



등록특허 10-2797129



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월18일

(11) 등록번호 10-2797129

(24) 등록일자 2025년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7016041
(22) 출원일자(국제) 2019년10월28일
심사청구일자 2022년10월25일
(85) 번역문제출일자 2021년05월26일
(65) 공개번호 10-2021-0086673
(43) 공개일자 2021년07월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/058297
(87) 국제공개번호 WO 2020/092208
국제공개일자 2020년05월07일
(30) 우선권주장
62/752,278 2018년10월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2014205223 A1

(73) 특허권자
미요카디아, 인크.
미국, 캘리포니아주 94005, 브리스번, 시에라 포인트 파크웨이 1000
(72) 발명자
그릴로, 마크
미국 94005 캘리포니아주 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000
케인, 브라이언
미국 94005 캘리포니아주 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 43 항

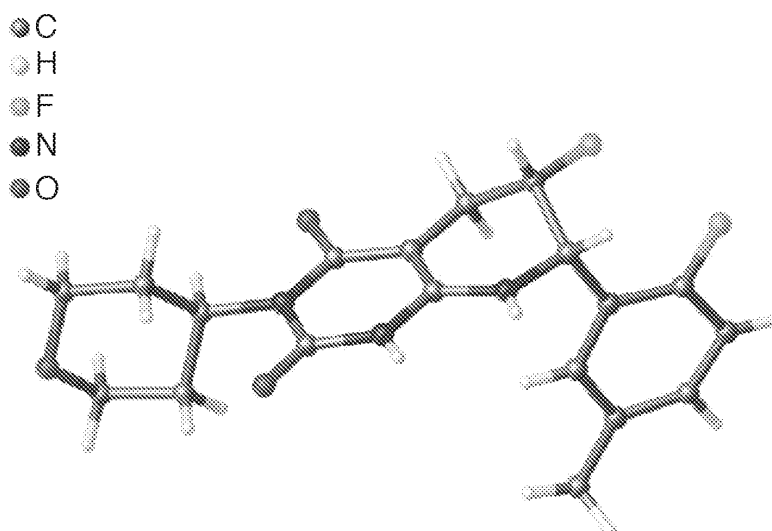
심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 **테트라히드로피란 (THP)-치환된 비시클릭-피리미딘디온 화합물**

(57) 요약

본 개시내용은 비대성 심근병증 (HCM), 좌심실 비대와 연관된 상태, 확장기 기능장애와 연관된 상태 및/또는 그와 연관된 증상의 치료에 유용한 신규 테트라히드로피란 (THP)-치환된 비시클릭 피리미딘디온 화합물을 제공한다. 화합물의 합성 및 특징화, 뿐만 아니라 HCM 및 다른 형태의 심장 질환을 치료하는 방법이 기재되어 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

오슬로브, 조한

미국 94005 캘리포니아주 브리스번 시에라 포인트
파크웨이 1000

중, 민

미국 94005 캘리포니아주 브리스번 시에라 포인트
파크웨이 1000

툼슨, 파비앵

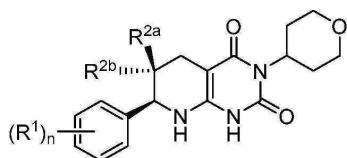
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에띠 54

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

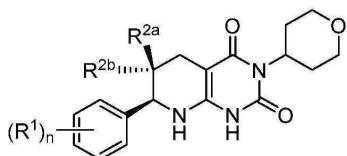
아래첨자 n은 1 또는 2이고;

각각의 R¹은 플루오로, 클로로, 히드록실로 비치환 또는 치환된 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 및 C₂-C₄ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고; 여기서 적어도 1개의 R¹은 플루오로이고;

R²ᵃ 및 R²ᵇ 중 1개는 플루오로이고 R²ᵃ 및 R²ᵇ 중 다른 1개는 H이다.

청구항 2

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

아래첨자 n은 1 또는 2이고;

각각의 R¹은 플루오로, 클로로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 및 C₂-C₄ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고; 여기서 적어도 1개의 R¹은 플루오로이고;

R²ᵃ 및 R²ᵇ 중 1개는 플루오로이고 R²ᵃ 및 R²ᵇ 중 다른 1개는 H이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R²ᵃ는 플루오로이고 R²ᵇ는 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a) R²ᵃ는 플루오로이고 n은 1이거나;
- b) R²ᵃ는 플루오로이고 n은 2이거나;
- c) R²ᵇ는 플루오로이고 n은 1이거나; 또는

d) R^{2b} 는 플루오로이고 n 은 2인

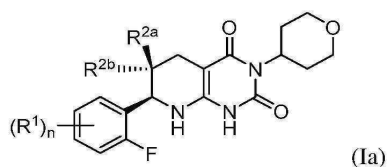
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, n 은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



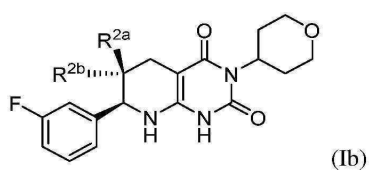
여기서 아래첨자 n 은 1이고;

R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 히드록실로 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 C_2-C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, n 은 1이고, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

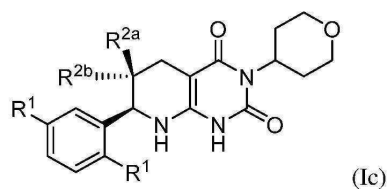


청구항 8

제1항에 있어서, n 은 2이고, 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 히드록실로 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_2-C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

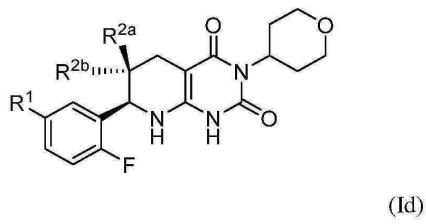
청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, n 은 2이고, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



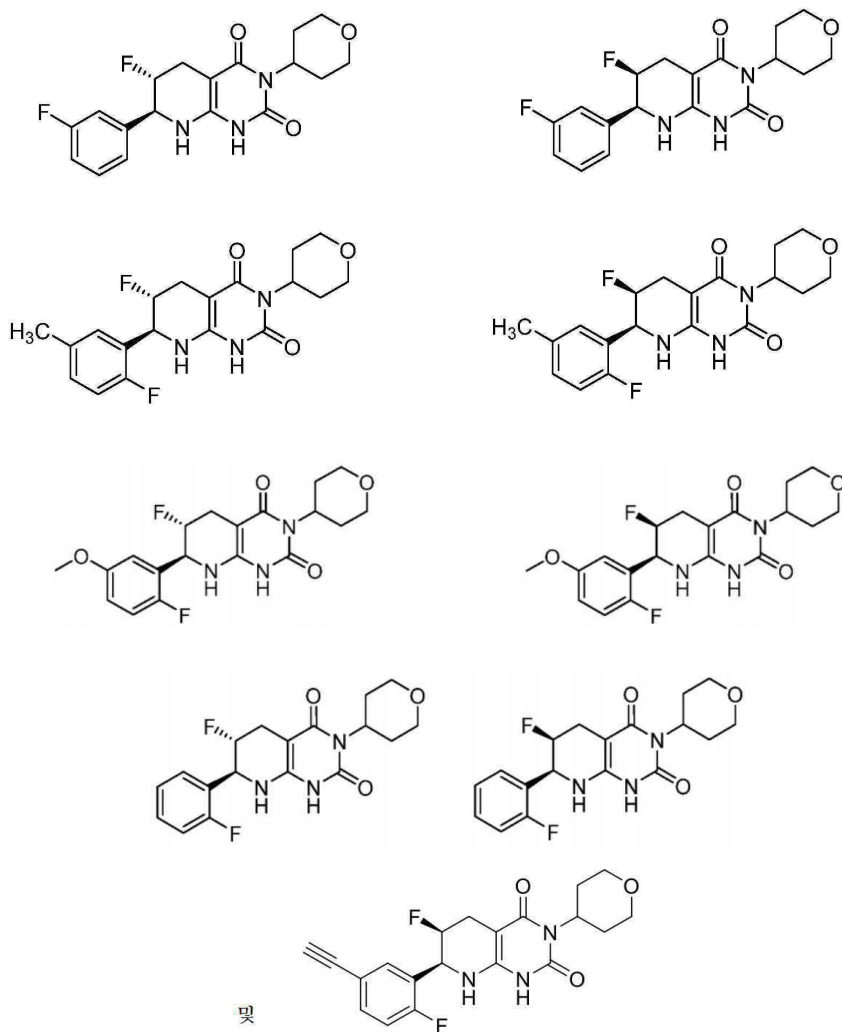
여기서 R^1 은 플루오로, 히드록실로 비치환 또는 치환된 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_2-C_4 알킬닐로 이루어진 군 으로부터 선택될 수 있다.

청구항 11

제1항, 제6항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 히드록시알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제2항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



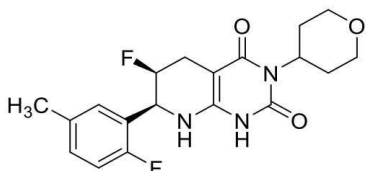
청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



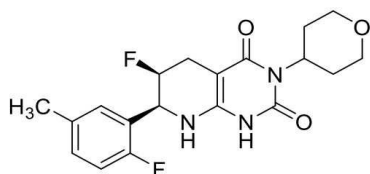
청구항 14

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 15

제14항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



청구항 16

심장 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물로서, 제1항, 제2항, 제6항, 제8항, 제10항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

심장 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물로서, 제14항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

심장 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물로서, 제15항의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

제1항, 제2항, 제6항, 제8항, 제10항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM)의 치료제.

청구항 20

제19항에 있어서, HCM이 폐쇄성 HCM인 치료제.

청구항 21

제19항에 있어서, HCM이 비-폐쇄성 HCM인 치료제.

청구항 22

제1항, 제2항, 제6항, 제8항, 제10항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 좌심실 비대 치료제.

청구항 23

제22항에 있어서, 판막 복구, 판막 대체 및 효과적인 항고혈압 요법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 요법과 함께 사용하기 위한 치료제.

청구항 24

제1항, 제2항, 제6항, 제8항, 제10항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM)의 치료제이며, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제, 신경 엔도펩티다제 억제제, 양성 수축촉진제, 이뇨제 및 혈관확장제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 요법과 조합되는 것을 특징으로 하는 치료제.

청구항 25

제24항에 있어서, 이뇨제가 푸로세미드인 치료제.

청구항 26

제24항에 있어서, 양성 수축촉진제가 도부타민 또는 밀리논인 치료제.

청구항 27

제24항에 있어서, 혈관확장제가 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 레닌 억제제 및 평활근 조정제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료제.

청구항 28

제1항, 제2항, 제6항, 제8항, 제10항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 확장기 기능장애, 심부전, 판막성 질환, 대동맥 협착, 제한성 심근병증, 염증성 심근병증, 뢰플러 (Loeffler) 심내막염, 심내막심근 섬유증, 침윤성 심근병증, 혈색소증, 파브리병 (Fabry disease), 글리코겐 축적 질환, 선천성 심장 질환, 팔로 사징증 (Tetralogy of Fallot) 및 협심증으로 이루어진 군으로부터 선택된 심장 질환 또는 장애의 치료제.

청구항 29

제28항에 있어서, 질환 또는 장애가 심부전인 치료제.

청구항 30

제29항에 있어서, 심부전이 보존된 박출 계수를 갖는 심부전인 치료제.

청구항 31

제1항, 제2항, 제6항, 제8항, 제10항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 심장 질환 또는 장애의 치료제.

청구항 32

제14항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM)의 치료제.

청구항 33

제32항에 있어서, HCM이 폐쇄성 HCM인 치료제.

청구항 34

제32항에 있어서, HCM이 비-폐쇄성 HCM인 치료제.

청구항 35

제15항의 화합물을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM)의 치료제.

청구항 36

제35항에 있어서, HCM이 폐쇄성 HCM인 치료제.

청구항 37

제35항에 있어서, HCM이 비-폐쇄성 HCM인 치료제.

청구항 38

제14항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 좌심실 비대의 치료제.

청구항 39

제15항의 화합물을 포함하는, 좌심실 비대의 치료제.

청구항 40

제14항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 심부전의 치료제.

청구항 41

제40항에 있어서, 심부전이 보존된 박출 계수를 갖는 심부전인 치료제.

청구항 42

제15항의 화합물을 포함하는, 심부전의 치료제.

청구항 43

제42항에 있어서, 심부전이 보존된 박출 계수를 갖는 심부전인 치료제.

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 2018년 10월 29일에 출원된 발명의 명칭 "테트라히드로피란 (THP)-치환된 비시클릭-피리미딘디온 화합물"의 미국 가출원 U.S.S.N. 62/752278에 대한 우선권을 주장하며, 상기 가출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 유전적 (유전성) 비대성 심근병증 (HCM)은 고도 침투성, 단일유전자, 상염색체 우성 심근 질환의 군을 포함한다. HCM은 심근의 기능적 단위인 근절에 기여하는 구조 단백질 유전자 중 어느 하나에서의 1,000가지가 넘는 공지된 점 돌연변이 중 하나 이상에 의해 유발된다. 일반 집단에서 500명의 개체 중 약 1명이 다른 공지된 원인 (예를 들어, 고혈압 또는 판막성 질환)에 의해 설명되지 않는 좌심실 비대를 갖는 것으로 발견되며, 다른 유전성 원인 (예를 들어, 리소솜 축적 질환), 대사, 또는 침윤성 원인을 배제하면, 이들 중 다수는 HCM을 갖는 것으로 볼 수 있다.

[0004] HCM을 유발하는 근절 유전자 돌연변이는 고도로 침투성이지만, 임상 중증도 및 임상 경과에 있어서 폭넓은 변동성이 존재한다. 일부 유전자형은 보다 악성 경과와 연관되지만, 동일한 돌연변이를 보유하는 패밀리를 사이에 서, 및 심지어 그 내에서도 상당한 변동성이 존재한다. 성별 차이가 또한 나타나며, 남성 환자가 일반적으로 여성 환자보다 더 심각하게 영향을 받는다. HCM을 앓는 많은 환자에서 장기간 동안 최소한의 증상이 보고되거나 어떠한 증상도 보고되지 않더라도, HCM은 상당한 누적 부담의 이환율을 갖는 진행성 질환이다. 운동 불내성 증상이 지배적이며, 이는 심박수를 증가시키고/거나 전부하를 감소시키는 운동 및 다른 행동에 의해 악화될 수 있다. 다수의 다른 장애에서와 같이, 증상은 연령에 따라 악화되는 경향이 있다. HCM을 앓는 환자에게 가장 흔한 임상 부담은 운동성 호흡곤란이며, 이는 일상 생활의 활동을 제한하며 심신을 약화시킬 수 있다.

[0005] HCM을 앓는 환자는 (승모판 폐쇄부전이 있거나 없는) 좌심실 유출로 폐쇄와 같은 기록된 혈류역학적 이상이 없

이 종종 증후성이다. 환자의 운동성 호흡곤란의 증상은, 급성 폐 부종을 촉발할 수 있고 졸증을 비롯한 전신 동맥 혈전색전성 질환의 위험을 증가시키는 HCM의 통상적 합병증인 심방 세동의 발병을 급속하게 악화시킬 수 있다. HCM과 연관된 다른 유해 사건은 저혈량증 또는 고혈량증의 불내성, 및 실신을 포함한다. 동반되는 관상 동맥 질환은 HCM을 앓지 않는 환자에서보다 급성 관상동맥 증후군의 위험이 더 높을 수 있다. HCM을 앓는 환자에서의 심장 돌연사 (SCD)는 비통상적이며 예측하기 어렵지만, 청소년에서의 비-외상성 사망의 주요 원인이다. SCD의 생존자에 대해, ICD 배치가 표준 관행이며, 부정확하더라도, 1차 예방을 위해 ICD 배치가 현명하다고 여겨지는 환자들을 확인하기 위해 다른 HCM 환자에서 위험 프로파일링이 사용된다.

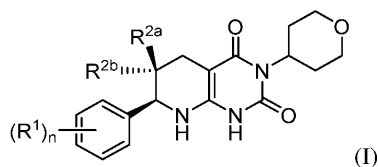
[0006]

HCM을 위한 의료 요법은 증상의 치료로 제한되고, 질환의 근본적 기저 원인 - 정상 근절 기능의 파괴를 다루지는 않는다. 현재 이용가능한 요법은 증상을 완화하는데 있어서 가변적으로 효과적이지만, 전형적으로 질환 지속기간이 증가함에 따라 감소된 효능을 나타낸다. 따라서, 환자는 경험적으로 베타-차단제, 비-디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제 및/또는 디소피라미드로 관리된다. 이들 작용제 중 어떤 것도 HCM의 치료에 대해 표지된 적응증을 가지고 있지 않고, 본질적으로 그의 사용을 안내하기 위해 이용가능한 어떠한 정확한 임상 시험 증거도 없다. 이러한 유감스러운 상황을 더욱 심각하게 하는 것은 다년간 HCM을 위한 어떠한 신규 의료 요법도 확인되지 않았다는 사실이다. 혈류역학적으로 유의한 유출로 폐쇄 (안정시 차이 >30mmHg)를 갖는 환자의 경우, 적절하게 선택된 환자에서, 혈류역학 폐쇄를 완화시키기 위해 외과적 근육절제술 또는 알콜 중격 절제가 통상적으로 요구된다. 본 개시내용은 HCM 및 관련 심장 장애 및/또는 질환의 개선된 치료에 대한 오랫동안의 필요를 해소하는 신규 치료제 및 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0007]

한 측면에서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0008]

여기서

[0009]

아래첨자 n은 1 또는 2이고;

[0010]

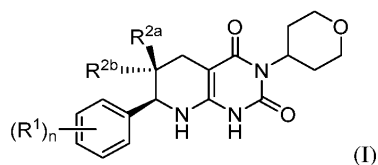
각각의 R^1 은 플루오로, 클로로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 적어도 1개의 R^1 은 플루오로이고;

[0011]

R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0012]

한 측면에서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0014]

여기서

[0015]

아래첨자 n은 1 또는 2이고;

[0016]

각각의 R^1 은 플루오로, 클로로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 적어도 1개의 R^1 은 플루오로이고;

[0017]

R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0018]

- [0019] 또 다른 측면에서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체 ("형태 1 다형체")가 제공된다. 또 다른 측면에서, 형태 1 다형체는 하기 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0020] a. 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8도로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴;
- [0021] b. 약 226.05°C, 약 302.47°C 및 약 310.13°C에서 흡열을 나타내는 DSC 온도기록도; 또는
- [0022] c. 도 4와 실질적으로 동일한 X선 결정 구조.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0024] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심장 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 측면에서, 확장기 기능장애는 심장 질환 또는 장애의 특색이고/거나 그와 연관된다. 예를 들어, 심장 질환 또는 장애는 심근병증 (예를 들어, 비대성 심근병증), 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전, 중간범위 박출 계수 심부전), 판막성 질환 (예를 들어, 대동맥판 협착), 선천성 심장 질환 (예를 들어, 팔로 사정증 (Tetralogy of Fallot)), 좌심실 비대, 협심증 (예를 들어, 불응성 협심증) 또는 샤가스병(Chagas disease)일 수 있다.
- [0025] 특정 측면에서, 본 개시내용은 심장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 심장 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 심장 질환 또는 장애는 확장기 기능장애, 비대성 심근병증, nHCM, oHCM, 심부전, HFpEF, HFmREF, 판막성 질환, 대동맥 협착, 좌심실 비대, 제한성 심근병증, 염증성 심근병증, 뢰플러(Loeffler) 심내막염, 심내막심근 섬유증, 침윤성 심근병증, 혈색소증, 파브리병(Fabry disease), 글리코겐 축적 질환, 선천성 심장 질환, 팔로 사정증, 좌심실 비대, 협심증, 불응성 협심증, 및 샤가스병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 측면에서, 심장 질환 또는 장애는 nHCM, oHCM, HFpEF, HFmREF, 대동맥 협착, 뢰플러 심내막염, 심내막심근 섬유증, 침윤성 심근병증, 혈색소증, 파브리병, 글리코겐 축적 질환, 팔로 사정증, 협심증, 불응성 협심증 및 샤가스병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0026] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 다형체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 제약 조성물은 단독요법으로서 투여되는 것인, 심장 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0027] 일부 측면에서, 본 개시내용은 심장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 다형체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 제약 조성물은 조합 요법으로서 투여되고, 여기서 추가의 치료제가 투여되는 것인, 심장 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 측면에서, 추가의 치료제는 베타 아드레날린성 차단제 (베타-차단제), 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (RAAS) 억제제 (예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제, 예컨대 안지오텐신 II 수용체 차단제), 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI) (예를 들어, 사쿠비트릴/발사르탄), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (MRA) (예를 들어, 알도스테론 억제제, 예컨대 칼륨-보존성 이뇨제, 예컨대 에플레레논, 스피로노락톤 또는 칸레논), 콜레스테롤 강하 약물 (예를 들어, 스타틴), 중성 엔도펩티다제 억제제 (NEPi), 양성 수축촉진제 (예를 들어, 디곡신, 피모벤단, 베타 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 도부타민, 포스포디에스테라제 (PDE)-3 억제제, 예컨대 밀리논, 또는 칼슘-감작제, 예컨대 레보시멘단), 칼륨, 마그네슘, 전구단백질 컨버타제 서브틸리신 억제제-유형 9 (PCSK9) 억제제, 혈관확장제 (예를 들어, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조절제), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드), 부정맥 의약, 항응고제 (예를 들어, 와파린), 항혈전제, 항혈소판제, 소듐-글루코스 공동수송체 2 억제제 (SGLT2) (예를 들어, 엠파글리포진, 다파글리플로진, 소타글리플로진) 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 A-81988, A-81282,

BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, 엘리스아르탄, EMD-66397, EMD-73495, 에프로사르탄, 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, 이르베사르탄, 이소테올린, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, 로사르탄, 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, 올메사르탄, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, 사랄라신 아세테이트, S-8307, S-8308, SC-52458, 사프리스아르탄, 사랄라신, 사르메신, SL-91.0102, 타소사르탄, 텔미사르탄, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, 발사르탄, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, 및 졸라사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)이다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 사쿠비트릴, 발사르탄, 또는 사쿠비트릴과 발사르탄의 조합 (사쿠비트릴/발사르탄)으로 이루어진 군으로부터 선택된 ARNI이다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 앵파글리포진, 다파글리플로진 및 소타글리플로진으로 이루어진 군으로부터 선택된 SGLT2이다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 대상체에서 심혈관 상태를 개선시킨다. 특정 측면에서, 추가의 치료제는 베타 차단제, 이노제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, ARNI, RAAS 억제제, 부정맥 의약 및 SGLT2 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 확장기 기능장애가 존재하거나 이것을 중요한 특색으로 하는 질환 또는 장애, 예컨대 비제한적으로 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애, 또는 그의 증상을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 질환은 폐쇄성 HCM, 비-폐쇄성 HCM, 보존된 박출 계수 심부전 (HFpEF) (당뇨병성 HFpEF를 포함하나 이에 제한되지는 않음) 및 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 질환은 급성, 만성 및/또는 안정성일 수 있다. 또 다른 측면에서, 질환은 부류 I HCM, 부류 II nHCM, 부류 III nHCM, 부류 II oHCM 및 부류 III oHCM으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 보존된 박출 계수 심부전, 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대가 질환의 특색인, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애 또는 그의 증상의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게, 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도캡티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및 심장 전부하 (예를 들어, 이노제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)를 감소시키는 요법과 조합하여, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. HCM은 폐쇄성 HCM (oHCM) 또는 비-폐쇄성 HCM (nHCM)일 수 있다.

