

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490322** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.04.27

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.28

(54) **ТЕТРАГИДРОПИРАН (ТНР)-ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИНДИОНА**

(31) **62/752,278**

(32) **2018.10.29**

(33) **US**

(62) **202191152; 2019.10.28**

(71) Заявитель:
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Грилло Марк, Кейн Брайан, Ослоб
Йохан, Чжонг Мин (US), Томпсон
Фабьенн (FR)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены новые тетрагидропиран (ТНР)-замещенные бициклические соединения пиридиндиона, которые являются полезными для лечения гипертрофической кардиомиопатии (НСМ), состояний, связанных с гипертрофией левого желудочка, состояний, связанных с диастолической дисфункцией, и/или симптомов, связанных с ними. Описаны синтез и характеристика соединений, а также способы лечения НСМ и других форм заболевания сердечно-сосудистой системы.

202490322

A1

A1

202490322

ТЕТРАГИДРОПИРАН (ТНР)-ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИНДИОНА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании 35 U.S.C. § 119(e) согласно предварительной заявке на патент США, U.S.S.N. 62/752278, поданной 29 октября 2018 г., озаглавленной “Тетрагидропиран (ТНР)-замещенные бициклические соединения пиримидиндиона”, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Генетическая (наследственная) гипертрофическая кардиомиопатия (НСМ) включает группу высокопенетрантных моногенных аутосомно-доминантных заболеваний миокарда. НСМ вызывается одной или несколькими из более чем 1000 известных точковых мутаций в любом из структурных генов белков, вносящих вклад в функциональную единицу миокарда - саркомер. Установлено, что примерно 1 из 500 индивидуумов в общей популяции имеет гипертрофию левого желудочка, необъяснимую другими известными причинами (например, гипертонией или пороком клапанов), и у многих из них может быть выявлено наличие НСМ, если есть другие наследственные заболевания (например, лизосомные болезни накопления), исключив метаболические или инфильтративные причины.

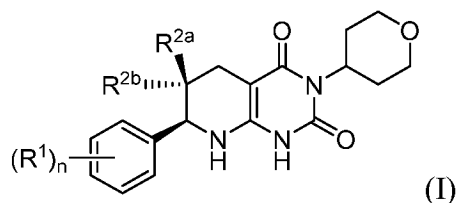
Мутации гена саркомера, вызывающие НСМ, обладают высокой пенетрантностью, но клиническая тяжесть и клиническое течение болезни сильно варьируются. Некоторые генотипы связаны с более злокачественным течением, но существует значительная вариабельность между семьями и даже внутри семей, несущих одну и ту же мутацию. Также были отмечены половые различия: пациенты мужского пола, как правило, болеют более тяжело, чем пациенты женского пола. В то время как многие пациенты с НСМ сообщают о минимальных симптомах или отсутствии симптомов в течение продолжительных периодов времени, НСМ является прогрессирующим заболеванием со значительным кумулятивным бременем заболеваемости. Преобладают симптомы непереносимости физической нагрузки, которые могут усугубляться упражнениями и другими движениями, которые увеличивают частоту сердечных сокращений и/или уменьшают преднагрузку. Как и при многих других заболеваниях, симптомы имеют тенденцию к прогрессированию с возрастом. Несомненно, наиболее распространенной

клинической картиной для пациентов с HCM является одышка при физической нагрузке, которая ограничивает их повседневную активность и может быть инвалидизирующей. У пациентов с HCM часто проявляются симптомы при отсутствии подтвержденных результатами исследований гемодинамических нарушений, таких как обструкция выходного тракта левого желудочка (с митральной регургитацией или без нее). У пациентов симптомы одышки при физической нагрузке могут быстро прогрессировать с началом фибрилляции предсердий, распространенного осложнения HCM, которое может спровоцировать острый отек легких и увеличивает риск системной артериальной тромбоэмболии, включая инсульт. Другие нежелательные явления, связанные с HCM, включают снижение толерантности к гиповолемии или гиперволемии и обморок. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца может представлять более высокий риск развития острых коронарных синдромов, чем у пациентов без HCM. Внезапная сердечная смерть (SCD) у пациентов с HCM и встречается редко, и трудно предсказуема, но является основной причиной нетравматической смерти у молодых людей. Для выживших после SCD пациентов установка ICD (имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора) является стандартной практикой, и для других пациентов с HCM профили риска, хотя и неточные, используются для выявления тех, для кого установка ICD для первичной профилактики считается целесообразной.

Медикаментозная терапия HCM ограничивается лечением симптомов и не устраняет основную первопричину заболевания - нарушения нормальной функции саркомера. Доступные в настоящее время методы лечения в разной степени эффективны для облегчения симптомов, но обычно демонстрируют снижение эффективности с увеличением продолжительности заболевания. Таким образом, пациенты получают эмпирическое лечение бета-блокаторами, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов и/или дизопирамидом. Ни один из этих агентов не имеет указанных в инструкции показаний для лечения HCM, и, по сути, нет никаких точных доказательств клинических испытаний, чтобы руководствоваться их применением. Эту проблемную ситуацию усугубляет тот факт, что в течение многих лет не было найдено никаких новых медицинских способов лечения HCM. Для пациентов с гемодинамически значимой обструкцией выходного тракта (градиент в покое >30 мм рт. ст.) у соответствующим образом отобранных пациентов обычно требуется хирургическая миэктомия или этаноловая абляция межжелудочковой перегородки для облегчения гемодинамической обструкции. В настоящем описании предложены новые терапевтические агенты и способы, которые устраняют давно назревшую потребность в улучшенном лечении HCM и связанных с ней нарушений и/или заболеваний со стороны сердца.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте предложено соединение, имеющее Формулу (I):



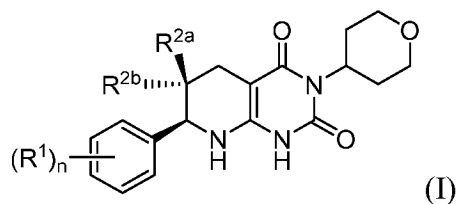
или его фармацевтически приемлемая соль, где

нижний индекс n имеет значение 1 или 2;

каждый R¹ представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галоалкокси и C₂-C₄ алкинила; где, по меньшей мере, один R¹ представляет собой фтор; и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

В одном аспекте предложено соединение, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

нижний индекс n имеет значение 1 или 2;

каждый R¹ представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₁-C₄ галоалкила, необязательно замещенного C₁-C₄ алкокси, необязательно замещенного C₁-C₄ галоалкокси и необязательно замещенного C₂-C₄ алкинила; где, по меньшей мере, один R¹ представляет собой фтор; и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

В другом аспекте предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (“полиморф Формы 1”). В другом аспекте полиморф Формы 1 характеризуется, по меньшей мере, одним из:

- a. порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах 2-тета ± 0.2° и выбранных из 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 и 38.8 градусов;
- b. термограммой DSC, показывающей эндотермы при около 226.05°C, при около 302.47°C и при около 310.13°C; или

с. рентгеновской кристаллической структурой, по существу, такой же, как на Фиг. 4.

В другом аспекте в раскрытии предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе, и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии предложен способ лечения кардиологического заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе. В некоторых аспектах диастолическая дисфункция является признаком и/или связана с кардиологическим заболеванием или нарушением. Например, кардиологическое заболевание или нарушение может представлять собой кардиомиопатию (например, гипертрофическую кардиомиопатию), сердечную недостаточность (например, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность со средней фракцией выброса), порок клапана сердца (например, стеноз аортального клапана), врожденное заболевание сердца (например, тетраду Фалло), гипертрофию левого желудочка, стенокардию (например, рефрактерную стенокардию) или болезнь Шагаса.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии предложены способы лечения кардиологического заболевания или нарушения, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, как описано в данном документе, или полиморфа, как описано в данном документе, где кардиологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из диастолической дисфункции, гипертрофической кардиомиопатии, nHCM, oHCM, сердечной недостаточности, HFpEF, HFmREF, порока клапана сердца, аортального стеноза, гипертрофии левого желудочка, рестриктивной кардиомиопатии, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Лёффлера, эндомикардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетрады Фалло, стенокардии, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса. В некоторых аспектах кардиологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из nHCM, oHCM, HFpEF, HFmREF, аортального стеноза, эндокардита Лёффлера, эндомикардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, тетрады Фалло, стенокардии, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии предложены способы лечения кардиологического заболевания или нарушения, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, как описано в данном документе, или полиморфа, как описано в данном документе, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф или фармацевтическая композиция вводятся в виде монотерапии.

В некоторых аспектах в настоящем раскрытии предложены способы лечения кардиологического заболевания или нарушения, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, как описано в данном документе, или полиморфа, как описано в данном документе, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф или фармацевтическая композиция вводятся в виде комбинированной терапии, при этом вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бета-адренергического блокирующего агента (бета-блокатора), ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) (например, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагониста рецепторов ангиотензина, такого как блокатор рецептора ангиотензина II), ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагониста минералокортикоидных рецепторов (MRA) (например, ингибитора альдостерона, такого как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), лекарственного средства, снижающего уровень холестерина (например, статина), ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительного инотропного агента (например, дигоксина, пимобендана, агониста бета-адренергических рецепторов, такого как добутамин, ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-3, такого как милринон, или агента, повышающего чувствительность к кальцию, такого как левосимендан), калия, магния, ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), сосудорасширяющего средства (например, блокатора кальциевых каналов, ингибитора фосфодиэстеразы, антагониста рецепторов эндотелина, ингибитора ренина или модулятора миозина гладких мышц), диуретика (например, фуросемида), лекарственного средства от аритмии, антикоагулянта (например, варфарина), антитромботического агента, антитромбоцитарного агента, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (например, эмпаглифлозина, дапаглифлозина, сотаглифлозина) или любой их комбинации. В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство

представляет собой блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB), который выбран из группы, состоящей из A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартана, кандесартана цилексетила, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартана, EMD-66397, EMD-73495, эпросартана, 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, ирбесартана, изотеолина, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартана, 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, олмесартана, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, саралазина ацетата, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартана, саралазина, сармезина, SL-91.0102, тазосартана, телмисартана, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартана, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золасартана. В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство представляет собой ARNI, который выбран из группы, состоящей из сакубитрила, валсартана или комбинации сакубитрила и валсартана (сакубитрил/валсартан). В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство представляет собой SGLT2, который выбран из группы, состоящей из эмпаглифлозина, дапаглифлозина и сотаглифлозина. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент улучшает сердечно-сосудистые состояния у субъекта. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из бета-блокатора, диуретика, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора кальциевых каналов, блокатора рецептора ангиотензина II, антагониста минералокортикоидных рецепторов, ARNI, ингибитора RAAS, лекарственного средства от аритмии и ингибитора SGLT2. В другом аспекте в описании предложен способ предотвращения или лечения заболевания или нарушения, при котором диастолическая дисфункция присутствует или является важным признаком, включая, но не ограничиваясь ими, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM) или кардиологическое нарушение, имеющее патофизиологический признак HCM или ее симптом. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном аспекте заболевание выбрано из группы, состоящей из обструктивной HCM, необструктивной HCM, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) (включая, но не ограничиваясь этим, диабетическую HFpEF) и гипертонию. Заболевание может быть острым, хроническим

и/или стабильным. В еще одном аспекте заболевание выбрано из группы, состоящей из HCM класса I, nHCM класса II, nHCM класса III, oHCM класса II и oHCM класса III.

В другом аспекте в описании предложен способ предотвращения или лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в описании предложен способ предотвращения или лечения заболевания или нарушения, при котором гипертрофия левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением является признаком заболевания, при этом указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или уменьшение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в описании предложен способ предотвращения или лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM, или ее симптомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и видами терапий, снижающими преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина

гладких мышц). HCM может быть обструктивной HCM (oHCM) или необструктивной HCM (nHCM).

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения, имеющего патофизиологический признак HCM, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 или фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1.

В другом аспекте предложен способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением, при этом указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или уменьшение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 или фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1.

В другом аспекте предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического заболевания, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 или фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1, в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, снижающими преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Данное

описание предназначено для включения всех меченных изотопами аналогов соединений Формулы (I). Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разную массу. Например, изотопы водорода включают $^2\text{H(D)}$ и $^3\text{H(T)}$, и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопами соединения Формулы (I) могут быть получены способами, общеизвестными в данной области. Такие соединения находят различные области применения в качестве стандартов и реагентов при определении биологической/фармакологической активности, но не ограничиваются ими. Эти стабильные меченные изотопами соединения Формулы (I) также могут эффективно модулировать биологические, фармакологические или фармакокинетические свойства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **Фиг. 1А-1С** показаны данные порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) для полиморфа Формы 1 соединения Примера 1-3 (также называемого как соединение 3).

На **Фиг. 2** показан график дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для полиморфа Формы 1 соединения Примера 1-3 (также называемого как соединение 3).

На **Фиг. 3** показаны данные термогравиметрического анализа (TGA) для полиморфа Формы 1 соединения Примера 1-3 (также называемого как соединение 3).

На **Фиг. 4** показана кристаллическая структура полиморфа Формы 1 соединения Примера 1-3 (также называемого как соединение 3), полученная с помощью монокристаллической рентгеновской дифрактометрии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что ряд тетрагидропиран (ТНР)-замещенных бициклических соединений пиримидиндиона снижает избыточную сократительную способность при гиперконтрактильных состояниях и/или способствует расслаблению сердца в сердцах с диастолической дисфункцией. Не ограничиваясь теорией, считается, что эти соединения стабилизируют конформацию бета сердечного миозина после гидролиза АТФ, но до прочного связывания актиновой нити и высвобождения фосфата, тем самым уменьшая долю молекул миозина, которые доступны для участия в рабочем шаге («powerstroke») части цикла сокращения мышц. Таким образом, эти соединения могут улучшать эластичность сердечной мышцы, уменьшать динамическую и/или статическую обструкцию выходного тракта левого желудочка, улучшать диастолическое расслабление левого желудочка, снижать диастолическое давление (наполнение) левого желудочка, уменьшать функциональную митральную регургитацию и/или снижать давление в левом предсердии и давление заклинивания в легочных капиллярах у пациентов с НСМ, помогая

преодолеть изнуряющую одышку при физической нагрузке и/или симптомы, связанные с обструкцией выходного тракта левого желудочка (предобморочное состояние или обморок), которые часто сопровождают заболевание. Предпочтительные соединения по настоящему описанию были оптимально созданы таким образом, чтобы иметь относительно короткий период полувыведения в организме человека. Например, предполагается, что определенные соединения по изобретению будут иметь период полувыведения менее 7 дней (например, менее 5 дней, менее 4 дней) у людей. Описанные в данном документе соединения были разработаны для уменьшения образования реактивных метаболитов при тестировании, уменьшения зависимости от полиморфных ферментов CYP (таких как CYP 2C19) и/или отсутствия или снижения риска индукции CYP (например, индукции CYP3A4). Некоторые другие преимущества соединений по описанию относятся к селективности ингибирования сердечного миозина по сравнению со скелетным миозином и/или желаемой зависимости степени выраженности эффекта от времени в ответ на введение дозы лекарственного средства. Кроме того, соединения по настоящему описанию обладают хорошей растворимостью, например, при pH 7,4, микромолярной растворимостью более 50, например, более 70. В некоторых случаях соединения по описанию имеют микромолярную растворимость более 80, например, более 90. Соединения также могут применяться для лечения других кардиологических нарушений.

Термин «около» в контексте данного документа применяется для описания диапазона (например, температуры, массы, веса) и имеет свое обычное значение в данной области техники, в основном, относящееся к ошибке, связанной с прибором для сбора результатов измерения или чтения. Как правило, термин «около», относящийся к температуре, дает отклонение в пределах $\pm 0-2^{\circ}\text{C}$.

В контексте данного документа термин «алкил» относится к насыщенному алифатическому радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему указанное число атомов углерода. Алкил может включать любое число атомов углерода, такое как C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₂₋₃, C₂₋₄ и C₃₋₄. Например, C₁₋₄ алкил включает, но не ограничивается ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых случаях алкильные группы являются необязательно замещенными. В некоторых случаях алкильные группы являются незамещенными. В некоторых аспектах алкильные группы являются замещенными. Заместители алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, любые из заместителей, описанных в данном документе, которые приводят к образованию стабильного фрагмента. В некоторых аспектах заместитель может представлять собой одну или более гидроксигруппу. В некоторых таких случаях

алкильная группа также может называться гидроксипропановой группой. В контексте данного документа термин «гидроксипропанол» относится к алкильной группе, как указано выше, в которой, по меньшей мере, один атом водорода углеводородной части заменен гидроксигруппой (-ОН). Соответственно, «гидроксипропанол» относится, например, к гидроксиметилу, 2-гидроксиэтилу и 2-гидроксипропилу.

В контексте данного документа термин «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в алифатическом радикале с линейной или разветвленной цепью. Одна или более тройных связей углерод-углерод может быть внутренней (например, в 2-бутинили) или концевой (например, в 1-бутинили). Примеры алкильных групп включают, без ограничения, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил и тому подобное. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому кольцу, содержащему от 3 до 4 кольцевых атомов или указанное число атомов. Насыщенные моноциклические циклоалкильные кольца включают, например, циклопропил или циклобутил. Циклоалкильные группы также могут быть частично ненасыщенными, имея одну или более двойных связей в кольце. Типичные циклоалкильные группы, которые являются частично ненасыщенными, включают циклобутен. Если не указано иное, циклоалкильные группы являются незамещенными.

В контексте данного документа термин «алкокси» относится к алкильной группе, содержащей атом кислорода, который соединяет алкильную группу с точкой присоединения: то есть, алкил-О-. Что касается алкильных частей, алкоксигруппы могут содержать любое подходящее число атомов углерода, как например, C₁₋₂ или C₁₋₄.

Алкоксигруппы включают, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 2-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и так далее. Алкоксигруппы могут быть необязательно замещенными (незамещенными или замещенными).

В контексте данного документа термины «галоген» и «галоген» относятся к фтору, хлору, бромю и йоду.

В контексте данного документа термины «галоалкил» и «галоалкокси» относятся к алкильной и алкоксигруппам, как указано выше, в которых, по меньшей мере, один атом водорода углеводородной части заменен атомом галогена. Кроме того, эти термины также могут относиться к пергалогенированной форме алкила и алкокси. Соответственно, «галоалкил» относится, например, к фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, 2,2,2-

трифторэтилу и хлорметилу. Аналогично, «галоалкокси» относится, например, к дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксиды и хлорметокси.

Когда указан диапазон значений, он предназначен для охвата каждого значения и поддиапазона в пределах диапазона. Например, «C₁₋₆ алкил» предназначен для охвата C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкила.

Следует принимать во внимание, что указанные выше группы и/или соединения, как описано в данном документе, могут быть необязательно замещены любым числом заместителей или функциональных групп. То есть, любая из вышеуказанных групп может быть необязательно замещена. Предполагается, что в контексте данного документа термин «необязательно замещенный» включает незамещенные варианты и/или замещенные варианты (т.е., «необязательно замещенный» может применяться взаимозаменяемо с «замещенный или незамещенный»). Предполагается, что в контексте данного документа термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений, при этом «допустимый» находится в контексте химических правил валентности, известных специалистам в данной области. В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, и заместители, содержащиеся в формулах этого раскрытия, относятся к замене водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Когда более одного положения в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Следует понимать, что «замещенный» также включает в себя то, что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не подвергается спонтанно превращению, например, путем перегруппировки, циклизации, элиминирования и т.д. В некоторых случаях «замещенный» в общем случае может относиться к замене водорода заместителем, как описано в данном документе. Однако, в контексте данного документа термин «замещенный» не охватывает замену и/или изменение ключевой функциональной группы, по которой идентифицируется молекула, например, так, что «замещенная» функциональная группа становится другой функциональной группой посредством замещения. Например, «замещенная фенильная группа» должна по-прежнему включать фенильный фрагмент и не может быть модифицирована путем замещения в этом определении, чтобы стать, например, пиридиновым кольцом. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и

неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, описанные в настоящем документе. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или различными для подходящих органических соединений. В целях этого раскрытия гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Кроме того, это раскрытие никоим образом не ограничивается допустимыми заместителями органических соединений. Термин «стабильный» в контексте данного документа предпочтительно относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения производства, и которые поддерживают целостность соединения в течение достаточного периода времени для обнаружения и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы быть полезными для целей, описанных в настоящем документе.

Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, $-CF_3$, $-CN$, арил, арилокси, пергалалкокси, аралкокси, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкил, гетероаралкокси, азидо, амино, галогенид, алкилтио, нитридо, ацилалкил, сложные карбоксиэфиры, -карбоксамидо, ацилокси, аминоалкил, алкиламиноарил, алкиларил, алкиламиноалкил, алкоксиарил, ариламино, аралкиламино, алкилсульфонил, -карбоксамидоалкиларил, -карбоксамидоарил, гидроксилалкил, галоалкил, алкиламиноалкилкарбоксо-, аминокарбоксамидоалкил-, циано, алкоксиалкил, пергалалкил, арилалкилоксиалкил и тому подобное.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемое вещество может быть совместимо с соединением Формулы (I), а также с любыми другими ингредиентами, с которыми это соединение составлено.

В контексте данного документа термин «соль» относится к кислой или основной соли соединения Формулы (I). Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены, например, из минеральных кислот (например, хлористоводородной кислоты,

бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобное), органических кислот (например, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и тому подобное) и ионов четвертичного аммония. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными.

Некоторые аспекты настоящих соединений могут содержать одну или более основных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. В таких случаях фармацевтически приемлемые соли могут быть относительно нетоксичными солями присоединения неорганических и органических кислот соединений по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* в носителе для введения, или в процессе производства лекарственной формы, или путем отдельной реакции очищенного соединения по настоящему описанию в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения соли, образованной таким образом, во время последующей очистки. Неограничивающие примеры солей включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонат и тому подобное. (См., например, Berge et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных здесь, включают нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и тому подобное.

В некоторых случаях соединения по настоящему изобретению могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. В таких случаях фармацевтически приемлемые соли могут быть относительно нетоксичными солями присоединения неорганических и органических оснований

соединений по настоящему изобретению. Эти соли также могут быть получены *in situ* в носителе для введения, или в процессе производства лекарственной формы, или путем отдельной реакции очищенного соединения в его форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином.

Неограничивающие примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и тому подобное.

Неограничивающие примеры органических аминов, применяемых для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и тому подобное.

Дополнительная информация о подходящих фармацевтически приемлемых солях может быть найдена в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 и Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Нейтральная форма соединения может быть восстановлена путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения общепринятым способом.

Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Некоторые соединения по настоящему раскрытию содержат асимметричные атомы углерода (хиральные центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельно взятые изомеры (например, отдельные энантиомеры) находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

Когда показано стереохимическое изображение, это означает, что оно относится к соединению, в котором присутствует один из изомеров и, по существу, не содержит других изомеров. «Практически не содержит» других изомеров означает, что должно присутствовать, по меньшей мере, около 80% описанного изомера, исходя из молярного количества всех присутствующих изомерных форм описанного изомера, более предпочтительно, по меньшей мере, около 90%, например, около 95% или более.

Изображенный изомер может присутствовать в количестве, по меньшей мере, около 99%.

