合成**(2R,3S)-3-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-氟-3-(2-氟-5-甲基苯基)丙酸(3D)**. 在室溫下向**3C** (6.0 g, 17.3 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加1 N NaOH水溶液(34.6 mL, 34.6 mmol)。在室溫下攪拌1小時後, 向反應混合物中添加冰水(50 mL)。用EtOAc (100 mL x 2)萃取所得混合物。用飽和檸檬酸水溶液將水層調整至pH 5, 繼而用EtOAc (100 mL x 3)萃取。隨後, 用鹽水(100 mL)洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且藉由製備型HPLC (管柱: XBridge Prep OBD C18管柱, 19 x 250 mm, 5 μm; 移動相: 水(0.05% TFA)及ACN (在10分鐘內28.0% ACN至36.0%); 偵測器: UV 220 nm)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之**3D** (2 g, 36%)。LC-MS (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 13.57 (br, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 6.94 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.37 - 4.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (s, 9H)。

【0175】步驟4. 合成**(R)-N-(((1S,2R)-2-氟-1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-側氧基-3-(2,4,6-三側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)六氫嘧啶-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3E)**. 在0°C下在氬氣氣氛下向**3D** (700 mg, 2.19 mmol)、**2-2** (698 mg, 3.29 mmol)及HATU (1.25 g, 3.29 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIEA (849 mg, 6.57 mmol)。在室溫下攪拌2小時後, 藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)淬滅反應

物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取所得溶液。用鹽水(50 mL x 2)洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之粗物質**3E** (1.3 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 514 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 12.16 (br, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 1H), 7.23 - 6.98 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.52 - 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H)。

【0176】步驟5. 合成(*R*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-氟-1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(2,4,6-三側氧基-1-(四氫-2*H*-嘧啶-4-基)六氫嘧啶-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**3F**)。在0°C下在氬氣氣氛下向粗物質**3E** (1.3 g, 2.53 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加NaBH₃CN (398 mg, 6.33 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，向反應混合物中添加冰水(20 mL)且用EtOAc (50 mL x 3)萃取所得溶液。接著，用鹽水(50 mL)洗滌經組合之有機萃取物且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑且在真空中乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之粗物質**3F** (1.3 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 500 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 11.31 (d, *J* = 28.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 - 6.84 (m, 2H), 6.11 - 5.78 (m, 2H), 5.08 - 4.43 (m, 3H), 3.87 (m, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.99 (s, 1H), 1.53 - 1.28 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 10H)。

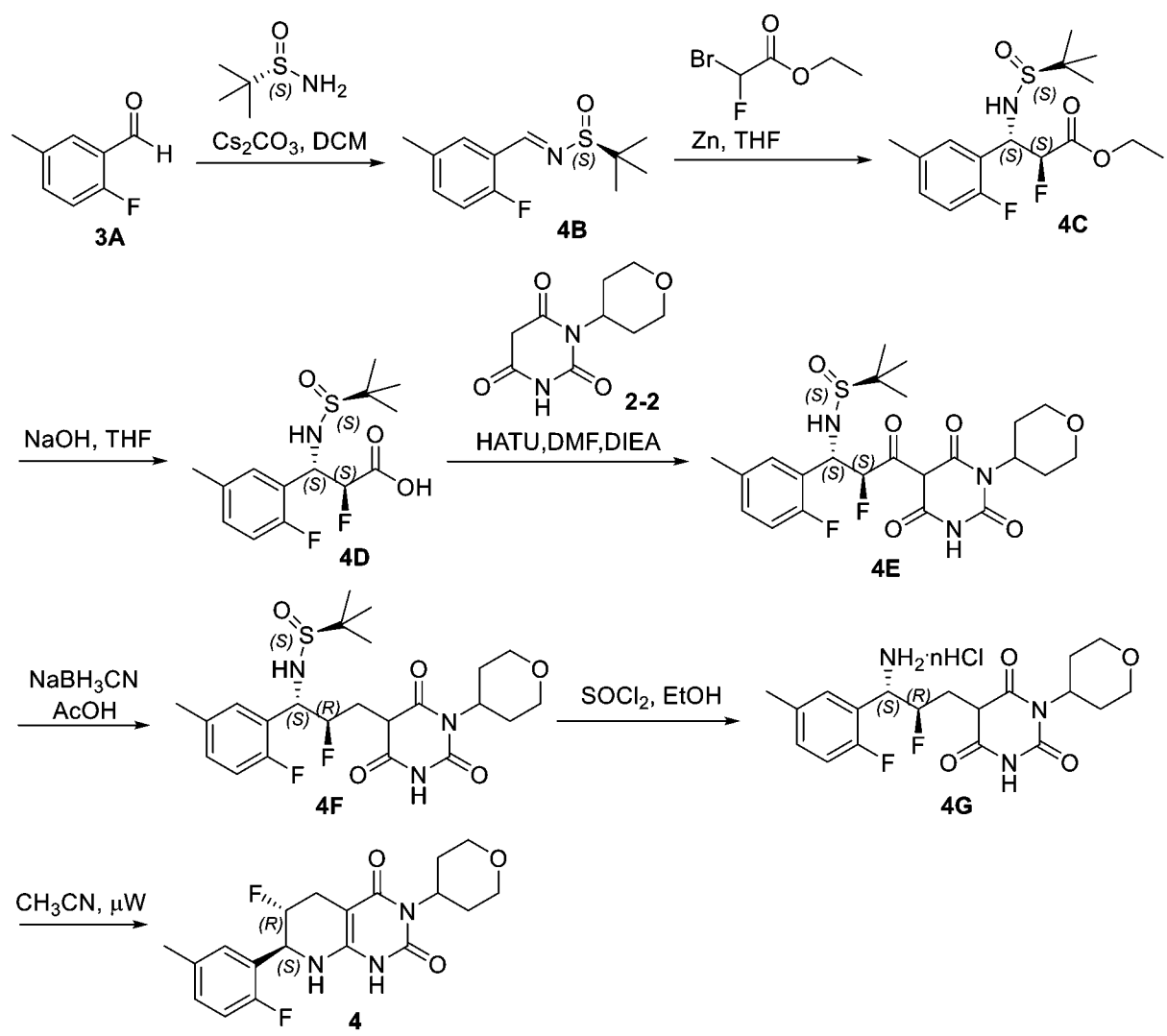
【0177】步驟6. 合成5-((2*S*,3*S*)-3-胺基-2-氟-3-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-1-(四氫-2*H*-嘧啶-4-基)嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮(**3G**)。在0°C下向粗物質**3F** (1.3 g, 2.60 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(334 mg)。在室溫下攪拌1小時後，濃縮反應混合物且在真空中乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之粗物質**3G** (1.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ES, *m/z*): 396 [M+H]⁺。

【0178】步驟7. 合成(6*S*,7*S*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**3**)。將粗物質**3G** (1.0 g, 2.53

mmol)於CH₃CN (15 mL)中之混合物置於微波反應器中，同時在120°C下攪拌30分鐘。隨後，濃縮混合物且藉由製備型HPLC (管柱：C18矽膠；移動相：在40分鐘內CH₃CN:H₂O = 20:80 (v/v)增至CH₃CN:H₂O = 80:20 (v/v)；偵測器：UV 254 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**3** (302 mg，32%)，將其鑑別為形式1多形體(參見實施例2)。LC-MS (ES, *m/z*): 378 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 10.20 (s, 1H), 7.38 - 7.05 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.11 - 4.81 (m, 3H), 3.89 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.76 - 2.48 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, *d*⁶-DMSO): δ -123.51 (t, *J* = 86.5 Hz), -191.57 (d, *J* = 129.34 Hz)。

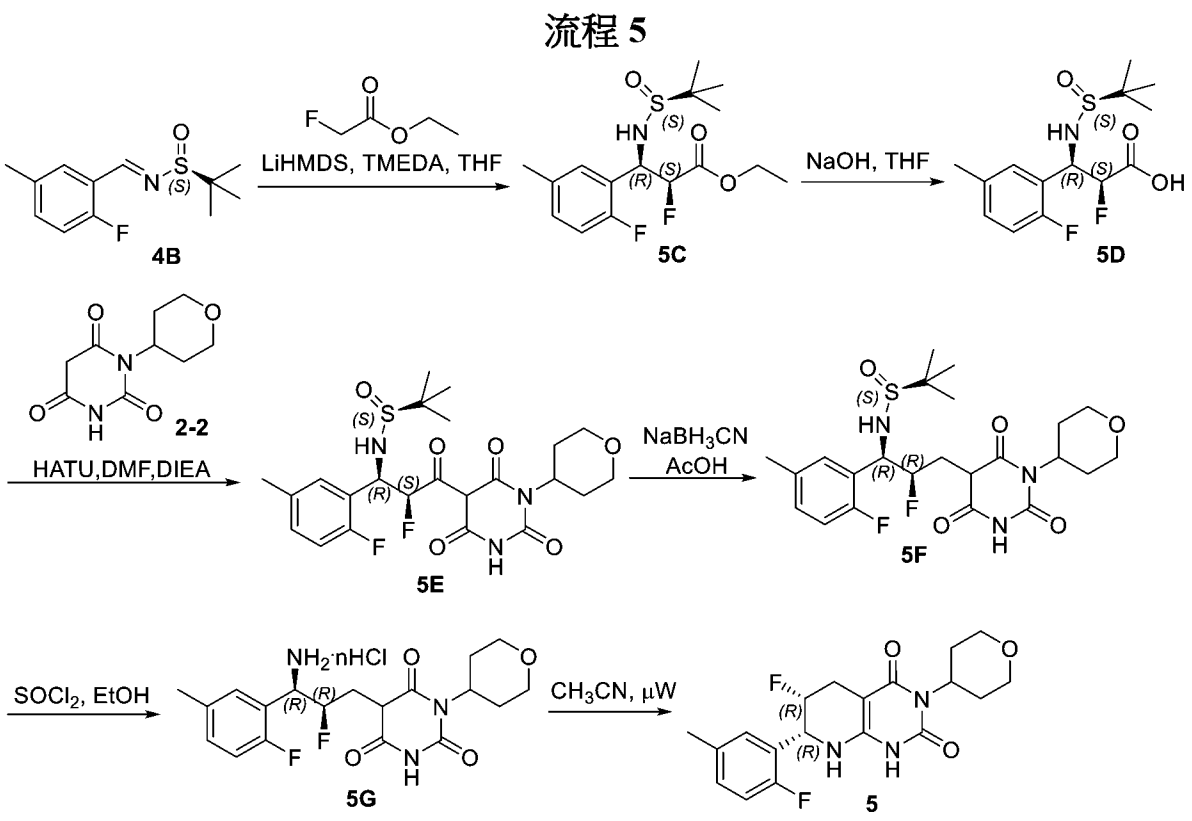
實施例 1-4：製備(6*R*,7*S*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(4)