[0032] 또 다른 측면에서, 형태 1 다형체 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0033] 또 다른 측면에서, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 형태 1 다형체, 또는 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애를 치료하는 방법이

제공된다.

[0034] 또 다른 측면에서, 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 유효한 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 유효량의 형태 1 다형체, 또는 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0035] 또 다른 측면에서, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제, 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 유효량의 형태 1 다형체, 또는 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물의 모든 동위원소 표지된 유사체를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 ^2H (D) 및 ^3H (T)를 포함하고, 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소 표지된 화학식 (I)의 화합물은 관련 기술분야에 통상적으로 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 생물학적/약리학적 활성을 결정하는데 있어서 표준물 및 시약으로서 사용되나, 이에 제한되는 않는 다양한 용도를 갖는다. 화학식 (I)의 안정한 동위원소 표지된 화합물의 경우, 이들은 또한 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 조절할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1a 내지 1c는 실시예 1-3의 화합물의 형태 1 다형체 (화합물 3으로 또한 지칭됨)에 대한 X선 분말 회절 (XRPD) 데이터를 나타낸다.

도 2는 실시예 1-3의 화합물의 형태 1 다형체 (화합물 3으로 또한 지칭됨)에 대한 동적 주사 열량측정 (DSC) 플롯을 나타낸다.

도 3은 실시예 1-3의 화합물의 형태 1 다형체 (화합물 3으로 또한 지칭됨)에 대한 열중량 분석 (TGA)을 나타낸다.

도 4는 실시예 1-3의 화합물의 형태 1 다형체 (화합물 3으로 또한 지칭됨)에 대한 단결정 X선 회절에 의해 수득된 결정 구조를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 일련의 테트라히드로피란 (THP)-치환된 비시클릭 피리미딘디온 화합물은 과다수축 상태에서 과도한 수축성을 감소시키고/거나 확장기 기능장애를 갖는 심장에서 심장 이완을 촉진하는 것으로 밝혀졌다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이들 화합물은 ATP 가수분해 이후, 액틴 필라멘트에 강하게 결합하고 포스페이트를 방출하기 전에, 베타 심장 미오신의 입체형태를 안정화시키고, 따라서 근육 수축 주기의 "파워스트로크" 부분에 참여하는데 이용 가능한 미오신 분자의 비율을 감소시키는 것으로 여겨진다. 이에 따라, 상기 화합물은 HCM을 앓는 환자에서 심장 탄성을 개선시키고/거나, 동적 및/또는 정적 좌심실 유출 폐쇄를 감소시키고/거나, 확장기 좌심실 이완을 개선시키고/거나, 좌심실 확장기 (충만) 압력을 감소시키고/거나, 기능성 승모판 폐쇄부전을 감소시키고/거나, 좌심방 및 폐 모세관 췌기압을 감소시킴으로써, 운동성 호흡곤란 및/또는 상기 질환과 종종 동반되는 좌심실 유출 폐쇄 (전실신 또는 실신)와 관련될 수 있는 증상의 악화를 극복하도록 돕는다. 본 개시내용의 바람직한 화합물은 인간에서 비교적 짧은 반감기를 갖도록 최적으로 설계되었다. 예를 들어, 본 개시내용의 특정 화합물은 인간에서 7일 미만 (예를 들어, 5일 미만, 4일 미만)의 반감기를 가질 것으로 예상된다. 본원에 기재된 화합물은 시험 시 반응성 대사물의 발생이 감소되고/거나, 다형성 CYP 효소 (예컨대 CYP 2C19)에 대한 의존성이 감소되고/거나, CYP 유도 (예컨대 CYP3A4 유도)의 위험성이 없거나 감소되도록 설계되었다. 본 개시내용의 화합물의 일부 다른 이점은 골격 미오신과 비교하여 심장 미오신 억제에 대한 선택성 및/또는 약물 용량의 투여에 반응하는

시간-경과에 따른 바람직한 효과 강도와 관련된다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 유익한 용해도, 예를 들어 pH 7.4에서 50 초과, 예컨대 70 초과 마이크로몰의 용해도를 갖는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 화합물은 80 초과, 예컨대 90 초과 마이크로몰의 용해도를 갖는다. 상기 화합물은 또한 다른 심장 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "약"은 (예를 들어, 온도, 질량, 중량) 범위를 기재하는데 사용되며, 전형적으로 측정 또는 관독을 수집하기 위한 기기와 연관된 오차를 지칭하는, 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미가 주어진다. 일반적으로, 온도를 언급할 때 용어 "약"은 $\pm 0-2^{\circ}\text{C}$ 의 편차를 제공한다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 표시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 알킬은 임의의 수의 탄소, 예컨대 C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{2-3} , C_{2-4} 및 C_{3-4} 를 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 예에서, 알킬 기는 임의로 치환된다. 일부 예에서, 알킬 기는 비치환된다. 일부 측면에서, 알킬 기는 치환된다. 알킬 기 치환기는 안정한 모이어티의 형성을 유발하는 본원에 기재된 임의의 치환기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 측면에서, 치환기는 1개 이상의 히드록시 기일 수 있다. 일부 이러한 경우에, 알킬 기는 또한 히드록시알킬 기로 지칭될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 탄화수소 부분의 적어도 1개의 수소 원자가 히드록시 기 ($-\text{OH}$)에 의해 대체된, 상기 제공된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 따라서, "히드록시알킬"은, 예를 들어 히드록시메틸, 2-히드록시에틸 및 2-히드록시프로필을 지칭한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 직쇄형 또는 분지형 지방족 라디칼에 1개 이상의 삼중 결합을 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐의 경우) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐의 경우)에 있을 수 있다. 알킬닐 기의 예는, 비제한적으로, 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함한다. 알킬닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 또는 4개의 고리 원자, 또는 기재된 수의 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화, 모노시클릭 고리를 지칭한다. 포화 모노시클릭 시클로알킬 고리는, 예를 들어 시클로프로필 또는 시클로부틸을 포함한다. 시클로알킬 기는 또한 고리 내에 1개 이상의 이중 결합을 갖는 부분 불포화 고리일 수 있다. 부분 불포화인 대표적인 시클로알킬 기는 시클로부텐을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 시클로알킬 기는 비치환된다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬 기를 부착 지점에 연결하는 산소 원자를 갖는 알킬 기: 즉, 알킬-O-를 지칭한다. 알킬 부분과 관련하여, 알콕시 기는 임의의 적합한 수의 탄소 원자, 예컨대 C_{1-2} 또는 C_{1-4} 를 가질 수 있다. 알콕시 기는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소-프로톡시, 부톡시, 2-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다. 알콕시 기는 임의로 치환될 수 있다 (비치환 또는 치환될 수 있음).

[0043] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 탄화수소 부분의 적어도 1개의 수소 원자가 할로겐 원자에 의해 대체된, 상기 제공된 바와 같은 알킬 및 알콕시 기를 지칭한다. 추가로, 상기 용어는 또한 알킬 및 알콕시의 퍼-할로젠화 형태를 지칭할 수 있다. 따라서, "할로알킬"은, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 클로로메틸을 지칭한다. 유사하게, "할로알콕시"는, 예를 들어 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로메톡시 및 클로로메톡시를 지칭한다.

[0045] 수치 범위가 열거되어 있는 경우에, 이는 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , 및 C_{5-6} 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0046] 본원에 기재된 상기 기 및/또는 화합물은 임의의 수의 치환기 또는 관능성 모이어티로 임의로 치환될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 즉, 임의의 상기 기는 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은 비치환된 변형 및/또는 치환된 변형을 포함하는 것으로 고려된다 (즉, "임의로 치환된"은 "치환 또는 비치환된"과 상호교환가능하게 사용될 수 있음). 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 허용되는 치환기 모두를 포함하는 것으로 여겨지고, 여기서 "허용되는"은 통상의 기술자에게 공지된 화학적 원자가 규칙의 문맥 내에 있다. 일반적으로, 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된", 및 본 개시내용의 화학식에 함유된 치환기는, 주어진 구조 내의 수소 라디칼의 지정된 치환기의 라디칼로의 대체를 나타낸다. 임의의 주어진 구조에서 1개 초과와 위치가, 명시된 기로부터 선택된 1개 초과와 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치

에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. "치환된"은 또한, 치환으로 인해 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 생성하는 것을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 일부 경우에, "치환된"은 일반적으로 수소의 본원에 기재된 바와 같은 치환기에 의한 대체를 지칭할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 "치환된"은 예를 들어 "치환된" 작용기가 치환을 통하여 다른 작용기가 되는 것처럼 분자를 식별시켜주는 주요 작용기의 대체 및/또는 변경을 포함하지 않는다. 예를 들어, "치환된 페닐 기"는 또한 페닐 부분을 포함해야만 하고, 상기 정의 내에서 치환에 의해 개질되어 예를 들어 피리딘 고리가 될 수 없다. 개괄적인 측면에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비-시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 예시적인 치환기는, 예를 들어 본원에 기재된 것들을 포함한다. 허용되는 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 1개 이상일 수 있고, 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 수소 치환기 및/또는 임의의 허용되는 치환기를 가질 수 있다. 더욱이, 본 개시내용은 유기 화합물의 허용가능한 치환기에 의해 어떠한 방식으로도 제한되지 않는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "안정한"은 바람직하게는, 화합물의 제조가 가능하도록 하기에 충분한 안정성을 보유하며, 검출되기에 충분한 시간, 바람직하게는 본원에 상세하게 설명된 목적에 유용하도록 충분한 시간 동안 화합물의 완전성을 유지하는 화합물을 지칭한다.

[0047] 치환기의 예로는, 할로젠, 아지드, 알킬, 아르알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 히드록실, 알콕실, 아미노, 니트로, 술폰히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스포네이트, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 술폰, 술폰아미도, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, -CF₃, -CN, 아릴, 아릴옥시, 피할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미노, 할라이드, 알킬티오, 니트리도, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복시아미도, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 알킬술폰, 카르복시아미도알킬아릴, 카르복시아미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아미노알킬카르복시, 아미노 카르복시아미도알킬, 시아노, 알콕시아릴, 피할로알킬, 아릴알킬옥시아릴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 부합되며, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 제약상 허용되는 물질은 화학식 (I)의 화합물, 뿐만 아니라 화합물과 함께 제제화되는 임의의 다른 성분과 상용성일 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "염"은 화학식 (I)의 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 예를 들어 무기 산 (예를 들어 염산, 브로민화수소산, 인산 등), 유기 산 (예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 및 4급 암모늄 이온으로부터 유도될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 비독성인 것으로 이해된다.

[0050] 본 발명의 화합물의 특정 측면은 1개 이상의 염기성 관능기를 함유할 수 있고, 따라서 제약상 허용되는 산과 함께 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 경우에, 제약상 허용되는 염은 본 개시내용의 화합물의 비교적 비독성인 무기 및 유기 산 부가염일 수 있다. 이들 염은 계내에서 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정에서 계내 제조될 수 있거나, 또는 그의 유리 염기 형태인 본 개시내용의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 개별적으로 반응시키고, 이렇게 형성되는 염을 후속 정제 동안 단리함으로써 제조될 수 있다. 염의 비제한적 예는 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발레레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르타레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트 및 라우릴술포네이트 염 등을 포함한다. (예를 들어, 문헌 [Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19] 참조)

[0051] 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비독성 유기 또는 무기 산으로부터의 화합물의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 비독성 염은 무기 산, 예컨대 히드로클로라이드, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 염; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 히드록시 말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이소티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

- [0052] 일부 경우에, 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 산성 관능기를 함유할 수 있고, 이에 따라 제약상 허용되는 염기와 함께 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 경우에, 제약상 허용되는 염은 본 개시내용의 화합물의 비교적 비독성인 무기 및 유기 염기 부가염일 수 있다. 이들 염은 마찬가지로 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정에서 계내 제조될 수 있거나, 또는 유리 산 형태인 정제된 화합물을 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트와, 암모니아와, 또는 제약상 허용되는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 알칼리 또는 알칼리 토류 염의 비제한적 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 유기 아민의 비제한적 예는 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다.
- [0053] 적합한 제약상 허용되는 염에 대한 추가의 정보는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 and Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [0054] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리함으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매 중 용해도가 다양한 염 형태와 상이할 수 있다.
- [0055] 본 개시내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (키랄 중심) 또는 이중 결합을 지니며; 라세미체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체, 위치이성질체 및 개별 이성질체 (예를 들어 별개의 거울상이성질체)가 모두 본 개시내용의 범위 내에 포괄되는 것을 의도한다. 입체화학적 도시가 제시되는 경우, 이성질체 중 하나가 존재하며 실질적으로 다른 이성질체가 없는 화합물을 지칭하는 것을 의미한다. 다른 이성질체가 '실질적으로 없는'은, 존재하는 개시된 이성질체의 모든 이성질체 형태의 물량을 기준으로, 개시된 이성질체의 약 80% 이상, 보다 바람직하게는 약 90% 이상, 예컨대 약 95% 이상이 존재해야 함을 나타낸다. 도시된 이성질체는 적어도 약 99%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 개시된 이성질체가 제약 조성물로 제공되는 경우에, 조성물은 제약 조성물에 존재하는 개시된 화합물의 모든 이성질체 형태 (개시된 이성질체 형태 및 모든 다른 이성질체 형태 포함)의 총 물량을 기준으로, 제약 조성물 중에 상기 개시된 이성질체를 적어도 약 99% 포함할 수 있다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 다른 화학적 성분의 혼합물을 포함하는 생성물을 지칭한다. 제약 조성물은 본원에 정의된 바와 같은 부형제, 및/또는 명시된 양의 다른 임의적인 성분, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포함할 수 있다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 대상체에게 활성제를 투여하는 것을 보조하는 물질을 지칭한다. 본 개시내용에 유용한 제약 부형제는 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅, 감미제, 향미제 및 착색제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다른 부형제가 본 개시내용에 유용할 수 있음을 인지할 것이다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 또는 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)와 관련된 병리상태, 손상, 상태 또는 증상의 치료 또는 호전에서의 성공의 임의의 지표를 지칭하며, 이는 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예컨대 약화; 완화; 증상의 감소; 병리상태, 손상, 상태 또는 증상에 대한 환자의 내성 증가; 또는 병리상태, 손상, 상태 또는 증상의 빈도 또는 지속기간의 감소를 포함한다. 치료 또는 호전은, 예를 들어 신체 검사의 결과를 비롯한 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다.
- [0059] 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)와 관련된 병리상태, 손상, 상태 또는 증상을 갖고 있지 않고, 갖고 있지 않았으나, 병리상태, 손상, 상태 또는 증상이 발생할 위험성이 있는 대상체, 또는 병리상태, 손상, 상태 또는 증상을 갖고 있었고, 현재 병리상태, 손상, 상태 또는 증상이 없으나, 병리상태, 손상, 상태 또는 증상이 퇴행할 위험성이 있는 대상체의 예방적 치료를 지칭한다. 특정 측면에서, 대상체는 집단의 평균적인 건강한 구성원보다 병리상태, 손상, 상태 또는 증상이 발생할 위험성이 더 높거나, 또는 병리상태, 손상, 상태 또는 증상이 퇴행할 위험성이 더 높다. 일부 측면에서, 예방은 병리상태, 손상, 상태 또는 증상의 발생의 예방을 지칭한다.
- [0060] "유효량" 또는 "제약 유효량"은 언급된 목적을 달성하기에 (예를 들어 투여에 대한 효과를 달성하고, 질환을 치료하고, 효소 활성을 감소시키고, 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 감소시키고, 세포에서 바이러스 복제를

감소시키기에) 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질환의 치료, 또는 증상 또는 증상들의 감소에 기여하기에 충분한 양이며, 이는 또한 "치료 유효량"으로 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소" (및 이 어구의 문법적 등가물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다.

- [0061] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 소아 또는 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 또는 비-인간 동물을 지칭한다. "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 지칭한다.
- [0062] 비대성 심근병증 (HCM)은 압력 과부하, 전신 질환 또는 침윤성 과정과 같은 공지된 원인의 부재 하에 설명되지 않는 좌심실 (LV) 비대로서 임상적으로 확인된다. HCM의 한 표현형 특징은 감소된 심실 크기, 종종 정상초과 박출 계수, 증가된 벽 두께, 및 확장기 기능장애로서 임상적으로 반영되는, 감소된 LV 순응도를 동반하는 심근 과다수축성이다. HCM 환자가 갖는 증상 및 징후 중 일부는 숨가쁨 (특히 운동 동안), 흉통 (특히 운동 동안), 기절 (특히 운동 동안 또는 그 직후), 빠른, 조동의 또는 심하게 두근거리는 심박동 감각, 및 심장 잡음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0063] 비대성 폐쇄성 심근병증 (HOCM)으로 또한 공지된 폐쇄성 HCM (oHCM)은 좌심실 유출로 폐쇄 (LVOT)의 존재 하의 HCM을 지칭한다.
- [0064] 비-폐쇄성 HCM (nHCM)은 안정 시 또는 유발 시 유출로 폐쇄가 없는 HCM을 지칭한다.
- [0065] 심부전은 환자의 심장이 신체에 적절한 혈액 공급을 제공할 수 없는 임상 증후군을 지칭한다. 심부전을 갖는 일부 사람의 경우, 심장은 신체 내의 다른 기관을 지원하기에 충분한 혈액을 펌핑하는데 어려움이 있다. 다른 경우에, 이들은 심장 근육 자체의 경화 및 강직을 가질 수 있으며, 이는 심장으로의 혈류를 차단하거나 감소시킨다. 심부전은 심장의 우측 또는 좌측, 또는 둘 다에 동시에 영향을 미칠 수 있다. 이는 급성 (단기) 또는 만성 (진행성) 상태일 수 있다. 심부전의 증상은 과도한 피로, 갑작스러운 체중 증가, 식욕 상실, 지속적인 기침, 불규칙한 맥박, 심계항진, 복부 종창, 숨가쁨, 다리 및 발목 종창, 돌출된 목 정맥 및 부종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0066] 확장기 심부전 또는 확장기 부전으로 또한 불리는 보존된 박출 계수 심부전 (HFpEF)은 심장의 박출 계수가 정상 (예를 들어, 50% 이상)일 때의 심부전을 지칭한다. 종종, 심장 근육은 정상적으로 수축하지만, 심실 충만 동안 이루어져야 할 심실이 이루어지지 않아 일회 박출량을 감소시킨다.
- [0067] 안정한 확장기 심부전은 증상의 급성 악화를 갖지 않는 확장기 심부전을 갖는 환자를 지칭한다. 이들 환자는 손상된 확장기 기능을 가지며, 여기서 증상은 이용가능한 요법을 사용하여 제어 또는 안정화될 수 있다.
- [0068] 확장기 기능장애는 비정상적 확장기 기능을 지칭한다. 비정상적인 확장기 기능은 손상된 좌심실 이완, 충만, 확장기 팽창성 또는 강직을 포함한다. 이들 특징은 심장초음파검사를 사용하여 측정할 수 있다. 또한 심장초음파검사를 사용하여 확장기 기능장애를 진단하기 위한 인자를 결정하는 것은 문헌 [J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016)]에 기재되어 있으며, 그의 내용은 참조로 포함된다. 좌심실 강직은 심장 자기 공명에 의해 측정할 수 있다. 심장 자기 공명을 사용하여 피크 충만을, 피크 충만까지의 시간, 및 피크 확장기 변형률을 결정한다. 확장기 기능장애를 갖는 대상체는 또한 혈액 중 바이오마커의 증가된 수준을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 뇌 나트륨이뇨 펩티드 (BNP) 또는 N-말단-프로-뇌 나트륨이뇨 펩티드 (NT-pro BNP)는 확장기 기능장애를 갖는 개체의 혈액에서 상승된 수준으로 존재한다.
- [0069] 확장기 기능장애는 비대성 심근병증 (HCM), 보존된 박출 계수 심부전 (HFpEF) - 활성 이완의 장애 및 심실 강직의 장애 둘 다를 포함함 (예를 들어, 당뇨병성 HFpEF); 허혈성 심근병증, 심장 이식 동종이식편 혈관병증, 제한성 심근병증 (예를 들어, 1종 이상의 근질 단백질에서의 유전자 돌연변이), 염증성 심근병증 (예를 들어, 괴플러 및 EMF), 침윤성 심근병증 (예를 들어, 아밀로이드, 사르코이드 및 XRT), 축적 질환 (예를 들어, 혈액소증, 파브리병 및 글리코겐 축적 질환), 선천성 심장 질환 (예를 들어, 압력-과부하 RV, 팔로 사징증) (예를 들어, 수술전 또는 수술후 초기 확장기 기능장애), 및 심장 판막 질환 (예를 들어, 대동맥 협착)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 일련의 질환에 존재하거나 또는 그의 중요한 특색이다.
- [0070] 부류 I HCM은 뉴욕 심장 협회 (NYHA)에 따른 부류 I인 HCM을 지칭한다.
- [0071] 부류 II-III nHCM은 NYHA에 따른 부류 II 또는 부류 III인 nHCM을 지칭한다.
- [0072] 부류 II-III oHCM은 NYHA에 따른 부류 II 또는 부류 III인 oHCM을 지칭한다.

[0073] NYHA 부류 I은 환자 또는 대상체가 신체 활동의 제한을 갖지 않고, 통상의 신체 활동이 과도한 피로, 심계항진, 호흡곤란 (숨가쁨)을 유발하지 않는 부류를 지칭한다.

[0074] NYHA 부류 II는 환자 또는 대상체가 신체 활동의 약간의 제한을 갖고, 안정시 편안하고, 통상의 신체 활동이 피로, 심계항진, 호흡곤란 (숨가쁨)을 유발하는 부류를 지칭한다.

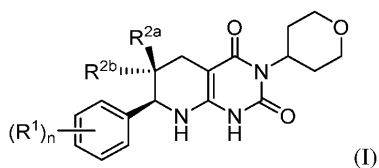
[0075] NYHA 부류 III는 환자 또는 대상체가 신체 활동의 뚜렷한 제한을 갖고, 안정시 편안하고, 통상보다 적은 활동이 피로, 심계항진 또는 호흡곤란을 유발하는 부류를 지칭한다.

[0076] NYHA 부류 IV는 환자 또는 대상체가 안정시 심부전의 증상의 불편함 없이 어떠한 신체 활동도 수행할 수 없고, 임의의 신체 활동이 착수되면 불편함이 증가하는 부류를 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 "발살바 구배(Valsalva gradient)"는 개체가 발살바 조작을 수행하는 동안 개체에서 LVOT를 가로 지르는 압력 구배를 지칭한다.

[0078] III. 화합물

[0079] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0080]

[0081] 여기서

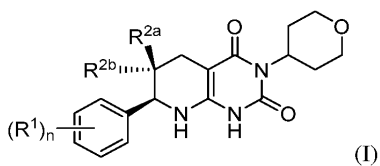
[0082] 아래첨자 n은 1 또는 2이고;

[0083] 각각의 R¹은 독립적으로 플루오로, 클로로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 및 C₂-C₄ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 적어도 1개의 R¹은 플루오로이고;

[0084] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0085] R^{2a}는 플루오로일 수 있다. R^{2b}는 플루오로일 수 있다. n이 1인 경우 R^{2a}는 플루오로일 수 있다. n이 2인 경우 R^{2a}는 플루오로일 수 있다. n이 1인 경우 R^{2b}는 플루오로일 수 있다. n이 2인 경우 R^{2b}는 플루오로일 수 있다.