Например, когда раскрытый изомер представлен в фармацевтической композиции, эта композиция может содержать, по меньшей мере, около 99% указанного раскрытого изомера в фармацевтической композиции, исходя из общего молярного количества всех изомерных форм раскрытого соединения, присутствующих в фармацевтической композиции (включая описанную изомерную форму и все другие изомерные формы).

В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» относится к продукту, содержащему смесь соединения Формулы (I) и одного или более других химических компонентов. Фармацевтическая композиция может содержать вспомогательное вещество, как определено в данном документе, и/или другие необязательные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно получается в результате комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

В контексте данного документа термин «вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту. Фармацевтические вспомогательные вещества, применяемые в настоящем раскрытии, включают, но не ограничиваются ими, связующие, наполнители, дезинтегрирующие вещества, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы и красители. Специалист в данной области примет во внимание, что в настоящем раскрытии могут быть полезны другие вспомогательные вещества.

В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» и «терапия» относятся к любым признакам успеха в лечении или облегчении патологии, травмы, состояния или симптома, связанного с заболеванием или нарушением (например, кардиологическим заболеванием при наличии патофизиологического признака HCM), включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление боли; ремиссия; уменьшение выраженности симптомов; сделать патологию, травму, состояние или симптом более переносимыми для пациента; или уменьшение частоты или продолжительности патологии, травмы, состояния или симптома. Терапия или улучшение состояния могут быть основаны на любом объективном или субъективном параметре; включая, например, результат физического осмотра.

В контексте данного документа термины «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика» относятся к профилактическому лечению субъекта, у которого нет и не было патологии, травмы, состояния или симптома, связанных с заболеванием или нарушением (например, сердечным заболеванием при наличии патофизиологического признака HCM), но подверженному риску развития патологии, травмы, состояния или симптома, или субъекта, имевшего патологию, травму, состояние или симптом, не имеющего патологию, травму, состояние или симптом, но подверженному риску регресса патологии, травмы, состояния или симптома. В некоторых аспектах субъект подвержен более высокому риску развития патологии, травмы, состояния или симптома или более высокому риску регресса патологии, травмы, состояния или симптома, чем средний

здоровый член популяции. В некоторых аспектах профилактика относится к предотвращению появления патологии, травмы, состояния или симптома.

Фраза «эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения заявленной цели (например, достижению эффекта, для которого оно вводится, лечению заболевания, снижению активности фермента, уменьшению одного или более симптомов заболевания или состояния, уменьшению вирусной репликации в клетке). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для того, чтобы способствовать лечению или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также можно назвать «терапевтически эффективным количеством». «Уменьшение» симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этой фразы) означает уменьшение степени тяжести или частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов).

«Субъект», которому предполагается введение, относится к человеку (то есть, мужчине или женщине любой возрастной группы, например, педиатрическому пациенту (например, ребенку раннего возраста, ребенку или подростку) или взрослому субъекту (например, молодому совершеннолетнему, взрослому человеку среднего возраста или пожилому человеку)) или животному, не являющемуся человеком. «Пациент» относится к человеку, нуждающемуся в лечении заболевания.

Гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) клинически определяется как гипертрофия левого желудочка (LV) неясной этиологии при отсутствии известных причин, таких как перегрузка давлением, системные заболевания или инфильтративные процессы. Одним из фенотипических признаков HCM является гиперсокращение миокарда, сопровождающееся снижением податливости LV, что клинически отражается в уменьшении размера камеры желудочка, часто избыточной фракции выброса, увеличении толщины стенки и диастолической дисфункции. Некоторые из симптомов и признаков, которые имеют пациенты с HCM, включают, без ограничения, одышку (особенно во время упражнений), боль в груди (особенно во время упражнений), обмороки (особенно во время или сразу после упражнений), ощущение учащенного, трепещущего сердцебиения или тахикардию и шум в сердце.

Обструктивная HCM (oHCM), также известная как гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (HOCM), относится к HCM при наличии обструкции выходного тракта левого желудочка (LVOT).

Необструктивная HCM (nHCM) относится к HCM без обструкции выходного тракта в состоянии покоя или после провокации.

Сердечная недостаточность относится к клиническому синдрому, при котором сердце пациента не может обеспечить адекватное кровоснабжение организма. У некоторых людей с сердечной недостаточностью сердце испытывает трудности с перекачкой крови, достаточной для поддержки других органов тела. Другие могут иметь уплотнение и жесткость самой сердечной мышцы, что блокирует или снижает приток крови к сердцу. Сердечная недостаточность может поражать правую или левую часть сердца или обе одновременно. Это может быть либо острое (кратковременное), либо хроническое (продолжающееся) состояние. Симптомы сердечной недостаточности включают, без ограничения, чрезмерную усталость, резкое увеличение веса, потерю аппетита, постоянный кашель, нерегулярный пульс, учащенное сердцебиение, вздутие живота, одышку, припухлость нижней конечности и голеностопного сустава, выступающие вены шеи и отек.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), также называемая диастолической сердечной недостаточностью или диастолической недостаточностью, относится к сердечной недостаточности, когда фракция выброса сердца в норме (например, равна или превышает 50 процентов). Часто сердечная мышца сокращается нормально, но желудочки не расслабляются, как должны во время наполнения желудочков, что приводит к уменьшению систолического объема.

Стабильная диастолическая сердечная недостаточность относится к пациентам с диастолической сердечной недостаточностью, у которых не наблюдается резкого ухудшения симптомов. У этих пациентов нарушена диастолическая функция, симптомы которой можно контролировать или стабилизировать с помощью доступных методов лечения.

Диастолическая дисфункция относится к абнормальной диастолической функции. Абнормальная диастолическая функция включает нарушение релаксации, наполнения, диастолической растяжимости или жесткости левого желудочка. Эти признаки могут быть измерены с помощью эхокардиографии. Дополнительные факторы, определяющие диагностику диастолической дисфункции с помощью эхокардиографии, описаны в *J Am Soc Echocardiogr.* 29(4):277-314 (2016), содержание которого включено посредством ссылки. Жесткость левого желудочка можно измерить с помощью магнитно-резонансной томографии сердца. Магнитно-резонансная томография сердца используется для определения максимальной скорости наполнения, времени до максимального наполнения и максимальной диастолической скорости деформации. Субъекты с диастолической дисфункцией также могут иметь повышенный уровень биомаркеров в крови. Например, мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-терминальный фрагмент мозгового

натрийуретического пептида (NT-pro BNP) присутствуют в повышенных уровнях в крови индивидуумов с диастолической дисфункцией.

Диастолическая дисфункция присутствует или является важным признаком ряда заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), включая как нарушения активного расслабления, так и нарушения жесткости камеры (например, диабетическая HFpEF); ишемическую кардиомиопатию, васкулопатию сердечного аллотрансплантата, рестриктивную кардиомиопатию (например, генетические мутации в одном или более саркомерном белке), воспалительную кардиомиопатию (например, Loefflers и EMF), инфильтративную кардиомиопатию (например, отложение амилоида, саркоида и XRT), болезни накопления (например, гемохроматоз, болезнь Фабри и накопление гликогена), врожденный порок сердца (например, RV с перегрузкой давлением, тетрада Фалло (например, диастолическая дисфункция до операции и в раннем послеоперационном периоде)) и порок клапана сердца (например, аортальный стеноз). HCM, класс I, относится к HCM, которая относится к классу I согласно функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

pHCM, класс II-III, относится к pHCM, которая относится к классу II или III согласно NYHA.

oHCM, класс II-III, относится к oHCM, которая относится к классу II или III согласно NYHA.

Класс I по NYHA относится к классификации, где пациент или субъект не имеют ограничений физической активности, и обычная физическая активность не вызывает чрезмерной утомляемости, palpitations, одышки (нехватки воздуха).

Класс II по NYHA относится к классификации, где пациент или субъект имеют небольшое ограничение физической активности, чувствуют себя комфортно в состоянии покоя, и обычная физическая активность приводит к утомляемости, palpitations, одышке (нехватке воздуха).

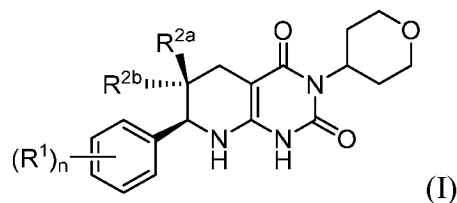
Класс III по NYHA относится к классификации, где пациент или субъект имеют выраженное ограничение физической активности, чувствуют себя комфортно в состоянии покоя, и меньшая, чем обычная активность, вызывает утомляемость, palpitations или одышку.

Класс IV по NYHA относится к классификации, где пациент или субъект не могут выполнять какую-либо физическую активность без дискомфорта с симптомами сердечной недостаточности в состоянии покоя, и, если предпринимаются какие-либо физические нагрузки, дискомфорт увеличивается.

В контексте данного документа термин «градиент Вальсальвы» относится к градиенту давления через LVOT у индивидуума, когда этот индивидуум выполняет маневр Вальсальвы.

III. СОЕДИНЕНИЯ

В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

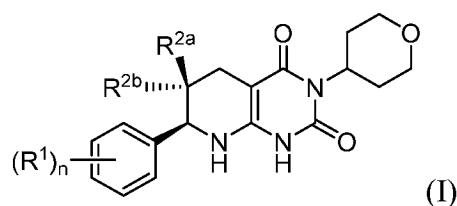
нижний индекс n имеет значение 1 или 2;

каждый R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галоалкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкокси, и C_2 - C_4 алкинила; где, по меньшей мере, один R^1 представляет собой фтор; и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

R^{2a} может представлять собой фтор. R^{2b} может представлять собой фтор. R^{2a} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 1. R^{2a} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 2. R^{2b} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 1. R^{2b} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 2.

В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

нижний индекс n имеет значение 1 или 2;

каждый R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкокси, и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; где, по меньшей мере, один R^1 представляет собой фтор; и

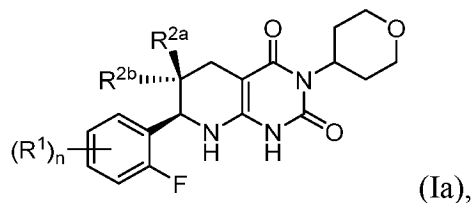
один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

R^{2a} может представлять собой фтор. R^{2b} может представлять собой фтор. R^{2a} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 1. R^{2a} может представлять собой фтор,

когда n имеет значение 2. R^{2b} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 1. R^{2b} может представлять собой фтор, когда n имеет значение 2.

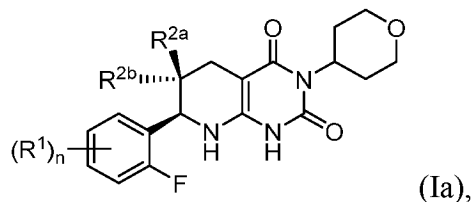
Также предложена фармацевтически приемлемая соль таких соединений Формулы (I).

В некоторых аспектах соединение Формулы (I) может иметь формулу:



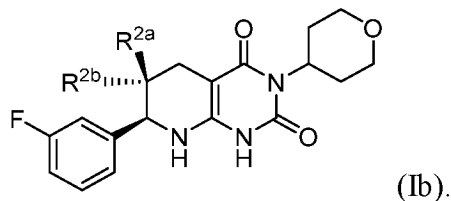
или его фармацевтически приемлемая соль, где нижний индекс n имеет значение 1; и R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галоалкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкокси, и C_2 - C_4 алкинила; и один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

В некоторых аспектах соединение Формулы (I) может иметь формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где нижний индекс n имеет значение 1; и R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкокси, и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; и один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

В некоторых случаях n соединения Формулы (I) имеет значение 1. Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



Один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

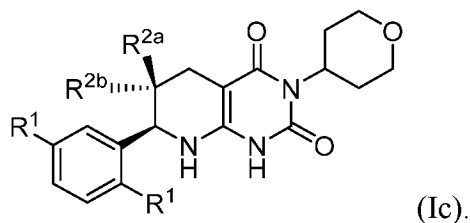
Также предложена фармацевтически приемлемая соль таких соединений Формулы (Ib).

В некоторых случаях n соединения Формулы (I) имеет значение 2. В некоторых случаях когда n имеет значение 2, один R^1 представляет собой фтор, и другой может быть выбран из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, и C_2 - C_4 алкинила;

необязательно фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$).

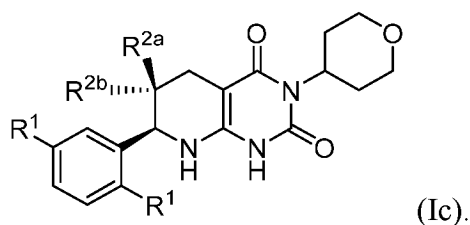
В некоторых случаях n соединения Формулы (I) имеет значение 2. В некоторых случаях когда n имеет значение 2, один R^1 представляет собой фтор, и другой может быть выбран из группы, состоящей из фтора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$).

Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



Один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H; и каждый R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галоалкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкокси, и C_2 - C_4 алкинила.

Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



Один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H; и каждый R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкокси, и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила.

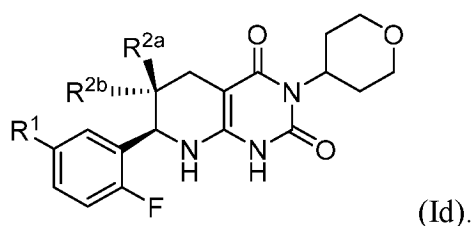
В некоторых случаях для Формулы (I) один R^1 представляет собой фтор, и другой может быть выбран из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, и C_2 - C_4 алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$).

В некоторых случаях для Формулы (I) один R^1 представляет собой фтор, и другой может быть выбран из группы, состоящей из фтора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила.

В некоторых случаях для Формулы (I) один R^1 представляет собой фтор, и другой может быть выбран из группы, необязательно состоящей из фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$). В некоторых случаях для Формулы (I) один R^1 представляет собой фтор, и другой представляет собой гидроксизамещенный алкил. В некоторых случаях для Формулы (I) один R^1 представляет собой фтор, и другой представляет собой гидроксиметил.

Также предложена фармацевтически приемлемая соль таких соединений Формулы (Ic).

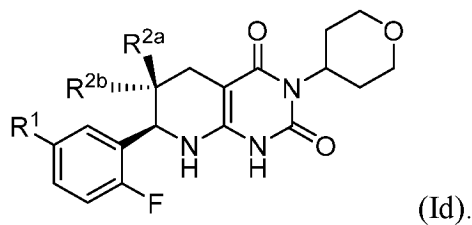
Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



R^1 может быть выбран из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, и C_2 - C_4 алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$); и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

Соединение Формулы (I) может иметь формулу:

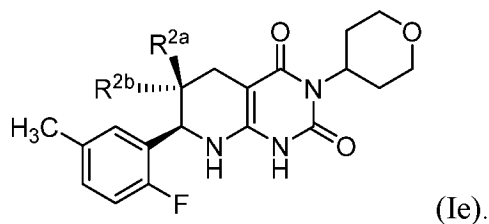


R^1 может быть выбран из группы, состоящей из фтора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$); и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H. В некоторых аспектах R^1 представляет собой гидроксиметил.

Также предложена фармацевтически приемлемая соль таких соединений Формулы (Id).

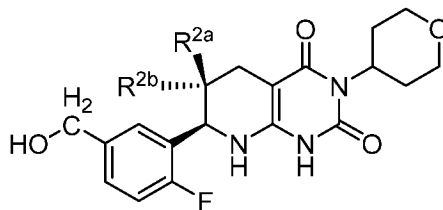
Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



В некоторых аспектах один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

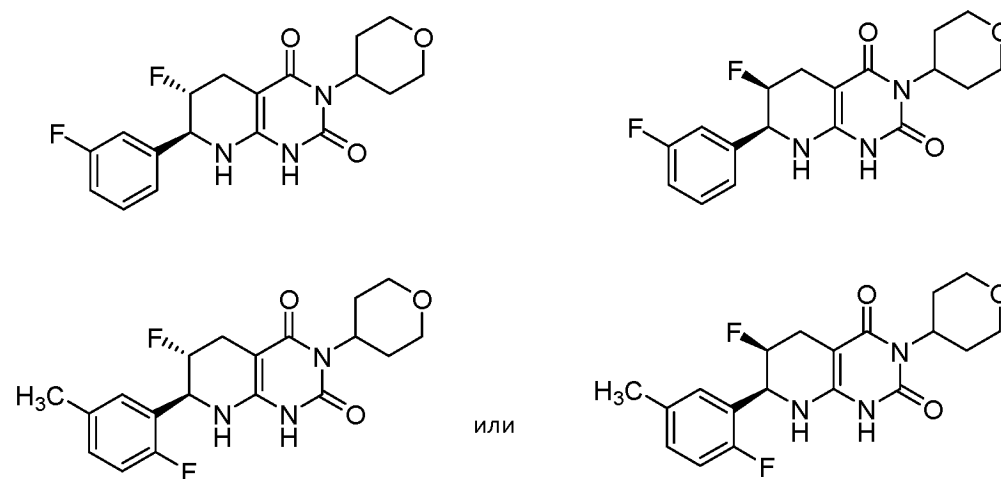
Также предложена фармацевтически приемлемая соль таких соединений Формулы (Ie).

Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



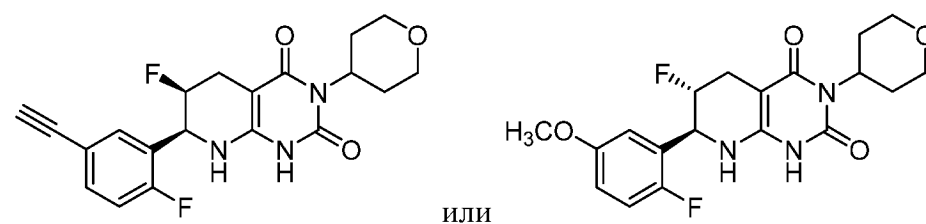
В некоторых аспектах один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H. Также предложена фармацевтически приемлемая соль таких соединений.

Соединение Формулы (I) может иметь формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль.

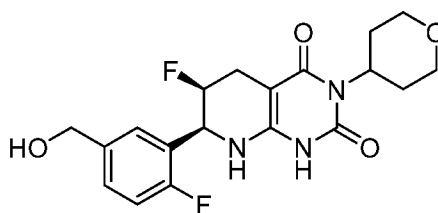
Соединение может представлять собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение может представлять собой:

или его фармацевтически приемлемую соль.



Вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль может быть предоставлено (например, в фармацевтической композиции), по существу, не содержащим других изомеров при атоме углерода, несущем фенильное кольцо (то есть, имеющего абсолютную конфигурацию, отличную от раскрытой и изображенной в данном документе). В качестве альтернативы или дополнительно соединение или его фармацевтически приемлемая соль может быть предоставлено, по существу, не содержащим других изомеров при атоме углерода, несущем фтор, смежного с атомом углерода, несущим фенильное кольцо. Например, при включении в фармацевтическую композицию эта композиция может, по существу, не содержать других изомеров при атоме углерода, несущем фенильное кольцо. Таким же образом композиция может, альтернативно или дополнительно, по существу, не содержать других изомеров при атоме углерода, несущем фтор, соседнем с атомом углерода, несущим фенильное кольцо. В некоторых аспектах, по существу, не содержащий относится к энантиомерному избытку (ee) $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или 100% по атому углерода, несущему фенильное кольцо. В некоторых аспектах, по существу, не содержащий относится к энантиомерному избытку $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или 100% по атому углерода, несущему фтор, соседнему с атомом углерода, несущим фенильное кольцо. В некоторых аспектах, по существу, не содержащий относится к диастереомерному избытку (de) $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ или 100% . В другом аспекте в настоящем документе предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Полиморф Формы 1 характеризуется, по меньшей мере, одним из:

- a. порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два или более пика, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ и выбранных из 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 и 38,8 градусов;
- b. термограммой DSC, показывающей эндотермы при около $226,05^\circ\text{C}$, около $302,47^\circ\text{C}$ и около $310,13^\circ\text{C}$; или
- c. рентгеновской кристаллической структурой, по существу, такой же, как на Фиг. 4. В другом аспекте полиморф Формы 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей три или более пика, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ и выбранных из 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 и 38,8 градусов. В некоторых аспектах полиморф Формы 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более пика, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ и выбранных из 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 и 38,8 градусов.

В некоторых аспектах полиморф Формы 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, на каждом из 11,3, 12,4 и 13,3 градусов. В другом аспекте полиморф Формы 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, на каждом из 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4 и 29,5 градусов. В другом аспекте полиморф Формы 1 характеризуется температурой начала плавления около $221,51^\circ\text{C}$, около $299,53^\circ\text{C}$ и около $308,81^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах полиморф Формы 1 имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую же, как на Фиг. 1А. В некоторых аспектах полиморф Формы 1, по существу, не содержит других форм (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона.

Соединения Формулы (I) могут быть получены любым подходящим способом.

Соединения могут быть получены, например, способом, описанным в Примерах ниже.

Специалист в данной области примет во внимание, что соединения Формулы (I) могут быть получены с применением других методик синтеза, включая превращения, как описано, например, в Larock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Композиции являются полезными для лечения состояний, таких как гипертрофическая кардиомиопатия, у людей и других субъектов. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный агент. Иллюстративные неограничивающие дополнительные агенты включают агенты, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); агенты, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или агенты, снижающие преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилаторы любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы,

антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В некоторых аспектах дополнительный агент в фармацевтической композиции представляет собой сердечно-сосудистое лекарственное средство. В дополнительных аспектах дополнительные иллюстративные терапевтические агенты включают блокирующий агент бета-адренергических рецепторов (бета-блокатор), ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) (например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина, такой как блокатор рецепторов ангиотензина II), ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA) (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), лекарственное средство, снижающее уровень холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобendan, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы PDE-3, такой как милринон, или кальций-сенсibiliзирующий агент, такой как левосимендан), калий или магний, ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), вазодилататор (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), диуретик (например, фуросемид), лекарственное средство от аритмии, антикоагулянт (например, варфарин), антитромботический агент, антитромбоцитарный агент или любая их комбинация. Подходящие блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB) могут включать, например, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, 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, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, 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, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, саралазина ацетат, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тазосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартан, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золасартан. В конкретных аспектах

дополнительный терапевтический агент может представлять собой ARNI, такой как сакубитрил/валсартан (Entresto®), или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), такой как эмпаглифлозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Forxiga®) или сотаглифлозин. В некоторых аспектах субъекту вводят дополнительное лекарственное средство для улучшения сердечно-сосудистого состояния субъекта.

