

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 923**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2019** **PCT/US2019/058297**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020** **WO20092208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2019** **E 19817827 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 3873904**

54 Título: **Compuestos de pirimidinodiona bicíclica sustituidos con tetrahidropirano (THP)**

30 Prioridad:

29.10.2018 US 201862752278 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.11.2024

73 Titular/es:

MYOKARDIA, INC. (100.0%)
1000 Sierra Point Parkway
Brisbane CA 94005, US

72 Inventor/es:

GRILLO, MARK;
KANE, BRIAN;
OSLOB, JOHAN;
ZHONG, MIN y
THOMPSON, FABIENNE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 986 923 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidinodiona bicíclica sustituidos con tetrahidropirano (THP)

5 REFERENCIAS CRUZADAS A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad en virtud de 35 U.S.C. § 119(e) a Solicitud Provisional de EE. UU., U.S.S.N. 62/752278, depositada el 29 de octubre de 2018, titulada "Compuestos de Pirimidinodiona Bicíclica Sustituidos con Tetrahidropirano (THP)".

10 FONDO DE LA INVENCION

[0002] La cardiomiopatía hipertrófica (HCM) genética (hereditaria) comprende un grupo de enfermedades miocárdicas altamente penetrantes, monogénicas, y autosómicas dominantes. La HCM está causada por una o varias de las más de 1.000 mutaciones puntuales conocidas en cualquiera de los genes de proteínas estructurales que contribuyen a la unidad funcional del miocardio, el sarcómero. Aproximadamente 1 de cada 500 individuos de la población general presenta hipertrofia ventricular izquierda inexplicable por otras causas conocidas (p. ej., hipertensión o valvulopatía), y en muchos de ellos puede demostrarse la presencia de HCM, una vez excluidas otras causas hereditarias (p. ej., enfermedades por almacenamiento lisosómico), metabólicas, o infiltrativas.

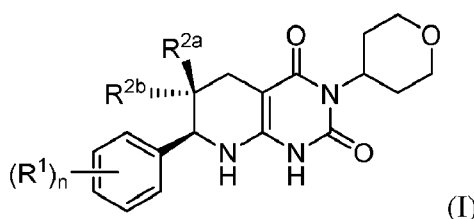
[0003] Las mutaciones del gen del sarcómero que causan la HCM son altamente penetrantes, pero existe una amplia variabilidad en la gravedad clínica y el curso clínico. Algunos genotipos se asocian a una evolución más maligna, pero existe una variabilidad considerable entre las familias portadoras de la misma mutación y incluso dentro de una misma familia. También se han observado diferencias en función del sexo, ya que los pacientes varones suelen estar más afectados que las mujeres. Aunque muchos pacientes con HCM presentan síntomas mínimos o inexistentes durante largos periodos de tiempo, la HCM es una enfermedad progresiva con una importante carga acumulativa de morbilidad. Predominan los síntomas de intolerancia al esfuerzo, que pueden exacerbarse con el ejercicio y otras maniobras que aumentan la frecuencia cardíaca y/o disminuyen la precarga. Como ocurre con muchos otros trastornos, los síntomas tienden a empeorar con la edad. Con mucho, la carga clínica más prevalente para los pacientes con HCM es la disnea de esfuerzo, que limita sus actividades de la vida diaria y puede ser debilitante.

[0004] Los pacientes con HCM suelen ser sintomáticos en ausencia de anomalías hemodinámicas documentadas como la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (con o sin regurgitación mitral). Los síntomas de disnea de esfuerzo de los pacientes pueden empeorar rápidamente con la aparición de fibrilación auricular, una complicación frecuente de la HCM que puede precipitar un edema pulmonar agudo y aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica arterial sistémica, incluido el ictus. Otros acontecimientos adversos asociados a la HCM son la intolerancia a la hipovolemia o hipervolemia, y el síncope. La enfermedad coronaria concomitante puede conferir un mayor riesgo de síndromes coronarios agudos que en los pacientes sin HCM. La muerte súbita cardíaca (SCD) en pacientes con HCM es infrecuente y difícil de predecir, pero es una de las principales causas de muerte no traumática en adultos jóvenes. En los supervivientes de SCD, la colocación de un ICD es una práctica habitual, y en otros pacientes con HCM el perfil de riesgo, aunque impreciso, se utiliza para identificar a aquellos en los que se considera prudente la colocación de un ICD como prevención primaria.

[0005] La terapia médica para la HCM se limita al tratamiento de los síntomas y no aborda la causa fundamental y subyacente de la enfermedad: las alteraciones en la función normal de los sarcómeros. Los tratamientos disponibles en la actualidad son más o menos eficaces para aliviar los síntomas, pero su eficacia suele disminuir a medida que aumenta la duración de la enfermedad. Así pues, los pacientes se tratan empíricamente con betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, y/o disopiramida. Ninguno de estos agentes tiene indicaciones etiquetadas para el tratamiento de la HCM, y básicamente no se dispone de pruebas de ensayos clínicos rigurosos que orienten su uso. Esta desafortunada situación se ve agravada por el hecho de que no se han identificado nuevas terapias médicas para la HCM desde hace muchos años. Para los pacientes con obstrucción hemodinámicamente significativa del tracto de salida (gradiente en reposo >30 mmHg), en pacientes adecuadamente seleccionados suele ser necesaria la miectomía quirúrgica o la ablación septal con alcohol para aliviar la obstrucción hemodinámica. La presente divulgación proporciona nuevos agentes y métodos terapéuticos que remedian la necesidad largamente sentida de mejorar el tratamiento de la HCM y los trastornos y/o enfermedades cardíacas relacionados. El documento US2016176868 divulga derivados fusionados de pirimidina-diona para el tratamiento de la HCM y trastornos cardíacos relacionados.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

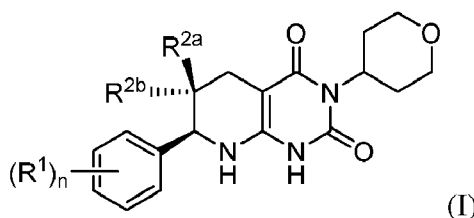
[0006] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el subíndice n es 1 ó 2;

cada R¹ es un miembro seleccionado del grupo formado por fluoro, cloro, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ haloalcoxi y C₂-C₄ alquinilo; en el que al menos un R' es fluoro; y uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

[0007] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el subíndice n es 1 ó 2;

cada R' es un miembro seleccionado del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido y alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; en el que al menos un R' es fluoro; y uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

[0008] En otro aspecto, se proporciona el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ("polimorfo de Forma 1"). En otro aspecto, el polimorfo de Forma 1 se caracteriza por al menos uno de:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° y seleccionados entre 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, y 38,8 grados;
- b. un termograma DSC que muestre extremos a aproximadamente 226,05 °C, a aproximadamente 302,47 °C, y a aproximadamente 310,13 °C; o
- c. una estructura cristalina de rayos X sustancialmente igual a la de la Figura 4.

[0009] En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0010] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En ciertos aspectos, la disfunción diastólica es una característica de y/o asociada a la enfermedad o trastorno cardíaco. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno cardíaco puede ser una cardiomiopatía (p. ej., cardiomiopatía hipertrófica), insuficiencia cardíaca (p. ej., insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección media), valvulopatía (p. ej., estenosis aórtica valvular), cardiopatía congénita (p. ej., tetralogía de Fallot), hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho (p. ej., angina de pecho refractaria) o enfermedad de Chagas.

[0011] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, o un polimorfo como se describe en el presente documento, en el que la enfermedad o trastorno cardíaco se selecciona del grupo que consiste en disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, nHCM, oHCM, insuficiencia cardíaca, HFpEF, HFmREF, valvulopatía, estenosis aórtica, hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía restrictiva, cardiomiopatía inflamatoria, endocarditis de Loeffler, fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía infiltrativa,

hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, cardiopatía congénita, tetralogía de Fallot, hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho, angina de pecho refractaria, y enfermedad de Chagas. En ciertos aspectos, la enfermedad o trastorno cardíaco se selecciona del grupo que consiste en nHCM, oHCM, HFpEF, HFmREF, estenosis aórtica, endocarditis de Loeffler, fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía infiltrativa, hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tetralogía de Fallot, angina de pecho, angina de pecho refractaria, y enfermedad de Chagas.

[0012] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composición farmacéutica como se describe en el presente documento, o polimorfo como se describe en el presente documento, en el que el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica se administra como monoterapia.

[0013] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, o un polimorfo como se describe en el presente documento, en el que el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el polimorfo, o la composición farmacéutica se administra como una terapia de combinación, en la que se administra un agente terapéutico adicional. En ciertos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un agente bloqueante beta adrenérgico (betabloqueante), un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (p. ej., un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista de los receptores de angiotensina, como un bloqueante de los receptores de angiotensina II), un inhibidor de la nepriliasina de los receptores de angiotensina (ARNI) (p. ej., sacubitril/valsartán), un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA) (p. ej., un inhibidor de la aldosterona, como un diurético ahorrador de potasio, como eplerenona, espironolactona, o canrenona), un fármaco reductor del colesterol (p. ej., una estatina), un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPI), un agente inotrópico positivo (p. ej., digoxina, pimobendano, un agonista de los receptores beta adrenérgicos como la dobutamina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-3 como la milrinona, o un agente sensibilizador del calcio como el levosimendán), potasio, magnesio, un inhibidor de la propeptidasa convertasa subtilisina tipo kexina 9 (PCSK9), un vasodilatador (p. ej., un antagonista de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la renina, o un modulador de la miosina del músculo liso), un diurético (p. ej., furosemida), un medicamento para las arritmias, un anticoagulante (p. ej., warfarina), un agente antitrombótico, un agente antiagregante plaquetario, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (p. ej., empagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina) o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el terapéutico adicional es un bloqueante de los receptores de angiotensina II (ARB) que se selecciona del grupo que consiste en A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS-222, BIBS-39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, candesartán, candesartán 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, elisartán, EMD-66397, EMD-73495, eprosartán, 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, irbesartán, isoteolina, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, losartán, 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, olmesartán, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, acetato de saralasina, S-8307, S-8308, SC-52458, saprisartán, saralasina, sarmesina, SL-91.0102, tasosartán, telmisartán, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, valsartán, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, y zolasartán. En algunos aspectos, el terapéutico adicional es un ARNI que se selecciona del grupo formado por sacubitril, valsartán, o una combinación de sacubitril y valsartán (sacubitril/valsartán). En algunos aspectos, el terapéutico adicional es un SGLT2 que se selecciona del grupo que consiste en empagliflozina, dapagliflozina, y sotagliflozina. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional mejora las condiciones cardiovasculares del sujeto. En ciertos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un betabloqueante, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un ARNI, un inhibidor del RAAS, un medicamento para las arritmias, y un inhibidor de SGLT2.

[0014] En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disfunción diastólica está presente o es una característica importante, incluyendo, pero no limitado a, cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica de HCM, o un síntoma de la misma. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en HCM obstructiva, HCM no obstructiva, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) (incluyendo, pero sin limitarse a, HFpEF diabética) y hipertensión. La enfermedad puede ser aguda, crónica y/o estable. En otro aspecto, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en HCM de clase I, nHCM de clase II, nHCM de clase III, oHCM de clase II y oHCM de clase III.

[0015] En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga de volumen o presión es una característica de la enfermedad, dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; en conjunción con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluyendo reparación/reemplazo valvular o terapia antihipertensiva eficaz, comprendiendo administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para prevenir o tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM) o un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica asociada con la HCM, o síntomas de la misma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca al regular a la baja la estimulación neurohormonal del corazón e intentar prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). La HCM puede ser obstructiva (oHCM) o no obstructiva (nHCM).

[0018] En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0019] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica de HCM, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del polimorfo de la Forma 1, o una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma 1. El polimorfo de la Forma 1 se administra a un sujeto que lo necesita.

[0020] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga de volumen o presión, dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; en conjunción con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluyendo reparación/reemplazo valvular o terapia antihipertensiva eficaz, comprendiendo administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del polimorfo de la Forma 1, o una composición farmacéutica que comprenda el polimorfo de la Forma 1.

[0021] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con la HCM, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz del polimorfo de la Forma 1, o una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma 1, combinada con terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca al regular a la baja la estimulación neurohormonal del corazón y tratar de prevenir la remodelación cardíaca (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los bloqueantes de los canales de calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). La divulgación pretende incluir todos los análogos marcados isotópicamente de los compuestos de fórmula (I). Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el $^2\text{H(D)}$ y $^3\text{H(T)}$ y los isótopos del carbono incluyen el ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse según métodos comúnmente conocidos en la técnica. Tales compuestos tienen diversos usos como, pero no limitados a, estándares y reactivos en la determinación de actividades biológicas/farmacológicas. En el caso de los compuestos estables marcados isotópicamente de fórmula (I), también pueden modular favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas, o farmacocinéticas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0022]

Las FIGs. 1A a 1C muestran datos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el polimorfo de Forma 1 del compuesto del Ejemplo 1-3 (también denominado compuesto 3).

La FIG. 2 muestra el gráfico de calorimetría dinámica de barrido (DSC) para el polimorfo de la Forma 1 del compuesto del Ejemplo 1-3 (también denominado compuesto 3).

La FIG. 3 muestra el análisis termo gravimétrico (TGA) para el polimorfo de la Forma 1 del compuesto

del Ejemplo 1-3 (también denominado compuesto 3).

La FIG. 4 muestra la estructura cristalina del polimorfo de Forma 1 del compuesto del Ejemplo 1-3 (también denominado compuesto 3) obtenida por difracción de rayos X de cristal único.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0023] Se ha descubierto que una serie de compuestos de pirimidinodiona bicíclica sustituidos con tetrahidropirano (THP) reducen el exceso de contractilidad en estados hipercontráctiles y/o promueven la relajación cardíaca en corazones con disfunción diastólica. Sin entrar en teorías, se cree que estos compuestos estabilizan la conformación de la miosina cardíaca beta tras la hidrólisis del ATP, pero antes de unirse fuertemente al filamento de actina y liberar el fosfato, reduciendo así la proporción de moléculas de miosina disponibles para participar en la parte de la "carrera de fuerza" del ciclo de contracción muscular. Como tales, los compuestos pueden mejorar la elasticidad cardíaca, reducir la obstrucción dinámica y/o estática del flujo de salida del ventrículo izquierdo, mejorar la relajación diastólica del ventrículo izquierdo, reducir las presiones diastólicas (de llenado) del ventrículo izquierdo, reducir la regurgitación mitral funcional, y/o reducir las presiones de acúfamiento capilar pulmonar y auricular izquierdo en pacientes con HCM, ayudando a superar la disnea de esfuerzo debilitante y/o los síntomas relacionados con la obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (presíncope o síncope) que a menudo acompañan a la enfermedad. Los compuestos preferidos de la divulgación se han diseñado de forma óptima para que tengan una semivida relativamente corta en humanos. Por ejemplo, se prevé que ciertos compuestos de la divulgación tengan una semivida de menos de 7 días (p. ej., menos de 5 días, menos de 4 días) en humanos. Los compuestos descritos en el presente documento se han diseñado para reducir la aparición de metabolitos reactivos en las pruebas, reducir la dependencia de enzimas CYP polimórficos (como CYP 2C19) y/o eliminar o reducir el riesgo de inducción de CYP (como la inducción de CYP3A4). Algunas otras ventajas de los compuestos de la divulgación se relacionan con la selectividad de la inhibición de la miosina cardíaca en comparación con la miosina esquelética y/o el curso temporal deseable de la intensidad del efecto en respuesta a la administración de una dosis del fármaco. Además, los compuestos de la divulgación tienen una solubilidad beneficiosa, por ejemplo a pH 7,4 una solubilidad micromolar superior a 50, tal como superior a 70. En algunos casos, los compuestos de la divulgación tienen una solubilidad micromolar superior a 80, como por ejemplo superior a 90. Los compuestos también pueden utilizarse para tratar otros trastornos cardíacos.

[0024] El término "aproximadamente", tal como se utiliza aquí, se emplea para describir un rango (p. ej., de temperaturas, de masa, de peso) y se le da su significado ordinario en la técnica, refiriéndose típicamente al error asociado con un instrumento para recoger una medida o lectura. En general, el término "aproximadamente" cuando se refiere a la temperatura proporciona una desviación de ± 0.2 °C.

[0025] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical alifático recto o ramificado, saturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado. El alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₂₋₃, C₂₋₄ y C₃₋₄. Por ejemplo, C₁₋₄ alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo. En algunos casos, los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos. En algunos casos, los grupos alquilo no están sustituidos. En algunos aspectos, los grupos alquilo están sustituidos. Los sustituyentes del grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, que dan lugar a la formación de una fracción estable. En ciertos aspectos, el sustituyente puede ser uno o más grupos hidroxilo. En algunos casos, el grupo alquilo también puede denominarse grupo hidroxialquilo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como el indicado anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno de la porción hidrocarbonada se sustituye por un grupo hidroxilo (-OH). Por consiguiente, "hidroxialquilo" se refiere, por ejemplo, a hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2-hidroxipropilo.

[0026] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces triples en el radical alifático recto o ramificado. El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butinilo) o terminales (como en el 1-butinilo). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0027] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 4 átomos de anillo, o el número de átomos indicado. Los anillos cicloalquílicos monocíclicos saturados incluyen, por ejemplo, el ciclopropilo o el ciclobutilo. Los grupos cicloalquilo también pueden ser parcialmente insaturados, teniendo uno o más dobles enlaces en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que son parcialmente insaturados incluyen el ciclobuteno. Salvo que se indique lo contrario, los grupos cicloalquilo no están sustituidos.

[0028] Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: es decir, alquilo-O-. En cuanto a las porciones alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, como C₁₋₂ o C₁₋₄. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc. Los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos (sin sustituir o sustituidos).

[0029] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "halo" y "halógeno" se refieren al flúor, cloro, bromo y yodo.

[0030] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" se refieren a los grupos alquilo y alcoxi tal como se han proporcionado anteriormente, en los que al menos un átomo de hidrógeno de la porción de hidrocarburo se sustituye por un átomo de halógeno. Además, los términos también pueden referirse a una forma perhalogenada de alquilo y alcoxi. Por consiguiente, "haloalquilo" se refiere, por ejemplo, a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y clorometilo. Del mismo modo, "haloalcoxi" se refiere, por ejemplo, a difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y clorometoxi.

[0031] Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" engloba los alquilos 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, y C₅₋₆.

[0032] Se apreciará que los grupos y/o compuestos anteriores, tal como se describen en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos con cualquier número de sustituyentes o moléculas funcionales. Es decir, cualquiera de los grupos anteriores puede estar opcionalmente sustituido. Tal como se utiliza aquí, el término "opcionalmente sustituido" incluye variantes no sustituidas y/o variantes sustituidas (*es decir*, "opcionalmente sustituido" puede utilizarse indistintamente con "sustituido o no sustituido"). Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos, entendiéndose "permitidos" en el contexto de las reglas químicas de valencia conocidas por los expertos en la técnica. En general, el término "sustituido", precedido o no del término "opcionalmente", y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta divulgación, se refieren a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Cuando más de una posición de una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Se entenderá que "sustituido" incluye también que la sustitución dé lugar a un compuesto estable, p. ej., que no sufra espontáneamente una transformación como por reordenación, ciclización, eliminación, etc. En algunos casos, "sustituido" puede referirse en general a la sustitución de un hidrógeno por un sustituyente como se describe en el presente documento. Sin embargo, "sustituido", tal y como se utiliza en el presente documento, no incluye la sustitución y/o alteración de un grupo funcional clave por el que se identifica una molécula, p. ej., de forma que el grupo funcional "sustituido" se convierta, mediante sustitución, en un grupo funcional diferente. p. ej., un "grupo fenilo sustituido" debe seguir comprendiendo la fracción fenilo y no puede modificarse por sustitución, en esta definición, para convertirse, p. ej., en un anillo de piridina. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. A efectos de la presente divulgación, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente admisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Además, la presente divulgación no pretende estar limitada en modo alguno por los sustituyentes admisibles de los compuestos orgánicos. El término "estable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere preferentemente a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser detectados y, preferentemente, durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines que se detallan en el presente documento.

[0033] Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, moléculas aromáticas o heteroaromáticas, -CF₃, -CN, arilo, ariloxi, perhaloalcoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroaralcoxi, azido, amino, haluro, alquiltio, nitrilo, aciloalquilo, ésteres carboxílicos, -carboxamido, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, alquilsulfonilo, -carboxamidoalquilarilo, -carboxamidoarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi-, aminocarboxamidoalquilo-, ciano, alcoxiarilo, perhaloalquilo, arilalquiloalquilo, y similares.

[0034] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Una sustancia farmacéuticamente aceptable puede ser compatible con un compuesto de fórmula (I), así como con cualquier otro ingrediente con el que se formule el compuesto.

[0035] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal" se refiere a una sal ácida o básica de un compuesto de fórmula (I). Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse, p. ej., de ácidos minerales (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), ácidos orgánicos (p. ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico, y similares), y iones de amonio cuaternario. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas.

[0036] Ciertos aspectos de los presentes compuestos pueden contener uno o más grupos funcionales básicos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. En tales

casos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos relativamente no tóxicos de compuestos de la presente divulgación. Estas sales pueden prepararse in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la divulgación en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Ejemplos no limitantes de sales incluyen el hidrobromuro, hidrocloreto, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y sales de laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19)

[0037] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, aquí descritas, incluyen las sales no tóxicas o sales de amonio cuaternario de los compuestos, p. ej., de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico, el sulfámico, el fosfórico, el nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como el acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

[0038] En algunos casos, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. En tales casos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de compuestos de la presente divulgación. Estas sales también pueden prepararse in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida libre con una base adecuada, como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de sales alcalinas o alcalinotérreas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Ejemplos no limitantes de aminas orgánicas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

[0039] Puede encontrarse información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 y Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 119.

[0040] La forma neutra de un compuesto puede regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma madre del compuesto puede diferir de las distintas formas salinas en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares.

[0041] Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros quirales) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros y isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) se incluyen en el ámbito de la presente divulgación. Cuando se muestra una representación estereoquímica, se entiende que se refiere al compuesto en el que uno de los isómeros está presente y sustancialmente libre de otros isómeros. Sustancialmente libre de "otros isómeros" indica que debe estar presente al menos alrededor del 80% del isómero divulgado, basándose en una cantidad molar de todas las formas isoméricas del isómero divulgado presentes, más preferiblemente al menos alrededor del 90%, tal como alrededor del 95% o más. El isómero representado puede estar presente en una cantidad de al menos alrededor del 99%. Por ejemplo, cuando un isómero divulgado se proporciona en una composición farmacéutica, la composición puede comprender al menos alrededor del 99% de dicho isómero divulgado en la composición farmacéutica, basándose en una cantidad molar total de todas las formas isoméricas del compuesto divulgado presentes en la composición farmacéutica (incluyendo la forma isomérica divulgada y todas las demás formas isoméricas).

[0042] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a un producto que comprende una mezcla del compuesto de fórmula (I) y uno o más componentes químicos. La composición farmacéutica puede comprender un excipiente, tal como se define en el presente documento, y/u otros ingredientes opcionales en cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0043] Tal como se utiliza aquí, el término "excipiente" se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto. Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente divulgación incluyen, entre otros, aglutinantes, cargas, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromas y colorantes. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes pueden ser útiles en la presente divulgación.

[0044] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una patología, lesión, afección, o síntoma relacionado con una enfermedad o trastorno (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM), incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo como la disminución; remisión; disminución de los síntomas; hacer que la patología, lesión, afección, o síntoma sea más tolerable para el paciente; o disminuir la frecuencia o duración de la patología, lesión,

afección, o síntoma. El tratamiento o la mejora pueden basarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo, incluido, *p. ej.*, el resultado de un examen físico.

[0045] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "prevenir", "evitar", o "prevención" se refieren a un tratamiento profiláctico de un sujeto que no tiene ni tuvo una patología, lesión, afección, o síntoma relacionado con una enfermedad o trastorno (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica de HCM) pero está en riesgo de desarrollar la patología, lesión, afección, o síntoma o que tuvo una patología, lesión, afección, o síntoma, no está con la patología, lesión, afección, o síntoma, pero está en riesgo de regresión de la patología, lesión, afección, o síntoma. En ciertos aspectos, el sujeto tiene un mayor riesgo de desarrollar la patología, lesión, afección, o síntoma o un mayor riesgo de regresión de la patología, lesión, afección, o síntoma que un miembro sano común de una población. En algunos aspectos, prevenir se refiere a la prevención de la aparición de la patología, lesión, afección, o síntoma.