[0086] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0087]

[0088] 여기서

[0089] 아래첨자 n은 1 또는 2이고;

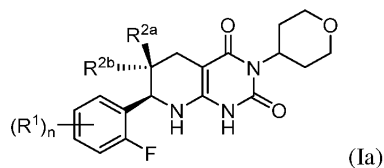
[0090] 각각의 R¹은 독립적으로 플루오로, 클로로, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₄ 할로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환된 C₁-C₄ 할로알콕시, 및 임의로 치환된 C₂-C₄ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 적어도 1개의 R¹은 플루오로이고;

[0091] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0092] R^{2a}는 플루오로일 수 있다. R^{2b}는 플루오로일 수 있다. n이 1인 경우 R^{2a}는 플루오로일 수 있다. n이 2인 경우 R^{2a}는 플루오로일 수 있다. n이 1인 경우 R^{2b}는 플루오로일 수 있다. n이 2인 경우 R^{2b}는 플루오로일 수 있다.

[0093] 화학식 (I)의 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0094] 특정 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식을 가질 수 있다:



[0095]

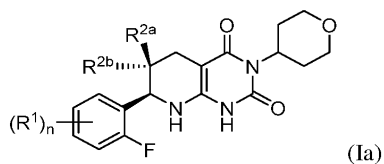
[0096] 여기서

[0097] 아래첨자 n은 1이고;

[0098] R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0099] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0100] 특정 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식을 가질 수 있다:



[0101]

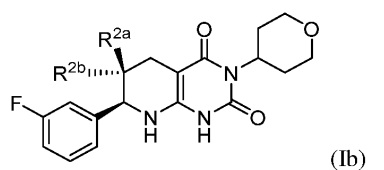
[0102] 여기서

[0103] 아래첨자 n은 1이고;

[0104] R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0105] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0106] 일부 예에서, 화학식 (I)의 화합물의 n은 1이다. 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:



[0107]

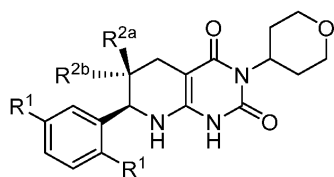
[0108] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0109] 화학식 (Ib)의 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0110] 일부 예에서, 화학식 (I)의 화합물의 n은 2이다. 일부 경우에서, n은 2이고, 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0111] 일부 예에서, 화학식 (I)의 화합물의 n은 2이다. 일부 경우에서, n은 2이고, 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0112] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:



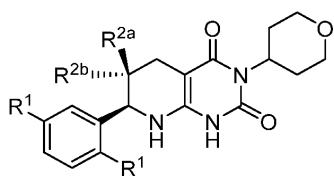
(Ic)

[0113]

[0114] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이고;

[0115] 각각의 R^1 은 플루오로, 클로로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

[0116] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:



(Ic)

[0117]

[0118] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이고;

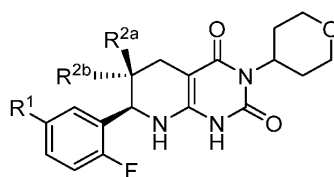
[0119] 각각의 R^1 은 플루오로, 클로로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

[0120] 일부 예에서, 화학식 (I)에 대해 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0121] 일부 예에서, 화학식 (I)에 대해 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 예에서, 화학식 (I)에 대해 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 예에서, 화학식 (I)에 대해 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 히드록시 치환된 알킬이다. 일부 예에서, 화학식 (I)에 대해 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 히드록시메틸이다.

[0122] 화학식 (Ic)의 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0123] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:



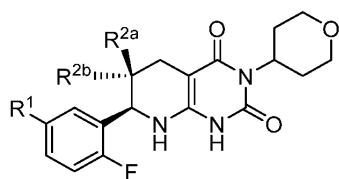
(Id)

[0124]

[0125] R^1 은 플루오로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에틸닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0126] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0127] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:



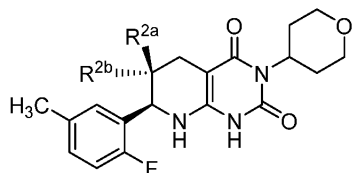
[0128] (Id) .

[0129] R^1 은 플루오로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알키닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0130] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다. 특정 측면에서, R^1 은 히드록시메틸이다.

[0131] 화학식 (Id)의 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0132] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:

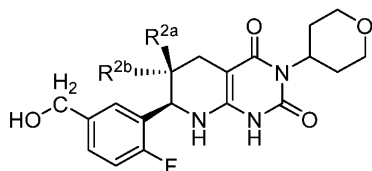


[0133] (Ie) .

[0134] 특정 측면에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0135] 화학식 (Ie)의 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

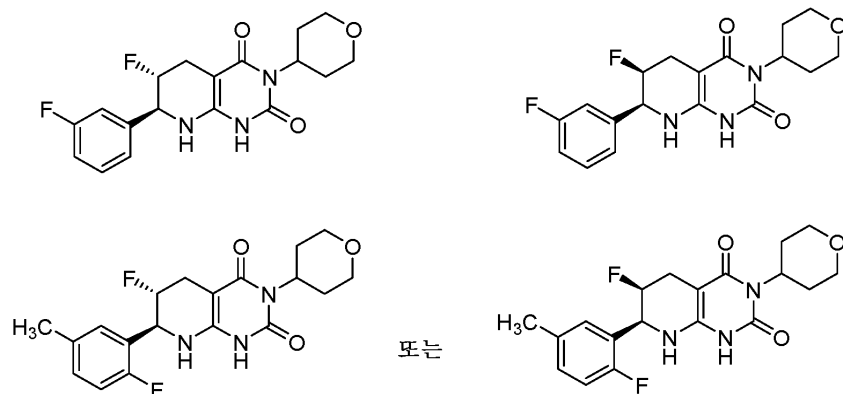
[0136] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 가질 수 있다:



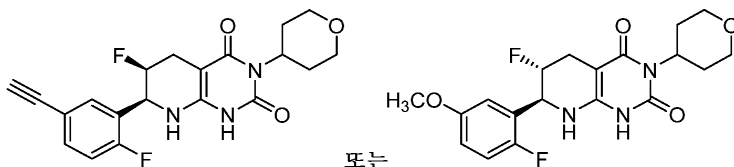
[0137] .

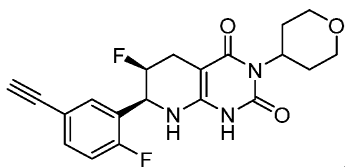
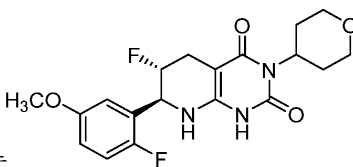
[0138] 일부 측면에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다. 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이 또한 제공된다.

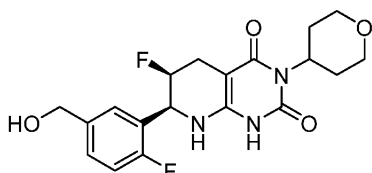
[0139] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식을 가질 수 있다:

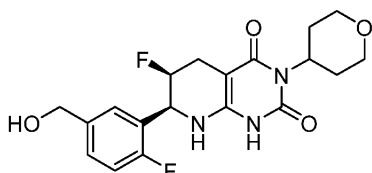


[0140] .



[0141] 화합물은  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.



[0142] 화합물은  , 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.

[0143] 상기 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에서의 다른 이성질체 (즉, 본원에 개시되고 도시된 것과 상이한 절대 배위를 갖는 이성질체)가 실질적으로 없는 상태로 (예를 들어 제약 조성물에) 제공될 수 있다. 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 대안적으로 또는 추가로, 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에 인접한 플루오로를 보유하는 탄소 원자에서의 다른 이성질체가 실질적으로 없는 상태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물로 제공되는 경우에, 조성물은 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에서의 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있다. 유사하게, 조성물은, 대안적으로 또는 추가로, 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에 인접한 플루오로를 보유하는 탄소 원자에서의 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있다. 일부 측면에서, 실질적으로 없는이란 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에서 $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, 또는 100% 의 거울상이성질체 과잉률 (ee)을 지칭한다. 일부 측면에서, 실질적으로 없는이란 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에 인접한 플루오로를 보유하는 탄소 원자에서 $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, 또는 100% 의 ee를 지칭한다. 일부 측면에서, 실질적으로 없는이란 $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, 또는 100% 의 부분입체이성질체 과잉률 (de)을 지칭한다.

[0144] 또 다른 측면에서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체가 본원에 제공된다. 형태 1 다형체는 하기 중 적어도 하나를 특징으로 한다:

[0145] a. 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8도로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴;

[0146] b. 약 226.05°C , 약 302.47°C 및 약 310.13°C 에서 흡열을 나타내는 DSC 온도기록도; 또는

[0147] c. 도 4와 실질적으로 동일한 X선 결정 구조. 또 다른 측면에서, 형태 1 다형체는 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8도로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 형태 1 다형체는 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8도로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 형태 1 다형체는 11.3, 12.4 및 13.3도 각각에서 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되는 피크를 갖는 분말 X선 회절을 특징으로 한다. 또 다른 측면에서, 형태 1 다형체는 11.3, 12.4, 13.3, 16.5, 17.3, 19.3, 20.4 및 29.5도 각각에서 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되는 피크를 갖는 분말 X선 회절을 특징으로 한다. 또 다른 측면에서, 형태 1 다형체는 약 221.51°C , 약 299.53°C 및 약 308.81°C 의 용융 개시를 특징으로 한다. 일부 측면에서, 형태 1 다형체는 도 1a와 실질적으로 동일한 분말 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 측면에서, 형태 1 다형체는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 다른 형태가 실질적으로 없다.

[0148] 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 방법을 통해 제조될 수 있다. 화합물은, 예를 들어 하기 실시예에 요약된 경로에 의해 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 (I)의 화합물이, 예를 들어 문헌 [Larock (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Wiley, 1999)] (이는 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 변환을 비롯한 다른 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다는

것을 인지할 것이다.

[0149]

또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 조성물은 상태, 예컨대 인간 및 다른 대상체에서 비대성 심근병증을 치료하는데 유용하다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 추가의 작용제를 추가로 포함한다. 예시적인 비제한적 추가의 작용제는 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 작용제 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 작용제 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 작용제 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 작용제 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)를 포함한다. 특정 측면에서, 제약 조성물 중의 추가의 작용제는 심혈관 의약이다. 추가의 측면에서, 추가의 예시적인 치료제는 베타 아드레날린성 차단제 (베타-차단제), 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (RAAS) 억제제 (예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제, 예컨대 안지오텐신 II 수용체 차단제), 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI) (예를 들어, 사쿠비트릴/발사르탄), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (MRA) (예를 들어, 알도스테론 억제제, 예컨대 칼륨-보존성 이뇨제, 예컨대 에플레레논, 스피로노락톤 또는 칸레논), 콜레스테롤 강하 약물 (예를 들어, 스타틴), 중성 엔도펩티다제 억제제 (NEPi), 양성 수축촉진제 (예를 들어, 디곡신, 피모벤단, 베타 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 도부타민, 포스포디에스테라제 (PDE)-3 억제제, 예컨대 밀리논, 또는 칼슘-감작제, 예컨대 레보시멘단), 칼륨 또는 마그네슘, 전구단백질 컨버타제 서브틸리신 췌신-유형 9 (PCSK9) 억제제, 혈관확장제 (예를 들어, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드), 부정맥 의약, 항응고제 (예를 들어, 와파린), 항혈전제, 항혈소판제 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 적합한 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)는, 예를 들어 A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, 엘리스아르탄, EMD-66397, EMD-73495, 에프로사르탄, 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, 이르베사르탄, 이소테올린, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, 로사르탄, 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, 올메사르탄, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, 사랄라신 아세테이트, S-8307, S-8308, SC-52458, 사프리사르탄, 사랄라신, 사르메신, SL-91.0102, 타소사르탄, 텔미사르탄, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, 발사르탄, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, 및 졸라사르탄을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 치료제는 ARNI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 (엔트레스토(Entresto)®) 또는 소듐-글루코스 공동수송체 2 억제제 (SGLT2), 예컨대 엠파글리포진 (예를 들어, 자르디안스(Jardiance)®), 다파글리플로진 (예를 들어, 파르시가(Farxiga)®) 또는 소타글리플로진일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 대상체에서 심혈관 상태를 개선시키기 위한 추가의 의약을 투여받는다. 추가의 의약은, 예를 들어 베타 차단제, 이뇨제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, ARNI, RAAS 억제제 또는 부정맥 의약일 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 의약은 ANRI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 또는 SGLT2 억제제이다.

[0150]

또 다른 측면에서, 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 측면에서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 80:20 이상인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 또 다른 경우에, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비는 90:10 이상이다. 특정 측면에서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비는 95:5 이상이다. 일부 경우에, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비는 97:3 이상이다. 특정 경우에, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비는 98:2 이상이다. 일부 경우에, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비는 99:1 이상이다.

[0151]

일부 측면에서, 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물은 추가의 작용제를 추가로 포함한다. 예시적인 비제한적 추가의 작용제는 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 작용제 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용

체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 작용제 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 작용제 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 작용제 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)를 포함한다. 특정 측면에서, 제약 조성물 중의 추가의 작용제는 심혈관 의약이다. 추가의 측면에서, 추가의 예시적인 치료제는 베타 아드레날린성 차단제 (베타-차단제), 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (RAAS) 억제제 (예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제, 예컨대 안지오텐신 II 수용체 차단제), 안지오텐신 수용체 네프릴리진 억제제 (ARNI) (예를 들어, 사쿠비트릴/발사르탄), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (MRA) (예를 들어, 알도스테론 억제제, 예컨대 칼륨-보존성 이뇨제, 예컨대 에플레레논, 스피로노락톤 또는 칸레논), 콜레스테롤 강하 약물 (예를 들어, 스타틴), 중성 엔도펩티다제 억제제 (NEPi), 양성 수축촉진제 (예를 들어, 디곡신, 피모벤단, 베타 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 도부타민, 포스포디에스테라제 (PDE)-3 억제제, 예컨대 밀리논, 또는 칼슘-감작제, 예컨대 레보시멘단), 칼륨 또는 마그네슘, 진구단백질 컨버타제 서브틸리신 켜신-유형 9 (PCSK9) 억제제, 혈관확장제 (예를 들어, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드), 부정맥 의약, 항응고제 (예를 들어, 와파린), 항혈전제, 항혈소판제 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 적합한 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)는, 예를 들어 A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, 엘리스아르탄, EMD-66397, EMD-73495, 에프로사르탄, 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, 이르베사르탄, 이소테올린, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, 로사르탄, 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, 올메사르탄, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, 사랄라신 아세테이트, S-8307, S-8308, SC-52458, 사프 리사르탄, 사랄라신, 사르메신, SL-91.0102, 타소사르탄, 텔미사르탄, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, 발사르탄, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, 및 졸라사르탄을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 치료제는 ARNI, 예컨대 사쿠비트릴 /발사르탄 (엔트레스토®) 또는 소듐-글루코스 공동수송체 2 억제제 (SGLT2), 예컨대 엠파글리포진 (예를 들어, 자르디아스®), 다파글리플로진 (예를 들어, 파르시가®) 또는 소타글리플로진일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 대상체에서 심혈관 상태를 개선시키기 위한 추가의 의약을 투여받는다. 추가의 의약은, 예를 들어 베타 차단제, 이뇨제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 미네랄 로코르티코이드 수용체 길항제, ARNI, RAAS 억제제 또는 부정맥 의약일 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 의 약은 ANRI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 또는 SGLT2 억제제이다.

[0152] 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체의 투여를 위한 제약 조성물은 편리하게 단위 투여 형태로 존재할 수 있고, 제약 및 약물 전달 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 보조 성분을 함유하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제약 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용 되는 염을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우에 생 성물을 목적하는 제제로 성형함으로써 제조된다. 제약 조성물에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허 용되는 염은 일반적으로 심근 수축성에 대해 목적하는 효과를 생성하고/거나 (예를 들어, HCM에서 종종 정상초 과 수축기 수축성을 감소시키고/거나), 확장기에서 좌심실 이완을 개선시키기에 충분한 양으로 포함된다. 이러 한 개선된 이완은 비대성 심근병증에서의 증상 및 확장기 기능장애의 다른 병인을 완화시킬 수 있다. 대안적으 로 또는 추가로, 제약 조성물은 관상동맥 혈류의 손상을 유발하는 확장기 기능장애의 효과를 완화시킴으로써, 후자를 협심증 및/또는 허혈성 심장 질환에서 보조 작용제로서 개선시킬 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제 약 조성물은 HCM에서의 유익한 좌심실 재형성 및/또는 예를 들어 심장 판막 질환 및/또는 전신 고혈압으로부터 의 만성 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대의 다른 원인에 이익을 제공할 수 있다.

[0153] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체를 함유하는 제약 조성물은 경구 사용에 적합 한 형태, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭시르, 용액, 협착 패치, 경구 겔, 주입 겔, 주입블 정제, 발포성 분말 및 발포성 정제일 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고,

이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제, 향산화제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 셀룰로스, 이산화규소, 산화알루미늄, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지된 기술에 의해 장용 코팅되거나 달리 코팅될 수 있으며, 이에 따라 보다 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 이들은 또한 제어된 방출을 위한 삼투성 치료 정제를 형성하기 위해 코팅될 수 있다.

[0154] 경구 사용을 위한 제약 조성물은 또한 젤라틴 캡슐, 예컨대 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체가 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 추가로, 에멀전은 오일과 같은 비-수용화성 성분으로 제조될 수 있고, 모노-디글리세리드, PEG 에스테르 등과 같은 계면활성제로 안정화될 수 있다.

[0155] 수성 현탁액은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체를 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예를 들어 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검이고; 분산제 또는 습윤제는 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 유래 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물 유래 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트이다. 또한, 수성 현탁액은 1종 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0156] 유성 현탁액은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체를 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 제시된 것들, 및 향미제를 첨가하여 맛우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0157] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체를 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 1종 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에서 이미 언급된 것에 의하여 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0158] 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연-발생 검, 예를 들어 아카시아 검 또는 트라가칸트 검, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물 유래 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0159] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화할 수 있다. 상기 제제는 또한 완화제, 보존제, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예컨대 시클로텍스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.

[0160] 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액,

예를 들어 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0161] 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체는 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 상온에서는 고체이지만, 직장 온도에서는 액체이어서 직장에 서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가로, 화합물은 용액 또는 연고를 사용하여 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 대상 화합물의 경피 전달은 이온삼투성 패치 등의 수단에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. 본원에 사용된 국소 적용은 또한 구강 세정제 및 가글의 사용을 포함하는 것을 의도한다.

[0162] 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 다형체는 또한 표적화가 가능한 약물 담체에 적합한 중합체인 담체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약물의 제어 방출 달성에 유용한 생분해성 중합체인 담체, 예컨대 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다. 중합체 및 반투과성 중합체 매트릭스는, 예컨대 밸브, 스텐트, 튜브, 인공삼입물 등과 같은 형상화된 물품으로 형성될 수 있다.

[0163] HCM을 유발하는 돌연변이는 미오신 메카니즘에서 상당한 교란을 초래한다. 이들 돌연변이는 미오신 유전자에서 그의 위치에 따라 상이한 메카니즘을 통해 그의 영향력을 행사한다. 널리 연구된 HCM 돌연변이인 R403Q 및 R453C는 모터 도메인의 상이한 섹션에 위치하고, 상이한 메카니즘 교란을 유발하여 증가된 수축력 생산의 공통적 결과를 초래한다. 어떠한 특정한 이론에 얽매지는 것을 원하지는 않지만, 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 시스 (동일한 특정 기능에 영향을 미침으로써) 또는 트랜스 (보완적 기능을 변경시킴으로써)로 돌연변이체 근절 단백질에 직접 결합하여 그의 이상 기능을 교정할 수 있는 것으로 여겨진다. 이와 같이, 이들은 상기 질환과 연관된 과수축 및/또는 이완 장애를 방해함으로써 HCM 환자에게 치료 이익을 제공할 수 있다.

[0164] 따라서, 본 개시내용은 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM과 연관된 1종 이상의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 본원에 제공된 화합물, 또는 화합식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 방법은 유효량의 본원에 제공된 화합물, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0165] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 본원에 제공된 화합물, 또는 화합식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 방법은 유효량의 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0166] 확장기 기능장애는 비대성 심근병증 (HCM), 보존된 박출 계수 심부전 (HFpEF) - 활성 이완의 장애 및 심실 강직의 장애 둘 다를 포함함 (예를 들어, 당뇨병성 HFpEF); 허혈성 심근병증, 심장 이식 동종이식편 혈관병증, 제한성 심근병증 (예를 들어, 1종 이상의 근절 단백질에서의 유전자 돌연변이), 염증성 심근병증 (예를 들어, 괴플러 및 EMF), 침윤성 심근병증 (예를 들어, 아밀로이드, 사르코이드 및 XRT), 축적 질환 (예를 들어, 혈액소증, 파브리병 및 글리코겐 축적 질환), 선천성 심장 질환 (예를 들어, 압력-과부하 RV, 팔로 사정증 (예를 들어, 수술전 또는 수술후 초기 확장기 기능장애), 및 심장 관막 질환 (예를 들어, 대동맥 협착)을 포함하나 이에 제한

되지는 않는 일련의 질환에 존재하거나 또는 그의 중요한 특색이다.

[0167]

본 개시내용은 심장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심장 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 확장기 기능장애는 심장 질환 또는 장애의 특색이고/거나 그와 연관된다. 예를 들어, 심장 질환 또는 장애는 심근병증 (예를 들어, 비대성 심근병증), 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전, 중간범위 박출 계수 심부전), 판막성 질환 (예를 들어, 대동맥판 협착), 선천성 심장 질환 (예를 들어, 팔로 사정증(Tetralogy of Fallot)), 좌심실 비대, 협심증 (예를 들어, 불응성 협심증) 또는 샤가스병(Chagas disease)일 수 있다. 특정 측면에서, 정상 또는 보존된 박출 계수 (예를 들어, 약 50% 이상의 박출 계수)는 심장 질환 또는 장애의 특색이다. 일부 이러한 경우에, 심장 질환 또는 장애의 특색은 정상 또는 보존된 박출 계수 및 확장기 기능장애를 포함한다. 예를 들어, 심장 질환 또는 장애 (예를 들어, HCM, HFpEF, 대동맥 판막 협착)의 치료를 필요로 하는 대상체는 확장기 기능장애 및 약 50% 이상의 박출 계수를 가질 수 있다. 특정 측면에서, 중간 박출 계수 (예를 들어, 약 40% 내지 약 50%의 박출 계수)는 심장 질환 또는 장애의 특색이다. 일부 이러한 경우에, 심장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 중간 박출 계수 및 확장기 기능장애를 가질 수 있다. 예를 들어, 심장 질환 또는 장애 (예를 들어, 중간범위 박출 계수 심부전)의 치료를 필요로 하는 대상체는 확장기 기능장애 및 약 40% 내지 약 50%의 박출 계수를 가질 수 있다.