流程 4



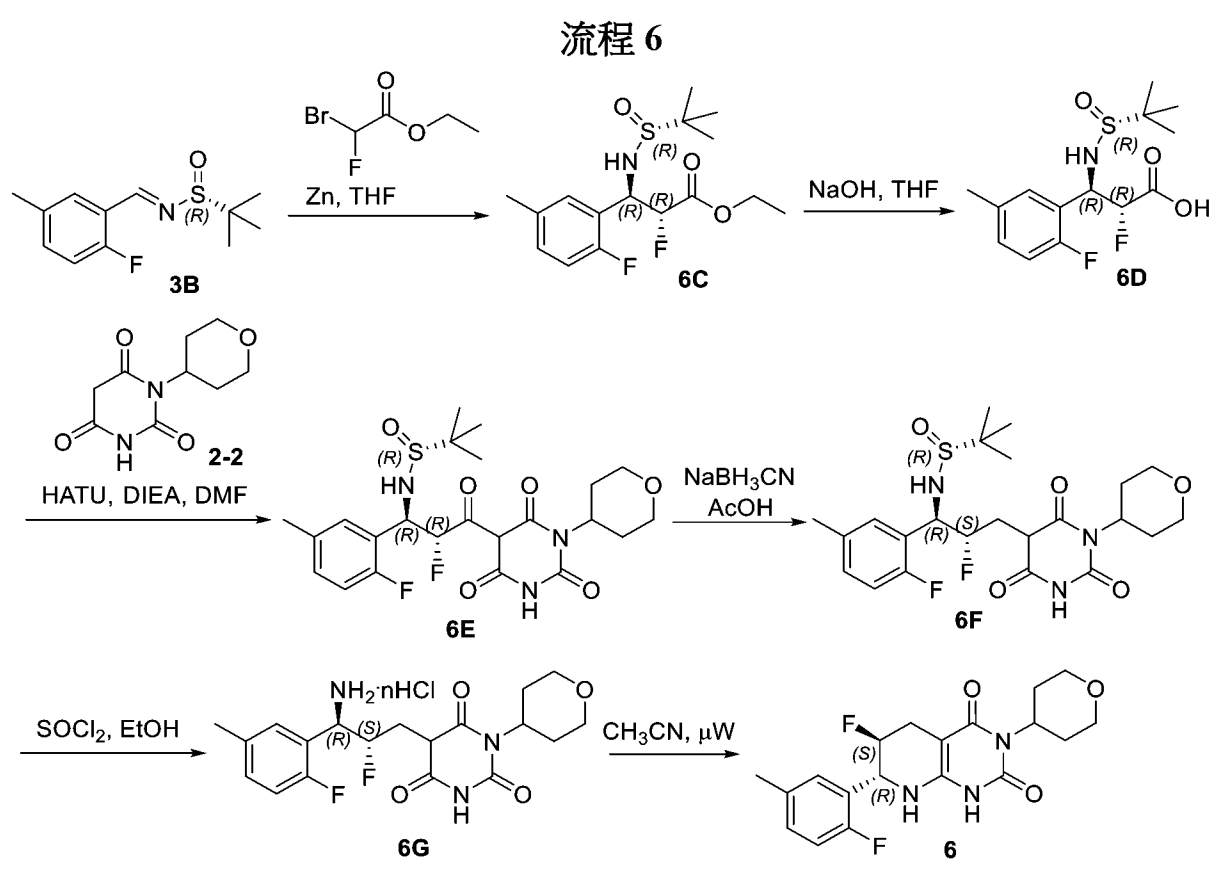
【0179】步驟1至7. 合成(6*R*,7*S*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**4**). 遵循與製備(6*R*,7*S*)-6-氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2**)所述相同之程序且用2-氟-5-甲基苯甲醛(**3A**)替代3-氟苯甲醛(**1-1**),獲得呈白色固體狀之**4**。LC-MS (ES, *m/z*): 378 [*M*+*H*]⁺; ¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 3H), 3.91 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, *d*⁶-DMSO): δ -124.08, -175.61。

實施例 1-5：製備合成(6*R*,7*R*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(5)



【0180】步驟1至6. 合成(6*R*,7*R*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(5). 遵循與製備(6*S*,7*S*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(3)所述相同之程序且用(*S*,*E*)-*N*-(2-氟-5-甲基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4*B*)替代(*R*,*E*)-*N*-(2-氟-5-甲基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3*B*), 獲得呈白色固體狀之5。LC-MS (ES, m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 10.72 (s, 1H), 7.85 - 7.11 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.14 - 3.93 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.29 (m, 3H), 2.82 - 2.66 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, d^6 -DMSO): δ -123.49, -191.34。

實施例 1-6：製備(6*S*,7*R*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(6)

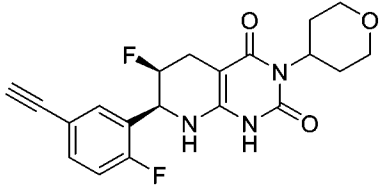
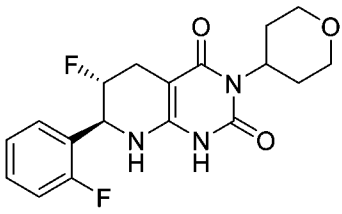
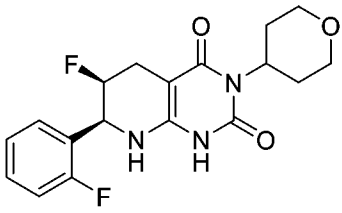


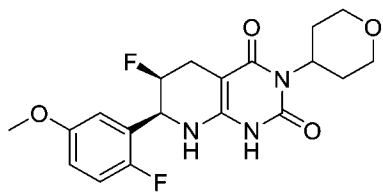
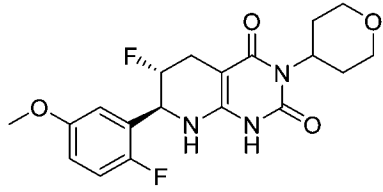
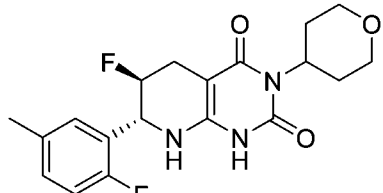
【0181】 步驟1至6. (6*S*,7*R*)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**6**). 遵循與製備(6*R*,7*S*)-6-氟-7-(3-氟苯基)-3-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2**)所述相同之程序且用(*R,E*)-*N*-(2-氟-5-甲基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**3B**)替代(*S,E*)-*N*-(3-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**1-2**), 獲得呈白色固體狀之**6**。LC-MS (ES, *m/z*): 378 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 3H), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, *d*⁶-DMSO): δ -124.36, -175.43。

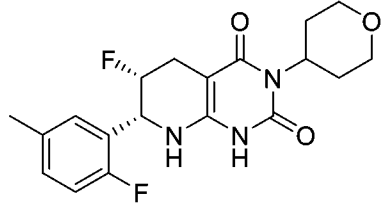
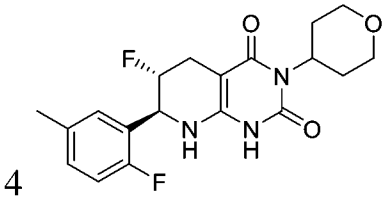
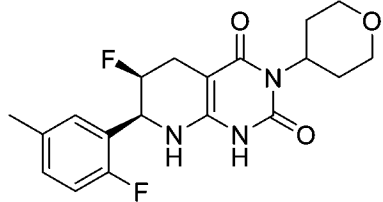
【0182】 使用與上文所提供之彼等類似之方法製備額外化合物。

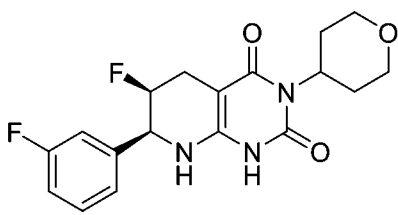
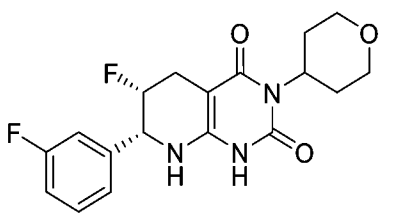
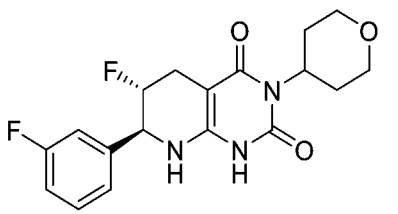
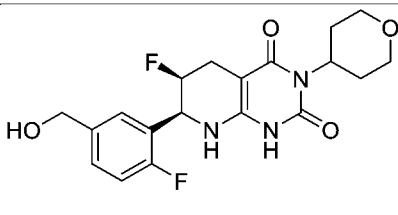
化合物之特徵化數據

表 1A

結構	所觀測之 MS [M+H] ⁺	質子 NMR	合成方法	bcMF pCa ₆ IC ₅₀ 平均值
7 	388	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 5.14 - 4.83 (m, 3H), 4.20 (s, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 1.39 - 1.31 (m, 2H)	流程 3	0.54
8 	364	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.73 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 2H), 4.86 (tt, J = 12.1 及 4.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.4 及 4.5 Hz, 2 H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.05 (ddd, J = 40.8, 17.0 及 3.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H)	流程 2	1.46
9 	364	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.24 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.08 (dm, J = 47.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 25.0 Hz, 1H), 4.87 (tt, J = 12.1 及 4.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.2 及 4.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.52 (m,	流程 1	5.59