[0046] Una "cantidad eficaz" o una "cantidad farmacéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para lograr un propósito declarado (*p. ej.*, lograr el efecto para el que se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección, reducir la replicación viral en una célula). Un ejemplo de "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, o a la reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente eficaz". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa disminución de la gravedad o frecuencia del síntoma o síntomas, o eliminación del síntoma o síntomas.

[0047] Un "sujeto" al que se contempla la administración se refiere a un humano (es decir, hombre o mujer de cualquier grupo de edad, *p. ej.*, sujeto pediátrico (*p. ej.*, lactante, niño o adolescente) o sujeto adulto (*p. ej.*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) o animal no humano. Por "paciente" se entiende un sujeto humano que necesita tratamiento para una enfermedad.

[0048] La cardiomiopatía hipertrófica (HCM) se identifica clínicamente como una hipertrofia inexplicable del ventrículo izquierdo (LV) en ausencia de causas conocidas como sobrecarga de presión, enfermedades sistémicas, o procesos infiltrativos. Una característica fenotípica de la HCM es la hipercontractilidad miocárdica acompañada de una reducción de la distensibilidad del LV, que se refleja clínicamente en una reducción del tamaño de la cámara ventricular, una fracción de eyección a menudo supranormal, un aumento del grosor de la pared, y disfunción diastólica. Algunos de los síntomas y signos que presentan los pacientes con HCM son, entre otros, dificultad para respirar (especialmente durante el ejercicio), dolor torácico (especialmente durante el ejercicio), desmayos (especialmente durante o justo después del ejercicio), sensación de latidos rápidos, agitados o fuertes, y soplo cardíaco.

[0049] La HCM obstructiva (oHCM), también conocida como cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (HOcm), se refiere a la HCM en presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOT).

[0050] La HCM no obstructiva (nHCM) se refiere a la HCM sin obstrucción del tracto de salida en reposo o a la provocación.

[0051] La insuficiencia cardíaca se refiere a un síndrome clínico en el que el corazón de un paciente es incapaz de proporcionar un suministro adecuado de sangre al cuerpo. En algunas personas con insuficiencia cardíaca, el corazón tiene dificultades para bombear suficiente sangre para mantener otros órganos del cuerpo. En otros casos, puede producirse un endurecimiento y rigidez del propio músculo cardíaco, que bloquea o reduce el flujo sanguíneo al corazón. La insuficiencia cardíaca puede afectar al lado derecho o izquierdo del corazón, o a ambos al mismo tiempo. Puede ser una afección aguda (de corta duración) o crónica (continua). Los síntomas de la insuficiencia cardíaca incluyen, entre otros, fatiga excesiva, aumento repentino de peso, pérdida de apetito, tos persistente, pulso irregular, palpitaciones, hinchazón abdominal, dificultad para respirar, hinchazón de piernas y tobillos, venas del cuello protuberantes y edema.

[0052] La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), también llamada insuficiencia cardíaca diastólica o insuficiencia diastólica se refiere a la insuficiencia cardíaca cuando la fracción de eyección del corazón es normal (*p. ej.*, igual o superior al 50 por ciento). A menudo, el músculo cardíaco se contrae con normalidad, pero los ventrículos no se relajan como deberían durante el llenado ventricular, lo que provoca una reducción del volumen sistólico.

[0053] Insuficiencia Cardíaca Diastólica Estable se refiere a pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica que no están teniendo un empeoramiento agudo de los síntomas. Estos pacientes tienen alterada la función diastólica, en los que los síntomas pueden controlarse o estabilizarse con las terapias disponibles.

[0054] La disfunción diastólica se refiere a una función diastólica anormal. La función diastólica anormal incluye la alteración de la relajación, el llenado, la distensibilidad diastólica, o la rigidez del ventrículo izquierdo. Estos rasgos pueden medirse mediante ecocardiografía. Otros factores determinantes para el diagnóstico de disfunción diastólica mediante ecocardiografía se describen en J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016). La rigidez del ventrículo izquierdo puede medirse mediante resonancia magnética cardíaca. La resonancia magnética cardíaca se utiliza para determinar la tasa de llenado máximo, el tiempo hasta el llenado máximo, y la tasa de deformación diastólica máxima. Los sujetos con disfunción diastólica también pueden presentar niveles elevados de biomarcadores en la sangre. Por ejemplo, el péptido natriurético cerebral (BNP) o el N-terminal-pro-péptido natriurético cerebral (NT-pro BNP) están presentes en niveles elevados en la sangre de individuos con disfunción diastólica.

[0055] La disfunción diastólica está presente o es una característica importante de una serie de enfermedades que incluyen, entre otras, la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), que incluye tanto trastornos de la relajación activa como trastornos de la rigidez de la cámara (p. ej., HFpEF diabética); la cardiomiopatía isquémica, la vasculopatía del aloinjerto de trasplante cardíaco, la cardiomiopatía restrictiva (p. ej., mutaciones genéticas en una o más proteínas sarcoméricas), cardiomiopatía inflamatoria (p. ej., Loefflers y EMF), cardiomiopatía infiltrativa (p. ej., amiloide, sarcoide y XRT), enfermedades de almacenamiento (p. ej., hemocromatosis, Fabry y enfermedad por almacenamiento de glucógeno, cardiopatías congénitas (p. ej., RV con sobrecarga de presión, tetralogía de Fallot (p. ej., disfunción diastólica preoperatoria y postoperatoria temprana), y valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica).

La HCM de clase I se refiere a la HCM que es de clase I según la New York Heart Association (NYHA).
 nHCM clase II-III Se refiere a la nHCM clase II o clase III según la NYHA.
 oHCM clase II-III Se refiere a la oHCM clase II o clase III según la NYHA.

[0056] La clase I de la NYHA se refiere a una clasificación en la que un paciente o sujeto no tiene limitación de la actividad física y la actividad física ordinaria no causa fatiga excesiva, palpitaciones, disnea (falta de aliento).

[0057] La clase II de la NYHA se refiere a una clasificación en la que un paciente o sujeto tiene una ligera limitación de la actividad física, se encuentra cómodo en reposo, y la actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea (falta de aliento).

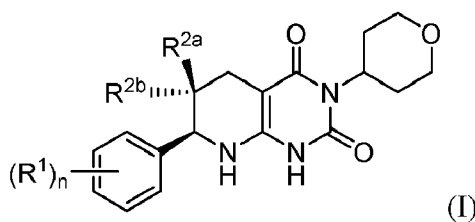
[0058] La clase III de la NYHA se refiere a una clasificación en la que un paciente o sujeto presenta una marcada limitación de la actividad física, se encuentra cómodo en reposo, y una actividad inferior a la ordinaria le provoca fatiga, palpitaciones, o disnea.

[0059] La clase IV de la NYHA se refiere a una clasificación en la que un paciente o sujeto es incapaz de realizar cualquier actividad física sin sentir molestias con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, y si se realiza cualquier actividad física, las molestias aumentan.

[0060] Tal como se utiliza en el presente documento, "gradiente de Valsalva" se refiere al gradiente de presión a través del LVOT en un individuo mientras éste realiza una maniobra de Valsalva.

III. COMPUESTOS

[0061] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



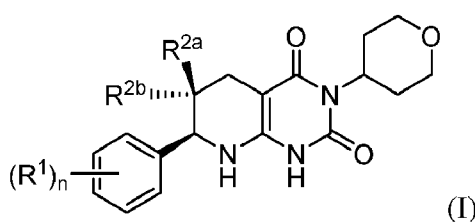
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el subíndice n es 1 ó 2;

cada R' es un miembro seleccionado independientemente del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, y alquínilo C₂-C₄; en el que al menos un R' es fluoro; y

uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

R^{2a} puede ser fluoro. R^{2b} puede ser fluoro. R^{2a} puede ser fluoro cuando n es 1. R^{2a} puede ser fluoro cuando n es 2. R^{2b} puede ser fluoro cuando n es 1. R^{2b} puede ser fluoro cuando n es 2.

[0062] En un aspecto, el presente documento contiene un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

el subíndice n es 1 ó 2;

cada R' es un miembro seleccionado independientemente del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; en el

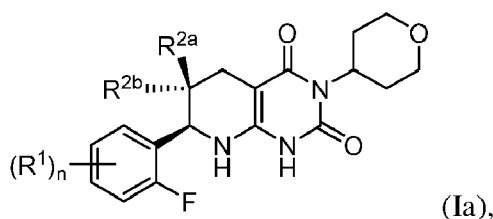
que al menos un R' es fluoro; y

uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

R^{2a} puede ser fluoro. R^{2b} puede ser fluoro. R^{2a} puede ser fluoro cuando n es 1. R^{2a} puede ser fluoro cuando n es 2. R^{2b} puede ser fluoro cuando n es 1. R^{2b} puede ser fluoro cuando n es 2.

[0063] También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos de fórmula (I).

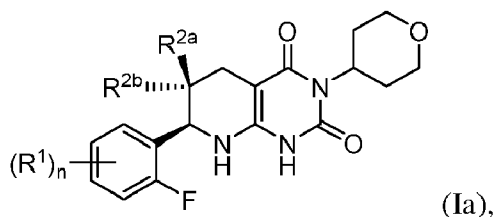
[0064] En ciertos aspectos, el compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el subíndice n es 1; y

el R' es un miembro seleccionado independientemente del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, y alquinilo C₂-C₄; y uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

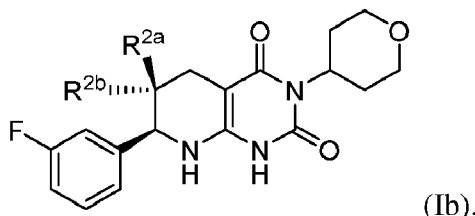
[0065] En ciertos aspectos, el compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el subíndice n es 1; y

el R' es un miembro seleccionado independientemente del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

[0066] En algunos casos, n del compuesto de fórmula (I) es 1. El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



Uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

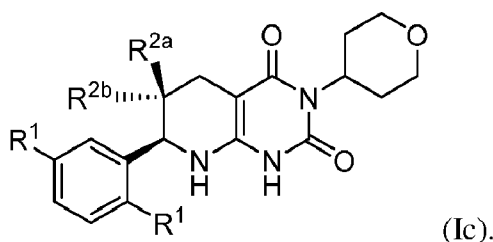
[0067] También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos de fórmula (Ib).

[0068] En algunos casos, n del compuesto de fórmula (I) es 2. En algunos casos en los que n es 2, un R' es fluoro y el otro puede seleccionarse del grupo formado por fluoro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y alquinilo C₂-C₄; opcionalmente fluoro, metilo, metoxi y etinilo (-C≡CH), opcionalmente metilo, metoxi y etinilo (-C≡CH).

[0069] En algunos casos, n del compuesto de fórmula (I) es 2. En algunos casos en los que n es 2, un R' es fluoro y el otro puede seleccionarse del grupo formado por fluoro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; opcionalmente fluoro, metilo, metoxi y etinilo (-C≡CH),

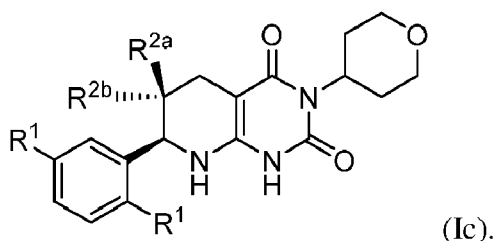
opcionalmente metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$).

[0070] El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



Uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H; y cada R' es un miembro seleccionado independientemente del grupo formado por fluoro, cloro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalcoxi, y $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquinilo.

[0071] El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



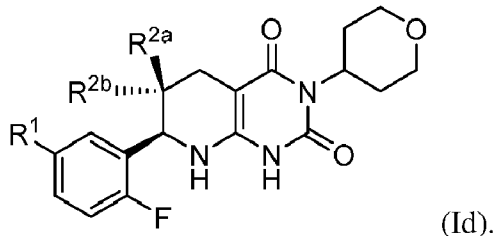
Uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H; y cada R' es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido.

[0072] En algunos casos, para la fórmula (I) un R' es fluoro y el otro puede seleccionarse del grupo que consiste en fluoro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$; opcionalmente fluoro, metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), opcionalmente metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$).

[0073] En algunos casos, para la fórmula (I) un R' es fluoro y el otro puede seleccionarse del grupo que consiste en fluoro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido. En algunos casos, para la fórmula (I) un R' es fluoro y el otro puede seleccionarse del grupo que consiste en opcionalmente fluoro, metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), opcionalmente metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$). En algunos casos, para la fórmula (I) un R' es fluoro y el otro es un alquilo sustituido por hidroxilo. En algunos casos, para la fórmula (I) un R' es fluoro y el otro es hidroximetilo.

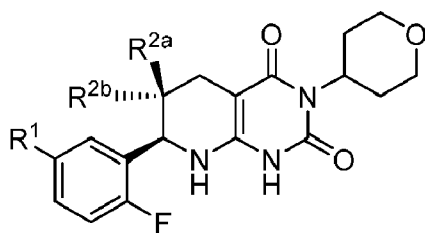
[0074] También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (Ic).

[0075] El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



R' puede seleccionarse del grupo formado por fluoro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$; opcionalmente fluoro, metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), opcionalmente metilo, metoxi y etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$); y uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

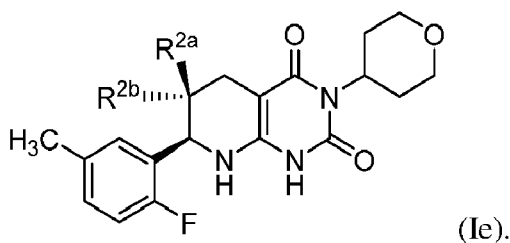
[0076] El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



R¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en fluoro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido; opcionalmente fluoro, metilo, metoxi y etinilo (-C≡CH), opcionalmente metilo, metoxi y etinilo (-C≡CH); y uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H. En ciertos aspectos, R¹ es hidroximetilo.

[0077] También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (Id).

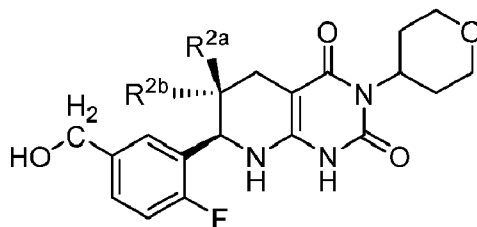
[0078] El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



En ciertos aspectos, uno de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H.

[0079] También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (Ie).

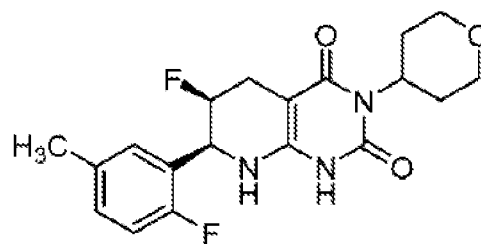
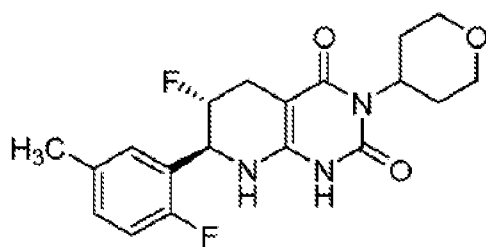
[0080] El compuesto de fórmula (I) puede tener la fórmula:



En algunos aspectos, de R^{2a} y R^{2b} es fluoro y el otro de R^{2a} y R^{2b} es H. También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

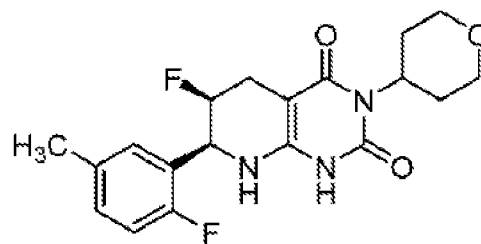
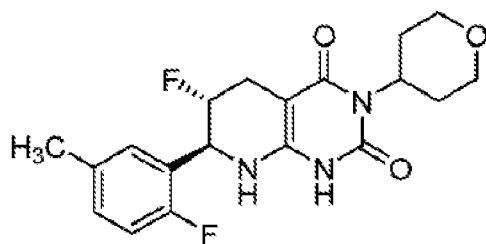
[0081] El compuesto de fórmula (I) puede ser de fórmula:





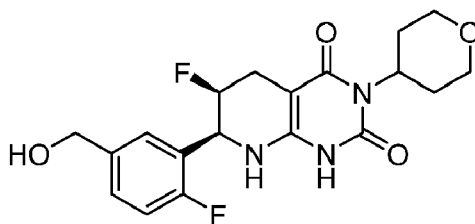
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0082] El compuesto puede ser:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0083] El compuesto puede ser:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0084] El compuesto divulgado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse (p. ej., en una composición farmacéutica) sustancialmente libre de otros isómeros en el átomo de carbono que lleva el anillo fenilo (es decir, que tiene una configuración absoluta diferente de la divulgada y representada en el presente documento). El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede, alternativa o adicionalmente, proporcionarse sustancialmente libre de otros isómeros en el átomo de carbono que lleva fluoro adyacente al átomo de carbono que lleva el anillo fenilo. Por ejemplo, cuando se suministra en una composición farmacéutica, la composición puede estar sustancialmente libre de otros isómeros en el átomo de carbono que lleva el anillo fenilo. Del mismo modo, la composición puede, alternativa o adicionalmente, estar sustancialmente libre de otros isómeros en el átomo de carbono que lleva fluoro adyacente al átomo de carbono que lleva el anillo fenilo. En algunos aspectos, sustancialmente libre se refiere a un exceso enantiomérico (ee) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, o 100% en el átomo de carbono que lleva el anillo fenilo. En algunos aspectos, sustancialmente libre se refiere a un ee de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, o 100% en el átomo de carbono portador de fluoro adyacente al átomo de carbono portador del anillo fenilo. En algunos aspectos, sustancialmente libre se refiere a un exceso diastereomérico (de) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, o 100% .

[0085] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El polimorfo de Forma 1 se caracteriza por al menos uno de:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 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, y 38,8 grados;
- un termograma DSC que muestre extremos a aproximadamente $226,05^\circ\text{C}$, a aproximadamente $302,47^\circ\text{C}$, y a aproximadamente $310,13^\circ\text{C}$; o
- una estructura cristalina de rayos X sustancialmente igual a la de la Figura 4. En otro aspecto, el polimorfo de la Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 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, y 38,8 grados. En algunos aspectos, el polimorfo de la Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene cuatro o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 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, y 38,8 grados. En algunos aspectos, el polimorfo de la Forma 1 se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ a cada uno de 11,3, 12,4, y 13,3 grados. En otro aspecto, el polimorfo de la Forma 1 se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ a cada uno de 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4, y 29,5 grados. En otro aspecto, el polimorfo de la Forma 1 se caracteriza por unos inicios de fusión de aproximadamente 221,51 °C, aproximadamente 299,53 °C, y aproximadamente 308,81 °C. En algunos aspectos, el polimorfo de la Forma 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la Figura 1A. En algunos aspectos, el polimorfo de la Forma 1 está sustancialmente libre de otras formas de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

[0086] Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Los compuestos pueden prepararse, por ejemplo, por la ruta descrita en los Ejemplos siguientes. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse utilizando otros métodos sintéticos, incluyendo transformaciones como las descritas en, por ejemplo, Larock (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Wiley, 1999).

[0087] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar afecciones, como la cardiomiopatía hipertrófica en humanos y otros sujetos. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un agente adicional. Entre los agentes adicionales ejemplares no limitantes se incluyen los agentes que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); agentes que mejoran la función cardíaca mediante la estimulación de la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o agentes que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los bloqueantes de los canales del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de la endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). En ciertos aspectos, el agente adicional de la composición farmacéutica es un medicamento cardiovascular. En otros aspectos, otros agentes terapéuticos ejemplares incluyen un agente bloqueante beta adrenérgico (betabloqueante), un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (p. ej., un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina, como un bloqueante del receptor de angiotensina II), un inhibidor de la neprilisina del receptor de angiotensina (ARNI) (p. ej., sacubitril/valsartán), un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA) (p. ej., un inhibidor de la aldosterona, como un diurético ahorrador de potasio, como eplerenona, espironolactona, o canrenona), un fármaco reductor del colesterol (p. ej., una estatina), un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi), un agente inotrópico positivo (p. ej., digoxina, pimobendano, un agonista de los receptores beta adrenérgicos como la dobutamina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-3 como la milrinona, o un agente sensibilizador del calcio como el levosimendán), potasio o magnesio, un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina tipo kexina 9 (PCSK9), un vasodilatador (p. ej., un antagonista de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la renina, o un modulador de la miosina del músculo liso), un diurético (p. ej., furosemida), un medicamento para las arritmias, un anticoagulante (p. ej., warfarina), un agente antitrombótico, un agente antiagregante plaquetario, o cualquier combinación de los mismos. Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARB) adecuados pueden incluir, p. ej., A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, candesartán, candesartán cilexetilo, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, elisartán, EMD-66397, EMD-73495, eprosartán, 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, irbesartán, isoteolina, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, losartán, 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, olmesartán, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, acetato de saralasina, S-8307, S-8308, SC-52458, saprisartán, saralasina, sarmesina, SL-91.0102, tasosartán, telmisartán, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, valsartán, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, y zolasartán. En aspectos particulares, el agente terapéutico adicional puede ser un ARNI como sacubitril/valsartán (Entresto®) o un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), como empagliflozina (p. ej., Jardiance®), dapagliflozina (p. ej., Farxiga®), o sotagliflozina. En algunos aspectos, se administra al sujeto un medicamento adicional para mejorar las condiciones cardiovasculares del sujeto. La medicación adicional puede ser, p. ej., un betabloqueante, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un ARNI, un inhibidor del RAAS, o una medicación para las arritmias. En aspectos particulares, la medicación adicional es un ANRI como sacubitril/valsartán o un inhibidor de SGLT2.

[0088] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el

polimorfo de la Forma 1. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica, en la que la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o superior a 80:20. En otro caso, la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o superior a 90: 10. En ciertos aspectos, la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o superior a 95:5. En algunos casos, la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o superior a 97:3. En ciertos casos, la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o superior a 98:2. En algunos casos, la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o superior a 99:1.

[0089] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma 1 comprende además un agente adicional. Entre los agentes adicionales ejemplares no limitantes se incluyen los agentes que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); agentes que mejoran la función cardíaca mediante la estimulación de la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o agentes que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los bloqueantes de los canales del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de la endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). En ciertos aspectos, el agente adicional de la composición farmacéutica es un medicamento cardiovascular. En otros aspectos, otros agentes terapéuticos ejemplares incluyen un agente bloqueante beta adrenérgico (betabloqueante), un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (p. ej., un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina, como un bloqueante del receptor de angiotensina II), un inhibidor de la neprilisina del receptor de angiotensina (ARNI) (p. ej., sacubitril/valsartán), un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA) (p. ej., un inhibidor de la aldosterona, como un diurético ahorrador de potasio, como eplerenona, espironolactona, o canrenona), un fármaco reductor del colesterol (p. ej., una estatina), un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi), un agente inotrópico positivo (p. ej., digoxina, pimobendano, un agonista de los receptores beta adrenérgicos como la dobutamina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-3 como la milrinona, o un agente sensibilizador del calcio como el levosimendán), potasio o magnesio, un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina tipo kexina 9 (PCSK9), un vasodilatador (p. ej., un antagonista de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la renina, o un modulador de la miosina del músculo liso), un diurético (p. ej., furosemida), un medicamento para las arritmias, un anticoagulante (p. ej., warfarina), un agente antitrombótico, un agente antiagregante plaquetario, o cualquier combinación de los mismos. Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARB) adecuados pueden incluir, p. ej., A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, candesartán, candesartán cilexetilo, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, elisartán, EMD-66397, EMD-73495, eprosartán, 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, irbesartán, isoteolina, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, losartán, 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, olmesartán, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, acetato de saralasina, S-8307, S-8308, SC-52458, saprisartán, saralasina, sarmesina, SL-91.0102, tasosartán, telmisartán, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, valsartán, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, y zolasartán. En aspectos particulares, el agente terapéutico adicional puede ser un ARNI como sacubitril/valsartán (Entresto®) o un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), como empagliflozina (p. ej., Jardiance®), dapagliflozina (p. ej., Farxiga®), o sotagliflozina. En algunos aspectos, se administra al sujeto un medicamento adicional para mejorar las condiciones cardiovasculares del sujeto. La medicación adicional puede ser, p. ej., un betabloqueante, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un ARNI, un inhibidor del RAAS, o una medicación para las arritmias. En aspectos particulares, la medicación adicional es un ANRI como sacubitril/valsartán o un inhibidor de SGLT2.

