



(21)申請案號：112102879

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/5377(2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/4245(2006.01)**A61K31/54 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)**A61K31/551 (2006.01)**A61K31/503 (2006.01)**A61K31/553 (2006.01)**A61P9/04 (2006.01)*

(30)優先權：2022/01/28 南韓

10-2022-0013636

(71)申請人：韓商鐘根堂股份有限公司(南韓) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.

(KR)

南韓

(72)發明人：李柱姬 LEE, JU HEE (KR)；李范燮 LEE, BEOM SEOB (KR)；張永洙 JANG,

YEONG SU (KR)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：14 共 131 頁

(54)名稱

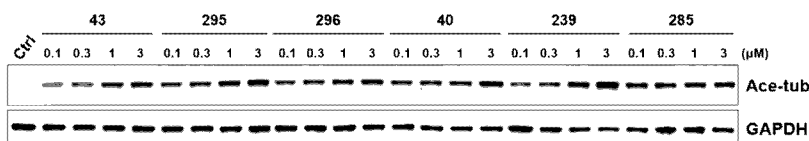
用於預防或治療心臟衰竭(HF)之組合物

(57)摘要

本發明係關於用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包含由式 I 代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分；使用該化合物用於預防或治療心臟衰竭之方法、該化合物用於預防或治療心臟衰竭之用途，及該化合物在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑之用途。

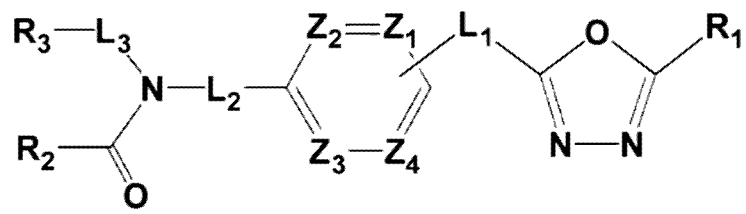
The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating heart failure, comprising a compound represented by formula I, optical isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof as an active ingredient, a method for preventing or treating heart failure using the compound, a use of the compound for preventing or treating heart failure, and a use of the compound in preparing a medicament for preventing or treating heart failure.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



[式I]

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於預防或治療心臟衰竭(HF)之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR PREVENTING OR TREATING HEART FAILURE (HF)

【中文】

本發明係關於用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包含由式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分；使用該化合物用於預防或治療心臟衰竭之方法、該化合物用於預防或治療心臟衰竭之用途，及該化合物在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑之用途。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating heart failure, comprising a compound represented by formula I, optical isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof as an active ingredient, a method for preventing or treating heart failure using the compound, a use of the compound for preventing or treating heart failure, and a use of the compound in preparing a medicament for preventing or treating heart failure.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

〔特徵化學式〕



〔式I〕

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於預防或治療心臟衰竭(HF)之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR PREVENTING OR TREATING HEART FAILURE (HF)

【技術領域】

【0001】本發明係關於用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包含由式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分；使用該化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之方法；該化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途；及該化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑中之用途。

【先前技術】

【0002】「心臟衰竭(HF)」係指其中由於心血管及冠狀動脈疾病、高血壓及各種遺傳因素導致心臟功能受損，從而阻止心臟向身體其他部分供應充滿氧及營養物之血液之疾病。

【0003】HF分為射血分數保留型心臟衰竭(HFpEF)、射血分數中間值型心臟衰竭(HFmrEF)及射血分數降低型心臟衰竭(HFrEF) (Theresa AM等人，Eur Heart J. 2021；42(36):3599-3726)。迄今為止，HF表現為冠狀動脈疾病、高血壓、心肌病等之最終併發症，且係由於諸如腎臟等其他器官之頻繁功能障礙而造成長住院期及高再住院率之嚴重慢性疾病。HF之預後在心血管疾病中最差，因此其具有較大多數實體腫瘤之高死亡

率，其中一年死亡率為37%且五年死亡率為78% (Braunwald E等人，Lancet. 2015；385(9970):812-24)。

【0004】 作為治療HF之方法，迄今為止已考慮藥物治療及手術治療。然而，大多數方法係減輕心臟功能及疼痛，而非治療潛在原因以改善心肌細胞損傷。即使心臟功能藉由治療HF而恢復，但若停止藥物治療，則10個患者中之4個顯示在6個月內經歷HF復發(Brian PH等人，Lancet. 2019；393(10166):61-73)。

【0005】 因此，業內迫切需要開發能夠有效治療HF之藥物。

[相關技術參考]

【0006】

專利文件

(專利文件1) 韓國未經審查之專利申請公開案第2017-0017792號

【0007】

非專利文件

(非專利文件1) Theresa AM等人，Eur Heart J 2021；42(36):3599-3726

(非專利文件1) Braunwald E.等人，Lancet 2015；385(9970):812-24

(非專利文件1) Yao TP等人，Mol. Cell 2005；18, 601-607

(非專利文件1) Brundel B等人，Nat Rev Cardiol 2017；14(11):637-653

(非專利文件1) Pareyson等人，(2011) 10(4):3205

(非專利文件1) Brian PH等人，Lancet. 2019；393(10166):61-73)

【發明內容】

【0008】**技術問題**

本揭示內容可提供用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其含有由式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

【0009】 本揭示內容可提供用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與至個體中。

【0010】 本揭示內容可提供由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途。

【0011】 本揭示內容可提供由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑中之用途。

【0012】**技術解決方案**

此將詳細闡述如下。同時，本發明所揭示之每一描述及實施例亦可分別應用於其他描述及實施例。換言之，本發明所揭示之各種要素之所有組合屬本發明之範圍內。另外，不能看出本發明之範圍限於下文闡述之特定描述。

【0013】 本揭示內容提供用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包括由下式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

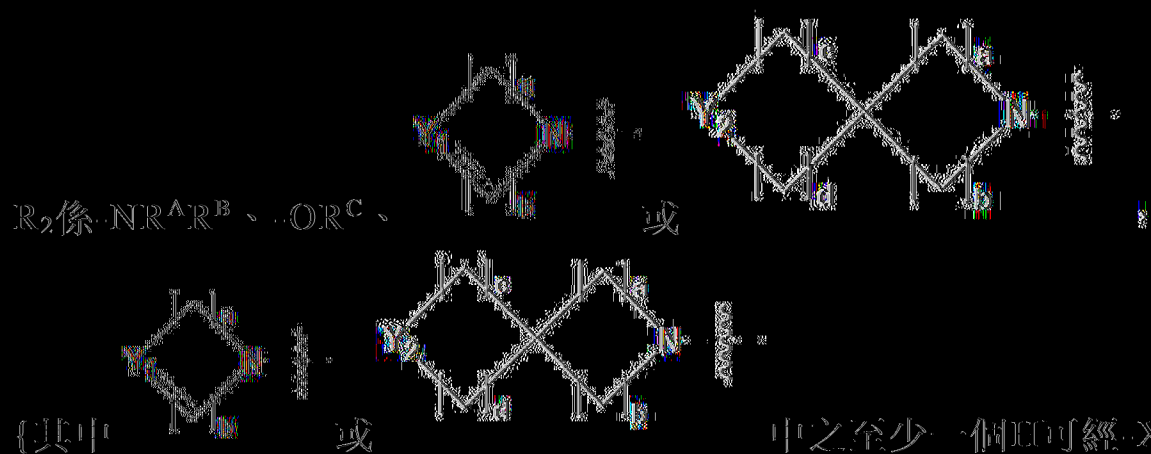
【0014】**[式I]**



在式I中，

其中L₁、L₂或L₃各自獨立地係鍵或-(C₁-C₂仲烷基)-；

R₁係·CX₂H或·CX₃；



中之至少一個H可經·X、·OH、·O(C₁-C₄烷基)、·NR^DR^E、·(C₁-C₄烷基)、·CF₃、·CF₂H、·CN、·芳基、·雜芳基、·(C₁-C₄烷基)-芳基或·(C₁-C₄烷基)-雜芳基取代，[其中該·芳基、·雜芳基、·(C₁-C₄烷基)-芳基或·(C₁-C₄烷基)-雜芳基中之至少一個H可經·X、·OH、·CF₃或·CF₂H取代]}；

R₃係·H、·(C₁-C₄烷基)、·(C₁-C₄烷基)-O(C₁-C₄烷基)、·(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、·(C₃-C₇環烷基)、·(C₂-C₆環雜烷基)、·芳基、·雜

芳基、·金剛烷基、

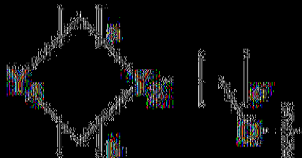
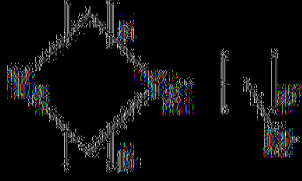
或

{其中，·(C₁-C₄烷基)中之至少一個H可經·X或·OH取代，

·芳基或·雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經·X、·OH、·O(C₁-C₄烷基)、·OCF₃、·O-芳基、·NR^DR^E、·(C₁-C₄烷基)、·CF₃、·CF₂H、·

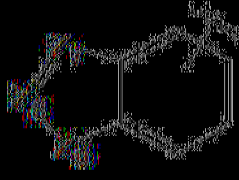
$\text{C}(=\text{O})\cdot(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\cdot\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\cdot\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\cdot$

$(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、芳基、雜芳基、、 或

、 中之至少一個H可經

X、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 CH_3 或 CH_2H 取代]，

$(\text{C}_3\text{-C}_7\text{環烷基})$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{環雜烷基})$ 、金剛烷基、 或

 中之至少一個H可各自獨立地經X、OH或 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 取代}；

Y_1 、 Y_2 及 Y_3 各自獨立地係 CH_2 、 NR^{H} 、 O 、 $\text{C}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$ ；

Y_3 係 CH 或 N ；

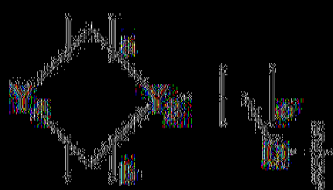
$\%_1$ 至 $\%_4$ 各自獨立地係 N 或 CR^{Z} ，{其中 $\%_1$ 至 $\%_4$ 中之至少三者不可同時為 N ，且 R^{Z} 係 H 、 X 或 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ }；

$\%_5$ 及 $\%_6$ 各自獨立地係 CH_2 或 O ；

$\%_7$ 及 $\%_8$ 各自獨立地係 CH 或 N ；

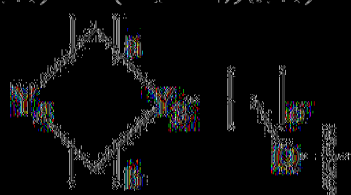
$\%_9$ 係 NR^{G} 或 S ；

R^{A} 及 R^{B} 各自獨立地係 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\cdot\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\cdot\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\cdot$ 芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{芳基})\cdot$ 雜芳



基、 $-(C_3-C_7$ 環烷基)、 $-(C_2-C_6$ 雜環烷基)或
 $-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-OH或 $-(C_1-C_4$ 烷基)-NR^DR^B中之至少一個H可
 經·X取代，

該等·芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基、·雜芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·雜芳基、 $-(C_3-C_7$ 環烷基)或 $-(C_2-C_6$ 雜環烷基)中之至少一個H可經·X、·OH、·O(C₁-C₄烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)、·CH₃、·CH₂H或·CN取代，



中之至少一個H可經·X、·OH、·O(C₁-C₄烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)、·CH₃、·CH₂H、·CN、 $-(C_2-C_6$ 雜環烷基)、·芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基、·雜芳基或·雜芳基·(C₁-C₄烷基)取代}；

R^C係·(C₁-C₄烷基)、·芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基、·雜芳基或 $-(C_1-C_4$ 烷基)·雜芳基{其中， $-(C_1-C_4$ 烷基)中之至少一個H可經·X或·OH取代，·芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基、·雜芳基或 $-(C_1-C_4$ 烷基)·雜芳基中之至少一個H可經·X、·OH、·CH₃或·CH₂H取代}；

R^D及R^B各自獨立地係·H、 $-(C_1-C_4$ 烷基)、·芳基或 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基{其中， $-(C_1-C_4$ 烷基)中之至少一個H可經·X或·OH取代，·芳基或 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基中之至少一個H可經·X、·OH、·CH₃或·CH₂H取代}；

R^F係·H、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-OH、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、 $-(C(=O)-(C_1-C_4$ 烷基))、 $-(C(=O)-O(C_1-C_4$ 烷基))、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-NR^DR^B、 $-(S(=O))_2-(C_1-C_4$ 烷基)、·芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·芳基、 $-(C_2-C_4$ 烯基)·芳基、·雜芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)·雜

芳基、 $-(C(=O)-(C_3-C_7$ 環烷基)、 $-(C_2-C_6$ 雜環烷基)或 $-(C_1-C_4$ 烷基)- $C(=O)-$
 $(C_2-C_6$ 雜環烷基)

{其中， $-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-OH、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-O- $(C_1-C_4$ 烷
 基)、 $-(C(=O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C(=O)-O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)- $C(=O)-$
 $O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-NR^DR^B或 $S(=O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)中之至少一個H可經X取代，

{芳基、 $-(C_1-C_4$ 烷基)-芳基、 $-(C_2-C_4$ 烯基)-芳基、雜芳基、 $-(C_1-C_4$
 烷基)-雜芳基、 $-(C(=O)-(C_3-C_7$ 環烷基)、 $-(C_2-C_6$ 雜環烷基)或 $-(C_1-C_4$ 烷基)-
 $C(=O)-(C_2-C_6$ 雜環烷基)中之至少一個H可經X、-OH、-CF₃或-CF₂H取
 代}；

R^G係H或 $-(C_1-C_4$ 烷基)；

Q係-O-或鍵；

¹係單鍵或雙鍵{條件係，²係雙鍵，則Y₁係-C(=)}；

a至c各自獨立地係0、1、2、3或4之整數{條件係，a及b不可同時為
 0，且c及d不可同時為0}；

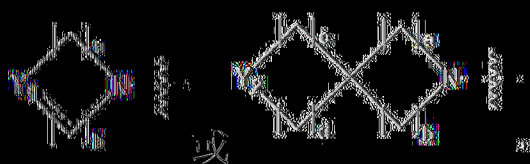
X各自獨立地係H、Cl、Br或I。

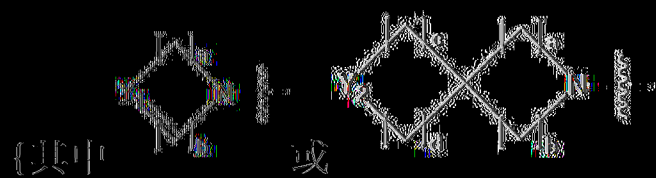
[(0015)] 在本揭示內容之醫藥組合物中，由式I代表之化合物可為以
 下：

L₁、L₂或L₃各自獨立地係鍵或 $-(C_1-C_2$ 仲烷基)-；

R₁係-CX₂H或-CX₃；

R₂係-NR^AR^B、-OR^C、





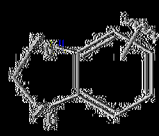
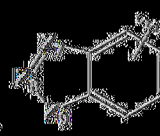

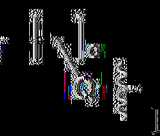
-NR^DR^B、-(C₁-C₄烷基)取代}；

R₃係-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-芳基、-雜芳基、-金剛烷基、



{其中-芳基或-雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經-X、-O(C₁-C₄

烷基)、-OCH₃、-O-芳基、-NR^DR^B、-(C₁-C₄烷基)、-CH₃、-S(=O)₂-(C₁-

C₄烷基)、-芳基、-雜芳基、 或  或  或  取代

{其中  或  中之至少一個H可經-NR^DR^B或-(C₁-C₄烷基)取代}，

 或  中之至少一個H可各自獨立地經-(C₁-C₄烷基)

取代}；

Y₁、Y₂及Y₄各自獨立地係-CH₂-、-NR^B、-O-、-C(=O)-或-S(=O)₂-；

Y₃係-CH₂-或-N-；

%₁至%₄各自獨立地係N或CR^Z{其中%₁至%₄中之至少三者不可同時為N，且R^Z係-H、-X或-O(C₁-C₄烷基)}；

%₅及%₆各自獨立地係-CH₂-或-O-；

%₇及%₈各自獨立地係-CH₂-或-N-；

%₉係-NR^G或-S-；

R^A及R^B各自獨立地係-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-OH、-(C₁-C₄

烷基)、 $\text{-NR}^D\text{R}^E$ 、 -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{環烷基)}$ 或



{其中  中之至少一個H可經 -X 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 -Cl 、 -Br 、

$\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 -雜芳基 或 $\text{-雜芳基-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 取代}；

R^C 係 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 或 -芳基 ；

R^D 及 R^E 各自獨立地係 -H 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ ；

R^F 係 -H 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-OH}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-C(=O)-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-C(=O)-O(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-C(=O)-O(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-NR}^D\text{R}^E$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 $\text{-(C}_2\text{-C}_4\text{烯基)-芳基}$ 、 -雜芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-雜芳基}$ 、 $\text{-C(=O)-(C}_3\text{-C}_7\text{環烷基)}$ 、 $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$ 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-C(=O)-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$

{其中 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 或 $\text{-C(=O)-O(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 中之至少一個H可經 -X 取代，

-芳基 中之至少一個H可經 -X 取代}；

R^G 係 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ ；

Q 係 -O- 或鍵；

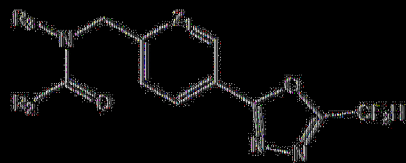
Y_1 係單鍵或雙鍵{條件係， Y_2 係雙鍵， Y_3 係 -Cl }；

a 至 c 各自獨立地係 0 、 1 、 2 、 3 或 4 之整數{條件係， a 及 b 不可同時為 0 ，且 c 及 d 不可同時為 0 }；

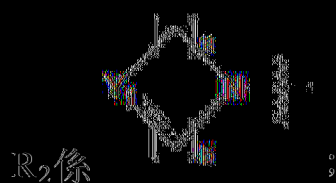
X 各自獨立地係 H 、 Cl 、 Br 或 I 。

〔0016〕在本揭示內容之醫藥組合物中，由式I代表之化合物可係由式Ia代表之化合物：

〔式Ia〕



在式Ia中，



R₃係芳基〔其中芳基中之至少一個H可各自獨立地經X取代〕；

Y₁係O或S(=O)₂；

Z₁係N或CR^Z〔其中R^Z係X〕；

a及b各自獨立地係0、1、2、3或4之整數〔其中a及b不可同時為0〕；

X各自獨立地係H、Cl、Br或I。

〔0017〕在本揭示內容之醫藥組合物中，由式Ia代表之化合物可為以下：



R₃係苯基〔其中苯基中之至少一個H可各自獨立地經H或Cl取代〕；

Y₁係O或S(=O)₂；

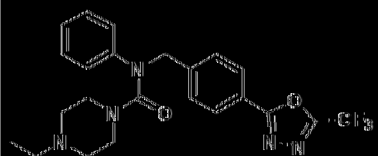
Z₁係N或CF。

〔0018〕在本揭示內容之醫藥組合物中，由式I代表之化合物可顯示於下表A中：

[表A]