		4H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)			
10		394	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.26 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 10.1 及 9.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.0, 4.0 及 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 6.1 及 2.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.14 - 4.81 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 11.4 及 4.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 2H)	流程 3	1.02
11		394	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.75 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0 及 9.1 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 9.1 及 3.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 6.1 及 3.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.94 (m, 2H), 4.86 (tt, J = 12.1 及 4.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.4 及 4.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 3H), 2.09 (ddd, J = 39.6, 16.8 及 3.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)	流程 4	0.49
6		378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.69 (s, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H),	流程 6	26.4

		5.11 - 4.84 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 2H)			
5		378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.72 (s, 1H), 7.85 - 7.11 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.14 - 3.93 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.29 (m, 3H), 2.82 - 2.66 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 2H)	流程 5	20.84
4		378	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.69 (s, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (m, 2H)	流程 4	0.37
3		378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.20 (s, 1H), 7.38 - 7.05 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.11 - 4.81 (m, 3H), 3.89 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.76 - 2.48 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 2H)	流程 3	1.11

1		364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.18 (s, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.72 (d, J = 26.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.74 - 2.53 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 2H)	流程 1	3.0325
12		364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.13 (s, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.03 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.67 (d, J = 26.6 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.76 - 2.48 (m, 4H), 1.37 (m, 2H)	流程 5	23.17
2		364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm): δ 10.66 (s, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.29 - 5.01 (m, 1H), 4.84 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 2H)	流程 2	2.134
		394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.24 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (t, J = 5.6 Hz,	流程 3	0.78

		1H), 5.16 - 4.86 (m, 3H), 4.49 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 1.40 (d, J = 12.2 Hz, 2H)		
--	--	--	--	--

實施例 2

單晶 X 射線分析 - 形式 I

【0183】 在Agilent Technologies (Dual Source) SuperNova繞射儀上使用由密封管產生之單色Cu K α (λ 1.54178 Å)輻射進行SXRD分析。繞射儀配備有能夠在120(1) K下進行收據收集之Oxford Cryosystems低溫裝置及嵌入巴拉通油(Paratone oil)之保護層中之晶體。在多面晶體模型上基於高斯積分(Gaussian integration)針對吸收效應校正所收集之數據，作為CrysAlisPro套裝軟體(Agilent Technologies, 2014)之一部分執行。

【0184】 藉由直接方法(SHELXS97)¹解析結構且藉由對經由OLEX2套裝軟體界面化之 F^2 (SHELXL97)¹進行全最小平方精修而開發(參見圖4)。經由OLEX2²如此完成所產生之影像。收集數據，解析且在斜方晶系空間群P2₁2₁2₁及使用PLATON⁴之ADDSYMM³常式對較高度量對稱性的搜索中精修，但未能揭露任何較高階對稱性。所有非氫原子定位於傅立葉圖(Fourier map)中且精修其位置，隨後描述所有非氫原子各向異性地熱位移。在結構內，**3** (亦稱作實施例3之化合物)之一個完整分子僅定位於不對稱單元中。歸因於所獲得之弱繞射數據，可計算出弗拉克參數(Flack parameter)為-0.0657，其中esd為0.7497 (自97.6%完整度之1477個波維對(Bijovet pair)計算)。試圖使用TWIN及BASF指令對結構進行精修未得到進一步改良。使用具有固定Uiso之騎式模型以對於所有CH、CH₂及NH基團之1.2倍及對於所有CH₃基團之1.5倍將所有氫原子置放於所計算之位置中。發現最高殘餘傅立葉峰(highest residual Fourier peak)為自C(16)之1.34 e.Å⁻³近似值0.68 Å且發現最深

傅立葉孔(deepest Fourier hole)為自O(2)之 $-0.89 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ 近似值 $0.58 \text{ \AA}$ 。

晶體數據 - 形式 1

【0185】 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 377.39 \text{ g/mol}$)：斜方晶系，空間群 $\text{P}2_12_12_1$ (19號)， $a = 28.153(2) \text{ \AA}$ ， $b = 6.6890(3) \text{ \AA}$ ， $c = 9.1390(6) \text{ \AA}$ ， $V = 1721.04(19) \text{ \AA}^3$ ， $Z = 4$ ， $T = 120(1) \text{ K}$ ， $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.964 \text{ mm}^{-1}$ ， $D_{\text{calc}} = 1.456 \text{ g/cm}^3$ ，所量測之30202次反射($10.18^\circ \leq 2\Theta \leq 153.36^\circ$)，3570獨特值($R_{\text{int}} = 0.1117$ ， $R_{\text{sigma}} = 0.0636$)，其在所有計算中使用。最終 R_1 為 0.1591 ($>2\text{sigma}(I)$)且 wR_2 為 0.3889 (所有數據)。

【0186】 實施例1-3之化合物之形式1的X射線粉末繞射(XRPD)、動態掃描量熱(DSC)及熱重分析(TGA)數據分別示於圖1A-1C、圖2及圖3中。

生物學實施例

【0187】 藉由在各種試管內及活體內檢定中評估化合物之物理化學特性、生物化學活性、基於細胞之活性、選擇性型態、藥物動力學(PK)型態、藥效學(PD)型態及安全性型態將化合物分型，該等檢定包括但不限於肌凝蛋白ATPase檢定(存在/不存在血清之牛心臟肌原纖維系統(bcMF)，及兔骨骼肌原纖維系統(rbskMF))、心肌細胞收縮力及反應性代謝物鑑別。

【0188】 選擇具有減小之半衰期的化合物以能夠進行潛在更快速之劑量調整，此係因為更短之半衰期允許更快時間達到穩態暴露。藥物候選物之代謝清除率對多形性細胞色素P450 (CYP)酶，諸如CYP2C19之依賴性的移除或最小化提供可能例如在不良與快速藥物代謝者之間發生的人類PK可變性減小之潛在優點。新藥物候選物之強效CYP酶誘導特性的移除或最小化提供避免藥物-藥物相互作用之潛在性的優點。藥物候選物對心臟肌凝蛋白相比骨骼肌凝蛋白增加之選擇性具有與肌凝蛋白調節劑藥物分佈有關之所需人類藥物動力學的效益。預測對骨骼肌凝蛋白具有減小之效能的肌凝蛋白調節劑候選藥物較少分佈於骨骼肌組織中，此係歸因於藥物與骨骼肌凝蛋白之較低結合，導致分佈體積減小且因此在

人類中之半衰期減小。進行臨床前藥物動力學/藥效學研究以使所選化合物最佳化，藉此可允許在藥物誘導之肝毒性風險降低之情況下經口給藥。Lammert等 (2008) Relationship Between Daily Dose of Oral Medications and Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury: Search for Signals. Hepatology, 47: 2003-2009。

KS 溶解度檢定

【0189】 在室溫下評估小分子劑在PBS (pH 7.4)中之動力學溶解度，使用蛇根鹼 (Reserpine) (在PBS (7.4)中之動力學溶解度< 15 μ M)作為陰性對照且維拉帕米 (Verapamil) (在PBS (7.4)中之動力學溶解度> 200 μ M)作為陽性對照。將2 μ L化合物之20 mM DMSO儲備溶液添加至96孔盤中之孔中，繼而在室溫下添加198 μ L PBS。在室溫下震盪1.5小時後，在真空下經96孔濾盤過濾混合物，該濾盤用每孔100 μ L 70%乙醇預洗滌。隨後，將70 μ L濾液添加至96孔讀盤中之孔中，該讀盤用每孔70 μ L DMSO預加載。與在DMSO中建立之各化合物之標準曲線相比，以在UV偵測下LC上之積分為基礎確定孔中樣品之濃度。

肌凝蛋白抑制檢定(bcMF pCa 6 IC₅₀ (μ M))

【0190】 使用將ADP (二磷酸腺苷)自心臟肌凝蛋白之釋放與由丙酮酸激酶及乳酸脫氫酶(PK/LDH)組成之酶促偶合系統相關聯之生物化學檢定且監測NADH (在340 nm下)隨時間而變之吸光度下降來評估小分子劑抑制牛心臟肌凝蛋白之酶促活性的能力。PK藉由使PEP(磷酸烯醇丙酮酸)轉化成丙酮酸而使ADP轉化成ATP(三磷酸腺苷)。丙酮酸接著由LDH藉由使NADH (菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸)轉化成NAD (氧化之菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸)而轉化成乳酸。心臟肌凝蛋白之來源以去皮肌原纖維之形式來自牛心臟。在測試小分子劑之前，評估牛肌原纖維之鈣反應性，且選擇達成肌原纖維系統之50%活化的鈣濃度作為評估小分子劑之抑制活性的最終條件。在含有12 mM PIPES (哌嗪-*N,N'*-雙(2-乙烷磺酸))、2 mM氯化鎂(pH 6.8)之緩衝溶液(PM12緩衝液)中量測所有酶促活性。最終檢定條件為1

mg/mL牛心臟肌原纖維、0.4 mM PK/LDH、50 uM ATP、0.1 mg/mL BSA (牛血清白蛋白)、10 ppm消泡劑、2 mM BME、0.5 mM NADH及1.5 mM PEP，在達成肌原纖維之50%活化需要之所需游離鈣濃度下。

【0191】在DMSO中創建化合物之稀釋系列，以使得化合物之最終所需濃度將在30 μ L體積中以3.3% (v/v)之固定DMSO濃度達成。典型地，將1 μ L稀釋系列添加至384孔盤中以達成10點劑量反應。添加14 μ L含有牛心臟肌原纖維、PK/LDH及鈣溶液(達成50%活化)之溶液後，藉由添加15 μ L含有ATP、PEP及NADH之溶液開始酶促反應。在PerkinElmer Envision盤讀取器中在周圍溫度下使用透明底盤追蹤反應進展。配置盤讀取器以按動力學模式讀取340 nm下之吸光度持續15分鐘。以吸光度反應對時間之斜率記錄數據。將吸光度反應隨時間而變之斜率針對含有DMSO之盤上之斜率正規化。接著繪製此正規化速率隨小分子濃度而變之圖，且使用EXCEL XLfit將數據與四參數擬合進行擬合。IC₅₀為總反應之50%受抑制之濃度。將在所測試之最高濃度下未能達成50%抑制之任何劑報告為IC₅₀高於所測試之最高濃度(亦即，IC₅₀ > 50 μ M)。

肌凝蛋白抑制檢定(bcMF 血清 pCa 6 IC₅₀ (μ M))