[0090] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de fórmula (I) o sus sales o polimorfos farmacéuticamente aceptables aquí proporcionados pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen el paso de llevar el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador que contiene uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de manera uniforme e íntima el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se incluye generalmente en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre la contractilidad miocárdica (p. ej., para disminuir la contractilidad sistólica a menudo supranormal en la HCM) y/o para mejorar la relajación ventricular izQUIERDA en diástole. Esta mejora de la relajación puede aliviar los síntomas de la cardiomiopatía hipertrofica y/u otras etiologías de disfunción diastólica. Las composiciones farmacéuticas pueden, alternativa o adicionalmente, mejorar los efectos de la disfunción diastólica

que causa el deterioro del flujo sanguíneo coronario, mejorando así este último como agente adyuvante en la angina de pecho y/o cardiopatía isquémica. Las composiciones farmacéuticas pueden, alternativa o adicionalmente, conferir beneficios en la remodelación ventricular izquierda saludable en la HCM y/u otras causas de hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga crónica de volumen o presión de, *por ejemplo*, cardiopatía valvular y/o hipertensión sistémica.

[0091] Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (I), o sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, troqueles, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parche bucal, gel oral, goma de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

[0092] Las composiciones farmacéuticas para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina, tales como cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o polimorfo, se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Además, las emulsiones pueden prepararse con un ingrediente no miscible en agua, como aceites, y estabilizarse con tensioactivos como monodiglicéridos, ésteres de PEG y similares.

[0093] Las suspensiones acuosas contienen el compuesto de fórmula (I), o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoacetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

[0094] Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el compuesto de fórmula (I), o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y aromatizantes para obtener un preparado oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0095] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto de fórmula (I), o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, los mencionados anteriormente. También puede haber excipientes adicionales, como edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

[0096] Las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las

emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

[0097] Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

[0098] Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para los padres, por ejemplo, como una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para ello puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[0099] Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o polimorfos farmacéuticamente aceptables aquí proporcionados también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura normal pero líquido a temperatura rectal y que, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Entre estos materiales se encuentran la manteca de cacao y los polietilenglicoles. Además, los compuestos pueden administrarse por vía ocular mediante soluciones o pomadas. Además, la administración transdérmica de los compuestos puede realizarse mediante parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables aquí previstos. Tal como se utiliza aquí, la aplicación tópica también incluye el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

[0100] Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o polimorfos farmacéuticamente aceptables aquí proporcionados también pueden acoplarse a un portador que sea un polímero adecuado para portadores de fármacos dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polietilenoóxido-polisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en el presente documento pueden acoplarse a un portador que sea un polímero biodegradable útil para lograr la liberación controlada de un fármaco, como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Los polímeros y las matrices poliméricas semipermeables pueden conformar artículos con forma, como válvulas, endoprótesis, tubos, prótesis y similares.

[0101] Las mutaciones que conducen a la HCM causan perturbaciones significativas en la mecánica de la miosina. Estas mutaciones ejercen sus efectos a través de mecanismos distintos dependiendo de su localización en el gen de la miosina. Las mutaciones bien estudiadas de la HCM, R403Q y R453C, están localizadas en diferentes secciones del dominio motor y causan perturbaciones mecánicas distintas que conducen al resultado común de una mayor producción de fuerza. Sin querer estar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables aquí proporcionados pueden unirse directamente a las proteínas sarcoméricas mutantes y corregir su función aberrante, ya sea en *cis* (afectando a la misma función específica) o en *trans* (alterando una función complementaria). Como tales, pueden proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes con HCM al contrarrestar la hipercontráctil y/o la alteración de la relajación asociada a esta enfermedad.

[0102] En consecuencia, la divulgación proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM) o un trastorno cardíaco que tiene una o más características fisiopatológicas asociadas con la HCM. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una composición farmacéutica que comprenda la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

[0103] La divulgación también proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM) o un trastorno cardíaco. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, o una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

[0104] La disfunción diastólica está presente o es una característica importante de una serie de enfermedades que incluyen, entre otras, la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

(HFpEF), que incluye tanto trastornos de la relajación activa como trastornos de la rigidez de la cámara (p. ej., HFpEF diabética); la cardiomiopatía isquémica, la vasculopatía del aloinjerto de trasplante cardíaco, la cardiomiopatía restrictiva (p. ej., mutaciones genéticas en una o más proteínas sarcoméricas), cardiomiopatía inflamatoria (p. ej., Loefflers y EMF), cardiomiopatía infiltrativa (p. ej., amiloide, sarcoide y XRT), enfermedades de almacenamiento (p. ej., hemocromatosis, Fabry y enfermedad por almacenamiento de glucógeno, cardiopatías congénitas (p. ej., RV con sobrecarga de presión, tetralogía de Fallot (p. ej., disfunción diastólica preoperatoria y postoperatoria temprana), y valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica).

[0105] La presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno cardíaco en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona descrito en el presente documento. En algunos aspectos, la disfunción diastólica es una característica de y/o asociada a la enfermedad o trastorno cardíaco. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno cardíaco puede ser una cardiomiopatía (p. ej., cardiomiopatía hipertrófica), insuficiencia cardíaca (p. ej., insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección media), valvulopatía (p. ej., estenosis aórtica valvular), cardiopatía congénita (p. ej., tetralogía de Fallot), hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho (p. ej., angina de pecho refractaria) o enfermedad de Chagas. En ciertos aspectos, una fracción de eyección normal o preservada (p. ej., una fracción de eyección mayor o igual a aproximadamente el 50%) es una característica de la enfermedad o trastorno cardíaco. En algunos de estos casos, las características de la enfermedad o trastorno cardíaco incluyen una fracción de eyección normal o preservada y disfunción diastólica. Por ejemplo, un sujeto que necesita tratamiento para la enfermedad o trastorno cardíaco (p. ej., HCM, HFpEF, estenosis aórtica valvular) puede tener disfunción diastólica y una fracción de eyección mayor o igual a aproximadamente el 50%. En ciertos aspectos, una fracción de eyección moderada (p. ej., una fracción de eyección de entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 50%) es una característica de la enfermedad o trastorno cardíaco. En algunos de estos casos, un sujeto que necesita tratamiento para la enfermedad o trastorno cardíaco puede tener una fracción de eyección moderada y disfunción diastólica. p. ej., un sujeto que necesita tratamiento para la enfermedad o trastorno cardíaco (p. ej., insuficiencia cardíaca con fracción de eyección media) puede tener disfunción diastólica y una fracción de eyección de entre el 40% y el 50% aproximadamente.

[0106] En algunos aspectos, se proporcionan métodos para tratar la disfunción diastólica en un sujeto que los necesita. En algunos aspectos, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona al sujeto. En algunos casos, la disfunción diastólica es una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, una disfunción diastólica del ventrículo derecho, o ambas. La disfunción diastólica puede ser crónica, estable, o aguda. En algunos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica puede padecer una o más enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en cardiomiopatía hipertrófica (p. ej., oHCM, nHCM), cardiomiopatía restrictiva, insuficiencia cardíaca (p. ej., HFpEF, HFpEF diabética, HFmrEF), cardiomiopatía infiltrativa (p. ej., debida a amiloidosis, sarcoidosis, y/o terapia con rayos X), cardiomiopatía inflamatoria (p. ej., endocarditis de Loeffler, fibrosis endomiocárdica), hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, cardiopatía congénita (p. ej., tetralogía de Fallot), cardiopatía valvular (p. ej., estenosis aórtica), hipertrofia ventricular izquierda (p. ej., debido a regurgitación mitral, estenosis aórtica, regurgitación aórtica, y/o hipertensión sistémica crónica), hipertensión (p. ej., crónica, sistémica), enfermedad de Chagas, y angina de pecho (p. ej., angina de pecho refractaria). En ciertos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica puede padecer una o más enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en cardiomiopatía hipertrófica (p. ej., oHCM, nHCM), insuficiencia cardíaca (p. ej., HFpEF, HFpEF diabética, HFmrEF), cardiopatía valvular (p. ej., estenosis aórtica), cardiopatía congénita (p. ej., tetralogía de Fallot), e hipertrofia ventricular izquierda (p. ej., debida a regurgitación mitral, estenosis aórtica, regurgitación aórtica, y/o hipertensión sistémica crónica). En algunos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica puede haber sido sometido a uno o más procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, el sujeto puede haberse sometido a una cirugía de sustitución valvular (p. ej., sustitución quirúrgica de la válvula aórtica, sustitución transcáteter de la válvula aórtica) y/o a una cirugía correctiva de una cardiopatía congénita, como la Tetralogía de Fallot. En algunos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica puede tener una válvula cardíaca artificial (p. ej., una válvula aórtica artificial). En algunos casos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica tiene disfunción diastólica postoperatoria. Por ejemplo, el sujeto puede tener disfunción diastólica postoperatoria (p. ej., disfunción diastólica del ventrículo derecho) tras una cirugía correctiva de un trastorno congénito (p. ej., Tetralogía de Fallot). En algunos casos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica tiene una fracción de eyección normal o preservada. En otros casos, el sujeto que necesita tratamiento para la disfunción diastólica tiene una fracción de eyección moderada.

[0107] En algunos aspectos, se proporcionan métodos para tratar una cardiomiopatía (p. ej., hipertrófica) en un sujeto que la necesita. En ciertos aspectos, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona al sujeto. Ejemplos no limitantes de cardiomiopatías que pueden tratarse utilizando los compuestos descritos en el presente documento incluyen la cardiomiopatía hipertrófica (p. ej., cardiomiopatía obstructiva, cardiomiopatía no obstructiva), cardiomiopatía restrictiva, cardiomiopatía infiltrativa (p. ej., con disfunción diastólica) y cardiomiopatía inflamatoria (p. ej., con disfunción diastólica). En algunos aspectos, la cardiomiopatía es una cardiomiopatía hipertrófica. En algunos casos, la cardiomiopatía hipertrófica es nHCM. El método

puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona a un sujeto que necesite tratamiento para la nHCM. El sujeto que necesita tratamiento para la nHCM puede tener insuficiencia cardíaca de clase II, III, o IV de la NYHA. En otros casos, la cardiomiopatía hipertrófica es oHCM. El método puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona a un sujeto que necesite tratamiento para oHCM. El sujeto que necesita tratamiento para la oHCM puede tener insuficiencia cardíaca de clase II, III, o IV de la NYHA.

[0108] En algunos aspectos, la cardiomiopatía es una cardiomiopatía restrictiva. El método puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona a un sujeto que necesite tratamiento para una cardiomiopatía restrictiva. En algunos aspectos, la cardiomiopatía restrictiva puede deberse, p. ej., a una o más mutaciones (p. ej., mutación genética) en una proteína sarcomérica. En algunos aspectos, la cardiomiopatía es una cardiomiopatía infiltrativa. La cardiomiopatía infiltrativa puede deberse a amiloidosis, sarcoidosis, y/o radioterapia. En algunos casos, una característica de la cardiomiopatía infiltrativa puede ser la disfunción diastólica. El método de tratamiento de la cardiomiopatía infiltrativa puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona a un sujeto que lo necesite. En algunos aspectos, la cardiomiopatía es una cardiomiopatía inflamatoria. Ejemplos no limitantes de cardiomiopatía inflamatoria incluyen la endocarditis de Loeffler y la fibrosis endomiocárdica. En algunos casos, una característica de la cardiomiopatía inflamatoria puede ser la disfunción diastólica. El método de tratamiento de la cardiomiopatía inflamatoria puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona a un sujeto que lo necesite.

[0109] En algunos aspectos, se proporcionan métodos para tratar la insuficiencia cardíaca (p. ej., HFpEF, HFmrEF) en un sujeto que la necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. La insuficiencia cardíaca puede ser izquierda, derecha, o ambas. La insuficiencia cardíaca puede ser crónica, estable, o aguda. El sujeto que necesita tratamiento para la insuficiencia cardíaca puede tener insuficiencia cardíaca de clase II, III, o IV de la NYHA. Entre los ejemplos no limitantes de insuficiencia cardíaca que pueden tratarse con los compuestos aquí descritos se incluyen la HFpEF, la HFpEF diabética, y la HFmrEF. En algunos aspectos, la insuficiencia cardíaca es HFpEF. En algunos casos, el sujeto que necesita tratamiento para la HFpEF puede tener una contractilidad normal o elevada (p. ej., medida mediante ecocardiograma). En algunos casos, el sujeto que necesita tratamiento para la HFpEF puede tener una tensión longitudinal global anormal (p. ej., inferior al -15%). En ciertos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la HFpEF puede padecer diabetes (tipo I, tipo II) y/o valvulopatía (p. ej., estenosis aórtica). En algunos casos, el sujeto que necesita tratamiento para la HFpEF puede tener una válvula artificial (p. ej., una válvula aórtica) debido a una enfermedad valvular (p. ej., estenosis aórtica). Un método de tratamiento de la HFpEF (p. ej., HFpEF diabética) en un sujeto que la necesita puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona al sujeto. En algunos casos, la insuficiencia cardíaca es HFmrEF. El método puede comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona a un sujeto que necesite tratamiento para la HFmrEF. El sujeto que necesita tratamiento para la HFmrEF puede tener insuficiencia cardíaca de clase II, III, o IV de la NYHA.

[0110] En algunos aspectos, se proporcionan métodos para tratar la hipertrofia ventricular izquierda en un sujeto que los necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, o el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. En algunos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la hipertrofia ventricular izquierda tiene un grosor anormal de la pared ventricular izquierda. El grosor de la pared ventricular izquierda del sujeto puede ser superior al normal, pero inferior a un criterio diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica. p. ej., el sujeto que necesita tratamiento para la hipertrofia ventricular izquierda puede tener un grosor de la pared ventricular izquierda superior a unos 10 mm (p. ej., superior a unos 11 mm) e inferior a unos 15 mm (p. ej., inferior o igual a unos 14 mm, inferior o igual a unos 13 mm). En algunos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la hipertrofia ventricular izquierda tiene hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de cardiomiopatía hipertrófica. En ciertos aspectos, el sujeto que necesita tratamiento para la hipertrofia ventricular izquierda puede padecer hipertensión (p. ej., crónica y/o sistémica). En algunos aspectos, la hipertrofia ventricular izquierda puede deberse, p. ej., a regurgitación mitral crónica, regurgitación aórtica crónica, estenosis aórtica crónica, y/o hipertensión sistémica crónica.

[0111] Otros factores determinantes para diagnosticar la disfunción diastólica mediante ecocardiografía se describen en J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016).

[0112] Los sujetos que necesitan tratamiento para la disfunción diastólica incluyen sujetos de una población de pacientes con cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva (nHCM), o sujetos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). Los sujetos que necesitan tratamiento para la disfunción diastólica incluyen sujetos que presentan rigidez del ventrículo izquierdo medida por ecocardiografía o rigidez del ventrículo izquierdo medida por resonancia magnética cardíaca.

[0113] En algunos aspectos, el sujeto que lo necesita pertenece a una población de pacientes con HFpEF.

[0114] La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0115] Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como monoterapia o terapia combinada. En la terapia combinada, un compuesto de fórmula (I) se utiliza en combinación con un régimen terapéutico adicional, p. ej., una terapia de tratamiento estándar (SOC) para la afección cardíaca del sujeto u otra terapia útil para tratar la enfermedad o trastorno pertinente. El agente terapéutico adicional puede administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente utilizadas para dicho agente o en una cantidad reducida, y puede administrarse simultáneamente, secuencialmente, o simultáneamente con un compuesto de fórmula (I).

[0116] En ciertos aspectos, se administra un compuesto de fórmula (I) sobre el SOC para una afección de disfunción diastólica, como la insuficiencia cardíaca diastólica. En otros aspectos, el sujeto recibe, además del compuesto de fórmula (I), otro agente terapéutico, como un betabloqueante, un inhibidor del RAAS (p. ej., un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista de los receptores de angiotensina, como un bloqueante de los receptores de angiotensina II), un inhibidor de la neprilina de los receptores de angiotensina (ARNI) (p. ej., sacubitril/valsartán), un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (p. ej., un inhibidor de la aldosterona como un diurético ahorrador de potasio como la eplerenona, la espironolactona, o la canrenona), un fármaco reductor del colesterol (p. ej., una estatina), un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi), un agente inotrópico positivo (p. ej., digoxina, pimobendano, un agonista de los receptores beta adrenérgicos como la dobutamina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-3 como la milrinona, o un agente sensibilizador del calcio como el levosimendán), potasio o magnesio, un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina tipo kexina 9 (PCSK9), un vasodilatador (p. ej., un antagonista de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la renina, o un modulador de la miosina del músculo liso), un diurético (p. ej., furosemida), un medicamento para las arritmias, un anticoagulante (p. ej., warfarina), un agente antitrombótico, un agente antiagregante plaquetario, o cualquier combinación de los mismos.

[0117] ARB adecuados pueden incluir, p. ej., A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, candesartán, candesartán cilexetilo, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, elisartán, EMD-66397, EMD-73495, eprosartán, 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, irbesartán, isoteolína, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, losartán, 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, olmesartán, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, acetato de saralásina, S-8307, S-8308, SC-52458, saprisartán, saralásina, sarmesina, SL-91.0102, tasosartán, telmisartán, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, valsartán, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, y zolasartán. En aspectos particulares, el agente terapéutico adicional puede ser un ARNI como sacubitril/valsartán (Entresto®) o un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) como empaglifozina (p. ej., Jardiance®), dapaglifozina (p. ej., Farxiga®), o sotaglifozina. En algunos aspectos, se administra al sujeto un medicamento adicional para mejorar las condiciones cardiovasculares del sujeto. La medicación adicional puede ser, p. ej., un betabloqueante, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un ARNI, un inhibidor del RAAS, o una medicación para las arritmias. En aspectos particulares, la medicación adicional es un ANRI como sacubitril/valsartán o un inhibidor de SGLT2. En otro aspecto, un sujeto que está siendo tratado para la insuficiencia cardíaca con un compuesto de fórmula (I) también está siendo tratado con un ARNI, un betabloqueante, y un MRA.

[0118] La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del polimorfo de forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho y, cardiomiopatía restrictiva, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

- [0119]** El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede administrarse como monoterapia o terapia combinada. En el tratamiento combinado, el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se utiliza en combinación con un régimen terapéutico adicional, p. ej., un tratamiento estándar (SOC) para la enfermedad cardíaca del sujeto u otro tratamiento útil para tratar la enfermedad o trastorno en cuestión. El agente terapéutico adicional puede administrarse por una vía y en una cantidad utilizadas habitualmente para dicho agente o en una cantidad reducida, y puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o simultáneamente con el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. En ciertos aspectos, el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se administra sobre el SOC para una afección de disfunción diastólica, como la insuficiencia cardíaca diastólica. En otros aspectos, el sujeto recibe, además del polimorfo de forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, otro agente terapéutico como un betabloqueante, un inhibidor del RAAS (p. ej., un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista de los receptores de angiotensina como un bloqueante de los receptores de angiotensina II), un inhibidor de la neprilisina de los receptores de angiotensina (ARNI) (p. ej., sacubitril/valsartán), un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (p. ej., un inhibidor de la aldosterona como un diurético ahorrador de potasio como la eplerenona, la espironolactona, o la canrenona), un fármaco reductor del colesterol (p. ej., una estatina), un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi), un agente inotrópico positivo (p. ej., digoxina, pimobendano, un agonista de los receptores beta adrenérgicos como la dobutamina, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-3 como la milrinona, o un agente sensibilizador del calcio como el levosimendán), potasio o magnesio, un inhibidor de la proteína convertasa subtilisina tipo kexina 9 (PCSK9), un vasodilatador (p. ej., un antagonista de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la renina, o un modulador de la miosina del músculo liso), un diurético (p. ej., furosemida), un medicamento para las arritmias, un anticoagulante (p. ej., warfarina), un agente antitrombótico, un agente antiagregante plaquetario, o cualquier combinación de los mismos. En el presente documento se proporcionan ARB adecuados (vide supra). En aspectos particulares, el agente terapéutico adicional puede ser un ARNI como sacubitril/valsartán (Entresto®) o un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) como empagliflozina (p. ej., Jardiance®), dapagliflozina (p. ej., Farxiga®) o sotagliflozina. En algunos aspectos, junto con la administración del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, se administra al sujeto un medicamento adicional para mejorar las afecciones cardiovasculares del sujeto. La medicación adicional puede ser, p. ej., un betabloqueante, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un ARNI, un inhibidor del RAAS, o una medicación para las arritmias. En aspectos particulares, la medicación adicional es un ANRI como sacubitril/valsartán o un inhibidor de SGLT2. En otro aspecto, un sujeto que recibe tratamiento para la insuficiencia cardíaca con el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona también recibe tratamiento con un ARNI, un betabloqueante, y un MRA.
- [0120]** La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, y hipertensión sistémica crónica, en combinación con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación/reemplazo valvular o una terapia antihipertensiva eficaz, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, y hipertensión sistémica crónica, combinada con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación/reemplazo valvular o una terapia antihipertensiva eficaz, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [0121]** La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica, combinada con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación/reemplazo valvular o una terapia antihipertensiva eficaz, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. La divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica, combinado con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluyendo reparación/reemplazo valvular o terapia antihipertensiva eficaz, comprendiendo administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprenda la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-

tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

[0122] La divulgación también proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con HCM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con (1) terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y tratan de prevenir la remodelación cardíaca (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); (2) tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o (3) tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0123] La divulgación también proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej. un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con la HCM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con (1) terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej.g., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona o inhibidores de la endopeptidasa neural); (2) tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o (3) tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0124] La divulgación también proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej. un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con HCM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, combinada con (1) terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); (2) tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o (3) tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0125] La divulgación también proporciona un método para tratar la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej. un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con HCM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, combinada con (1) terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); (2) tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o (3) tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0126] La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento. La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento. La divulgación también proporciona la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona para su uso como medicamento. La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso como medicamento.

[0127] La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM). La divulgación también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica de HCM). La divulgación también proporciona el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM). La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM).

[0128] La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva. La divulgación también proporciona un compuesto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva. La divulgación también proporciona la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva. La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva.

[0129] La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, y hipertensión sistémica crónica; en los que el compuesto se utiliza en combinación con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación o sustitución valvular o una terapia antihipertensiva eficaz. La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, y hipertensión sistémica crónica; en los que el compuesto se utiliza en combinación con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación o sustitución valvular o una terapia antihipertensiva eficaz. La divulgación también proporciona la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; en los que el compuesto se utiliza en combinación con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación o sustitución valvular o una terapia antihipertensiva eficaz. La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; en los que el compuesto se utiliza en combinación con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación o sustitución valvular o una terapia antihipertensiva eficaz.

[0130] La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con HCM), en el que el compuesto es para su uso en combinación con (1) terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y tratar de prevenir la remodelación cardíaca (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); (2) tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o (3) tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo

liso). La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con HCM), en el que el compuesto es para su uso en combinación con (1) terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y tratar de prevenir la remodelación cardíaca (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); (2) tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o (3) tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0131] La divulgación también proporciona la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco con una característica fisiopatológica asociada a la HCM), en el que el compuesto se utiliza en combinación con terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para su uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco con una característica fisiopatológica asociada a la HCM), en el que el compuesto se utiliza en combinación con terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0132] La divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento. La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento. La divulgación también proporciona un uso del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona para la fabricación de un medicamento. La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona para la fabricación de un medicamento.

[0133] La divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica de HCM). La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica de HCM). La divulgación también proporciona un uso del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o de un trastorno cardíaco (por ejemplo, un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM). La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica, o un trastorno cardíaco (por ejemplo un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM).