[0168]

일부 측면에서, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 확장기 기능장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 측면에서, 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 확장기 기능장애는 좌심실 확장기 기능장애, 우심실 확장기 기능장애, 또는 둘 다이다. 확장기 기능장애는 만성, 안정성 또는 급성일 수 있다. 일부 측면에서, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 비대성 심근병증 (예를 들어, oHCM, nHCM), 제한성 심근병증, 심부전 (예를 들어, HFpEF, 당뇨병성 HFpEF, HFmrEF), 침윤성 심근병증 (예를 들어, 아밀로이드증, 사르코이드증 및/또는 X선 요법으로 인한), 염증성 심근병증 (예를 들어, 괴플러 심내막염, 심내막심근 섬유증), 혈색소증, 파브리병, 글리코겐 축적 질환, 선천성 심장 질환 (예를 들어, 팔로 사정증), 심장 판막 질환 (예를 들어, 대동맥 협착), 좌심실 비대 (예를 들어, 승모판 폐쇄부전, 대동맥 협착, 대동맥 역류 및/또는 만성 전신 고혈압으로 인한), 고혈압 (예를 들어, 만성, 전신), 샤가스병 및 협심증 (예를 들어, 불응성 협심증)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 질환 또는 장애를 앓고 있을 수 있다. 특정 측면에서, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 비대성 심근병증 (예를 들어, oHCM, nHCM), 심부전 (예를 들어, HFpEF, 당뇨병성 HFpEF, HFmrEF), 심장 판막 질환 (예를 들어, 대동맥 협착), 선천성 심장 질환 (예를 들어, 팔로 사정증), 및 좌심실 비대 (예를 들어, 승모판 폐쇄부전, 대동맥 협착, 대동맥 역류, 및/또는 만성 전신 고혈압으로 인한)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질환 또는 장애를 앓고 있을 수 있다. 일부 측면에서, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 1종 이상의 외과적 절차를 받았을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 판막 치환 수술 (예를 들어, 외과적 대동맥 판막 치환술, 경카테터 대동맥 판막 치환술) 및/또는 선천성 심장 질환, 예컨대 팔로 사정증에 대한 교정 수술을 받았을 수 있다. 일부 측면에서, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 인공 심장 판막 (예를 들어, 인공 대동맥 판막)이 있을 수 있다. 일부 경우에, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 수술후 확장기 기능장애를 갖는다. 예를 들어, 대상체는 선천성 장애 (예를 들어, 팔로 사정증)에 대한 교정 수술 후에 수술후 확장기 기능장애 (예를 들어, 우심실 확장기 기능장애)를 가질 수 있다. 일부 경우에, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 정상 또는 보존된 박출 계수를 갖는다. 다른 예에서, 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 중간 박출 계수를 갖는다.

[0169]

일부 측면에서, 심근병증 (예를 들어, 비대성 심근병증)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 심근병증 (예를 들어, 비대성 심근병증)을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 측면에서, 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 심근병증의 비제한적 예는 비대성 심근병증 (예를 들어, 폐쇄성 심근병증, 비-폐쇄성 심근병증), 제한성 심근병증, 침윤성 심근병증 (예를 들어, 확장기 기능장애를 가짐), 및 염증성 심근병증 (예를 들어, 확장기 기능장애를 가짐)을 포함한다. 일부 측면에서, 심근병증은 비대성 심근병증이다. 일부 예에서, 비대성 심근병증은 nHCM이다. 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라

히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 nHCM의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. nHCM의 치료를 필요로 하는 대상체는 NYHA 부류 II, III 또는 IV 심부전을 가질 수 있다. 다른 예에서, 비대성 심근병증은 oHCM이다. 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 oHCM의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. oHCM의 치료를 필요로 하는 대상체는 NYHA 부류 II, III 또는 IV 심부전을 가질 수 있다.

[0170]

일부 측면에서, 심근병증은 제한성 심근병증이다. 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 제한성 심근병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 제한성 심근병증은, 예를 들어 근질 단백질에서의 1개 이상의 돌연변이 (예를 들어, 유전자 돌연변이)로 인한 것일 수 있다. 일부 측면에서, 심근병증은 침윤성 심근병증이다. 침윤성 심근병증은 아밀로이드증, 사르코이드증 및/또는 X선 요법으로 인한 것일 수 있다. 일부 경우에, 침윤성 심근병증의 특색은 확장기 기능장애일 수 있다. 침윤성 심근병증의 치료 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 침윤성 심근병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 심근병증은 염증성 심근병증이다. 염증성 심근병증의 비제한적 예는 괴플러 심내막염 및 심내막심근 섬유증을 포함한다. 일부 경우에, 염증성 심근병증의 특색은 확장기 기능장애일 수 있다. 염증성 심근병증의 치료 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 염증성 심근병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0171]

일부 측면에서, 심부전 (예를 들어, HFpEF, HFmrEF)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 심부전 (예를 들어, HFpEF, HFmrEF)을 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 심부전은 좌측 심부전, 우측 심부전, 또는 둘 다일 수 있다. 심부전은 만성, 안정성 또는 급성일 수 있다. 심부전의 치료를 필요로 하는 대상체는 NYHA 부류 II, III 또는 IV 심부전을 가질 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 심부전의 비제한적 예는 HFpEF, 당뇨병성 HFpEF 및 HFmrEF를 포함한다. 일부 측면에서, 심부전은 HFpEF이다. 일부 경우에, HFpEF의 치료를 필요로 하는 대상체는 정상 또는 상승된 수축성 (예를 들어, 심장초음파에 의해 측정됨)을 가질 수 있다. 일부 경우에, HFpEF의 치료를 필요로 하는 대상체는 비정상적 전반적 종적 변형률 (예를 들어, -15% 미만)을 가질 수 있다. 특정 측면에서, HFpEF의 치료를 필요로 하는 대상체는 당뇨병 (제I형, 제II형) 및/또는 판막성 질환 (예를 들어, 대동맥 협착)을 앓을 수 있다. 일부 경우에, HFpEF의 치료를 필요로 하는 대상체는 판막성 질환 (예를 들어, 대동맥 협착)으로 인해 인공 판막 (예를 들어, 대동맥 판막)을 가질 수 있다. HFpEF (예를 들어, 당뇨병성 HFpEF)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 그를 치료하는 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 심부전은 HFmrEF이다. 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 HFmrEF의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. HFmrEF의 치료를 필요로 하는 대상체는 NYHA 부류 II, III 또는 IV 심부전을 가질 수 있다.

[0172]

일부 측면에서, 좌심실 비대의 치료를 필요로 하는 대상체에서 좌심실 비대를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 좌심실 비대의 치료를 필요로 하는 대상체는 비정상적 좌심실 벽 두께를 갖는다. 대상체에서의 좌심실 벽 두께는 정상보다 클 수 있지만, 비대성 심근병증에 대한 진단 기준 보다는 작을 수 있다. 예를 들어, 좌심실 비대의 치료를 필요로 하는 대상체는 약 10 mm 초과 (예를 들어, 약 11 mm 초과) 및 약 15 mm 미만 (예를 들어, 약 14 mm 이하, 약 13 mm 이하)의 좌심실 벽 두께를 가질 수 있다. 일부 측면에서, 좌심실 비대의 치료를 필요로 하는 대상체는 비대성 심근병증 없이 좌심실 비대를 갖는다. 특정 측면에서, 좌심실 비대의 치료를 필요로 하는 대상체는 고혈압 (예를 들어, 만성 및/또는 전신성 고혈압)을

않을 수 있다. 일부 측면에서, 좌심실 비대는, 예를 들어 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 역류, 만성 대동맥 협착 및/또는 만성 전신 고혈압으로 인한 것일 수 있다.

[0173] 또한 심장초음파검사를 사용하여 확장기 기능장애를 진단하기 위한 인자를 결정하는 것은 문헌 [J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016)]에 기재되어 있으며, 그의 내용은 참조로 포함된다.

[0174] 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 비-폐쇄성 비대성 심근병증 (nHCM)을 갖는 환자 집단으로부터의 대상체, 또는 보존된 박출 계수 심부전 (HFpEF)을 갖는 대상체를 포함한다. 확장기 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체는 심장초음파검사에 의해 측정된 바와 같은 좌심실 강직 또는 심장 자기 공명에 의해 측정된 바와 같은 좌심실 강직을 나타내는 대상체를 포함한다.

[0175] 일부 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체는 HFpEF를 갖는 환자 집단으로부터의 대상체이다.

[0176] 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0177] 화학식 (I)의 화합물은 단독요법 또는 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 조합 요법에서, 화학식 (I)의 화합물은 추가의 치료 요법, 예를 들어 대상체의 심장 상태에 대한 표준 관리 (SOC) 요법 또는 관련 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한 다른 요법과 조합되어 사용된다. 추가의 치료제는 상기 작용제에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 또는 감소된 양으로 투여될 수 있고, 화학식 (I)의 화합물과 동시에, 순차적으로 또는 공동으로 투여될 수 있다.

[0178] 특정 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 확장기 기능장애, 예컨대 확장기 심부전의 상태에 대해 SOC의 초기에 투여된다. 추가 측면에서, 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 이외에, 또 다른 치료제, 예컨대 베타-차단제, RAAS 억제제 (예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제, 예컨대 안지오텐신 II 수용체 차단제), 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI) (예를 들어, 사쿠비트릴/발사르탄), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (예를 들어, 알도스테론 억제제, 예컨대 칼륨-보존성 이뇨제, 예컨대 에플레레논, 스피로로노락톤 또는 칸레논), 콜레스테롤 강하 약물 (예를 들어, 스타틴), 중성 엔도펩티다제 억제제 (NEPi), 양성 수축촉진제 (예를 들어, 디곡신, 피모벤단, 베타 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 도부타민, 포스포디에스테라제 (PDE)-3 억제제, 예컨대 밀리논, 또는 칼슘-감작제, 예컨대 레보시멘단), 칼륨 또는 마그네슘, 전구단백질 컨버타제 서브틸리신 켤신-유형 9 (PCSK9) 억제제, 혈관확장제 (예를 들어, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드), 부정맥 의약, 항응고제 (예를 들어, 와파린), 항혈전제, 항혈소판제, 또는 그의 임의의 조합이 제공된다.

[0179] 적합한 ARB는, 예를 들어 A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, 칸테사르탄, 칸테사르탄 실렉세틸, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, 엘리스아르탄, EMD-66397, EMD-73495, 에프로사르탄, 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, 이르베사르탄, 이소테올린, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, 로사르탄, 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, 올메사르탄, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, 사랄라신 아세테이트, S-8307, S-8308, SC-52458, 사프리스아르탄, 사랄라신, 사르메신, SL-91.0102, 타소사르탄, 텔미사르탄, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, 발사르탄, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, 및 졸라사르탄을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 치료제는 ARNI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 (엔트레스토®) 또는 소듐-글루코스 공동수송체 2 억제제 (SGLT2), 예컨대 엠글리플로진 (예를 들어, 자르디아스®), 다글리플로진 (예를 들어, 파르시가®) 또는 소타글리플로진일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 대상체에서 심혈관 상태를 개선시키기 위한 추가의 의약을 투여받는다. 추가의 의약은, 예를 들어 베타 차단제, 이뇨제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, ARNI, RAAS 억제제 또는 부정맥 의약일 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 의약은 ANRI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 또는 SGLT2 억제제이다. 또 다른 측면에서, 심부전에 대해 화학식 (I)의 화합물로 치료받고 있는 대상체는 또한 ARNI, 베타 차단제 및 MRA로 치료받고 있다.

[0180] 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0181] (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 단독요법 또는 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 조합 요법에서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 추가의 요법 요법, 예를 들어 대상체의 심장 상태에 대한 표준 관리 (SOC) 요법 또는 관련 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한 다른 요법과 조합되어 사용된다. 추가의 치료제는 상기 작용제에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 또는 감소된 양으로 투여될 수 있고, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체와 동시에, 순차적으로 또는 공동으로 투여될 수 있다. 특정 측면에서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 확장기 기능장애, 예컨대 확장기 심부전의 상태를 위해 SOC의 초기에 투여된다. 추가 측면에서, 대상체에게 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체 이외에, 또 다른 치료제, 예컨대 베타-차단제, RAAS 억제제 (예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제, 예컨대 안지오텐신 II 수용체 차단제), 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI) (예를 들어, 사쿠비트릴/발사르탄), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (예를 들어, 알도스테론 억제제, 예컨대 칼륨-보존성 이뇨제, 예컨대 에플레레논, 스피로노락톤 또는 칸레논), 콜레스테롤 강하 약물 (예를 들어, 스타틴), 중성 엔도펩티다제 억제제 (NEPi), 양성 수축촉진제 (예를 들어, 디곡신, 피모벤단, 베타 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 도부타민, 포스포디에스테라제 (PDE)-3 억제제, 예컨대 밀리논, 또는 칼슘-감작제, 예컨대 레보시멘단), 칼륨 또는 마그네슘, 전구단백질 컨버타제 서브틸리신 켤신-유형 9 (PCSK9) 억제제, 혈관확장제 (예를 들어, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드), 부정맥 의약, 항응고제 (예를 들어, 와파린), 항혈전제, 항혈소판제 또는 그의 임의의 조합이 제공된다. 적합한 ARB가 본원에 제공된다 (상기 참조). 특정 측면에서, 추가의 치료제는 ARNI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 (엔트레스토®) 또는 소듐-글루코스 공동수송체 2 억제제 (SGLT2), 예컨대 엠파글리포진 (예를 들어, 자르디안스®), 다파글리플로진 (예를 들어, 파르시가®) 또는 소타글리플로진일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체에게 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체의 투여와 함께, 대상체에게 심혈관 상태를 개선시키기 위한 추가의 의약이 투여된다. 추가의 의약은, 예를 들어 베타 차단제, 이뇨제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, ARNI, RAAS 억제제 또는 부정맥 의약일 수 있다. 특정한 측면에서, 추가의 의약은 ANRI, 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄 또는 SGLT2 억제제이다. 또 다른 측면에서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체로 심부전을 치료받고 있는 대상체는 또한 ARNI, 베타 차단제 및 MRA로 치료받고 있다.

[0182] 본 개시내용은 또한 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한)를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 유효한 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한)를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 유효한 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는

완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0183] 본 개시내용은 또한 좌심실 비대를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여, 유효량의 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 좌심실 비대를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0184] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에게, (1) 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); (2) 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 (3) 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0185] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에게, (1) 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); (2) 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 (3) 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0186] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에게, (1) 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); (2) 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 (3) 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 유효량의 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0187] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에게, (1) 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); (2) 심장 수축성을 자극함으로써 심장

기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 (3) 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이노제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0188] 본 개시내용은 또한 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 개시내용은 또한 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 의약으로서 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 제공한다. 본 개시내용은 또한 의약으로서 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0189] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 제공한다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어, HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0190] 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0191] 본 개시내용은 또한 좌심실 비대를 특징으로 하는 질환 또는 장애 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 화합물은 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 본 개시내용은 또한 좌심실 비대를 특징으로 하는 질환 또는 장애 (예를 들어, 부피 또는 압력 과부하로 인한)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 화합물은 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 본 개시내용은 또한 좌심실 비대를 특징으로 하는 질환 또는 장애 (예를 들어, 부피 또는 압력 과부하로 인한)의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-

2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 화합물은 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 본 개시내용은 또한 좌심실 비대를 특징으로 하는 질환 또는 장애 (예를 들어, 부피 또는 압력 과부하로 인한)의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 화합물은 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 조합하여 사용하기 위한 것이다.

[0192] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화합물은 (1) 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); (2) 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 (3) 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 화합물은 (1) 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); (2) 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 (3) 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여 사용하기 위한 것이다.

[0193] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 제공하며, 여기서 화합물은 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 화합물은 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여 사용하기 위한 것이다.

[0194] 본 개시내용은 또한 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함

하는 제약 조성물의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0195] 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0196] 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0197] 본 개시내용은 또한 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한 것)의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시내용은 또한 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한 것)의 치료용 의약의 제조를 위한 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시내용은 또한 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한 것)의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체의 용도를 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시내용은 또한 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한 것)의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공하며, 상기 질환 또는 장애는 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0198] 본 개시내용은 또한 심장의 신경호르몬 자극을 하향조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방

지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 심장의 신경호르몬 자극을 하향조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0199] 본 개시내용은 또한 심장의 신경호르몬 자극을 하향조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 심장의 신경호르몬 자극을 하향조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)를 감소시키는 요법과 조합하여, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어, HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0200] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단지 증상을 완화시키는 것보다는 오히려 HCM 및 다른 질환의 본래의 병력을 변경시킬 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 단지 증상을 완화시키기보다는 HCM 및 다른 질환의 본래의 병력을 변경시킬 수 있다. HCM 환자에게 임상 이익을 부여하는 메커니즘은 입증가능한 유전적 영향을 갖거나 갖지 않으면서, 유사한 병리생리상태를 공유하는 다른 형태의 심장 질환을 앓는 환자로 확장될 수 있다. 예를 들어, 확장이 동안 심실 이완을 개선시키는 것에 의한 HCM에 대한 유효 치료는 또한 확장기 기능장애를 특징으로 하는 보다 광범위한 집단에서 효과적일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 구체적으로 상기 상태의 근본 원인을 표적화하거나 또는 다른 하류 경로에 대해 작용할 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 상태의 근본 원인을 특이적으로 표적화하거나 또는 다른 하류 경로에 작용할 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 보존된 박출 계수 심부전, 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증을 앓는 환자에게 이익을 부여할 수 있다. 따라서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 또한 보존된 박출 계수

심부전, 허혈성 심장 질환, 협심증 또는 제한성 심근병증을 앓는 환자에게 이익을 부여할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법 (판막 복구/대체, 효과적인 항고혈압 요법)과 함께, 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대, 예를 들어 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 또는 만성 전신 고혈압의 유익한 심실 재형성을 촉진할 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 또한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법 (판막 복구/대체, 효과적인 항고혈압 요법)과 함께, 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대; 예를 들어, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 또는 만성 전신 고혈압의 유익한 심실 재형성을 촉진할 수 있다. 좌심실 충전 압력을 감소시킴으로써 화합물은 폐 부종 및 호흡 부전의 위험성을 감소시킬 수 있다. 기능성 승모판 폐쇄부전을 감소 또는 제거하고/거나 좌심방 압력을 낮추는 것은 발작성 또는 영속성 심방 세동의 위험성을 감소시킬 수 있고, 그와 함께 뇌 동맥 색전성 줄증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 동맥 혈전색전성 합병증의 동반 위험성을 감소시킨다. 동적 및/또는 정적 좌심실 유출 폐쇄를 감소 또는 제거하는 것은 중격 감소 요법 (외과적 또는 경피)의 필요 가능성을 그의 단기 및 장기 합병증의 동반 위험과 함께 감소시킬 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCM과 연관된 만성 허혈성 상태의 중증도를 감소시켜 심장 돌연사 (SCD) 또는 이식형 심장을동전환-제세동기(implantable cardioverter-defibrillator: ICD)를 갖는 환자에서의 그와 동등한 상황 (빈번한 및/또는 반복된 ICD 방전)의 위험성 및/또는 잠재적으로 독성인 항부정맥 의약에 대한 필요성을 감소시킬 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 HCM과 연관된 만성 허혈성 상태의 중증도를 감소시켜 심장 돌연사 (SCD) 또는 이식형 심장을동전환-제세동기를 갖는 환자에서의 그와 동등한 상황 (빈번한 및/또는 반복된 ICD 방전)의 위험성 및/또는 잠재적으로 독성인 항부정맥 의약에 대한 필요성을 감소시킬 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그의 수반되는 잠재적 독성, 약물-약물 상호작용 및/또는 부작용을 갖는 병용 의약에 대한 필요성을 감소 또는 제거하는데 있어서 가치있을 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 그의 수반되는 잠재적 독성, 약물-약물 상호작용 및/또는 부작용을 갖는 병용 의약에 대한 필요성을 감소 또는 제거하는데 가치있을 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 간질성 심근 섬유증을 감소시키고/거나, 좌심실 비대의 진행을 늦추거나, 정지시키거나, 역전시킬 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 간질성 심근 섬유증을 감소시키고/거나, 좌심실 비대의 진행을 늦추거나, 정지시키거나, 역전시킬 수 있다.

[0201] 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 임플란트), 이식 (예를 들어, 화합물이 스텐트 장치에 커플링된 경우), 흡입 스프레이, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있고, 단독으로 또는 함께 각각의 투여 경로에 적절한 통상적으로 비독성인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제제로 제제화될 수 있다.

[0202] 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 본원에 제공된 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체는 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 이식 (예를 들어, 화합물이 스텐트 장치에 커플링된 경우), 흡입 스프레이, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있고, 단독으로 또는 함께 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 비독성 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제제로 제제화될 수 있다.

[0203] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 1일에 1 내지 4회, 바람직하게는 1일에 1 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체, 또는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체를 포함하는 제약 조성물은 1일에 1 내지 4회, 바람직하게는 1일에 1 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0204] 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 사용되는 구체적 화합물 또는 제약상 허용되는 염의 활성, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 대사 안정성 및 작용 기간, 대상체의 연령,

체중, 유전적 특성, 전반적 건강, 성별 및 식이, 뿐만 아니라 요법을 받은 대상체에 대한 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합 및 특정한 상태의 중증도를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으며 그에 의존적일 것임이 이해될 것이다.

[0205]

본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염 및/또는 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 조성물이 유용한 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제 또는 호전에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 본원에 제공된 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체 및/또는 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 조성물이 유용한 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제 또는 호전에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 그에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물 또는 조성물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물 이외에 상기 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 바람직하다. 따라서, 본원에 제공된 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물 이외에 1종 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 조성물을 포함한다. 적합한 추가의 활성제는 예를 들어 심장의 신경호르몬 자극을 하향 조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축 촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관 확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)을 포함한다. 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 대 제2 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있고, 각각의 성분의 유효 용량에 의존적일 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다.

[0206]

본 개시내용의 화합물이 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 다른 치료제는 화학식 (I)의 화합물과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 정확한 투여 요법은 치료제(들)의 특성에 부합한다. 본 개시내용의 화합물이 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 다른 치료제는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 정확한 투여 요법은 치료제(들)의 특성에 부합한다.

[0207]

실시예

[0208]

약어: ACN: 아세토니트릴; aq: 수성; Ar: 아르곤; CH_2Cl_2 : 디클로로메탄; CH_3CN : 아세토니트릴; CH_3OH : 메탄올; Cs_2CO_3 : 탄산세슘; DCM: 디클로로메탄; DIEA: 디이소프로필 에틸아민; DMF: 디메틸 포름아미드; DMSO: 디메틸 술폰; equiv.: 당량; Et_2O : 디에틸 에테르; EtOAc : 에틸 아세테이트; EtOH : 에탄올; h 또는 hr: 시간; HATU: 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로 [4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드; HCl: 염화수소; H_2O : 물; IPA: 이소프로필 알콜; iPr_2O : 디이소프로필 에테르; K_2CO_3 : 탄산칼륨; LiHMDS: 리튬 헥사메틸디실라잔; MeOH: 메탄올; MgSO_4 : 황산마그네슘; min: 분; mL: 밀리리터; MW 또는 μW : 마이크로웨이브 (마이크로웨이브 반응기에서 수행되는 반응); NaBH_4 : 수소화붕소나트륨; NaBH_3CN : 소듐 시아노보로 하이드라이드; NaCl: 염화나트륨; NaBH_3CN : 소듐 시아노보로 하이드라이드; NaH: 수소화나트륨; NaHCO_3 : 중탄산나트륨; NaOH: 수산화나트륨; NaOMe: 소듐 메톡시드; Na_2SO_4 : 황산나트륨; n-BuOH: n-부탄올; NH_4Cl : 염화암모늄; pH: $-\log [\text{H}^+]$; RT: 실온; SOCl_2 : 티오닐 클로라이드; TFA: 트리플루오로아세트산; THF: 테트라히드로푸란; THP, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로피라닐; 및 Zn: 아연 분말. 모든 실험은 특정 안전성 예방조치 및 필요한 개인 보호 장비와 함께 흡 후드에서 수행하였다.