Дополнительное лекарственное средство может представлять собой, например, бета-блокатор, диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонист минералокортикоидных рецепторов, ARNI, ингибитор RAAS или лекарственное средство от аритмии. В конкретных аспектах дополнительное лекарственное средство представляет собой ANRI, такое как сакубитрил/валсартан, или ингибитор SGLT2.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых аспектах в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 80:20. В другом случае отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 90:10. В некоторых аспектах отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 95:5. В некоторых случаях отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 97:3. В некоторых случаях отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 98:2. В некоторых случаях отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99:1.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1, дополнительно содержит дополнительный агент. Иллюстративные неограничивающие дополнительные агенты включают агенты, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); агенты, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или агенты, снижающие преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку

(вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В некоторых аспектах дополнительный агент в фармацевтической композиции представляет собой сердечно-сосудистое лекарственное средство. В дополнительных аспектах дополнительные иллюстративные терапевтические агенты включают блокирующий агент бета-адренергических рецепторов (бета-блокатор), ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) (например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина, такой как блокатор рецепторов ангиотензина II), ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA) (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), лекарственное средство, снижающее уровень холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобендан, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы PDE-3, такой как милринон, или кальций-сенсibiliзирующий агент, такой как левосимендан), калий или магний, ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), вазодилататор (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), диуретик (например, фуросемид), лекарственное средство от аритмии, антикоагулянт (например, варфарин), антитромботический агент, антитромбоцитарный агент или любая их комбинация. Подходящие блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB) могут включать, например, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, 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, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, 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, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, саралазина ацетат, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тазосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803,

валсартан, ХН-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золасартан. В конкретных аспектах дополнительный терапевтический агент может представлять собой ARNI, такой как сакубитрил/валсартан (Entresto®), или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), такой как эмпаглифлозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Forxiga®) или сотаглифлозин. В некоторых аспектах субъекту вводят дополнительное лекарственное средство для улучшения сердечно-сосудистого состояния субъекта. Дополнительное лекарственное средство может представлять собой, например, бета-блокатор, диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонист минералокортикоидных рецепторов, ARNI, ингибитор RAAS или лекарственное средство от аритмии. В конкретных аспектах дополнительное лекарственное средство представляет собой ANRI, такое как сакубитрил/валсартан, или ингибитор SGLT2.

Фармацевтические композиции для введения соединений Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или полиморфов, предложенных в настоящем документе, могут быть для удобства представлены в дозированной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, известных в области фармации и доставки лекарственного средства. Все способы включают стадию объединения соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с носителем, содержащим один или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, фармацевтические композиции получают путем однородного и равномерного объединения соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с жидким носителем или тонкоизмельченным твердым носителем или ими вместе, и затем, если необходимо, формирования продукта с желаемым составом. В фармацевтическую композицию соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как правило, включается в количестве, достаточном для получения целевого воздействия на сократительную способность миокарда (например, для снижения часто сверхнормальной систолической сократимости при HCM) и/или для улучшения расслабления левого желудочка при диастоле. Такое улучшенное расслабление может облегчить симптомы гипертрофической кардиомиопатии и/или диастолической дисфункции других этиологий. Фармацевтические композиции могут, альтернативно или дополнительно, улучшать эффекты диастолической дисфункции, вызывающей нарушение коронарного кровотока, тем самым улучшая последний в качестве дополнительного агента при стенокардии и/или ишемической болезни сердца. Фармацевтические композиции могут, альтернативно или дополнительно, оказывать благоприятные воздействия на ремоделирование левого желудочка при HCM и/или

других причинах гипертрофии левого желудочка из-за хронической перегрузки объемом или давлением, например, из-за порока сердца и/или системной гипертензии.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф, могут быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов, эликсиров, растворов, трансбуккального патча, орального геля, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически первоклассные и приятные на вкус препараты. Таблетки содержат соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например, PVP, целлюлозу, PEG, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут быть без покрытия, или они могут быть покрыты энтеросолюбильным или другим способом с помощью известных методик для задержки распадаемости и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно применять вещество для замедленного действия, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. На них также может быть нанесено покрытие для образования осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

Фармацевтические композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде желатиновых капсул, таких как твердые желатиновые капсулы, где соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или полиморф смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где соединение Формулы

(I) или его фармацевтически приемлемая соль смешаны с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть приготовлены с ингредиентами, не смешивающимися с водой, такими как масла, и стабилизированными поверхностно-активными веществами, такими как монодиглицериды, сложные эфиры PEG и тому подобное.

Водные суспензии содержат соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и камедь акации; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил или n-пропил, p-гидроксibenzoат, один или более красителей, один или более вкусовых агентов, один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, конопляном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загущающий агент, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятного на вкус перорального препарата могут быть добавлены подсластители, такие, как описано выше, и вкусовые агенты. Эти композиции могут сохраняться путем добавления такого антиоксиданта, как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, содержат соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты представлены

теми, которые уже указаны выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, вкусовые агенты и красители. Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, также могут быть в виде эмульсий масло в воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой природные смолы, например, аравийскую камедь или трагакант, природные фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и вкусовые агенты.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитолом или сахарозой. Такие составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизаторы и красители.

Пероральные растворы могут быть приготовлены в сочетании, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных водных или масляных суспензий для инъекций. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными в данной области, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые указаны выше.

Стерильные лекарственные формы для инъекций также могут представлять собой стерильные растворы или суспензии для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в растворе 1,3-бутандиола. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, можно отметить воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды могут применяться стерильные нелетучие масла. Для этой цели может применяться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения форм для инъекций могут применяться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы, представленные в данном документе, также могут вводиться в виде суппозиторий для ректального введения лекарственного средства. Такие композиции могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но

жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие вещества включают кокосовое масло и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения могут быть введены путем доставки в глаз с помощью растворов или мазей. Кроме того, трансдермальная доставка заявленных соединений может осуществляться с помощью ионтофоретических пластырей и тому подобного. Для местного применения используются кремы, мази, желе, растворы или суспензии и тому подобное, содержащие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в данном документе. В контексте настоящего описания термин «местное применение» также включает применение жидкостей для полоскания рта и горла.

Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или полиморф, представленные в настоящем документе, также могут быть связаны с носителем, который является подходящим полимером для нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Кроме того, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем документе, могут быть связаны с носителем, который представляет собой биоразлагаемый полимер, полезный для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, такой как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры полимолочной и полигликолевой кислоты, полиэпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэферы, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей. Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть приготовлены в виде формованных изделий, таких как клапаны, стенты, трубки, протезы и тому подобное. Мутации, которые приводят к HCM, вызывают значительные нарушения в механике миозина. Эти мутации проявляют свои эффекты через различные механизмы в зависимости от их местоположения в гене миозина. Хорошо изученные мутации HCM, R403Q и R453C расположены в разных частях моторного домена и вызывают различные механистические нарушения, которые приводят к общему результату увеличения продуцирования силы. Не желая быть связанными соответствием какой-либо конкретной теории, авторы полагают, что соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем документе, могут связываться непосредственно с мутантными саркомерными белками и корректировать их aberrантную функцию либо в *cis*- (влияя на ту же конкретную функцию), либо в *trans*- (путем

изменения комплементарной функции). Как таковые, они могут обеспечить терапевтический эффект для пациентов с HCM, противодействуя гиперсократительной способности и/или нарушенной релаксации, связанной с этим заболеванием.

В связи с этим, в раскрытии предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения, имеющего один или более патофизиологический признак, связанный с HCM. Этот способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

В раскрытии также предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона или фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

Диастолическая дисфункция присутствует или является важным признаком ряда заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), включая как нарушения активного расслабления, так и нарушения жесткости камеры (например, диабетическую HFpEF); ишемическую кардиомиопатию, васкулопатию сердечного аллотрансплантата, рестриктивную кардиомиопатию (например, генетические мутации в одном или более саркомерных белках), воспалительную кардиомиопатию (например, Лёффлера и EMF), инфильтративную кардиомиопатию (например, амилоид, саркоид и ХРТ), болезни накопления (например, гемохроматоз, болезнь Фабри и болезнь накопления гликогена), врожденный порок сердца (например, RV с перегрузкой давлением, тетраду Фалло (например, диастолическую дисфункцию до операции и в

раннем послеоперационном периоде) и пороки клапанов сердца (например, аортальный стеноз)).

В настоящем раскрытии представлены способы лечения кардиологического заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, описанного в данном документе. В некоторых аспектах диастолическая дисфункция представляет собой признак и/или связана с сердечным заболеванием или нарушением. Например, кардиологическое заболевание или нарушение может представлять собой кардиомиопатию (например, гипертрофическую кардиомиопатию), сердечную недостаточность (например, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечную недостаточность с промежуточной фракцией выброса), клапанный порок (например, клапанный аортальный стеноз), врожденное заболевание сердца (например, тетраду Фалло), гипертрофию левого желудочка, стенокардию (например, рефрактерную стенокардию) или болезнь Шагаса. В некоторых аспектах нормальная или сохраненная фракция выброса (например, фракция выброса больше или равна около 50%) является признаком кардиологического заболевания или нарушения. В некоторых таких случаях признаки кардиологического заболевания или нарушения включают нормальную или сохраненную фракцию выброса и диастолическую дисфункцию. Например, субъект, нуждающийся в лечении кардиологического заболевания или нарушения (например, HCM, HFrEF, клапанного аортального стеноза), может иметь диастолическую дисфункцию и фракцию выброса больше или равную около 50%. В некоторых аспектах промежуточная фракция выброса (например, фракция выброса от около 40% до около 50%) является признаком кардиологического заболевания или нарушения. В некоторых таких случаях субъект, нуждающийся в лечении кардиологического заболевания или нарушения, может иметь промежуточную фракцию выброса и диастолическую дисфункцию. Например, субъект, нуждающийся в лечении кардиологического заболевания или нарушения (например, сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса), может иметь диастолическую дисфункцию и фракцию выброса от около 40% до около 50%. В некоторых аспектах предложены способы лечения диастолической дисфункции у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах способ включает введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. В некоторых случаях

диастолическая дисфункция представляет собой диастолическую дисфункцию левого желудочка, диастолическую дисфункцию правого желудочка или и то, и другое.

Диастолическая дисфункция может быть хронической, стабильной или острой. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении диастолической дисфункции, может страдать от одного или более заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии (например, оНСМ, пНСМ), рестриктивной кардиомиопатии, сердечной недостаточности (например, HFpEF, диабетическая HFpEF, HFmrEF), инфильтративной кардиомиопатии (например, из-за амилоидоза, саркоидоза и/или рентгенотерапии), воспалительной кардиомиопатии (например, эндокардит Лёффлера, эндомикардиальный фиброз), гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца (например, тетрада Фалло), клапанного порока сердца (например, аортальный стеноз), гипертрофии левого желудочка (например, из-за митральной регургитации, аортального стеноза, аортальной регургитации и/или хронической системной гипертензии), гипертензии (например, хронической, системной), болезни Шагаса и стенокардии (например, рефрактерная стенокардия). В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении диастолической дисфункции, может страдать от одного или более заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из гипертрофической кардиомиопатии (например, оНСМ, пНСМ), сердечной недостаточности (например, HFpEF, диабетическая HFpEF, HFmrEF), клапанного порока сердца (например, аортальный стеноз), врожденного порока сердца (например, тетрада Фалло) и гипертрофии левого желудочка (например, из-за митральной регургитации, аортального стеноза, аортальной регургитации и/или хронической системной гипертензии). В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении диастолической дисфункции, может подвергнуться одному или более хирургическому вмешательству. Например, субъекту может быть сделана операция по замене клапана (например, хирургическая операция по замене аортального клапана, транскатетерная замена аортального клапана) и/или реконструктивная операция по поводу врожденного порока сердца, такого как тетрада Фалло. В некоторых аспектах у субъекта, нуждающегося в лечении диастолической дисфункции, может быть искусственный клапан сердца (например, искусственный аортальный клапан). В некоторых случаях субъект, нуждающийся в лечении диастолической дисфункции, имеет послеоперационную диастолическую дисфункцию. Например, у субъекта может быть послеоперационная диастолическая дисфункция (например, диастолическая дисфункция правого желудочка) после реконструктивной операции по поводу врожденного нарушения (например, тетрады Фалло). В некоторых случаях у пациента, нуждающегося в лечении диастолической

дисфункции, наблюдается нормальная или сохраненная фракция выброса. В других случаях субъект, нуждающийся в лечении диастолической дисфункции, имеет промежуточную фракцию выброса.

В некоторых аспектах предложены способы лечения кардиомиопатии (например, гипертрофической) у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах способ включает введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

Неограничивающие примеры кардиомиопатий, которые можно лечить с применением описанных здесь соединений, включают гипертрофическую кардиомиопатию (например, обструктивную кардиомиопатию, необструктивную кардиомиопатию), рестриктивную кардиомиопатию, инфильтративную кардиомиопатию (например, с диастолической дисфункцией) и воспалительную кардиомиопатию (например, с диастолической дисфункцией). В некоторых аспектах кардиомиопатия представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию. В некоторых случаях гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой nHCM. Способ может включать введение субъекту, нуждающемуся в лечении nHCM, эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Субъект, нуждающийся в лечении nHCM, может иметь сердечную недостаточность II, III или IV класса по NYHA. В других случаях гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой oHCM. Способ может включать введение субъекту, нуждающемуся в лечении oHCM, эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Субъект, нуждающийся в лечении oHCM, может иметь сердечную недостаточность II, III или IV класса по NYHA.

В некоторых аспектах кардиомиопатия представляет собой рестриктивную кардиомиопатию. Способ может включать введение субъекту, нуждающемуся в лечении рестриктивной кардиомиопатии, эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. В некоторых аспектах рестриктивная кардиомиопатия может быть вызвана, например, одной или более мутациями (например, генной мутацией) в саркомерном белке. В некоторых аспектах кардиомиопатия представляет собой инфильтративную кардиомиопатию. Инфильтративная кардиомиопатия может быть вызвана амилоидозом,

саркоидозом и/или рентгенотерапией. В некоторых случаях признаком инфилтративной кардиомиопатии может являться диастолическая дисфункция. Способ лечения инфилтративной кардиомиопатии может включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. В некоторых аспектах кардиомиопатия представляет собой воспалительную кардиомиопатию.

Неограничивающие примеры воспалительной кардиомиопатии включают эндокардит Лёффлера и эндомиокардиальный фиброз. В некоторых случаях признаком воспалительной кардиомиопатии может являться диастолическая дисфункция. Способ лечения воспалительной кардиомиопатии может включать субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

В некоторых аспектах предложены способы лечения сердечной недостаточности (например, HFpEF, HFmrEF) у пациентов, нуждающихся в этом. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Сердечная недостаточность может представлять собой левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность или и то, и другое. Сердечная недостаточность может быть хронической, стабильной или острой. Субъект, нуждающийся в лечении сердечной недостаточности, может иметь сердечную недостаточность II, III или IV класса по NYHA. Неограничивающие примеры сердечной недостаточности, которую можно лечить с применением описанных здесь соединений, включают HFpEF, диабетическую HFpEF и HFmrEF. В некоторых аспектах сердечная недостаточность представляет собой HFpEF. В некоторых случаях субъект, нуждающийся в лечении HFpEF, может иметь нормальную или повышенную сократительную способность (например, по данным эхокардиограммы). В некоторых случаях субъект, нуждающийся в лечении HFpEF, может иметь аномальную глобальную продольную деформацию (например, менее -15%). В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении HFpEF, может страдать диабетом (тип I, тип II) и/или клапанным пороком сердца (например, аортальным стенозом). В некоторых случаях субъект, нуждающийся в лечении HFpEF, может иметь искусственный клапан (например, аортальный клапан) из-за клапанного порока сердца (например, аортального стеноза). Способ лечения HFpEF

(например, диабетической HFpEF) у субъекта, нуждающегося в этом, может включать введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. В некоторых случаях сердечная недостаточность представлять собой HFmrEF. Способ может включать введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона субъекту, нуждающемуся в лечении HFmrEF. Субъект, нуждающийся в лечении HFmrEF, может иметь сердечную недостаточность II, III или IV класса по NYHA.

В некоторых аспектах предложены способы лечения гипертрофии левого желудочка у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I) или его соли или полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении гипертрофии левого желудочка, имеет аномальную толщину стенки левого желудочка. Толщина стенки левого желудочка у субъекта может быть больше нормы, но меньше диагностического критерия гипертрофической кардиомиопатии. Например, у субъекта, нуждающегося в лечении гипертрофии левого желудочка, толщина стенки левого желудочка может быть больше, чем около 10 мм (например, больше, чем около 11 мм) и меньше, чем около 15 мм (например, меньше или равна около 14 мм, меньше или равна около 13 мм). В некоторых аспектах у субъекта, нуждающегося в лечении гипертрофии левого желудочка, наблюдается гипертрофия левого желудочка при отсутствии гипертрофической кардиомиопатии. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в лечении гипертрофии левого желудочка, может страдать гипертонией (например, хронической и/или системной). В некоторых аспектах гипертрофия левого желудочка может быть вызвана, например, хронической митральной регургитацией, хронической аортальной регургитацией, хроническим аортальным стенозом и/или хронической системной гипертонией.

Дополнительные факторы, определяющие диагностику диастолической дисфункции с помощью эхокардиографии, описаны в J Am Soc Echocardiogr. 29(4):277-314 (2016), содержание которого включено в настоящий документ во всех отношениях.

Субъекты, нуждающиеся в лечении диастолической дисфункции, включают субъектов из популяции пациентов, страдающих необструктивной гипертрофической кардиомиопатией (nHCM), или субъектов, страдающих сердечной недостаточностью с сохраненной

фракцией выброса (HFpEF). Субъекты, нуждающиеся в лечении диастолической дисфункции, включают субъектов, у которых наблюдается жесткость левого желудочка, измеренная с помощью эхокардиографии, или жесткость левого желудочка, измеренная с помощью магнитного резонанса сердца.

В некоторых аспектах нуждающийся в этом субъект относится к популяции пациентов с HFpEF.

В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения Формулы (I) могут быть введены в виде монотерапии или комбинированной терапии. В комбинированной терапии соединение Формулы (I) применяется в комбинации с дополнительной схемой лечения, например, стандартным лечением (SOC) для сердечного состояния субъекта или другой терапией, полезной для лечения соответствующего заболевания или нарушения. Дополнительный терапевтический агент может быть введен способом и в количестве, обычно применяемом для указанного агента, или в уменьшенном количестве, и может быть введен одновременно, последовательно или параллельно с соединением Формулы (I).

В некоторых аспектах соединение Формулы (I) вводят на фоне SOC при состоянии диастолической дисфункции, такой как диастолическая сердечная недостаточность. В дополнительных аспектах субъекту вводят в дополнение к соединению Формулы (I) другой терапевтический агент, такой как бета-блокатор, ингибитор RAAS (например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина, такой как блокатор рецепторов ангиотензина II), ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), лекарственное средство, снижающее уровень холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобендан, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы PDE-3, такой как милринон, или кальций-сенсibiliзирующий агент, такой как левосимендан), калий или магний, ингибитор

пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), вазодилататор (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), диуретик (например, фуросемид), лекарственное средство от аритмии, антикоагулянт (например, варфарин), антитромботический агент, антитромбоцитарный агент или любая их комбинация.

Подходящие ARB могут включать, например, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, 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, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, 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, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, саралазина ацетат, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тазосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартан, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золасартан. В конкретных аспектах дополнительный терапевтический агент может представлять собой ARNI, такой как сакубитрил/валсартан (Entresto®), или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), такой как эмпаглифлозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Forxiga®) или сотаглифлозин. В некоторых аспектах субъекту вводят дополнительное лекарственное средство для улучшения сердечно-сосудистого состояния субъекта. Дополнительное лекарственное средство может представлять собой, например, бета-блокатор, диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонист минералокортикоидных рецепторов, ARNI, ингибитор RAAS или лекарственное средство от аритмии. В конкретных аспектах дополнительное лекарственное средство представляет собой ANRI, такое как сакубитрил/валсартан, или ингибитор SGLT2. В еще одном аспекте субъекта, которого лечат от сердечной недостаточности с помощью соединения Формулы (I), также лечат с помощью ARNI, бета-блокатора и MRA.

В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни

сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона. В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона.

Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона может быть введен в качестве монотерапии или комбинированной терапии. В комбинированной терапии полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона применяется в комбинации с дополнительным курсом терапии, например, стандартным лечением (SOC) для сердечного состояния субъекта или другой терапией, полезной для лечения соответствующего заболевания или нарушения. Дополнительный терапевтический агент может быть введен способом и в количестве, обычно применяемом для указанного агента, или в уменьшенном количестве, и может быть введен одновременно, последовательно или параллельно с полиморфом Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона. В некоторых аспектах полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона вводится на фоне SOC при состоянии диастолической дисфункции, такой как диастолическая сердечная недостаточность. В дополнительных аспектах объект представлен, помимо полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, другим терапевтическим агентом, таким как бета-блокатор, ингибитор RAAS (например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), антагонист рецептора ангиотензина, такой как блокатор рецепторов ангиотензина II), ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон),

лекарственное средство, снижающее уровень холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобendan, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы PDE-3, такой как милринон, или кальций-сенсibiliзирующий агент, такой как левосимендан), калий или магний, ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), вазодилататор (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), диуретик (например, фуросемид), лекарственное средство от аритмии, антикоагулянт (например, варфарин), антитромботический агент, антитромбоцитарный агент или любая их комбинация. Подходящие ARB представлены в настоящем документе (см. выше). В конкретных аспектах дополнительный терапевтический агент может представлять собой ARNI, такой как сакубитрил/валсартан (Entresto®), или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), такой как эмпаглифлозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Forxiga®) или сотаглифлозин. В некоторых аспектах наряду с введением полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, субъекту вводят дополнительное лекарственное средство для улучшения сердечно-сосудистых состояний у субъекта. Дополнительное лекарственное средство может представлять собой, например, бета-блокатор, диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонист минералокортикоидных рецепторов, ARNI, ингибитор RAAS или лекарственное средство от аритмии. В конкретных аспектах дополнительное лекарственное средство представляет собой ANRI, такое как сакубитрил/валсартан, или ингибитор SGLT2. В еще одном аспекте субъекта, которого лечат от сердечной недостаточности с помощью полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, также лечат с помощью ARNI, бета-блокатора и MRA.

В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию,

включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертонии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертонии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона. В раскрытии также предложен способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертонии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона.

В раскрытии также предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (НМС) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с НСМ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (I) или

его фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с (1) видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); (2) видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или (3) видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (НМС) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с НСМ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с (1) видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); (2) видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или (3) видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (НМС) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с НСМ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, в сочетании с (1) видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); (2) видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или (3) видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложен способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (НМС) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с НСМ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, в сочетании с (1) видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); (2) видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или (3) видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства. В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства.

В раскрытии также предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона для применения в качестве лекарственного средства. В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, для применения в качестве лекарственного средства.

В раскрытии также предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM). В раскрытии также предложена его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM). В раскрытии также предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM). В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM).

В раскрытии также предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии. В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии. В

раскрытии также предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии. В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии.

В раскрытии также предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию. В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию. В раскрытии также предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона для применения в лечении заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической

митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию. В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, для применения в лечении заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию.

В раскрытии также предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM), где соединение предназначено для применения в комбинации с (1) видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); (2) видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или (3) видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилаторы любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего

патофизиологический признак, связанный с HCM), где соединение предназначено для применения в комбинации с (1) видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); (2) видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или (3) видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложен полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM), где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, для применения в лечении гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего

патофизиологический признак, связанный с HCM), где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милрион); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства. В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства. В раскрытии также предложено применение полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона для изготовления лекарственного средства. В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, для изготовления лекарственного средства.

В раскрытии также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM). В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM). В раскрытии также предложено применение полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-

2,4(1H,3H)-диона для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM). В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM).

В раскрытии также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии. В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии. В раскрытии также предложено применение полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии. В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии.

В раскрытии также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофии левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию. В раскрытии также предложено применение его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофии левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию. В раскрытии также предложено применение полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофии левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию. В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофии левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию.