【0192】在10%人類血清存在下達成牛心臟肌原纖維系統之50%活化的鈣濃度下與ADP (二磷酸腺苷)之釋放相關之牛心臟肌凝蛋白之酶促活性的抑制。程序與牛心臟肌凝蛋白抑制檢定(bcMF pCa 6 IC₅₀ (μ M))相同，但添加10%人類血清。

肌凝蛋白抑制檢定(rbskMF pCa 6 IC₅₀ (μ M))

【0193】在達成兔骨骼肌原纖維系統之50%活化的鈣濃度下與ADP (二磷酸腺苷)之釋放相關之兔骨骼肌凝蛋白之酶促活性的抑制。藉由用兔骨骼肌原纖維替代牛心臟肌原纖維，程序與牛心臟肌凝蛋白抑制檢定(bcMF pCa 6 IC₅₀ (μ M))相同。

藥物動力學/藥效學(PK/PD)關係

【0194】 使用超音波心動描記術在異氟烷(isoflurane)麻醉之SD大鼠中非侵入性地評估小分子以劑量依賴性方式調節收縮期心臟效能之能力。首先，在持續30-60分鐘靜脈內輸注(2.0 mg/kg/h IV, n = 4)之前與期間(約每3分鐘)連續地研究心臟功能/幾何形狀。隨後，亦用媒劑對照(0 mg/kg PO, n = 3)或三個劑量水準之化合物3經由經口管飼：低(2 mg/kg PO, n = 4)、中(5 mg/kg PO, n = 4)或高(10 mg/kg PO, n = 5)來處理一組有意識之大鼠。在此等動物中，在異氟烷麻醉下在兩個獨立時間點/天處記錄心臟功能/幾何形狀：在給藥前一次(亦即，在基線處，第-2天)及在給藥後2小時(第0天)，當已知暴露接近穩態且預期峰值反應之時間。在此等實驗中，使用高頻換能器及胸骨旁長軸經胸廓視圖(Vevo2100, VisualSonic)量測收縮期效能指數左心室縮短分率(FS)以及LV尺寸/容量及心率。將FS定義為在收縮末期(LVESd)與舒張末期(LVEDd)之間左心室之內部尺寸/直徑的舒張末期正規化變化(亦即， $FS = 100 \times [LVEDd - LVESd]/LVEDd$)。採用Teichholz模型推導出LV容量($LVV = 7 \times [2.4 + LVid]^{-1} \times LVid^3$)。在所有情況下，在各超音波心動描記術檢查時獲取(經由尾靜脈微量取樣)血液樣品以建立藥物動力學/藥效學(PK/PD)關係。

心肌細胞收縮力檢定

【0195】 藉由用IonOptix收縮力系統進行邊緣偵測來確定成年大鼠心室肌細胞之收縮力。將肌細胞於台羅德氏緩衝液(Tyrode buffer) (137 mM NaCl、3.7 mM KCL、0.5 mM MgCl₂、1.5 mM CaCl₂、4 mM HEPES、11 mM葡萄糖)中之等分試樣置放於灌注腔室(20 RC-27NE系列; Warner Instruments)中，使其黏附至蓋玻片，接著用37°C台羅德氏緩衝液灌注。在1 Hz及10 V下磁場刺激肌細胞。僅具有明顯條紋、在起搏之前休眠、具有120-180微米之細胞長度、等於細胞長度之3-8%之基礎縮短分率及大於100微米/秒之收縮速度的肌細胞用於收縮力實驗。為確定對化合物(0.3 μM濃度)之反應，首先用台羅德氏緩衝液將肌細胞灌注60秒，繼而用

化合物灌注5分鐘且用台羅德氏緩衝液洗出140秒。使用IonOptix軟體連續地記錄數據。使用Ionwizard軟體(IonOptix)分析收縮力數據。對於各細胞，取10-20個收縮力瞬態之平均值且在基礎條件(無化合物)及化合物處理之條件下比較。由對縮短分率(FS)之影響量測化合物活性，其中縮短分率為在收縮時細胞之峰值長度除以針對未經處理細胞之100%正規化之基礎細胞長度的比率。藉由自100%減去FS值來計算%抑制量測值。

反應性代謝物鑑別

【0196】 藉由偵測試管內在與NADPH及麩胱甘肽強化之人類肝微粒體之培育中形成的麩胱甘肽加合物試管內確定小分子之反應性代謝物形成。

【0197】 方法：在96孔盤(2 mL孔體積)中在37°C下於磷酸鉀緩衝液(0.1 M，pH 7.4)中進行1小時的與來自人類之肝微粒體(1 mg/mL蛋白質)之培育(200 µL體積，n = 3次培育/處理，60分鐘培育時間)中針對麩胱甘肽加合物形成評估小分子(30 µM)之代謝，且在不存在NADPH (用作陰性對照)及存在NADPH (1 mM)及麩胱甘肽(GSH，10 mM)之情況下進行。與肝微粒體之培育係在震盪水浴培育箱中在緩慢水平震盪(30 rpm)下進行。為獲得30 µM化合物培育濃度，使用於DMSO中之3 mM基質儲備溶液。最終培育混合物含有148 µL磷酸鉀緩衝液、10 µL肝微粒體溶液(20 mg蛋白質/mL)、2 µL 3 mM基質溶液，且其中藉由添加40 µL NADPH溶液(5 mM，溶解於磷酸鉀緩衝液中)起始培育。不含NADPH之培育補充有40 µL磷酸鉀緩衝液。培育後，藉由添加等體積之含有20 nM卡巴馬平(carbamazepine)內標準物及3%甲酸之乙腈終止反應。接著使經淬滅之樣品離心(4,600 rpm，4°C，10分鐘)，此後將上清液轉移至96孔LC-MS樣品分析盤中且用一體積當量之HPLC級水稀釋，接著在藉由液相層析/質譜法(LC-MS/MS)分析之前用鋁箔熱密封。

【0198】 分析物鑑別：測試化合物及潛在GSH-加合物之LC-MS/MS偵測(在280 nm下使用線上UV偵測)集中於使用Xcalibur軟體(2.1.0版，Thermo Fisher

Scientific, Waltham, MA)使用達到4個小數位之母體之質子化分子離子 MH^+ m/z 及預測GSH-加合物代謝物之相應質子化分子離子(m/z MH^+ 母體 + 305.0681 amu)提取所選離子層析圖譜。在藉由使用Xcalibur軟體(2.1.0版)在自NADPH及GSH強化之培育提取物偵測之GSH-加合物與來自不含NADPH之培育提取物之母體化合物之相應LC/UV峰面積之間獲得的280 nm峰面積比下使用LC/UV吸光度來評估試管內肝微粒體提取物中之相對GSH-加合物豐度。藉由在280 nm下使用線上LC-UV偵測之LC-MS/MS分析，藉由用麩胱甘肽-加合物LC/UV峰面積除以自對照(-NADPH、-GSH)培育提取物之分析確定的相應母體HCM-1 NG類似物之LC/UV峰面積來確定GSH-加合物形成之程度。

【0199】 材料：彙集之男性人類(HLM，50個供體)肝微粒體獲自Bioreclamation IVT (Baltimore, MD)。麩胱甘肽(GSH)及NADPH購自Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)。用於液相層析-串聯質譜法(LC-MS/MS)分析之所有溶劑皆為層析級。

【0200】 LC-MS條件：藉由LC-MS及LC-MS/MS在與含有線上二級體陣列偵測之Dionex UltiMate 3000 UHPLC及OAS-3300TXRS自動取樣器(40 μ L注射體積)相結合之Thermo Electron LTQ Orbitrap XL質譜儀上將來自與肝微粒體及肝細胞培育之提取物特徵化。以正離子模式採用電噴霧電離(ESI)，其使用保持於5.01 kV之針電位、35.02之鞘流速、9.99之輔助流速、2.6 μ A之電流以及325°C之毛細管溫度及15.99之毛細管電壓。所使用之真空條件為以 2.33×10^{-5} 托使用之離子表壓及0.90托之對流表壓。以0.73秒之掃描時間及10 V之源碰撞能量進行正離子模式全掃描(m/z 100至 m/z 1000) LC-MS分析。所使用之串聯MS/MS條件為2毫托碰撞氮氣及35 eV碰撞電位。Xcalibur軟體(2.1.0版, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)用於擷取所有數據。

毛細管溫度(°C)： 325

源加熱器溫度(°C)：	345
鞘氣流量(mL/min)：	50
輔助氣流量(mL/min)：	12
吹掃氣流量(mL/min)：	5
源電壓(kV)：	5.01
源電流(μA)：	2.6
S-透鏡 RF 水準：	50

【0201】 利用數據依賴性掃描，其收集Orbitrap (15,000解析力)全掃描質譜中豐度最大之質量的MS/MS光譜。

【0202】 HPLC條件：在用於HCM-1 NG化合物及相應麩胱甘肽加合物之層析分離的具有30°C管柱烘箱溫度之Phenomenex Kinetex®, 2.6 μm, C18, 100 Å, 100 x 2.1 mm逆相管柱上對培育提取物進行層析。藉由經30分鐘以0.3 mL/min之流速逆相梯度溶離至ESI源中來達成層析分離，且其中梯度水性移動相溶劑-A由含0.1%甲酸(v/v)之水組成且有機移動相(溶劑-B)含有含0.1%甲酸(v/v)之乙腈。藉由經20分鐘95%初始水性溶劑-A移動相線性降低至50%溶劑-A，繼而經3.5分鐘線性降低至0%溶劑-A，且在0%溶劑-A下保持恆定1分鐘來達成溶離。最後，在進一步分析之前，經0.5分鐘梯度線性增加至95%溶劑-A，繼而在95%溶劑-A下平衡5分鐘。