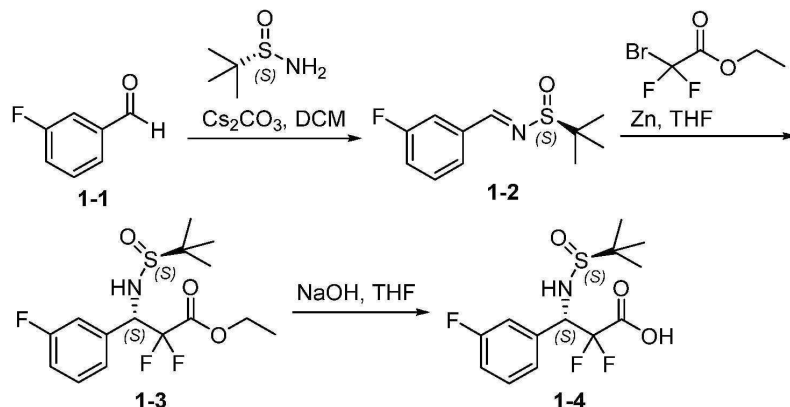
[0209]

실시예 1: 합성

[0210]

중간체 실시예 1: (S)-3-(((S)-tert-부틸술피닐)아미노)-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (1-4)의 제조

[0211] 반응식 1-1



[0212]

[0213] 단계 1. (S,E)-N-(3-플루오로벤질렌)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (1-2)의 합성. 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에 Ar의 분위기 하에 3-플루오로벤zal데히드 (50 g, 0.40 mol), (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (50 g, 0.41 mol), Cs₂CO₃ (157 g, 0.48 mol), 및 디클로로메탄 (500 mL)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸에테르 (MTBE) (1000 mL)으로 희석하였다. 후속적으로, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 1-2 (87 g, 95%)을 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0214] LC-MS (ES, m/z): 228 [M+H]⁺;

[0215] 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).

[0216] 단계 2. 에틸 (S)-3-(((S)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판오에이트 (1-3)의 합성. 테트라히드로푸란 중 Zn (38 g, 0.58 mmol)의 현탁액 (600 mL)에 Ar의 분위기 하에 40분 동안 교반하면서 70°C에서 테트라히드로푸란 (250 mL) 중 1-2 (53.5 g, 0.24 mol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (120 g, 0.59 mol)의 용액을 첨가하였다. 70°C에서 추가로 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (1000 mL)로 희석하였다. 다음에, 생성된 혼합물을 포화 수성 시트르산 (500 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 1-3 (50 g, 60%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0217] LC-MS (ES, m/z): 352 [M+H]⁺.

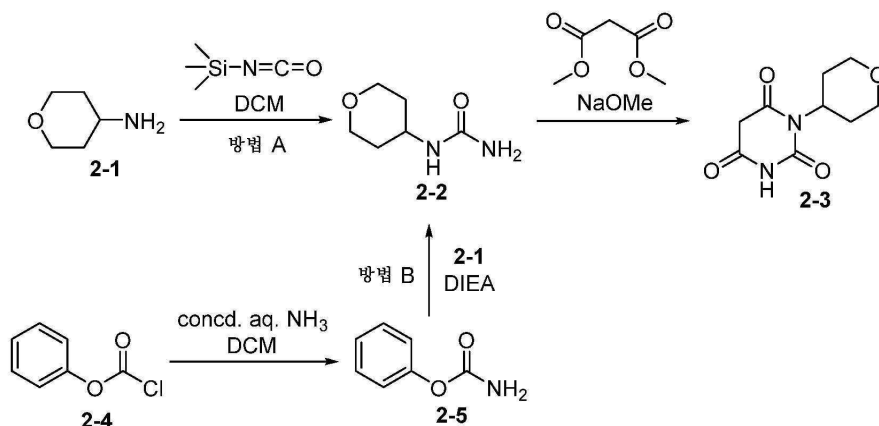
[0218] 단계 3. (S)-3-(((S)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (1-4). 테트라히드로푸란 (1000 mL) 중 1-3 (80 g, 0.23 mol)의 용액에 Ar 분위기 하에 실온에서 1 N 수성 NaOH (350 mL)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 pH 값을 1 N 수성 시트르산을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (1000 mL x 3)로 추출하였다. 다음에, 합한 유기 추출물을 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬-정제용 HPLC (칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: CH₃CN/H₂O = 10/90 (v/v) → CH₃CN/H₂O = 95/5 (v/v) 증가, 60분에 걸쳐; 검출기: UV 254 nm)에 의해 정제하여 1-4 (30 g, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0219] LC-MS (ES, m/z): 324 [M+H]⁺;

[0220] ¹H NMR (400 MHz, d⁶-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).

[0221] 중간체 실시예 2: 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-2,4,6-트리온 (2-3)의 제조

[0222] 반응식 I-2



[0223]

[0224] 단계 A-1. 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)우레아 (2-2) (방법 A)의 합성. DCM (3000 mL) 중 2-1 (24 g, 0.24 mol)의 용액에 Ar의 분위기 하에 0℃에서 이소시아네이트트리메틸실란 (30 g, 0.26 mol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, MeOH (20 mL)를 첨가하여 반응물을 침전하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에테르 (50 mL)로 연화처리하였다. 후속적으로, 현탁액을 여과하고, 고체를 에테르 (500 mL x 3)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-2 (34 g, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0225] ¹H NMR (300 MHz, d⁶-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).

[0226] 단계 2. 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-2,4,6-트리온 (2-3)의 합성. MeOH (3000 mL) 중 NaOMe (20 g, 0.38 mol)의 용액에 Ar의 분위기 하에 실온에서 2-2 (34 g, 0.24 mol)에 이어서 1,3-디메틸 프로판디오에이트 (470 g, 0.36 mol)를 첨가하였다. 80℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 후속적으로, 진한 수성 HCl을 0℃에서 첨가하여 생성된 혼합물의 pH 값을 2로 조정하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 45℃에서 24시간 동안 건조시켜 2-3 (30 g, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0227] ¹H NMR (300 MHz, d⁶-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).

[0228] 단계 B-1. 페닐 카르바메이트 (2-5)의 합성. 포화 수성 암모니아 (50 mL) 및 DCM (50 mL)의 혼합물에 0℃에서 DCM (45 mL) 중 2-4 (30 g)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 45℃에서 12시간 동안 건조시켜 2-5 (18.3 g, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0229] LC-MS (ES, m/z): 138 [M+H]⁺;

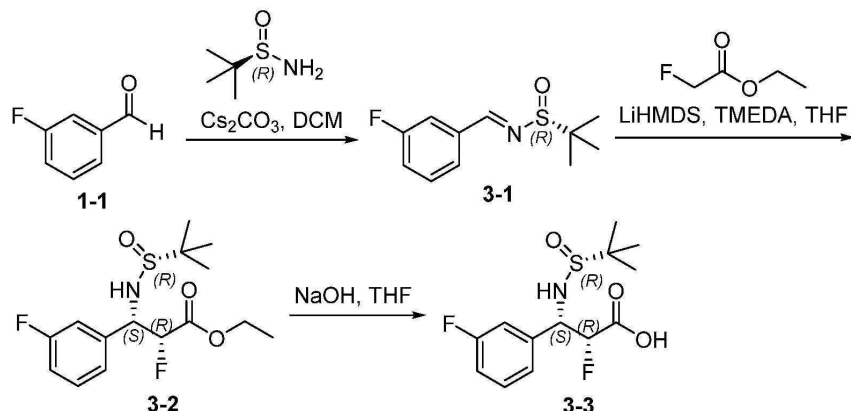
[0230] ¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (br, 2H).

[0231] 단계 B-2. 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)우레아 (2-2) (방법 B)의 합성. THF (130 mL) 중 2-5 (18.3 g, 0.13 mol), DIEA (17.3 g, 0.13 mol), 및 2-1 (13.5 g, 0.13mol)의 혼합물을 Ar의 분위기 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 현탁액을 여과하고, 고체를 에테르 (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 45℃에서 12시간 동안 건조시켜 2-2 (18.3 g, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0232] ¹H NMR (400 MHz, d⁶-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).

[0233] 중간체 실시예 3: (2R,3S)-3-((R)-tert-부틸술피닐)아미노-2-플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (3-3)의 제조

[0234] 반응식 I-3



[0235]

[0236] 단계 1. (R,E)-N-(3-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (4-1)의 합성. DCM (60 mL) 중 1-1 (5.0 g, 40.3 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (5.1 g, 42.2 mmol), 및 Cs_2CO_3 (15.7 g, 48.25 mol)의 혼합물을 Ar의 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 에테르 (200 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 3-1 (10 g)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0237] LC-MS (ES, m/z): 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0238] ^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).

[0239] 단계 2. 에틸 (2R,3S)-3-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-2-플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판오에이트 (3-2)의 합성. THF (30 mL) 중 조 3-1 (3.0 g, 13.2 mmol), TMEDA (3.6 mL), 및 에틸 2-플루오로아세테이트 (2.1 g, 19.8 mol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1M, 19.8 mL)을 -78°C에서 Ar의 분위기 하에 30분에 걸쳐 적가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 2 N 수성 HCl (45 mL)을 -78°C에서 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 THF를 제거한 다음, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 후속적으로, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 3-2 (4.6 g)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0240] LC-MS (ES, m/z): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

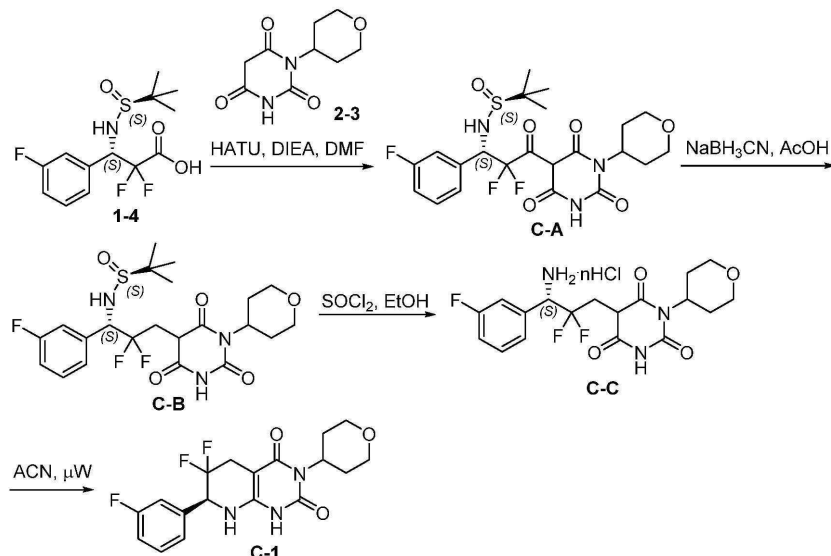
[0241] 단계 3. (2R,3S)-3-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-2-플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (3-3)의 합성. THF (60 mL) 중 조 3-2 (6 g, 18 mmol)의 용액에 실온에서 1N 수성 NaOH (36 mL, 36 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 수성 층을 포화 수성 시트르산을 사용하여 pH 5로 조정하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 다음에, 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지(XBridge) 정제용 OBD C18 칼럼, 19 x 250 mm, 5 μm ; 이동상: 물 (0.05%TFA (v/v)) 및 ACN (3.0% (v/v) $\rightarrow$ 17.0% (v/v), 8분 동안); 검출기: UV 220 nm)에 의해 정제하여 3-3 (1.5 g, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0242] LC-MS (ES, m/z): 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0243] ^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).

[0244] 비교 실시예 1: (S)-6,6-디플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로 피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (C-1)의 제조

[0245] 반응식 C-1



[0246]

[0247]

단계 1. (S)-N-((1S)-2,2-디플루오로-1-(3-플루오로페닐)-3-옥소-3-(2,4,6-트리옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)헥사히드로피리미딘-5-일)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (C-A)의 합성. DMF (30 mL) 중 1-4 (2.69 g, 8.32 mmol), HATU (4.75 g, 12.49 mmol), 및 2-3 (2.65 g, 12.49 mmol)의 용액에 DIEA (2.15 g, 16.63 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 빙수 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 C-A (1.23 g, 29%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0248]

LC-MS (ES, m/z): 518 [M+H]⁺.

[0249]

단계 2. (S)-N-((1S)-2,2-디플루오로-1-(3-플루오로페닐)-3-(2,4,6-트리옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)헥사히드로피리미딘-5-일)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (C-B)의 합성. 아세트산 (15 mL) 중 C-A (1 g, 1.93 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (606.8 mg, 9.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 C-B (1.28 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0250]

LC-MS (ES, m/z): 504 [M+H]⁺.

[0251]

단계 3. 5-((S)-3-아미노-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로필)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2,4,6(1H,3H, 5H)-트리온 (C-C)의 합성. 에탄올 (18 mL) 중 조 C-B (1.28 g)의 용액에 티오닐 클로라이드 (2.7 mL)를 0℃에서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 C-C (800 mg)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0252]

LC-MS (ES, m/z): 400 [M+H]⁺.

[0253]

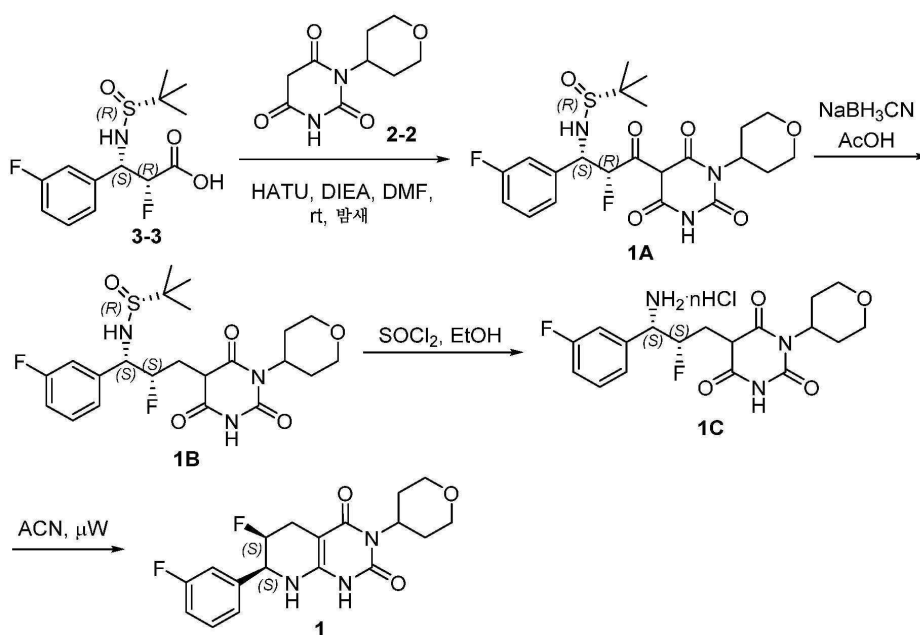
단계 4. (S)-6,6-디플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도 [2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (C-1)의 합성. 밀봉된 바이알에 들은 CH₃CN (10 mL) 중 조 C-C (800 mg)의 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 반응기 중에서 20분 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18 OBD 정제용 칼럼, 19 mm x 250 mm; 이동상: 물 (0.05% (v/v) NH₃·H₂O)/CH₃CN = 11.0% (v/v) → 30.0% (v/v), 8분 동안; 검출기: UV 254 nm)에 의해 정제하여 C-1 (197 mg, 27%, C-A로부터 3단계)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0254] LC-MS (ES, m/z): 382 $[M+H]^+$;

[0255] ^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ 10.67 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.04 - 4.73 (m, 2H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 3H), 1.51 - 1.33 (m, 2H).

[0256] 실시예 1-1: (6S,7S)-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1)의 제조

[0257] 반응식 1



[0258]

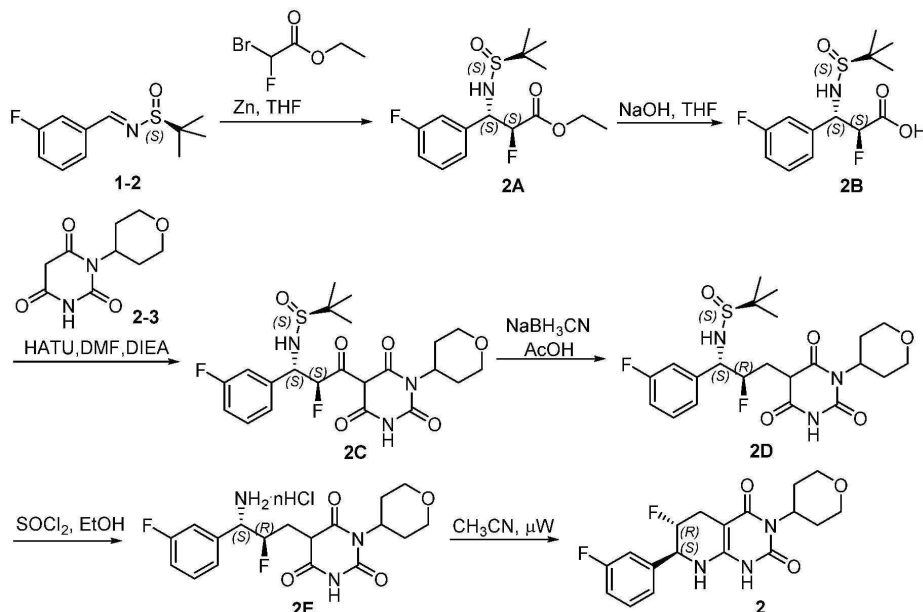
[0259] 단계 1 내지 4. (6S,7S)-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1)의 합성. (S)-6,6-디플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (C-4)을 제조하기 위해 기재된 것과 동일한 절차에 따르고, (S)-3-(((S)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (1-4)을 (2R,3S)-3-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (3-3)으로 대체하여, 1을 백색 고체로서 수득하였다.

[0260] LC-MS (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$;

[0261] ^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); ^{19}F NMR (376 MHz, d^6 -DMSO): δ -113.18, -192.36.

[0262] 실시예 1-2: (6R,7S)-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (2)의 제조

[0263] 반응식 2



[0264]

[0265] 단계 1 내지 2. (2S,3S)-3-(((S)-tert-부틸설폰닐)아미노)-2-플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (2B)의 합성. (S)-3-(((S)-tert-부틸설폰닐)아미노)-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (1-4)을 제조하기 위해 기재된 것과 동일한 절차에 따르고, 에틸 2-브로모-2-플루오로아세테이트를 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트로 대체하여, 2B를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0266] LC-MS (ES, m/z): 306 [M+H]⁺.

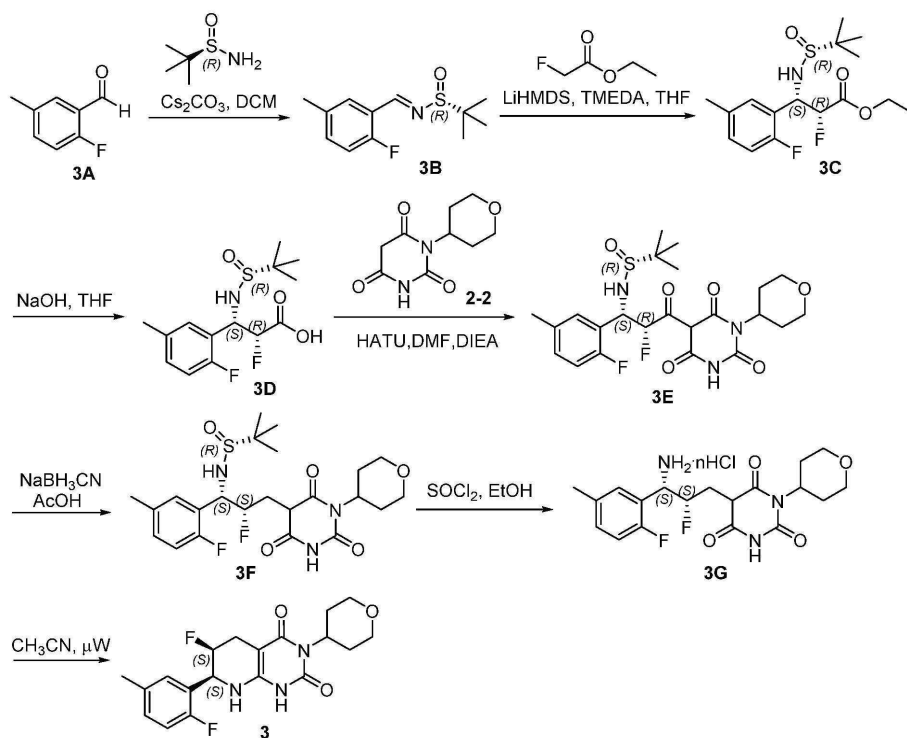
[0267] 단계 3 내지 6. (6R,7S)-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (2)의 합성. (S)-6,6-디플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (C-4)을 제조하기 위해 기재된 것과 동일한 절차에 따르고, (S)-3-(((S)-tert-부틸설폰닐)아미노)-2,2-디플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (1-4)을 (2S,3S)-3-(((S)-tert-부틸설폰닐)아미노)-2-플루오로-3-(3-플루오로페닐)프로판산 (2B)으로 대체하여, 2를 백색 고체로서 수득하였다.

[0268] LC-MS (ES, m/z): 364 [M+H]⁺;

[0269] ¹H NMR (300 MHz, d⁶-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, d⁶-DMSO): δ -112.59, -175.93.

[0270] 실시예 1-3: (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (3)의 제조.

[0271] 반응식 3



[0272]

[0273] 단계 1. (R,E)-N-(2-플루오로-5-메틸벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (3B)의 합성. DCM (100 mL) 중 2-플루오로-5-메틸벤즈알데히드 (3A) (5 g, 36.2 mmol), Cs₂CO₃ (17.6 g, 54.0 mmol), 및 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (4.6 g, 38.0 mmol)의 혼합물을 Ar의 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 에테르 (150 mL)로 희석하였다. 후속적으로, 생성된 현탁액을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 3B (8.7 g, 97%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0274] LC-MS (ES, m/z): 242 [M+H]⁺;

[0275] ¹H NMR (400 MHz, d⁶-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).

[0276] 단계 2. 에틸 (2R,3S)-3-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-플루오로-3-((2-플루오로-5-메틸페닐)프로파노에이트 (3C)의 합성. 무수 THF (40 mL) 중 3B (4 g, 16.6 mmol), 에틸 2-플루오로아세테이트 (2.6 g, 24.6 mmol), 및 TMEDA (4.8 mL)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M, 24.6 mL, 24.6 mmol)을 -78°C에서 Ar 분위기 하에 30분에 걸쳐 적가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물의 내부 온도를 < -20°C에서 유지하면서 1 N 수성 HCl (50 mL)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 후속적으로, 혼합물을 농축시켜 대부분의 유기 용매를 제거한 다음, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 3C (6.0 g)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0277] LC-MS (ES, m/z): 348 [M+H]⁺.

[0278] 단계 3. (2R,3S)-3-(((R)-tert-부틸술폰피닐)아미노)-2-플루오로-3-((2-플루오로-5-메틸페닐)프로판산 (3D)의 합성. THF (40 mL) 중 3C (6.0 g, 17.3 mmol)의 용액에 실온에서 1N 수성 NaOH (34.6 mL, 34.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 빙수 (50 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 수성 층을 포화 수성 시트르산을 사용하여 pH 5로 조정된 다음, EtOAc (100 mL x 3)으로 추출하였다. 후속적으로, 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 OBD C18 칼럼, 19 x 250 mm, 5μm; 이동상: 물 (0.05% TFA) 및 ACN (28.0% ACN → 36.0%, 10분 동안); 검출기: UV 220 nm)에 의해 정제하여 3D (2

g, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0279] LC-MS (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$;

[0280] ^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).