化合物	結構	化合物	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

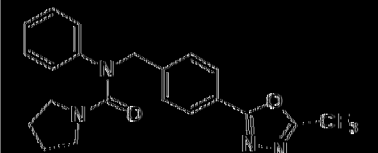
17



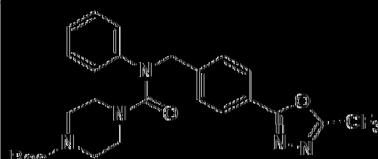
19



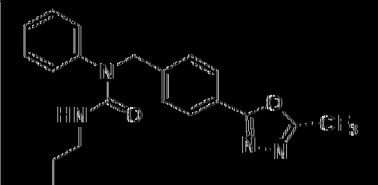
21



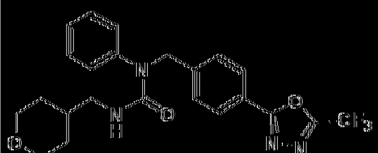
23



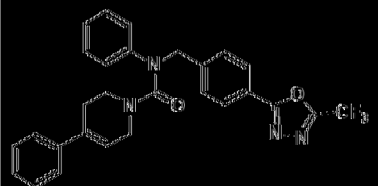
25



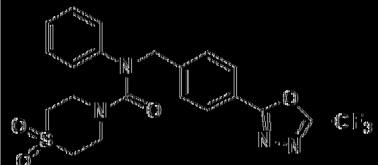
27



29



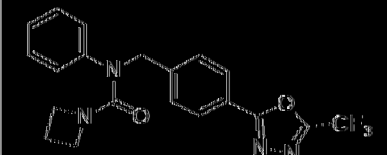
31



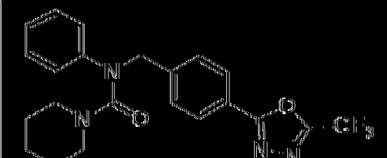
18



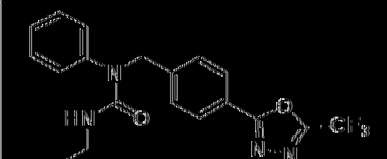
20



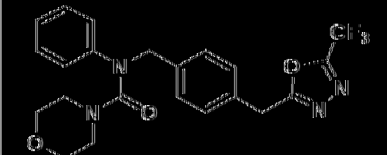
22



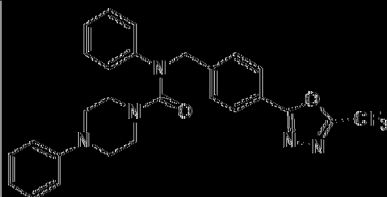
24



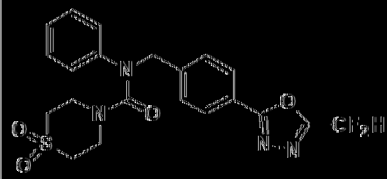
26



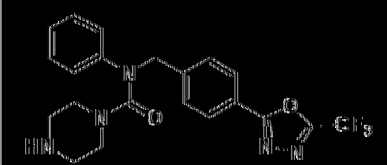
28

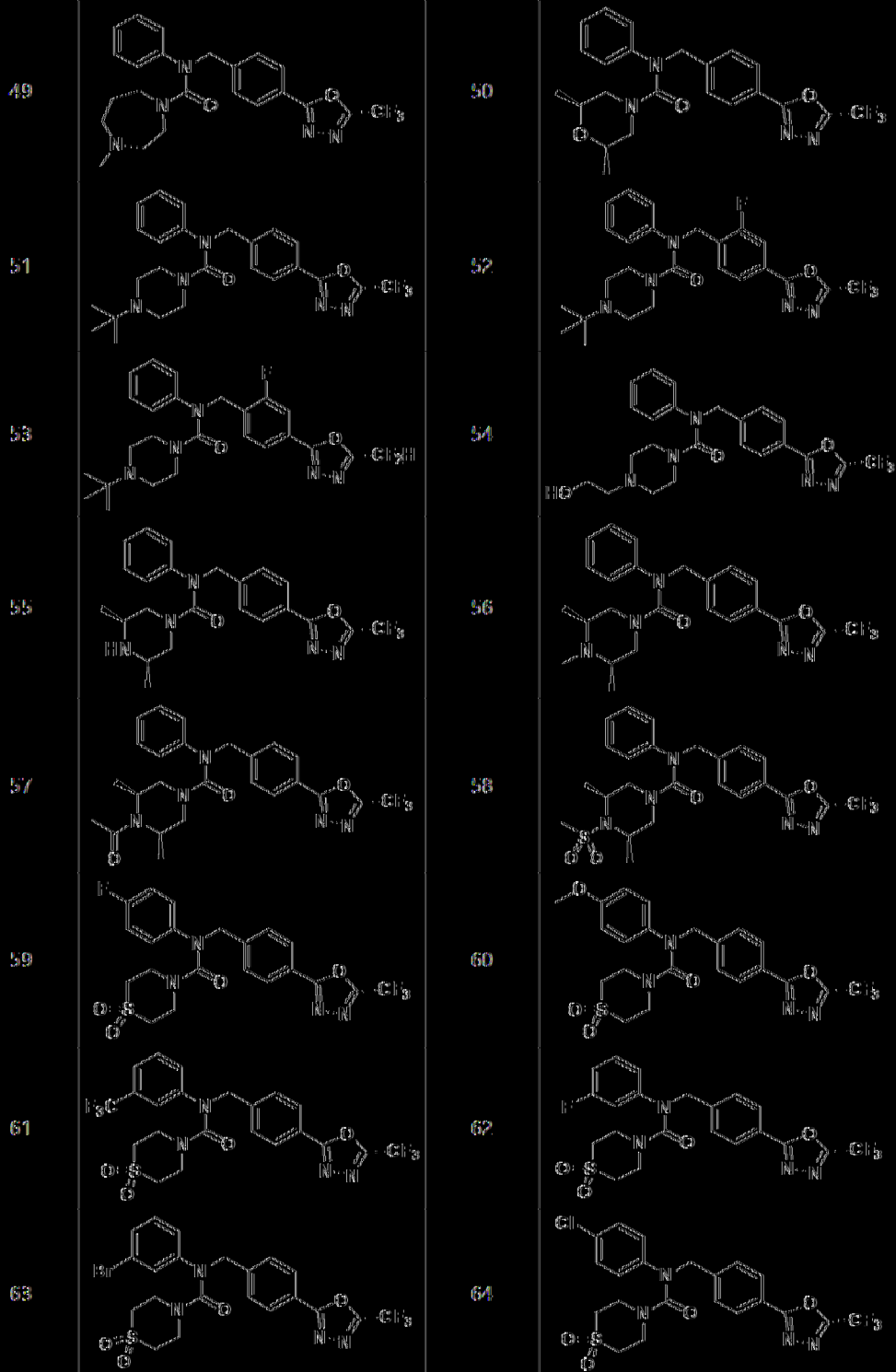


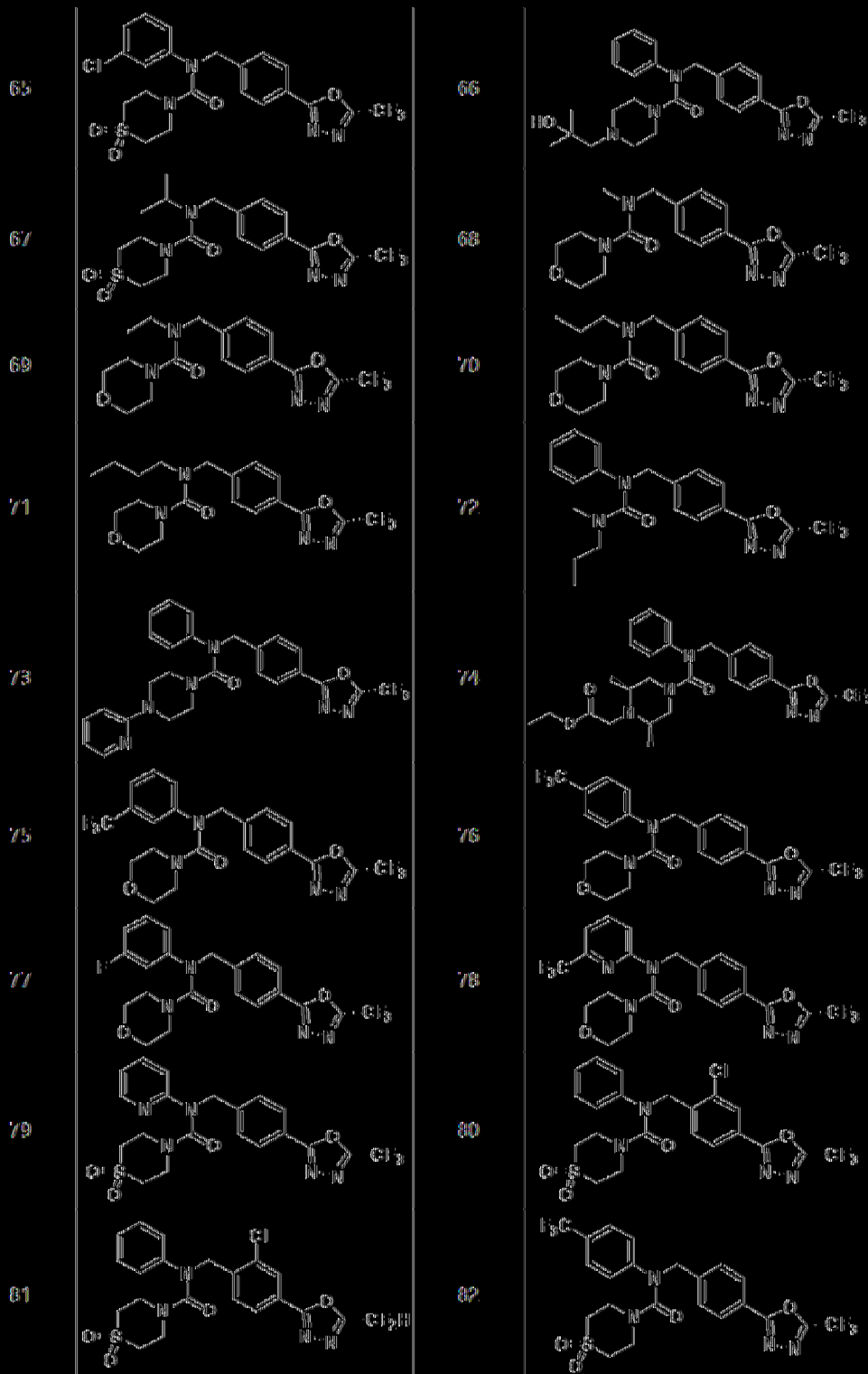
30

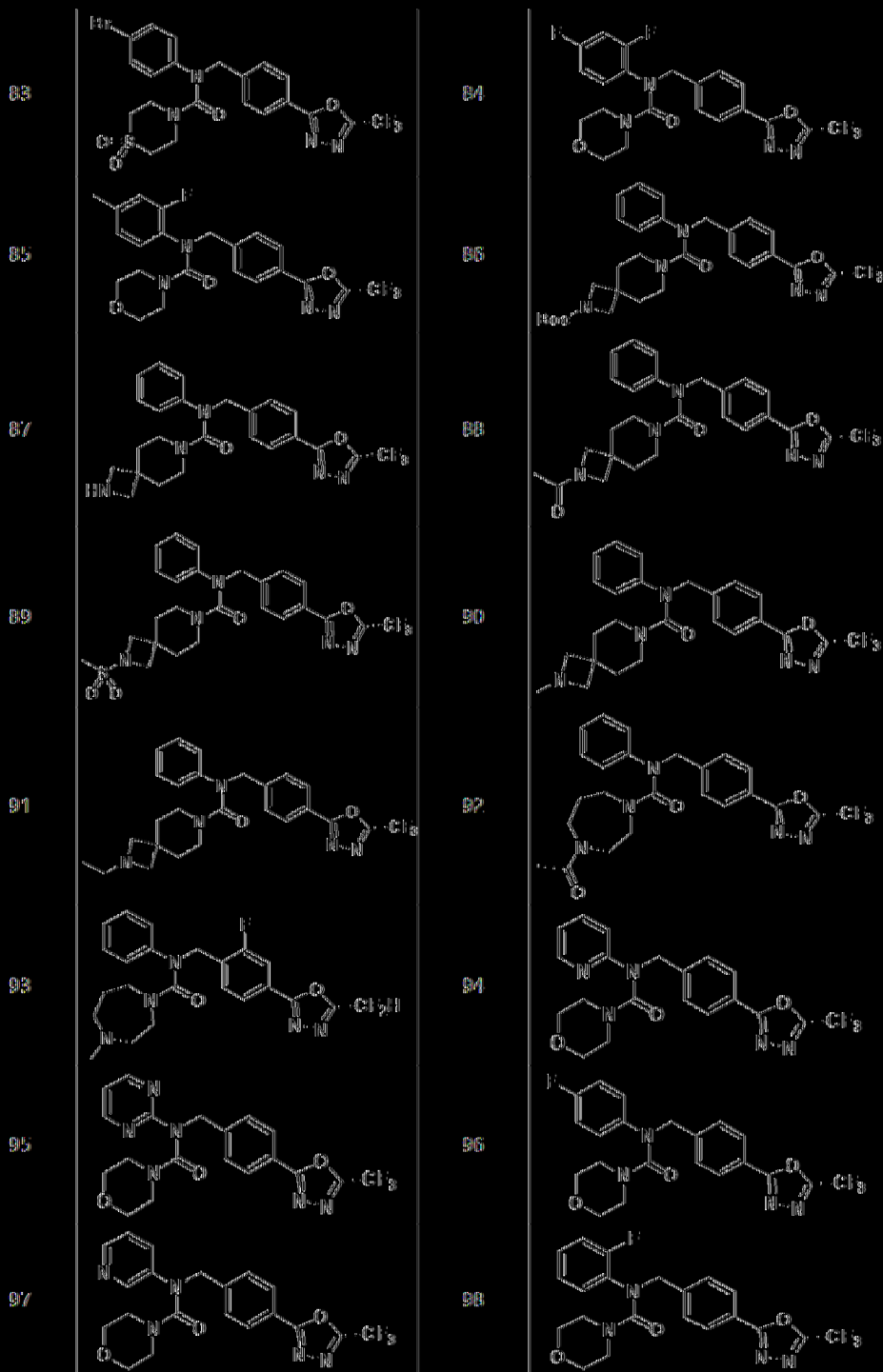


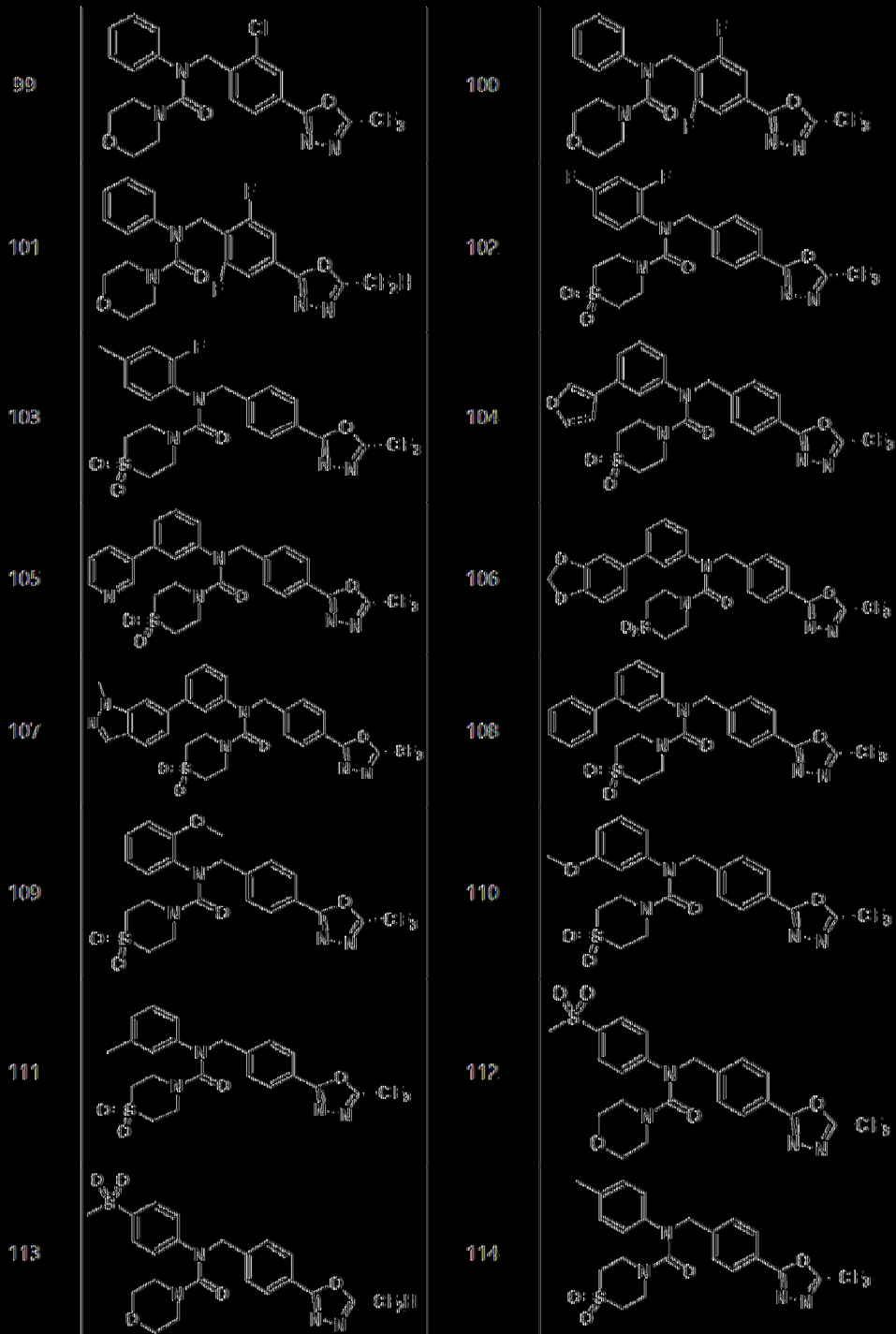
32



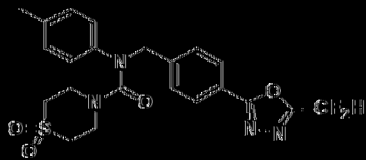








115



117



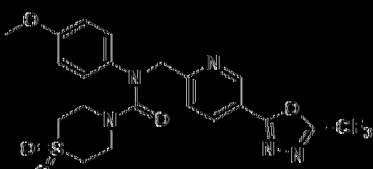
119



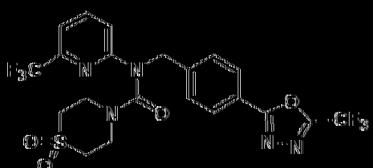
121



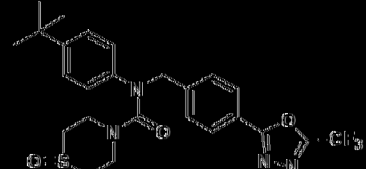
123



125



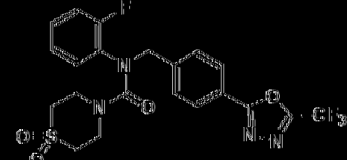
127



129



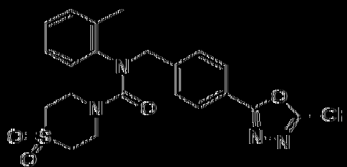
116



118



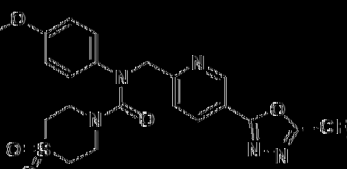
120



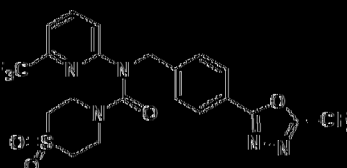
122



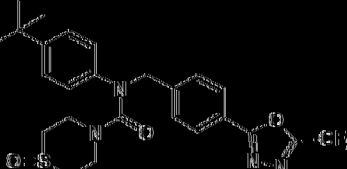
124



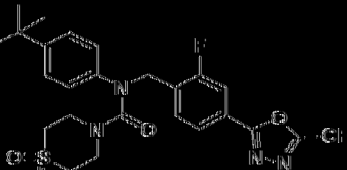
126



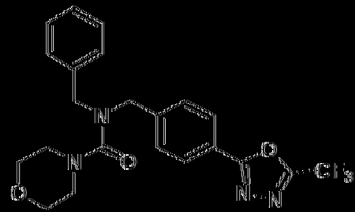
128



130



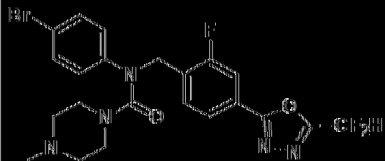
131



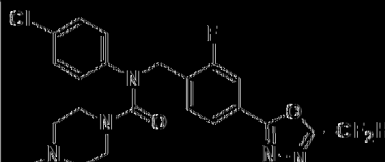
133



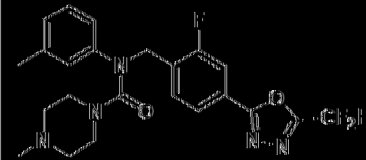
135



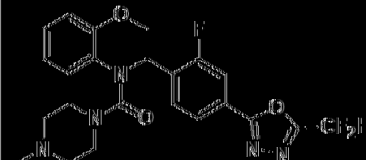
137



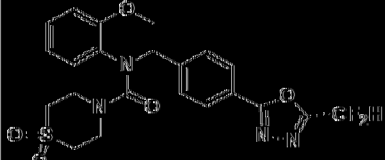
139



141



143



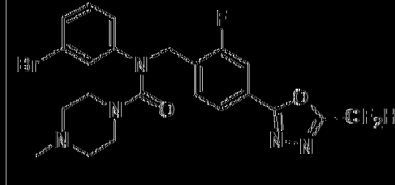
145



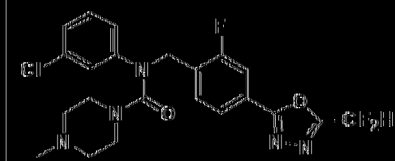
132



134



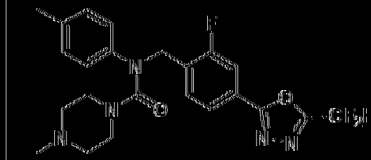
136



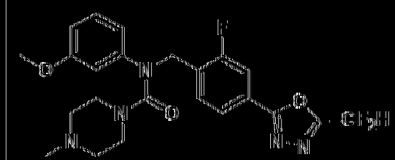
138



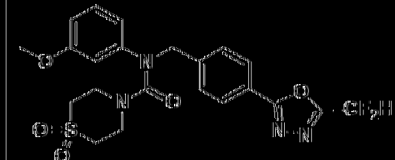
140



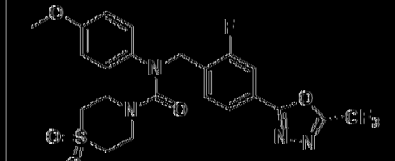
142



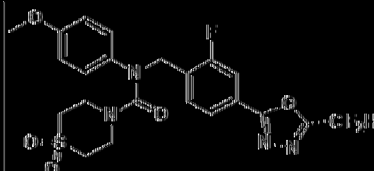
144



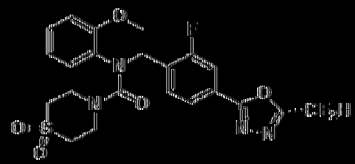
146



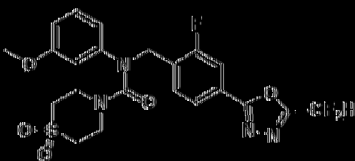
147



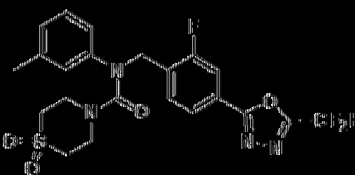
149



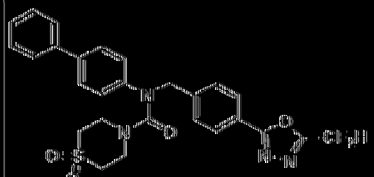