管柱：Phenomenex Kinetex®, 2.6 μm, C18, 100Å, 100 x 2.1 mm 逆相管柱

管柱烘箱溫度：30°C

流速：0.3 mL/min

移動相溶劑-A：含 0.1%甲酸(v/v)之水

移動相溶劑-B：含 0.1%甲酸(v/v)之乙腈

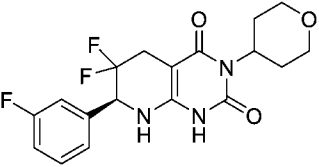
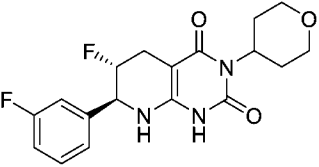
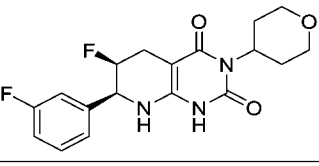
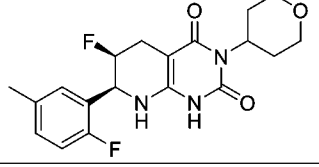
【0203】 溶離梯度：

0 分鐘 95% A

0 至 20 分鐘	50% A；線性
20 至 23.5 分鐘	0% A；線性
23.5 至 24.5 分鐘	0% A
24.5 至 25.0 分鐘	95% A；線性
25.0 至 30.0 分鐘	95% A

生物學評價表

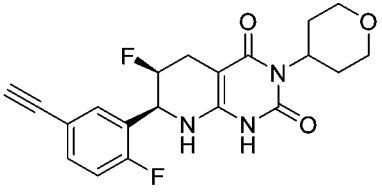
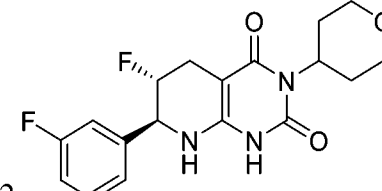
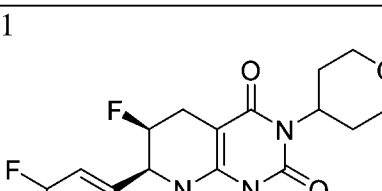
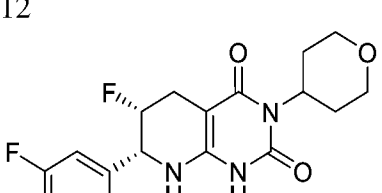
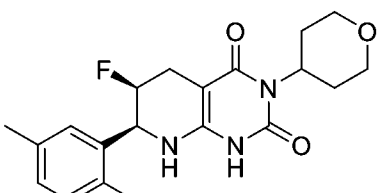
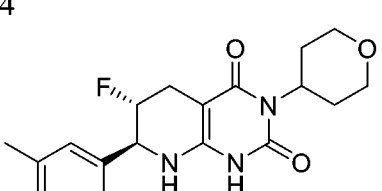
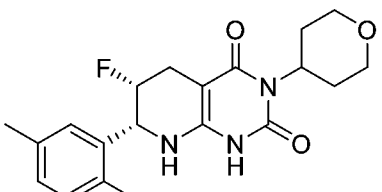
表 5

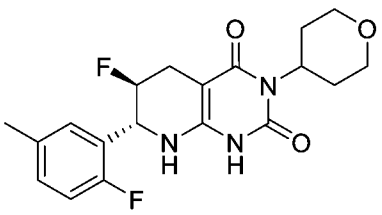
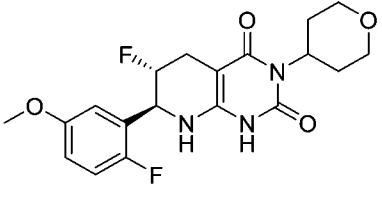
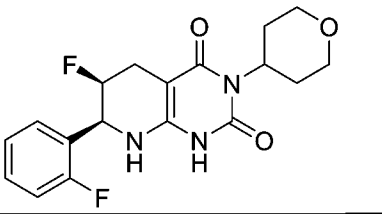
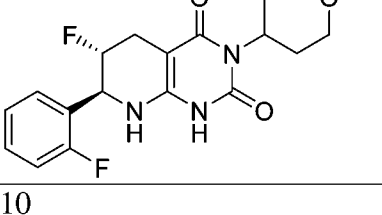
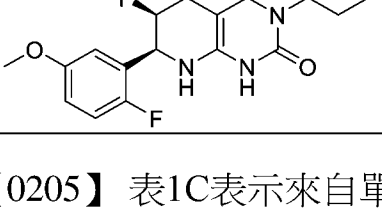
結構	bcMF pCa 6 IC ₅₀ (μM)	bcMF 血清 pCa 6 IC ₅₀ (μM)	對比 rbskMF pCa 6 IC ₅₀ 之心 臟選擇性比 率	0.3 μM FS 之 %抑制	相對於母體(- NADPH，-GSH) 之% GSH-加合物 (+NADPH， +GSH)
	1.57	3.49	5.48	++ (在去極化 或 EAD 之後 早期)	未偵測到
	2.13	3.11	10.71		
	3.03	3.7	7.38		未偵測到
	1.11	1.56	4.51	+++	未偵測到

【0204】 在表1B中，在以「0.3 μM FS之%抑制」為題頭之欄中，+表示小於33%之縮短分率抑制，++表示33%至66%之縮短分率抑制，+++表示大於66%之縮短分率抑制(亦即，最大抑制為+++)

表 6

化合物	在人類肝微粒體培育中之 麩胱甘肽加合物偵測	平均值 (三次量測)	標準差(SD) (三次量測)
-----	--------------------------	---------------	-------------------

	(單次量測)		
7 	0.3%	0.4	0.1
2 	未偵測到	未偵測到	-
1 	未偵測到	未偵測到	-
12 	未偵測到	未偵測到	-
3 	未偵測到	未偵測到	-
4 	未偵測到	未偵測到	-
5 	未偵測到	未偵測到	-

6		未偵測到	未偵測到	-
11		未偵測到	未偵測到	-
9		未偵測到	未偵測到	-
8		未偵測到	未偵測到	-
10		未偵測到	未偵測到	-

【0205】 表1C表示來自單次實驗之數據。

【0206】 如上文所證實，此等化合物顯示反應性代謝物之最小或無顯現。

X 射線粉末繞射(XRPD)

【0207】 在3°與35° 2θ之間掃描樣品之PANalytical X'pert pro上進行XRPD分析。將材料輕輕研磨以釋放任何團聚物且加載至具有Kapton或Mylar聚合物膜以支持樣品之多孔盤上。接著將多孔盤置放於繞射儀中且使用以傳輸模式(步長0.0130° 2θ)運作之Cu K輻射($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1:\alpha_2$ 比率

= 0.5)使用40 kV/40 mA產生器設置來分析。

熱重分析(TGA)

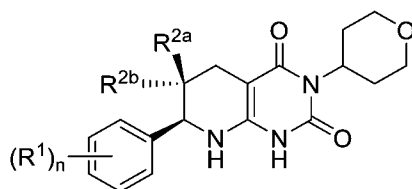
【0208】將約5 mg材料稱重至敞開之鋁鍋中且加載至同步熱重/差熱分析儀(TG/DTA)中且保持於室溫下。接著將樣品以10°C/min之速率自20°C加熱至400°C，在此期間記錄樣品重量變化以及任何差熱事件(DTA)。氮氣用作沖洗氣，流速300 cm³/min。

差示掃描量熱法(DSC)

【0209】將約5 mg材料稱重至DSC鋁鍋中且用穿孔鋁蓋非氣密式密封。接著將樣品鍋加載至Seiko DSC6200 (配備有冷卻器)中，冷卻且保持於20°C下。一旦獲得穩定熱流反應，將樣品及參考物以10°C/min之掃描速率加熱至最大330°C，且監測所產生之熱流反應。氮氣用作沖洗氣，流速50 cm³/min。以振幅 = 0.32°C及頻率 = 0.017 Hz進行調製式DSC。

【0210】本揭示案亦包括以下條款：

1. 一種具有下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

下標 n 為 1 或 2；

各 R¹ 為選自由以下組成之群的成員：氟、氯、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷氧基及 C₂-C₄ 炔基；其中至少一個 R¹ 為氟；且

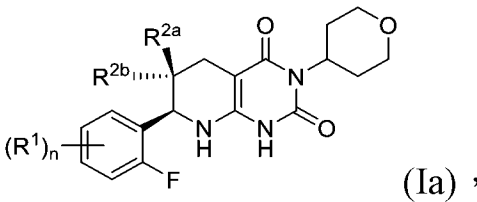
R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H；或視情況，

其中下標 n 為 1 或 2；

各 R^1 為選自由以下組成之群的成員：氟、氯、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基；其中至少一個 R^1 為氟；且

R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

2. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a} 為氟。
3. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2b} 為氟。
4. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a} 為氟，且 n 為 1。
5. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a} 為氟，且 n 為 2。
6. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2b} 為氟，且 n 為 1。
7. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2b} 為氟，且 n 為 2。
8. 如條款第 1 項至第 3 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 1。
9. 如條款第 1 項之化合物，其具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為 1；且

R^1 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基及 C_2 - C_4 炔基；且

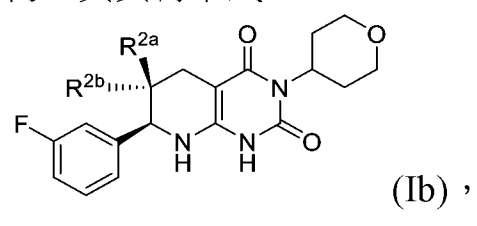
R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H；或視情況，

其中 n 為 1；且

R^1 為獨立地選自由以下組成之群的成員：氟、氯、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、視情況經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基；且

R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者為氟且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者為 H。

10. 如條款第 8 項之化合物，其具有下式：

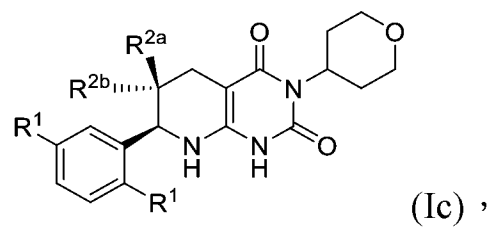


或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如條款第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 2；視情況，一個 R^1 為氟且另一者係選自由氟、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烷氧基及 C_2 - C_4 炔基組成之群；視情況，一個 R^1 為氟且另一者係選自由氟、甲基、甲氧基及乙炔基組成之群；或視情況，

其中 n 為 2；視情況，一個 R^1 為氟且另一者係選自由氟、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_4 烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基組成之群；視情況，一個 R^1 為氟且另一者係選自由氟、羥甲基、甲基、甲氧基及乙炔基組成之群。