[0134] La divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva. La divulgación también proporciona un uso de una

- composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva. La divulgación también proporciona un uso del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva. La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca diastólica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva.
- [0135]** La divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo, debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, y hipertensión sistémica crónica; en conjunción con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluyendo reparación/reemplazo valvular o terapia antihipertensiva eficaz. La divulgación también proporciona un uso de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo debido a sobrecarga de volumen o presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; en conjunción con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluyendo reparación/reemplazo valvular o terapia antihipertensiva eficaz. La divulgación también proporciona un uso del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo, debida a sobrecarga de volumen o de presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; junto con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación o sustitución valvular o un tratamiento antihipertensivo eficaz. La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda (por ejemplo, debida a sobrecarga de volumen o de presión), dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, e hipertensión sistémica crónica; junto con terapias destinadas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluida la reparación o sustitución valvular o un tratamiento antihipertensivo eficaz.
- [0136]** La divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con la HCM), combinado con terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y tratan de prevenir la remodelación cardíaca (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada con la HCM), combinado con terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y tratan de prevenir la remodelación cardíaca (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).
- [0137]** La divulgación también proporciona un uso del polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (p. ej., un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica asociada a la HCM), combinado con terapias que retrasen la

progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y traten de prevenir el remodelado cardíaco (*p. ej.*, inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (*p. ej.*, agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (*p. ej.*, diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). La divulgación también proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco (*p. ej.*, un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica asociada a la HCM), combinado con terapias que retrasen la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y traten de prevenir el remodelado cardíaco (*p. ej.*, inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de la aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); tratamientos que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (*p. ej.*, agentes inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o tratamientos que reducen la precarga cardíaca (*p. ej.*, diuréticos, como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso).

[0138] Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden alterar la historia natural de la HCM y otras enfermedades en lugar de limitarse a paliar los síntomas. El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede alterar la historia natural de la HCM y otras enfermedades en lugar de limitarse a paliar los síntomas. Los mecanismos que confieren beneficios clínicos a los pacientes con HCM pueden extenderse a pacientes con otras formas de cardiopatía que comparten una fisiopatología similar, con o sin influencia genética demostrable. Por ejemplo, un tratamiento eficaz para la HCM, al mejorar la relajación ventricular durante la diástole, también puede ser eficaz en una población más amplia caracterizada por disfunción diastólica. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden dirigirse específicamente a las causas fundamentales de las afecciones o actuar sobre otras vías descendentes. El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede utilizarse para atacar específicamente las causas fundamentales de las afecciones o actuar sobre otras vías descendentes. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden conferir beneficios a pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, cardiopatía isquémica, angina de pecho, o cardiomiopatía restrictiva. Por consiguiente, el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona también puede conferir beneficios a pacientes que sufren insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, cardiopatía isquémica, angina de pecho, o cardiomiopatía restrictiva. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden promover la remodelación ventricular saludable de la hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga de volumen o presión; *p. ej.*, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, o hipertensión sistémica crónica; junto con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión (reparación/reemplazo valvular, terapia antihipertensiva eficaz). El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona también puede promover la remodelación ventricular saludable de la hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga de volumen o presión; *p. ej.*, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, o hipertensión sistémica crónica; junto con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión (reparación/reemplazo valvular, terapia antihipertensiva eficaz). Al reducir la presión de llenado del ventrículo izquierdo, los compuestos podrían disminuir el riesgo de edema pulmonar y insuficiencia respiratoria. La reducción o eliminación de la regurgitación mitral funcional y/o la disminución de las presiones auriculares izquierdas pueden reducir el riesgo de fibrilación auricular paroxística o permanente, y con ello reducir el riesgo concomitante de complicaciones tromboembólicas arteriales, incluido, entre otros, el ictus embólico arterial cerebral. La reducción o eliminación de la obstrucción dinámica y/o estática del flujo de salida del ventrículo izquierdo puede reducir la probabilidad de requerir un tratamiento de reducción septal, ya sea quirúrgico o percutáneo, con los consiguientes riesgos de complicaciones a corto y largo plazo. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden reducir la gravedad del estado isquémico crónico asociado a la HCM y, por tanto, reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca (SCD) o su equivalente en pacientes con desfibriladores cardioversores implantables (descargas frecuentes y/o repetidas del ICD) y/o la necesidad de medicaciones antiarrítmicas potencialmente tóxicas. El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede reducir la gravedad del estado isquémico crónico asociado a la HCM y, por tanto, reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca (SCD) o su equivalente en pacientes con desfibriladores cardioversores implantables (descargas frecuentes y/o repetidas del ICD) y/o la necesidad de medicación antiarrítmica potencialmente tóxica. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables podrían ser valiosos para reducir o eliminar la necesidad de medicamentos concomitantes con sus toxicidades potenciales concomitantes, interacciones medicamentosas, y/o efectos secundarios. El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona podría ser valioso para reducir o eliminar la necesidad de medicaciones concomitantes con sus posibles toxicidades, interacciones medicamentosas y/o

efectos secundarios. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden reducir la fibrosis miocárdica intersticial y/o ralentizar la progresión, detener o revertir la hipertrofia ventricular izquierda. El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona puede reducir la fibrosis miocárdica intersticial y/o ralentizar la progresión, detener, o revertir la hipertrofia ventricular izquierda.

[0139] Dependiendo de la enfermedad a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables aquí proporcionadas pueden administrarse por vía oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por implantación (p. ej., como cuando el compuesto se acopla a un dispositivo de stent), por pulverización inhalatoria, vía de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y puede formularse, solo o en conjunto, en formulaciones adecuadas de unidades de dosificación que contengan portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

[0140] Dependiendo de la enfermedad a tratar y del estado del sujeto, el polimorfo de la Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona aquí proporcionada puede administrarse por vía oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por implantación (p. ej., como cuando el compuesto se acopla a un dispositivo de stent), por pulverización inhalatoria, vía de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y puede formularse, solo o en conjunto, en formulaciones adecuadas de unidades de dosificación que contengan portadores, adyuvantes y portadores convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

[0141] Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, o composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

[0142] Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico, o sal farmacéuticamente aceptable, empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular para el sujeto sometido a terapia.

[0143] Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) y/o las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y composiciones aquí proporcionados. El polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y/o las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas pueden utilizarse en combinación con otros fármacos que se emplean en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y composiciones aquí proporcionados. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizadas para ello, contemporánea o secuencialmente con un compuesto o composición proporcionados en el presente documento. Cuando un compuesto o composición proporcionado en el presente documento se utiliza simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos fármacos además del compuesto o composición proporcionado en el presente documento. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición proporcionada en el presente documento. Entre los agentes activos adicionales adecuados se incluyen, p. ej.: terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. ej., inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de la endopeptidasa neural); terapias que mejoran la función cardíaca mediante la estimulación de la contractilidad cardíaca (p. ej., inotrópicos positivos, como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y tratamientos que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos como la furosemida) o la poscarga (vasodilatadores de cualquier tipo, como los bloqueantes de los canales del calcio, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas de los receptores de la endotelina, los inhibidores de la renina, o los moduladores de la miosina del músculo liso). La proporción en peso del compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionado en el presente documento con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

[0144] Cuando un compuesto de la divulgación se administra en combinación con otro agente terapéutico, el otro agente terapéutico puede administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con el compuesto de fórmula (I). El

régimen de dosificación preciso debe estar en consonancia con las propiedades del agente o agentes terapéuticos. Cuando un compuesto de la divulgación se administra en combinación con otro agente terapéutico, el otro agente terapéutico puede administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con el polimorfo de Forma 1 de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El régimen de dosificación preciso debe estar en consonancia con las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

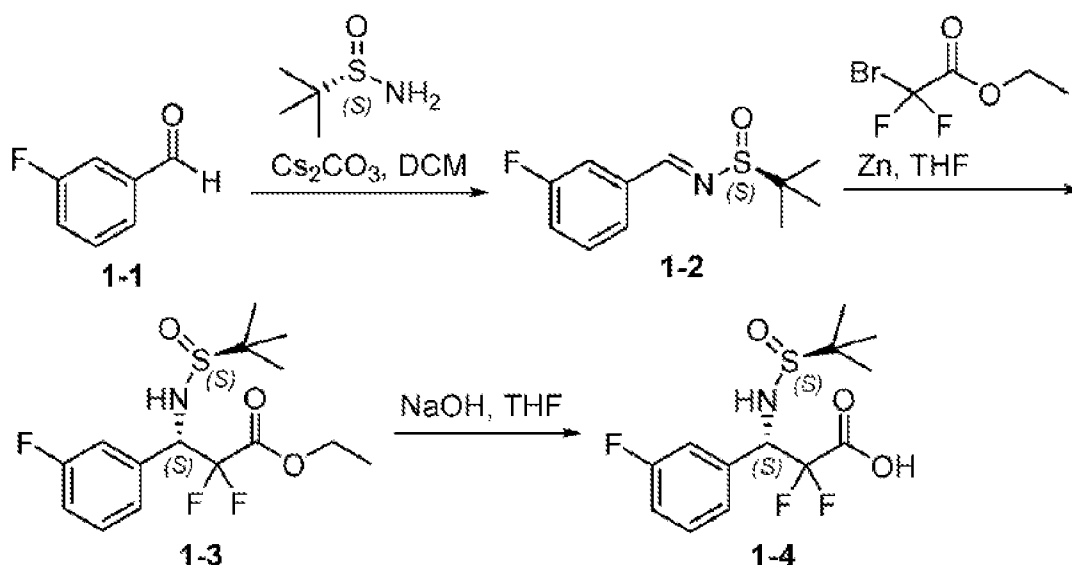
EJEMPLOS

[0145] Abreviaturas: ACN: acetonitrile; aq: acuoso; Ar: argón; CH₂Cl₂: diclorometano; CH₃CN: acetonitrile; CH₃OH: metanol; Cs₂CO₃: carbonato de cesio; DCM: diclorometano; DIEA: diisopropil etilamina; DMF: dimetil formamida; DMSO: dimetilsulfóxido; equiv.: equivalente(s); Et₂O: éter dietílico; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; h o hr: hora(s); HATU: Hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, hexafluorofosfato *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridina-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio; HCl: cloruro de hidrógeno; H₂O: agua; IPA: alcohol isopropílico; iPr₂O: éter diisopropílico; K₂CO₃: carbonato de potasio; LiHMDS: hexametildisilazano de litio; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; min: minutos; mL: mililitro; MW o μ W: microondas (reacción realizada en reactor de microondas); NaBH₄: borohidruro sódico; NaBH₃CN: cianoborohidruro sódico; NaCl: cloruro sódico; NaBH₃CN: cianoborohidruro sódico; NaH: hidruro sódico; NaHCO₃: bicarbonato sódico; NaOH: hidróxido sódico; NaOMe: metóxido sódico; Na₂SO₄: sulfato de sodio; *n*-BuOH: *n*-butanol; NH₄Cl: cloruro de amonio; pH: -log [H⁺]; RT: temperatura ambiente; SOCl₂: cloruro de tionilo; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; THP, tetrahidropirano o tetrahidropiranoilo; y Zn: cinc en polvo. Todos los experimentos se llevaron a cabo en campanas extractoras con las precauciones de seguridad específicas y el equipo de protección personal necesario.

Ejemplo 1: Síntesis Intermedio Ejemplo 1: Preparación de ácido (S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (1-4)

[0146]

Esquema I-1



[0147] Etapa 1. Síntesis de (S,E)-N-(3-fluorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1-2). A un matraz de fondo redondo de 1000 mL se añadieron 3-fluorobenzaldehído (50 g, 0,40 mol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (50 g, 0,41 mol), Cs₂CO₃ (157 g, 0,48 mol) y diclorometano (500 mL) bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con metil *terc*-butiléter (MTBE) (1000 mL). Posteriormente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el crudo **1-2** (87 g, 95%) como sólido apagado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. 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).

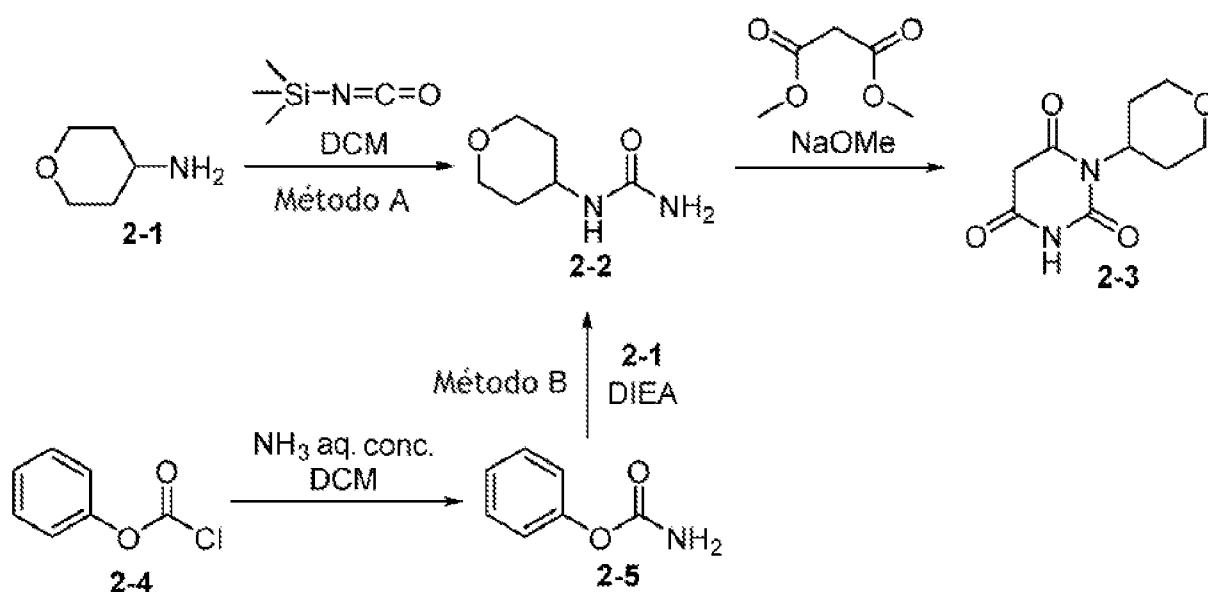
[0148] Etapa 2. Síntesis de (S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo (1-3). A una suspensión de Zn (38 g, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (600 mL) se añadió una solución de **1-2** (53,5 g, 0,24 mol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (120 g, 0,59 mol) en tetrahidrofurano (250 mL) a 70 °C con agitación durante 40 min bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a 70 °C durante otros 30 min, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. El residuo se diluyó con EtOAc (1000 mL). A continuación, la mezcla resultante se lavó con ácido cítrico sat. aq. (500 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para dar **1-3** (50 g, 60%) como aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 352 [M+H]⁺.

[0149] Etapa 3. Ácido (S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (1-4). A una solución de **1-3** (80 g, 0,23 mol) en tetrahidrofurano (1000 mL) se añadió 1 N aq. NaOH (350 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con ácido cítrico 1 N acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1000 mL × 3). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante Flash-Prep-HPLC (columna: Gel de sílice C18; fase móvil: CH₃CN/H₂O = 10/90 (v/v) aumentando a CH₃CN/H₂O = 95/5 (v/v) durante 60 min; detector: UV 254 nm) para dar **1-4** (30 g, 41%) como sólido blanco. 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 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 1.01 (s, 9H).

Ejemplo Intermedio 2: Preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)piperidina-2,4,6-triona (2-3)

[0150]

Esquema I-2



[0151] Etapa A-1. Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)urea (2-2) (Método A). A una solución de **2-1** (24 g, 0,24 mol) en DCM (3000 mL) se añadió isocianatotrimetilsilano (30 g, 0,26 mol) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la reacción se apagó añadiendo MeOH (20 mL). Se eliminó el disolvente y el residuo se trituró con éter (50 mL). Posteriormente, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter (500 mL × 3) y se secó *al vacío* para dar **2-2** (34 g, 68%) como sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): δ 5.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

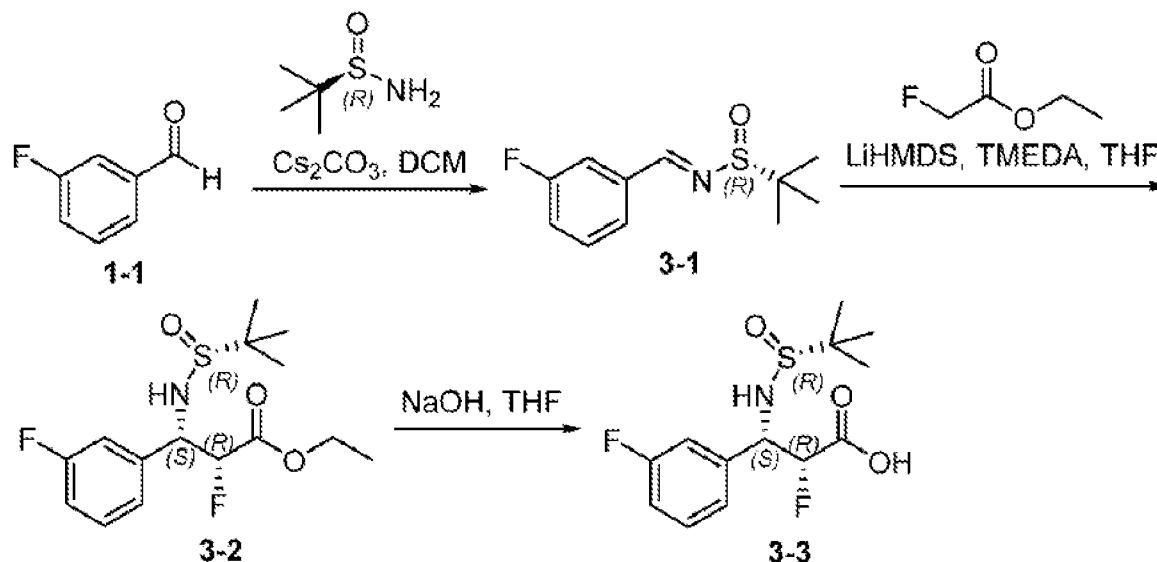
[0152] Etapa 2. Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)piperidina-2,4,6-triona (2-3). A una solución de NaOMe (20 g, 0,38 mol) en MeOH (3000 mL) se añadió **2-2** (34 g, 0,24 mol), seguido de 1,3-dimetil propanodioato (470 g, 0,36 mol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a 80 °C toda la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (50 mL). Posteriormente, el pH de la mezcla resultante se ajustó a 2 añadiendo coned, aq. HCl a 0 °C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 45 °C durante 24 h para dar **2-3** (30 g, 60%) como sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-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).

[0153] Etapa B-1. Síntesis de carbamato de fenilo (2-5). A una mezcla de amoníaco sat. alq. (50 mL) y DCM (50 mL) se añadió una solución de **2-4** (30 g) en DCM (45 mL) a 0 °C. Tras agitar a 0 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* a 45 °C durante 12 h para dar **2-5** (18,3 g, 70%) como sólido blanco. 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).

[0154] Etapa B-2. Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)urea (2-2) (Método B). Una mezcla de **2-5** (18,3 g, 0,13 mol), DIEA (17,3 g, 0,13 mol) y **2-1** (13,5 g, 0,13 mol) en THF (130 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter (100 mL) y se secó *al vacío* a 45 °C durante 12 h para dar **2-2** (18,3 g, 95%) como sólido blanco. 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).

Ejemplo Intermedio 3: Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (3-3)

[0155]

Esquema I-3

[0156] **Etap 1. Síntesis de (*R,E*)-*N*-(3-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4-1).** Una mezcla de **1-1** (5,0 g, 40,3 mmol), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,1 g, 42,2 mmol), y Cs_2CO_3 (15,7 g, 48,25 mol) en DCM (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche bajo una atmósfera de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con éter (200 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se secó *al vacío* para dar **3-1** crudo (10 g) como sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^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).

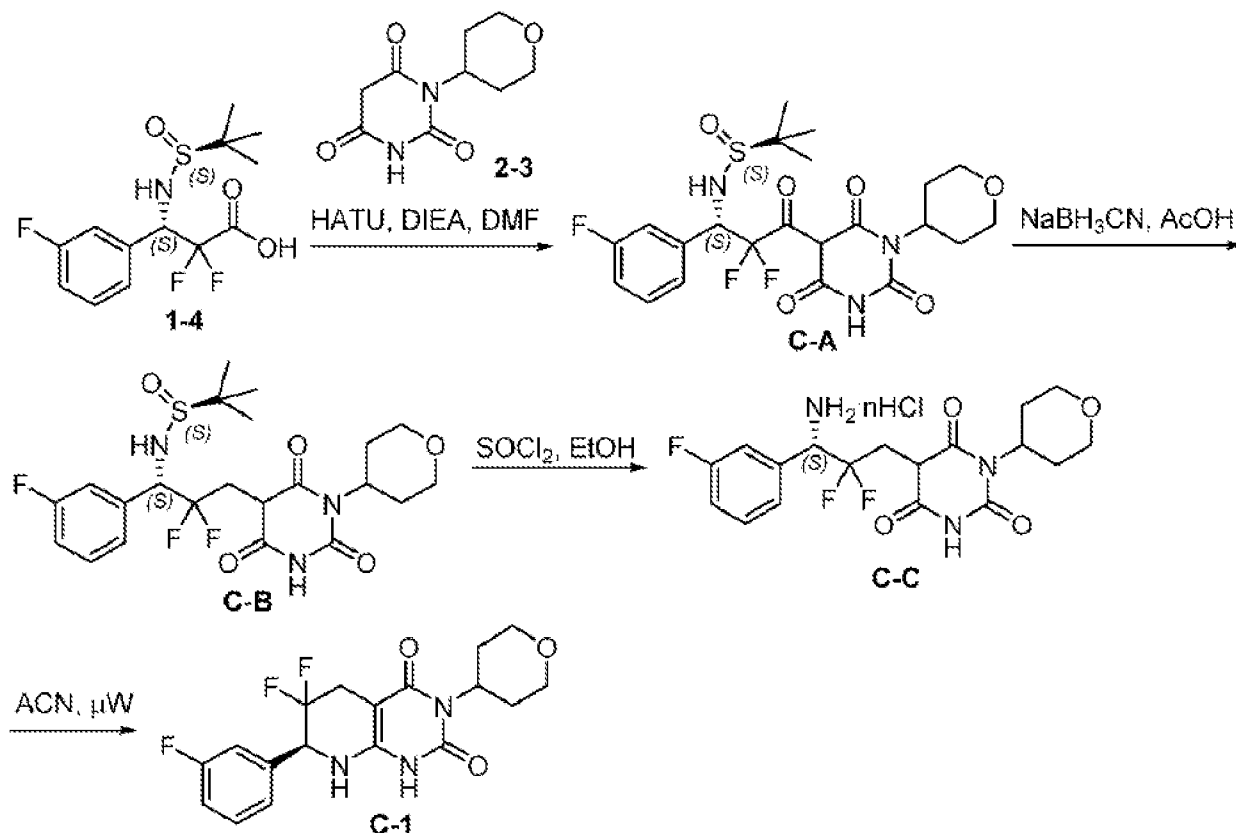
[0157] **Etap 2. Síntesis de (2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo (3-2).** A una disolución de **3-1** crudo (3,0 g, 13,2 mmol), TMEDA (3,6 mL) y 2-fluoroacetato de etilo (2,1 g, 19,8 mol) en THF (30 mL) se añadió LiHMDS (1M en THF, 19,8 mL) gota a gota a -78°C durante 30 min bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se apagó añadiendo 2 N aq. HCl (45 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del THF y después se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Posteriormente, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para obtener el crudo **3-2** (4,6 g) como sólido blanquecino, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, m/z): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0158] **Etap 3. Síntesis de ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (3-3).** A una solución de **3-2** crudo (6 g, 18 mmol) en THF (60 mL) se añadió 1N aq. NaOH (36 mL, 36 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). La capa acuosa se ajustó a pH 5 con ácido cítrico sat. acuoso y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL $\times$ 3). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 19 $\times$ 250 mm, 5 μm ; fase móvil: agua (0,05%TFA (v/v)) y ACN (3,0% (v/v) hasta 17,0% (v/v) en 8 min); detector: UV 220 nm) para dar **3-3** (1,5 g, 27%) como sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^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).

Ejemplo comparativo 1: Preparación de (S)-6,6-difluoro-7-(3-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C-1)

[0159]

Esquema C-1



[0160] Etapa 1. Síntesis de (S)-N-((1S)-2,2-difluoro-1-(3-fluorofenilo)-3-oxo-3-(2,4,6-trioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)hexahidropirimidina-5-ilo)propilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-A). A una disolución de 1-4 (2,69 g, 8,32 mmol), HATU (4,75 g, 12,49 mmol), y 2-3 (2,65 g, 12,49 mmol) en DMF (30 mL) se añadió DIEA (2,15 g, 16,63 mmol) gota a gota a 0 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa sat. NaHCO₃ (100 mL) y agua helada (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL × 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para dar C-A crudo (1,23 g, 29%) como sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 518 [M+H]⁺.

[0161] Etapa 2. Síntesis de (S)-N-((1S)-2,2-difluoro-1-(3-fluorofenilo)-3-(2,4,6-trioxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)hexahidropirimidina-5-ilo)propilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (C-B). Una mezcla de C-A (1 g, 1,93 mmol) y cianoborohidruro sódico (606,8 mg, 9,66 mmol) en ácido acético (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para dar C-B crudo (1,28 g) como sólido blanco, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 504 [M+H]⁺.