151



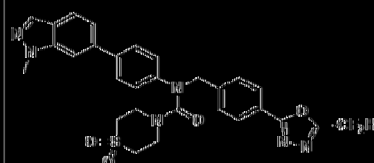
153



155



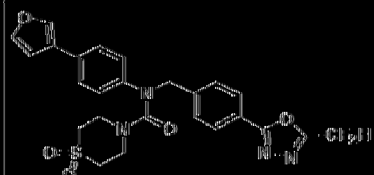
157



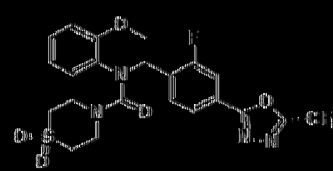
159



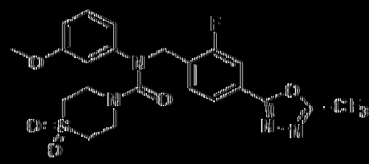
161



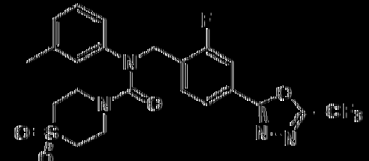
148



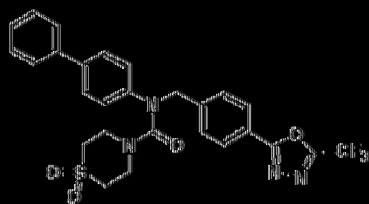
150



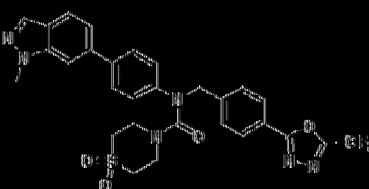
152



154



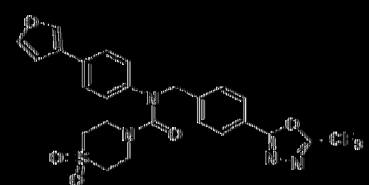
156



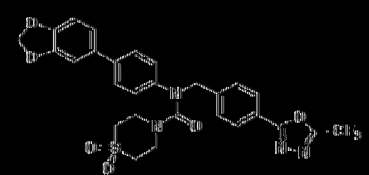
158



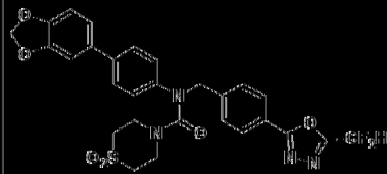
160



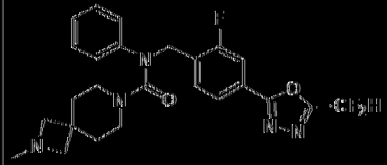
162



163



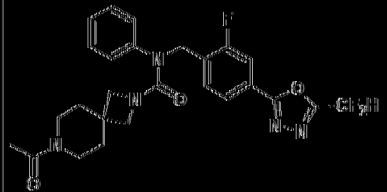
165



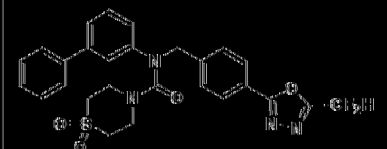
167



169



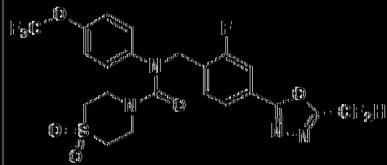
171



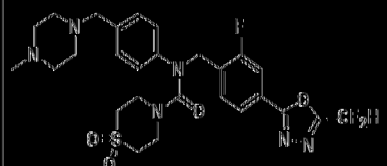
173



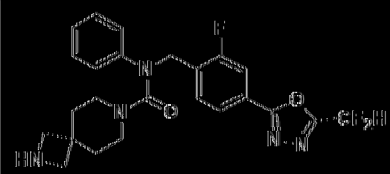
175



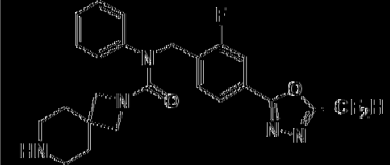
177



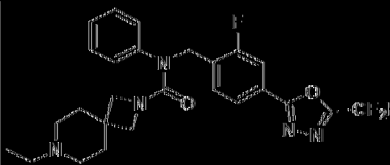
164



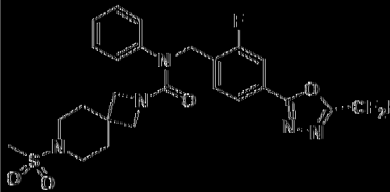
166



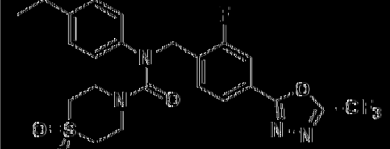
168



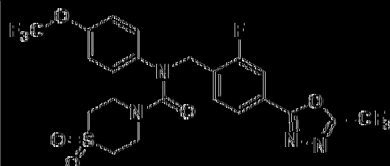
170



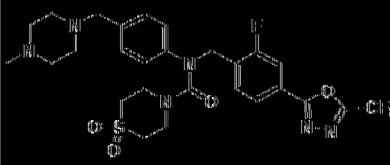
172



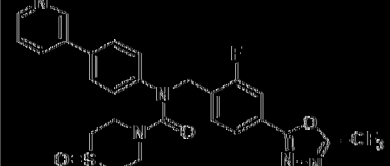
174



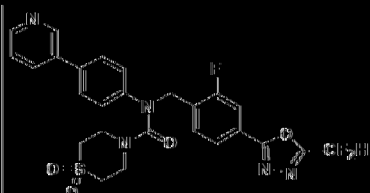
176



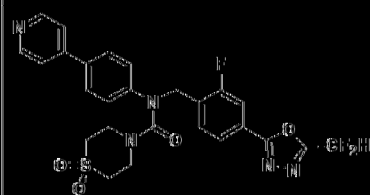
178



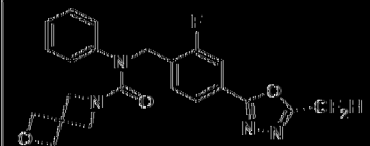
179



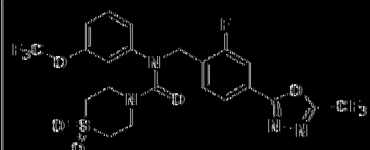
181



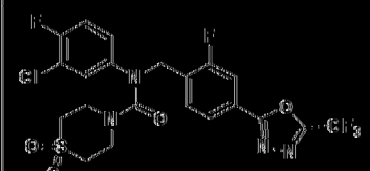
183



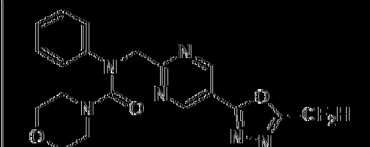
185



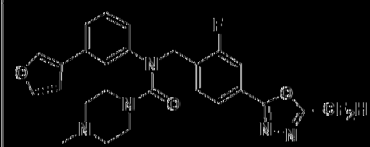
187



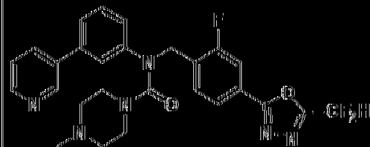
189



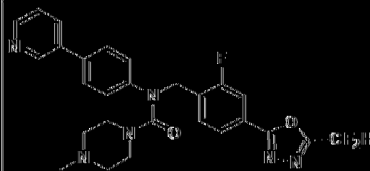
191



193



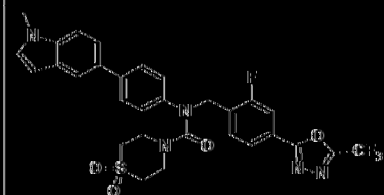
195



180



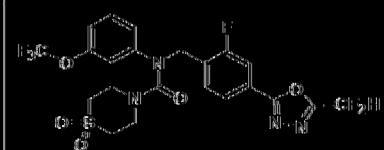
182



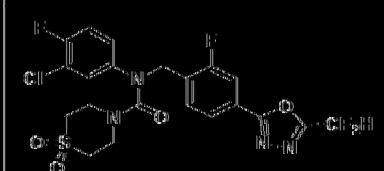
184



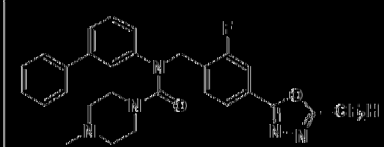
186



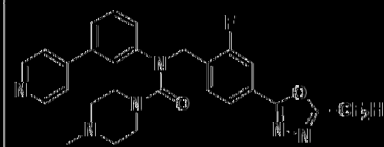
188



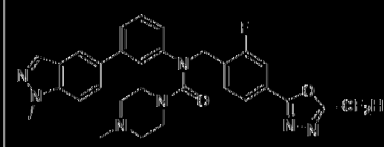
190



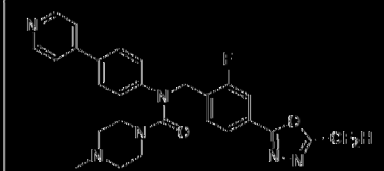
192



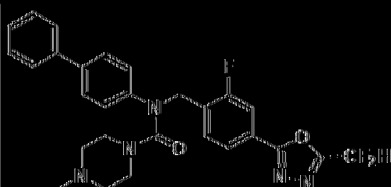
194



196



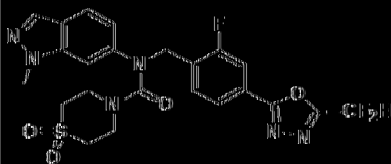
197



199



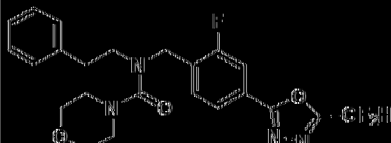
201



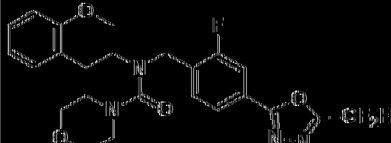
203



205



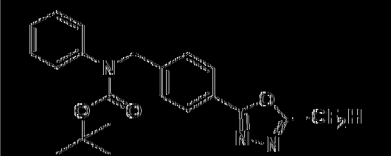
207



209