12. 如條款第 1 項至第 3 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 2，視情況具有下式：

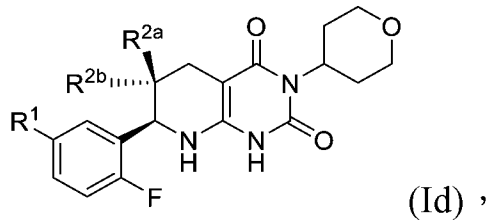


或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如條款第 12 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中一個 R^1 為氟且另一者係選自由以下組成之群：氟、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_2 - C_4 炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基(-C≡CH)；或視情況，

其中一個 R^1 為氟且另一者係選自由以下組成之群：氟、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基；視情況，氟、羥甲基、甲氧基及乙炔基($-C\equiv CH$)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基($-C\equiv CH$)。

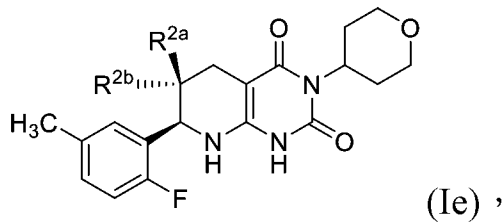
14. 如條款第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

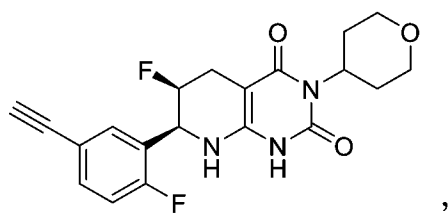
15. 如條款第 14 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氟、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_2 - C_4 炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基($-C\equiv CH$)；視情況，甲基、甲氧基及乙炔基($-C\equiv CH$)；或視情況，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氟、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經取代之 C_1 - C_4 烷氧基及視情況經取代之 C_2 - C_4 炔基；視情況，氟、甲基、甲氧基及乙炔基($-C\equiv CH$)；視情況，甲基、羥甲基、甲氧基及乙炔基($-C\equiv CH$)。

16. 如條款第 1 項之化合物，其具有下式：



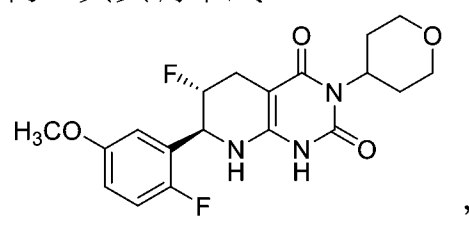
或其醫藥學上可接受之鹽。

17. 如條款第 1 項之化合物，其中該化合物為：



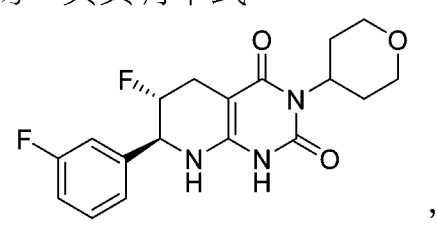
或其醫藥學上可接受之鹽。

22. 如條款第 1 項之化合物，其具有下式：



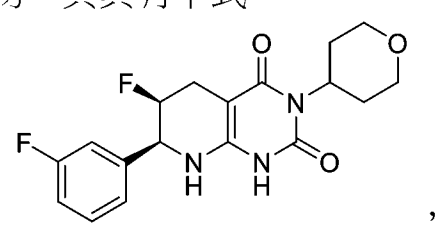
或其醫藥學上可接受之鹽。

23. 如條款第 1 項之化合物，其具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

24. 如條款第 1 項之化合物，其具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

25. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

26. 如條款第 25 項之醫藥組合物，其中該組合物在帶有苯基環之碳原子處實質上無其他異構體。

27. 如條款第 25 項或第 26 項之醫藥組合物，其中該組合物在與帶有苯基環之碳原子相鄰的帶有氟之碳原子處實質上無其他異構體。

28. 一種治療方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物。

29. 一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有 HCM 之病理生理學特徵之心臟病症)之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物。

30. 一種治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物。

31. 一種治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大)為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物。

32. 一種治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與 HCM 相關之病理生理學特徵之心臟病症)之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如 ACE 抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促

效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

33. 如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，其係用作藥劑。

34. 如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，其係用於治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有 HCM 之病理生理學特徵之心臟病症)。

35. 如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，其係用於治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群的疾病或病症。

36. 如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，其係用於治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大)為特徵之疾病或病症，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合。

37. 如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，其係用於治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與 HCM 相關之病理生理學特徵之心臟病症)，其中該化合物係與以下療法組合使用：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如 ACE 抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑

(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

38. 如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物，其係用於製造藥劑。

39. 一種如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病或心臟病症(例如具有 HCM 之病理生理學特徵之心臟病症)之藥劑。

40. 一種如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療選自由舒張期心臟衰竭(例如射出分率保留型心臟衰竭)、缺血性心臟病、心絞痛及限制性心肌病組成之群之疾病或病症的藥劑。

41. 一種如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療以左心室肥大(例如因容量或壓力過負荷所致)為特徵之疾病或病症的藥劑，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合。

42. 一種如條款第 1 項至第 24 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款第 25 項至第 27 項中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療肥大性心肌病(HCM)或心臟病症(例如具有與 HCM 相關之病理生理學特徵

之心臟病症)之藥劑，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如 ACE 抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

43. 一種(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之形式 1 多形體，其以下列至少一者為特徵：

- a. 具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之兩個或更多個峰之粉末 X 射線繞射圖；
- b. 在約 226.05°C 下、在約 302.47°C 下及在約 310.13°C 下顯示吸熱之 DSC 溫譜圖；或
- c. 實質上與圖 4 相同之 X 射線晶體結構。

44. 如條款第 43 項之多形體，其中粉末 X 射線繞射圖具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之三或更多個峰。

45. 如條款第 43 項之多形體，其中粉末 X 射線繞射圖具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示且選自 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4、21.2、22.5、23.2、25.5、26.4、28.2、29.5、31.5、32.9、34.3、35.5 及 38.8 度之四個或更多個峰。

46. 如條款第 43 項之多形體，其中粉末 X 射線繞射具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示的在 11.3、12.4 及 13.3 度中之每一者處之峰。

47. 如條款第 43 項之多形體，其中粉末 X 射線繞射具有以度數 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示的在 11.3、12.4、13.3、16.5、17.3、19.3、20.4 及 29.5 度中之每一者處之峰。
48. 如條款第 43 項之多形體，其中熔融起點為約 221.51°C 、約 299.53°C 及約 308.81°C 。
49. 如條款第 43 項之多形體，其中該多形體具有實質上與圖 1A 相同之粉末 X 射線繞射圖。
50. 如條款第 43 項至第 49 項中任一項之多形體，其中該形式 1 多形體實質上無其他形式之(6S,7S)-6-氟-7-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。
51. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如條款第 43 項至第 50 項中任一項之多形體，及醫藥學上可接受之賦形劑。
52. 如條款第 51 項之組合物，其中該形式 1 多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於 80:20。
53. 如條款第 51 項之組合物，其中該形式 1 多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於 90:10。
54. 如條款第 51 項之組合物，其中該形式 1 多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於 95:5。
55. 如條款第 51 項之組合物，其中該形式 1 多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於 97:3。
56. 如條款第 51 項之組合物，其中該形式 1 多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於 98:2。
57. 如條款第 51 項之組合物，其中該形式 1 多形體之量與其他形式之量之總和的比率等於或大於 99:1。

58. 一種治療肥大性心肌病(HCM)或具有 HCM 之病理生理學特徵之心臟病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 43 項至第 50 項中任一項之多形體，或如條款第 51 項至第 57 項中任一項之醫藥組合物。

59. 一種治療以因容量或壓力過負荷所致之左心室肥大為特徵之疾病或病症的方法，該疾病或病症係選自由慢性僧帽瓣回流、慢性主動脈狹窄及慢性全身性高血壓組成之群；與旨在校正或減輕容量或壓力過負荷之原發性原因之療法，包括瓣膜修復/置換或有效抗高血壓療法聯合，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 43 項至第 50 項中任一項之多形體，或如條款第 51 項至第 57 項中任一項之醫藥組合物。

60. 一種治療肥大性心肌病(HCM)或具有與 HCM 相關之病理生理學特徵之心臟病症的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如條款第 43 項至第 50 項中任一項之多形體，或如條款第 51 項至第 57 項中任一項之醫藥組合物，與以下療法組合：藉由下調心臟之神經激素刺激延遲心臟衰竭之進展且試圖防止心臟重塑之療法(例如 ACE 抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)、 β -阻斷劑、醛固酮受體拮抗劑或神經肽鏈內切酶抑制劑)；藉由刺激心臟收縮力改善心臟功能之療法(例如正性肌力劑，諸如 β -腎上腺素促效劑多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制劑米利酮)；及/或減少心臟前負荷(例如利尿劑，諸如呋喃苯胺酸)或後負荷(任何種類之血管舒張劑，包括但不限於鈣通道阻斷劑、磷酸二酯酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、腎素抑制劑或平滑肌凝蛋白調節劑)之療法。

【0211】 在本文中變數之任何定義中對化學基團之清單的敘述包括作為任何單一基團或所列基團之組合的彼變數之定義。

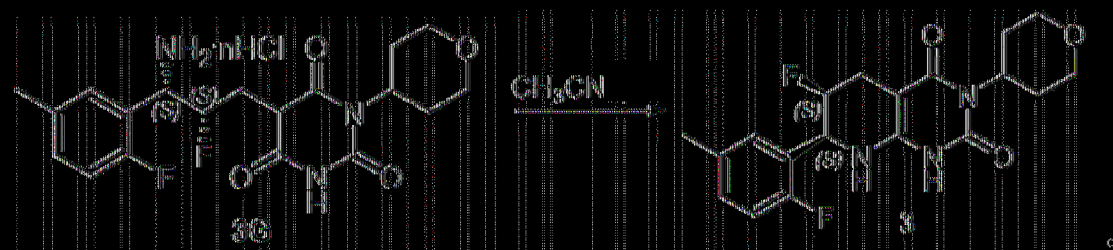
【0212】 儘管上述揭示內容已出於清楚理解之目的經由說明及實例相當詳細地描述，但熟習此項技術者將瞭解，可在隨附申請專利範圍之範疇內實施某些變化及修改。另外，本文所提供之各參考文獻以全文引用之方式併入，程度如同各參