[0281] 단계 4. (R)-N-((1S,2R)-2-플루오로-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-옥소-3-(2,4,6-트리옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)헥사히드로피리미딘-5-일)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (3E)의 합성. DMF (10 mL) 중 3D (700 mg, 2.19 mmol), 2-2 (698 mg, 3.29 mmol), 및 HATU (1.25 g, 3.29 mmol)의 용액에 DIEA (849 mg, 6.57 mmol)을 Ar 분위기 하에 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 수성 중탄산나트륨 (30 mL)을 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL x3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 3E (1.3 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0282] LC-MS (ES, m/z): 514 $[M+H]^+$;

[0283] ^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).

[0284] 단계 5. (R)-N-((1S,2S)-2-플루오로-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(2,4,6-트리옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)헥사히드로피리미딘-5-일)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (3F)의 합성. AcOH (10 mL) 중 조 3E (1.3 g, 2.53 mmol)의 용액에 Ar 분위기 하에 0°C에서 NaBH_3CN (398 mg, 6.33 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 빙수 (20 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 다음에, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 3F (1.3 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0285] LC-MS (ES, m/z): 500 $[M+H]^+$;

[0286] ^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).

[0287] 단계 6. 5-((2S,3S)-3-아미노-2-플루오로-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)프로필)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2, 4, 6 (1H,3H, 5H)-트리온 (3G)의 합성. 에탄올 (10 mL) 중 조 3F (1.3 g, 2.60 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (334 mg)을 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 3G (1.0 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0288] LC-MS (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$.

[0289] 단계 7. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (3)의 합성. CH_3CN (15 mL) 중 조 3G (1.0 g, 2.53 mmol)의 혼합물을 120°C에서 교반하면서 30분 동안 마이크로웨이브 반응기에 두었다. 후속적으로, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: C18 실리카 겔; 이동상: $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ = 20:80 (v/v) $\rightarrow$ $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ = 80:20 (v/v) 증가, 40 분 동안; 검출기: UV 254 nm)에 의해 정제하여 화합물 3 (302 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이는 형태 1 다형체로서 확인되었다 (참조: 실시예 2).

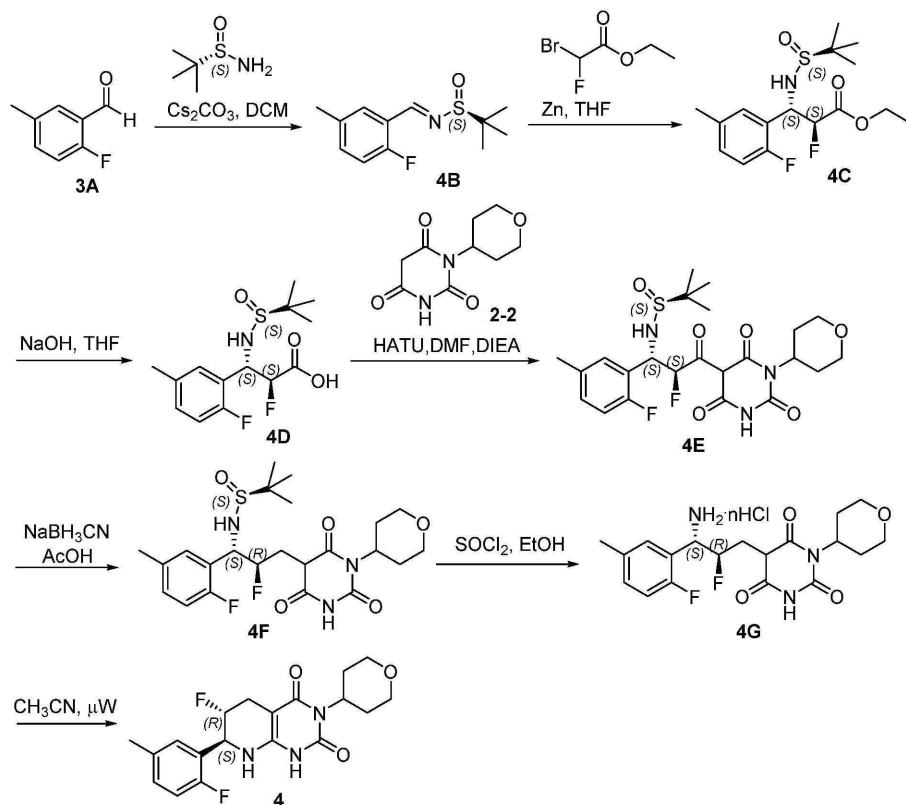
[0290] LC-MS (ES, m/z): 378 $[M+H]^+$;

[0291] ^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); ^{19}F NMR (376 MHz, d^6 -DMSO): δ -123.51 (t, J = 86.5 Hz), -191.57 (d, J = 129.34 Hz).

[0292] 실시예 1-4: (6R,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (4)의 제조

[0293] 반응식 4



[0294]

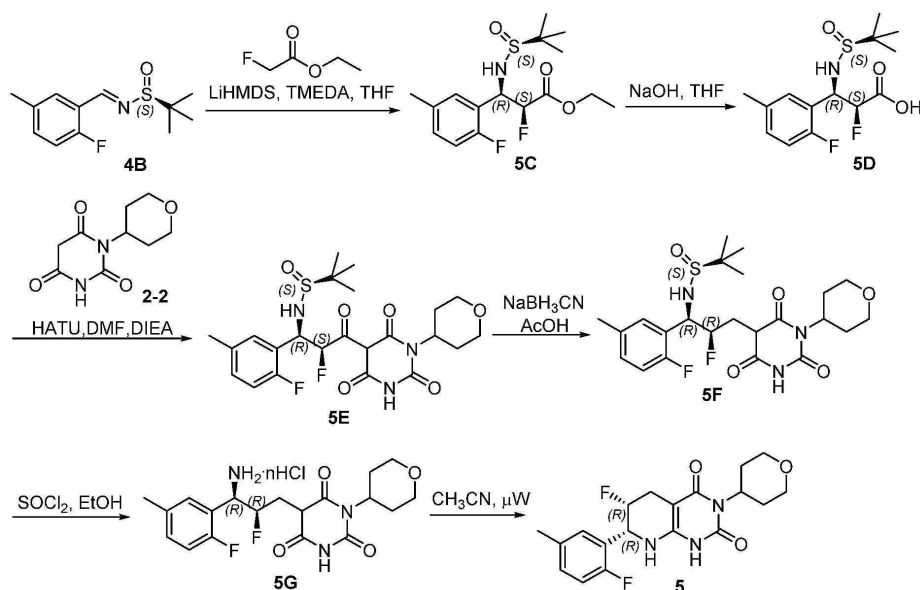
[0295] 단계 1 내지 7. (6R,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (4)의 합성. (6R,7S)-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (2)을 제조하기 위해 기재된 것과 동일한 절차에 따르고, 3-플루오로벤즈알데히드 (1-1)를 2-플루오로-5-메틸벤즈알데히드 (3A)로 대체하고, 4를 백색 고체로서 수득하였다.

[0296] LC-MS (ES, m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0297] ^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.

[0298] 실시예 1-5: (6R,7R)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (5)의 제조의 합성

[0299] 반응식 5



[0300]

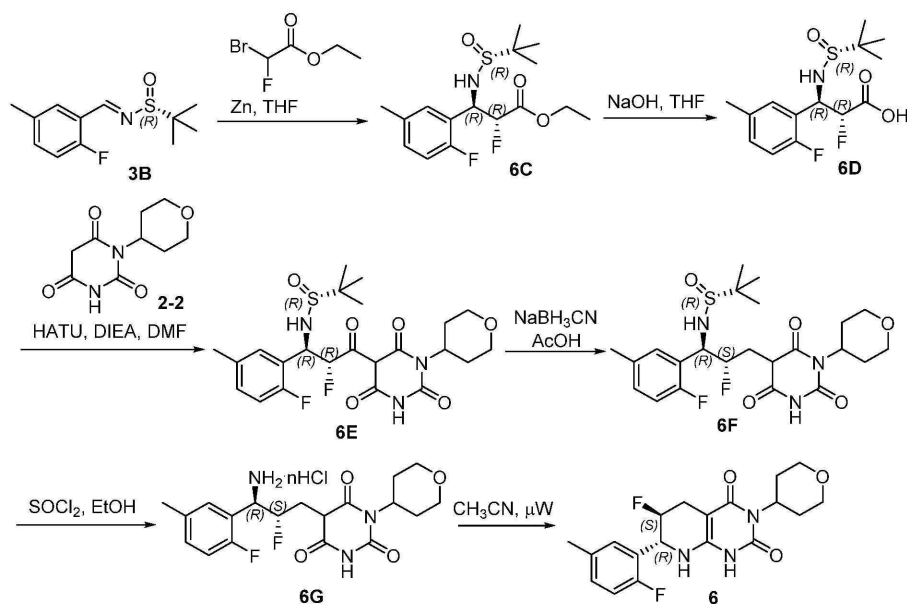
[0301] 단계 1 내지 6. (6R,7R)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (5)의 합성. (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (3)을 제조하기 위해 기재된 것과 동일한 절차에 따르고, (R,E)-N-(2-플루오로-5-메틸벤질리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (3B)를 (S,E)-N-(2-플루오로-5-메틸벤질리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (4B)로 대체하여, 5를 백색 고체로서 수득하였다.

[0302] LC-MS (ES, m/z): 378 [M+H]⁺;

[0303] ¹H NMR (300 MHz, d⁶-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, d⁶-DMSO): δ -123.49, -191.34.

[0304] 실시예 1-6: (6S,7R)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (6)의 제조

[0305] 반응식 6



[0306]

[0307] 단계 1 내지 6. (6S,7R)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (6). (6R,7S)-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (2)을 제조하기 위해 기재된 것과 동일한 절차에 따르고, (S,E)-N-(3-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (1-2)를 (R,E)-N-(2-플루오로-5-메틸벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (3B)로 대체하여, 6을 백색 고체로서 수득하였다.

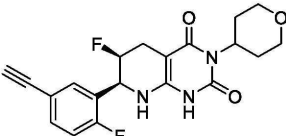
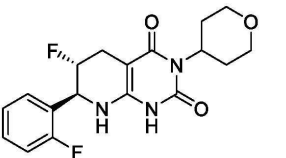
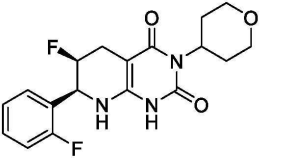
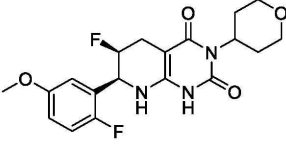
[0308] LC-MS (ES, m/z): 378 [M+H]⁺;

[0309] ¹H NMR (300 MHz, d⁶-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, d⁶-DMSO): δ -124.36, -175.43.

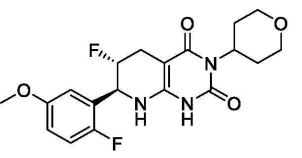
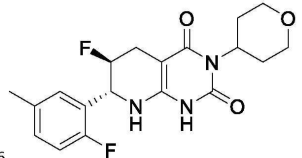
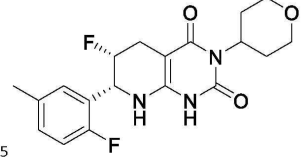
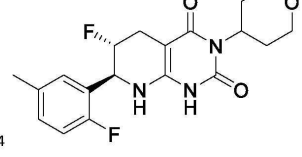
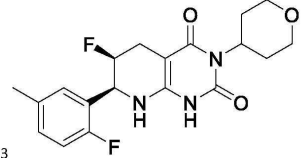
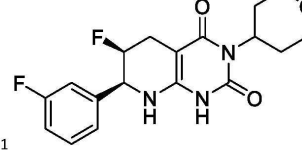
[0310] 추가의 화합물을 상기 제공된 것과 동일한 접근법을 사용하여 제조하였다.

[0311] 화합물에 대한 특징화 데이터

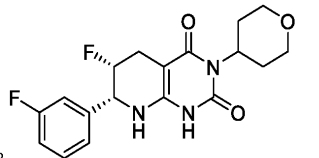
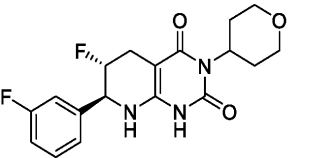
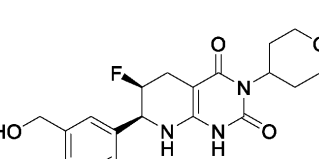
[0312] 표 1A

구조	관찰된 MS [M+H] ⁺	양성자 NMR	합성 방법	bcMF pCa ₆ IC50 평균
	388	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 3	0.54
	364	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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 및 4.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.4 및 4.5 Hz, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.05 (ddd, J = 40.8, 17.0 및 3.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H)	반응식 2	1.46
	364	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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 및 4.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.2 및 4.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.52 (m, 4H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)	반응식 1	5.59
	394	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): δ 10.26 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 10.1 및 9.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.0, 4.0 및 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 6.1 및 2.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.14 - 4.81 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 11.4 및 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)	반응식 3	1.02

[0313]

11		394	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): δ 10.75 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0 및 9.1 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 9.1 및 3.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 6.1 및 3.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.94 (m, 2H), 4.86 (tt, J = 12.1 및 4.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.4 및 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 및 3.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)	반응식 4	0.49
6		378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 6	26.4
5		378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 5	20.84
4		378	¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 4	0.37
3		378	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 3	1.11
1		364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 1	3.0325

[0314]

 12	364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 5	23.17
 2	364	¹ H NMR (300 MHz, d ⁶ -DMSO, ppm 단위): 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)	반응식 2	2.134
 3	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)	반응식 3	0.78

[0315]

[0316]

실시예 2

[0317]

단결정 X선 분석 - 형태 1

[0318]

SXRD 분석은 밀봉된 튜브에 의해 발생된 단색화 Cu K α (λ 1.54178 Å) 방사선을 사용하여 애질런트 테크놀로지스 (듀얼 소스) 슈퍼노바(Agilent Technologies (Dual Source) SuperNova) 회절계 상에서 수행하였다. 회절계에 옥스포드 크리오시스템즈(Oxford Cryosystems) 저온 장치를 장착하여 120(1) K에서 데이터 수집을 수행할 수 있도록 하고, 결정을 파라톤 오일(Paratone oil)의 보호 층에 넣었다. 수집된 데이터를 크리스알리스프로(CrysAlisPro) 소프트웨어 패키지 (애질런트 테크놀로지스, 2014)의 일부로서 실행되는 다면 결정 모델 상에서의 가우스 적분에 기초하여 흡수 효과에 대해 보정하였다.

[0319]

구조를 직접 방법 (SHELXS97)¹에 의해 해석하고, OLEX2 소프트웨어 패키지를 통해 인터페이스된 F²에 대한 완전 최소 제곱 정밀화 (SHELXL97)¹에 의해 정립하였다 (도 4 참조). 생성된 영상을 OLEX2를 통해 그대로 진행하였다.² 데이터를 수집하고, 해석하고, 사방정계 공간군 P2₁2₁2₁에서 정밀화하였으며, PLATON⁴의 ADDSYM³ 루틴을 사용하여 보다 높은 메트릭 대칭을 검색하였지만, 임의의 보다 고차의 대칭을 밝혀내는 데에는 실패하였다. 모든 비-수소 원자를 푸리에 맵에 위치시키고, 그의 위치를 정밀화한 후, 모든 비-수소 원자의 열 이동을 이방성으로 기재하였다. 구조 내에서, 하나의 완전한 분자 3 (또한 실시예 3의 화합물로 지칭됨)이 비대칭 단위에 단독으로 위치하였다. 수득된 약한 회절 데이터로 인해, 플랙(Flack) 파라미터는 0.7497의 esd와 함께 -0.0657로 계산될 수 있었다 (97.6% 완전성을 갖는 1477 바이오벳(Bijovet) 쌍으로부터 계산됨). TWIN 및 BASF 커맨드를 사용한 구조 정밀화의 시도는 추가의 개선을 나타내지 않았다. 모든 수소 원자는 모든 CH, CH₂ 및 NH 기에 대해 1.2배, 및 모든 CH₃ 기에 대해 1.5배로 Uiso를 고정된 라이딩 모델을 사용하여 계산된 위치에 위치시켰다. 가장 높은 잔류 푸리에 피크는 C(16)로부터 1.34 e.Å⁻³ 대략 0.68Å인 것으로 밝혀졌고, 가장 깊은 푸리에 홀은 O(2)로부터 -0.89 e.Å⁻³ 대략 0.58Å인 것으로 밝혀졌다.

[0320]

결정 데이터 - 형태 1

[0321]

C₁₉H₂₁F₂N₃O₃ (M =377.39 g/mol): 사방정계, 공간군 P2₁2₁2₁ (no. 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, μ (CuK α) = 0.964 mm⁻¹, Dcalc = 1.456 g/cm³, 30202 측정된 반사 (10.18° ≤ 2 θ ≤ 153.36°), 3570 고유 (R_{int} = 0.1117, R_{시그마} = 0.0636) (모든 계산에 사용됨). 최종 R1은 0.1591 (>2시그마(I))이었고, wR₂는 0.3889였다 (모든 데이터).

[0322]

실시예 1-3의 화합물의 형태 1에 대한 X선 분말 회절 (XRPD), 동적 주사 열량측정 (DSC) 및 열 중량 분석 (TGA)

데이터를 각각 도 1a-1c, 2 및 3에 나타내었다.

[0323] 생물학적 실시예

[0324] 미오신 ATPase 검정 (혈청 함유/미함유 소 심장 근원섬유계 (bcMF) 및 토끼 골격 근원섬유계 (rbskMF)), 심근세포 수축성 및 반응성 대사를 확인을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 시험관내 및 생체내 검정에서 화합물의 물리화학적 특성, 생화학적 활성, 세포-기반 활성, 선택성 프로파일, 약동학적 (PK) 프로파일, 약역학적 (PD) 프로파일 및 안전성 프로파일을 평가함으로써 화합물을 프로파일링하였다.

[0325] 보다 짧은 반감기는 보다 빠른 시간에 정상-상태 노출에 이르게 하기 때문에 잠재적으로 보다 신속한 용량 조절을 가능하게 하도록, 감소된 반감기를 갖는 화합물을 선택하였다. 약물 후보의 대사 클리어런스에 있어서 다형성 시토크롬 P450 (CYP) 효소, 예컨대 CYP2C19에 대한 의존성의 제거 또는 최소화는, 예를 들어 불량한 약물 대사자와 빠른 약물 대사자 사이에 발생할 수 있는 인간 PK 가변성 감소에 대한 잠재적 이점을 제공하였다. 새로운 약물 후보의, 강력한 CYP 효소 유도 특성의 제거 또는 최소화는 약물-약물 상호작용에 대한 잠재력을 회피하는 이점을 제공하였다. 골격 미오신에 비해 심장 미오신에 대한 약물 후보의 증가된 선택성은 미오신 조절제 약물 분포와 관련된 목적하는 인간 약동학을 위한 이익을 가졌다. 골격 미오신에 대해 감소된 효력을 갖는 미오신 조절제 후보 약물은 골격 미오신에 대한 보다 낮은 약물 결합으로 인해 골격근 조직 내에 덜 분포하여 감소된 분포 부피 및 이에 따라 인간에서의 감소된 반감기로 이어질 것으로 예측되었다. 전임상 약동학/약역학 연구를 수행하여 약물-유도된 간 독성 위험이 감소된 경구 투여를 허용할 수 있는 선택 화합물을 최적화하였다. 문헌 [Lammert et al. (2008) Relationship Between Daily Dose of Oral Medications and Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury: Search for Signals. Hepatology, 47: 2003-2009].

[0326] KS 용해도 검정

[0327] 소분자 작용제의 동역학적 용해도를 실온에서 pH 7.4에서 PBS 중에서 음성 대조군으로서의 레세르핀 (7.4에서 PBS 중 동적 용해도 < 15 μ M) 및 양성 대조군으로서의 베라파밀 (7.4에서 PBS 중 동적 용해도 > 200 μ M)을 사용하여 평가하였다. 화합물의 20 mM DMSO 원액 2 μ L를 96-웰 플레이트의 웰에 첨가하고, 이어서 PBS 198 μ L를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 진탕한 후, 웰당 70% 에탄올 100 μ L로 사전 세척한 96-웰 필터 플레이트를 통해 혼합물을 진공 하에 여과하였다. 후속적으로, 웰당 DMSO 70 μ L를 사전 로딩한 96-웰 판독 플레이트의 웰에 여과물 70 μ L를 첨가하였다. 웰 내의 샘플의 농도는 DMSO에서 확립된 각각의 화합물의 표준 곡선과 비교하여 LC와 UV 검출에 대한 상호통합에 기초하여 결정하였다.

[0328] 미오신 억제 검정 (bcMF pCa 6 IC₅₀ (μ M))

[0329] 심장 미오신으로부터의 ADP (아데노신 디포스페이트)의 방출을 피루베이트 키나제 및 락테이트 데히드로게나제 (PK/LDH)로 이루어진 효소적 커플링 시스템에 커플링시킨 생화학적 검정을 사용하여 NADH의 흡광도 감소 (340 nm에서)를 시간의 함수로서 모니터링함으로써, 소분자 작용제를 소 심장 미오신의 효소적 활성을 억제하는 능력에 대해 평가하였다. PK는 PEP (포스포엔올피루베이트)를 피루베이트로 전환시킴으로써 ADP를 ATP (아데노신 트리포스페이트)로 전환시킨다. 이어서 피루베이트는 LDH에 의해 NADH (니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)를 NAD (산화된 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)로 전환시킴으로써 락테이트로 전환된다. 심장 미오신의 공급원은 무막 근원섬유 형태의 소 심장이었다. 소분자 작용제를 시험하기 전에, 소 근원섬유를 그의 칼슘 반응성에 대해 평가하고, 근원섬유계의 50% 활성화를 달성하는 칼슘 농도를 소분자 작용제의 억제 활성을 평가하기 위한 최종 조건으로서 선택하였다. 모든 효소적 활성을 12 mM PIPES (피페라진-N,N'-비스(2-에탄술포산), 2 mM 염화마그네슘을 함유하는 완충 용액 (pH 6.8) (PM12 완충제) 중에서 측정하였다. 최종 검정 조건은 근원섬유의 50% 활성화를 달성하는데 요구되는 목적 유리 칼슘 농도에서 1 mg/mL의 소 심장 근원섬유, 0.4 mM PK/LDH, 50 μ M ATP, 0.1 mg/mL BSA (소 혈청 알부민), 10 ppm 소포제, 2mM BME, 0.5 mM NADH, 및 1.5 mM PEP였다.

[0330] 화합물의 일련의 희석물을, 3.3% (v/v)의 고정된 DMSO 농도로 하여 화합물의 최종 목적 농도가 30 μ L의 부피 중에 달성되도록 DMSO 중에 생성하였다. 전형적으로 1 μ L의 일련의 희석물을 384 웰 플레이트에 첨가하여 10 포인트 용량 반응을 달성하였다. 소 심장 근원섬유, PK/LDH 및 (50% 활성화를 달성하는) 칼슘 용액을 함유하는 용액 14 μ L를 첨가한 후, ATP, PEP 및 NADH를 함유하는 용액 15 μ L를 첨가하여 효소적 반응을 시작하였다. 반응 진행을 퍼킨엘머 엔비전(PerkinElmer Envision) 플레이트 판독기에서 투명 바닥 플레이트를 사용하여 주위 온도에서 추적하였다. 플레이트 판독기는 동역학적 모드에서 15분 동안 340 nm에서 흡광도를 판독하도록 구성되었다. 시간에 대한 흡광도 반응의 기울기로서 데이터를 기록하였다. 시간의 함수로서의 흡광도 반응의 기울기를 DMSO 함유 플레이트에 대한 기울기에 대해 정규화하였다. 이어서 상기 정규화된 비율을 소분자 농도의 함

수로서 플롯팅하고, EXCEL XLfit을 이용하여 데이터를 4-파라미터 피트로 피팅하였다. IC_{50} 은 총 반응의 50%가 억제되는 농도이다. 시험된 최고 농도에서 50% 억제를 달성하는데 실패한 임의의 작용제는 시험된 최고 농도보다 더 큰 IC_{50} 으로 보고되었다 (즉, $IC_{50} > 50 \mu M$).