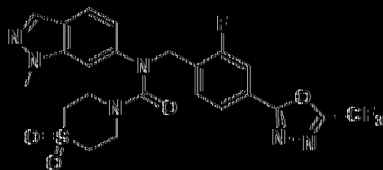
211



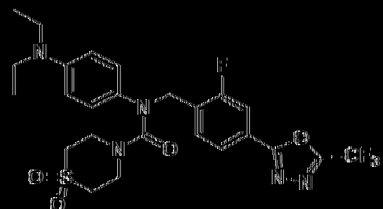
198



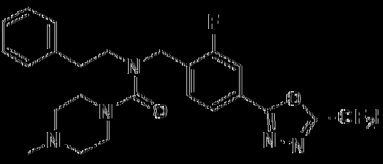
200



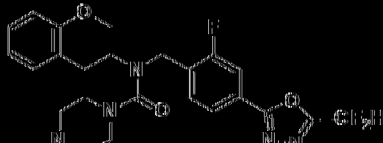
202



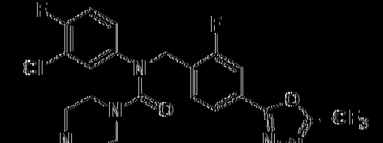
204



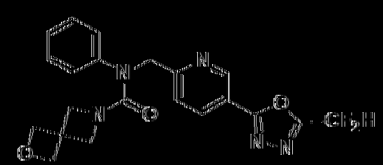
206



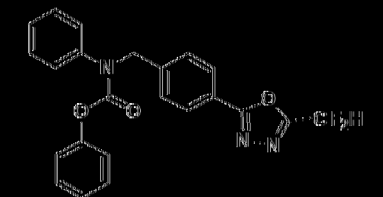
208



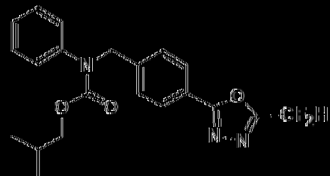
210



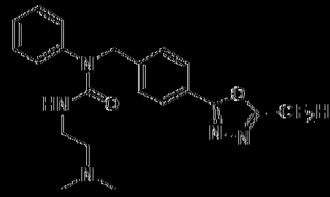
212



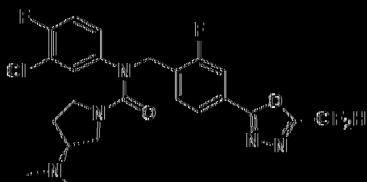
213

· Cl₂H

215

· Cl₂H

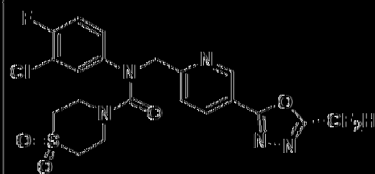
217

· Cl₂H

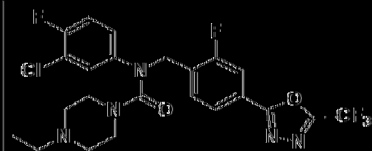
219

· Cl₂H

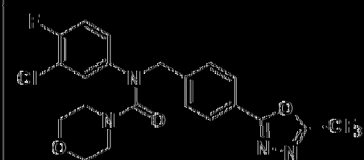
221

· Cl₂H

223

· Cl₂H

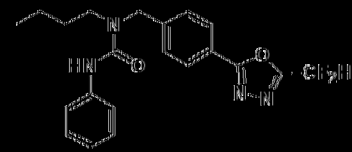
225

· Cl₂H

227

· Cl₂H

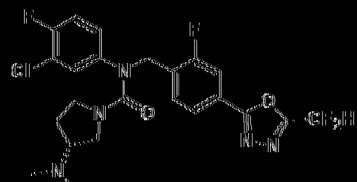
214

· Cl₂H

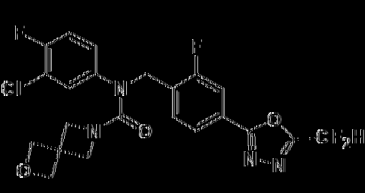
216

· Cl₂H

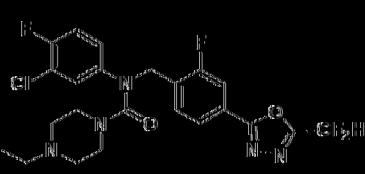
218

· Cl₂H

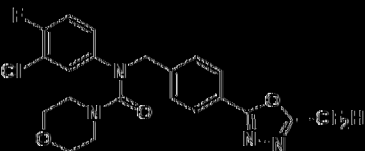
220

· Cl₂H

222

· Cl₂H

224

· Cl₂H

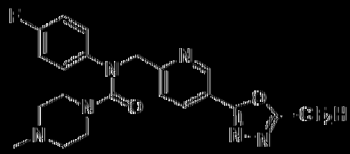
226

· Cl₂H

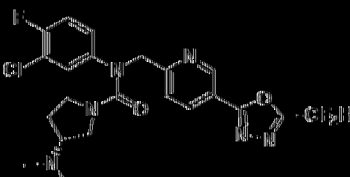
228

· Cl₂H

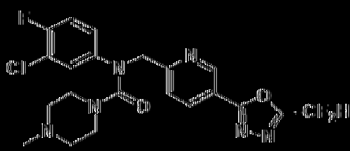
229

· Cl₂H

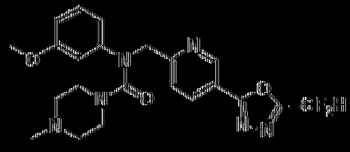
231

· Cl₂H

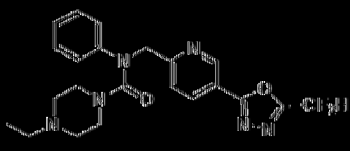
233

· Cl₂H

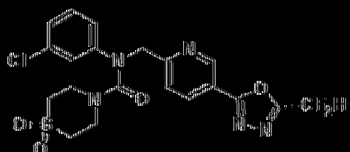
235

· Cl₂H

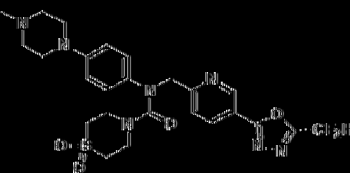
237

· Cl₂H

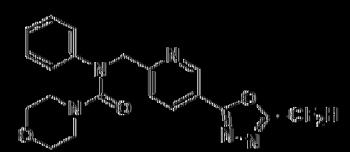
239

· Cl₂H

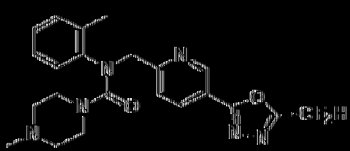
241

· Cl₂H

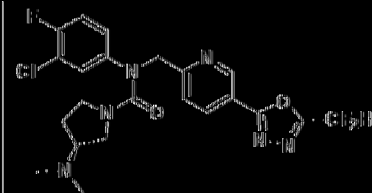
243

· Cl₂H

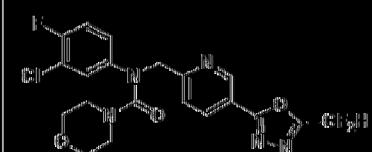
245

· Cl₂H

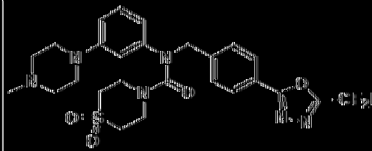
230

· Cl₂H

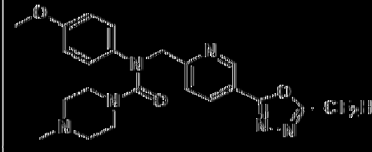
232

· Cl₂H

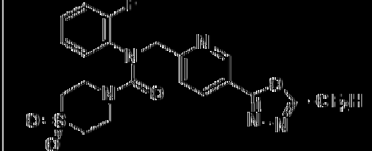
234

· Cl₂H

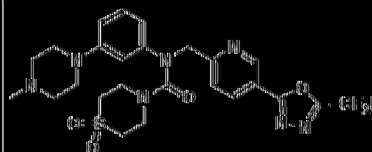
236

· Cl₂H

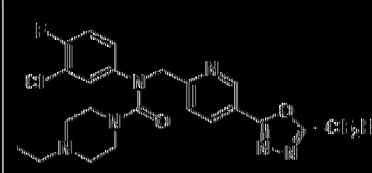
238

· Cl₂H

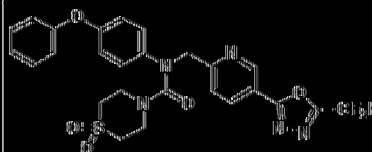
240

· Cl₂H

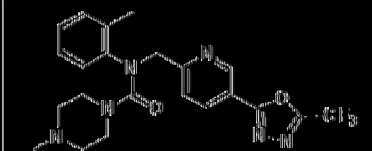
242

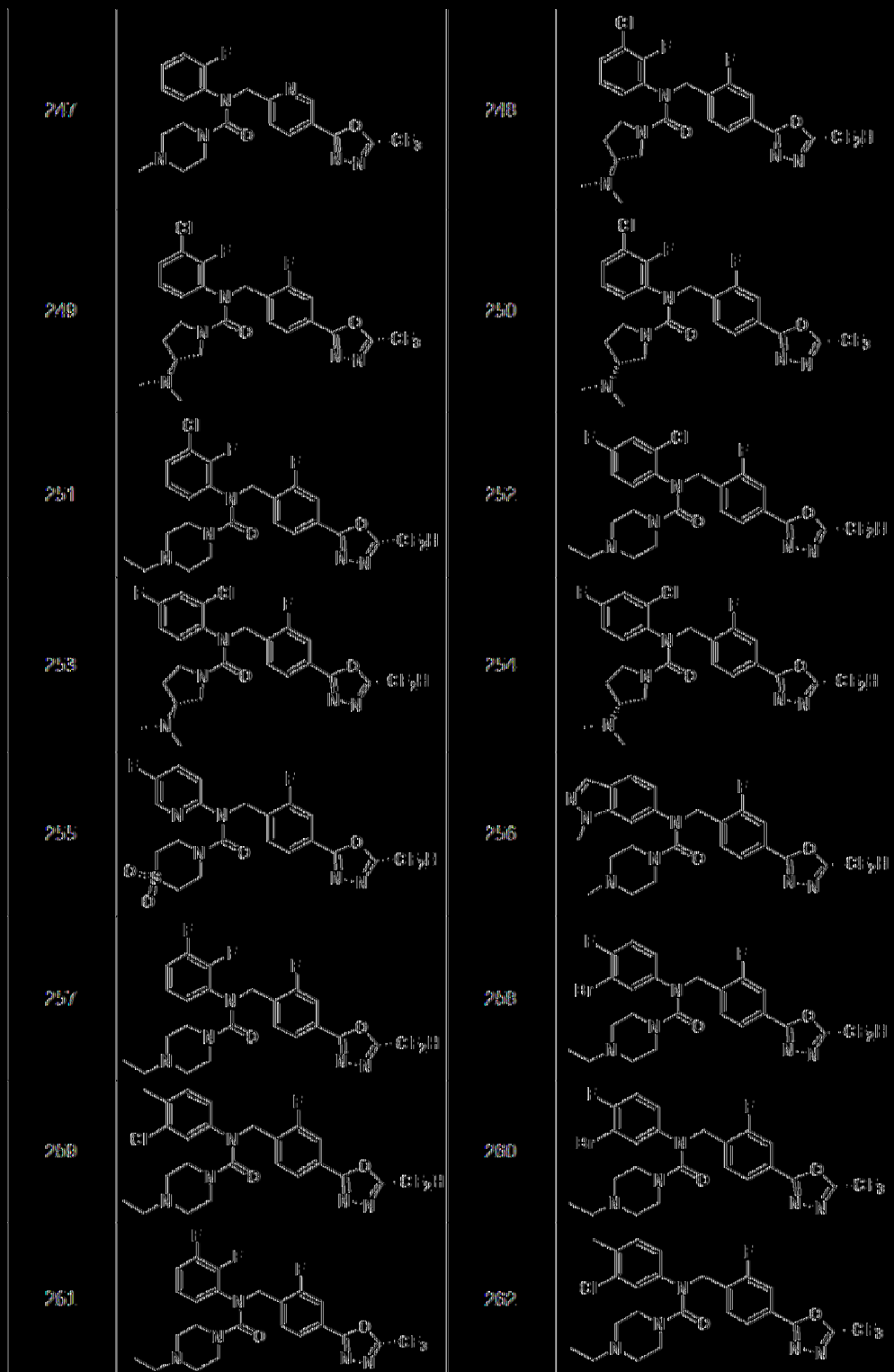
· Cl₂H

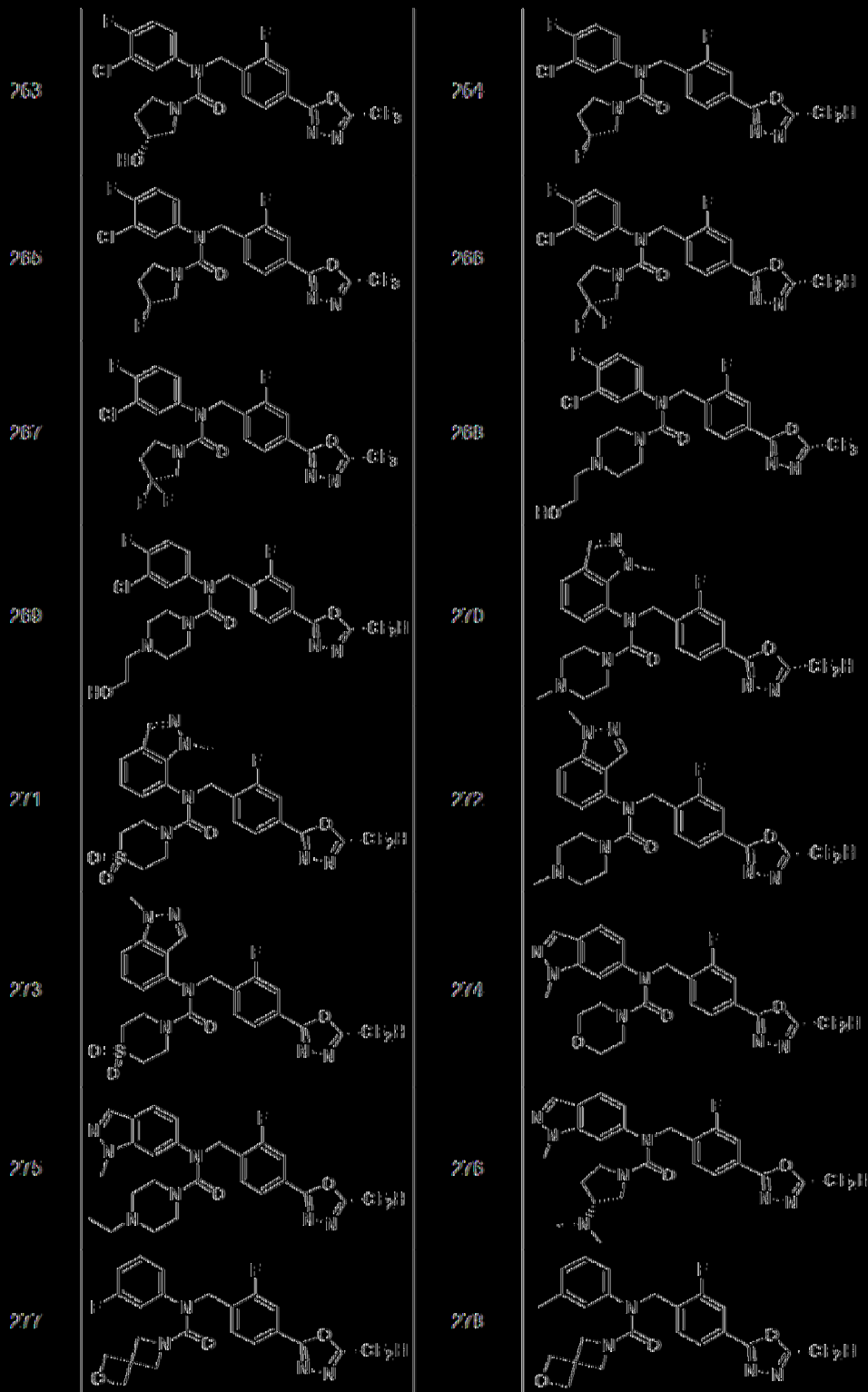
244

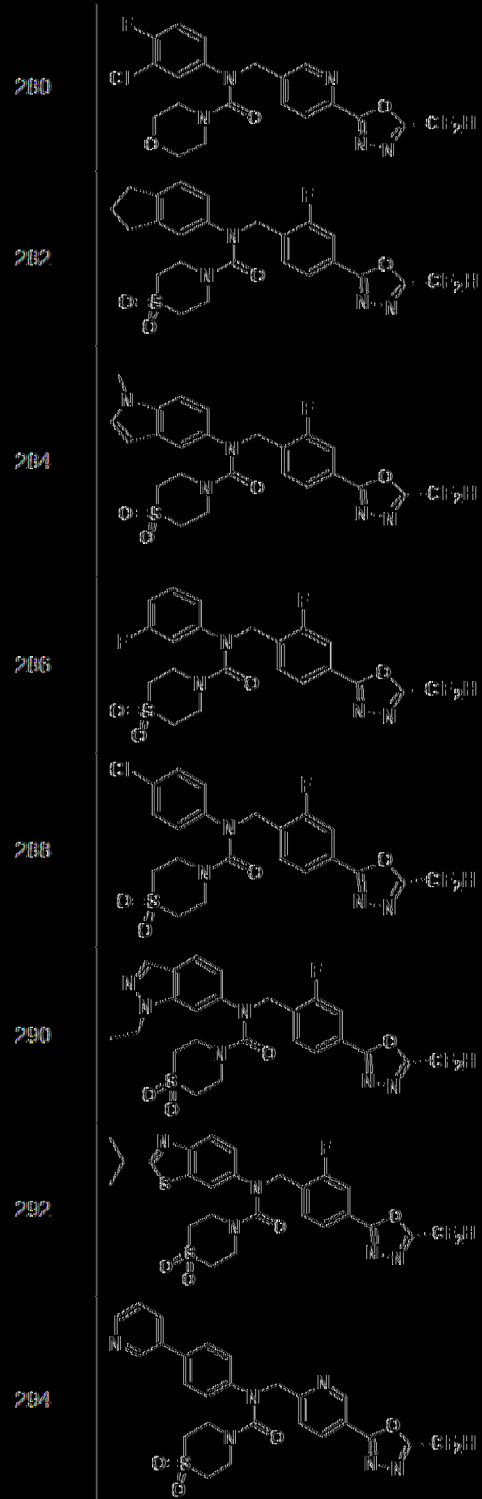
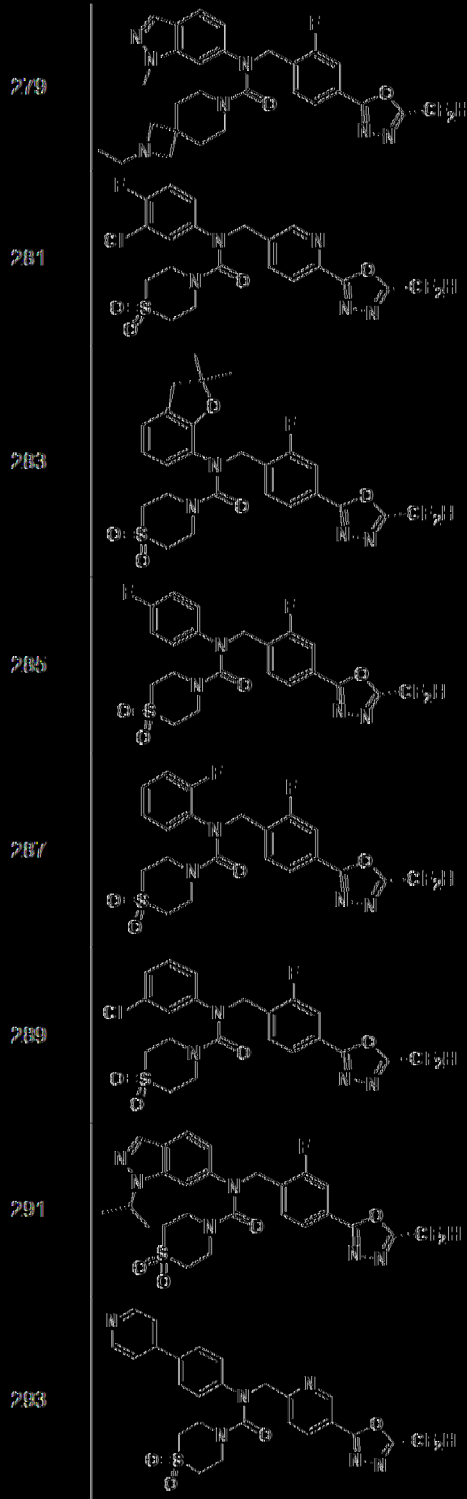
· Cl₂H

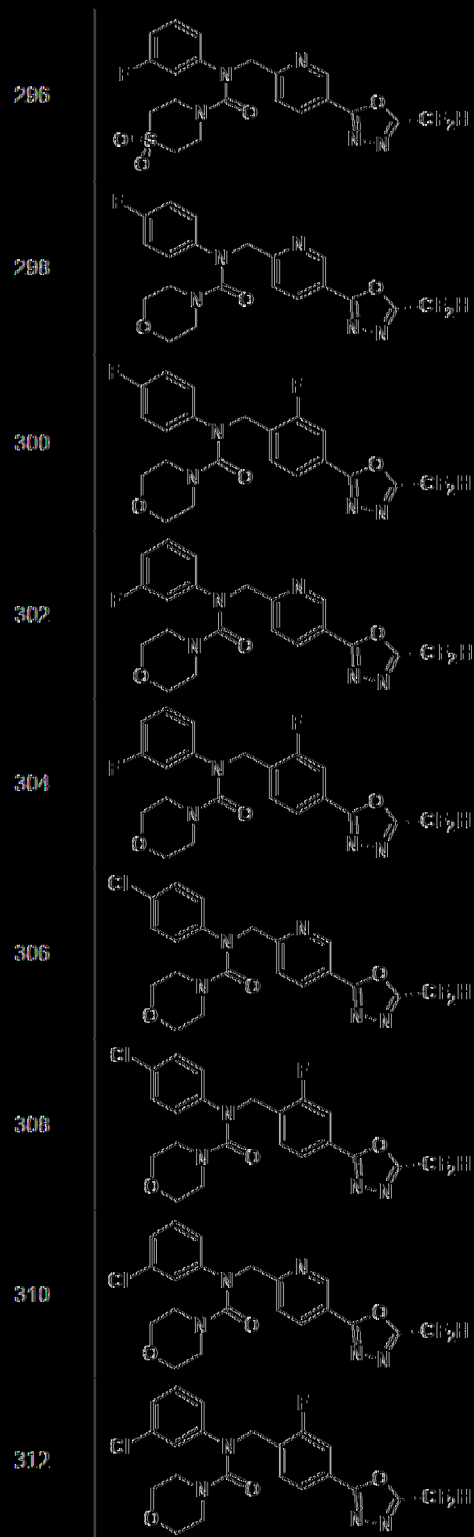
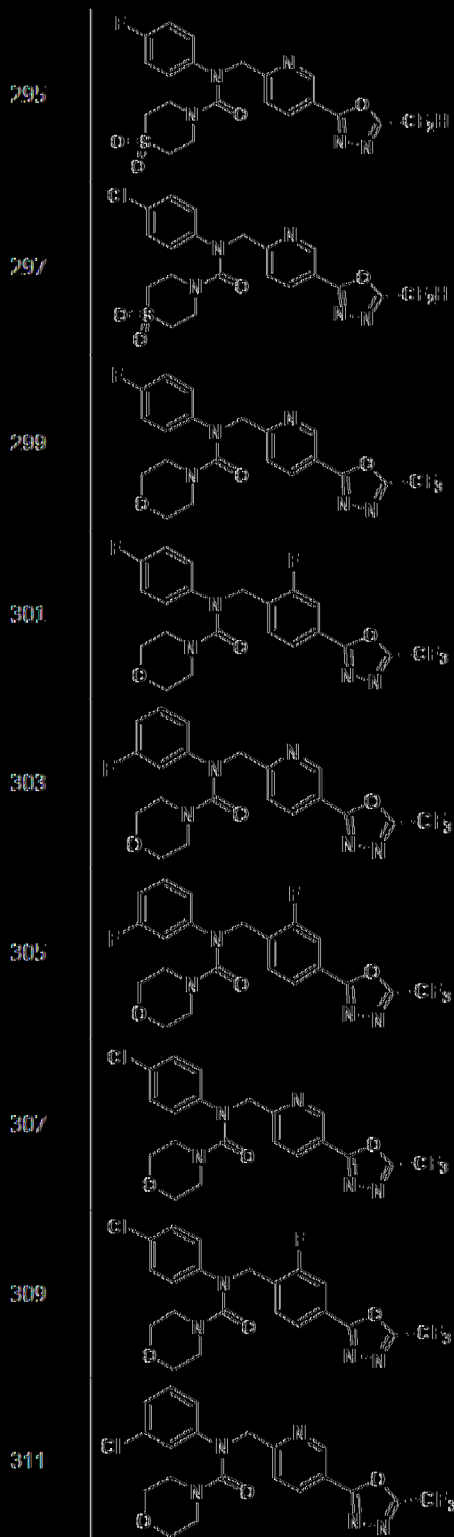
246