考文獻個別地以引用之方式併入一般。在本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在矛盾之情況下，應以本申請案為準。

(發明申請專利範圍)

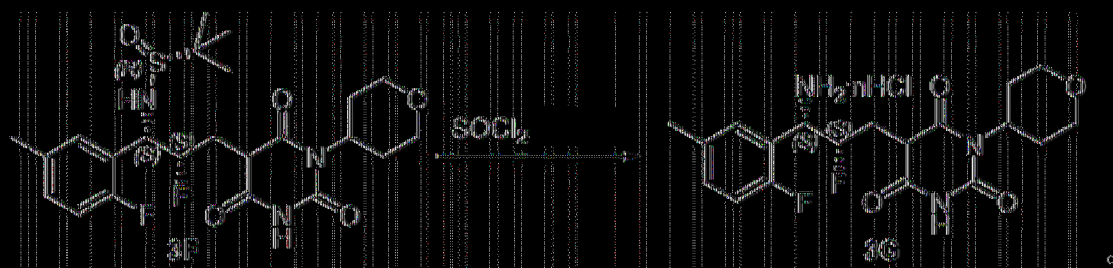
〔請求項 1〕

一種製備式 3 化合物之方法，其包含在乙醇存在下，加熱式 3G 化合物以生成該式 3 化合物：



〔請求項 2〕

如請求項 1 之方法，其另包含將式 3F 化合物與亞硫醯氯反應以生成該式 3G 化合物：



〔請求項 3〕

如請求項 2 之方法，其中式 3F 化合物與亞硫醯氯的反應係在乙醇存在下進行。

〔請求項 4〕

如請求項 2 之方法，其另包含將式 3E 化合物與氰基硼氫化鈉反應以生成該式 3F 化合物：

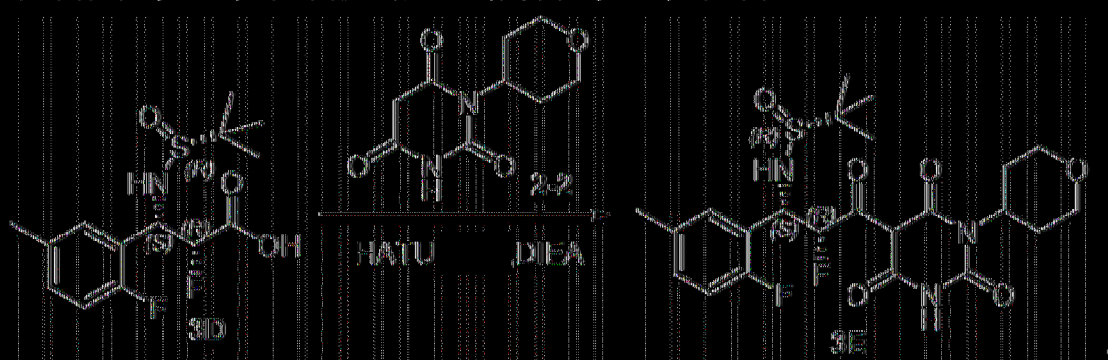


〔請求項5〕

如請求項4之方法，其中式3B化合物與氨基硼氮化鈉的反應係在乙酸存在下進行。

〔請求項6〕

如請求項4之方法，其另包含在1-[雙(2-甲基氨基)吡啶基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎧-3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)和二異丙基乙胺(DIEA)存在下，將式3D化合物與式2.2化合物反應以生成該式3E化合物：

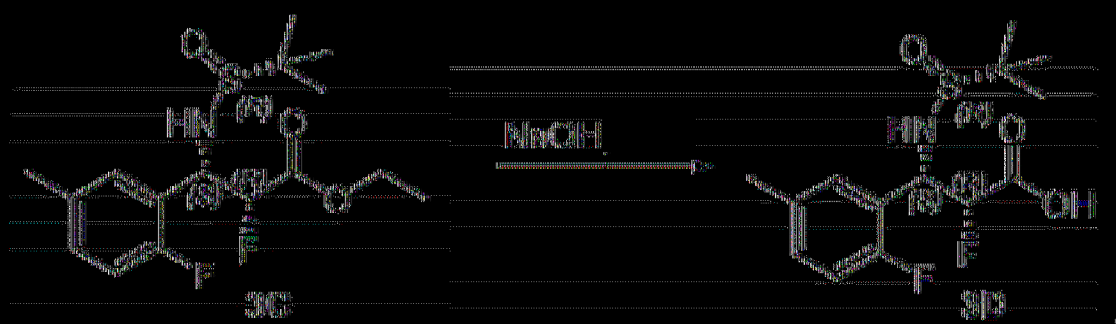


〔請求項7〕

如請求項6之方法，其中式3D化合物與該式2.2化合物的反應係在二甲基甲醯胺(DMF)存在下進行。

〔請求項8〕

如請求項6之方法，其另包含將式3C化合物與氫氧化鈉反應以生成該式3D化合物：

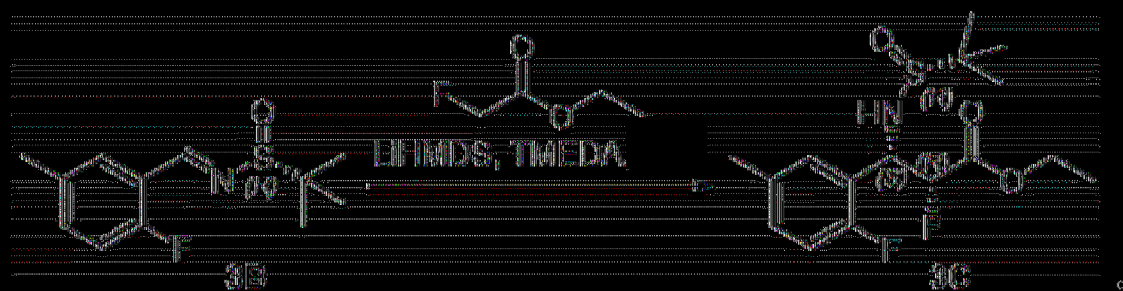


〔請求項9〕

如請求項 8 之方法，其中式 3C 化合物與氫氰化鈉的反應係在四氫呋喃(THF)存在下進行。

[(請求項 10)]

如請求項 8 之方法，其另包含在四甲基乙二胺(TMEDA)和六甲基二矽氮鋰(LiHMDS)存在下，將式 3B 化合物與 2-氟乙酸乙酯反應以生成該式 3C 化合物：

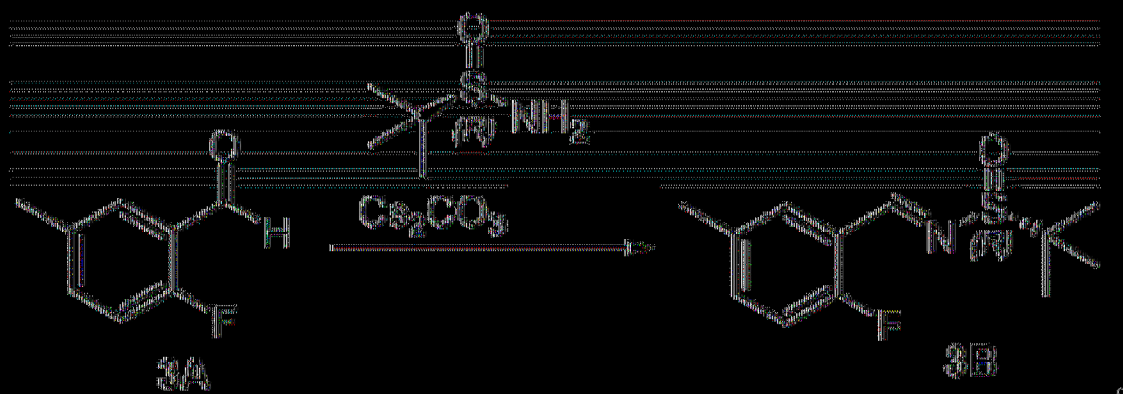


[(請求項 11)]

如請求項 10 之方法，其中式 3B 化合物與 2-氟乙酸乙酯的反應係在 THF 存在下進行。

[(請求項 12)]

如請求項 10 之方法，其另包含在碳酸銨存在下將式 3A 化合物與(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺反應以生成該式 3B 化合物：

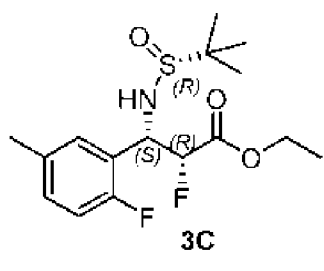
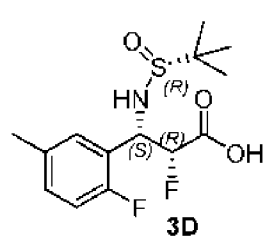
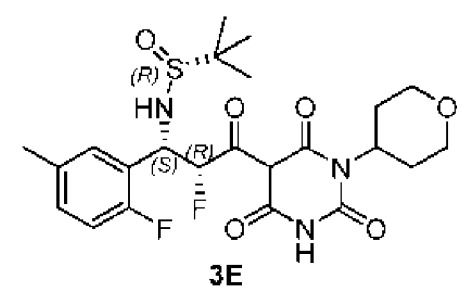
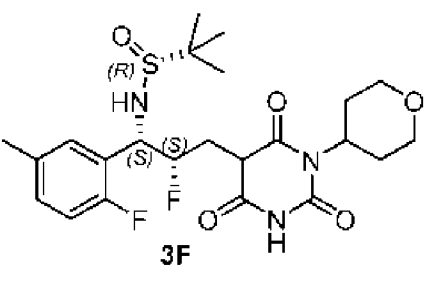
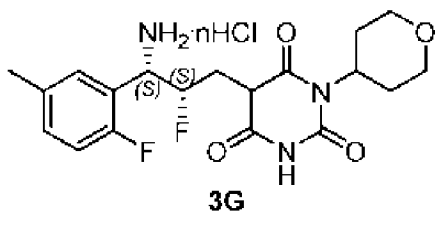


[(請求項 13)]