В раскрытии также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM) в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM) в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

В раскрытии также предложено применение полиморфа Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM) в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В раскрытии также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM) в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут изменять естественное развитие НСМ и других заболеваний, а не просто облегчать симптомы. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона может изменить естественное развитие НСМ и других заболеваний, а не просто облегчить симптомы. Механизмы, обеспечивающие клиническую пользу пациентам с НСМ, могут распространяться на пациентов с другими формами сердечных заболеваний, имеющих сходную патофизиологию, с очевидным генетическим воздействием или без такового. Например, эффективное лечение НСМ за счет улучшения релаксации желудочков во время диастолы также может быть эффективным в более широкой популяции, характеризующейся диастолической дисфункцией. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут непосредственно воздействовать на первопричины состояний или действовать на другие нисходящие пути. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона может применяться для непосредственного воздействия на первопричины состояний или действия на другие нисходящие пути. Соответственно, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут также принести пользу пациентам, страдающим сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезнью сердца, стенокардией или рестриктивной кардиомиопатией. Соответственно, полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона может также принести пользу пациентам, страдающим сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезнью сердца, стенокардией или рестриктивной кардиомиопатией. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут также способствовать благоприятному ремоделированию желудочков при гипертрофии левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением; например, хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза или хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на корректирование или устранение основной причины перегрузки объемом или давлением (пластика/замена клапана, эффективная антигипертензивная терапия). Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона может также способствовать благоприятному ремоделированию желудочков при гипертрофии левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением; например, хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза или

хронической системной гипертонии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или устранение основной причины перегрузки объемом или давлением (пластика/замена клапана, эффективная антигипертензивная терапия). Снижая давление заполнения левого желудочка, соединения могут снизить риск отека легких и дыхательной недостаточности. Уменьшение или устранение функциональной митральной регургитации и/или снижение давления в левом предсердии может снизить риск пароксизмальной или постоянной формы фибрилляции предсердий, и вместе с этим снизить сопутствующий риск артериальных тромбоэмболических осложнений, включая, но не ограничиваясь им, артериальный эмболический инсульт мозга. Уменьшение или устранение динамической и/или статической обструкции оттока левого желудочка может снизить вероятность необходимости либо хирургической, либо чрескожной терапии по уменьшению перегородки с сопутствующим риском краткосрочных и долгосрочных осложнений. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут снижать тяжесть хронического ишемического состояния, связанного с HCM, и тем самым снижать риск внезапной сердечной смерти (SCD) или ее эквивалента у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (частыми и/или повторными разрядами ICD) и/или потребность в потенциально токсичных противоаритмических препаратах. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона может уменьшить тяжесть хронического ишемического состояния, связанного с HCM, и тем самым снизить риск внезапной сердечной смерти (SCD) или ее эквивалента у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (частыми и/или повторными разрядами ICD) и/или потребность в потенциально токсичных противоаритмических препаратах. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут иметь ценность для снижения или устранения необходимости в сопутствующих лекарственных средствах с их сопутствующей потенциальной токсичностью, лекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона может иметь ценность для снижения или устранения необходимости в сопутствующих лекарствах с их сопутствующей потенциальной токсичностью, лекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут уменьшать интерстициальный фиброз миокарда и/или замедлять прогрессирование, остановку или обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона может уменьшать интерстициальный фиброз миокарда и/или замедлять прогрессирование, остановку или обратное развитие гипертрофии левого желудочка.

В зависимости от заболевания, которое подлежит лечению, и состояния субъекта, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, предложенные в настоящем документе, могут быть введены перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, ICV, путем интракостеральной инъекции или инфузии, путем подкожной инъекции или с помощью имплантата), путем имплантации (например, когда соединение соединено со стентом), с помощью ингаляционного спрея, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным путями введения и могут быть составлены, по отдельности или вместе, в виде подходящих единичных дозированных лекарственных форм, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и среды-носители, подходящие для каждого пути введения.

В зависимости от заболевания, которое подлежит лечению, и состояния субъекта, полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, предложенный в настоящем документе, может быть введен перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, ICV, путем интракостеральной инъекции или инфузии, путем подкожной инъекции или с помощью имплантата), путем имплантации (например, когда соединение соединено со стентом), с помощью ингаляционного спрея, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным путями введения и могут быть составлены, по отдельности или вместе, в виде подходящих единичных дозированных лекарственных форм, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и среды-носители, подходящие для каждого пути введения.

Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции, содержащие соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть введены по схеме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно, один или два раза в день. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона или фармацевтические композиции, содержащие полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, могут быть введены по схеме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно, один или два раза в день.

Однако следует принять во внимание, что конкретная величина дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или применяемой фармацевтически приемлемой соли, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, возраст, массу тела, наследственные характеристики, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, а также способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния пациента, проходящего лечение.

Соединения Формулы (I), фармацевтически приемлемые соли соединений Формулы (I) и/или фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут применяться в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются для лечения, предотвращения, подавления или облегчения симптомов заболеваний или состояний, для которых соединения и композиции, предложенные здесь, являются полезными. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и/или фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут применяться в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются для лечения, предотвращения, подавления или облегчения симптомов заболеваний или состояний, для которых соединения и композиции, предложенные здесь, являются полезными. Такие другие лекарственные средства могут быть введены способом и в их обычно применимом количестве одновременно или последовательно с соединением или композицией, предложенным в данном документе. Когда соединение или композиция, предложенное здесь, применяется одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению или композиции, предложенным здесь, является предпочтительной. Соответственно, фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, включают композиции, которые также содержат один или более других активных ингредиентов или терапевтических агентов в дополнение к соединению или композиции, предложенным в настоящем документе. Подходящие дополнительные активные агенты включают, например: препараты, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); препараты, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости

(например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и препараты, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Массовое отношение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, предложенного в настоящем документе, ко второму активному ингредиенту может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого.

Когда соединение по изобретению вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом, другой терапевтический агент может быть введен одновременно, отдельно или последовательно с соединением Формулы (I). Точный режим дозирования зависит от свойств терапевтического агента(ов). Когда соединение по изобретению вводится в комбинации с другим терапевтическим агентом, другой терапевтический агент может быть введен одновременно, отдельно или последовательно с полиморфом Формы 1 (6*S*,7*S*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Точный режим дозирования зависит от свойств терапевтического агента(ов).

ПРИМЕРЫ

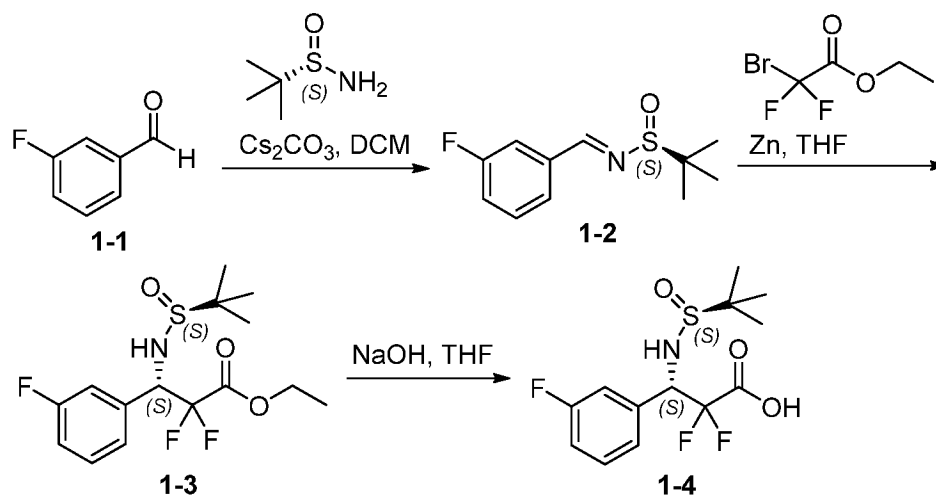
Аббревиатуры: ACN: ацетонитрил; aq: водный; Ar: аргон; CH₂Cl₂: дихлорметан; CH₃CN: ацетонитрил; CH₃OH: метанол; Cs₂CO₃: карбонат цезия; DCM: дихлорметан; DIEA: диизопропилэтиламин; DMF: диметилформамид; DMSO: диметилсульфоксид; equiv.: эквивалент(ы); Et₂O: диэтиловый эфир; EtOAc: этилацетат; EtOH: этанол; h или hr: час(ы); HATU: 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат, *N*-[(диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]пиридин-1-илметилден]-*N*-метилметанаминий гексафторфосфат *N*-оксид; HCl: хлористый водород; H₂O: вода; IPA: изопропиловый спирт; iPr₂O: диизопропиловый эфир; K₂CO₃: карбонат калия; LiHMDS: гексаметилдисилазан лития; MeOH: метанол; MgSO₄: сульфат магния; min: минуты; mL: миллилитры; MW или μ W: микроволны (реакция проводилась в микроволновом реакторе); NaBH₄: борогидрид натрия; NaBH₃CN: цианоборогидрид натрия; NaCl: хлорид натрия; NaNH₂: гидрид натрия; NaHCO₃: бикарбонат натрия; NaOH: гидроксид натрия; NaOMe: метоксид натрия; Na₂SO₄: сульфат натрия; *n*-BuOH: *n*-бутанол; NH₄Cl: хлорид аммония; pH: -log [H⁺]; RT: комнатная температура; SOCl₂: тионилхлорид; TFA:

трифторуксусная кислота; THF: тетрагидрофуран; THP, тетрагидропиран или тетрагидропиранил; и Zn: цинк порошкообразный. Все эксперименты проводились в вытяжных шкафах с соблюдением определенных мер безопасности и применением необходимых средств индивидуальной защиты.

Пример 1: Синтез

Промежуточное соединение 1: получение (*S*)-3-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (1-4)

Схема I-1



Стадия 1. Синтез (*S,E*)-*N*-(3-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1-2). В 1000 мл круглодонную колбу добавляли 3-фторбензальдегид (50 г, 0.40 моль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (50 г, 0.41 моль), Cs₂CO₃ (157 г, 0.48 моль) и дихлорметан (500 мл) в атмосфере Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли метил *трет*-бутилэфиром (МТБЕ) (1000 мл). Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного **1-2** (87 г, 95%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 228 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.48 (td, *J* = 8.0, 5.5 Гц, 1H), 7.17 – 7.7.26 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 2.6 Гц, 9H).

Стадия 2. Синтез этил (*S*)-3-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)пропаноата (1-3). К суспензии Zn (38 г, 0.58 ммоль) в тетрагидрофуране (600 мл) добавляли раствор **1-2** (53.5 г, 0.24 моль) и этил 2-бром-2,2-дифторацетата (120 г, 0.59 моль) в тетрагидрофуране (250 мл) при 70°C с перемешиванием в течение 40 мин в атмосфере Ar. После перемешивания при 70°C в течение еще 30 мин реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (1000 мл). Затем

полученную в результате смесь промывали насыщенной водной лимонной кислотой (500 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением **1-3** (50 г, 60%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ES, m/z): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. (S)-3-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифтор-3-(3-

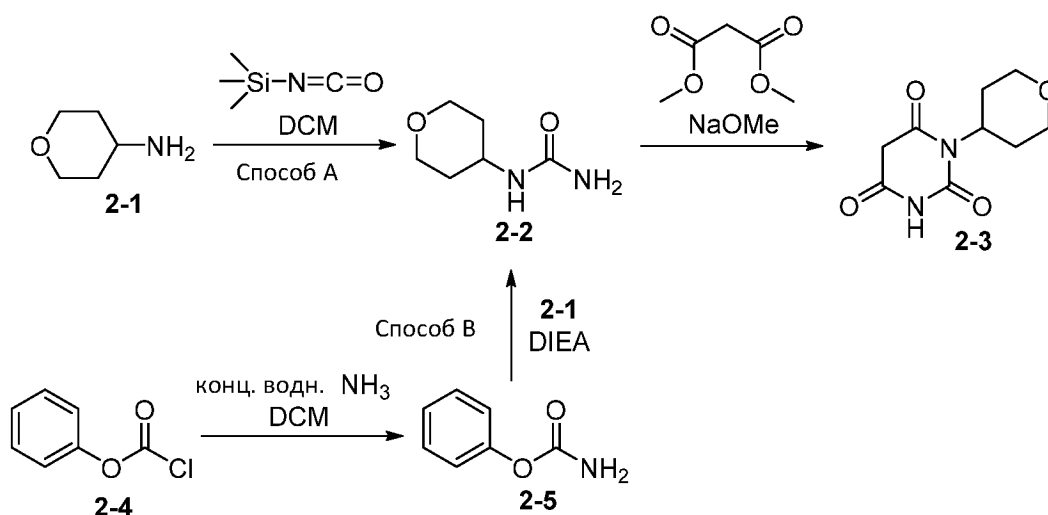
фторфенил)пропановая кислота (1-4). К раствору **1-3** (80 г, 0.23 моль) в

тетрагидрофуране (1000 мл) добавляли 1 н. водный NaOH (350 мл) при комнатной температуре в атмосфере Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин значение pH реакционной смеси довели до 5 с помощью 1 н. водной лимонной кислоты. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (1000 мл x 3).

Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной флэш-хроматографии ВЭЖХ (колонка: C18 с силикагелем; подвижная фаза: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 10/90$ (об./об.), повышая до $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 95/5$ (об./об.) за 60 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением **1-4** (30 г, 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, m/z): 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO): δ 14.97 (s, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 4.98 (m, 1H), 1.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение 2: получение 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2,4,6-триона (2-3)

Схема I-2



Стадия А-1. Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)мочевины (2-2) (Способ А). К

раствору **2-1** (24 г, 0.24 моль) в DCM (3000 мл) добавляли изоцианаттриметилсилан (30 г, 0.26 моль) при 0°C в атмосфере Ar. После перемешивания при комнатной температуре на протяжении ночи, реакцию останавливали добавлением MeOH (20 мл). Растворитель

удаляли, и остаток растирали с простым эфиром (50 мл). Затем суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали простым эфиром (500 мл x 3) и высушивали под вакуумом с получением **2-2** (34 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, d^6 -DMSO): δ 5.96 (d, $J = 7.8$ Гц, 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).

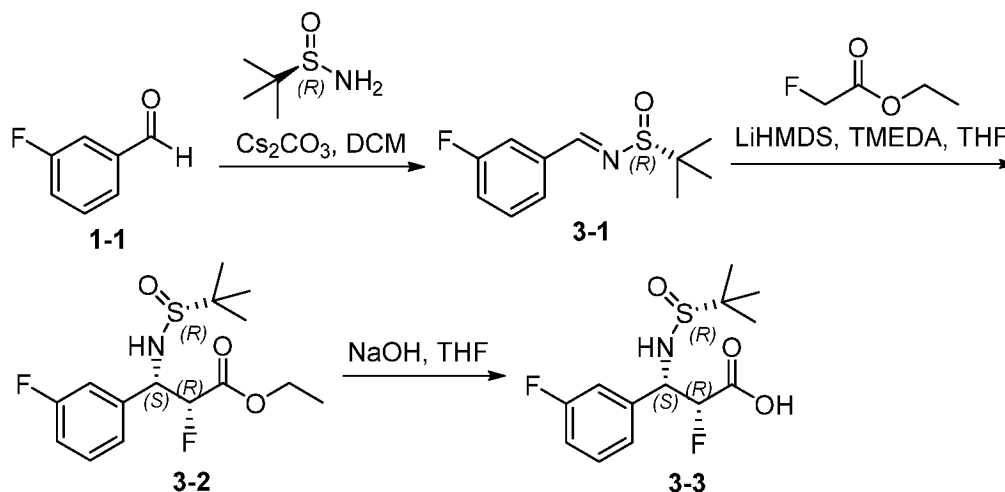
Стадия 2. Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2,4,6-триона (2-3). К раствору NaOMe (20 г, 0.38 моль) в MeOH (3000 мл) добавляли **2-2** (34 г, 0.24 моль) с последующим добавлением 1,3-диметилпропандиоата (470 г, 0.36 моль) при комнатной температуре в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C на протяжении ночи, реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли водой (50 мл). Затем значение pH полученной в результате смеси доводили до 2 путем добавления концентрированной водной HCl при 0°C. Суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом при 45°C в течение 24 ч с получением **2-3** (30 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, d^6 -DMSO): δ 11.25 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.59 – 1.40 (m, 2H).

Стадия В-1. Синтез фенилкарбамата (2-5). К смеси насыщенного водного раствора аммиака (50 мл) и DCM (50 мл) добавляли раствор **2-4** (30 г) в DCM (45 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом при 45°C в течение 12 ч с получением **2-5** (18.3 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, m/z): 138 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO): δ 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.89 (br, 2H).

Стадия В-2. Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)мочевины (2-2) (Способ В). Смесь **2-5** (18.3 г, 0.13 моль), DIEA (17.3 г, 0.13 моль) и **2-1** (13.5 г, 0.13 моль) в THF (130 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали простым эфиром (100 мл) и высушивали под вакуумом при 45°C в течение 12 ч с получением **2-2** (18.3 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO): δ 5.96 (d, $J = 7.8$ Гц, 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).

Промежуточное соединение 3: получение (2R,3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (3-3)

Схема I-3

**Стадия 1. Синтез *(R,E)*-*N*-(3-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4-1).**

Смесь **1-1** (5.0 г, 40.3 ммоль), *(R)*-2-метилпропан-2-сульфинамида (5.1 г, 42.2 ммоль) и Cs₂CO₃ (15.7 г, 48.25 моль) в DCM (60 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь разбавляли простым эфиром (200 мл) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **3-1** (10 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 228 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, *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).

Стадия 2. Синтез этил (2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(3-фторфенил)пропаноата (3-2).

К раствору неочищенного **3-1** (3.0 г, 13.2 ммоль), TMEDA (3.6 мл) и этил 2-фторацетата (2.1 г, 19.8 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1 М в THF, 19.8 мл) при -78°C на протяжении 30 мин в атмосфере Ar. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч реакцию останавливали добавлением 2 н. водной HCl (45 мл) при -78°C. Реакционную смесь концентрировали для удаления избытка THF и затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **3-2** (4.6 г) в виде не совсем белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 334 [M+H]⁺.

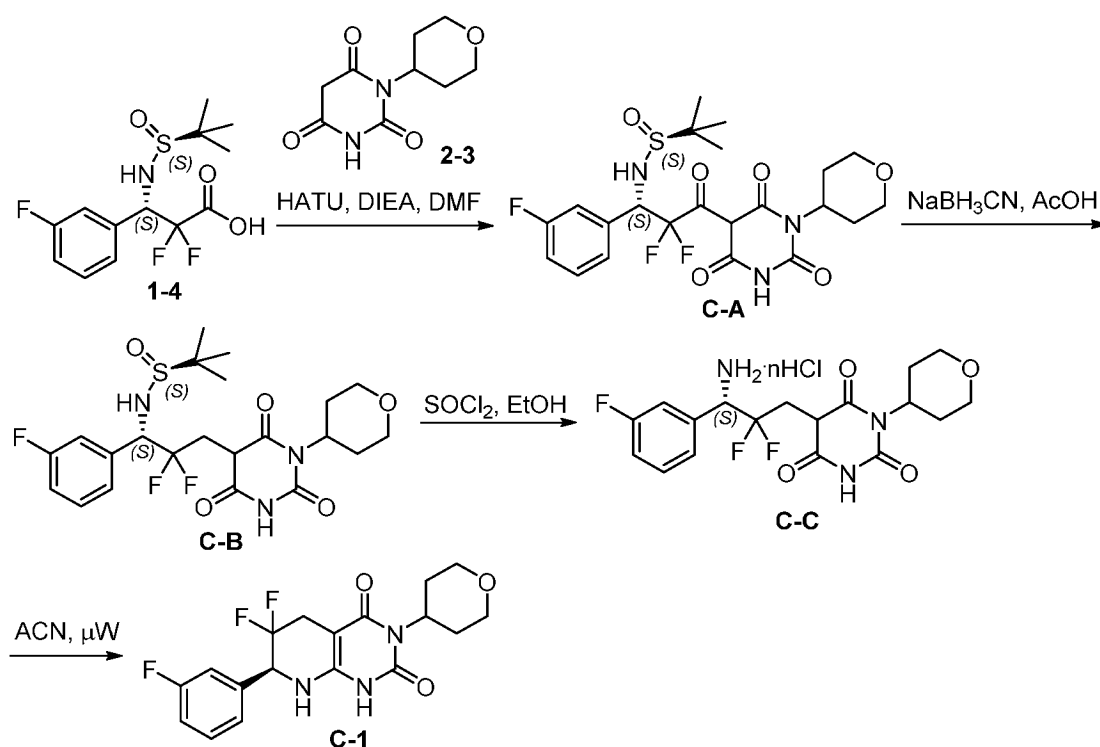
Стадия 3. Синтез (2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (3-3).

К раствору неочищенного **3-2** (6 г, 18 ммоль) в THF (60 мл) добавляли 1 н. водный NaOH (36 мл, 36 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре на протяжении ночи реакционную

смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Водный слой доводили до pH 5 с помощью насыщенной водной лимонной кислоты, и полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0.05% TFA (об./об.)) и ACN (3.0% (об./об.) до 17.0% (об./об.) за 8 мин); детектор: УФ 220 нм) с получением **3-3** (1.5 г, 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, *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 Гц, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 1.14 (s, 9H).

Сравнительный пример 1: получение (S)-6,6-дифтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (C-1)

Схема C-1



Стадия 1. Синтез (S)-N-((1S)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)-3-оксо-3-(2,4,6-триоксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)гексагидропиримидин-5-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-A). К раствору **1-4** (2.69 г, 8.32 ммоль), HATU (4.75 г, 12.49 ммоль) и **2-3** (2.65 г, 12.49 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIEA (2.15 г, 16.63 ммоль) по каплям при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре на протяжении ночи реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и ледяной водой (100

мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **C-A** (1.23 г, 29%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 518 [M+H]⁺.