· Cl₂H

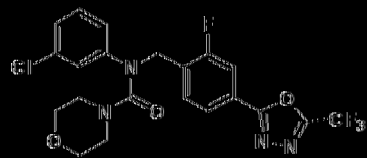




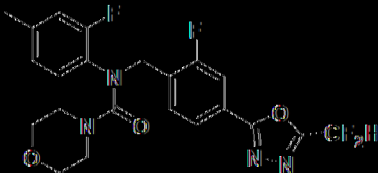




313



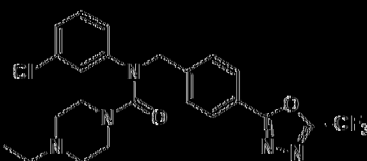
315



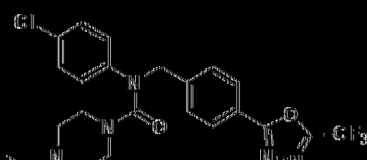
317



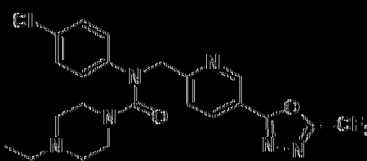
319



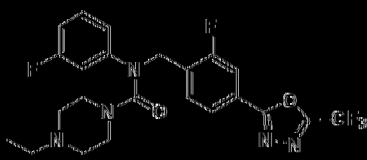
321



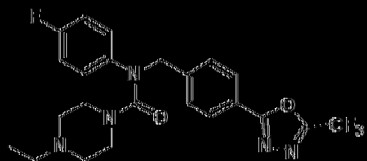
323



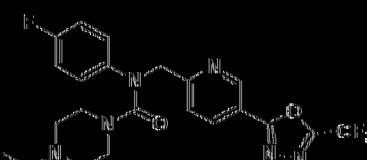
325



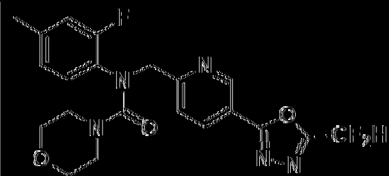
327



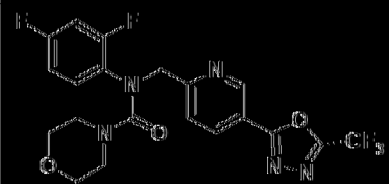
329



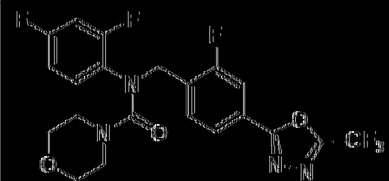
314



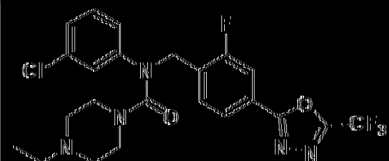
316



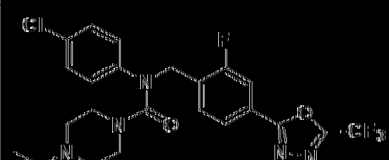
318



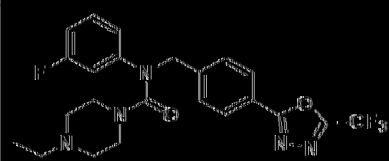
320



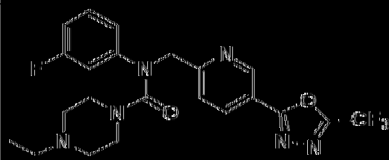
322



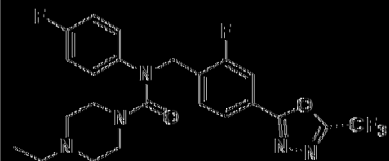
324



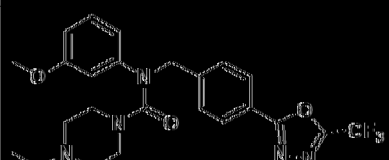
326



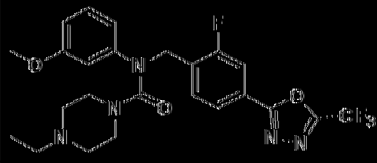
328



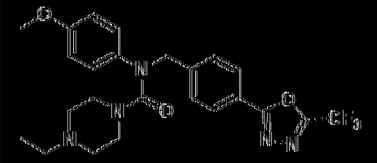
330



331



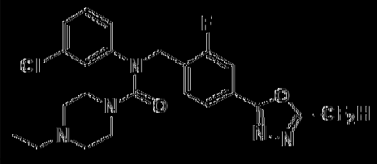
333



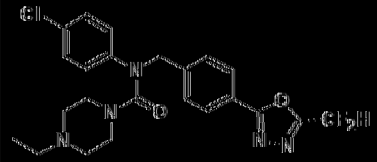
335



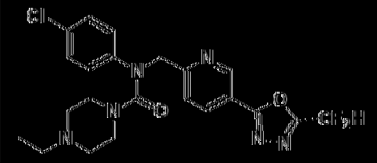
337



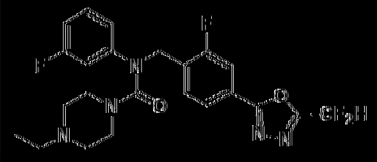
339



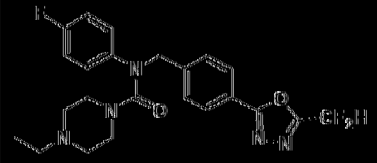
341



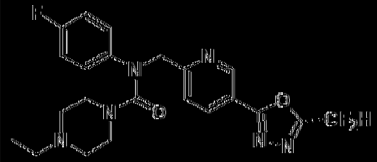
343



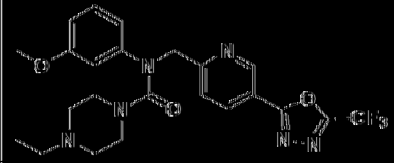
345



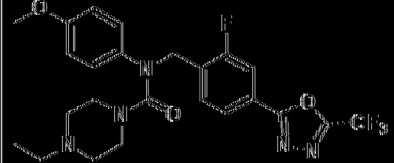
347



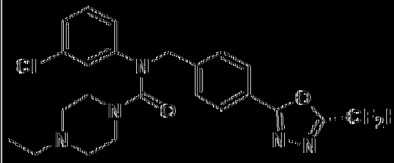
337



334



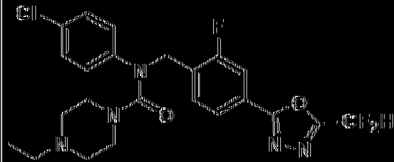
336



338



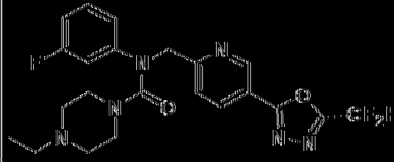
340



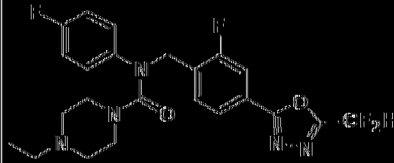
342



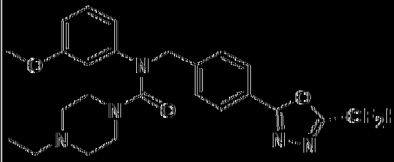
344

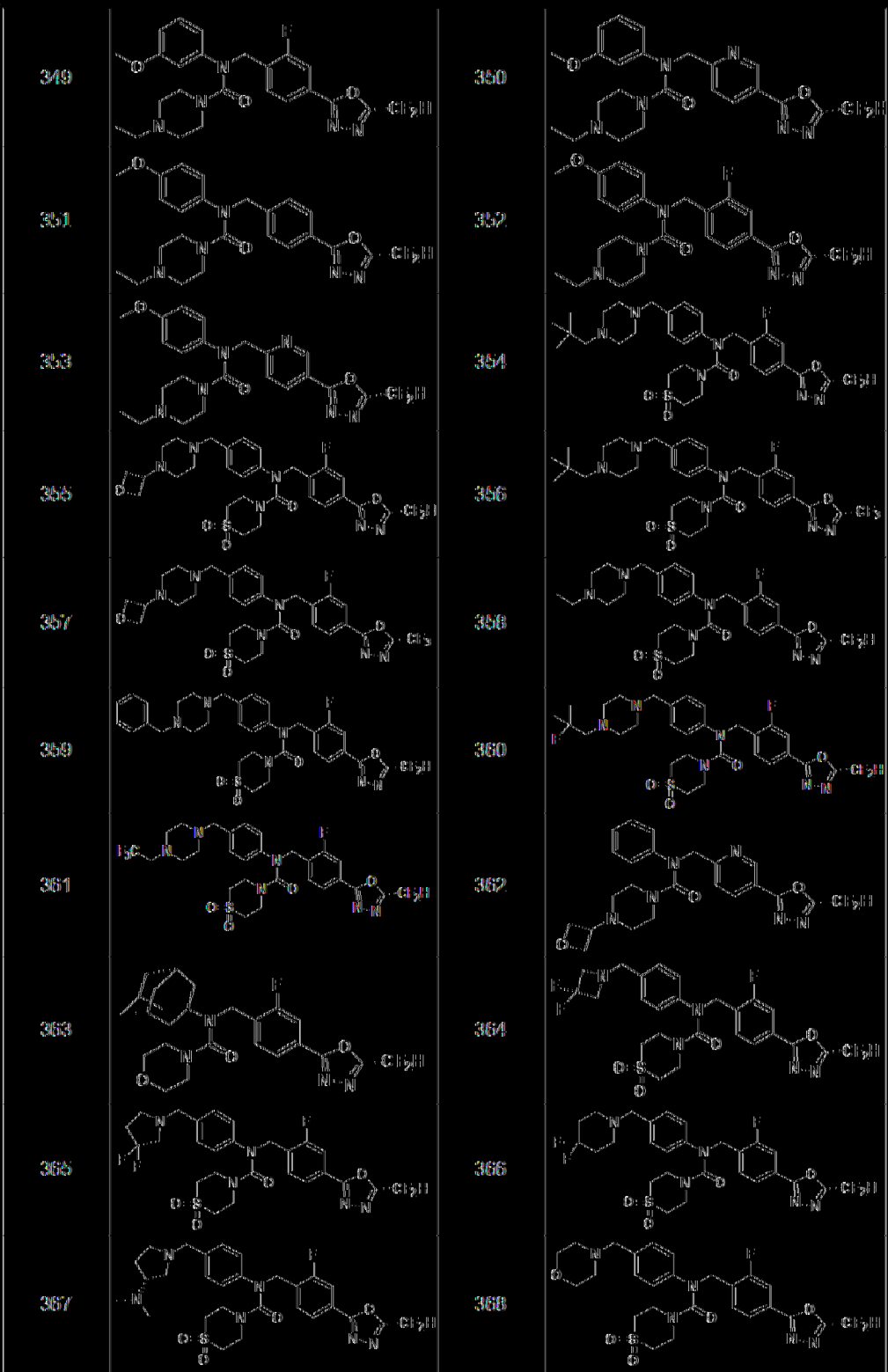


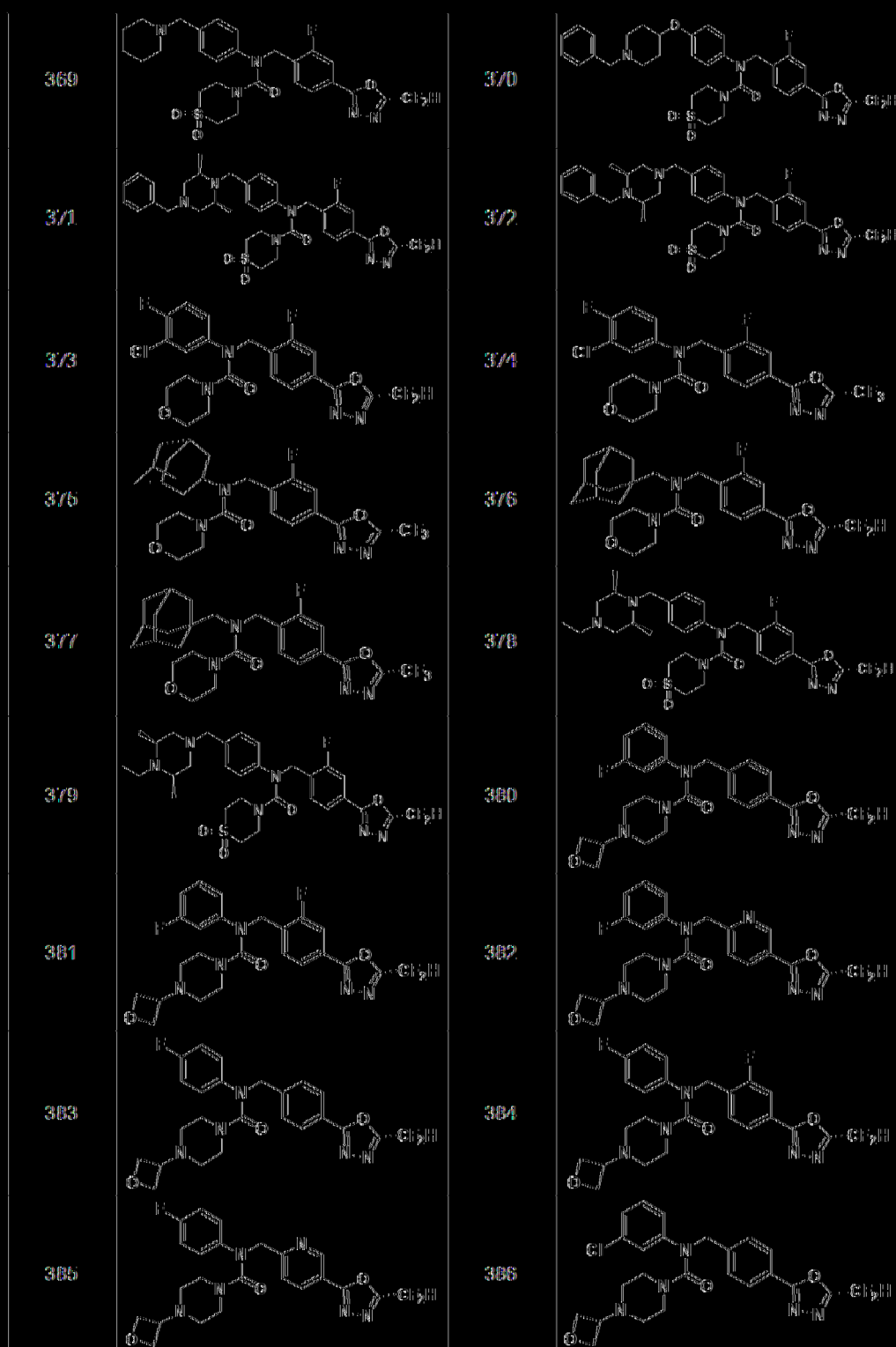
346

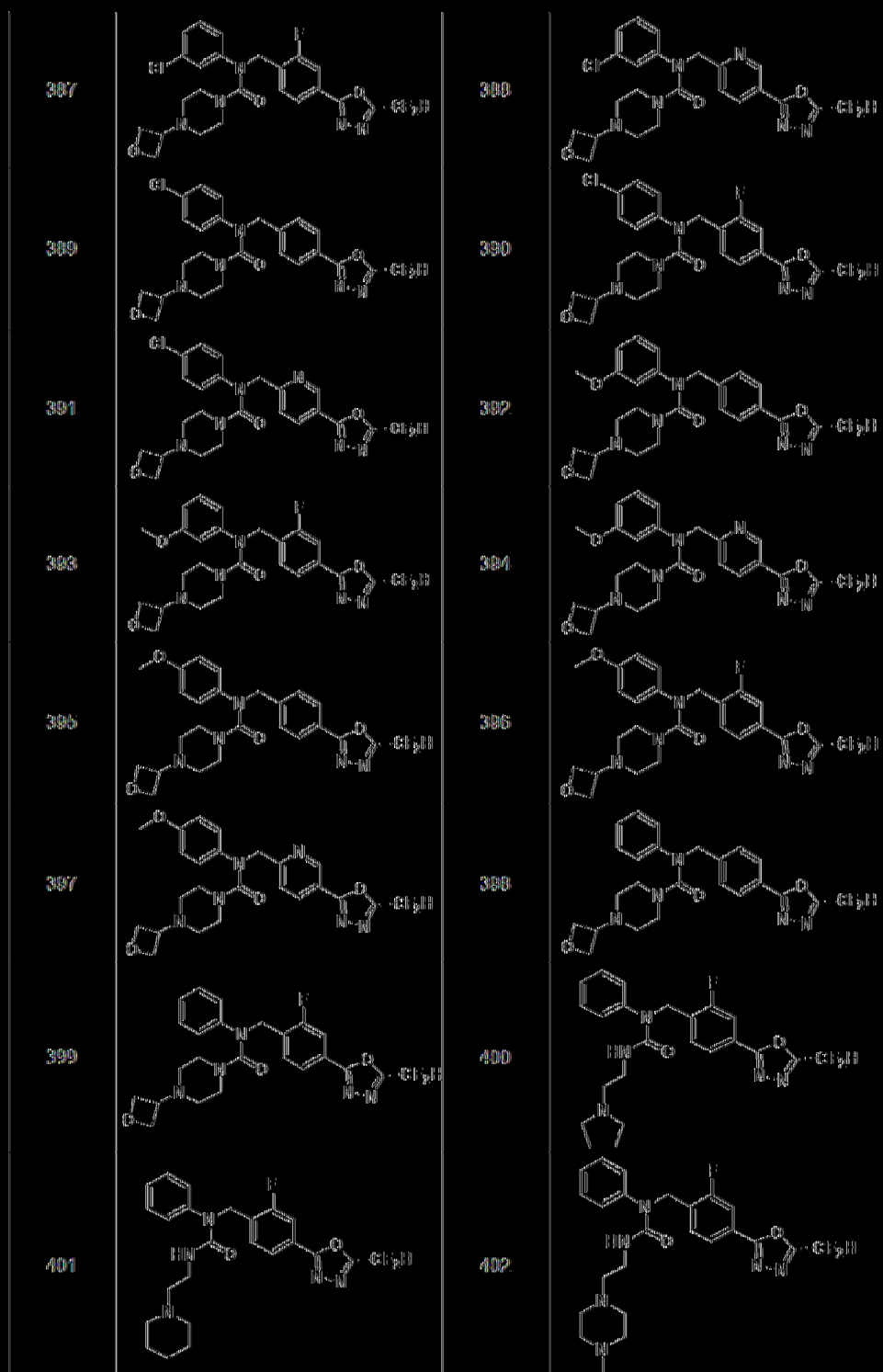


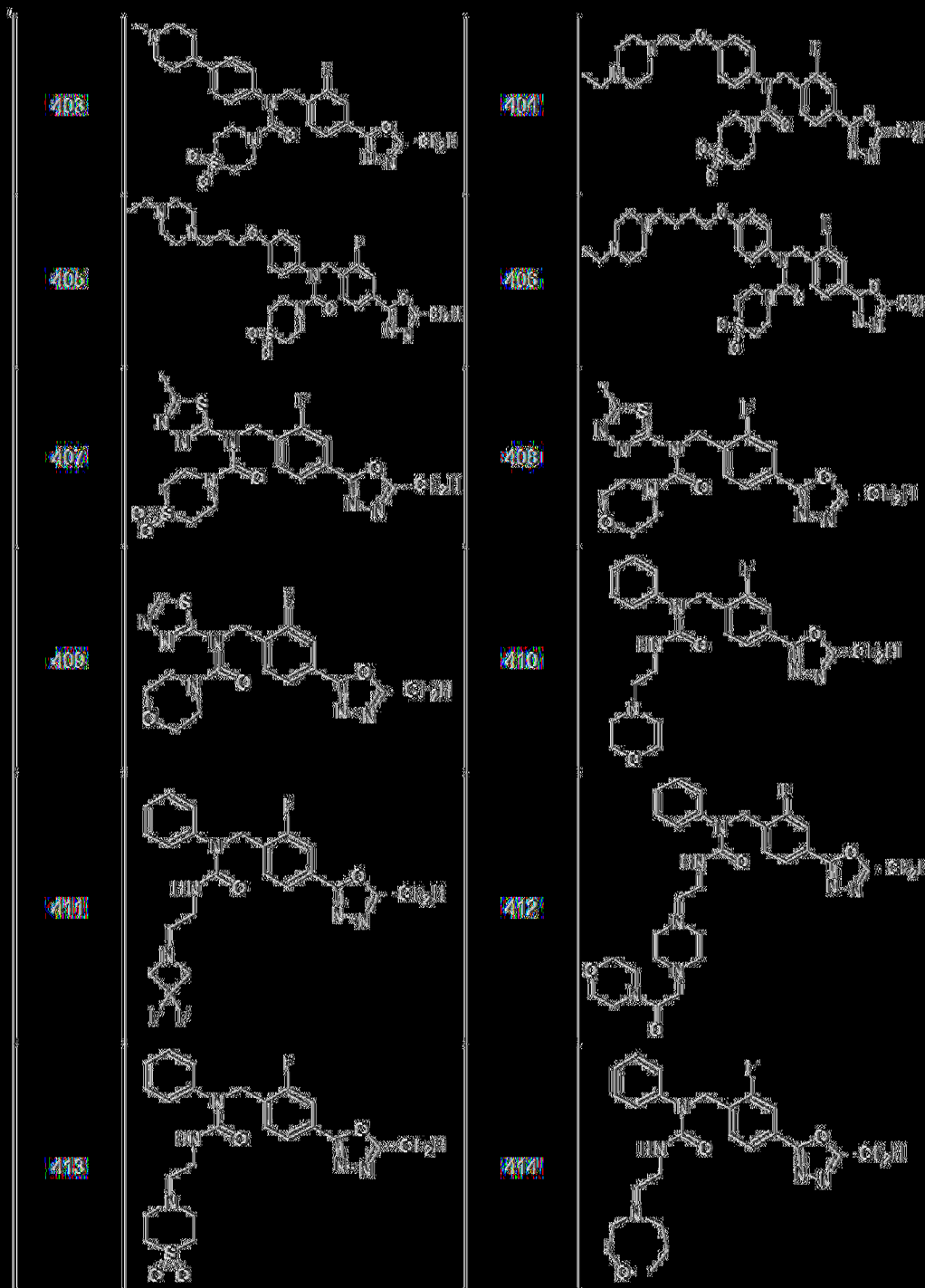
348



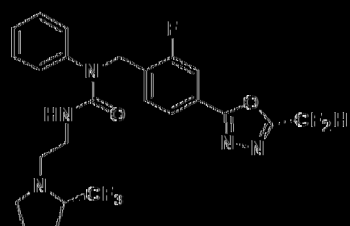




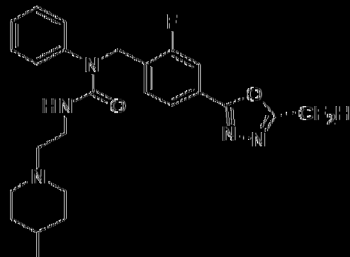




415



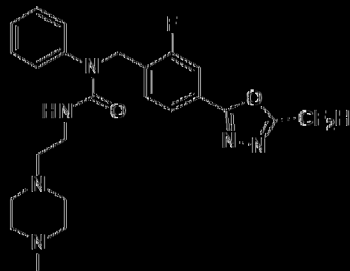
417



419



421



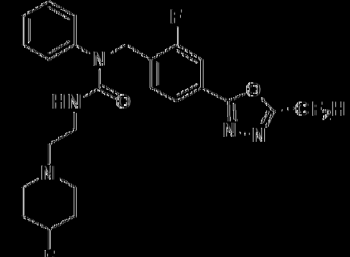
423



416



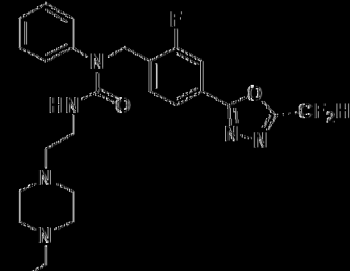
418



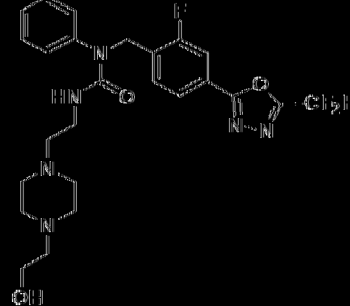
420

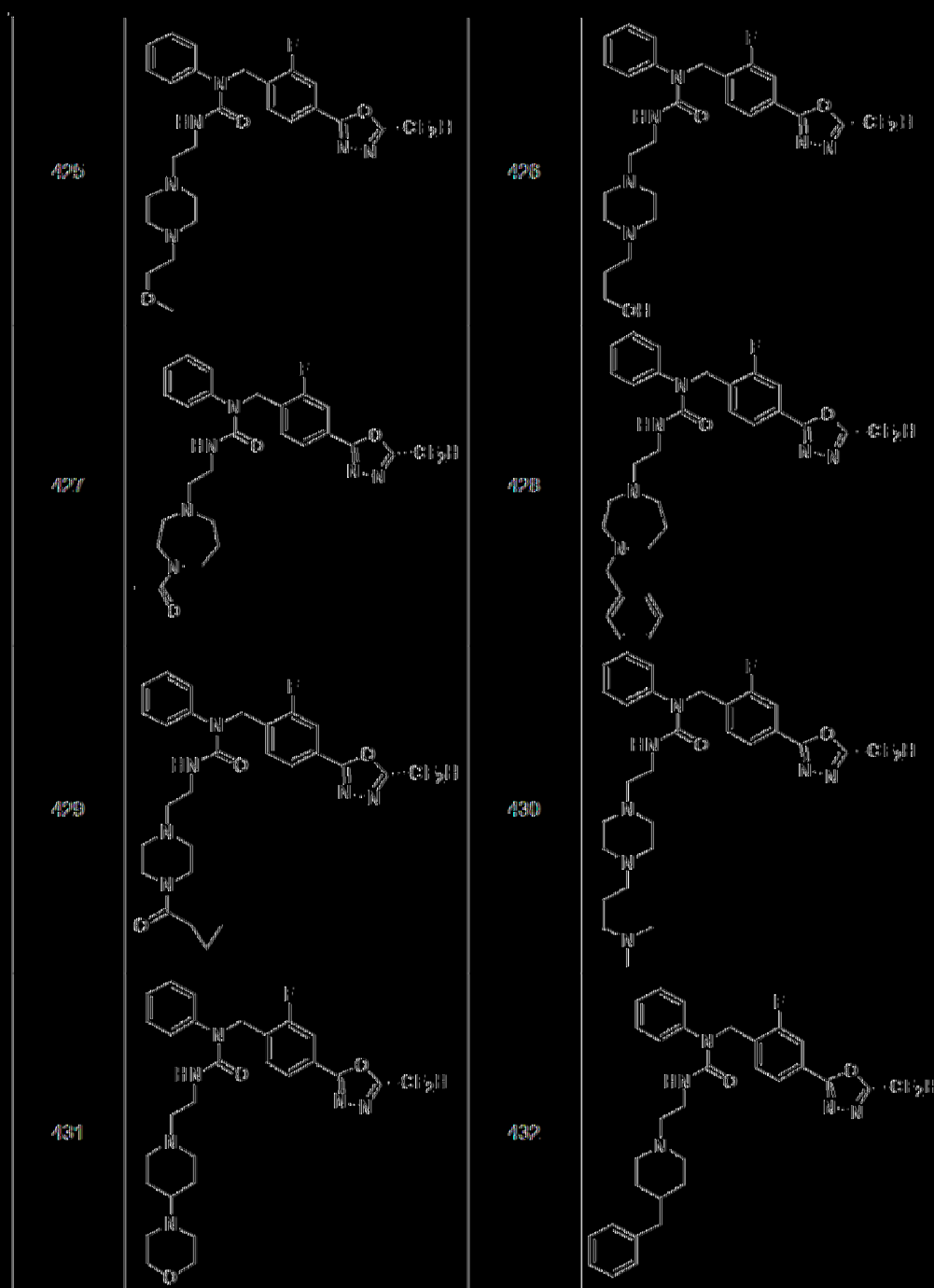


422

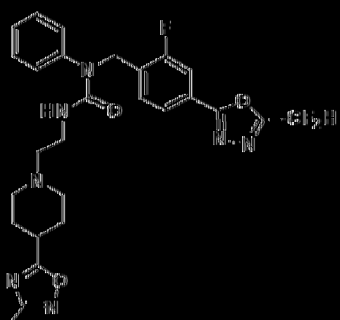


424