[0162] Etapa 3. Síntesis de 5-((S)-3-amino-2, 2-difluoro-3-(3-fluorofenilo)propilo)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)pirimidina-2,4,6(1H, 3H, 5H)-triona (C-C). A una solución de C-B crudo (1,28 g) en etanol (18 mL) se añadió cloruro de tionilo (2,7 mL) a 0 °C durante 3 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se secó *al vacío* para dar C-C crudo (800 mg) como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 400 [M+H]⁺.

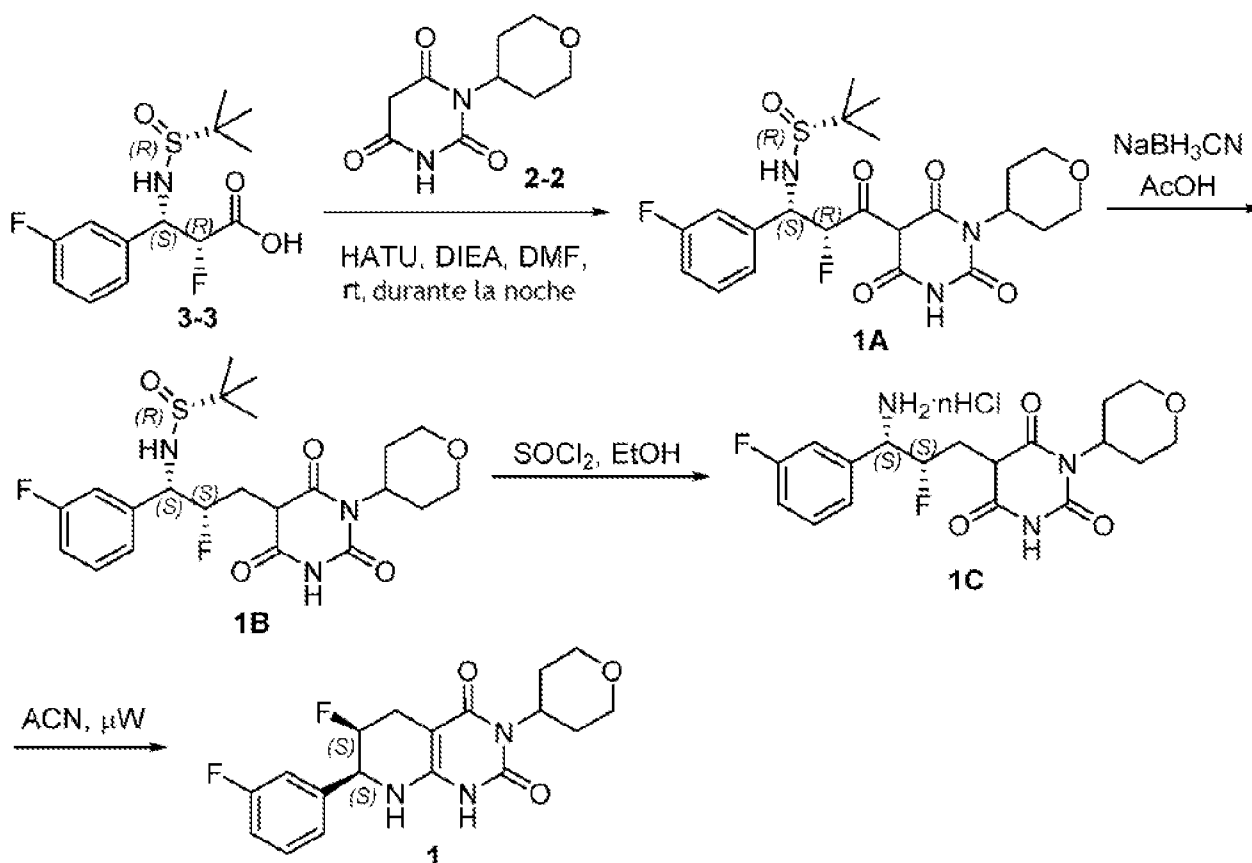
[0163] Etapa 4. Síntesis de (S)-6,6-difluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C-1). Una mezcla de C-C crudo (800 mg) en CH₃CN (10 mL) en un vial sellado se agitó a 120 °C durante 20 min en un reactor de microondas. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Columna XBridge C18 OBD Prep, 19 mm × 250 mm; fase móvil: agua (0,05% (v/v) NH₃·H₂O)/CH₃CN = 11,0% (v/v) a 30,0% (v/v) en 8 min; detector: UV 254 nm) para dar C-1 (197 mg, 27% a tres pasos de C-A) como sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d⁶-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).

Ejemplo 1-1: Preparación de (6S,7S)-6-fluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1)

[0164]

Esquema 1

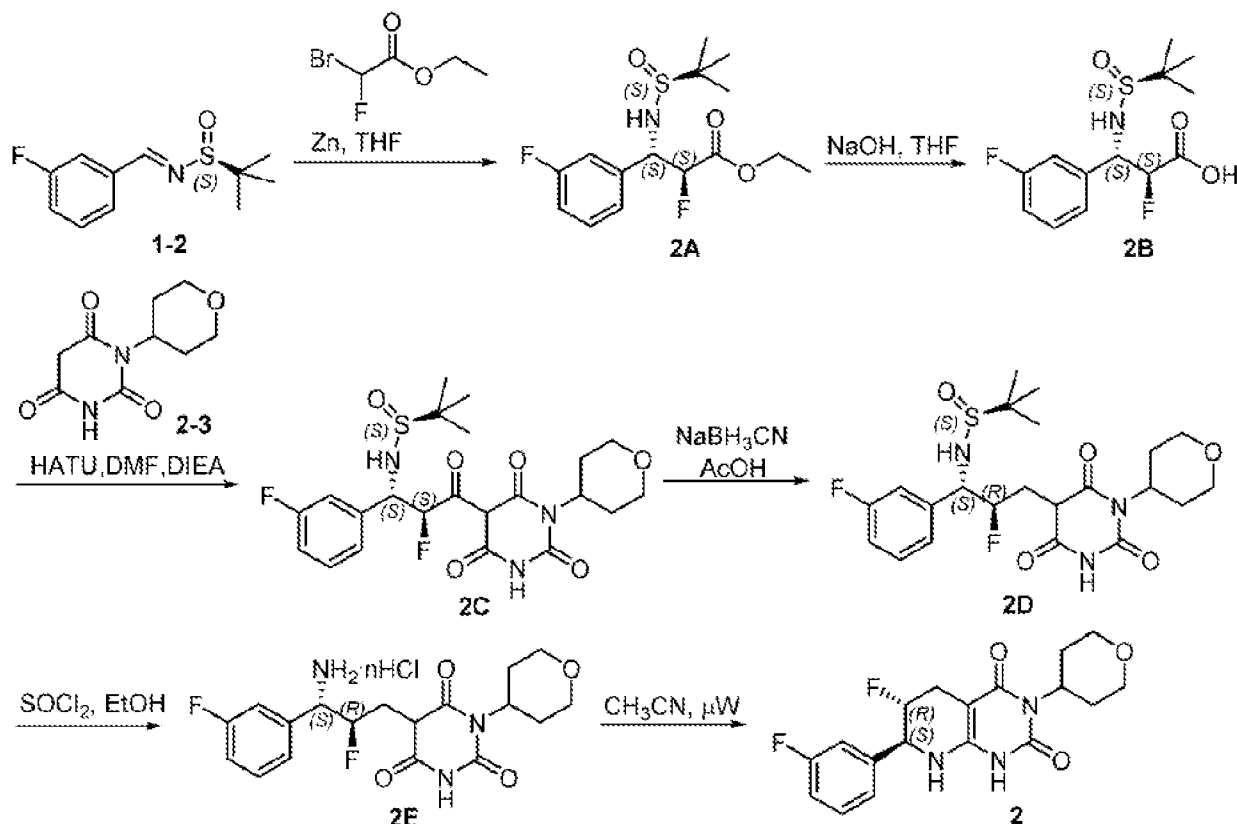


[0165] Etapas 1 a 4. Síntesis de (6S,7S)-6-fluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1). Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para preparar la (S)-6, 6-difluoro-7-(3-fluorofenil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5, 6, 7, 8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**C-4**) y sustituyendo el ácido (S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (**1-4**) por el ácido (2R,3S)-3-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (**3-3**), se obtuvo **1** como sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, *d*⁶-DMSO): 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, *d*⁶-DMSO): δ -113.18, -192.36.

Ejemplo 1-2: Preparación de (6R,7S)-6-fluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5, 6, 7, 8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2)

[0166]

Esquema 2



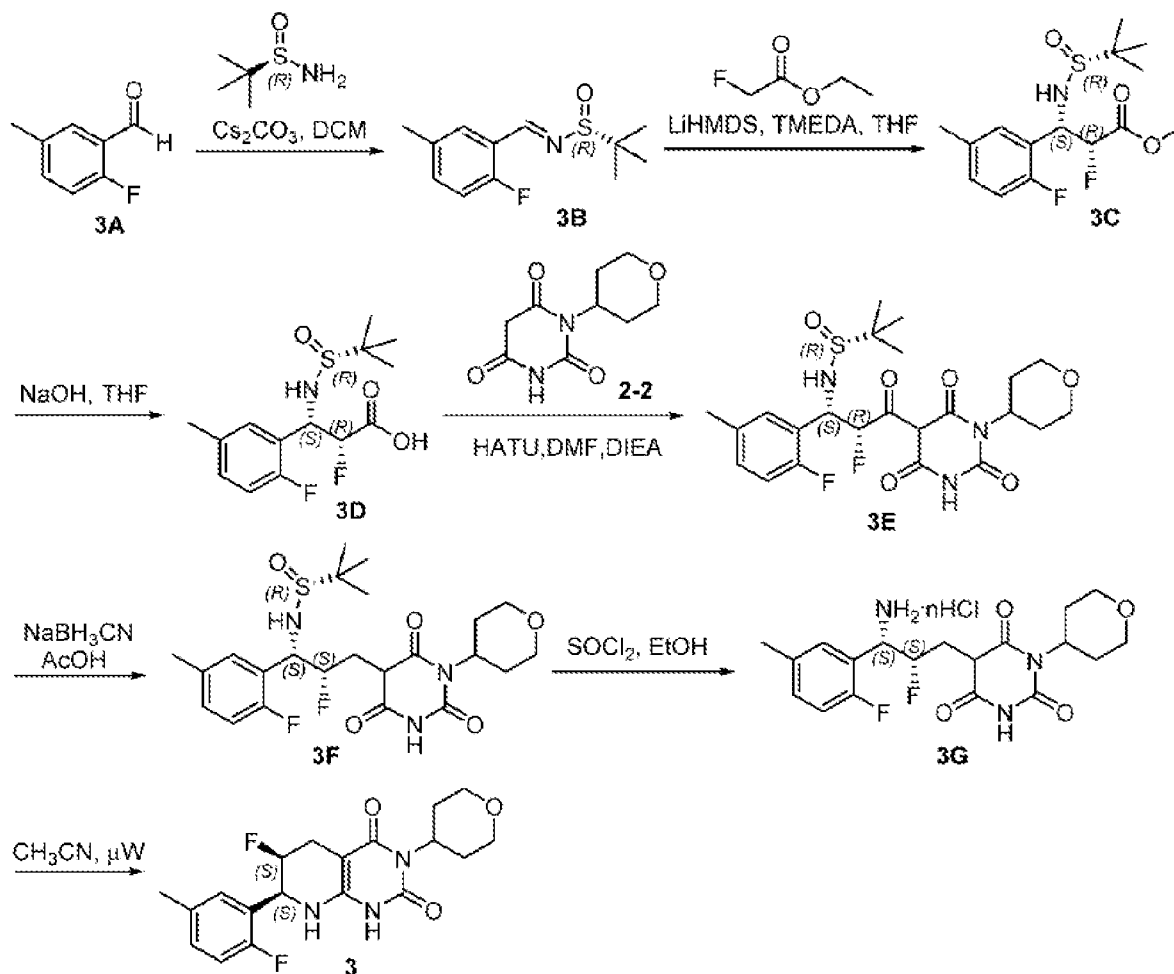
[0167] Etapas 1 a 2. Síntesis de ácido (2S,3S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (2B). Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para preparar ácido (S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (**1-4**) y sustituyendo el 2-bromo-2, 2-difluoroacetato de etilo por el 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo, se obtuvo **2B** como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺.

[0168] Etapas 3 a 6. Síntesis de (6R,7S)-6-fluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5, 6, 7, 8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (2). Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para preparar la (S)-6, 6-difluoro-7-(3-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-5, 6, 7, 8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (**C-4**) y sustituyendo el ácido (S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (**1-4**) por el ácido (2S, 3S)-3-(((S)-terc-butilsulfinil)amino)-2-fluoro-3-(3-fluorofenil)propanoico (**2B**), se obtuvo **2** como sólido blanco. 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.

Ejemplo 1-3: Preparación de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2, 4 (1H,3H)-diona (3).

[0169]

Esquema 3



[0170] **Etap 1. Síntesis de (R,E)-N-(2-fluoro-5-metilbencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3B).** Una mezcla de 2-fluoro-5-metilbenzaldehído (3A) (5 g, 36,2 mmol), Cs₂CO₃ (17,6 g, 54,0 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,6 g, 38,0 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con éter (150 mL). Posteriormente, se filtró la suspensión resultante. El filtrado se concentró y el residuo se secó *al vacío* para dar 3B (8,7 g, 97%) como aceite amarillo. 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).

[0171] **Etap 2. Síntesis de (2R,3S)-3-(((R)-*tert*-butil sulfonil)amino)-2-fluoro-3-(2-fluoro-5-metilfenil)propanoato de etilo (3C).** A una disolución de 3B (4 g, 16,6 mmol), 2-fluoroacetato de etilo (2,6 g, 24,6 mmol), y TMEDA (4,8 mL) en THF anhidro (40 mL) se añadió LiHMDS (1 M en THF, 24,6 mL, 24,6 mmol) gota a gota a -78 °C durante 30 min bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a -78 °C durante 1 h, la reacción se apagó añadiendo 1 N aq. HCl (50 mL), manteniendo la temperatura interna de la mezcla a < -20 °C. Posteriormente, la mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para dar 3C crudo (6,0 g) como aceite amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 348 [M+H]⁺.

[0172] **Etap 3. Síntesis de ácido (2R,3S)-3-(((R)-*tert*-butil sulfonil)amino)-2-fluoro-3-(2-fluoro-5-metilfenil)propanoico (3D).** A una solución de 3C (6,0 g, 17,3 mmol) en THF (40 mL) se añadió 1N aq. NaOH (34,6 mL, 34,6 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua helada (50 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). La capa acuosa se ajustó a pH 5 con ácido cítrico sat. acuoso, seguido de extracción con EtOAc (100 mL × 3). Posteriormente, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 mm, 5μm; fase móvil: agua (0,05% TFA) y ACN (28,0% ACN hasta 36,0% en 10 min); detector: UV 220 nm) para dar 3D (2 g, 36%) como sólido blanco. 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).

[0173] Etapa 4. Síntesis de (*R*)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-oxo-3-(2,4,6-trioxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)hexahidropirimidina-5-ilo)propilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**3E**). Una solución de **3D** (700 mg, 2,19 mmol), **2-2** (698 mg, 3,29 mmol) y HATU (1,25 g, 3,29 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (849 mg, 6,57 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se apagó añadiendo bicarbonato sódico sat. al acuoso (30 mL) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL x 2) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para dar **3E** crudo (1,3 g) como sólido blanco, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. 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).

[0174] Etapa 5. Síntesis de (*R*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-fluoro-1-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(2,4,6-trioxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)hexahidropirimidina-5-ilo)propilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**3F**). Una solución de **3E** crudo (1,3 g, 2,53 mmol) en AcOH (10 mL) se añadió NaBH₃CN (398 mg, 6,33 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió agua helada (20 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el residuo se secó *al vacío* para dar **3F** crudo (1,3 g) como sólido blanco, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. 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).

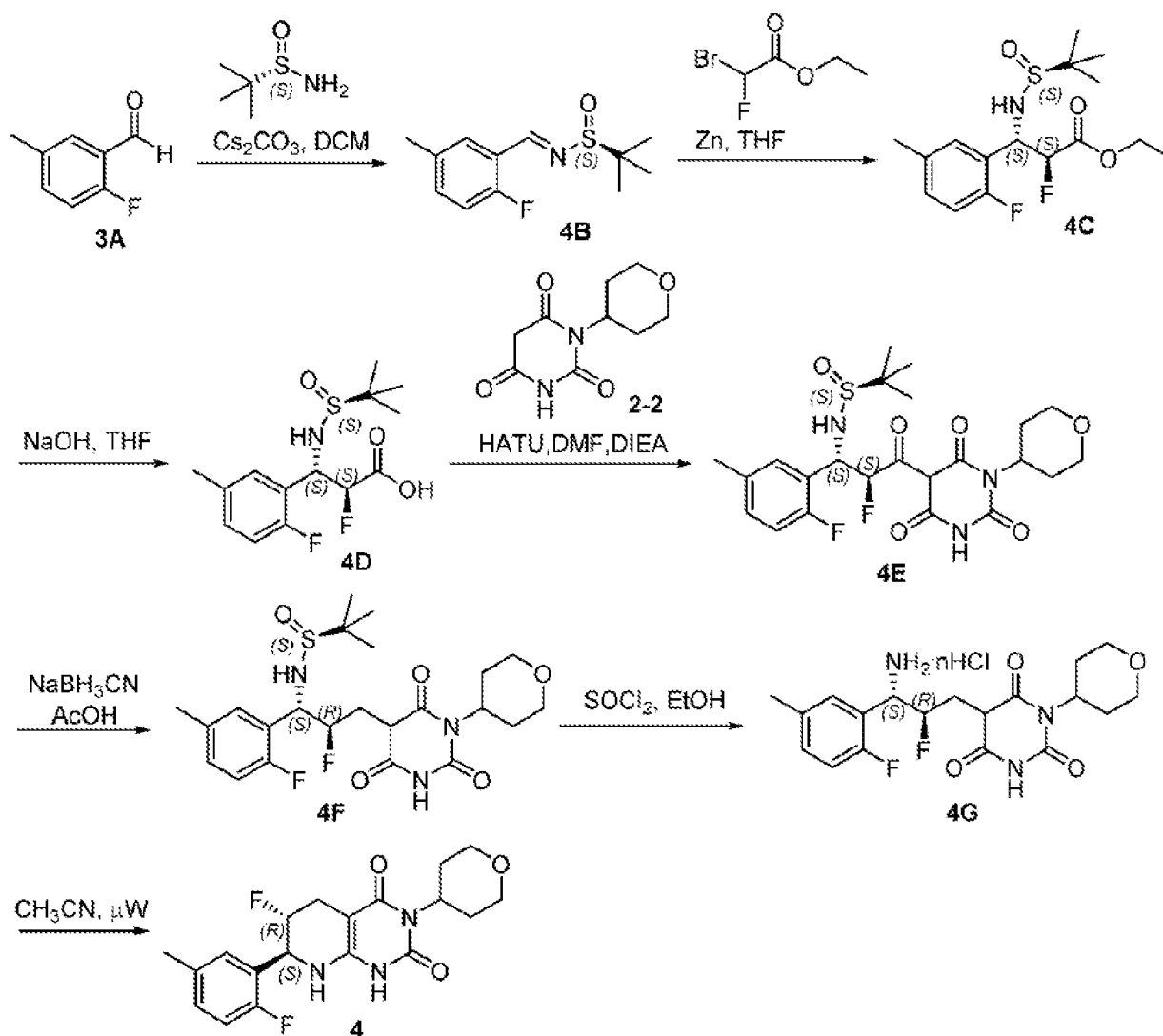
[0175] Etapa 6. Síntesis de 5-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-fluoro-3-(2-fluoro-5-metilfenilo)propilo)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)pirimidina-2, 4, 6 (1*H*, 3*H*, 5*H*)-triona (**3G**). A una solución de **3F** crudo (1,3 g, 2,60 mmol) en etanol (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (334 mg) a 0 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *al vacío* para dar **3G** crudo (1,0 g) como sólido blanco, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

[0176] Etapa 7. Síntesis de (6*S*,7*S*)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2, 4 (1*H*, 3*H*)-diona (**3**). Una mezcla de **3G** crudo (1,0 g, 2,53 mmol) en CH₃CN (15 mL) se introdujo en un reactor de microondas con agitación a 120 °C durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gel de sílice C18; fase móvil: CH₃CN:H₂O = 20:80 (v/v) aumentando a CH₃CN:H₂O = 80:20 (v/v) en 40 min; detector: UV 254 nm) para dar el compuesto **3** (302 mg, 32%), como sólido blanco, que se identificó como polimorfo de la Forma 1 (véase el Ejemplo 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).

Ejemplo 1-4: Preparación de (6*R*,7*S*)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**4**)

[0177]

Esquema 4

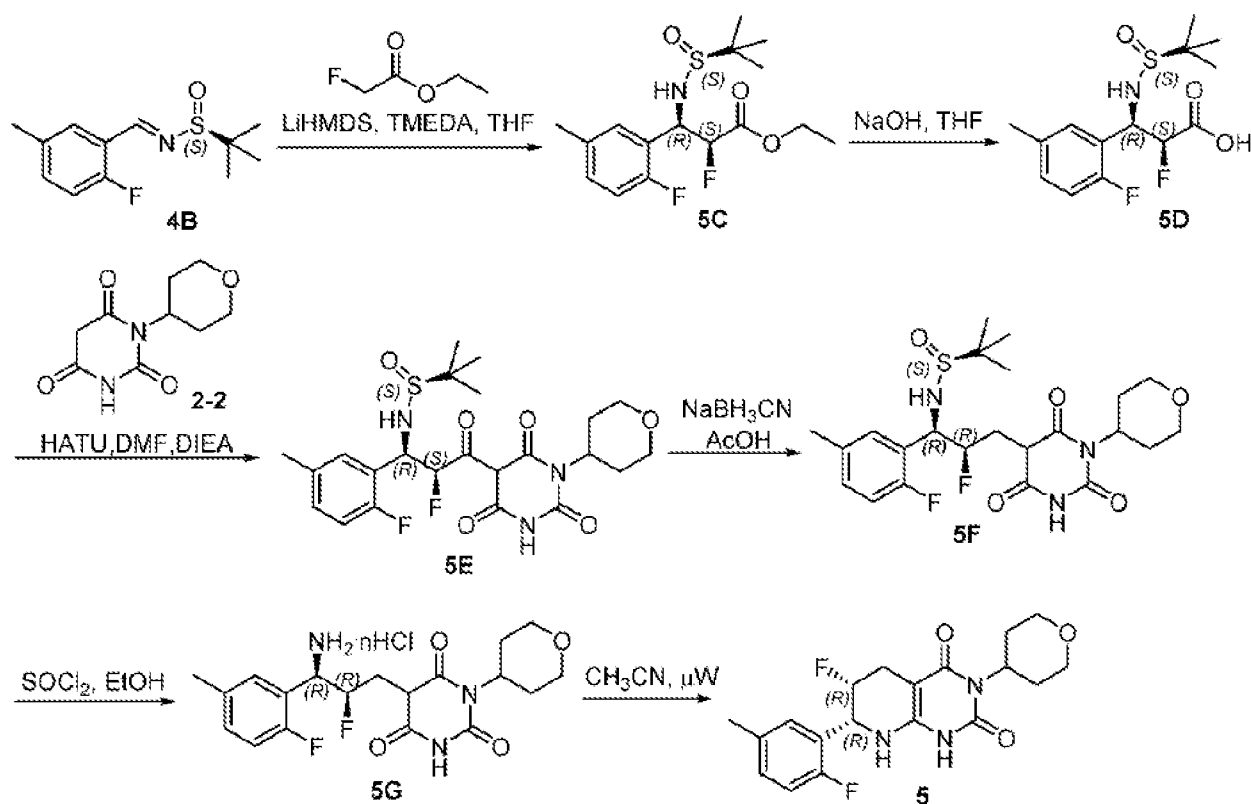


[0178] Etapas 1 a 7. Síntesis de (6R,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (4). Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para preparar (6R, 7S)-6-fluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5, 6, 7, 8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (2) y sustituyendo 3-fluorobenzaldehído (1-1) por 2-fluoro-5-metilbenzaldehído (3A), se obtuvo 4 como sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^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); ^{19}F NMR (376 MHz, d^6 -DMSO): δ -124.08, -175.61.