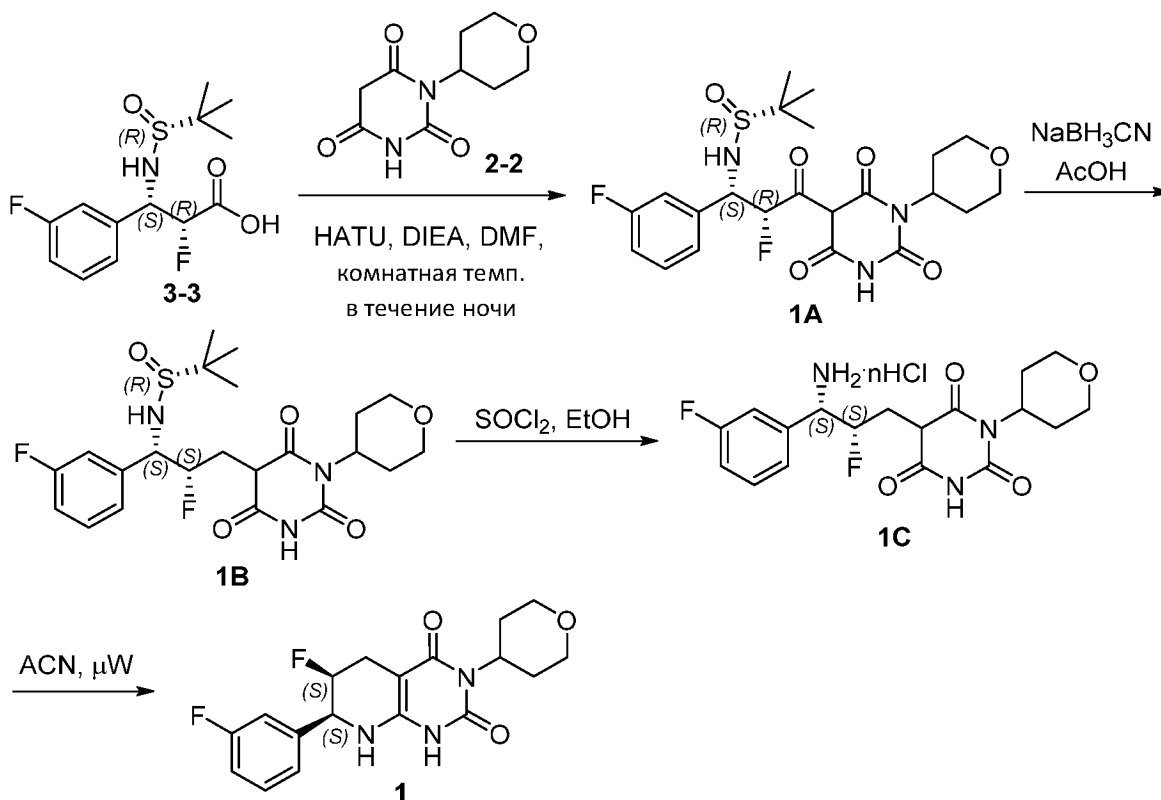
Стадия 2. Синтез (S)-N-((1S)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)-3-(2,4,6-триоксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)гексагидропиримидин-5-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-B). Смесь **C-A** (1 г, 1.93 ммоль) и цианоборогидрида натрия (606.8 мг, 9.66 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцию смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **C-B** (1.28 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 504 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 5-((S)-3-амино-2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)пропил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (C-C). К раствору неочищенного **C-B** (1.28 г) в этаноле (18 мл) добавляли тионилхлорид (2.7 мл) при 0°C в течение 3 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакцию смесь концентрировали и высушивали под вакуумом с получением неочищенного **C-C** (800 мг) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 400 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (S)-6,6-дифтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (C-1). Смесь неочищенного **C-C** (800 мг) в CH₃CN (10 мл) в герметично закрытой виале перемешивали при 120°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Затем смесь разбавляли водой (50 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge C18 OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза: вода (0.05% (об./об.) NH₃·H₂O)/CH₃CN = 11.0% (об./об.) до 30.0% (об./об.) за 8 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением **C-1** (197 мг, 27% за три стадии из **C-A**) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 382 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, *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).

Пример 1-1: получение (6*S*,7*S*)-6-фтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1)

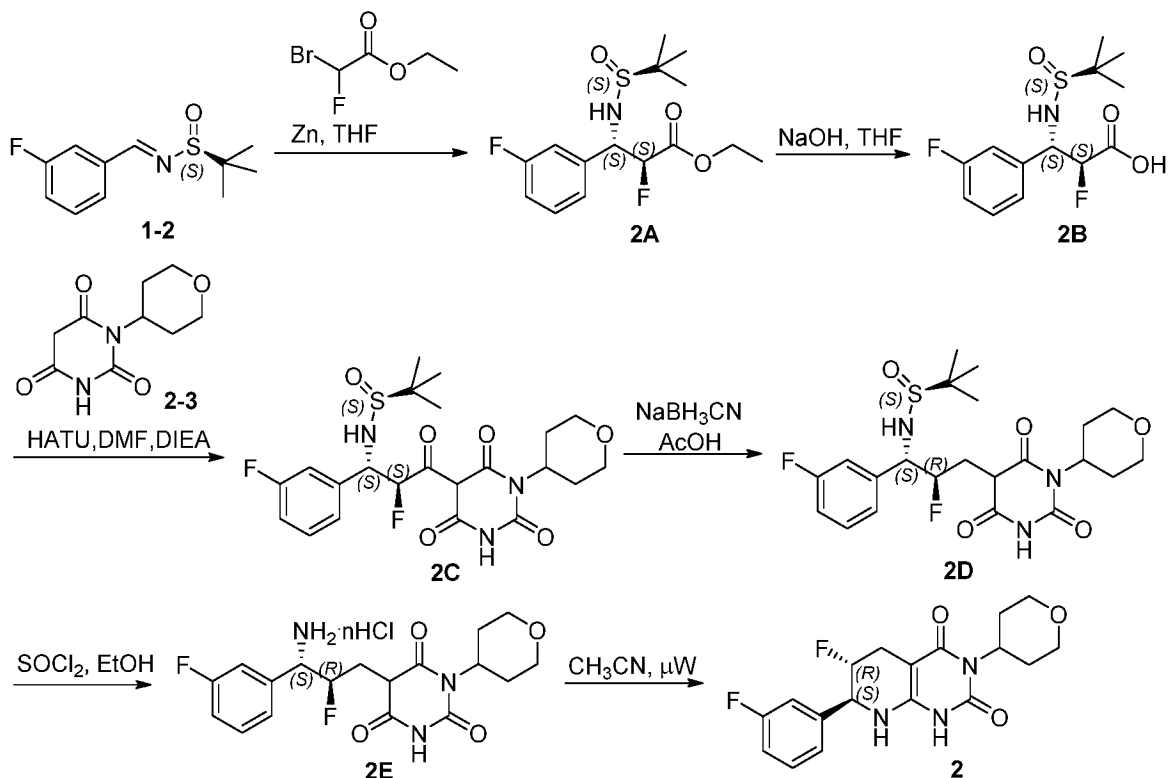
Схема 1



Стадии с 1 по 4. Синтез (6*S*,7*S*)-6-фтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1). Следуя способу, аналогичному описанному для получения (*S*)-6,6-дифтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (С-4) и заменяя (*S*)-3-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)пропановую кислоту (1-4) на (2*R*,3*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(3-фторфенил)пропановую кислоту (3-3), получали 1 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, *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 Гц, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 4H), 1.46 – 1.31 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, *d*⁶-DMSO): δ -113.18, -192.36.

Пример 1-2: получение (6*R*,7*S*)-6-фтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (2)

Схема 2

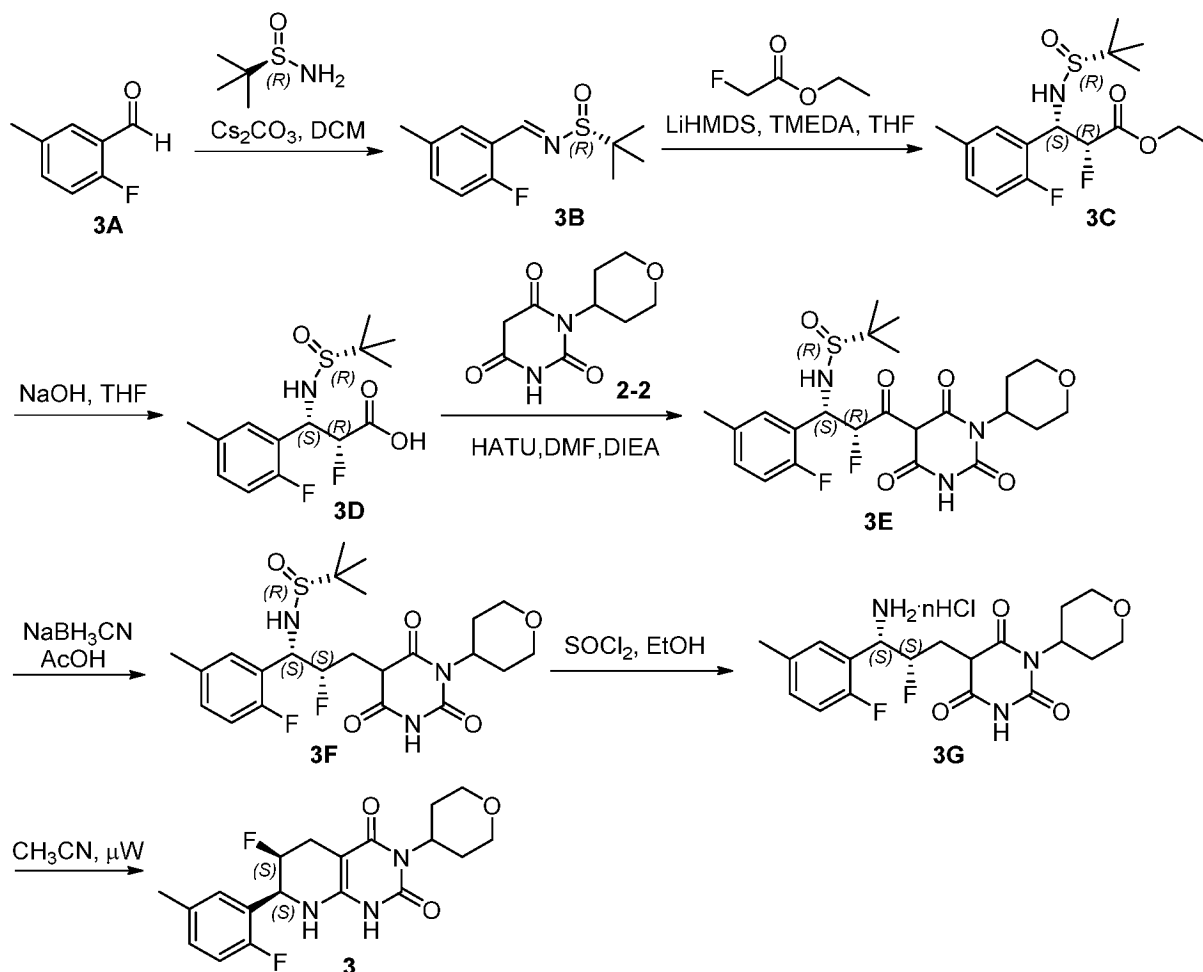


Стадии с 1 по 2. Синтез (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (2*B*). Следуя способу, аналогичному описанному для получения (*S*)-3-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (**1-4**) и заменяя этил 2-бром-2,2-дифторацетат на этил 2-бром-2-фторацетат, получали **2*B*** в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺.

Стадии с 3 по 6. Синтез (6*R*,7*S*)-6-фтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (2). Следуя способу, аналогичному описанному для получения (*S*)-6,6-дифтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**C-4**) и заменяя (*S*)-3-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)пропановую кислоту (**1-4**) на (2*S*,3*S*)-3-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(3-фторфенил)пропановую кислоту (**2*B***), получали **2** в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, *d*⁶-DMSO): δ 10.66 (s, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 5.29 – 5.01 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.2 Гц, 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 ЯМР (376 МГц, *d*⁶-DMSO): δ -112.59, -175.93.

Пример 1-3: получение (6*S*,7*S*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (3)

Схема 3



Стадия 1. Синтез (R,E)-N-(2-фтор-5-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-

сульфинамида (3B). Смесь 2-фтор-5-метилбензальдегида (3A) (5 г, 36.2 ммоль), Cs₂CO₃ (17.6 г, 54.0 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4.6 г, 38.0 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи в атмосфере Ar.

Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли простым эфиром (150 мл). Затем полученную в результате суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток высушивали под вакуумом с получением 3B (8.7 г, 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 242 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, *d*⁶-DMSO): δ 8.87 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.0 Гц, 3H), 1.27 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез этил (2R,3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(2-

фтор-5-метилфенил)пропаноата (3C). К раствору 3B (4 г, 16.6 ммоль), этил 2-фторацетата (2.6 г, 24.6 ммоль) и TMEDA (4.8 мл) в безводном THF (40 мл) добавляли LiHMDS (1 М в THF, 24.6 мл, 24.6 ммоль) по каплям при -78°C на протяжении 30 мин в

атмосфере Ar. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч реакцию останавливали добавлением 1 н. водной HCl (50 мл), поддерживая внутреннюю температуру смеси при $t < -20^{\circ}\text{C}$. Затем смесь концентрировали для удаления избытка органического растворителя и затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 .

Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **3C** (6.0 г) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез (2R,3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-фтор-3-(2-фтор-5-метилфенил)пропановой кислоты (3D). К раствору **3C** (6.0 г, 17.3 ммоль) в THF (40 мл) добавляли 1 н. водный раствор NaOH (34.6 мл, 34.6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч в реакционную смесь добавляли ледяную воду (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Водный слой доводили до pH 5 с помощью насыщенной водной лимонной кислоты с последующей экстракцией EtOAc (100 мл x 3). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0.05% TFA) и ACN (28.0% ACN до 36.0% за 10 мин); детектор: УФ 220 нм) с получением **3D** (2 г, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, m/z): 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO): δ 13.57 (br, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.5, 2.2$ Гц, 1H), 7.23 – 6.94 (m, 2H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 5.37 – 4.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

Стадия 4. Синтез (R)-N-((1S,2R)-2-фтор-1-(2-фтор-5-метилфенил)-3-оксо-3-(2,4,6-триоксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)гексагидропиримидин-5-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3E). К раствору **3D** (700 мг, 2.19 ммоль), **2-2** (698 мг, 3.29 ммоль) и NATU (1.25 г, 3.29 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIEA (849 мг, 6.57 ммоль) при 0°C в атмосфере Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл), и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл x 2) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **3E** (1.3 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, 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, $J = 10.7$ Гц, 1H), 5.22 (m, 1H),

4.79 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.35 (t, $J = 11.7$ Гц, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 12.2$ Гц, 2H), 1.04 (s, 9H).

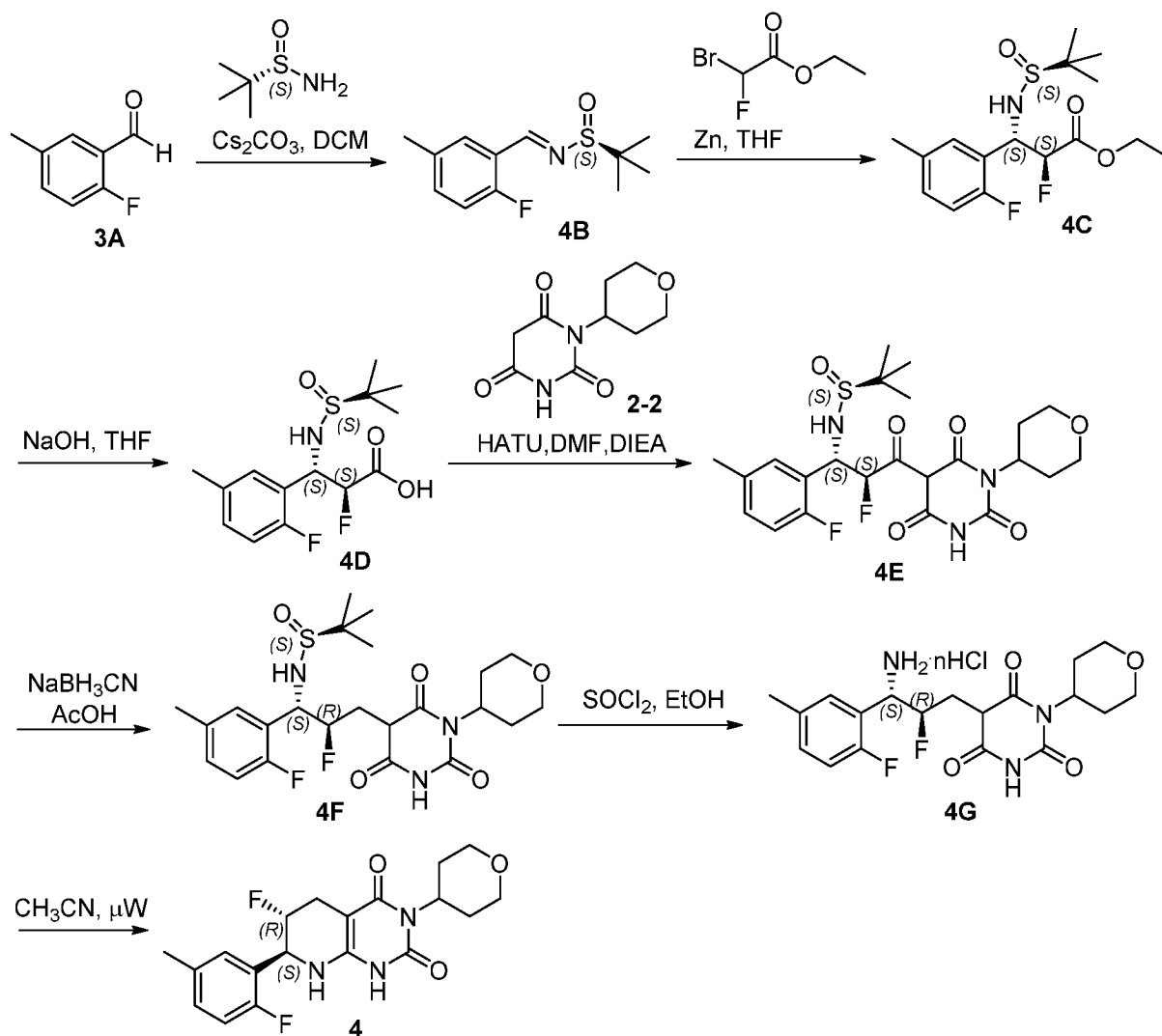
Стадия 5. Синтез (R)-N-((1S,2S)-2-фтор-1-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(2,4,6-триоксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)гексагидропиримидин-5-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3F). К раствору неочищенного **3E** (1.3 г, 2.53 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли NaBH_3CN (398 мг, 6.33 ммоль) при 0°C в атмосфере Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к реакционной смеси добавляли ледяную воду (20 мл), и полученный в результате раствор экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **3F** (1.3 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO): δ 11.31 (d, $J = 28.1$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Гц, 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, $J = 2.1$ Гц, 10H).

Стадия 6. Синтез 5-((2S,3S)-3-амино-2-фтор-3-(2-фтор-5-метилфенил)пропил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-триона (3G). К раствору неочищенного **3F** (1.3 г, 2.60 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли тионилхлорид (334 мг) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток высушивали под вакуумом с получением неочищенного **3G** (1.0 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES, m/z): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. Синтез (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (3). Смесь неочищенного **3G** (1.0 г, 2.53 ммоль) в CH_3CN (15 мл) помещали в микроволновый реактор с перемешиванием при 120°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: C18 с силикагелем; подвижная фаза: $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 20:80$ (об./об.), повышая до $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 80:20$ (об./об.) за 40 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением соединения **3** (302 мг, 32%) в виде белого твердого вещества, которое определяли как полиморф Формы 1 (см. Пример 2). ЖХ-МС (ES, m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, 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, $J = 10.8, 3.9$ Гц, 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 ЯМР (376 МГц, d^6 -DMSO): δ -123.51 (t, $J = 86.5$ Гц), -191.57 (d, $J = 129.34$ Гц).

Пример 1-4: получение (6*R*,7*S*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (4)

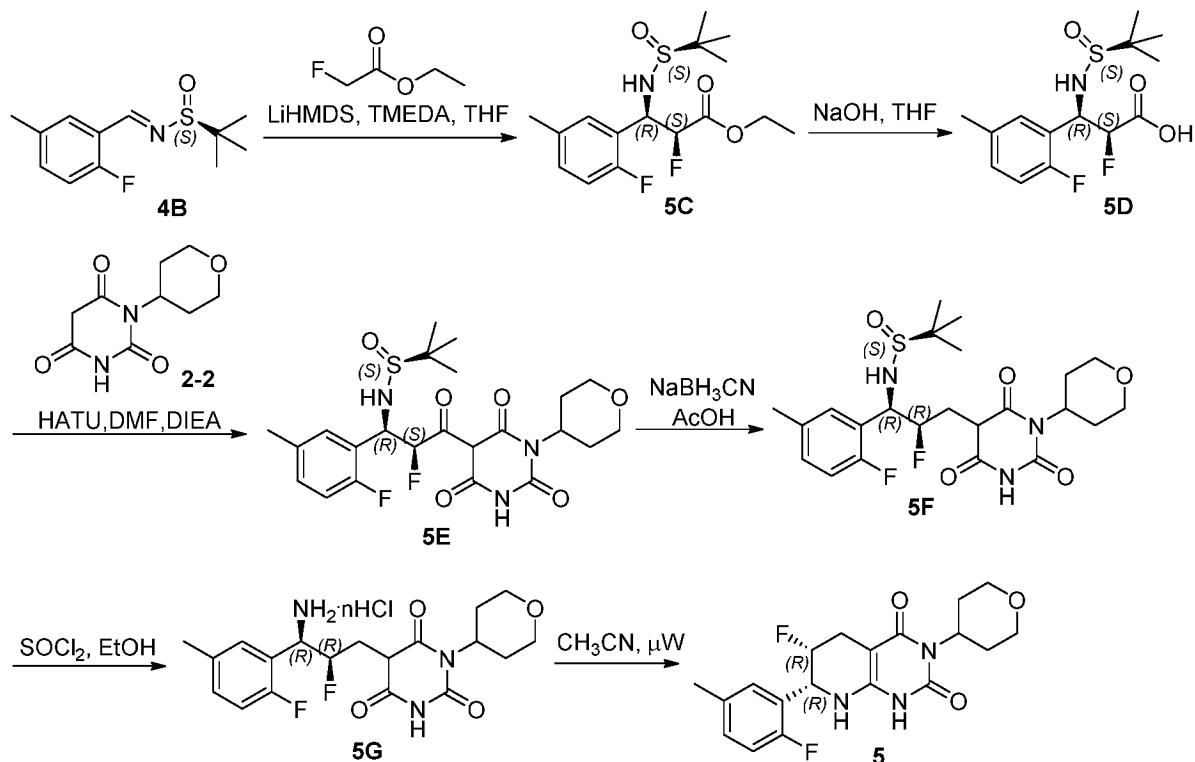
Схема 4



Стадии с 1 по 7. Синтез (6*R*,7*S*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (4). Следуя способу, аналогичному описанному для получения (6*R*,7*S*)-6-фтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (2) и заменяя 3-фторбензальдегид (1-1) на 2-фтор-5-метилбензальдегид (3А), получали 4 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, m/z): 378 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.62 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 5.08 – 4.84 (m, 3H), 3.91 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Гц, 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 ЯМР (376 МГц, d^6 -DMSO): δ -124.08, -175.61.