[0331]

미오신 억제 검정 (bcMF 혈청 pCa 6 IC_{50} (μM))

[0332]

10% 인간 혈청의 존재 하에 소 심장 근원섬유계의 50% 활성화를 달성하는 칼슘 농도에서 ADP (아데노신 디포스페이트)의 방출과 연관된 소 심장 미오신의 효소적 활성의 억제. 절차는 소 심장 미오신 억제 검정 (bcMF pCa 6 IC_{50} (μM))의 절차와 동일하였으나, 10% 인간 혈청을 첨가하였다.

[0333]

미오신 억제 검정 (rbskMF pCa 6 IC_{50} (μM))

[0334]

토끼 골격 근원섬유계의 50% 활성화를 달성하는 칼슘 농도에서 ADP (아데노신 디포스페이트)의 방출과 연관된 토끼 골격 미오신의 효소적 활성의 억제. 절차는 소 심장 미오신 억제 검정 (bcMF pCa 6 IC_{50} (μM))의 절차와 동일하였고, 소 심장 근원섬유를 토끼 골격 근원섬유로 대체하였다.

[0335]

약동학/약역학 (PK/PD) 관계

[0336]

이소플루란-마취된 SD 래트에서 수축 심장 기능을 용량-의존적으로 조정하는 소분자의 능력을 심장초음파검사를 사용하여 비-침습적으로 평가하였다. 먼저, 심장 기능/기하구조를 주입 전 및 연속 30-60분 정맥내 주입 (2.0 mg/kg/hr IV, n = 4) 동안 (약 3분마다) 둘 다 연속적으로 연구하였다. 후속적으로, 의식있는 래트의 세트를 또한 비히클 대조군 (0 mg/kg PO, n = 3) 또는 경구 위관영양을 통해 화합물 3의 3가지 용량-수준으로 처리하였다: LOW (2 mg/kg PO, n = 4), MID (5 mg/kg PO, n = 4), 또는 HIGH (10 mg/kg PO, n = 5). 이들 동물에서, 심장 기능/기하구조를 2개의 개별 시점/일에서 이소플루란 마취 하에 기록하였다: 투여 전 1회 (즉, 기준선, -2 일) 및 투여 후 2시간 (제0일), 즉 노출이 정상-상태에 접근하는 것으로 공지되어 있고 피크 반응이 예상되는 시간. 이들 실험에서, 수축 기능의 지수인 좌심실 분획 단축 (FS), 뿐만 아니라 LV 치수/부피 및 심박수를 고 주파 트랜스듀서 및 흉골주위 장축 경흉부 뷰 (베보(Vevo)2100, 비주얼소닉(VisualSonic))를 사용하여 측정하였다. FS는 수축 말기 (LVESd)와 확장 말기 (LVEDd) 사이의 좌심실의 내부 치수/직경에서 확장 말기 정규화된 변화로서 정의되었다 (즉, $FS = 100 \times [LVEDd - LVESd] / LVEDd$). LV 부피는 테이콜츠(Teichholz) 모델 ($LVV = 7 \times [2.4 + LVid]^{-1} \times LVid^3$)을 가정하여 유도하였다. 모든 경우에, 약동학/약역학 (PK/PD) 관계를 확립하기 위해 각각의 심장초음파 검사 시에 (꼬리-정맥 마이크로-샘플링을 통해) 혈액 샘플을 취하였다.

[0337]

심근세포 수축성 검정

[0338]

성체 래트 심실 근세포의 수축성을 이온옵틱스(IonOptix) 수축성 시스템을 이용하여 윤곽선 검출에 의해 결정하였다. 타이로드(Tyrode) 완충제 (137 mM NaCl, 3.7 mM KCl, 0.5 mM $MgCl_2$, 1.5 mM $CaCl_2$, 4 mM HEPES, 11 mM 글루코스) 중 근세포의 분취물을 관류 챔버 (시리즈 20 RC-27NE; 워너 인스트루먼트(Warner Instruments))에 넣고, 커버슬립에 부착되도록 한 다음, 37°C 타이로드 완충제로 관류하였다. 근세포를 1Hz 및 10V에서 필드 자극하였다. 조율 전 정지 상태의 명백한 횡문, 120-180 마이크로미터의 세포 길이, 세포 길이의 3-8%와 동일한 기초 분획 단축, 및 초당 100 마이크로미터 초과의 수축 속도를 갖는 근세포만을 수축성 실험에 사용하였다. 화합물 (0.3 μM 농도)에 대한 반응을 결정하기 위해, 근세포를 먼저 타이로드 완충제로 60초 동안 관류한 다음, 화합물로 5분 관류하고, 타이로드 완충제로 140초 세척을 수행하였다. 이온옵틱스 소프트웨어를 사용하여 데이터를 연속적으로 기록하였다. 이온위자드(Ionwizard) 소프트웨어 (이온옵틱스)를 사용하여 수축성 데이터를 분석하였다. 각각의 세포에 대해, 10-20회의 수축성 과도전압을 평균내고, 기본 조건 (화합물 부재) 및 화합물-처리된 조건 하에 비교하였다. 화합물 활성은 분획 단축 (FS)에 대한 효과에 의해 측정하였으며, 여기서 분획 단축은 비처리된 세포를 100% 하여 정규화한 기저 세포 길이로 나눈 수축시 세포의 피크 길이의 비이다. % 억제 측정은 100%에서 FS 값을 뺀으로써 계산하였다.

[0339]

반응성 대사물 확인

[0340]

NADPH 및 글루타티온으로 강화된 인간 간 마이크로솜과 인큐베이션하여 시험관내 형성된 글루타티온 부가물의 검출에 의한, 소분자에 대한 반응성 대사물 형성의 시험관내 결정.

[0341]

방법: 글루타티온 부가물 형성을 위한 소분자 (30 μM)의 대사를 96-웰 플레이트 (2 mL 웰 부피)에서 37°C에서 1시간 동안 인산칼륨 완충제 (0.1 M, pH 7.4) 중에서 수행된 인간으로부터의 간 마이크로솜 (1 mg/mL 단백질)과

의 인큐베이션 (200 μ L 부피, 처리당 $n = 3$ 인큐베이션, 60분 인큐베이션 시간)으로 평가하고, NADPH의 부재 하에 (음성 대조군으로서 사용됨) 및 NADPH (1 mM) 및 글루타티온 (GSH, 10 mM)의 존재 하에 수행하였다. 간 마이크로솜과의 인큐베이션을 느린 수평 진탕 (30 rpm) 하에 진탕 수조 인큐베이터에서 수행하였다. 화합물의 30 μ M 인큐베이션 농도를 수득하기 위해, DMSO 중 3 mM 기질 원액을 사용하였다. 최종 인큐베이션 혼합물은 148 μ L의 인산칼륨 완충제, 10 μ L의 간 마이크로솜 용액 (20 mg 단백질/mL), 2 μ L의 3 mM 기질 용액을 함유 하였으며, 여기서 인큐베이션은 40 μ L의 NADPH 용액 (인산칼륨 완충제 중에 용해된 5 mM)의 첨가에 의해 개시 되었다. 비-NADPH 함유 인큐베이션은 40 μ L의 인산칼륨 완충제를 보충하였다. 인큐베이션 후, 20 nM 카르바 마제핀 내부 표준물 및 3% 포름산을 함유하는 동등 부피의 아세트니트릴을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 이어 서 켄칭된 샘플을 원심분리한 후 (4,600 rpm, 4°C, 10분), 상청액을 96-웰 LC-MS 샘플 분석 플레이트로 옮기고, 1 부피 당량의 HPLC-등급 물로 희석한 다음, 알루미늄 호일로 열 밀봉한 후, 액체 크로마토그래피/질량 분광측 정법 (LC-MS/MS)에 의해 분석하였다.

[0342] 분석물 확인: 시험 화합물 및 잠재적 GSH-부가물의 LC-MS/MS 검출 (280 nm에서 인-라인 UV 검출)은, 엑스칼리버 (Xcalibur) 소프트웨어 (버전 2.1.0, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 모형태에 대한 소수 4째 자리까지의 양성자화된 분자 이온 MH^+ m/z , 및 예측된 GSH-부가물 대사물의 상응하는 양성자화된 분자 이온 (m/z MH^+ 모분자 + 305.0681 amu)을 사용하여 선택된 이온 크로마토그래피 프로 파일을 추출하는 것에 초점을 맞추었다. 엑스칼리버 소프트웨어 (버전 2.1.0)를 사용하여 NADPH- 및 GSH-강화 인큐베이션 추출물로부터의 검출된 GSH-부가물과 -NADPH 함유 인큐베이션 추출물로부터의 모 화합물의 상응하는 LC/UV 피크 면적 사이에서의, 수득된 280 nm에서의 LC/UV 흡광도 피크 면적 비를 사용하여 간 마이크로솜 추출 물에서의 시험관내 상대적 GSH-부가물 존재비를 평가하였다. 글루타티온-부가물 LC/UV 피크 면적을 대조군 (-NADPH, -GSH) 인큐베이션 추출물의 분석으로부터 결정된 상응하는 모 HCM-1 NG 유사체의 LC/UV 피크 면적으로 나눈으로써 280 nm에서의 인라인 LC-UV 검출과 함께 LC-MS/MS 분석에 의해 GSH-부가물 형성의 정도를 결정하였 다.

[0343] 물질: 폴링된 남성 인간 (HLM, 50명의 공여자) 간 마이크로솜을 바이오레클라메이션(Bioreclamation) IVT (메릴 랜드주 볼티모어)로부터 입수하였다. 글루타티온 (GSH) 및 NADPH는 시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co.) (미주리주 세인트 루이스)로부터 구입하였다. 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광측정법 (LC-MS/MS) 분석에 사용된 모든 용매는 크로마토그래피 등급이었다.

[0344] LC-MS 조건: 간 마이크로솜 및 간세포와의 인큐베이션으로부터의 추출물을 인-라인 다이오드 어레이 검출 및 OAS-3300TXRS 오토샘플러 (40 μ L 주입 부피) 포함 디오넥스 얼티메이트(Dionex UltiMate) 3000 UHPLC와 커플 링된 써모 일렉트론 LTQ 오비트랩 XL(Thermo Electron LTQ Orbitrap XL) 질량 분광계 상에서 LC-MS 및 LC-MS/MS에 의해 특징화하였다. 전기분무 이온화 (ESI)는 5.01 kV에서 유지되는 니들 전위, 35.02의 시스(sheath) 유량, 9.99의 aux 유량, 2.6 uA의 전류, 325°C의 모세관 온도, 및 15.99의 모세관 전압을 갖는 양이온 모드에서 수행하였다. 사용된 진공 조건은 2.33×10^{-5} Torr의 이온 게이지 압력 및 0.90 Torr의 대류 게이지 압력이었다. 양이온 모드 풀 스캔 (m/z 100 내지 m/z 1000) LC-MS 분석을 0.73초의 스캔 시간 및 10 V의 공급원 충돌 에너 지로 수행하였다. 사용된 탠덤 MS/MS 조건은 2 mTorr 헬륨 충돌 기체 및 35 eV의 충돌 전위였다. 엑스칼리버 소프트웨어 (버전 2.1.0, 써모 피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 모든 데이터를 획득하였다.

[0345] 모세관 온도 (°C): 325

[0346] 공급원 가열기 온도 (°C): 345

[0347] 시스 기체 유량 (mL/분): 50

[0348] 보조 기체 유량 (mL/분): 12

[0349] 일소 기체 유량 (mL/분): 5

[0350] 공급원 전압 (kV): 5.01

[0351] 공급원 전류 (μ A): 2.6

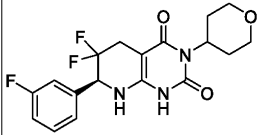
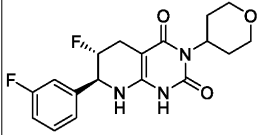
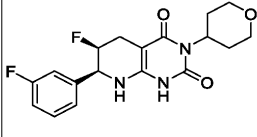
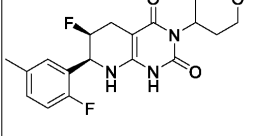
[0352] S-렌즈 RF 레벨: 50

[0353] 오비트랩(Orbitrap) (15,000 분해능) 전체 스캔 질량 스펙트럼에서 가장 풍부한 질량의 MS/MS 스펙트럼을 수

집하는 데이터 의존성 스캔을 이용하였다.

- [0354] HPLC 조건: 인큐베이션 추출물을 HCM-1 NG 화합물 및 상응하는 글루타티온 부가물의 크로마토그래피 분해를 위해 30℃의 칼럼 오븐 온도를 갖는 페노메넥스 키네텍스(Phenomenex Kinetex)®, 2.6 μm, C18, 100 Å, 100 x 2.1 mm 역상 칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 크로마토그래피 분해는 30분에 걸쳐 ESI 공급원으로 0.3 mL/분의 유량으로 역상 구배 용리에 의해 달성되었고, 여기서 구배 수성 이동상 용매-A는 0.1% 포름산 (v/v)을 함유하는 물로 이루어지고, 유기 이동상 (용매-B)은 0.1% 포름산 (v/v)을 함유하는 아세토니트릴을 함유하였다. 95%의 초기 수성 용매-A 이동상에서 50% 용매-A로 20분에 걸쳐 선형 감소시킨 다음, 0% 용매-A로 3.5분에 걸쳐 선형 감소시키고, 0% 용매-A에서 1분 동안 일정하게 유지하여 용리를 달성하였다. 최종적으로, 95% 용매-A로 0.5분에 걸쳐 구배 선형 증가, 이어서 추가 분석 전에 95% 용매-A에서 5분 동안 평형화하였다.
- [0355] 칼럼: 페노메넥스 키네텍스®, 2.6 μm, C18, 100 Å, 100 x 2.1 mm 역상 칼럼
- [0356] 칼럼 오븐 온도: 30℃
- [0357] 유량: 0.3 mL/분
- [0358] 이동상 용매-A: 물, 0.1% 포름산 함유 (v/v)
- [0359] 이동상 용매-B: 아세토니트릴, 0.1% 포름산 함유 (v/v)
- [0360] 용리 구배:
- [0361] 0분 95% A
- [0362] 0에서 20분 50% A; 선형
- [0363] 20에서 23.5분 0% A; 선형
- [0364] 23.5에서 24.5분 0% A
- [0365] 24.5에서 25.0분 95% A; 선형
- [0366] 25.0에서 30.0분 95% A
- [0367] 생물학적 평가 표

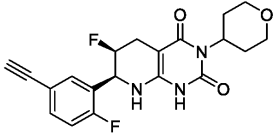
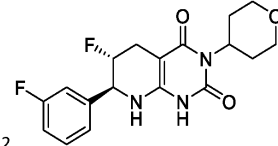
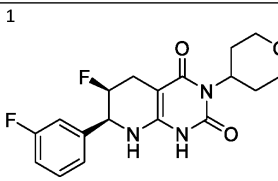
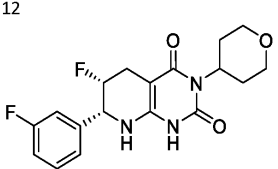
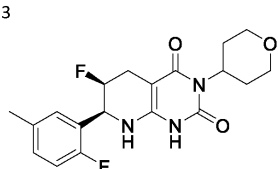
[0368] 표 5

구조	bcMF pCa 6 IC ₅₀ (μM)	bcMF 혈청 pCa 6 IC ₅₀ (μM)	rbskMF pCa 6 IC ₅₀ 에 대한 심 장 선택 비	0.3μM에서의 FS 의 % 억제	모형태 (-NADPH, -GSH)에 대 한 GSH-부가물 (+NADPH, +GSH) %
	1.57	3.49	5.48	++ (탈분극화 초 기 또는 EAD)	검출되지 않음
	2.13	3.11	10.71		
	3.03	3.7	7.38		검출되지 않음
	1.11	1.56	4.51	+++	검출되지 않음

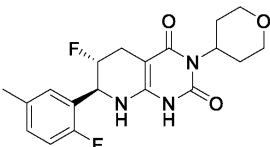
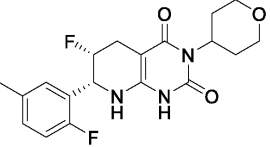
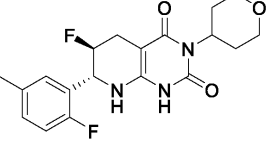
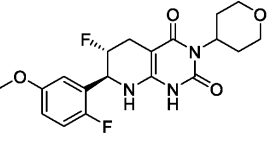
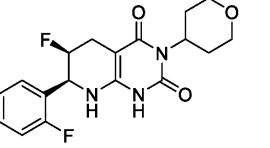
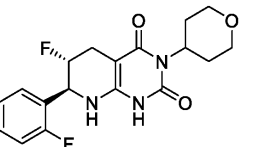
[0369]

[0370] 표 1B에서, 표제 "0.3 μM에서의 FS의 % 억제"의 칼럼에서, +는 33% 미만의 분획 단축의 억제를 나타내고, ++는 33% 내지 66%의 분획 단축의 억제를 나타내고, +++는 66% 초과와 분획 단축의 억제를 나타낸다 (즉, +++에서 최대 억제).

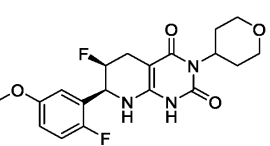
[0371] 표 6

화합물	인간 간 마이크로솜 인큐베이션에서의 글루타티온 부가물 검출 (1회 측정)	평균 (3회 측정)	표준 편차 (SD) (3회 측정)
7 	0.3%	0.4	0.1
2 	검출되지 않음	검출되지 않음	-
1 	검출되지 않음	검출되지 않음	-
12 	검출되지 않음	검출되지 않음	-
3 	검출되지 않음	검출되지 않음	-

[0372]

4		검출되지 않음	검출되지 않음	-
5		검출되지 않음	검출되지 않음	-
6		검출되지 않음	검출되지 않음	-
11		검출되지 않음	검출되지 않음	-
9		검출되지 않음	검출되지 않음	-
8		검출되지 않음	검출되지 않음	-

[0373]

10		검출되지 않음	검출되지 않음	-
----	---	---------	---------	---

[0374]

[0375]

표 1C는 단일 실험으로부터의 데이터를 나타낸다.

[0376]

상기 입증된 바와 같이, 이들 화합물은 반응성 대사물의 발생을 최소로 나타내거나 나타내지 않았다.

[0377]

X선 분말 회절 (XRPD)

[0378]

패널리티컬 익스퍼트 프로(PANalytical X'pert pro) 상에서 3 내지 35° 2θ에서 샘플을 스캐닝하여 XRPD 분석을 수행하였다. 물질을 부드럽게 분쇄하여 임의의 응집물을 없애고, 샘플을 지지하기 위해 캡톤(Kapton) 또는 마일라(Mylar) 중합체 필름을 갖는 다중-웰 플레이트 상에 로딩하였다. 이어서 다중-웰 플레이트를 회절계에 넣고, 40 kV / 40 mA 발생기 설정을 사용하여 투과 모드 (스텝 크기 0.0130° 2θ)로 작동하는 Cu K 방사선 (α

$\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $a_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $a_1 : a_2$ 비 = 0.5)을 사용하여 분석하였다.

[0379] 열중량 분석(TGA)

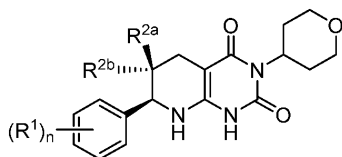
[0380] 대략 5 mg의 물질을 개방 알루미늄 팬 상에서 칭량하고, 동시 열중량측정/시차 열 분석기 (TG/DTA)에 로딩하고, 실온에서 두었다. 이어서 샘플을 20℃에서 400℃까지 10℃/분의 속도로 가열하고, 그 시간 동안 샘플 중량의 변화를 임의의 시차 열 사건 (DTA)과 함께 기록하였다. 300 cm³/분의 유량의 질소를 퍼지 기체로서 사용하였다.

[0381] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0382] 대략 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬에 칭량하고, 천공된 알루미늄 뚜껑으로 비-기밀 밀봉하였다. 이어서 샘플 팬을 세이코(Seiko) DSC6200 (냉각기 장착)에 로딩하고, 냉각시키고, 20℃에서 유지하였다. 안정한 열-유동 반응이 얻어지면, 샘플 및 참조물을 10℃/분의 스캔 속도로 최대 330℃로 가열하고, 생성된 열 유동 반응을 모니터링하였다. 50 cm³/분의 유량의 질소를 퍼지 기체로서 사용하였다. 모듈화된 DSC를 진폭 = 0.32℃ 및 빈도 = 0.017 Hz로 수행하였다.

[0383] 본 개시내용은 또한 하기 양태를 포함한다:

[0384] 1. 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0385]

[0386] 여기서

[0387] 아래첨자 n은 1 또는 2이고;

[0388] 각각의 R¹은 플루오로, 클로로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 및 C₂-C₄ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 적어도 1개의 R¹은 플루오로이고;

[0389] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이거나; 또는 임의로,

[0390] 아래첨자 n은 1 또는 2이고;

[0391] 각각의 R¹은 플루오로, 클로로, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₄ 할로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환된 C₁-C₄ 할로알콕시, 및 임의로 치환된 C₂-C₄ 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 적어도 1개의 R¹은 플루오로이고;

[0392] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0393] 2. 제1 양태에 있어서, R^{2a}는 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0394] 3. 제 1 양태에 있어서, R^{2b}는 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0395] 4. 제 1 양태에 있어서, R^{2a}는 플루오로이고, n은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

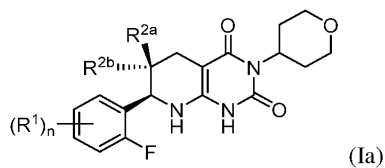
[0396] 5. 제 1 양태에 있어서, R^{2a}는 플루오로이고, n은 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0397] 6. 제 1 양태에 있어서, R^{2b}는 플루오로이고, n은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0398] 7. 제 1 양태에 있어서, R^{2b}는 플루오로이고, n은 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0399] 8. 제1 내지 제3 양태 중 어느 하나에 있어서, n은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0400] 9. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0401]

[0402] 여기서

[0403] 아래첨자 n은 1이고;

[0404] R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알콕시, 및 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

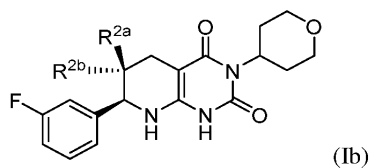
[0405] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이거나; 또는 임의로,

[0406] n은 1이고;

[0407] R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알콕시, 임의로 치환된 C_1 - C_4 할로알콕시, 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0408] R^{2a} 및 R^{2b} 중 1개는 플루오로이고 R^{2a} 및 R^{2b} 중 다른 1개는 H이다.