Ejemplo 1-5: Preparación de la síntesis de (6R,7R)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (5)

[0179]

Esquema 5

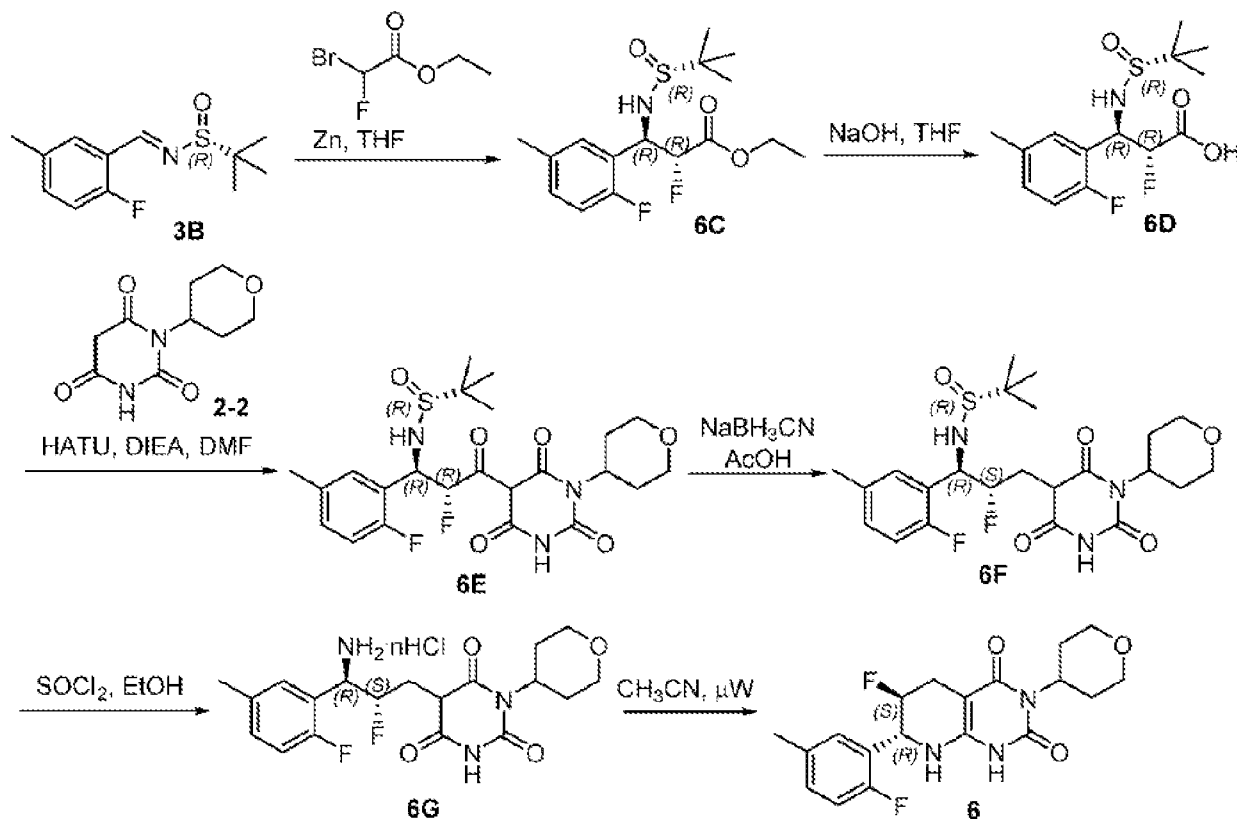


[0180] Etapas 1 a 6. Síntesis de (6*R*,7*R*)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona (**5**). Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para preparar (6*S*,7*S*)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona (**3**) y sustituyendo (*R,E*)-*N*-(2-fluoro-5-metilbenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**3B**) por (*S,E*)-*N*-(2-fluoro-5-metilbenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**4B**), se obtuvo **5** como sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 378 [M+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); ¹⁹F NMR (376 MHz, *d*⁶-DMSO): δ -123.49, -191.34.

Ejemplo 1-6: Preparación de (6*S*,7*R*)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**6**)

[0181]

Esquema 6



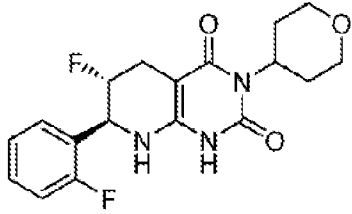
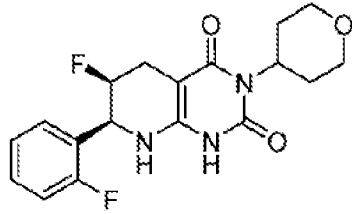
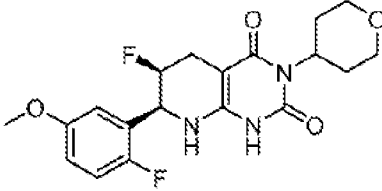
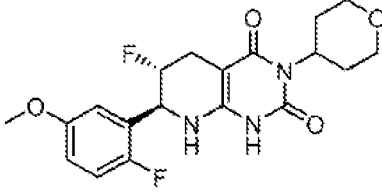
[0182] Etapas 1 a 6. (6*S*,7*R*)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**6**). Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para preparar (6*R*,7*S*)-6-fluoro-7-(3-fluorofenilo)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**2**) y sustituyendo (*S*,*E*)-*N*-(3-fluorobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**1-2**) por (*R*, *E*)-*N*-(2-fluoro-5-metilbenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**3B**), se obtuvo **6** como sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 378 [*M*+*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.

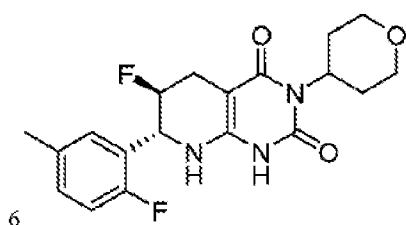
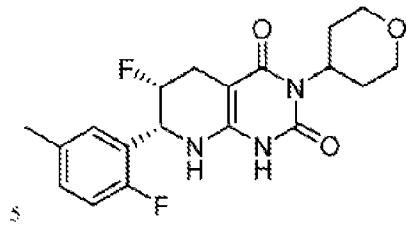
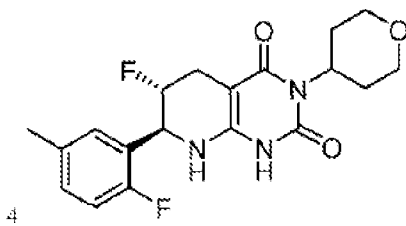
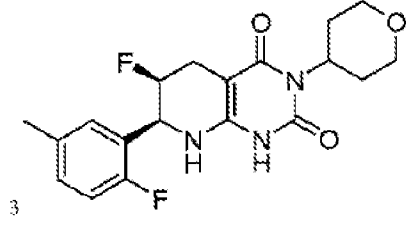
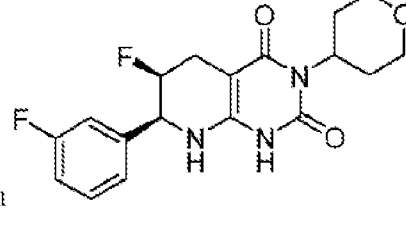
[0183] Se prepararon compuestos adicionales utilizando enfoques similares a los proporcionados anteriormente.

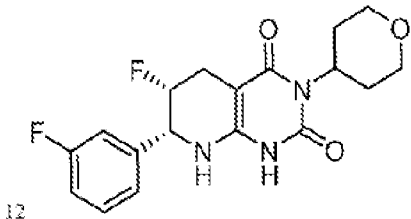
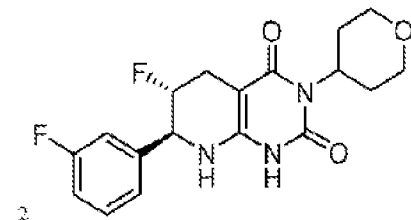
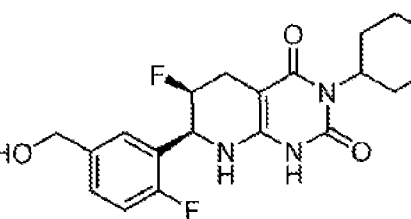
Datos de Caracterización de los Compuestos

[0184] Tabla 1A

ESTRUCTURA	MS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ Observada	Protón NMR	Método(s) sintético(s)	bcMF pCa ₆ IC50 MÉDIA
	388	¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 3	0.54

ESTRUCTURA	MS [M+H] ⁺ Observada	Protón NMR	Método(s) sintético(s)	bcMF pCa_6 IC50 MÉDIA
8 	364	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO in 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 and 4.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.4 and 4.5 Hz, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.05 (ddd, J = 40.8, 17.0 and 3.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H)	Esquema 2	1.46
9 	364	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO in 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 and 4.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.2 and 4.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.52 (m, 4H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)	Esquema 1	5.59
10 	394	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO in ppm): δ 10.26 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 10.1 and 9.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.0, 4.0 and 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 6.1 and 2.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.14 - 4.81 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 11.4 and 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)	Esquema 3	1.02
11 	394	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO in ppm): δ 10.75 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0 and 9.1 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 9.1 and 3.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 6.1 and 3.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.94 (m, 2H), 4.86 (tt, J = 12.1 and 4.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.4 and 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 and 3.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)	Esquema 4	0.49

ESTRUCTURA	MS [M+H] ⁺ Observada	Protón NMR	Método(s) sintético(s)	bcMF pCa_6 IC50 MÉDIA
 6	378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO in 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), 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)	Esquema 6	26.4
 5	378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 5	20.84
 4	378	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 4	0.37
 3	378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 3	1.11
 1	364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 1	3.0325

ESTRUCTURA	MS [M+H] ⁺ Observada	Protón NMR	Método(s) sintético(s)	bcMF pCa_6 IC50 MÉDIA
	364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 5	23.17
	364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO in 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)	Esquema 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, 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)	Esquema 3	0.78

Ejemplo 2

Análisis monocristalino por rayos X - Forma 1

[0185] El análisis SXRD se realizó en un difractómetro SuperNova de Agilent Technologies (Dual Source) utilizando radiación monocromática Cu Kα (λ 1,54178 Å) generada por tubo sellado. El difractómetro se equipó con un dispositivo de baja temperatura de Oxford Cryosystems para permitir la recogida de datos a 120(1) K y el cristal se envolvió en una capa protectora de aceite Paratone. Los datos recogidos se corrigieron para los efectos de absorción basándose en la integración gaussiana sobre un modelo de cristal multifacético, implementado como parte del paquete de software CrysAlisPro (Agilent Technologies, 2014).

[0186] La estructura fue resuelta por métodos directos (SHELXS97)¹ y desarrollada por refinamiento completo por mínimos cuadrados en F^2 (SHELXL97)¹ interconectado mediante el paquete de software OLEX2 (ver FIG. 4). Las imágenes producidas se realizaron mediante OLEX2². Los datos se recopilaron, resolvieron y refinaron en el grupo espacial ortorrómbico P2₁2₁2₁ y se realizó una búsqueda de simetría métrica superior mediante la rutina ADDSYM³ de PLATON⁴, pero no se descubrió ninguna simetría de orden superior. Todos los átomos no hidrógeno se localizaron en el mapa de Fourier y sus posiciones se refinaron antes de describir su movimiento térmico de todos los átomos no hidrógeno anisotrópicamente. Dentro de la estructura, una molécula completa de **3** (también denominada compuesto del Ejemplo 3) se localizó únicamente en la unidad asimétrica. Debido a los débiles datos de difracción obtenidos, el parámetro Flack pudo calcularse en -0,0657 con esd de 0,7497 (calculado a partir de 1477 pares Bijovet con una integridad del 97,6 %). Los intentos de refinar la estructura utilizando los comandos TWIN y BASF no aportaron más mejoras. Todos los átomos de hidrógeno se colocaron en las posiciones calculadas utilizando un modelo de equitación con Uiso fijo a 1,2 veces para todos los grupos CH, CH₂ y NH, y a 1,5 veces para todos los grupos CH₃. El pico de Fourier residual más alto se encontró a 1,34 e.Å⁻³ aproximadamente 0,68 Å de C(16) y el agujero de Fourier más profundo se encontró a -0,89 e.Å⁻³ aproximadamente 0,58 Å de O(2).

Datos de Cristal - Forma 1

[0187] $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$ ($M = 377,39$ g/mol): ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$ (n.º 19), $a = 28,153(2)$ Å, $b = 6,6890(3)$ Å, $c = 9,1390(6)$ Å, $V = 1721,04(19)$ Å³, $Z = 4$, $T = 120(1)$ K, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0,964$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1,456$ g/cm³, 30202 reflexiones medidas ($10,18^\circ \leq 2\theta \leq 153,36^\circ$), 3570 únicas ($R_{\text{int}} = 0,1117$, $R_{\text{sigma}} = 0,0636$) que se utilizaron en todos los cálculos. El R_1 final fue de 0,1591 ($>2\sigma(I)$) y el wR_2 fue de 0,3889 (todos los datos).

[0188] Los datos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría dinámica de barrido (DSC) y análisis termo gravimétrico (TGA) para la Forma 1 del compuesto del Ejemplo 1-3 se muestran en las FIGs. 1A-1C, 2 y 3, respectivamente.

Ejemplos Biológicos

[0189] Los compuestos se perfilaron evaluando sus propiedades fisicoquímicas, actividades bioquímicas, actividades celulares, perfiles de selectividad, perfiles farmacocinéticos (PK), perfiles farmacodinámicos (PD), y perfiles de seguridad en varios ensayos *in vitro* y *in vivo*, incluidos, entre otros, los ensayos de miosina ATPasa (sistema miobril cardíaco bovino [bcMF] con/sin suero y sistema miobril esquelético de conejo [rbskMF]), la contractilidad de los cardiomiocitos y la identificación de metabolitos reactivos.

[0190] Los compuestos con una vida media reducida se seleccionaron para permitir un ajuste de dosis potencialmente más rápido, ya que una vida media más corta permite un tiempo más rápido para llegar a exposiciones en estado estacionario. La eliminación, o minimización, de la dependencia de las enzimas polimórficas del citocromo P450 (CYP), como CYP2C19, para el aclaramiento metabólico de los fármacos candidatos supuso una ventaja potencial para reducir la variabilidad de la PK humana que puede darse, por ejemplo, entre metabolizadores rápidos y malos. La eliminación, o minimización, de las potentes propiedades de inducción de la enzima CYP de un nuevo fármaco candidato supuso una ventaja para evitar posibles interacciones farmacológicas. La mayor selectividad del fármaco candidato para la miosina cardíaca frente a la miosina esquelética tenía un beneficio para la farmacocinética humana deseada relacionada con la distribución del fármaco modulador de la miosina. Se predijo que los fármacos candidatos a moduladores de la miosina con menor potencia hacia la miosina esquelética se distribuirían menos en el tejido muscular esquelético, debido a una menor unión del fármaco a la miosina esquelética, lo que conduciría a un menor volumen de distribución y, por tanto, a una menor semivida en humanos. Se realizaron estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos preclínicos para optimizar la selección de compuestos que pudieran permitir una dosificación oral con menor riesgo de toxicidad hepática inducida por fármacos. Lammert et al. (2008) Relationship Between Daily Dose of Oral Medications and Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury: Search for Signals. *Hepatology*, 47: 2003-2009.

Ensayo de solubilidad KS

[0191] Se evaluó la solubilidad cinética de los agentes de molécula pequeña en PBS a pH7,4 a temperatura ambiente usando Reserpina (solubilidad cinética < 15 µM en PBS a 7,4) como control negativo y Verapamilo (solubilidad cinética > 200 µM en PBS a 7,4) como control positivo. Se añadieron 2 µl de la solución madre de DMSO 20 mM de un compuesto en un pocillo de una placa de 96 pocillos y, a continuación, se añadieron 198 µl de PBS a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla se filtró al vacío a través de una placa filtrante de 96 pocillos, que se lavó previamente con 100 µl de etanol al 70% por pocillo. A continuación, se añadieron 70 µl del filtrado a un pocillo de una placa de lectura de 96 pocillos, que estaba precargada con 70 µl de DMSO por pocillo. La concentración de la muestra en un pocillo se determinó a partir de la interacción en LC con detección UV en comparación con la curva estándar de cada compuesto establecida en DMSO.

Ensayo de inhibición de la miosina (bcMF pCa 6 IC₅₀ (µM))

[0192] Se evaluó la capacidad de los agentes de molécula pequeña para inhibir la actividad enzimática de la miosina cardíaca bovina utilizando un ensayo bioquímico que acopla la liberación de ADP (adenosina difosfato) de la miosina cardíaca a un sistema de acoplamiento enzimático consistente en piruvato cinasa y lactato deshidrogenasa (PK/LDH) y monitorizando la disminución de absorbancia de NADH (a 340 nm) en función del tiempo. La PK convierte el ADP en ATP (trifosfato de adenosina) al convertir el PEP (fosfoenolpiruvato) en piruvato. A continuación, la LDH transforma el piruvato en lactato convirtiendo el NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) en NAD (nicotinamida adenina dinucleótido oxidado). La fuente de miosina cardíaca fue el corazón bovino en forma de miofibrillas desolladas. Antes de probar los agentes de molécula pequeña, se evaluó la capacidad de respuesta al calcio de las miofibrillas bovinas y se eligió la concentración de calcio que logra una activación del 50% del sistema de miofibrillas como condición final para evaluar la actividad inhibidora de los agentes de molécula pequeña. Toda la actividad enzimática se midió en una solución tampón que contenía 12 mM de PIPES (piperazina-*N,N'*-bis(ácido 2-etanosulfónico), 2 mM de cloruro de magnesio a pH 6,8 (tampón PM12). Las condiciones finales del ensayo fueron 1 mg/mL de miofibrillas cardíacas bovinas, 0,4 mM de PK/LDH, 50 µM de ATP, 0,1 mg/mL de BSA (albúmina de suero bovino), 10 ppm de antiespumante, 2 mM de BME, 0,5 mM de NADH, y 1,5 mM de PEP a la concentración de calcio libre deseada necesaria para lograr una activación del 50% de las miofibrillas.

[0193] Se creó una serie de dilución del compuesto en DMSO de tal manera que la concentración final deseada del

compuesto se lograra en un volumen de 30 μ L con una concentración fija de DMSO de 3,3% (v/v). Normalmente, se añadieron 1 μ L de la serie de diluciones a una placa de 384 pocillos para conseguir una respuesta de dosis de 10 puntos. Tras la adición de 14 μ L de una solución que contenía miofibrillas cardíacas bovinas, PK/LDH y una solución de calcio (que alcanzó el 50% de activación), se inició la reacción enzimática con la adición de 15 μ L de una solución que contenía ATP, PEP y NADH. El progreso de la reacción se siguió en un lector de placas PerkinElmer Envision a temperatura ambiente utilizando placas de fondo transparente. El lector de placas se configuró para leer la absorbancia a 340 nm en modo cinético durante 15 minutos. Los datos se registraron como la pendiente de la respuesta de la absorbancia al tiempo. Las pendientes de la respuesta de absorbancia en función del tiempo se normalizaron con respecto a las pendientes de la placa que contenía DMSO. A continuación, esta tasa normalizada se representó gráficamente en función de la concentración de molécula pequeña y los datos se ajustaron a un ajuste de cuatro parámetros utilizando EXCEL XLfit. El IC_{50} es la concentración a la que se inhibe el cincuenta por ciento de la respuesta total. Cualquier agente que no lograra una inhibición del cincuenta por ciento a la concentración más alta probada se notificó como una IC_{50} superior a la concentración más alta probada (es decir, $IC_{50} > 50 \mu M$).

Ensayo de inhibición de la miosina (suero bcMF pCa 6 IC_{50} (μM))

[0194] Inhibición de la actividad enzimática de la miosina cardíaca bovina asociada a la liberación de ADP (adenosín difosfato) en el concentrado de calcio que alcanza una activación del 50% del sistema de miofibrillas cardíacas bovinas en presencia de un 10% de suero humano. El procedimiento fue el mismo que el del ensayo de inhibición de la miosina cardíaca bovina (bcMF pCa 6 IC_{50} (μM)) pero con la adición de un 10% de suero humano.

Ensayo de inhibición de la miosina (rbskMF pCa 6 IC_{50} (μM))

[0195] Inhibición de la actividad enzimática de la miosina esquelética de conejo asociada a la liberación de ADP (adenosín difosfato) en el concentrado de calcio que logra una activación del 50% del sistema de miofibrillas esqueléticas de conejo. El procedimiento fue el mismo que el del ensayo de inhibición de la miosina cardíaca bovina (bcMF pCa 6 IC_{50} (μM)) sustituyendo la miofibrilla cardíaca bovina por miofibrilla esquelética de conejo.

Farmacocinética/farmacodinámica (PK/ID)

[0196] La capacidad de las pequeñas moléculas para modular de forma dependiente de la dosis el rendimiento cardíaco sistólico se evaluó de forma no invasiva mediante ecocardiografía en ratas SD anestesiadas con isoflurano. En primer lugar, se estudió la función/geometría cardíaca de forma seriada tanto antes como durante (~ cada 3 min) una infusión intravenosa continua de 30-60 min (2,0 mg/kg/h IV, n = 4). Posteriormente, un grupo de ratas conscientes también fueron tratadas con el vehículo de control (0 mg/kg PO, n = 3) o con tres niveles de dosis del compuesto 3 por vía oral: BAJA (2 mg/kg PO, n = 4), MEDIA (5 mg/kg PO, n = 4), o ALTA (10 mg/kg PO, n = 5). En estos animales, la función/geometría cardíaca se registró en dos momentos/días distintos bajo anestesia de isoflurano: una vez antes de la dosificación (es decir, en la línea de base, día - 2) y a las 2 horas después de la dosificación (día 0), un momento en el que se sabe que las exposiciones se aproximan al estado estacionario y se esperan respuestas máximas. En estos experimentos, se midió el acortamiento fraccional (FS) del ventrículo izquierdo, un índice del rendimiento sistólico, así como las dimensiones/volúmenes del LV y la frecuencia cardíaca, utilizando un transductor de alta frecuencia y vistas transtorácicas de eje largo paraesternal (Vevo2100, VisualSonic). El FS se definió como el cambio normalizado al final de la diástole en las dimensiones/diámetro interno del ventrículo izquierdo entre el final de la sístole (LVESd) y el final de la diástole (LVEDd) (es decir, $FS = 100 \times [LVEDd - LVESd]/LVEDd$). Los volúmenes del LV se obtuvieron asumiendo un modelo de Teichholz ($LVV = 7 \times [2,4 + LVid]^{-1} \times LVid^3$). En todos los casos, se tomaron muestras de sangre (mediante micromuestreo de la vena caudal) en el momento de cada examen ecocardiográfico con el fin de establecer relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD).

Ensayo de contractilidad de cardiomiocitos

[0197] La contractilidad de los miocitos ventriculares de rata adulta se determina por detección de bordes con un sistema de contractilidad IonOptix. Se colocan alícuotas de miocitos en tampón Tyrode (137 mM NaCl, 3,7 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2$, 1,5 mM $CaCl_2$, 4 mM HEPES, 11 mM glucosa) en una cámara de perfusión (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), se deja que se adhieran al cubreobjetos y, a continuación, se perfunden con tampón Tyrode a 37°C. Los miocitos se presentan estimulados a 1 Hz y 10 V. Sólo se utilizan para los experimentos de contractilidad los miocitos con estrías claras, en reposo antes del marcapasos, con una longitud celular de 120-180 micras, un acortamiento fraccional basal igual al 3-8% de la longitud celular y una velocidad de contracción superior a 100 micras por segundo. Para determinar la respuesta a los compuestos (a una concentración de 0,3 μM), los miocitos se perfunden primero durante 60 segundos con tampón Tyrodes, seguidos de 5 min de compuesto y un lavado de 140 segundos con tampón Tyrodes. Los datos se registran continuamente mediante el software IonOptix. Los datos de contractilidad se analizan con el software Ionwizard (IonOptix). Para cada célula, se promediaron 10-20 transitorios de contractilidad y se compararon en condiciones basales (sin compuesto) y tratadas con compuesto. La actividad de los compuestos se mide por sus efectos sobre el acortamiento fraccional (FS), donde el acortamiento fraccional es la relación entre la longitud máxima de la célula en contracción dividida por la longitud basal de la célula normalizada al 100% para una célula no tratada. La medida del % de inhibición se calcula restando el valor FS del 100%.