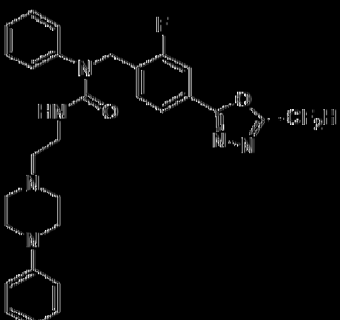




433



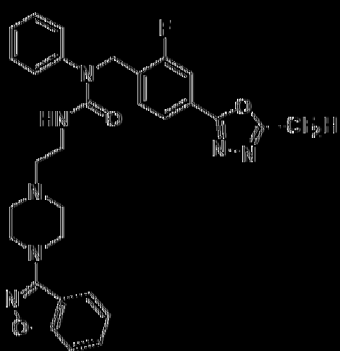
435



437



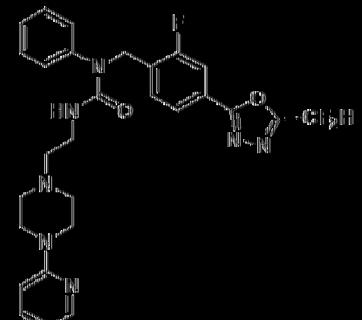
439



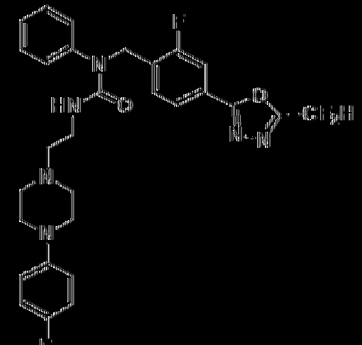
434



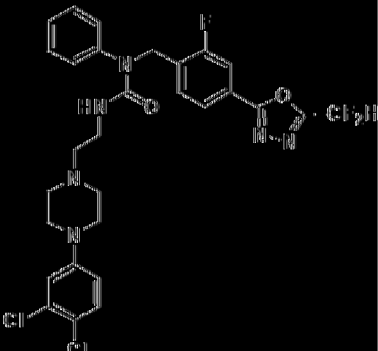
436

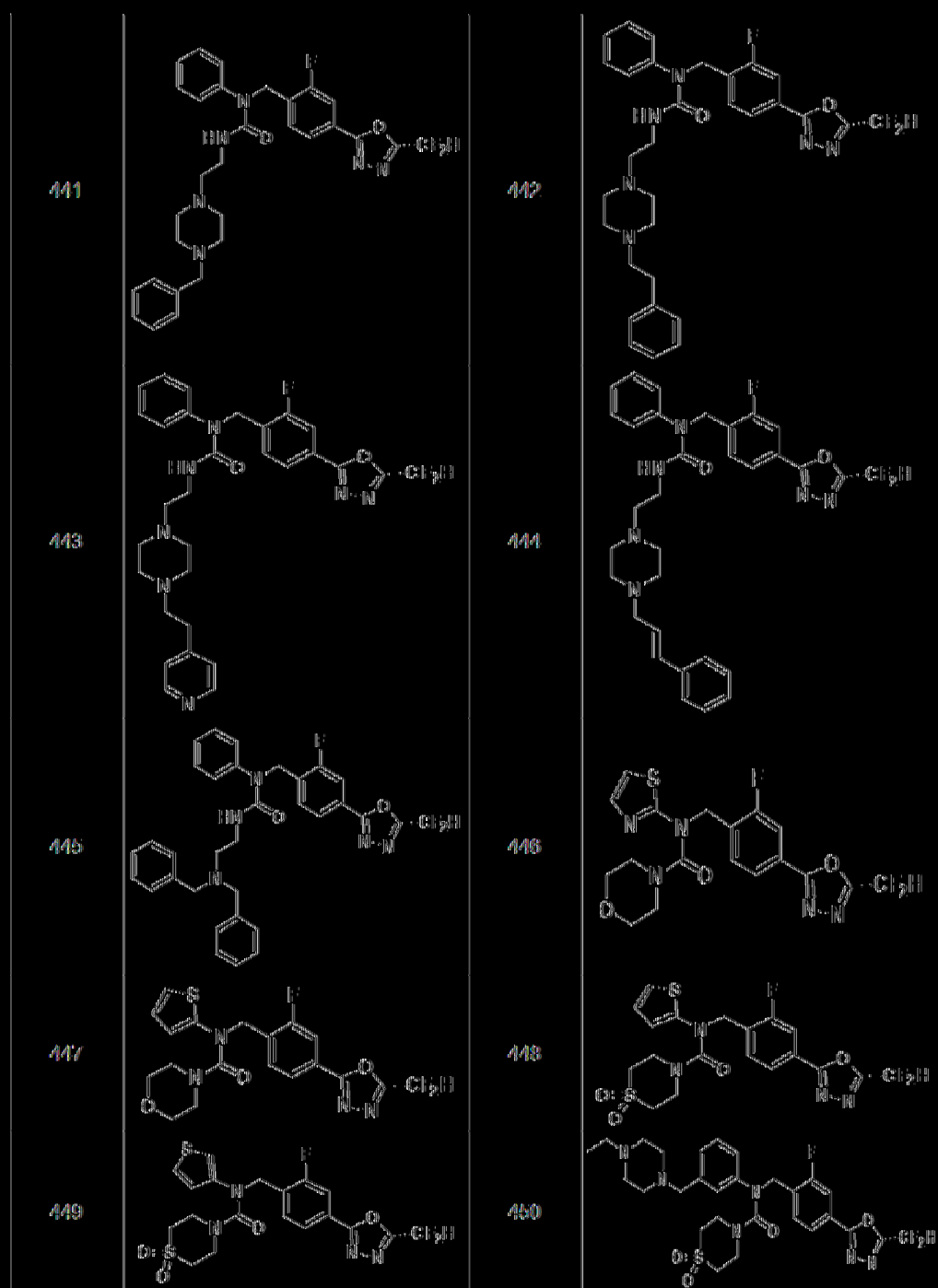


438



440





[0019] 在本發明之實例實施例中，包括表A之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分之醫藥組合物可預防或治療心臟衰竭。

[0020] 在本揭示內容之醫藥組合物中，由式I代表之化合物可顯示於下表B中：

[表B]

化合物	結構
40	
43	
239	
285	
295	
296	

【0021】在本發明之實例實施例中，包括表B之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分之醫藥組合物可預防或治療心臟衰竭。

【0022】在本揭示中，由以上式I代表之化合物可藉由一種韓國未經審查之專利申請公開案第10-2017-0017792號中揭示之方法製備，但並不限於此。

【0023】在本揭示之醫藥組合物中，由以上式I代表之化合物可含有至少一個不對稱碳，且因此可以外消旋混合物、單一鏡像異構物(光學異構物)、非鏡像異構物之混合物及單一非鏡像異構物呈現。該等異構物可藉由根據先前技術、例如管柱層析、HPLC或諸如此類進行拆分來分離。或者，異構物可利用一系列已知光學純起始材料及/或試劑立體特異性地合成。特定地，該異構物可為光學異構物(鏡像異構物)。

【0024】在本揭示中，術語「醫藥上可接受」可係指當投與個體時，在生理上可接受且一般不會造成胃腸障礙、過敏反應(例如眩暈或其他類似反應)者。

【0025】根據本發明實施例之醫藥上可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之習用方法製備。

【0026】根據本發明實施例之醫藥上可接受之鹽可包括例如自以下製備之無機離子鹽：鈣、鉀、鈉、鎂等；自以下製備之無機酸鹽：鹽酸、硝酸、磷酸、溴酸、碘酸、過氯酸、硫酸、氫碘酸等；自以下製備之有機酸鹽：乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、馬來酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富馬酸、苦杏仁酸、丙酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、葡糖醛酸、天冬胺酸、抗壞血酸、碳酸、香草酸等；自以下製備之磺酸鹽：甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、萘磺酸等；自以下製備之胺基酸鹽：甘胺酸、精胺酸、離胺酸等；自以下製備之胺鹽：三甲胺、三乙胺、氨、吡啶、甲吡啶等；及諸如此類，但不限於

此。在本發明之實施例中，鹽可包括鹽酸、三氟乙酸、檸檬酸、溴酸、馬來酸、磷酸、硫酸、酒石酸或其混合物。

【0027】 在本揭示內容中，術語「心臟衰竭(HF)」可係指其中由於心血管及冠狀動脈疾病、高血壓及各種遺傳因素等引起之心肌細胞損傷、心肌細胞之功能障礙或死亡引起之心肌病及/或心臟纖維化等，心臟功能受損，從而阻止心臟向身體其他部分供應充滿氧及營養物之血液之疾病。

【0028】 在本發明之實施例中，心臟衰竭可包括由心肌細胞之功能障礙及/或死亡造成之所有心臟功能損害或由各種原因引起之心臟纖維化等。舉例而言，心臟衰竭可與心血管疾病、代謝疾病或遺傳因素或其至少兩者有關，但不限於此。

【0029】 在本發明之實施例中，心臟衰竭可為選自由以下組成之群之至少一者：射血分數保留型心臟衰竭(HFpEF)、射血分數中間值型心臟衰竭(HFmrEF)及射血分數降低型心臟衰竭(HFrEF)，但不限於此。

【0030】 在本發明之實施例中，心臟衰竭可包括心肌病。心肌病可為選自由以下組成之群之至少一者：肥厚性心肌病(HCMP)、限制性心肌病及擴張性心肌病(DCMP)，但不限於此。

【0031】 在本發明之實施例中，心肌病可由基因異常引起，且在此情形中，基因異常原因可為選自由以下組成之群之至少一者：TTN、LMNA、MYH7、MYH6、MYPN、DSP、RBM20、TNNT2、SCN5A及TPM1基因修飾，但不限於此。

【0032】 如本文所用，術語「預防」可係指藉由投與本發明之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽抑制或延遲疾病之出現之所有行為。