[0409] 10. 제 8 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0410]

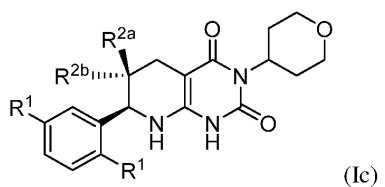
[0411] 11. 제 1 양태에 있어서,

[0412] n은 2이고; 임의로 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알콕시 및 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에틸닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 임의로,

[0413] n은 2이고; 임의로 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2 - C_4 알콕시 및 임의로 치환된 C_2 - C_4 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 히드록시메틸, 메틸, 메톡시 및 에틸닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

[0414] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0415] 12. 제1 내지 제3 양태 중 어느 하나에 있어서, n은 2이고, 임의로 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0416]

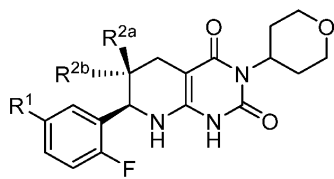
[0417] 13. 제 12 양태에 있어서,

[0418] 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 및 C_2-C_4 알키닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 임의로,

[0419] 1개의 R^1 은 플루오로이고 다른 1개는 플루오로, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 및 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐; 임의로 플루오로, 히드록시메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

[0420] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0421] 14. 제1 내지 제3 양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0422]

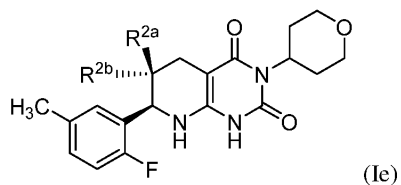
[0423] 15. 제14 양태에 있어서,

[0424] R^1 은 플루오로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 및 C_2-C_4 알키닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 임의로,

[0425] R^1 은 플루오로, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 및 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐; 임의로 플루오로, 메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$), 임의로 메틸, 히드록시메틸, 메톡시 및 에티닐 ($-C\equiv CH$)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

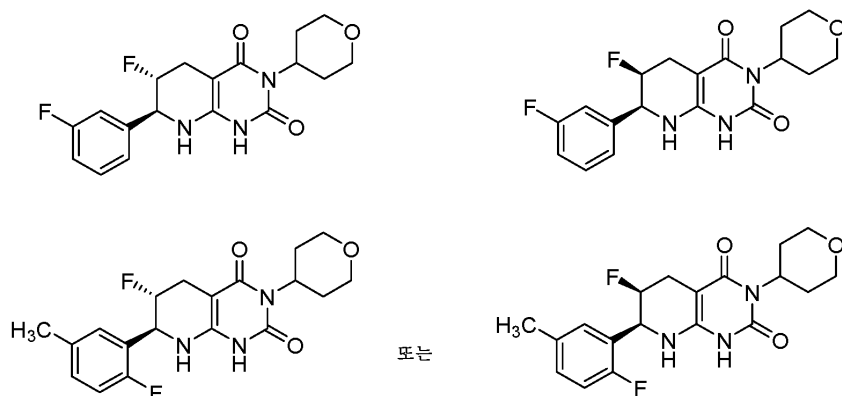
[0426] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0427] 16. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0428]

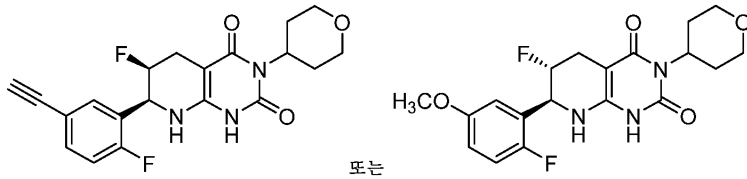
[0429] 17. 제1 양태에 있어서,



[0430]

[0431] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

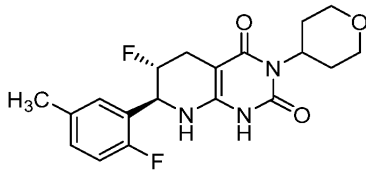
[0432] 18. 제 1 양태에 있어서,



[0433]

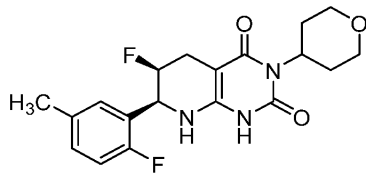
[0434] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0435] 19. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



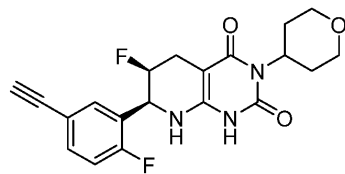
[0436]

[0437] 20. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



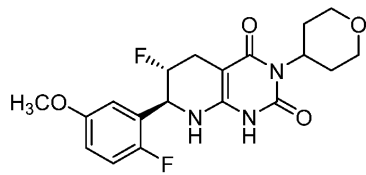
[0438]

[0439] 21. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



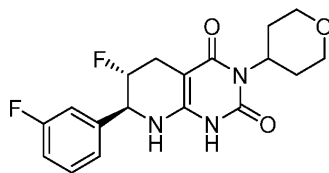
[0440]

[0441] 22. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



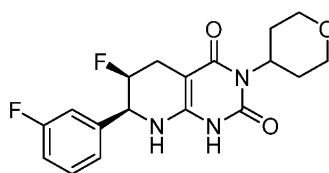
[0442]

[0443] 23. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0444]

[0445] 24. 제 1 양태에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0446]

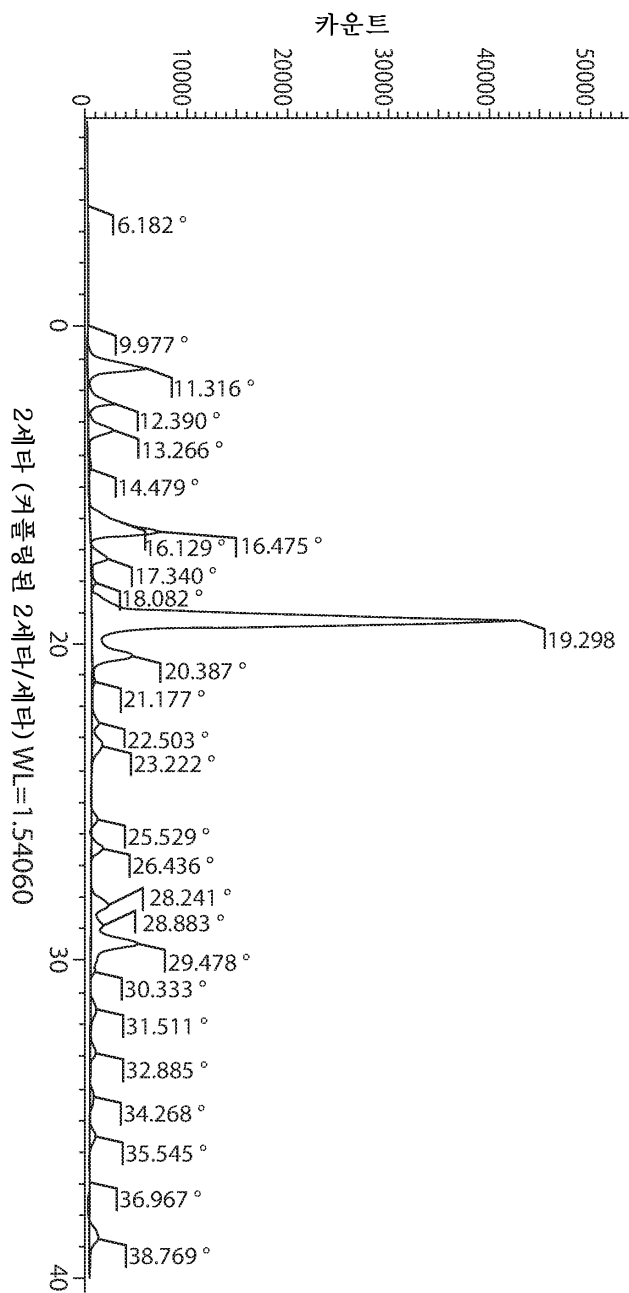
- [0447] 25. 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 임의로 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [0448] 26. 제25 양태에 있어서, 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에서 다른 이성질체가 실질적으로 없는 제약 조성물.
- [0449] 27. 제25 양태 또는 제26 양태에 있어서, 페닐 고리를 보유하는 탄소 원자에 인접한 플루오로를 보유하는 탄소 원자에서 다른 이성질체가 실질적으로 없는 제약 조성물.
- [0450] 28. 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [0451] 29. 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)를 치료하는 방법.
- [0452] 30. 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [0453] 31. 좌심실 비대 (예를 들어, 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대)를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄 부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 유효한 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 치료 유효량의 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [0454] 32. 비대성 심근병증 (HCM), 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제, 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 치료 유효량의 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM), 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)를 치료하는 방법.
- [0455] 33. 의약으로서 사용하기 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0456] 34. 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0457] 35. 확장기 심부전 (예를 들어, 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0458] 36. 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대)를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.

- [0459] 37. 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제, 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축 촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제, 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 비대성 심근병증 (HCM), 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료에 사용하기 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0460] 38. 의약의 제조를 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물.
- [0461] 39. 비대성 심근병증 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 용도.
- [0462] 40. 확장기 심부전 (예를 들어 보존된 박출 계수 심부전), 허혈성 심장 질환, 협심증 및 제한성 심근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 용도.
- [0463] 41. 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 좌심실 비대 (예를 들어 부피 또는 압력 과부하로 인한)를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 용도.
- [0464] 42. 심장의 신경호르몬 자극을 하향-조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제, 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축 촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및/또는 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제, 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 비대성 심근병증 (HCM), 또는 심장 장애 (예를 들어 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애)의 치료용 의약의 제조를 위한, 제1 내지 제24 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제25 내지 제27 양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 용도.
- [0465] 43. 하기 중 적어도 하나를 특징으로 하는 (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 형태 1 다형체:
- [0466] a. 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8도로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴;
- [0467] b. 약 226.05 $^\circ\text{C}$, 약 302.47 $^\circ\text{C}$ 및 약 310.13 $^\circ\text{C}$ 에서 흡열을 나타내는 DSC 온도기록도; 또는
- [0468] c. 도 4와 실질적으로 동일한 X선 결정 구조.
- [0469] 44. 제43 양태에 있어서, 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8 $^\circ$ 로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 다형체.
- [0470] 45. 제43 양태에 있어서, 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되고 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 및 38.8 $^\circ$ 로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 다형체.

- [0471] 46. 제43 양태에 있어서, 11.3, 12.4 및 13.3도 각각에서 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되는 피크를 갖는 분말 X선 회절을 특징으로 하는 다형체.
- [0472] 47. 제43 양태에 있어서, 11.3, 12.4, 13.3, 16.5, 17.3, 19.3, 20.4 및 29.5도 각각에서 도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 로 표현되는 피크를 갖는 분말 X선 회절을 특징으로 하는 다형체.
- [0473] 48. 제43 양태에 있어서, 약 221.51℃, 약 299.53℃ 및 약 308.81℃의 용융 개시를 특징으로 하는 다형체.
- [0474] 49. 제43 양태에 있어서, 도 1a와 실질적으로 동일한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 다형체.
- [0475] 50. 제43 내지 제49 양태 중 어느 하나에 있어서, (6S,7S)-6-플루오로-7-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 다른 형태가 실질적으로 없는 형태 1 다형체.
- [0476] 51. 제43 내지 제50 양태 중 어느 하나의 다형체 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [0477] 52. 제51 양태에 있어서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 80:20 이상인 조성물.
- [0478] 53. 제51 양태에 있어서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 90:10 이상인 조성물.
- [0479] 54. 제51 양태에 있어서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 95:5 이상인 조성물.
- [0480] 55. 제51 양태에 있어서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 97:3 이상인 조성물.
- [0481] 56. 제51 양태에 있어서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 98:2 이상인 조성물.
- [0482] 57. 제51 양태에 있어서, 형태 1 다형체의 양 대 다른 형태의 양의 합의 비가 99:1 이상인 조성물.
- [0483] 58. 비대성 심근병증 (HCM), 또는 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에 게 유효량의 제43 내지 제50 양태 중 어느 하나의 다형체, 또는 제51 내지 제57 양태 중 어느 하나의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM), 또는 HCM의 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애를 치료하는 방법.
- [0484] 59. 부피 또는 압력 과부하로 인한 좌심실 비대를 특징으로 하는, 만성 승모판 폐쇄부전, 만성 대동맥 협착, 및 만성 전신 고혈압으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 판막 복구/대체 또는 효과적인 항고혈압 요법을 포함한 부피 또는 압력 과부하의 1차 원인을 교정 또는 완화시키는 것을 목표로 하는 요법과 함께, 유효량의 제43 내지 제50 양태 중 어느 하나의 다형체 또는 제51 내지 제57 양태 중 어느 하나의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [0485] 60. 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 심장의 신경호르몬 자극을 하향 조절함으로써 심부전의 진행을 지연시키고 심장 재형성을 방지하기 위한 요법 (예를 들어, ACE 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), β -차단제, 알도스테론 수용체 길항제 또는 신경 엔도펩티다제 억제제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 개선시키는 요법 (예를 들어, 양성 수축촉진제, 예컨대 β -아드레날린성 효능제 도부타민 또는 포스포디에스테라제 억제제 밀리논); 및 심장 전부하를 감소시키는 요법 (예를 들어, 이뇨제, 예컨대 푸로세미드) 또는 후부하를 감소시키는 요법 (임의의 부류의 혈관확장제, 예컨대 비제한적으로 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제 또는 평활근 미오신 조정제)과 조합하여, 유효량의 제43 내지 제50 양태 중 어느 하나의 다형체 또는 제51 내지 제57 양태 중 어느 하나의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비대성 심근병증 (HCM) 또는 HCM과 연관된 병리생리학적 특색을 갖는 심장 장애를 치료하는 방법.
- [0486] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 화학기 목록의 언급은 열거된 거의 단일 기로서 또는 그의 조합으로서 상기 변수의 정의를 포함한다.
- [0487] 상기 개시내용이 이해의 명료성을 목적으로 예시 및 실시예에 의해 약간 상세하게 기술되기는 하였지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 첨부된 청구범위의 영역 내에서 소정의 변화 및 변형을 실시할 수 있다는 것을 알고 있을 것이다. 추가로, 본원에 제공된 각각의 참고문헌은 마치 각각의 참고문헌이 개별적으로 참조로 포함되는 바와 동일한 정도로 그의 전문이 참조로 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참고문헌이 상충되는 경우에, 본 출원이 우선하여야 한다.

도면

도면1a



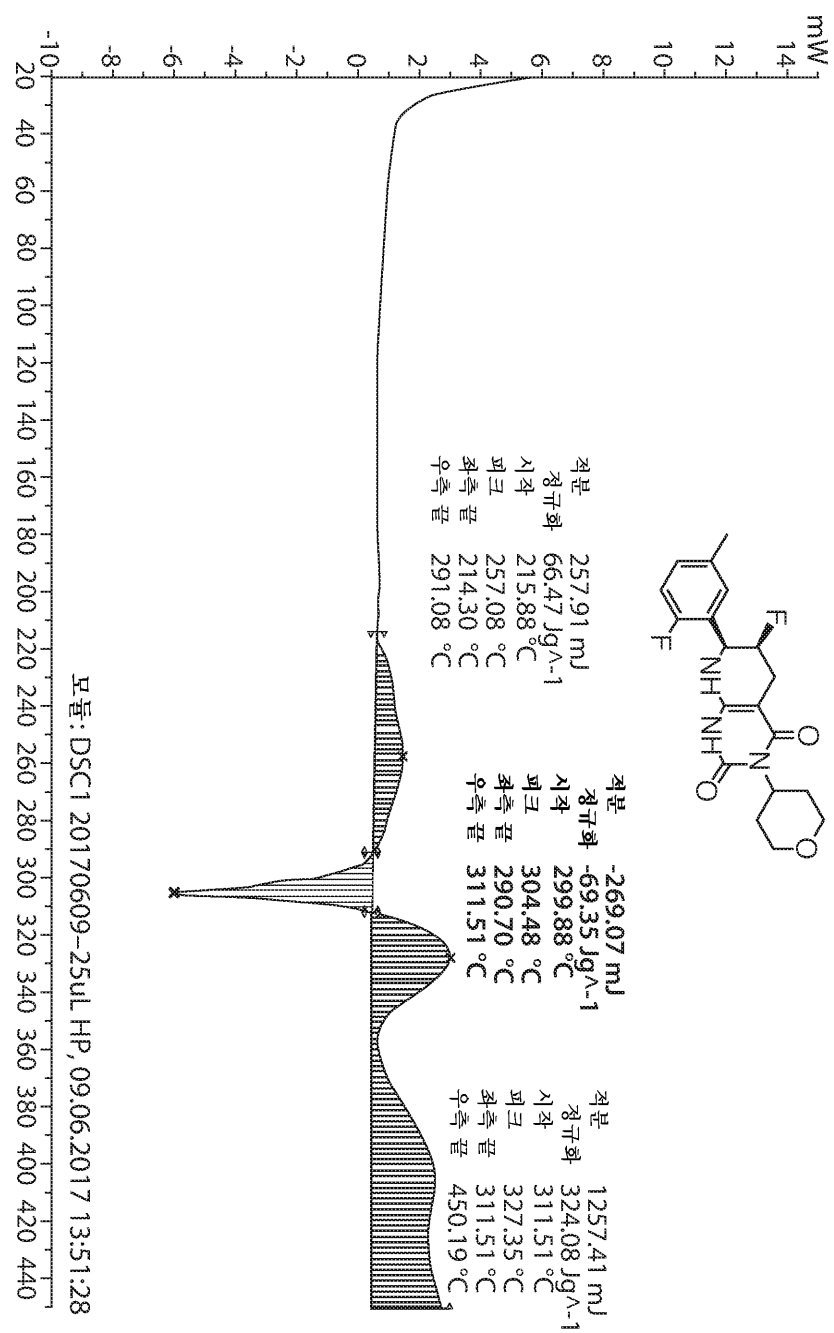
도면1b

가시청	아이콘	색	인덱스	명칭	모 리스트	캡션 (디스플레이)	스케	각도	d값
있음			1	피크 #1	피크리스트 #1	6.182°		6.182°	14.28450 Å
있음			2	피크 #2	피크리스트 #1	9.977°		9.977°	8.85866 Å
있음			3	피크 #3	피크리스트 #1	11.316°		11.316°	7.81305 Å
있음			4	피크 #4	피크리스트 #1	12.390°		12.390°	7.13801 Å
있음			5	피크 #5	피크리스트 #1	13.266°		13.266°	6.66877 Å
있음			6	피크 #6	피크리스트 #1	14.479°		14.479°	6.11270 Å
있음			7	피크 #7	피크리스트 #1	16.129°		16.129°	5.49086 Å
있음			8	피크 #8	피크리스트 #1	16.475°		16.475°	5.37645 Å
있음			9	피크 #9	피크리스트 #1	17.340°		17.340°	5.10987 Å
있음			10	피크 #10	피크리스트 #1	18.082°		18.082°	4.90186 Å
있음			11	피크 #11	피크리스트 #1	19.298°		19.298°	4.59585 Å
있음			12	피크 #12	피크리스트 #1	20.387°		20.387°	4.35271 Å
있음			13	피크 #13	피크리스트 #1	21.177°		21.177°	4.19194 Å
있음			14	피크 #14	피크리스트 #1	22.503°		22.503°	3.94787 Å
있음			15	피크 #15	피크리스트 #1	23.222°		23.222°	3.82728 Å
있음			16	피크 #16	피크리스트 #1	25.529°		25.529°	3.48640 Å
있음			17	피크 #17	피크리스트 #1	26.436°		26.436°	3.36881 Å
있음			18	피크 #18	피크리스트 #1	28.241°		28.241°	3.15741 Å
있음			19	피크 #19	피크리스트 #1	28.883°		28.883°	3.08868 Å
있음			20	피크 #20	피크리스트 #1	29.478°		29.478°	3.02767 Å
있음			21	피크 #21	피크리스트 #1	30.333°		30.333°	2.94429 Å
있음			22	피크 #22	피크리스트 #1	31.511°		31.511°	2.83683 Å
있음			23	피크 #23	피크리스트 #1	32.885°		32.885°	2.72141 Å
있음			24	피크 #24	피크리스트 #1	34.268°		34.268°	2.61470 Å
있음			25	피크 #25	피크리스트 #1	35.545°		35.545°	2.52357 Å
있음			26	피크 #26	피크리스트 #1	36.967°		36.967°	2.42970 Å
있음			27	피크 #27	피크리스트 #1	38.769°		38.769°	2.32082 Å

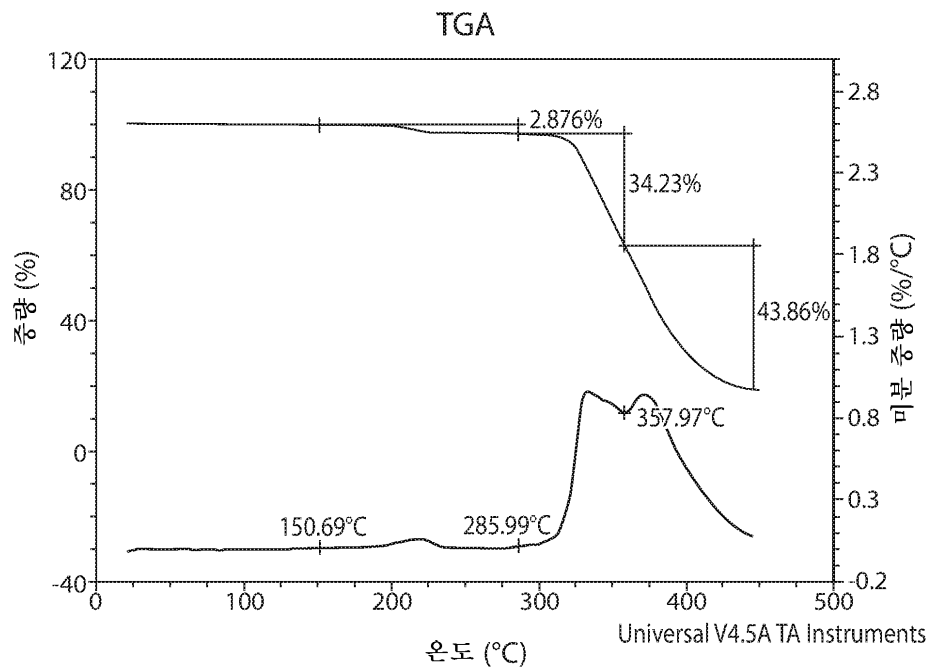
도면1c

순 강도	총 강도	장대 강도	h_k	배치
89.9	308	0.2 %	n.a.	없음
144	546	0.3 %	n.a.	없음
5416	5887	12.9 %	n.a.	없음
2091	2575	5.0 %	n.a.	없음
2437	2896	5.8 %	n.a.	없음
150	562	0.4 %	n.a.	없음
2914	3435	6.9 %	n.a.	없음
7113	7670	16.9 %	n.a.	없음
1721	2345	4.1 %	n.a.	없음
383	1062	0.9 %	n.a.	없음
42016	42767	100.0 %	n.a.	없음
4035	4799	9.6 %	n.a.	없음
336	1077	0.8 %	n.a.	없음
760	1438	1.8 %	n.a.	없음
1262	1889	3.0 %	n.a.	없음
808	1325	1.9 %	n.a.	없음
1381	1894	3.3 %	n.a.	없음
1733	2285	4.1 %	n.a.	없음
1156	1743	2.8 %	n.a.	없음
4614	5219	11.0 %	n.a.	없음
377	982	0.9 %	n.a.	없음
601	1194	1.4 %	n.a.	없음
630	1158	1.5 %	n.a.	없음
445	905	1.1 %	n.a.	없음
658	1088	1.6 %	n.a.	없음
73.5	457	0.2 %	n.a.	없음
990	1393	2.4 %	n.a.	없음

도면2



도면3



도면4