Identificación de metabolitos reactivos

[0198] Determinación *in vitro* de la formación de metabolitos reactivos para moléculas pequeñas mediante la detección de aductos de glutatión formados *in vitro* en incubaciones con microsomas de hígado humano enriquecidos con NADPH y glutatión.

Métodos: El metabolismo de moléculas pequeñas (30 μ M) para la formación de aductos de glutatión se evaluó en incubaciones (200 μ L de volumen, $n = 3$ incubaciones por tratamiento, 60 min de tiempo de incubación) con microsomas hepáticos de humano (1 mg/mL de proteína) realizadas en tampón fosfato de potasio (0,1 M, pH 7,4) durante 1 h a 37 °C en una placa de 96 pocillos (volumen de pocillos de 2 mL) y se realizaron en ausencia de NADPH (utilizado como control negativo) y en presencia de NADPH (1 mM) y glutatión (GSH, 10 mM). Las incubaciones con microsomas hepáticos se realizaron en un incubador de baño de agua con agitación horizontal lenta (30 rpm). Para obtener una concentración de incubación de 30 μ M de un compuesto, se utilizó una solución madre de sustrato de 3 mM en DMSO. Las mezclas de incubación finales contenían 148 μ L de tampón fosfato potásico, 10 μ L de solución de microsomas hepáticos (20 mg de proteína/mL), 2 μ L de la solución de sustrato 3 mM y donde las incubaciones se iniciaban con la adición de 40 μ L de solución de NADPH (5 mM disuelto en tampón fosfato potásico). Las incubaciones que no contenían NADPH se complementaron con 40 μ L de tampón fosfato potásico. Tras la incubación, las reacciones se terminaron añadiendo un volumen igual de acetonitrilo que contenía 20 nM de patrón interno de carbamazepina y un 3% de ácido fórmico. A continuación, las muestras se centrifugaron (4.600 rpm, 4 °C, 10 minutos) y los sobrenadantes se transfirieron a una placa de análisis de muestras LC-MS de 96 pocillos, se diluyeron con un volumen equivalente de agua de calidad HPLC y se sellaron térmicamente con papel de aluminio antes del análisis por cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC-MS/MS).

Identificación del Analito: La detección LC-MS/MS (con detección UV en línea a 280 nm) de los compuestos de ensayo y de los posibles GSH-aducidos se centró en la extracción de perfiles cromatográficos de iones seleccionados utilizando el ion molecular protonado MH^+ m/z para el padre hasta 4 decimales, y los correspondientes iones moleculares protonados de los metabolitos GSH-aducidos predichos (m/z MH^+ padre + 305,0681 amu) utilizando el software Xcalibur (versión 2.1.0, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). La abundancia relativa de aductos de GSH *in vitro* en extractos de microsomas hepáticos se evaluó mediante la relación de áreas de pico de absorbancia LC/UV a 280 nm obtenida utilizando el software Xcalibur (versión 2.1.0) entre los aductos de GSH detectados a partir de extractos de incubación enriquecidos con NADPH y GSH y la correspondiente área de pico LC/UV del compuesto parental a partir de extractos de incubación que contienen menos NADPH. El grado de formación del aducto GSH se determinó mediante análisis LC-MS/MS con detección LC-UV en línea a 280 nm dividiendo el área del pico LC/UV del aducto glutatión por el área del pico LC/UV del correspondiente análogo HCM-1 NG parental determinado a partir del análisis de extractos de incubaciones de control (-NAPDH, -GSH).

Materiales: Se obtuvieron microsomas hepáticos masculinos (HLM, 50 donantes) de Bioreclamation IVT (Baltimore, MD). El glutatión (GSH) y el NADPH se adquirieron a Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Todos los disolventes utilizados para los análisis de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) eran de grado cromatográfico. Condiciones LC-MS: Los extractos procedentes de incubaciones con microsomas hepáticos y hepatocitos se caracterizaron por LC-MS y LC-MS/MS en un espectrómetro de masas Thermo Electron LTQ Orbitrap XL acoplado a un UHPLC Dionex UltiMate 3000 con detección por matriz de diodos en línea y un automuestreador OAS-3300TXRS (volumen de inyección de 40 μ L). Se empleó la ionización por electrospray (ESI) en el modo de iones positivos con el potencial de aguja mantenido a 5,01 kV, un caudal de vaina de 35,02, un caudal auxiliar de 9,99, una corriente de 2,6 μ A, una temperatura capilar de 325 °C, y un voltaje capilar de 15,99. Las condiciones de vacío utilizadas fueron una presión manométrica iónica de 3,1 mPa ($2,33 \times 10^{-5}$ Torr) y una presión manométrica de convección de 120 Pa (0,90 Torr). El análisis LC-MS en modo de barrido completo de iones positivos (m/z 100 a m/z 1000) se llevó a cabo con un tiempo de barrido de 0,73 segundos y una energía de colisión de la fuente de 10 V. Las condiciones MS/MS en tándem utilizadas fueron 2 mTorr de gas de colisión de helio y un potencial de colisión de 35 eV. Se utilizó el software Xcalibur (versión 2.1.0, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) para adquirir todos los datos.

Temperatura capilar (°C): 325

Temperatura del calentador fuente (°C): 345

Flujo de gas de la cubierta (ml/min): 50

Flujo de gas auxiliar (ml/min): 12

Flujo de gas de barrido (ml/min): 5

Voltaje de fuente (kV): 5.01

Fuente de corriente (μ A): 2.6

Nivel de RF de la lente S: 50

Se utilizaron barridos dependientes de los datos que recogían espectros MS/MS de las masas más abundantes en el espectro de masas de barrido completo del Orbitrap (15.000 de poder de resolución).

Condiciones HPLC: Los extractos de incubación se cromatografiaron en una columna de fase inversa Phenomenex Kinetex®, 2,6 µm, C18, 100 Å, 100 × 2,1 mm, con una temperatura de horno de la columna de 30 °C para la resolución cromatográfica de los compuestos HCM-1 NG y los aductos de glutatión correspondientes. La resolución cromatográfica se consiguió por elución en gradiente de fase inversa a un caudal de 0,3 mL/min en la fuente ESI durante 30 min, y donde la fase móvil acuosa de gradiente disolvente-A consistió en agua con 0,1% de ácido fórmico (v/v) y la fase móvil orgánica (disolvente-B) contenía acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico (v/v). La elución se logró mediante una fase móvil acuosa disolvente-A inicial al 95% con un descenso lineal al 50% de disolvente-A durante 20 min, seguido de un descenso lineal al 0% de disolvente-A durante 3,5 min, y se mantuvo constante al 0% de disolvente-A durante 1 min. Por último, un aumento lineal del gradiente al 95% de disolvente A durante 0,5 minutos, seguido de 5 minutos de equilibrio al 95% de disolvente A antes de los análisis posteriores.

Columna: Phenomenex Kinetex®, 2,6 µm, C18, 100Å, 100 × 2,1 mm columna de fase inversa Temperatura del horno de la columna: 30 °C

Caudal: 0,3 mL/min

Fase móvil disolvente-A: agua con 0,1% de ácido fórmico (v/v)

Fase móvil disolvente-B: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico (v/v)

Gradiente de elución:

0 min 95% de A

0 a 20 min 50% de A; lineal

20 a 23.5 min 0% de A; lineal

23.5 a 24.5 min 0% de A

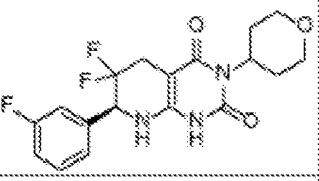
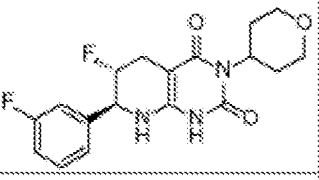
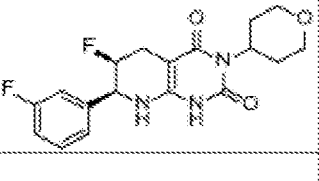
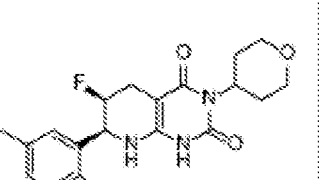
24.5 a 25.0 min 95% de A; lineal

25.0 a 30.0 min 95% de A

Tablas de Evaluación Biológica

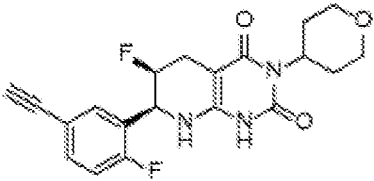
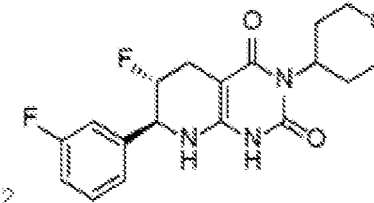
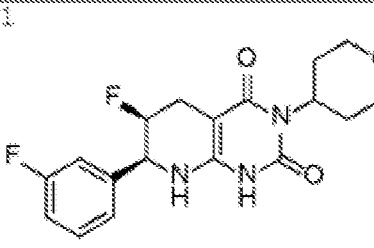
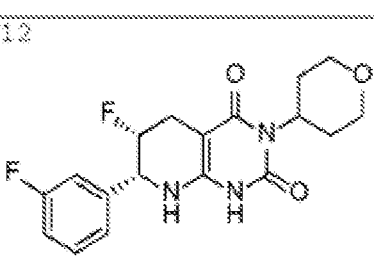
[0199]

Tabla 5

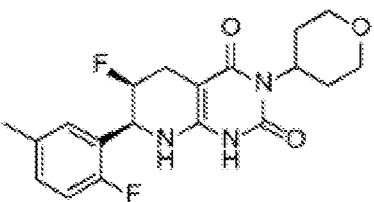
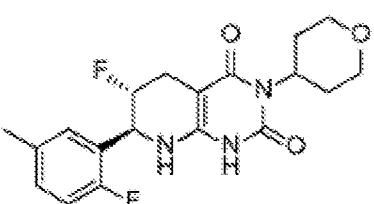
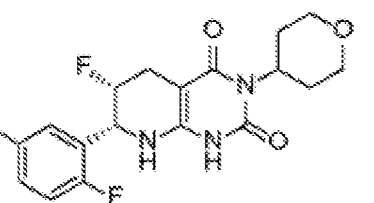
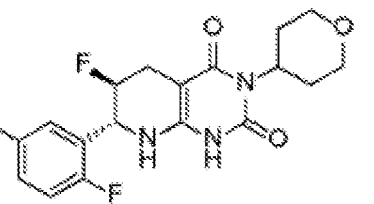
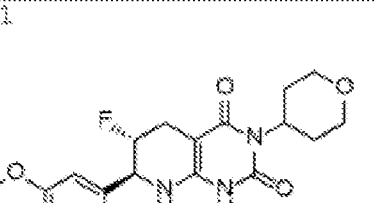
Estructura	bclMF pCa 6 IC ₅₀ (μM)	bclMF suero pCa 6 IC ₅₀ (μM)	Relación de selectividad cardíaca vs rbsclMF pCa 6 IC ₅₀	% de inhibición de FS a 0,3 μM	% de aducto GSH (+NADPH, +GSH) relativo al origen (-NADPH, -GSH)
	1.57	3.49	5.48	++ (temprano después de la despolarización o EAD)	No Detectado
	2.13	3.11	10.71		
	3.03	3.7	7.38		No Detectado
	1.11	1.56	4.51	+++	No Detectado

En la Tabla 1B, en la columna titulada "% de inhibición del FS a 0,3 μM", + representa la inhibición del acortamiento fraccional inferior al 33%, ++ representa la inhibición del acortamiento fraccional del 33% al 66%, +++ representa la inhibición del acortamiento fraccional superior al 66% (es decir, la mayor inhibición en +++).

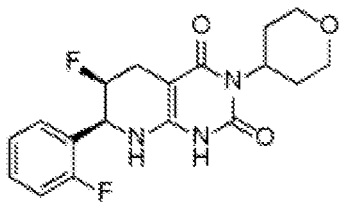
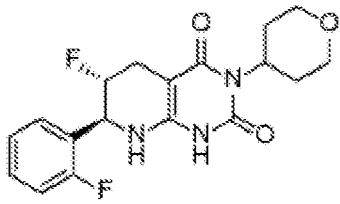
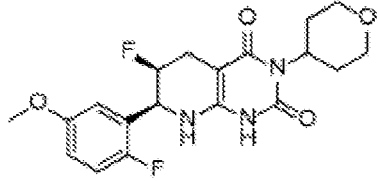
Tabla 6

Compuesto	Detección de aductos de glutación en incubaciones de microsomas hepáticos humanos (medición única)	Promedio (mediciones triples)	Desviación estándar (SD) (mediciones triples)
7 	0.36	0.4	0.1
2 	No detectado	No detectado	-
1 	No detectado	No detectado	-
12 	No detectado	No detectado	-

(Continuación)

3		No detectado	No detectado	-
4		No detectado	No detectado	-
5		No detectado	No detectado	-
6		No detectado	No detectado	-
11		No detectado	No detectado	-

(Continuación)

5	9	No detectado	No detectado	--
10				
15	8	No detectado	No detectado	--
20				
25				
30	10	No detectado	No detectado	--
35				

La Tabla 1C representa los datos de un único experimento.

[0200] Como se ha demostrado anteriormente, estos compuestos mostraron un desarrollo mínimo o nulo de metabolitos reactivos.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

[0201] El análisis XRPD se llevó a cabo en un PANalytical X'pert pro, escaneando las muestras entre 3 y 35° 2θ. El material se trituró suavemente para liberar cualquier aglomerado y se cargó en una placa de pocillos múltiples con una película de polímero Kapton o Mylar como soporte de la muestra. A continuación, la placa de pocillos múltiples se colocó en el difractómetro y se analizó utilizando radiación Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; relación $\alpha_1: \alpha_2 = 0,5$) funcionando en modo de transmisión (tamaño de paso $0,0130^\circ 2\theta$) utilizando ajustes del generador de 40 kV / 40 mA.

Análisis Termogravimétrico (TGA)

[0202] Se pesaron aproximadamente 5 mg de material en un recipiente de aluminio abierto y se cargaron en un analizador termogravimétrico/diferencial térmico simultáneo (TG/DTA) y se mantuvieron a temperatura ambiente. A continuación, la muestra se calentó a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ desde 20°C hasta 400°C , durante lo cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con cualquier evento térmico diferencial (DTA). Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a un caudal de $300 \text{ cm}^3/\text{min}$.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

[0203] Se pesaron aproximadamente 5 mg de material en un recipiente DSC de aluminio y se cerró herméticamente con una tapa de aluminio perforada. A continuación, el platillo de muestras se cargó en un Seiko DSC6200 (equipado con un refrigerador) enfriado y mantenido a 20°C . Una vez obtenida una respuesta de flujo térmico estable, la muestra y la referencia se calentaron a 330°C como máximo a una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ y se controló la respuesta de

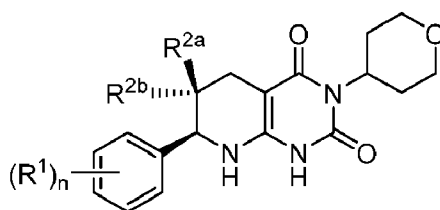
flujo térmico resultante. Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a un caudal de 50 cm³/min. Se realizó un DSC modulado con amplitud = 0,32 °C y frecuencia = 0,017 Hz.

[0204] La recitación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos listados.

[0205] Aunque la divulgación anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que ciertos cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En caso de conflicto entre la presente solicitud y una referencia incluida en el presente documento, prevalecerá la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

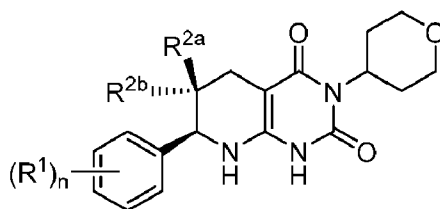
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el subíndice n es 1 ó 2;

cada R¹ es un miembro seleccionado del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; en el que al menos un R¹ es fluoro; y uno de R²ᵃ y R²ᵇ es fluoro y el otro de R²ᵃ y R²ᵇ es H.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el subíndice n es 1 ó 2;

cada R¹ es un miembro seleccionado del grupo formado por fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, y alquinilo C₂-C₄; en el que al menos un R¹ es fluoro; y uno de R²ᵃ y R²ᵇ es fluoro y el otro de R²ᵃ y R²ᵇ es H.

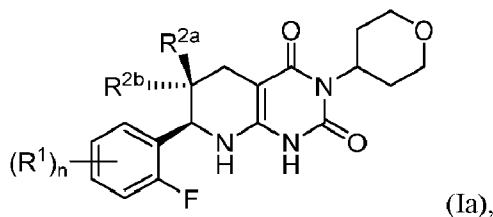
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R²ᵃ es fluoro y R²ᵇ es H o en el que R²ᵃ es H y R²ᵇ es fluoro.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

- a) R²ᵃ es fluoro, y n es 1; o
b) R²ᵃ es fluoro, y n es 2; o
c) R²ᵇ es fluoro, y n es 1; o
d) R²ᵇ es fluoro, y n es 2.

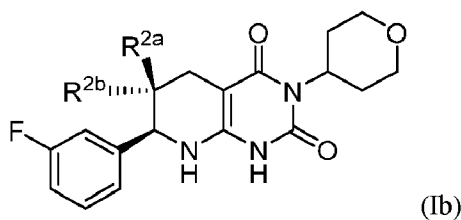
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que n es 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el subíndice n es 1; y el R¹ es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido; y uno de R²ᵃ y R²ᵇ es fluoro y el otro de R²ᵃ y R²ᵇ es H.

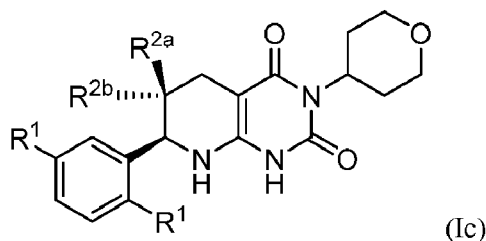
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que n es 1, y que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

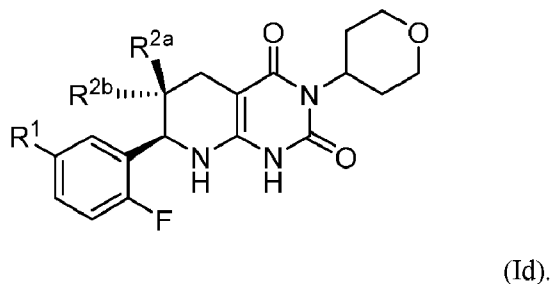
8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde n es 2, un R¹ es fluoro y el otro puede seleccionarse del grupo que consiste en fluoro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquínilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que n es 2, y que tiene la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que tiene la fórmula:

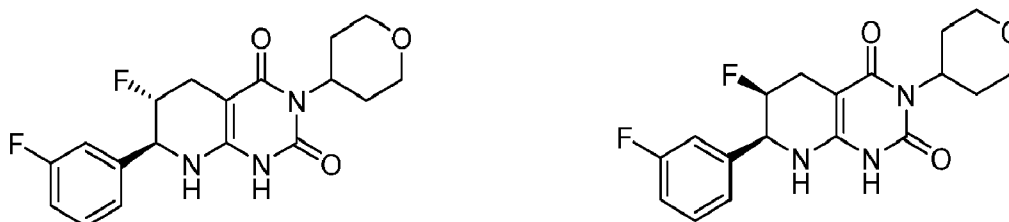


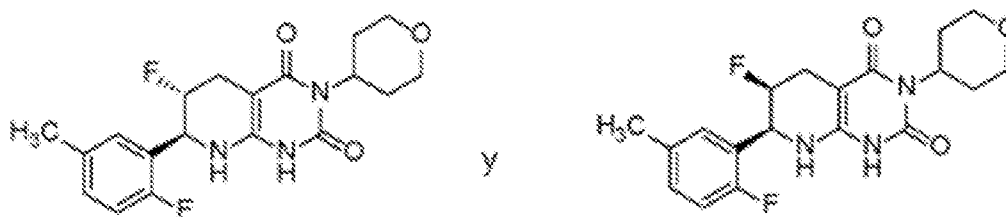
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ puede seleccionarse del grupo formado por fluoro, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, y alquínilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6, o 10, en el que R¹ es hidroxialquilo; preferentemente en el que R¹ es hidroximetilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 8, o 9, en el que un R¹ es fluoro y el otro R¹ es hidroxialquilo; preferentemente en el que un R¹ es fluoro y el otro R¹ es hidroximetilo.

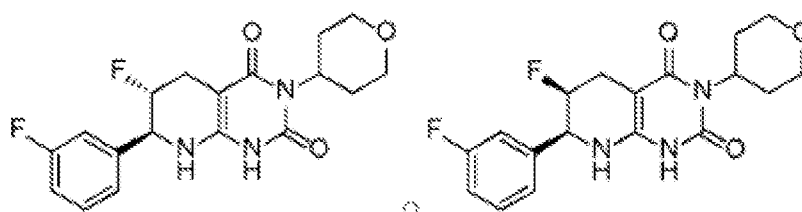
13. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, seleccionado del grupo que consiste en:





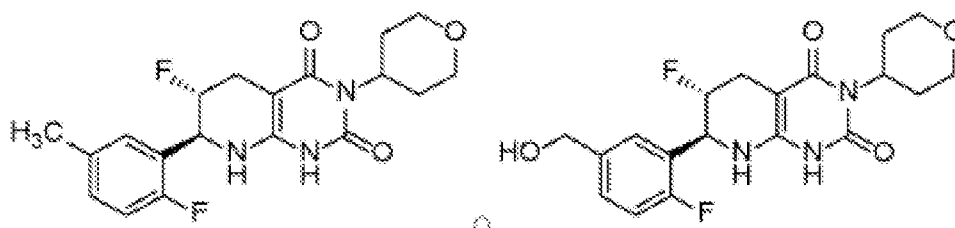
o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

14. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



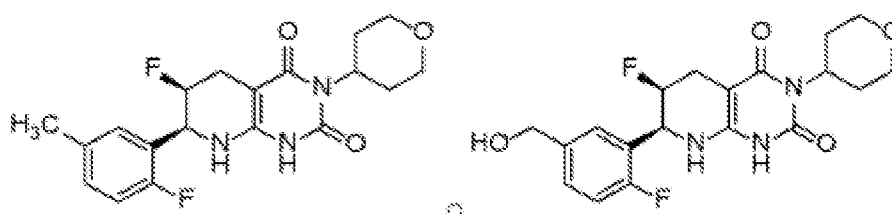
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

el compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



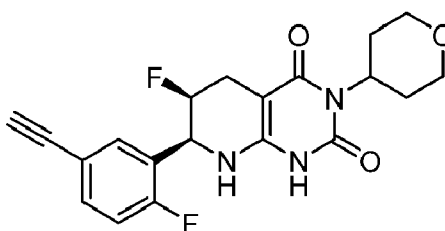
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

el compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:

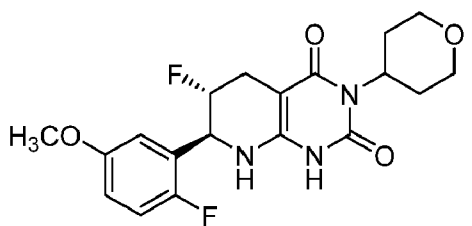


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

el compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:

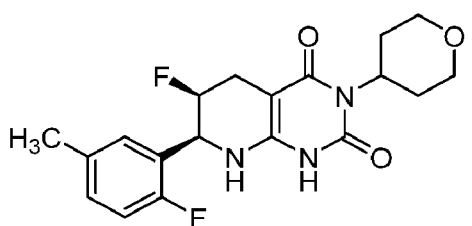


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
el compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



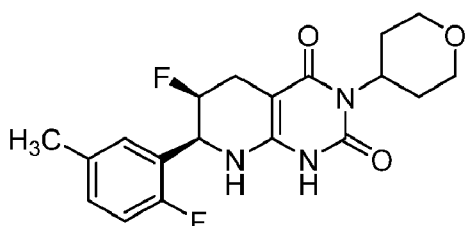
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

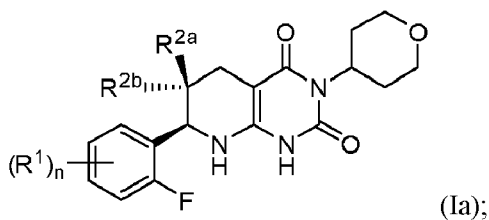
16. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula:



17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo opcionalmente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

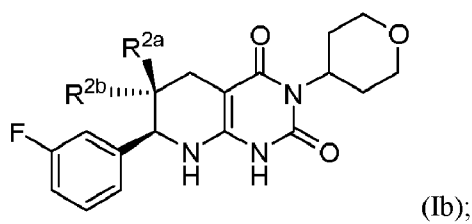
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde:

a) el compuesto tiene la fórmula Ia:

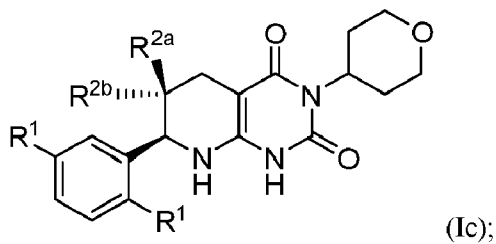


o

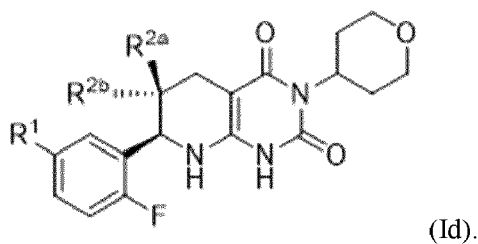
b) el compuesto tiene la fórmula Ib:



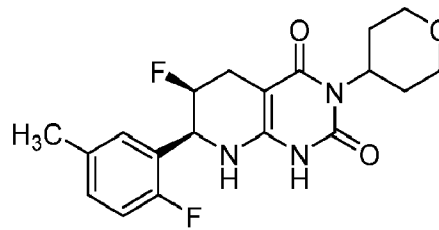
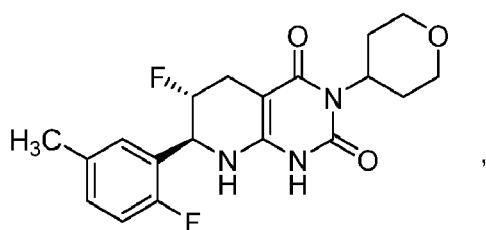
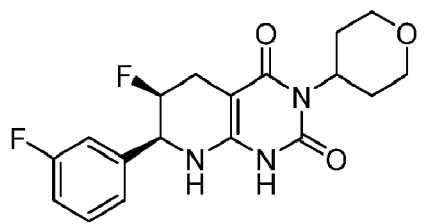
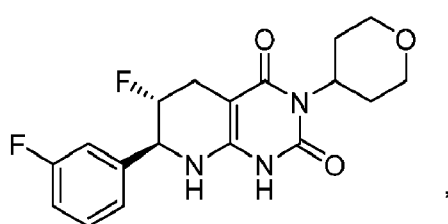
o
c) el compuesto tiene la fórmula Ic:



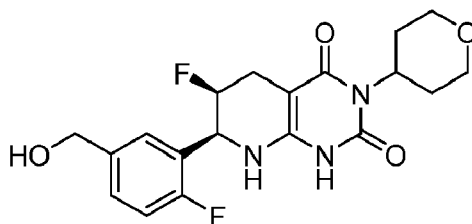
o
d) el compuesto tiene la fórmula Id:



19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y



20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, cardiopatía isquémica, angina de pecho, y cardiomiopatía restrictiva, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Forma 1 polimorfa de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **caracterizada por presentar** al menos una de:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 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, y 38,8 grados;
- b. un termograma DSC que muestre extremos a aproximadamente 226,05 °C, a aproximadamente 302,47 °C, y a aproximadamente 310,13 °C; o
- c. una estructura cristalina de rayos X sustancialmente igual a la de la Figura 4.