【0033】在本發明之實施例中，「預防」可包括可係指預防、抑制或延遲由心肌細胞損傷引起之心臟功能損傷、由心肌細胞之功能障礙或死亡引起之心肌病及/或心臟纖維化等之所有行為。或者，在本發明之實施例中，預防可包括其中與未投與式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之受試者相比，根據由心肌細胞損傷引起之心臟功能損傷、由心肌細胞之功能障礙或死亡引起之心肌病及/或心臟纖維化等，輕微表現心臟衰竭症狀之情形。

【0034】在本發明之實施例中，術語「治療」可係指藉由投與本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽，可能發展疾病之個體之可疑症狀或患有疾病之個體的症狀得到改善或出現有利轉變之所有行為。在本發明之實施例中，「治療」可包括恢復心臟衰竭(例如由心肌細胞損傷引起之心臟功能損傷、由心肌細胞之功能障礙或死亡引起之心肌病及/或心臟纖維化等)、緩和心臟衰竭、停止心臟衰竭之進展或減緩心臟衰竭之進展之所有行為。包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物對於預防及治療心臟衰竭可具有顯著優良效應。

【0035】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可對於預防及治療射血分數保留型心臟衰竭(HFpEF)、射血分數中間值型心臟衰竭(HFmrEF)、射血分數降低型心臟衰竭(HFrEF)或其所有混合物展現優良效應。

【0036】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物對於預防或治療心肌病可具有顯著優良效應。

【0037】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可

接受之鹽之醫藥組合物對於預防及治療至少一種選自由肥厚性心肌病(HCMP)、限制性心肌病及擴張性心肌病(DCMP)組成之群之心肌病可具有顯著優良效應。

【0038】 包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物對於預防及治療由基因異常引起之心肌病可具有顯著優良效應。

【0039】 包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可有效預防或治療與心臟衰竭有關之心臟損傷。舉例而言，本揭示內容之醫藥組合物可在已發生與心臟衰竭有關之心臟損傷之受試者中正常恢復心電圖(ECG)及恢復RR間期。

【0040】 包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可具有顯著低之副作用。舉例而言，本揭示內容之醫藥組合物可展現優良治療效應，而不影響ECG之QT間期。

【0041】 包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可有效抑制及改善患有心臟衰竭之受試者之心臟細胞纖維化，穩定患有心臟衰竭之受試者之心肌細胞中之Ca²⁺瞬變，減少具有與心臟衰竭有關之心臟損傷之受試者中 α -SMA及TGF- β 之表現，及使乙醯化微管蛋白之表現恢復至正常位準。

【0042】 另外，包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可具有優良安全性，具有很少或沒有副作用，同時對心臟衰竭展現優良治療效應。舉例而言，醫藥組合物可具有很少或沒有諸如誘發心室心動過緩之副作用。

【0043】 包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可

接受之鹽之醫藥組合物可使在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下之兔的心臟功能恢復至未誘發心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)之正常兔群組之位準。

【0044】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物與習用藥物相比可具有顯著較少或沒有副作用以及優良治療效應。舉例而言，投與本揭示內容之醫藥組合物不會導致心電圖(ECG)中Q-T間期之增加。

【0045】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可有效治療、抑制或延遲患有誘導性心臟衰竭之米格魯犬(beagle dog)中之心臟組織纖維化，且例如可顯著降低患有誘導性心臟衰竭之米格魯犬中 α -SMA及TGF- β 之表現。

【0046】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可將源自患有DCMP (擴張性心肌病)之心臟衰竭之患者之iPSC-CM心肌細胞中之 Ca^{2+} 瞬變穩定至自正常人獲得之iPSC-CM心肌細胞中之 Ca^{2+} 瞬變之位準。

【0047】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可將自在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下兔之心房及心室獲得之組織中之乙醯化微管蛋白之表現程度穩定至未誘發心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)之正常兔群組之位準。

【0048】包括本揭示內容之式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可在患有誘導性心臟衰竭之大鼠(TAC模型)中抑制因心臟衰竭所致之射血分數之降低並增加因心臟衰竭所致之肺及心臟之重量。

【0049】除由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽以外，本揭示內容之醫藥組合物可進一步包括至少一種醫藥上可接受之載劑。醫藥上可接受之載劑可為此項技術中習用者，特定地包括(但不限於)乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯橡膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烷基吡咯啶、纖維素、水、糖漿、甲基纖維素、甲基羥基苯甲酸酯、丙基羥基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸鎂、礦物質或油。除上述成分以外，本發明之醫藥組合物可進一步包括潤滑劑、保濕劑、甜味劑、矯味劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、分散劑、穩定劑等。另外，本發明之醫藥組合物可藉由使用醫藥上可接受之載劑及賦形劑調配成經口劑型，例如錠劑、粉末、顆粒、丸劑、膠囊、懸浮液、乳液、內服液體、油劑、糖漿等，以及外用形式、栓劑或注射用無菌溶液，且因此可製備成單位劑型或藉由插入多劑量容器中來製備。該等製劑可根據此項技術中用於調配物之習用方法或 *Remington's Pharmaceutical Science* (第19版, 1995)中所揭示之方法製備，且可端視每一疾病或成分調配成各種製劑。

【0050】使用本發明之醫藥組合物用於經口投與之製劑之非限制性實例可包括錠劑、糖錠劑、菱形錠劑、水溶性懸浮液、油懸浮液、製備之粉末、顆粒、乳液、硬膠囊、軟膠囊、糖漿、酞劑或諸如此類。為將根據本發明實施例之醫藥組合物調配成用於經口投與之製劑，可使用以下各項：黏合劑，例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、支鏈澱粉、纖維素、明膠或諸如此類；賦形劑，例如磷酸二鈣等；崩解劑，例如玉蜀黍澱粉、蕃薯澱粉或諸如此類；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯基富馬酸鈉、聚乙二醇蠟或諸如此類；等，其中亦可使用甜味劑、矯味劑、

糖漿等。此外，在膠囊之情形中，除上文提及之材料外，亦可進一步使用液體載劑，例如脂肪油等。

【0051】 使用根據本發明實施例之醫藥組合物之非經腸製劑之非限制性實例可包括可注射溶液、栓劑、用於呼吸吸入之粉末、用於噴霧之氣溶膠、軟膏劑、用於應用之粉末、油、乳霜等。為將根據本發明實施例之醫藥組合物調配成用於非經腸投與之製劑，可使用以下各項：無菌水溶液、非水性溶劑、懸浮液、乳液、凍乾製劑、外用製劑等。作為該等非水性溶劑及懸浮液，可使用(但不限於)以下各項：丙二醇、聚乙二醇、植物油，例如橄欖油；可注射酯，例如油酸乙酯等。

【0052】 根據本發明實施例之醫藥組合物可根據目標方法經口投與或非經腸投與，例如靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與，特定地經口投與，但不限於此。

【0053】 根據本揭示內容之由式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量可特定地為約0.1至約10,000 mg/kg、約1至約8,000 mg/kg、約5至約6,000 mg/kg、或約10至約4,000 mg/kg且更特定地約50至約2,000 mg/kg，但不限於此且亦可每天一次或藉由將化合物之每日劑量分開每天多次投與。

【0054】 根據本發明實施例之醫藥組合物之醫藥有效劑量及有效劑量可端視以下而變：調配醫藥組合物之方法、投與模式、投與時間及投與途徑及/或諸如此類，且可根據各種因素多元化，包括藉由投與醫藥組合物欲達成之反應類型及程度、進行投與之個體之類型、個體之年齡、體重、一般健康狀況、疾病症狀或嚴重程度、性別、飲食及排泄、欲在相同時間或不同時間用於相應個體之其他藥物組合物之成分等，以及醫藥領域

中熟知之其他類似因素，且熟習此項技術者可容易地判定並開具用於期望治療之有效劑量。

【0055】 根據本發明實施例之醫藥組合物可每天一次或藉由將組合物之每日劑量分開每天多次投與。

【0056】 本發明之醫藥組合物可作為個別治療劑或與其他治療劑組合投與，且可與習用治療劑依序或同時投與。考慮所有上述因素，本發明之醫藥組合物可以可藉由最小量達成最大效應而沒有副作用之量投與，且該量可由熟習本發明所屬領域之技術者容易地確定。

【0057】 根據本發明實施例之包括式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可與一或多種其他治療劑組合投與。

【0058】 根據本發明實施例之包括式I化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物即使在單獨使用時亦可顯示優良效應，但可進一步與各種方法(例如激素療法、藥物治療等)組合使用以增加治療效率。

【0059】 本揭示內容可提供用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與給個體。

【0060】 本揭示內容可提供用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將上表A之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與給個體。

【0061】 本揭示內容可提供用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將上表B之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與給個體。

【0062】 該等術語「心臟衰竭」、「預防」及「治療」可與上文所闡述者相同。

【0063】在本揭示內容中，術語「投與」可係指藉由適當方法將預定物質引入至個體中。

【0064】在本揭示內容中，術語「個體」可係指已經發展或可能發展心臟衰竭之所有動物，例如大鼠、小鼠、家畜等，包括人類，且可特定地係哺乳動物，包括人類，但不限於此。

【0065】根據本發明實施例之用於預防或治療心臟衰竭之方法可包括投與治療有效量之由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽。

【0066】在本揭示內容中，術語「治療有效量」可係指足以以適用於醫學治療之合理風險/效益比率治療疾病且不引起副作用之量，且可由熟習此項技術者根據多種因素確定，包括患者之性別、年齡、體重及健康狀況、疾病之類型、嚴重程度、藥物之活性、對藥物之敏感性、投與方法、投與時間、投與途徑、排泄速率、治療週期、組合或同時使用之藥物以及醫藥領域中熟知之其他因素。較佳端視各種因素對特定患者不同地應用特定治療有效量，該等因素包括欲由此達成之反應的類型及程度、特定組合物(包括在一些情況下所使用之其他製劑之存在)、患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投與時間、投與途徑、組合物之排泄速率、治療週期及與特定組合物一起或與其同時使用之藥物，以及醫藥領域中熟知之其他類似因素。

【0067】本揭示內容之用於預防或治療心臟衰竭之方法可不僅包括在其症狀表現之前處理疾病本身，而且亦包括藉由投與由以上式I代表之化合物、其異構物或其醫藥上可接受之鹽抑制或避免該等症狀。在管理疾病時，某種活性成分之預防或治療劑量可端視疾病或病況之特徵及嚴重程

度以及投與活性成分之途徑而變化。劑量及其頻率可端視個體患者之年齡、體重及反應而變。適宜劑量及使用可容易地由熟習此項技術者自然地考慮該等因素進行選擇。

【0068】 另外，本揭示之用於預防或治療心臟衰竭之方法可進一步包括投與治療有效量之幫助預防或治療該疾病之另外活性劑連同由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽，且該另外活性劑與由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽一起可顯示協同效應或累加效應。

【0069】 本揭示可提供由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途。

【0070】 本揭示可提供上表A之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途。

【0071】 本揭示可提供上表B之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途。

【0072】 本揭示可提供由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑中之用途。

【0073】 本揭示可提供上表A之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑中之用途。

【0074】 本揭示可提供上表B之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑中之用途。

【0075】 該等術語「心臟衰竭」、「預防」及「治療」可與上文所闡述者相同。

【0076】 關於藥劑之製備，由以上式I代表之化合物、其光學異構物

或其醫藥上可接受之鹽可與醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑、載劑等混合，且可與其他活性劑一起製備成複合製劑，由此提供協同作用。

【0077】 在本揭示內容之醫藥組合物、治療方法及用途中提及之事項，若彼此不矛盾，則同樣適用。

【0078】

[有利效應]

根據本揭示內容之由式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽及包括其作為活性成分之醫藥組合物可有利地用於預防或治療心臟衰竭。

【圖式簡單說明】

【0079】

圖1及2係顯示本揭示內容之化合物對H9c2細胞之效應之視圖。

圖3係顯示本揭示內容之化合物在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下對治療及預防心臟衰竭之效應之心電圖視圖。

圖4係顯示本揭示內容之化合物在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下對治療及預防心臟衰竭之效應之視圖。

圖5及6係顯示本揭示內容化合物之安全性之心電圖視圖。

圖7係顯示本揭示內容之化合物在心臟病模型中對治療及預防心臟衰竭之效應之視圖。

圖8及9係顯示本揭示內容之化合物對穩定分別源自正常人及患有心臟衰竭之患者之iPSC-CM心肌細胞中之Ca²⁺瞬變之效應之視圖。

圖10及11係顯示本揭示內容之化合物在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下對治療及預防心臟衰竭之效應之視圖。

圖12至14係顯示本揭示內容之化合物在心臟衰竭之動物模型(TAC模型)中對治療及預防心臟衰竭之效應之視圖。

【實施方式】

【0080】

[發明之方式]

下文將參考實例詳細闡述本揭示內容。然而，實例僅用於說明本發明之目的，且對於熟習此項技術者顯而易見的，本發明之範圍並不限於下文所揭示之實例。

【0081】

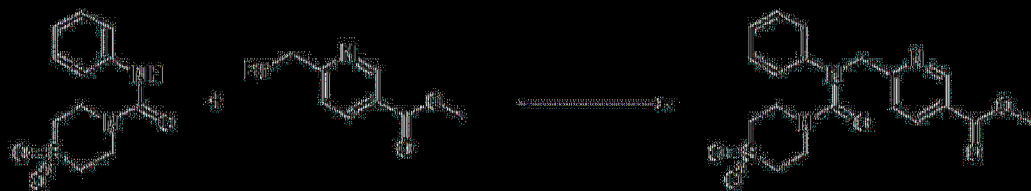
合成實例1. 化合物43, N-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成

[步驟1] N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



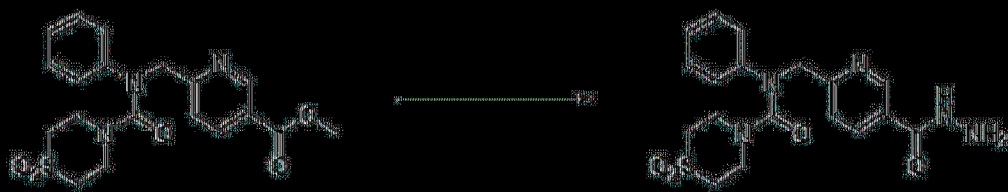
在0°C下向苯胺(3.000 g, 32,213 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(33.439 mL, 193.278 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三光氣(4.780 g, 16.107 mmol)並在相同溫度下攪拌。將硫嗎啉1,1-二氧化物(4.790 g, 35.434 mmol)添加至反應混合物並在室溫下再攪拌16 hr。然後，將水添加至反應混合物，隨後用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，乾燥(無水MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。將濃縮物藉由管柱層析(SiO₂, 40 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷= 2%)純化並濃縮，以獲得呈黃色固體之標題化合物(1.325 g, 16.2%)。

[步驟2] 6-((1,1-二氧代-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯之合成



將步驟1中製備之N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(1.000 g, 3.932 mmol)及氫化鈉(60.00%, 0.157 g, 3.932 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在0°C下攪拌1 hr，並與4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.905 g, 3.932 mmol)混合。將反應混合物於室溫下再攪拌2 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑，並將水添加至濃縮物，隨後用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，乾燥(無水MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。使用甲醇(20 mL)使粗產物在室溫下結晶。將藉由過濾獲得之所得沈澱物藉由甲醇洗滌，並乾燥，以獲得呈褐色固體之標題化合物(0.816 g, 51.4%)。

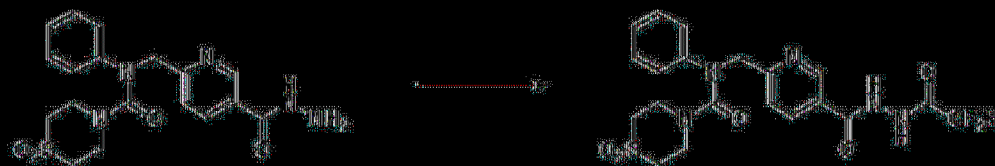
[步驟3] N-((5-(胍基)吡啶-2-基)甲基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成



在室溫下將步驟2中製備之6-((1,1-二氧代-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.816 g, 2.023 mmol)及一水合胍(1.910 mL, 40.451 mmol)在乙醇(10 mL)中混合且然後在100°C下在微波下加熱1 hr，並冷卻至室溫以中止反應。將反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑。使用二氯甲烷(20 mL)使粗產物在室溫下結晶。藉由過濾獲得之所得沈澱物藉由二氯

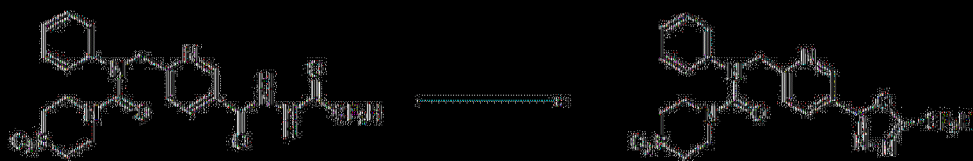
甲烷洗滌，並乾燥，以獲得呈淺褐色固體之標題化合物(0.560 g, 68.6%)。

[步驟4] N-((S-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成



在室溫下將步驟3中製備之N-((S-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.260 g, 0.644 mmol)及三乙胺(0.178 mL, 1.289 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液與三氟乙酸酐(0.087 mL, 0.580 mmol)混合。將反應混合物在相同溫度下攪拌16 hr。然後，將水添加至反應混合物，隨後用二氯甲烷萃取。使混合物穿過塑膠熔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在減壓下濃縮。將濃縮物藉由管柱層析(SiO₂, 4 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷：0%至5%)純化並濃縮，以獲得呈白色泡沫之標題化合物(0.156 g, 50.3%)。

[步驟5] 化合物43之合成



將步驟4中製備之N-((S-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.156 g, 0.324 mmol)及1-甲氧基-N,N-三乙基鉍基磺醯基-甲亞胺酸鹽(Burgess試劑, 0.116 g, 0.486 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物在150°C下在微波下加熱30 min，並冷卻至室溫以中止反應。然後，將水添加至反應混合物，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物穿過塑膠熔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機

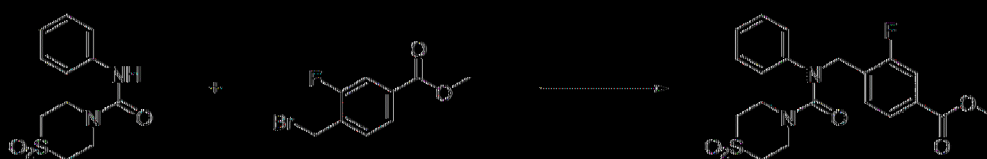
層在減壓下濃縮。將濃縮物藉由管柱層析純化並濃縮(SiO_2 , 4 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷 = 3%)，以獲得呈無色油狀物之標題化合物(0.078 g, 51.9%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.38 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.19 (ddd, 3H, J = 6.4, 3.0, 1.6 Hz), 6.94 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.72 (dd, 4H, J = 6.9, 3.7 Hz), 2.97 – 2.90 (m, 4H) ; LRMS (ES) m/z 464.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

(0082)

合成實例2. 化合物40, N-(4-(5-(2-氟苄基)-1,3,4-噁唑-2-基)-2-氟苄基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成

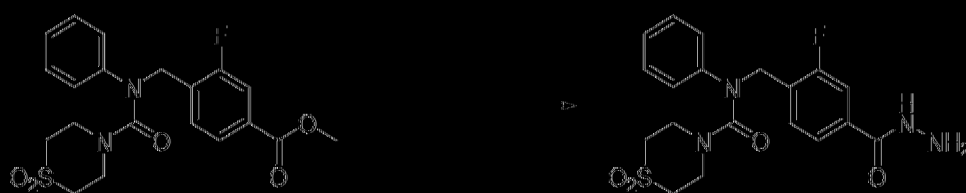
[步驟1] 4-((1,1-二氧代-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)-3-氟苯甲酸甲酯