Пример 1-5: получение (6*R*,7*R*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (5)

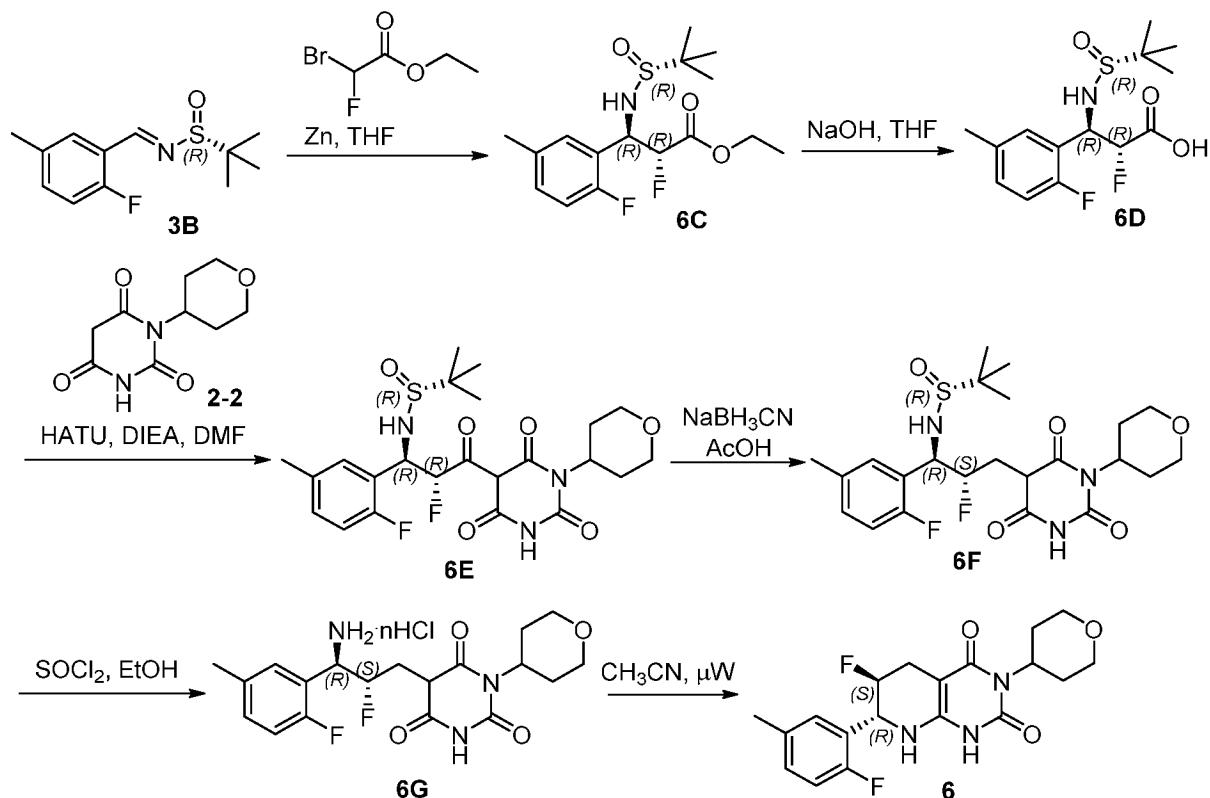
Схема 5



Стадии с 1 по 6. Синтез (6*R*,7*R*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (5). Следуя способу, аналогичному описанному для получения (6*S*,7*S*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (3) и заменяя (*R*,*E*)-*N*-(2-фтор-5-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3*B*) на (*S*,*E*)-*N*-(2-фтор-5-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4*B*), получали 5 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 378 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, *d*⁶-DMSO): δ 10.72 (s, 1H), 7.85 – 7.11 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.14 – 3.93 (m, 3H), 3.92 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Гц, 2H), 3.52 – 3.29 (m, 3H), 2.82 – 2.66 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 – 1.36 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, *d*⁶-DMSO): δ -123.49, -191.34.

Пример 1-6: получение (6*S*,7*R*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (6)

Схема 6

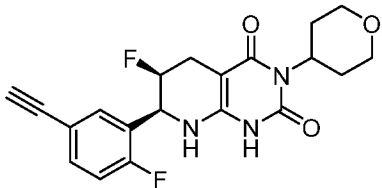
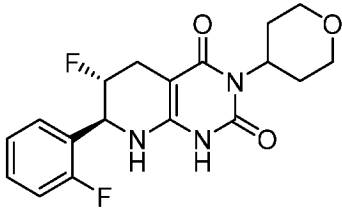
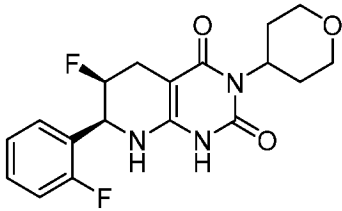


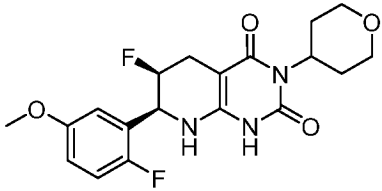
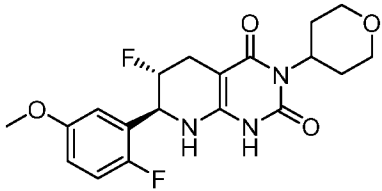
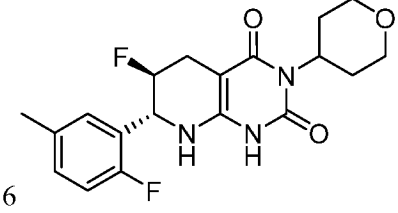
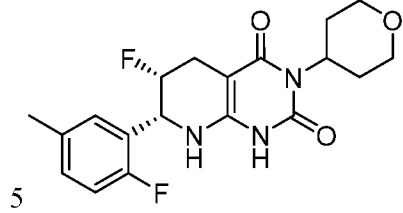
Стадии с 1 по 6. Синтез (6*S*,7*R*)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (6). Следуя способу, аналогичному описанному для получения (6*R*,7*S*)-6-фтор-7-(3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (2) и заменяя (*S,E*)-*N*-(3-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1-2) на (*R,E*)-*N*-(2-фтор-5-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3*B*), получали 6 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES, *m/z*): 378 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, *d*⁶-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Гц, 1H), 5.11 – 4.84 (m, 3H), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Гц, 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 ЯМР (376 МГц, *d*⁶-DMSO): δ -124.36, -175.43.

Дополнительные соединения были получены с применением методик, аналогичных приведенным выше.

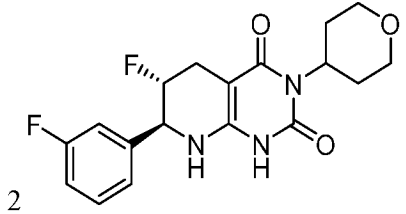
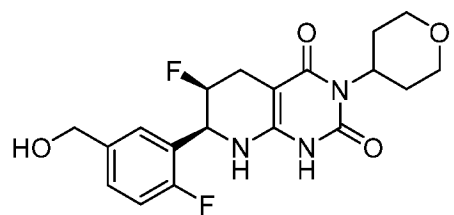
Характеристики соединений

Таблица 1А

СТРУКТУРА	Набл. МС [М+Н] ⁺	Протонный ЯМР	Способ(ы) синтеза	Значение IC ₅₀ bcMF pCa ₆
7 	388	¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 5.14 - 4.83 (m, 3H), 4.20 (s, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 1.39 - 1.31 (m, 2H)	Схема 3	0.54
8 	364	¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.73 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 6.65 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 2H), 4.86 (tt, J = 12.1 и 4.2 Гц, 1H), 3.91 (dd, J = 11.4 и 4.5 Гц, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.05 (ddd, J = 40.8, 17.0 и 3.3 Гц, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H)	Схема 2	1.46
9 	364	¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.24 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.08 (dm, J = 47.4 Гц, 1H), 4.98 (d, J = 25.0 Гц, 1H), 4.87 (tt, J = 12.1 и 4.2 Гц, 1H), 3.92 (dd, J = 11.2 и 4.4 Гц, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.52 (m, 4H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)	Схема 1	5.59

<p>10</p> 	394	^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO в ppm): δ 10.26 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.1$ и 9.0 Гц, 1H), 6.97 (ddd, $J = 9.0, 4.0$ и 2.5 Гц, 1H), 6.91 (dd, $J = 6.1$ и 2.5 Гц, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.14 - 4.81 (m, 3H), 3.91 (dd, $J = 11.4$ и 4.6 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 2H)	Схема 3	1.02
<p>11</p> 	394	^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -DMSO в ppm): δ 10.75 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 10.0$ и 9.1 Гц, 1H), 6.94 (dt, $J = 9.1$ и 3.5 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 6.1$ и 3.5 Гц, 1H), 5.12 - 4.94 (m, 2H), 4.86 (tt, $J = 12.1$ и 4.0 Гц, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.4$ и 4.2 Гц, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 3H), 2.09 (ddd, $J = 39.6, 16.8$ и 3.4 Гц, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)	Схема 4	0.49
<p>6</p> 	378	^1H ЯМР (300 МГц, d^6 -DMSO в ppm): δ 10.69 (s, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 6.66 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 3H), 3.92 (dd, $J = 11.1, 3.9$ Гц, 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)	Схема 6	26.4
<p>5</p> 	378	^1H ЯМР (300 МГц, d^6 -DMSO в ppm): δ 10.72 (s, 1H), 7.85 - 7.11 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.14 - 3.93 (m, 3H), 3.92 (dd, $J = 10.4,$	Схема 5	20.84

		5.2 Гц, 2H), 3.52 – 3.29 (m, 3H), 2.82 – 2.66 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 – 1.36 (m, 2H)			
4		378	¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.69 (s, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 5.08 – 4.84 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 11.2, 3.6 Гц, 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)	Схема 4	0.37
3		378	¹ H ЯМР (300 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.20 (s, 1H), 7.38 – 7.05 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.11 – 4.81 (m, 3H), 3.89 (dd, J = 10.8, 3.9 Гц, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 3H), 2.76 – 2.48 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.39 – 1.36 (m, 2H)	Схема 3	1.11
1		364	¹ H ЯМР (300 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.18 (s, 1H), 7.61 – 7.37 (m, 1H), 7.31 – 7.11 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.72 (d, J = 26.8 Гц, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 4H), 1.46 – 1.31 (m, 2H)	Схема 1	3.0325
12		364	¹ H ЯМР (300 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.13 (s, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.03 (d, J = 47.8 Гц, 1H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 4.67 (d, J = 26.6 Гц, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.25 (m,	Схема 5	23.17

		1H), 2.76 – 2.48 (m, 4H), 1.37 (m, 2H)		
 2	364	¹ H ЯМР (300 МГц, d ⁶ -DMSO в ppm): δ 10.66 (s, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 6.76 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 5.29 – 5.01 (m, 1H), 4.84 (d, J = 10.2 Гц, 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)	Схема 2	2.134
	394	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ⁶): δ 10.24 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 5.16 – 4.86 (m, 3H), 4.49 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 3.92 (dd, J = 11.4, 4.4 Гц, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 1.40 (d, J = 12.2 Гц, 2H)	Схема 3	0.78

Пример 2

Рентгеноструктурный анализ монокристалла - Форма 1

Анализ SXRД проводили на дифрактометре Agilent Technologies (Dual Source) SuperNova с использованием монохроматизированного Cu K α излучения (λ 1,54178 Å), генерируемого запаянной трубкой. Дифрактометр оборудовали низкотемпературным устройством Oxford Cryosystems, чтобы обеспечить возможность сбора данных при 120(1) К, и кристаллом, заключенном в защитный слой масла Paratone. Собранные данные были скорректированы с учетом эффектов поглощения на основе гауссовского интегрирования по многомерной модели кристалла, выполненного как часть пакета программ CrysalisPro (Agilent Technologies, 2014).

Структура была расшифрована прямыми методами по программе (SHELXS97)¹ и уточнена методом наименьших квадратов по F^2 (SHELXL97)¹ по всем данным с помощью программного пакета OLEX2 (см. Фиг. 4). Изображения были созданы с помощью OLEX2². Данные собирали, определяли и уточняли в орторомбической пространственной группе P2₁2₁2₁ и поиске более

высокой метрической симметрии с использованием подпрограммы ADDSYMM³ из PLATON⁴, но не удалось обнаружить симметрию более высокого порядка. Все неводородные атомы были расположены на карте Фурье, и их положения уточнены перед описанием их тепловых колебаний. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. В структуре одна полная молекула 3 (также называемая соединением Примера 3) была расположена только в асимметричном звене. Из-за полученных слабых данных дифракции параметр Флэка может быть рассчитан до $-0,0657$ с esd $0,7497$ (рассчитано по 1477 парам V_{ij} воет с полнотой 97,6%). Попытки уточнить структуру с помощью команд TWIN и BASF не дали дальнейших улучшений. Все атомы водорода были помещены в рассчитанные позиции с использованием модели «наездника» с фиксированным $U_{iso} = 1,2$ для всех групп CH , CH_2 и NH и $1,5$ для всех групп CH_3 . Было обнаружено, что наивысший остаточный пик Фурье составляет $1,34 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ примерно $0,68 \text{ \AA}$ от $C(16)$, и самая глубокая дыра Фурье составляет $-0,89 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ примерно $0,58 \text{ \AA}$ от $O(2)$.

Характеристики кристалла - Форма 1

$C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$ ($M = 377,39$ г/моль): орторомбическая, с пространственной группой $P2_12_12_1$ (№ 19), $a = 28,153(2) \text{ \AA}$, $b = 6,6890(3) \text{ \AA}$, $c = 9,1390(6) \text{ \AA}$, $V = 1721,04(19) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = 120(1) \text{ K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0,964 \text{ мм}^{-1}$, $D_{\text{расчит.}} = 1,456 \text{ г/см}^3$, измерено отражений 30202 ($10,18^\circ \leq 2\theta \leq 153,36^\circ$), независимых 3570 ($R_{\text{int}} = 0,1117$, $R_{\text{sigma}} = 0,0636$), которые применялись во всех расчетах. Конечный $R1$ составил $0,1591$ ($> 2 \text{ sigma}(I)$), и wR_2 составил $0,3889$ (все данные).

Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) для Формы 1 соединения Примера 1-3 показаны на Фиг. 1A-1C, 2 и 3, соответственно.

Биологические Примеры

Соединения были классифицированы путем оценки их физико-химических свойств, биохимической активности, клеточной активности, профилей селективности, фармакокинетических (PK) профилей, фармакодинамических (PD) профилей и профилей безопасности в различных анализах *in vitro* и *in vivo*, включая, но не ограничиваясь ими, анализы миозиновой АТФазы (системы миофибрилл бычьего сердца (bcMF) с/без сыворотки и системы скелетных миофибрилл кролика (rbskMF)), сократительную способность кардиомиоцитов и идентификацию реактивных метаболитов.

Соединения с уменьшенным периодом полувыведения были выбраны, чтобы обеспечить потенциально более быструю коррекцию дозы, поскольку более короткий период полувыведения позволяет быстрее перейти к равновесной экспозиции. Устранение или минимизация зависимости от полиморфных ферментов цитохрома P450 (CYP), таких как

CYP2C19, для метаболического клиренса потенциальных лекарственных средств обеспечивает потенциальное преимущество для снижения вариабельности PK у человека, которая может иметь место, например, между слабыми и быстрыми ферментами, метаболизирующими лекарственные средства. Устранение или минимизация активных индукционных свойств фермента CYP новых потенциальных лекарственных средств дает преимущество, позволяющее избежать потенциального межлекарственного взаимодействия. Повышенная селективность потенциального лекарственного средства для сердечного миозина по сравнению со скелетным миозином имела преимущество для желаемой фармакокинетики человека, связанной с распределением лекарственного средства-модулятора миозина. Предполагалось, что потенциальные лекарственные средства-модуляторы миозина со сниженной эффективностью по отношению к скелетному миозину будут меньше распределяться в ткани скелетных мышц из-за более низкого связывания лекарственного средства со скелетным миозином, приводя к уменьшенному объему распределения и, следовательно, к уменьшению периода полувыведения у человека. Доклинические фармакокинетические/фармакодинамические исследования были выполнены для оптимизации выбора соединений, которые могут допустить пероральное дозирование с пониженным риском лекарственной токсичности для печени. Lammert et al. (2008) Relationship Between Daily Dose of Oral Medications and Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury: Search for Signals. *Hepatology*, 47:2003-2009.

Анализ растворимости KS

Низкомолекулярные агенты оценивали по их кинетической растворимости в PBS при pH 7,4 при комнатной температуре с использованием резерпина (кинетическая растворимость < 15 мкМ в PBS при 7,4) в качестве отрицательного контроля и верапамила (кинетическая растворимость > 200 мкМ в PBS при 7,4) в качестве положительного контроля. 2 мкл 20 мМ исходного раствора соединения в DMSO добавляли в лунку 96-луночного планшета с последующим добавлением 198 мкл PBS при комнатной температуре. После встряхивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч смесь фильтровали под вакуумом через 96-луночный фильтровальный планшет, который предварительно промывали 100 мкл 70% этанола на лунку. Затем 70 мкл фильтрата добавляли в лунку 96-луночного планшета для считывания, в который было предварительно добавлено 70 мкл DMSO на лунку. Концентрацию образца в лунке определяли на основе взаимодействия путем ЖХ с УФ-детектированием по сравнению со стандартной кривой для каждого соединения, стабилизированного в DMSO.

Анализ ингибирования миозина (bcMF pCa 6 IC₅₀ (мкМ))

Низкомолекулярные агенты оценивались на их способность ингибировать ферментативную активность бычьего сердечного миозина с применением биохимического анализа, который связывает высвобождение ADP (аденозиндифосфата) из сердечного миозина с ферментной системой связывания, состоящей из пируваткиназы и лактатдегидрогеназы (PK/LDH), и мониторингом уменьшения поглощения NADH (при 340 нм) как функции времени. PK превращает ADP в ATP (аденозинтрифосфат) путем преобразования PEP (фосфоенолпируват) в пируват. Пируват затем преобразуется в лактат под действием LDH путем преобразования NADH (никотинамидадениндинуклеотид) в NAD (окисленный никотинамидадениндинуклеотид). Источником сердечного миозина было бычье сердце в виде очищенных миофибрилл. Перед тестированием низкомолекулярных агентов бычьи миофибриллы оценивали на их чувствительность к кальцию, и концентрация кальция, при которой достигается 50% активация системы миофибрилл, была выбрана в качестве окончательного условия для оценки ингибирующей активности низкомолекулярных агентов. Всю ферментативную активность измеряли в буферном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-*N,N'*-бис(2-этансульфоновая кислота), 2 мМ хлорида магния при pH 6,8 (буфер PM12). Конечные условия анализа составляли 1 мг/мл миофибрилл бычьего сердца, 0,4 мМ PK/LDH, 50 мкМ ATP, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 10 ppm пеногасителя, 2 мМ BME, 0,5 мМ NADH и 1,5 мМ PEP при целевой концентрации свободного кальция, необходимой для достижения 50% активации миофибрилл. Была создана серия разбавлений соединения в DMSO так, чтобы конечная целевая концентрация соединения могла быть достигнута в объеме 30 мкл при фиксированной концентрации DMSO 3,3% (об./об.). Как правило, 1 мкл серии разведений добавляли в 384-луночный планшет для достижения 10-точечного ответа на дозу. После добавления 14 мкл раствора, содержащего миофибриллы бычьего сердца, PK/LDH и раствор кальция (который достигал 50% активации), ферментативная реакция начиналась с добавления 15 мкл раствора, содержащего АТФ, PEP и NADH. Ход реакции отслеживали с помощью планшет-ридера PerkinElmer Envision при температуре окружающей среды с использованием планшетов с прозрачным дном. Считывающее устройство для планшетов было настроено для считывания оптической плотности при 340 нм в кинетическом режиме в течение 15 минут. Данные регистрировали как наклон зависимости поглощения от времени. Наклоны зависимости поглощения как функции времени были нормализованы к наклонам в планшете, содержащем DMSO. Эта нормализованная скорость была построена как функция концентрации малых молекул, и данные были

подобраны с помощью аппроксимации четырехпараметрической функцией с использованием EXCEL XLfit. IC_{50} представляет собой концентрацию, при которой ингибируется пятьдесят процентов общего ответа. Любой агент, который не достиг пятидесятипроцентного ингибирования при самой высокой тестируемой концентрации, был отмечен как IC_{50} , превышающий самую высокую протестированную концентрацию (то есть, $IC_{50} > 50$ мкМ).

Анализ ингибирования миозина (сыворотка bcMF pCa 6 IC_{50} (мкМ))

Ингибирование ферментативной активности бычьего сердечного миозина, связанной с высвобождением ADP (аденозиндифосфата) в присутствии кальциевого концентрата, что приводит к 50% активации системы миофибрилл бычьего сердца в присутствии 10% сыворотки крови человека. Методика представляла собой такую же, как и в анализе ингибирования бычьего сердечного миозина (bcMF pCa 6 IC_{50} (мкМ)), но с добавлением 10% сыворотки крови человека.

Анализ ингибирования миозина (rbskMF pCa 6 IC_{50} (мкМ))

Ингибирование ферментативной активности миозина скелетных мышц кролика, связанной с высвобождением ADP (аденозиндифосфата) в присутствии кальциевого концентрата, что приводит к 50% активации системы миофибрилл скелетных мышц кролика. Методика представляла собой такую же, как и в анализе ингибирования бычьего сердечного миозина (bcMF pCa 6 IC_{50} (мкМ)) путем замены бычьих миофибрилл сердца на миофибриллы скелетных мышц кролика.

Соотношение фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD)

Способность малых молекул дозозависимо модулировать систолическую работу сердца оценивалась неинвазивно с помощью эхокардиографии на крысах линии SD, анестезированных изофлураном. Во-первых, сердечную функцию/геометрию изучали последовательно как до, так и во время (~ каждые 3 мин) непрерывных 30-60-минутных внутривенных инфузий (2,0 мг/кг/час внутривенно, n = 4). Затем бодрствующих крыс также обрабатывали либо контрольным носителем (0 мг/кг перорально, n = 3), либо тремя уровнями доз соединения 3 через желудочный зонд: LOW (2 мг/кг PO, n = 4), MID (5 мг/кг PO, n = 4) или HIGH (10 мг/кг PO, n = 5). У этих животных сердечная функция/геометрия регистрировалась в двух разных временных точках/днях под изофлурановой анестезией: один раз перед введением дозы (то есть, на исходном уровне, день -2) и через 2 часа после введения дозы (день 0), время, когда известно, что экспозиции приближаются к

равновесному состоянию и ожидаются пиковые реакции. В этих экспериментах фракция сокращения левого желудочка (FS), систолический индекс производительности, а также размеры/объемы LV и частота сердечных сокращений измерялись с помощью высокочастотного преобразователя и трансторакальных исследований в парастернальных позициях по длинной оси левого желудочка (Vevo2100, VisualSonic). FS определяли как удельное изменение внутренних размеров/диаметра левого желудочка в конце диастолы между конечной систолой (LVESd) и конечной диастолой (LVEDd) (то есть, $FS = 100 \times [LVEDd - LVESd]/LVEDd$). Объемы LV были получены с использованием модели Тейхгольца ($LVV = 7 \times [2,4 + LVid]^{-1} \times LVid^3$). Во всех случаях образцы крови брали (посредством взятия микропроб из хвостовой вены) во время каждого эхокардиографического исследования, чтобы установить фармакокинетические/фармакодинамические (PK/PD) соотношения.

Анализ сократительной способности кардиомиоцитов

Сократительную способность миоцитов желудочка взрослой крысы определяли путем выделения границ с помощью системы измерения сократимости IonOptix. Аликвоты миоцитов в буфере Тироде (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl₂, 1,5 мМ CaCl₂, 4 мМ HEPES, 11 мМ глюкозы) помещали в перфузионную камеру (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), оставляя прикрепляться к покровному стеклу, и затем перфузировали буфером Тироде при 37°C. Миоциты возбуждались при 1 Гц и 10 В. Для экспериментов по определению сократительной способности использовали только миоциты с четкими полосами, находящиеся в состоянии покоя до стимуляции, с длиной клеток 120-180 микрон, базальной фракцией сокращения, равной 3-8% от длины клетки, и скоростью сокращения более 100 микрон в секунду. Для определения реакции на соединения (при концентрации 0,3 мкМ) миоциты сначала перфузировали в течение 60 секунд буфером Тироде, затем 5 мин соединением и 140 секунд промывали буфером Тироде. Данные непрерывно записывались с помощью программного обеспечения IonOptix. Данные по сократительной способности анализировались с помощью программного обеспечения Ionwizard (IonOptix). Для каждой клетки усредняли 10-20 переходных процессов сократимости и сравнивали в базовых (без соединения) и обработанных соединением условиях. Активность соединения измерялась воздействием на фракцию сокращения (FS), где фракция сокращения представляет собой отношение длины пика клетки при сокращении, деленное на длину базальной клетки, нормированное по отношению к 100% для необработанной клетки. Измерение % ингибирования рассчитывали путем вычитания значения FS из 100%.