22. El polimorfo de la reivindicación 21:

- a) **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo con tres o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 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, y 38,8 grados; o
- b) **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta cuatro o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 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, y 38,8 grados; o
- c) **caracterizado por** una difracción de rayos X en polvo con picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ a cada uno de 11,3, 12,4, y 13,3 grados; o
- d) **caracterizado por** una difracción de rayos X en polvo con picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ a cada uno de 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4, y 29,5 grados; o
- e) **caracterizado por** un punto de fusión de aproximadamente 221,51 °C, 299,53 °C, y 308,81 °C; o
- f) en el que el polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la Figura 1A.

23. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21** o **22**, en el que el polimorfo de Forma 1 está sustancialmente libre de otras formas de (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenilo)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

24. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. La composición de la reivindicación **24**, en la que la relación entre la cantidad del polimorfo de la Forma 1 y la suma de las cantidades de las otras formas es igual o mayor que:

- a) 80:20;
- b) 90:10;
- c) 95:5;
- d) 97:3;
- e) 98:2; o
- f) 99:1.

26. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**; o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24** o **25**, para su uso en un método de tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica de HCM, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**; o una composición farmacéutica de

cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**.

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**; o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno **caracterizado por** hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga de volumen o presión, dicha enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica, y hipertensión sistémica crónica; en conjunción con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión, incluyendo reparación/reemplazo valvular o terapia antihipertensiva eficaz, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**; o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**.

28. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**; o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**, para su uso en un método de tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica (HCM), o un trastorno cardíaco que tenga una característica fisiopatológica asociada con la HCM, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**; o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**, combinada con terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante la regulación a la baja de la estimulación neurohormonal del corazón y intentan prevenir el remodelado cardíaco; terapias que mejoran la función cardíaca mediante la estimulación de la contractilidad cardíaca; y/o terapias que reducen la precarga o la poscarga cardíacas.

29. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **17-19**, polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**, o composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno cardíaco, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-16**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **17-19**, polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones **21-23**, o composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **24 o 25**, en el que la enfermedad o trastorno cardíaco se selecciona del grupo que consiste en:

a) disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, nHCM, oHCM, Insuficiencia cardíaca, HFpEF, HFmREF, Valvulopatía, Estenosis aórtica, Hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía restrictiva, cardiomiopatía inflamatoria, Endocarditis de Loeffler, fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía infiltrativa, hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, cardiopatía congénita, Tetralogía de Fallot, hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho, angina de pecho refractaria, y enfermedad de Chagas; o
b) nHCM, oHCM, HFpEF, HFmREF, estenosis aórtica, endocarditis de Loeffler, fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía infiltrativa, hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tetralogía de Fallot, angina de pecho, angina de pecho refractaria, y enfermedad de Chagas.

30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica para uso según la reivindicación **29**, en el que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica:

a) se administra como monoterapia; o
b) se administra como terapia combinada, en la que se administra un agente terapéutico adicional.

31. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación **30**, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un agente bloqueante beta adrenérgico (betabloqueante), un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), un inhibidor de la neprilina del receptor de angiotensina (ARNI), un antagonista del receptor de mineralocorticoides (MRA), un fármaco reductor del colesterol, un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi), un agente inotrópico positivo, potasio, magnesio, un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina-tipo 9 (PCSK9), un vasodilatador, un diurético, un medicamento para la arritmia, un anticoagulante, un agente antitrombótico, un agente antiplaquetario, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) o cualquier combinación de los mismos.

32. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación **31**:

a) en el que el bloqueante del receptor de angiotensina II (ARB) se selecciona del grupo formado por A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, candesartán, candesartán 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, elisartán, EMD-66397, EMD-73495, eprosartán, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155,

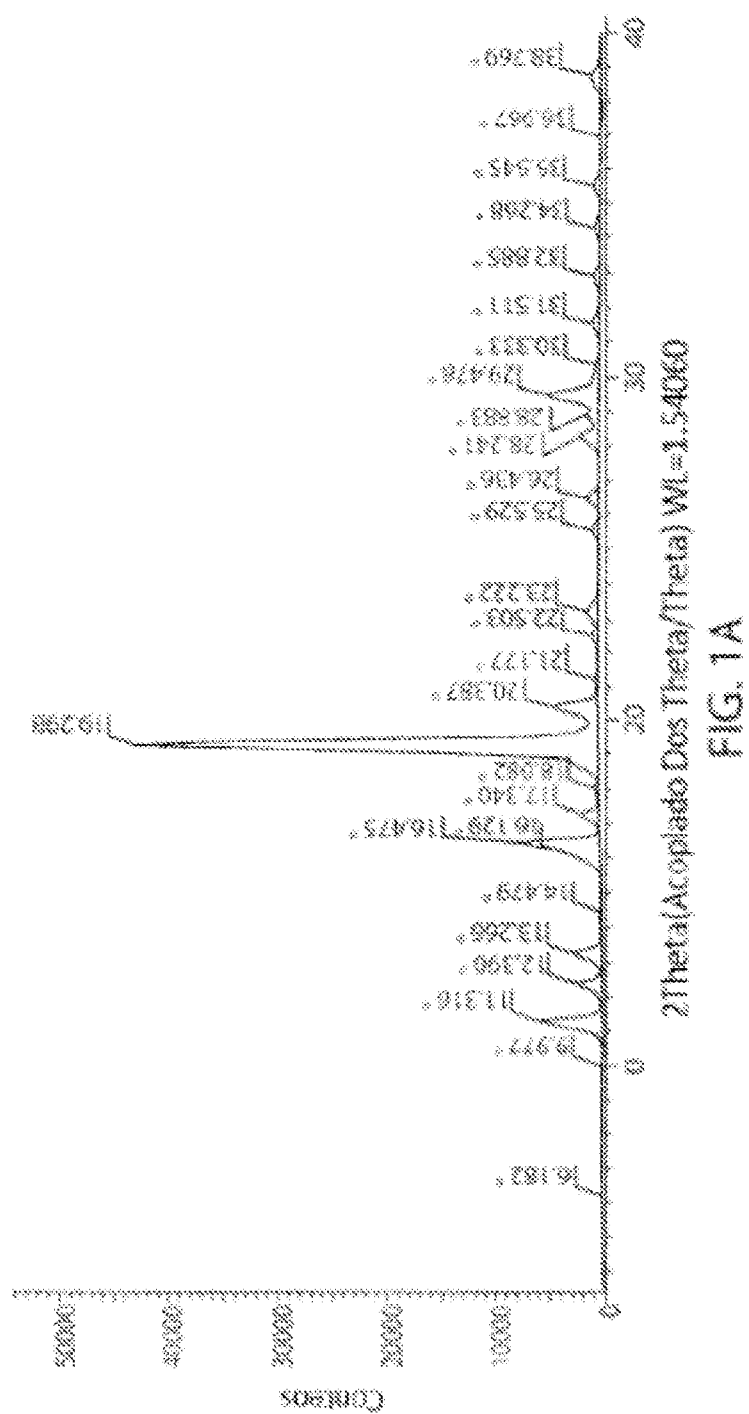
EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, GA-0056, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, irbesartán, isoteolina, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, losartán, LR-B/057, L-158809, L-158978, L-159282, L-159874, L-161177, L-162154, L-163017, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, LR-B/081, LR B087, LY-285434, LY-302289, LY-315995, LY-235656, LY-301875, ME-3221, olmesartán, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, acetato de saralasina, S-8307, S-8308, SC-52458, saprisartán, saralasina, sarmesina, SL-91.0102, tasosartán, telmisartán, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, valsartán, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, y zolasartán;

b) en el que el ARNI se selecciona del grupo formado por sacubitrilo, valsartán, o una combinación de sacubitrilo y valsartán (sacubitrilo/valsartán); o

c) en el que el SGLT2 se selecciona del grupo formado por empaglifozina, dapagliflozina, y sotagliflozina.

33. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación **30**, en el que el agente terapéutico adicional mejora las condiciones cardiovasculares en el sujeto.

34. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, polimorfo, o composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones **30**, **31**, y **33**, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un betabloqueante, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un ARNI, un inhibidor del RAAS, un medicamento para la arritmia, y un inhibidor de SGLT2.



Visible	Icon	Color	Indice	Nombre	Parental	Captura (Pantalla)	Escan	Ángulo	Valor d
Si			1	Pico #1	Lista Pico #1	6.182°		6.182°	14.28450 Å
Si			2	Pico #2	Lista Pico #1	9.977°		9.977°	8.85856 Å
Si			3	Pico #3	Lista Pico #1	11.316°		11.316°	7.81305 Å
Si			4	Pico #4	Lista Pico #1	12.390°		12.390°	7.13801 Å
Si			5	Pico #5	Lista Pico #1	13.266°		13.266°	6.66877 Å
Si			6	Pico #6	Lista Pico #1	14.479°		14.479°	6.11270 Å
Si			7	Pico #7	Lista Pico #1	16.129°		16.129°	5.49086 Å
Si			8	Pico #8	Lista Pico #1	16.475°		16.475°	5.37645 Å
Si			9	Pico #9	Lista Pico #1	17.340°		17.340°	5.18987 Å
Si			10	Pico #10	Lista Pico #1	18.082°		18.082°	4.90186 Å
Si			11	Pico #11	Lista Pico #1	19.298°		19.298°	4.59585 Å
Si			12	Pico #12	Lista Pico #1	20.387°		20.387°	4.35271 Å
Si			13	Pico #13	Lista Pico #1	21.177°		21.177°	4.19194 Å
Si			14	Pico #14	Lista Pico #1	22.503°		22.503°	3.94787 Å
Si			15	Pico #15	Lista Pico #1	23.222°		23.222°	3.82728 Å
Si			16	Pico #16	Lista Pico #1	25.529°		25.529°	3.48640 Å
Si			17	Pico #17	Lista Pico #1	26.436°		26.436°	3.36851 Å
Si			18	Pico #18	Lista Pico #1	28.241°		28.241°	3.15741 Å
Si			19	Pico #19	Lista Pico #1	28.883°		28.883°	3.08868 Å
Si			20	Pico #20	Lista Pico #1	29.478°		29.478°	3.02767 Å
Si			21	Pico #21	Lista Pico #1	30.333°		30.333°	2.94429 Å
Si			22	Pico #22	Lista Pico #1	31.511°		31.511°	2.83683 Å
Si			23	Pico #23	Lista Pico #1	32.885°		32.885°	2.72141 Å
Si			24	Pico #24	Lista Pico #1	34.268°		34.268°	2.61470 Å
Si			25	Pico #25	Lista Pico #1	35.545°		35.545°	2.52357 Å
Si			26	Pico #26	Lista Pico #1	36.967°		36.967°	2.42970 Å
Si			27	Pico #27	Lista Pico #1	38.769°		38.769°	2.32082 Å

FIG. 1B

Intensidad Neta	Intensidad Bruta	Intensidad Relativa	h,k,l	Coincide
89.9	308	0.2 %	n.a.	No
144	546	0.3 %	n.a.	No
5416	5887	12.9 %	n.a.	No
2091	2575	5.0 %	n.a.	No
2437	2896	5.8 %	n.a.	No
150	562	0.4 %	n.a.	No
2914	3435	6.9 %	n.a.	No
7113	7670	16.9 %	n.a.	No
1721	2345	4.1 %	n.a.	No
383	1062	0.9 %	n.a.	No
42016	42767	100.0 %	n.a.	No
4035	4799	9.6 %	n.a.	No
336	1077	0.8 %	n.a.	No
760	1438	1.8 %	n.a.	No
1262	1889	3.0 %	n.a.	No
808	1325	1.9 %	n.a.	No
1381	1894	3.3 %	n.a.	No
1733	2285	4.1 %	n.a.	No
1156	1743	2.8 %	n.a.	No
4614	5219	11.0 %	n.a.	No
377	982	0.9 %	n.a.	No
601	1194	1.4 %	n.a.	No
630	1158	1.5 %	n.a.	No
445	905	1.1 %	n.a.	No
658	1088	1.6 %	n.a.	No
73.5	457	0.2 %	n.a.	No
990	1393	2.4 %	n.a.	No

FIG. 1C

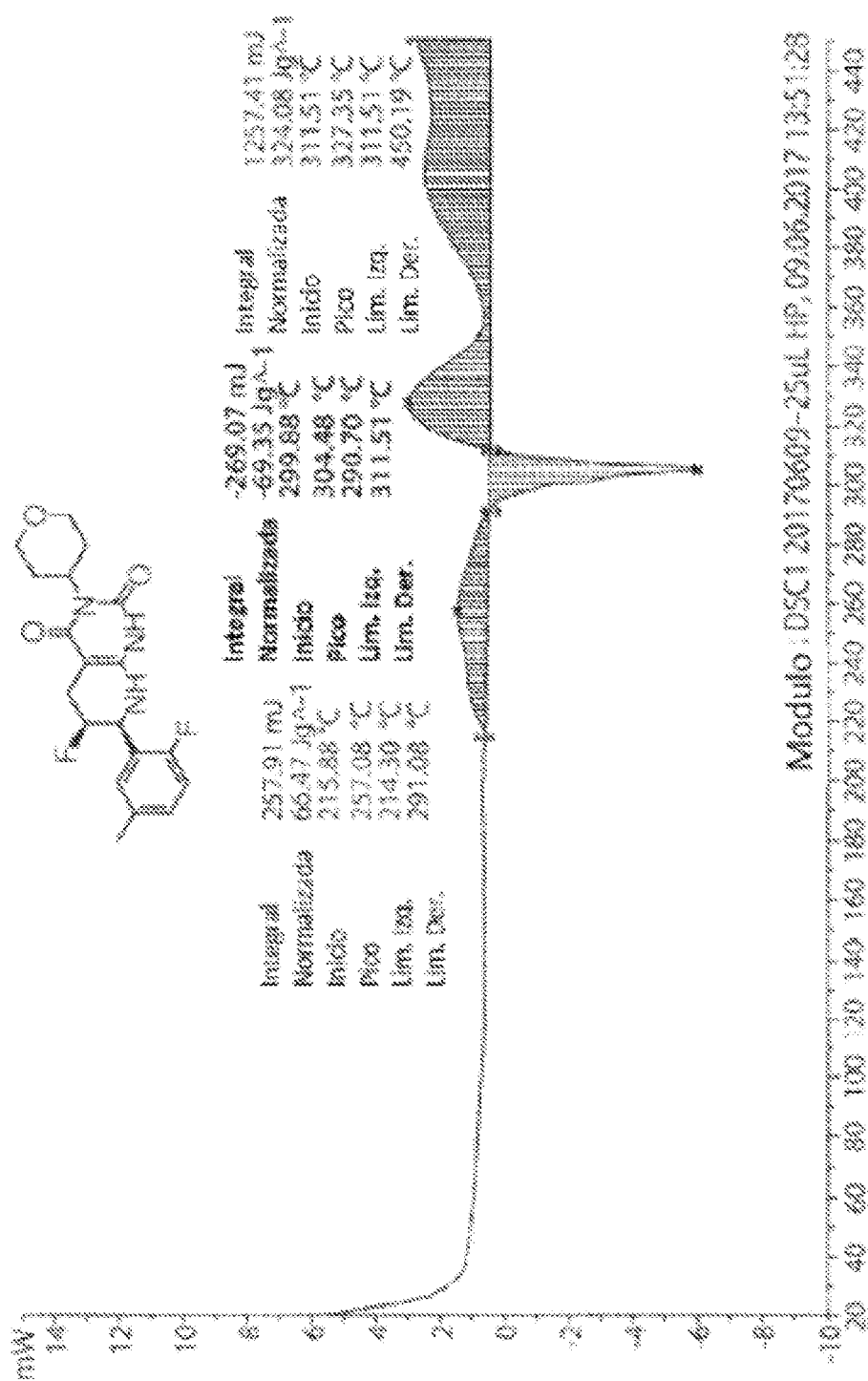


FIG. 2

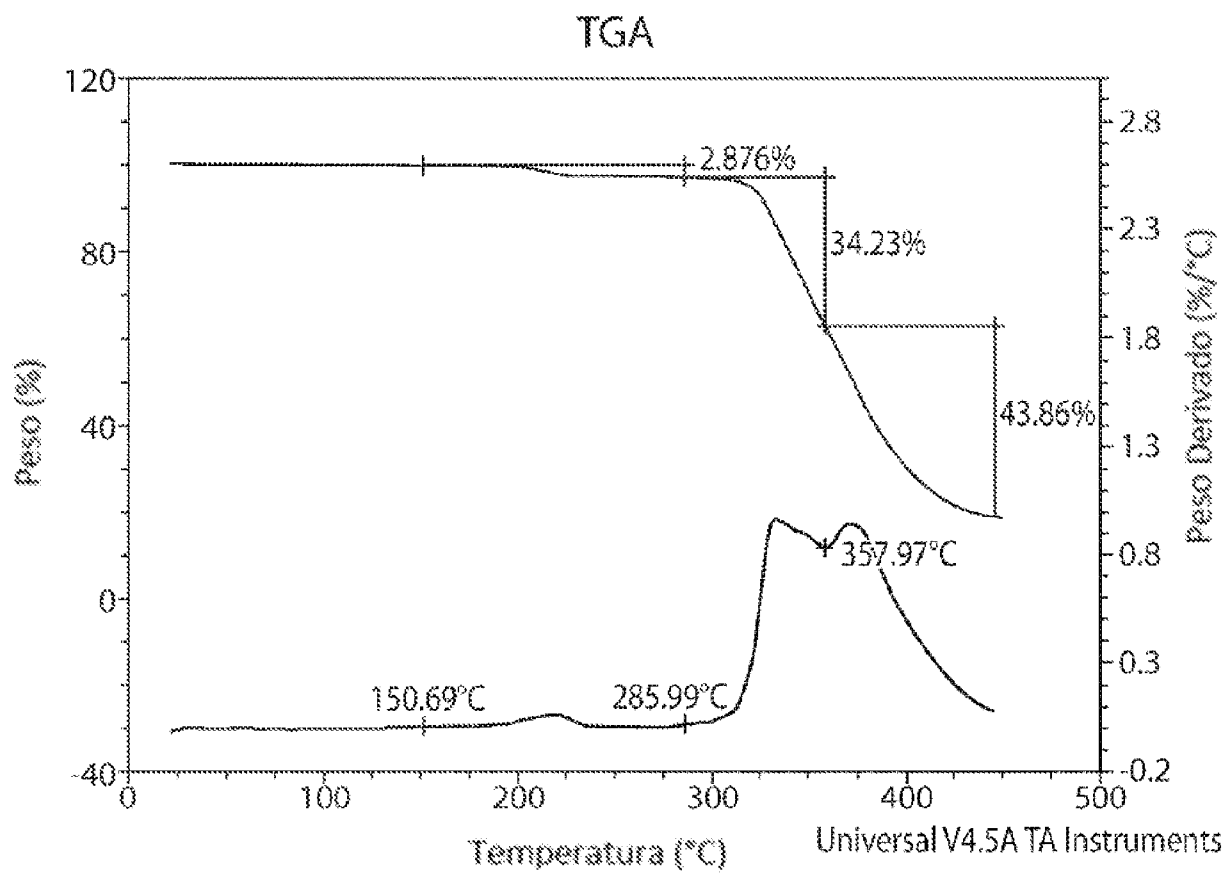


FIG. 3

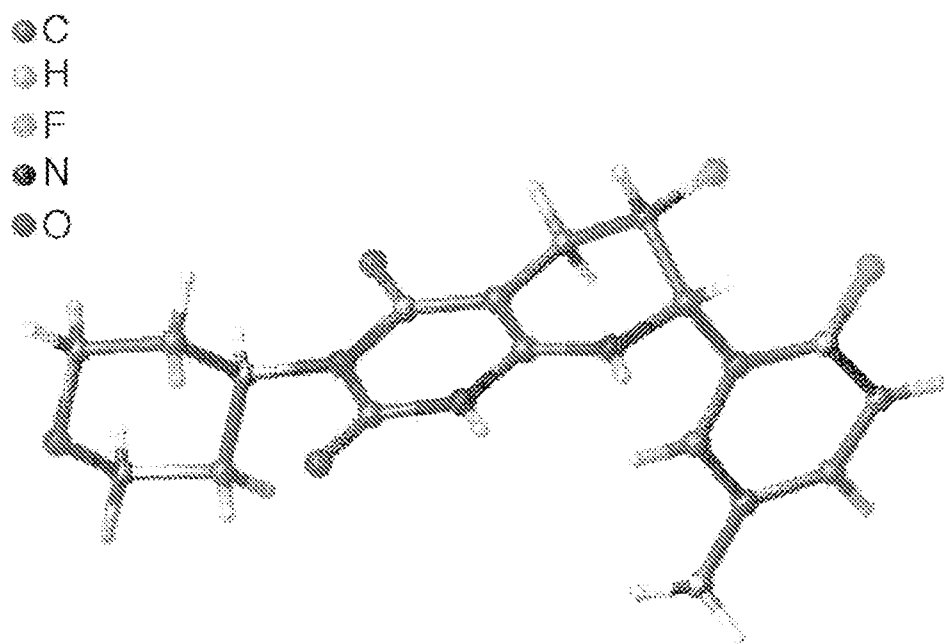


FIG. 4