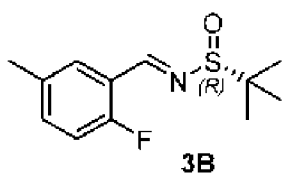
如請求項 12 之方法，其中式 3A 化合物與(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的反應係在二氯甲烷(DCM)存在下進行。

【請求項 14】

一種化合物，其係選自由以下所組成之群組：

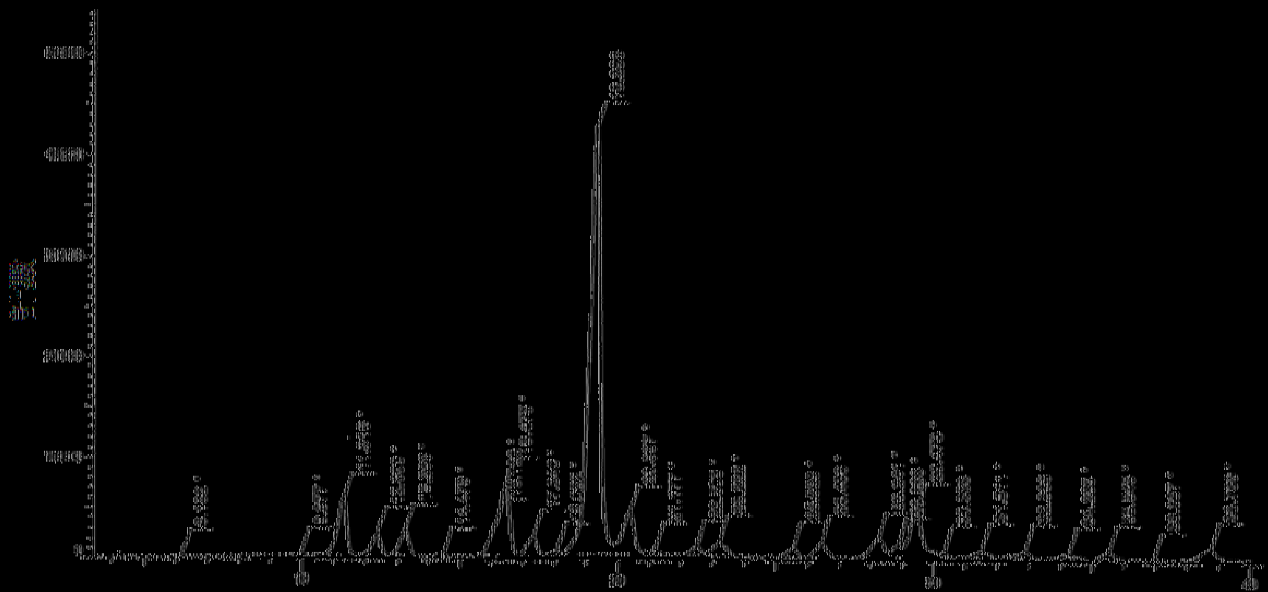


及



。

|(發明圖式)|

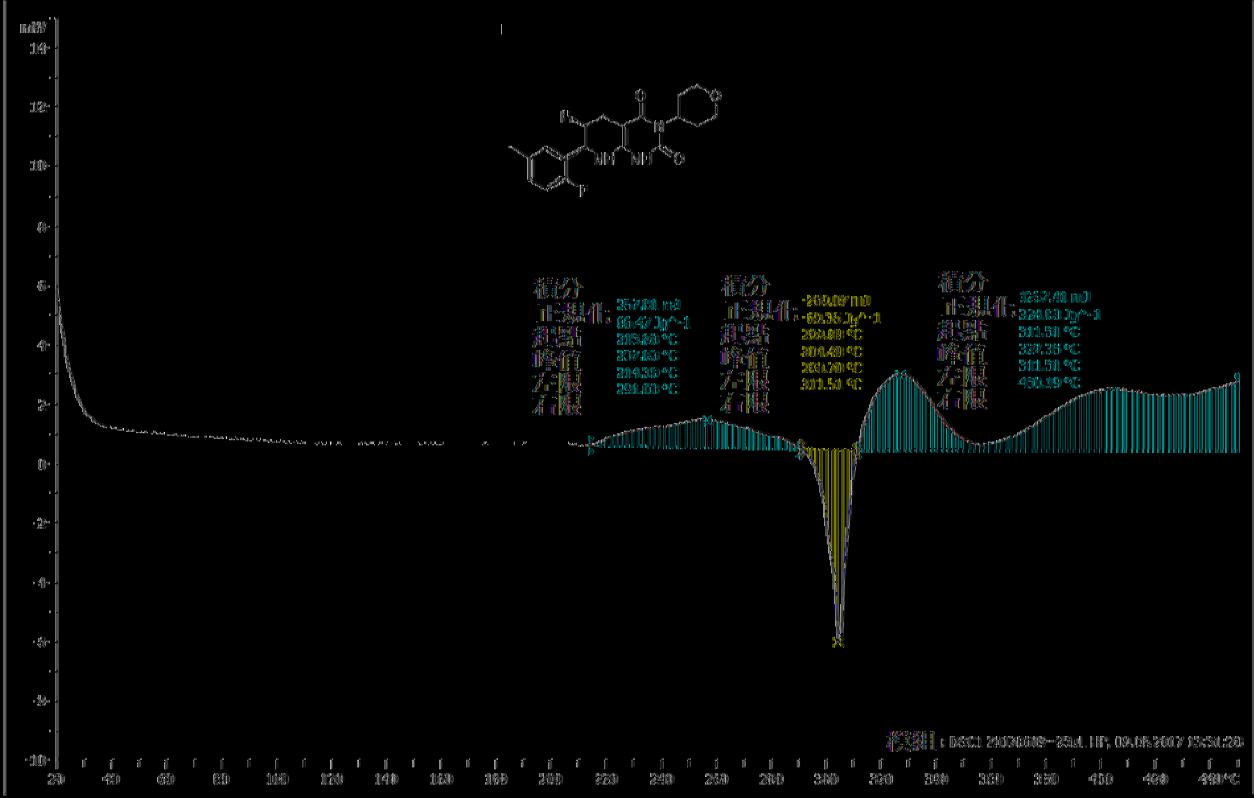


2A (組合2A/B) WVC 1.54060

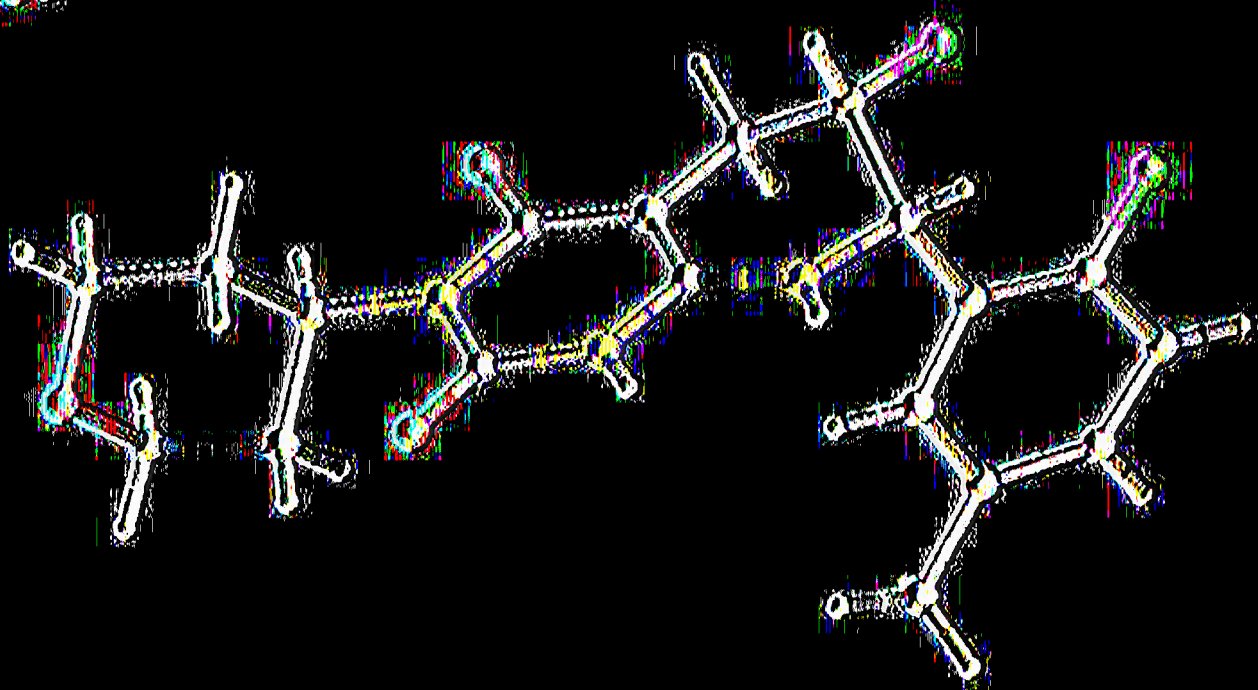
(圖 1A)

示発度	鑑発度	相関発度	h ₁	四配
1000	1000	0.2%	N.A.	否
1001	1000	0.3%	N.A.	否
1010	1000	12.0%	N.A.	否
1000	1000	6.0%	N.A.	否
1000	1000	5.0%	N.A.	否
1000	1000	0.4%	N.A.	否
1000	1000	0.0%	N.A.	否
1000	1000	10.0%	N.A.	否
1000	1000	4.1%	N.A.	否
1000	1000	0.1%	N.A.	否
1000	1000	100.0%	N.A.	否
1000	1000	0.0%	N.A.	否
1000	1000	0.0%	N.A.	否
1000	1000	1.0%	N.A.	否
1000	1000	0.0%	N.A.	否
1000	1000	1.0%	N.A.	否
1000	1000	1.0%	N.A.	否
1000	1000	3.0%	N.A.	否
1000	1000	4.1%	N.A.	否
1000	1000	2.0%	N.A.	否
1000	1000	11.0%	N.A.	否
1000	1000	0.9%	N.A.	否
1000	1000	1.4%	N.A.	否
1000	1000	1.0%	N.A.	否
1000	1000	1.1%	N.A.	否
1000	1000	1.0%	N.A.	否
1000	1000	0.2%	N.A.	否
1000	1000	2.0%	N.A.	否

(図 1C)



($\frac{1}{2}$)



(圖 4)