Идентификация реактивного метаболита

Определение *in vitro* образования реактивных метаболитов малых молекул путем обнаружения аддуктов глутатиона, образующихся *in vitro* при инкубации с микросомами печени человека, обогащенными NADPH и глутатионом.

Методики: метаболизм малых молекул (30 мкМ) для образования аддукта глутатиона оценивался в инкубациях (объем 200 мкл, $n = 3$ инкубации на каждый анализ, время инкубации 60 мин) с микросомами печени человека (1 мг/мл белка) в калий-фосфатном буфере (0,1 М, pH 7,4) в течение 1 ч при 37°C в 96-луночной планшете (объем лунки 2 мл) проводили при отсутствии NADPH (использовали в качестве отрицательного контроля) и в присутствии NADPH (1 мМ) и глутатиона (GSH, 10 мМ). Инкубации с микросомами печени проводили в инкубаторе с водяной баней-шейкером и медленным горизонтальным встряхиванием (30 об/мин). Для получения 30 мкМ инкубационной концентрации соединения использовали 3 мМ маточного раствора субстрата в DMSO. Конечные инкубационные смеси содержали 148 мкл калий-фосфатного буфера, 10 мкл раствора микросом печени (20 мг белка/мл), 2 мкл 3 мМ раствора субстрата, и инкубацию инициировали добавлением 40 мкл раствора NADPH (5 мМ, растворенные в калий-фосфатном буфере). К растворам, не содержащим NADPH, добавляли 40 мкл калий-фосфатного буфера. После инкубации реакции останавливали путем добавления равного объема ацетонитрила, содержащего 20 нМ карбамазепина в качестве внутреннего стандарта, и 3% муравьиной кислоты. Гашеные образцы затем центрифугировали (4600 об/мин, 4°C, 10 мин), после чего супернатанты переносили в 96-луночный планшет для анализа образцов с помощью ЖХ-МС, разбавляли одним эквивалентом по объему воды со степенью чистоты «для ВЭЖХ», и затем запаивали алюминиевой фольгой перед анализом методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС).

Идентификация аналитов: детектирование ЖХ-МС/МС (УФ-детектирование «в потоке» при 280 нм) тестируемых соединений и потенциальных GSH-аддуктов было сфокусировано на определении выбранных ионных хроматографических профилей с использованием протонированного молекулярного иона MH^+ m/z для исходного соединения до 4 десятичных знаков и соответствующих протонированных молекулярных ионов предполагаемых метаболитов GSH-аддукта (MH^+ m/z для исходного соединения + 305,0681 а.е.м.) с использованием программного обеспечения Xcalibur (версия 2.1.0, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Относительное содержание *in vitro* GSH-аддуктов в экстрактах микросом печени оценивалось с использованием соотношения площадей пиков ЖХ/УФ-поглощения при 280 нм, полученных с использованием программного

обеспечения Xcalibur (версия 2.1.0), между обнаруженными GSH-аддуктами инкубационных экстрактов, обогащенных NADPH- и GSH, и соответствующей площадью пика ЖХ/УФ исходного соединения из инкубационных экстрактов, содержащих минус NADPH. Степень образования GSH-аддукта определяли с помощью анализа ЖХ-МС/МС с ЖХ/УФ-детектированием «в потоке» при 280 нм путем деления площади пика ЖХ/УФ глутатион-аддукта на площадь пика ЖХ/УФ соответствующего исходного аналога HCM-1 NG, определенного из анализа экстрактов контрольных инкубаций (-NADPH, -GSH).

Материалы: объединенные микросомы печени мужчины (HLM, 50 доноров) были получены из Bioreclamation IVT (Baltimore, MD). Глутатион (GSH) и NADPH были приобретены у Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Все растворители, использованные для жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), были хроматографической чистоты.

Условия ЖХ-МС: экстракты из инкубаций с микросомами печени и гепатоцитами были проанализированы с помощью ЖХ-МС и ЖХ-МС/МС на масс-спектрометре Thermo Electron LTQ Orbitrap XL, соединенным с Dionex UltiMate 3000 UHPLC, содержащим поточный диодно-матричный детектор и автодозатор OAS-3300TXRS (объем вводимой пробы 40 мкл). Ионизация электрораспылением (ESI) проводилась в режиме определения положительных ионов с напряжением на игле 5,01 кВ, скоростью потока осушающего газа 35,02, скоростью потока вспомогательного газа 9,99, током 2,6 мкА, температурой фокусирующего капилляра 325°C и напряжением на капилляре 15,99. Использовали условия вакуума: давление по ионному манометру составляло $2,33 \times 10^{-5}$ торр и давление по конвекционному вакуумметру составляло 0,90 торр. Анализ с полным ЖХ-МС сканированием в режиме определения положительных ионов (от m/z 100 до m/z 1000) проводился со временем сканирования 0,73 с и энергией столкновения 10 В.

Использовались условия тандемной МС/МС: газ для соударений гелий 2 мторр и потенциал столкновений 35 эВ. Для сбора всех данных использовали программное обеспечение Xcalibur (версия 2.1.0, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

Температура капилляра (°C):	325
Температура источника нагрева (°C):	345
Скорость потока защитного газа (мл/мин):	50
Скорость потока вспомогательного газа (мл/мин):	12
Скорость потока осушающего газа (мл/мин):	5
Напряжение источника (кВ):	5.01
Ток источника (мкА):	2.6
Уровень RF S-линз:	50

Использовали зависимые от данных спектрограммы, в которых получали МС/МС спектры наиболее распространенных масс в масс-спектре полного сканирования орбитальной ионной ловушки Orbitrap (разрешающая способность 15000).

Условия ВЭЖХ: инкубационные экстракты хроматографировали на Phenomenex Kinetex®, 2,6 мкм, C18, 100 Å, 100 x 2,1 мм колонка с обращенной фазой с температурой в термостате 30°C для хроматографического разделения соединений HCM-1 NG и соответствующих аддуктов глутатиона. Хроматографическое разделение достигалось с помощью обратно-фазового градиентного элюирования при скорости потока 0,3 мл/мин в источнике ESI в течение 30 мин, и где градиентная водная подвижная фаза растворителя-А состояла из воды с 0,1% муравьиной кислоты (об./об.), и органическая подвижная фаза (растворитель-В) содержала ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (об./об.).

Элюирование достигалось с помощью исходной водной подвижной фазы растворителя-А при 95% с линейным уменьшением до 50% растворителя-А за 20 мин с последующим линейным уменьшением до 0% растворителя-А за 3,5 минуты и поддерживалось постоянным при 0% растворителя-А в течение 1 минуты. Наконец, линейное увеличение градиента до 95% растворителя-А за 0,5 минуты с последующим 5-минутным уравниванием при 95% растворителя-А перед дальнейшими анализами.

Колонка: Phenomenex Kinetex®, 2,6 мкм, C18, 100Å, 100 x 2,1 мм обращеннофазовая колонка

Температура колонки: 30 С

Скорость потока: 0,3 мл/мин

Подвижная фаза растворитель-А: вода с 0,1% муравьиной кислоты (об./об.)

Подвижная фаза растворитель-В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (об./об.)

Градиент элюирования:

0 мин 95% А

От 0 до 20 мин 50% А; линейный

От 20 до 23.5 мин 0% А; линейный

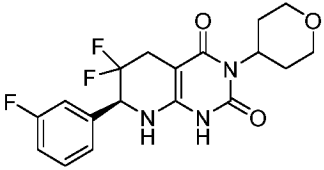
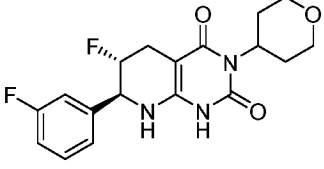
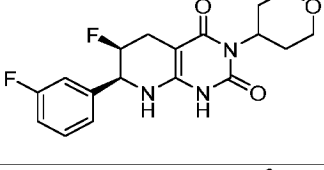
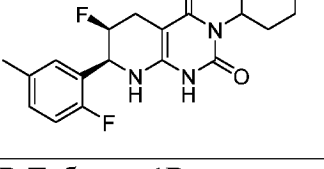
От 23.5 до 24.5 мин 0% А

От 24.5 до 25.0 мин 95% А; линейный

От 25.0 до 30.0 мин 95% А

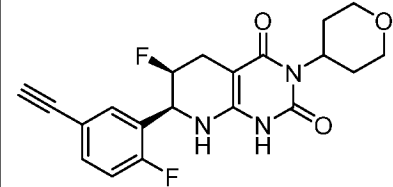
Таблицы биологической оценки

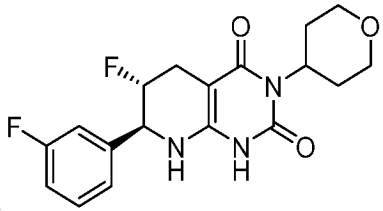
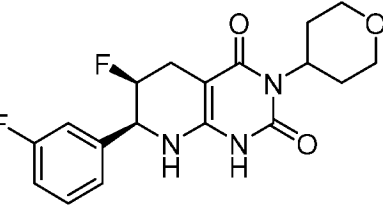
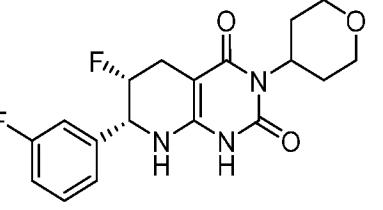
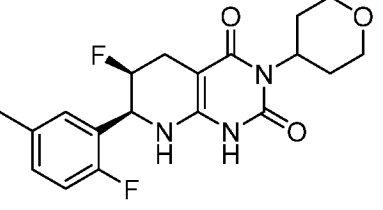
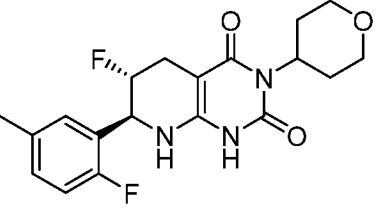
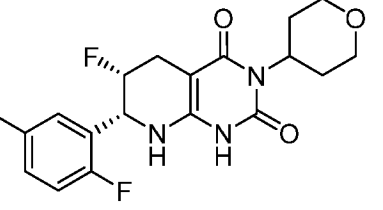
Таблица 5

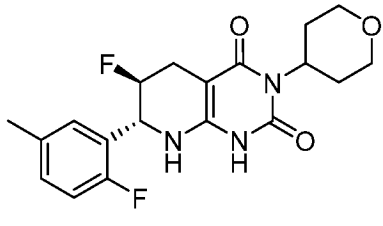
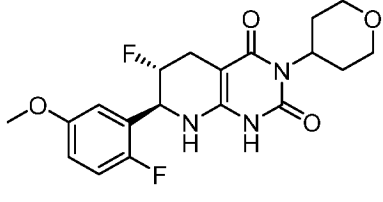
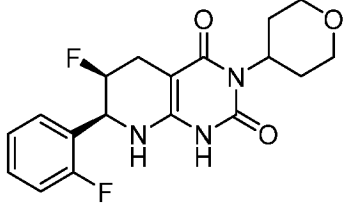
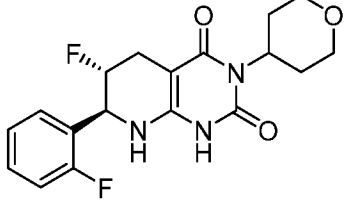
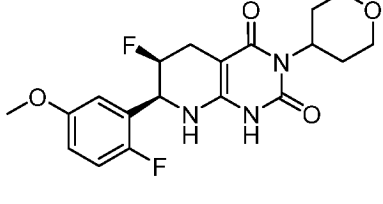
СТРУКТУРА	bcMF pCa 6 IC ₅₀ (мкМ)	Сыворотка bcMF pCa 6 IC ₅₀ (мкМ)	Отношение сердечной селективности к rbskMF pCa 6 IC ₅₀	% ингибирования FS при 0,3 мкМ	%GSH-аддукт (+NADPH, +GSH) относительно исходного (-NADPH, - GSH)
	1.57	3.49	5.48	++ (ранняя постдеполяризация или EAD)	Не обнаружено
	2.13	3.11	10.71		
	3.03	3.7	7.38		Не обнаружено
	1.11	1.56	4.51	+++	Не обнаружено

В Таблице 1В, в колонке, озаглавленной «% ингибирования FS при 0,3 мкМ», + обозначает ингибирование фракции сокращения менее 33%, ++ обозначает ингибирование фракции сокращения от 33% до 66%, +++ обозначает ингибирование фракции сокращения более 66% (то есть, наибольшее ингибирование при +++).

Таблица 6

Соединение	Обнаружение аддукта глутатиона в инкубационных растворах микросом печени человека (единичное измерение)	Среднее (тройные измерения)	Стандартное отклонение (SD) (тройные измерения)
7 	0.3%	0.4	0.1

2		Не обнаружено	Не обнаружено	-
1		Не обнаружено	Не обнаружено	-
12		Не обнаружено	Не обнаружено	-
3		Не обнаружено	Не обнаружено	-
4		Не обнаружено	Не обнаружено	-
5		Не обнаружено	Не обнаружено	-
6		Не обнаружено	Не обнаружено	-

			
11 	Не обнаружено	Не обнаружено	-
9 	Не обнаружено	Не обнаружено	-
8 	Не обнаружено	Не обнаружено	-
10 	Не обнаружено	Не обнаружено	-

В Таблице 1С представлены данные одного эксперимента.

Как представлено выше, эти соединения показали минимальное образование реактивных метаболитов или их отсутствие.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD)

XRPD-анализ проводили на приборе PANalytical X'pert pro, сканируя образцы между 3 и 35° 2θ. Материал осторожно измельчали для удаления любых агломератов и загружали на многолуночный планшет с полимерной пленкой из каптона (Kapton) или майлара (Mylar)

для поддержки образца. Многолучный планшет затем помещали в дифрактометр и анализировали с использованием излучения Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; соотношение $\alpha_1:\alpha_2 = 0,5$) в режиме пропускания (размер шага $0,0130^\circ 2\theta$) при настройках генератора 40 кВ/40 мА.

Термогравиметрический анализ (TGA)

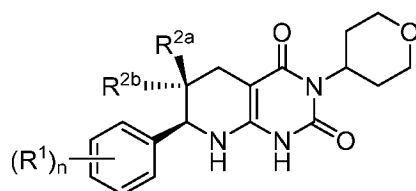
Приблизительно 5 мг материала навешивали в открытый алюминиевый тигель, загружали в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 20°C до 400°C , в течение которого регистрировали изменение веса образца вместе с любыми дифференциальными тепловыми эффектами (DTA). В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока $300 \text{ см}^3/\text{мин}$.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Приблизительно 5 мг материала навешивали в алюминиевый тигель для DSC и негерметично закрывали алюминиевой крышкой с отверстиями. Тигель с образцом затем загружали в Seiko DSC6200 (оборудованный охладителем), охлаждали и выдерживали при 20°C . После того, как получали стабильный сигнал теплового потока, образец и эталон нагревали максимум до 330°C со скоростью сканирования $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ и контролировали полученный сигнал теплового потока. В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока $50 \text{ см}^3/\text{мин}$. Модулированную DSC проводили с амплитудой $= 0,32^\circ\text{C}$ и частотой $= 0,017 \text{ Гц}$.

Раскрытие также включает следующие пункты:

1. Соединение, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

нижний индекс n имеет значение 1 или 2;

каждый R^1 представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галоалкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкокси и C_2 - C_4 алкинила; где, по меньшей мере, один R^1 представляет собой фтор; и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H;
или, необязательно,

где нижний индекс n имеет значение 1 или 2;

каждый R^1 представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкокси и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; где, по меньшей мере, один R^1 представляет собой фтор; и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} представляет собой фтор.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2b} представляет собой фтор.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} представляет собой фтор, и n равно 1.

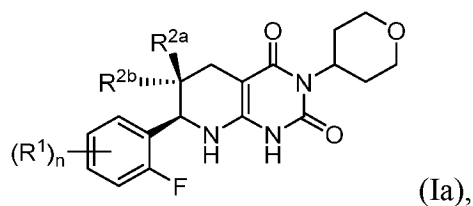
5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} представляет собой фтор, и n равно 2.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2b} представляет собой фтор, и n равно 1.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2b} представляет собой фтор, и n равно 2.

8. Соединение по любому из п.п. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 1.

9. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где нижний индекс n имеет значение 1; и R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галоалкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкокси и C_2 - C_4 алкинила; и

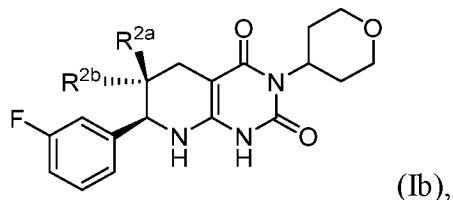
один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H;
или необязательно,

где n равно 1; и

R^1 является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1 - C_4 галоалкокси и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; и

один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор, и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

10. Соединение по п. 8, имеющее формулу:

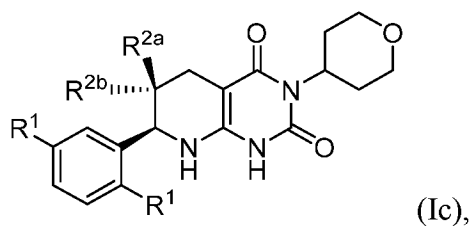


или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 2; необязательно, один R^1 представляет собой фтор, и другой выбран из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкокси и C_2 - C_4 алкинила; необязательно, один R^1 представляет собой фтор, и другой выбран из группы, состоящей из фтора, метила, метокси и этинила; или необязательно,

где n равно 2; необязательно, один R^1 представляет собой фтор, и другой выбран из группы, состоящей из фтора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_4 алкокси и необязательно замещенного C_2 - C_4 алкинила; необязательно, один R^1 представляет собой фтор, и другой выбран из группы, состоящей из фтора, гидроксиметила, метила, метокси и этинила.

12. Соединение по любому из п.п. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 2, необязательно имеющее формулу:

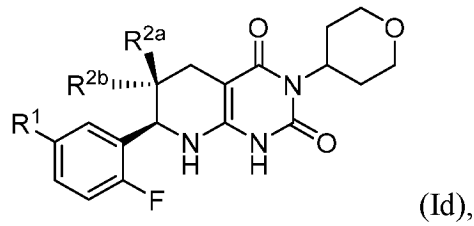


или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R^1 представляет собой фтор, и другой выбран из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и C_2 - C_4 алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$), необязательно метила, метокси и этинила ($-C\equiv CH$); или необязательно, где один R^1 представляет собой фтор, и другой выбран из группы, состоящей из фтора, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкокси и

необязательно замещенного C₂-C₄ алкинила; необязательно фтора, гидроксиметила, метокси и этинила (-C≡CH), необязательно метила, метокси и этинила (-C≡CH).

14. Соединение по любому из п.п. 1 - 3, имеющее формулу:

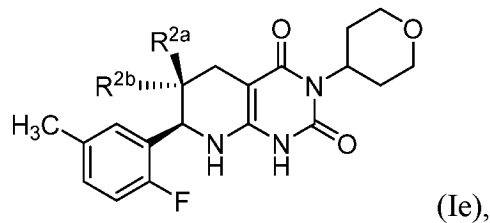


или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и C₂-C₄ алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила (-C≡CH), необязательно метила, метокси и этинила (-C≡CH); или необязательно,

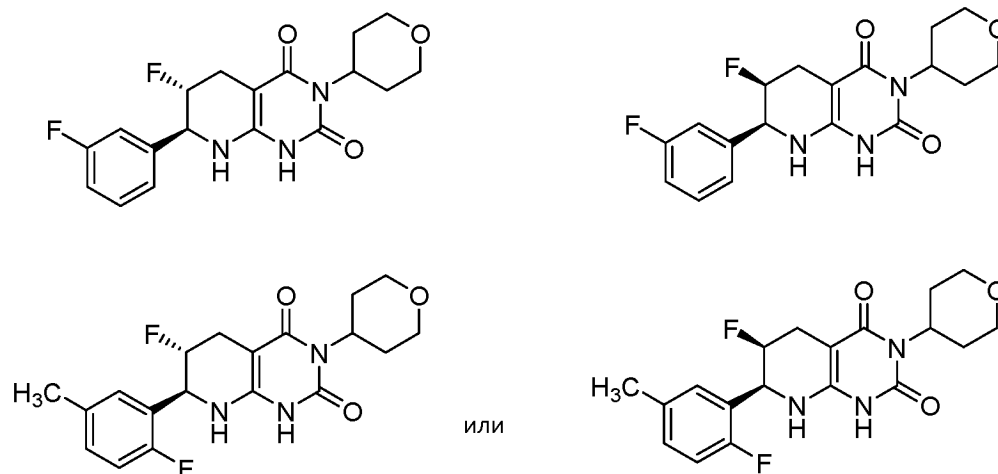
где R¹ выбран из группы, состоящей из фтора, необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₁-C₄ алкокси и необязательно замещенного C₂-C₄ алкинила; необязательно фтора, метила, метокси и этинила (-C≡CH), необязательно метила, гидроксиметила, метокси и этинила (-C≡CH).

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



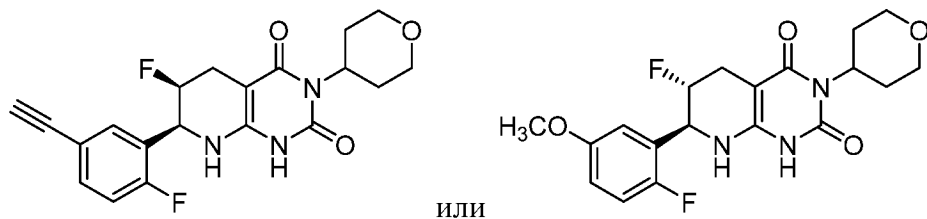
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:



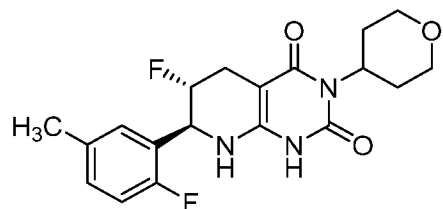
или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных.

18. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:



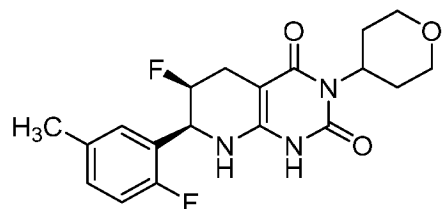
или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных.

19. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



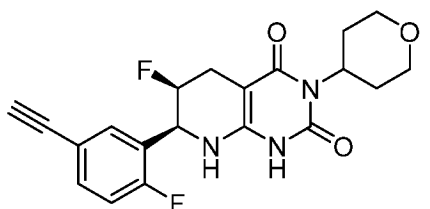
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



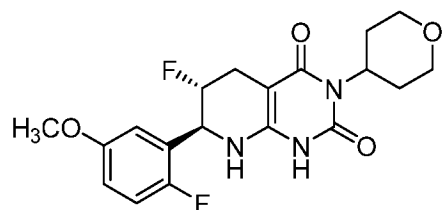
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



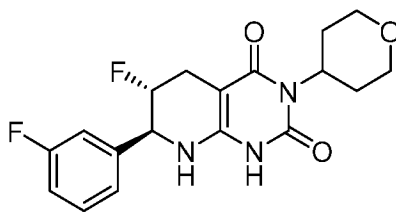
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



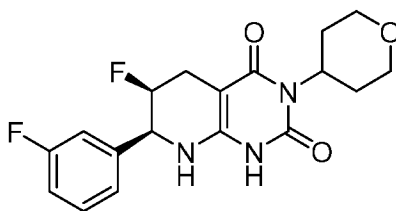
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, где композиция по существу не содержит других изомеров у атома углерода, несущего фенильное кольцо.

27. Фармацевтическая композиция по п. 25 или 26, где композиция по существу не содержит других изомеров у атома углерода, несущего фтор, соседнего с атомом углерода, несущего фенильное кольцо.

28. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27.

29. Способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения (например, кардиологического нарушения, имеющего патофизиологический признак HCM), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27.

30. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27.

31. Способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, гипертрофией левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27.

32. Способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27, в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

33. Соединение по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25 - 27 для применения в качестве лекарственного средства.

34. Соединение по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25 - 27 для применения при лечении гипертрофической кардиомиопатии или кардиологического нарушения (например, кардиологического нарушения, имеющего патофизиологический признак HCM).

35. Соединение по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25 - 27 для применения при лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии.

36. Соединение по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25 - 27 для применения при лечении заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, гипертрофией левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию.

37. Соединение по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25 - 27 для применения при лечении гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM), где соединение предназначено для применения в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

38. Соединение по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25 - 27 для изготовления лекарственного средства.

39. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27 для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM).
40. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), ишемической болезни сердца, стенокардии и рестриктивной кардиомиопатии.
41. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка (например, из-за перегрузки объемом или давлением), где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии; в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию.
42. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 24 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из п.п. 25 - 27, для изготовления лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или нарушения сердечной деятельности (например, нарушения сердечной деятельности, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM) в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов,

ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

43. Полиморф Формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, характеризующийся, по меньшей мере одним из:

a. порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0.2^\circ$ и выбранных из 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 и 38.8 градусов;

b. термограммой DSC, показывающей эндотермы при около 226.05°C , при около 302.47°C и при около 310.13°C ; или

c. рентгеновской кристаллической структурой, по существу, такой же, как на Фиг. 4.

44. Полиморф по п. 43, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей три или более пиков, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0.2^\circ$ и выбранных из 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 и 38.8 градусов.

45. Полиморф по п. 43, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре или более пиков, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0.2^\circ$ и выбранных из 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 и 38.8 градусов.

46. Полиморф по п. 43, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0.2^\circ$ при каждом из 11.3, 12.4 и 13.3 градусах.

47. Полиморф по п. 43, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0.2^\circ$ при каждом из 11.3, 12.4, 13.3, 16.5, 17.3, 19.3, 20.4 и 29.5 градусах.

48. Полиморф по п. 43, характеризующийся началами плавления при около 221.51°C , около 299.53°C и около 308.81°C .

49. Полиморф по п. 43, где полиморф имеет рентгеновскую кристаллическую структуру, по существу, такую же, как на Фиг. 1А.

50. Полиморф по любому из п.п. 43-49, где полиморф Формы 1 по существу не содержит других форм (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 43-50 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. Композиция по п. 51, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 80:20.
53. Композиция по п. 51, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 90:10.
54. Композиция по п. 51, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 95:5.
55. Композиция по п. 51, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 97:3.
56. Композиция по п. 51, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 98:2.
57. Композиция по п. 51, где отношение количества полиморфа Формы 1 к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99:1.
58. Способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения, имеющего патофизиологический признак HCM, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 43-50 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 51-57.
59. Способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося гипертрофией левого желудочка из-за перегрузки объемом или давлением, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической митральной регургитации, хронического аортального стеноза и хронической системной гипертензии, в комбинации с видами терапий, направленных на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением, включая пластику/замену клапана или эффективную антигипертензивную терапию, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 43-50 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 51-57.
60. Способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиологического нарушения, имеющего патофизиологический признак, связанный с HCM, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 43-50 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 51-57, в комбинации с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); видами терапий, которые улучшают

сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократимости (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или видами терапий, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения этой переменной как любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп.

Хотя вышеизложенное раскрытие было описано довольно подробно в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалист в данной области техники примет во внимание, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, представленная в данном документе, включена посредством ссылки во всей ее полноте в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена посредством ссылки отдельно. Если существует конфликт между настоящей заявкой и ссылкой, приведенной в данном документе, настоящая заявка имеет преимущественную силу.

ПРЕДЛАГАЕМАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ ДЛЯ ВЫДЕЛЕННОЙ ЗАЯВКИ

1. Полиморф формы 1 (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$, и выбранных из 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 и 38,8 градусов.

2. Полиморф по п. 1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей три или более пиков, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$, и выбранных из 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 и 38,8 градусов.

3. Полиморф по п. 1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре или более пиков, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранных из 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 и 38,8 градусов.

4. Полиморф по п. 1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом значении из 11,3, 12,4 и 13,3 градусов.

5. Полиморф по п. 4, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом значении из 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4 и 29,5 градусов.

6. Полиморф по любому из пп. 1-5, характеризующийся термограммой ДСК, показывающей эндотермы при температуре около $226,05^\circ\text{C}$, около $302,47^\circ\text{C}$ и около $310,13^\circ\text{C}$.

7. Полиморф по любому из пп. 1-6, характеризующийся рентгеновской кристаллической структурой, по существу такой же, как на фиг. 4.

8. Полиморф по любому из пп. 1-7, характеризующийся началом плавления при температуре около $221,51^\circ\text{C}$, около $299,53^\circ\text{C}$ и около $308,81^\circ\text{C}$.

9. Полиморф по любому из пп.1-8, причем полиморф имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу такую же, как на фиг. 1А.

10. Полиморф по любому из пп. 1-9, причем полиморф формы 1 практически не содержит других форм (6S,7S)-6-фтор-7-(2-фтор-5-метилфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая полиморф по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

12. Композиция по п. 11, в которой соотношение количества полиморфа формы 1 к сумме количеств других форм равно или превышает 80:20.

13. Композиция по п. 11, в которой отношение количества полиморфа формы 1 к сумме количеств других форм равно или превышает 90:10.

14. Композиция по п. 11, в которой соотношение количества полиморфа формы 1 к сумме количеств других форм равно или превышает 95:5.

15. Композиция по п. 11, в которой соотношение количества полиморфа формы 1 к сумме количеств других форм равно или превышает 97:3.

16. Композиция по п. 11, в которой соотношение количества полиморфа формы 1 к сумме количеств других форм равно или превышает 98:2.

17. Композиция по п. 11, в которой соотношение количества полиморфа формы 1 к сумме количеств других форм равно или превышает 99:1.

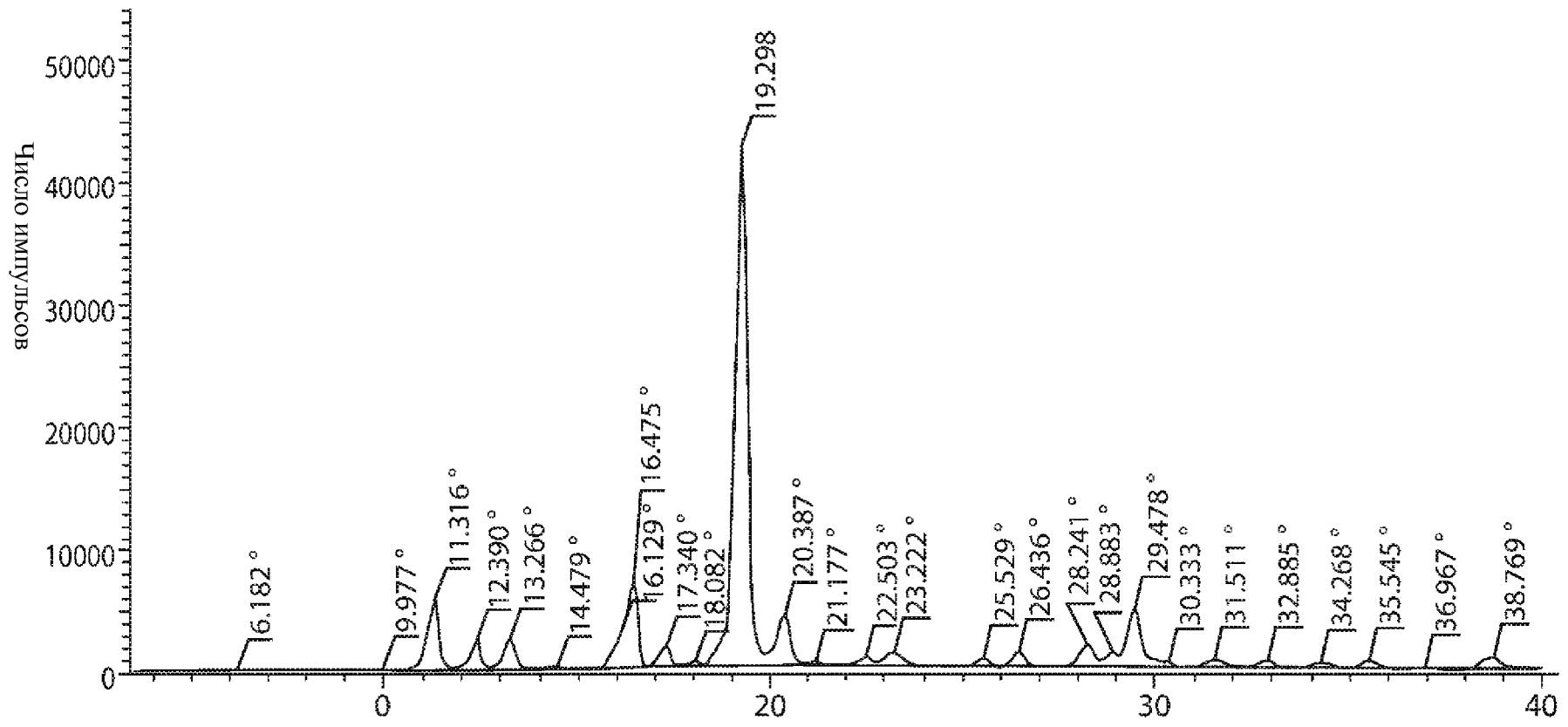
18. Применение полиморфа по любому из пп. 1-10 для лечения гипертрофической кардиомиопатии (НСМ) у нуждающегося в этом пациента.

19. Применение по п. 18, в котором НСМ представляет собой обструктивную НСМ.

20. Применение по п. 18, в котором НСМ представляет собой необструктивную НСМ.

21. Применение полиморфа по любому из пп. 1-10 для лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у нуждающегося в этом пациента.

22. Применение полиморфа по любому из пп. 1-10 для лечения гипертрофии левого желудочка у нуждающегося в этом пациента.



2-Тета (Согласованный 2Тета/Тета) WL = 1.54060

ФИГ. 1А

Yes – Да, Peak – Пик

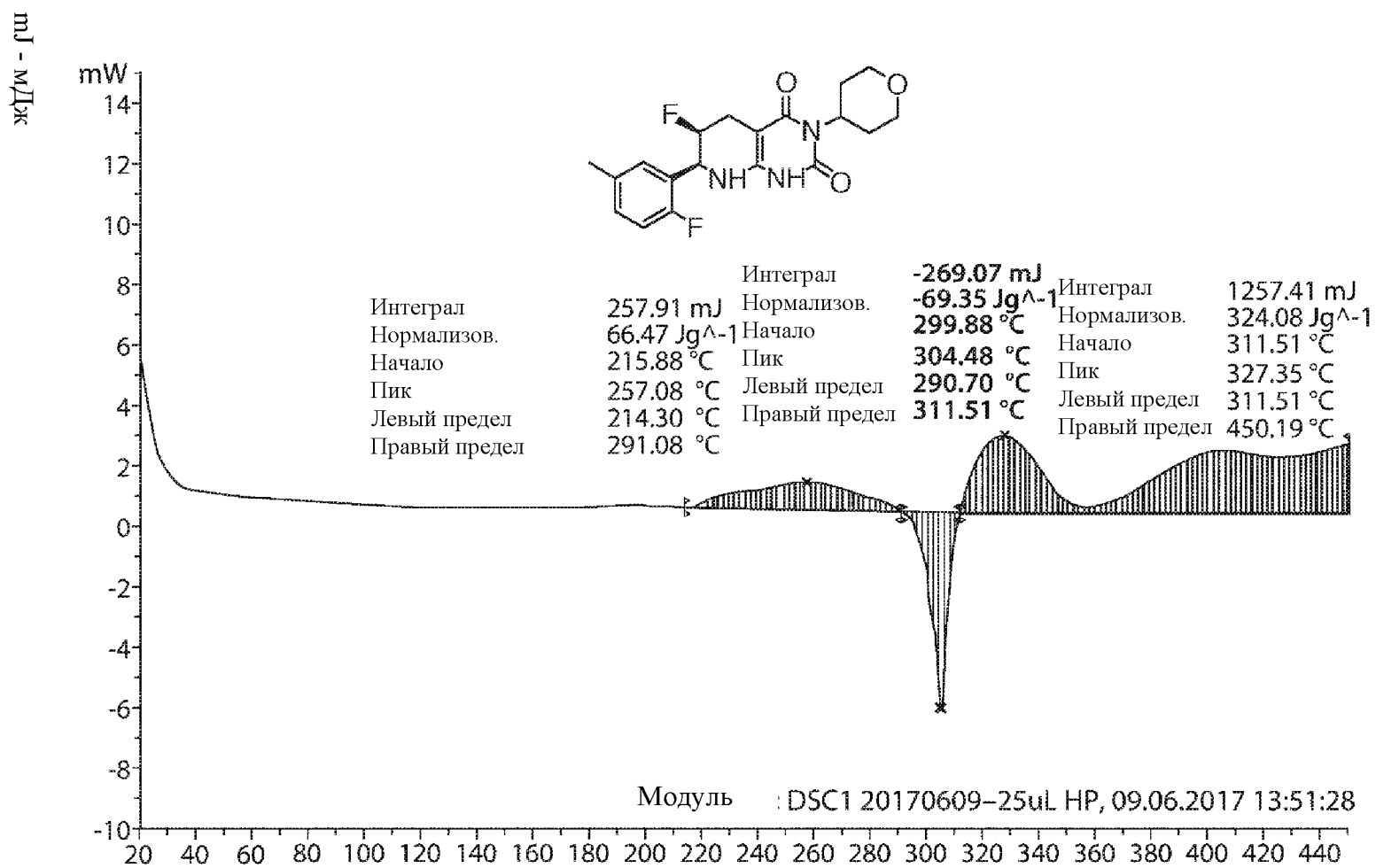
Видимый	Символ	Цвет	Индекс	Название	Исходный	Надпись (дисплей)	Скан	Угол	d-значение
Yes	█	■	1	Peak #1	Peak List #1	6.182 °		6.182 °	14.28450 Å
Yes	█	■	2	Peak #2	Peak List #1	9.977 °		9.977 °	8.85866 Å
Yes	█	■	3	Peak #3	Peak List #1	11.316 °		11.316 °	7.81305 Å
Yes	█	■	4	Peak #4	Peak List #1	12.390 °		12.390 °	7.13801 Å
Yes	█	■	5	Peak #5	Peak List #1	13.266 °		13.266 °	6.66877 Å
Yes	█	■	6	Peak #6	Peak List #1	14.479 °		14.479 °	6.11270 Å
Yes	█	■	7	Peak #7	Peak List #1	16.129 °		16.129 °	5.49086 Å
Yes	█	■	8	Peak #8	Peak List #1	16.475 °		16.475 °	5.37645 Å
Yes	█	■	9	Peak #9	Peak List #1	17.340 °		17.340 °	5.10987 Å
Yes	█	■	10	Peak #10	Peak List #1	18.082 °		18.082 °	4.90186 Å
Yes	█	■	11	Peak #11	Peak List #1	19.298 °		19.298 °	4.59585 Å
Yes	█	■	12	Peak #12	Peak List #1	20.387 °		20.387 °	4.35271 Å
Yes	█	■	13	Peak #13	Peak List #1	21.177 °		21.177 °	4.19194 Å
Yes	█	■	14	Peak #14	Peak List #1	22.503 °		22.503 °	3.94787 Å
Yes	█	■	15	Peak #15	Peak List #1	23.222 °		23.222 °	3.82728 Å
Yes	█	■	16	Peak #16	Peak List #1	25.529 °		25.529 °	3.48640 Å
Yes	█	■	17	Peak #17	Peak List #1	26.436 °		26.436 °	3.36881 Å
Yes	█	■	18	Peak #18	Peak List #1	28.241 °		28.241 °	3.15741 Å
Yes	█	■	19	Peak #19	Peak List #1	28.883 °		28.883 °	3.08868 Å
Yes	█	■	20	Peak #20	Peak List #1	29.478 °		29.478 °	3.02767 Å
Yes	█	■	21	Peak #21	Peak List #1	30.333 °		30.333 °	2.94429 Å
Yes	█	■	22	Peak #22	Peak List #1	31.511 °		31.511 °	2.83683 Å
Yes	█	■	23	Peak #23	Peak List #1	32.885 °		32.885 °	2.72141 Å
Yes	█	■	24	Peak #24	Peak List #1	34.268 °		34.268 °	2.61470 Å
Yes	█	■	25	Peak #25	Peak List #1	35.545 °		35.545 °	2.52357 Å
Yes	█	■	26	Peak #26	Peak List #1	36.967 °		36.967 °	2.42970 Å
Yes	█	■	27	Peak #27	Peak List #1	38.769 °		38.769 °	2.32082 Å

2/6

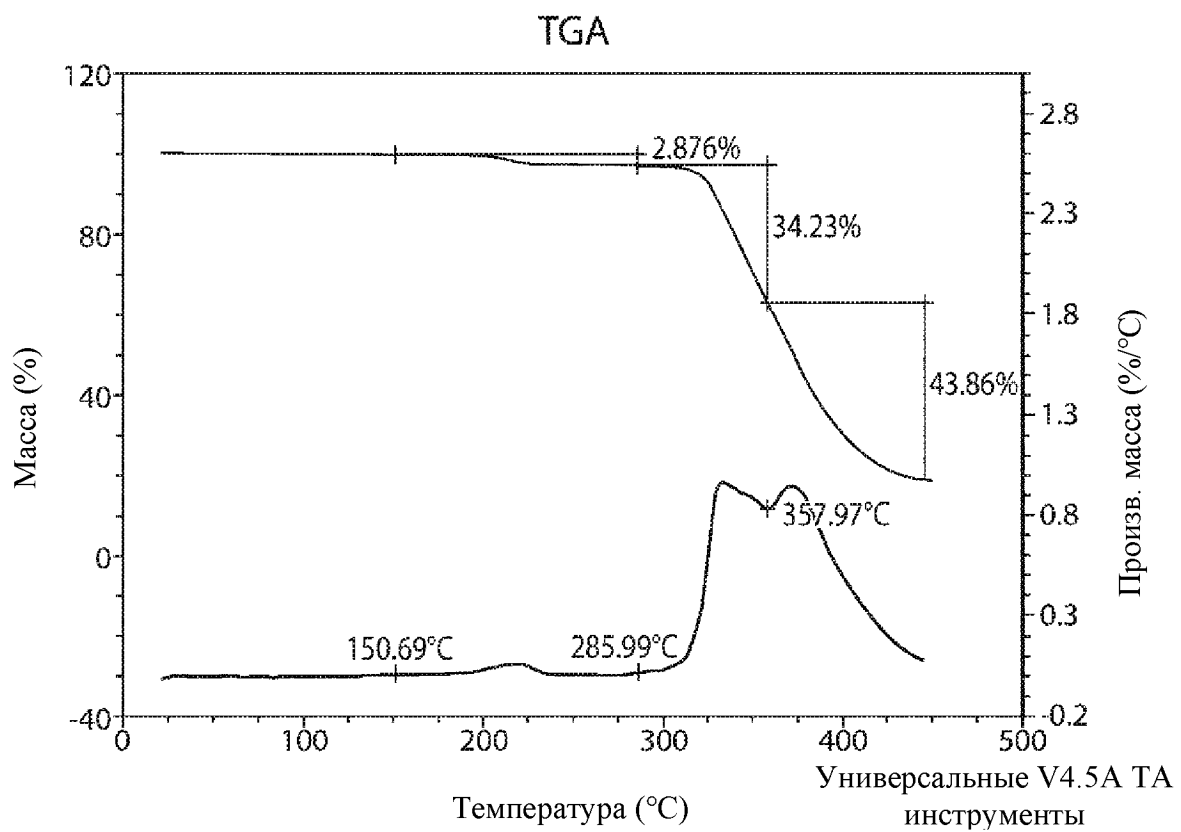
ФИГ. 1В

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

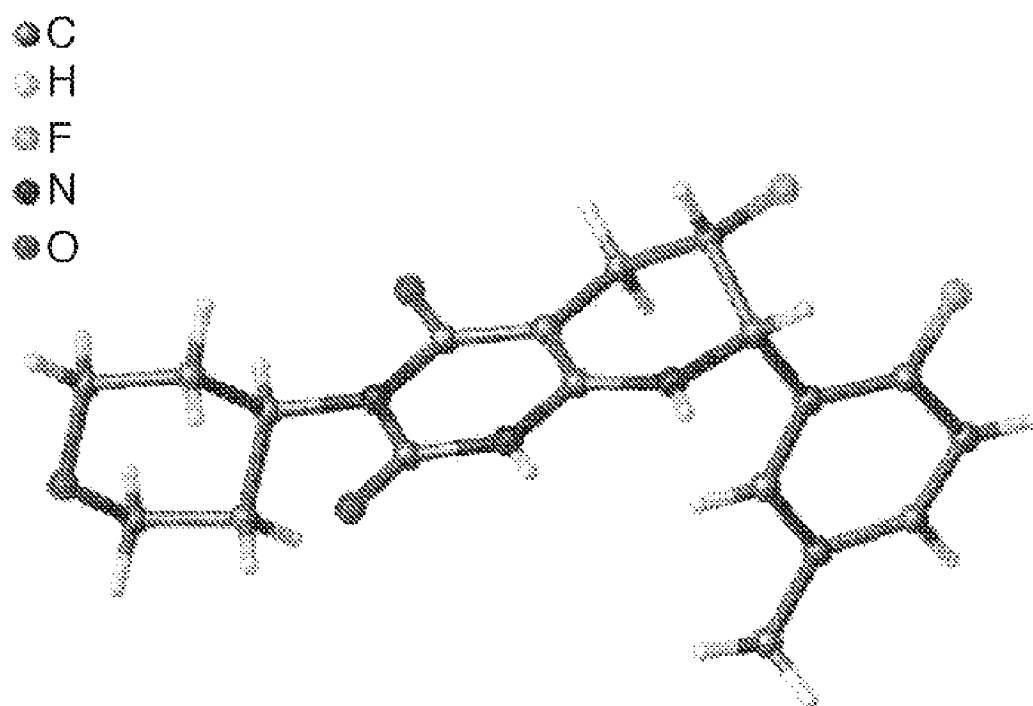
ФИГ. 1С



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4