將N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(1.000 g, 3.932 mmol)及氟化鈉(60.00%, 0.189 g, 4.719 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液在0°C下與4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(1.020 g, 4.129 mmol)混合，並在室溫下攪拌18 hr。然後，將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物，隨後用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(無水 MgSO_4)，過濾並在真空中濃縮。將濃縮物藉由管柱層析(SiO_2 , 40 g柱筒；乙酸乙酯 / 己烷 = 0%至50%)純化並濃縮，以獲得呈白色固體之標題化合物4-((1,1-二氧代-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(1.240 g, 75.0%)。

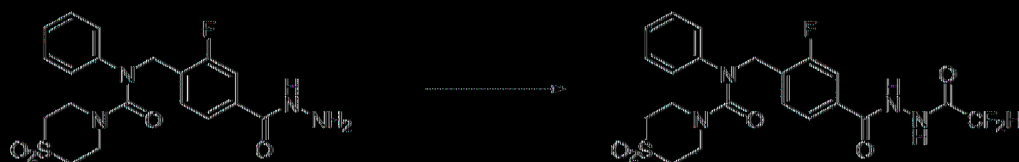
[步驟2] N-(2-氟-4-(吡嘧基)苄基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧

化物

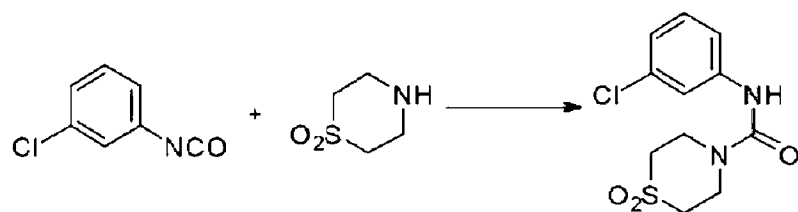


將步驟1中製備之4-((1,1-二氧代-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(1.240 g, 2.949 mmol)及一水合肼(2.786 mL, 58.983 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液在120°C下攪拌1 hr，並冷卻至室溫以中止反應。將反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑，並將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至濃縮物，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物穿過塑膠熔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在真空中濃縮。粗製標題化合物N-(2-氟-4-(肼羰基)苯基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物未經進一步純化便使用(1.240 g, 100.0%，白色固體)。

[步驟3] N-(4-(2-(2,2-二氟乙醯基)肼-1-羰基)-2-氟苯基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物

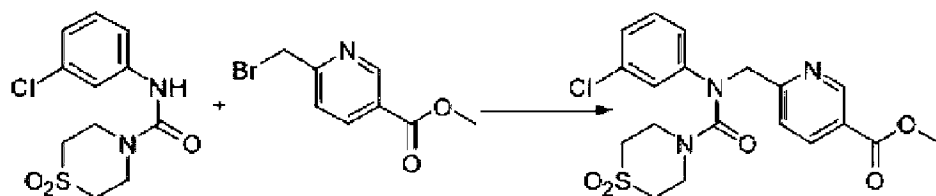


將步驟2中製備之N-(4-(2-氟-4-(肼羰基)苯基)-N-苯基硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.615 g, 1.463 mmol)、三乙胺(0.304 mL, 2.194 mmol)及二氟乙酸酐(0.164 mL, 1.316 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌18 hr。然後，將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物，隨後用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(無水MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮。將濃縮物藉由管柱層析(SiO₂, 24 g柱筒；甲醇/二氯甲烷：0%至3%)純化並濃縮，以獲得呈白色固體之標題化合物N-(4-(2-(2,2-二氟乙醯



將1-氯-3-異氰酸基苯(1.000 g, 6.512 mmol)及硫嗎啉1,1-二氧化物(0.871 g, 6.447 mmol)於二乙醚(20 mL)中之溶液在室溫下攪拌18 hr。將沈澱物過濾，藉由二乙醚洗滌並乾燥，以獲得呈白色固體之標題化合物(1.811 g, 96.3%)。

[步驟2] 6-((N-(3-氯苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯之合成



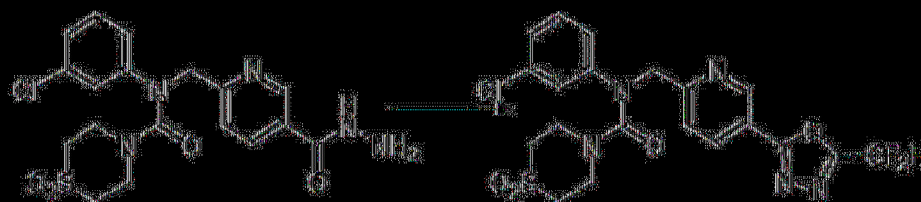
在0°C下向步驟1中製備之N-(3-氯苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.200 g, 0.693 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60.00%, 0.028 g, 0.693 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌1 hr，在相同溫度下添加6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(0.159 g, 0.693 mmol)，並再攪拌2 hr。然後，將水添加至反應混合物，隨後用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，乾燥(無水MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析(SiO₂, 12 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷= 0%至5%)進行純化及濃縮，以獲得呈褐色油狀物之標題化合物(0.261 g, 86.0%)。

[步驟3] N-(3-氯苯基)-N-((5-(胍羰基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成



將步驟2中製備之6-((N-(3-氯苯基)-1,1,1-三氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.261 g, 0.596 mmol)及一水合脲(0.290 mL, 5.958 mmol)在室溫下在乙醇(2 mL)中混合且然後在110°C下攪拌18 hr，並冷卻至室溫以中止反應。將反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑。然後，將水添加至所獲得濃縮物，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物穿過塑膠溶塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析(SiO₂, 4 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷：5%至15%)進行純化及濃縮，以獲得呈褐色油狀物之標題化合物(0.261 g, 100.0%)。

步驟4) 化合物239之合成



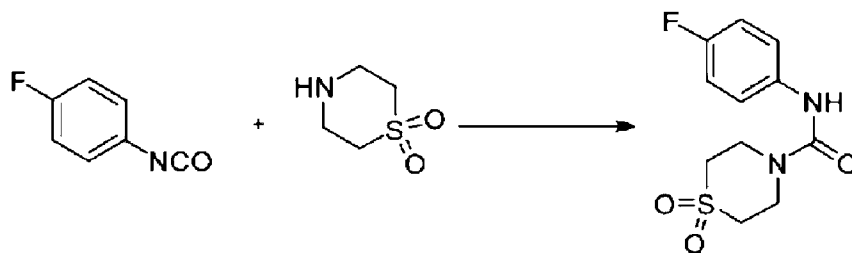
將步驟3中製備之N-(3-氯苯基)-N-((5-(脲基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1,1-三氧化物(0.261 g, 0.596 mmol)、三乙胺(0.415 mL, 2.980 mmol)及2,2,2-三氟乙酸酐(0.195 mL, 1.788 mmol)在室溫下在四氫呋喃(2 mL)中混合且然後將所獲得溶液在80°C下攪拌18 hr並冷卻至室溫以中止反應。將反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑。然後，將水添加至所獲得之濃縮物，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物穿過塑膠溶塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析(SiO₂, 4 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷：0%至3%)純化及濃縮，以獲得呈黃色泡沫之標題化合物(0.087 g, 29.3%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (dd, 1H, $J = 2.2, 0.8$ Hz), 8.43 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.2, 0.9$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.75 (t, 4H, $J = 5.3$ Hz), 3.06 - 2.99 (m, 4H) ; **LRMS** (ES) m/z 498.3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0084】

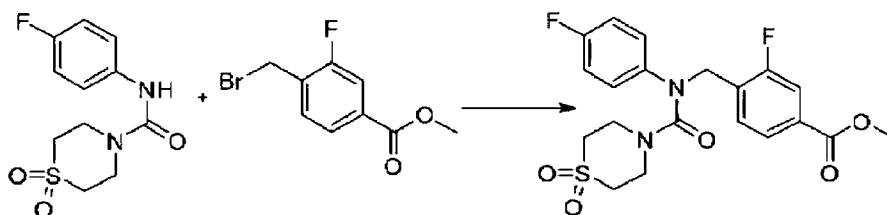
合成實例4. 化合物285 : N-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苄基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成

[步驟1] N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



在 0°C 下將1-氟-4-異氰酸基苯(0.500 g, 3.647 mmol)於二乙醚(10 mL)中之溶液與硫嗎啉1,1-二氧化物(0.493 g, 3.647 mmol)，並在相同溫度下攪拌1 hr。將反應混合物於室溫下再攪拌4 hr。藉由過濾收集沈澱物，藉由二乙醚洗滌，並乾燥以獲得呈白色固體之N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.920 g, 92.7%)。

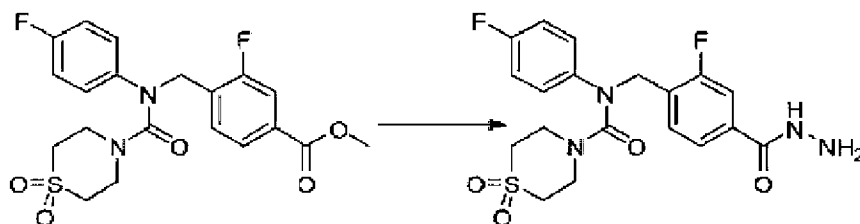
[步驟2] 3-氟-4-((N-(4-氟苯基)-1,1-二氧代(dioxido)硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



在 0°C 將步驟1中製備之N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物

(0.300 g, 1.102 mmol)及氫化鈉(60.00%, 0.048 g, 1.212 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液攪拌2 hr，並與4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.299 g, 1.212 mmol)混合。將反應混合物在室溫再攪拌17 hr，在室溫藉由添加水(2 mL, 10 min攪拌)淬滅。然後，將水添加至反應混合物中，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物通過塑膠熔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在真空中濃縮。粗產物使用二氯甲烷(3 mL)在室溫結晶。將所得沈澱物過濾，藉由二氯甲烷洗，並乾燥，獲得呈白色固體之3-氟-4-((N-(4-氟苯基)-1,1-二氧化硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.212 g, 43.9%)。

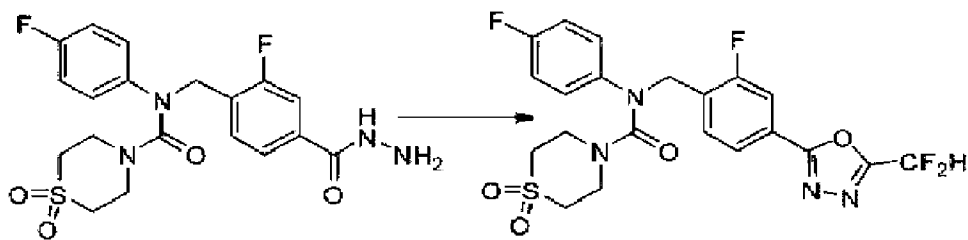
[步驟3] N-(2-氟-4-(胍羰基)苄基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



將步驟2中製備之3-氟-4-((N-(4-氟苯基)-1,1-二氧化硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.212 g, 0.484 mmol)及一水合胍(0.470 mL, 9.670 mmol)於乙醇(4 mL)中在室溫混合，且然後在微波下在120°C加熱1 hr，並冷卻至室溫以中止反應。將反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑。然後，將水添加至反應混合物中，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物通過塑膠熔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在真空中濃縮。將殘餘物用二乙醚(5 mL)及乙酸乙酯(1 mL)稀釋並在環境溫度攪拌。藉由過濾收集所得沈澱物，藉由己烷洗，並乾燥，獲得呈白色固體之N-(2-氟-4-(胍羰基)苄基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.179 g,

84.4%)。

[步驟4] 化合物285之合成



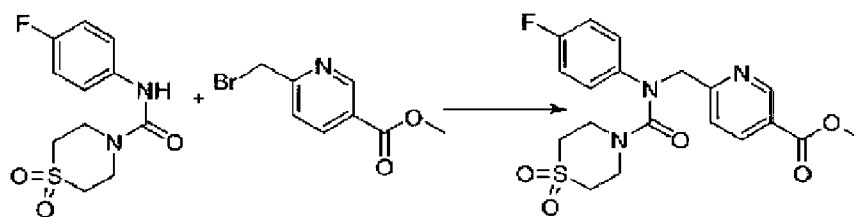
將步驟3中製備之N-(2-氟-4-(肼羰基)苄基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.100 g, 0.228 mmol)及三乙胺(0.095 mL, 0.684 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液在室溫與2,2-二氟乙酸酐(0.028 mL, 0.228 mmol)混合，並在相同溫度攪拌17 hr。然後，將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物通過塑膠熔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在真空中濃縮。將殘餘物進行層析(SiO₂, 4 g柱筒；乙酸乙酯 / 己烷 = 20%至50%)，獲得呈白色固體之N-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苄基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.053 g, 46.6%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.6 Hz), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.14 - 6.81 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 4H), 2.85 - 2.82 (m, 4H) ; LRMS (ES) *m/z* 499.3 (M⁺ + 1)。

【0085】

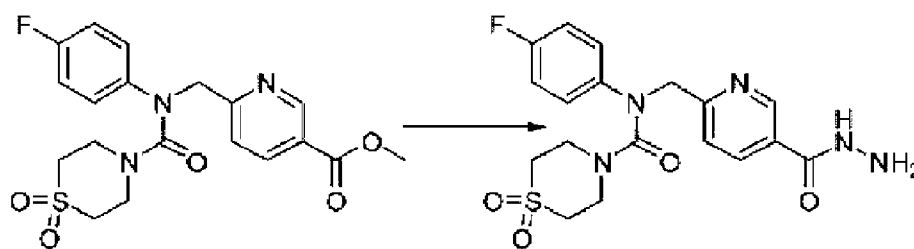
合成實例5. 化合物295, N-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成

[步驟1] 6-((N-(4-氟苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯



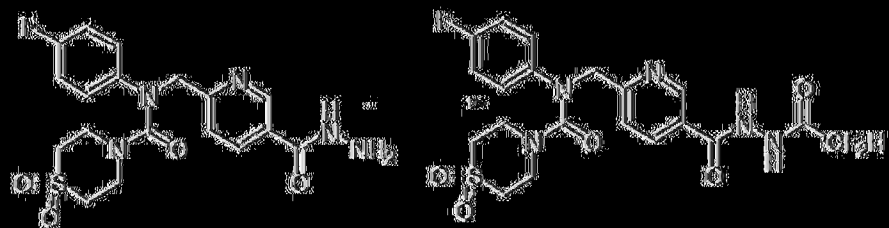
將合成實例4 (化合物285)之步驟1中製備之N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.500 g, 1.836 mmol)及氫化鈉(60.00%, 0.081 g, 2.020 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在0°C下攪拌30 min, 並與6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(0.465 g, 2.020 mmol)混合。將反應混合物在室溫下再攪拌5 hr, 在室溫下藉由添加水(5 mL, 10 min攪拌)淬滅。然後, 將水添加至反應混合物, 隨後用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 乾燥(無水MgSO₄), 過濾並在真空中濃縮。6-((N-(4-氟苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯未經進一步純化便使用(0.450 g, 58.1%, 褐色固體)。

[步驟2] N-(4-氟苯基)-N-((5-(胍羰基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



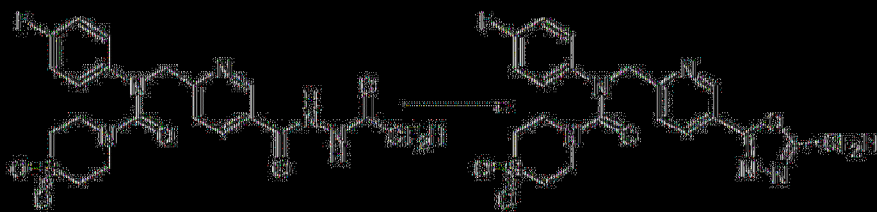
將步驟1中製備之6-((N-(4-氟苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.150 g, 0.356 mmol)及一水合胍(0.346 mL, 7.118 mmol)在室溫下在乙醇(5 mL)中混合, 且然後在100°C下攪拌17 hr, 冷卻至室溫。藉由過濾收集沈澱物, 藉由乙醇洗滌, 並乾燥以獲得呈淺黃色固體之N-(4-氟苯基)-N-((5-(胍羰基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.111 g, 74.0%)。

[步驟3] N-((5-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)卅-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



將步驟2中製備之N-((5-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)卅-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.111 g, 0.263 mmol)及三乙胺(0.110 mL, 0.790 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下與2,2,2-三氟乙酸酐(0.065 mL, 0.527 mmol)混合，並在相同溫度下攪拌1 hr。然後，將水添加至反應混合物，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物穿過塑膠溶頭以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在真空中濃縮。粗產物未經進一步純化便使用(0.082 g, 62.3%，黃色固體)。

[步驟4] 化合物295之合成



將步驟3中製備之N-((5-(5-(2,2,2-三氟乙醯基)卅-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.082 g, 0.164 mmol)及1-甲氧基-N-三乙基銨基磺醯基-甲酰胺酸鹽(Burgess試劑, 0.117 g, 0.493 mmol)在室溫下在二氯甲烷(5 mL)中混合且然後在70°C下攪拌5 hr，冷卻至室溫，過濾以去除固體，並在減壓下濃縮。將殘餘物進行層析(SiO₂, 4 g柱筒；甲醇 / 二氯甲烷：0%至10%)，以獲得呈白色固體之N-((5-(5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-N-(4-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯

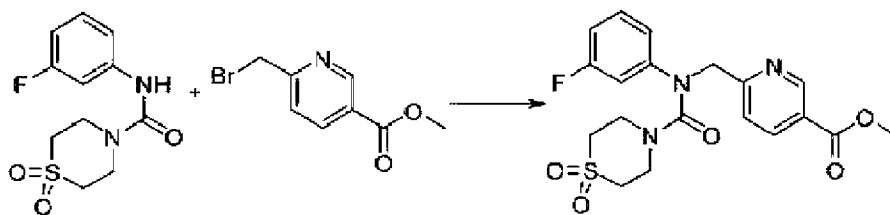
胺1,1-二氧化物(0.015 g, 19.0%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.43 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.10 - 6.84 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.73 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz), 2.98 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 482.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0086】

合成實例6. 化合物296, N-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物之合成

[步驟1] 6-((N-(3-氟苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯



在 0°C 下將1-氟-3-異氰酸基苯(0.500 g, 3.647 mmol)於二乙醚(10 mL)中之溶液與硫嗎啉1,1-二氧化物(0.493 g, 3.647 mmol)混合，並在相同溫度下攪拌1 hr。將反應混合物於室溫下再攪拌4 hr。藉由過濾收集沈澱物，藉由二乙醚洗滌，並乾燥以獲得呈白色固體之N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.870 g, 87.6%)。

將以上製備之N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.500 g, 1.836 mmol)及氫化鈉(60.00%, 0.081 g, 2.020 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在 0°C 下攪拌30 min，並與6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(0.465 g, 2.020 mmol)混合。將反應混合物在室溫下再攪拌5 hr，在室溫下藉由添加水(5 mL, 10 min攪拌)淬滅。然後，將水添加至反應混合物，

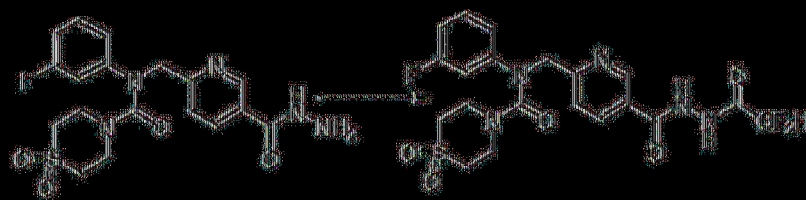
隨後用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，乾燥(無水 MgSO_4)，過濾並在真空濃縮。6-((N-(3-氟苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯未經進一步純化便使用(0.450 g, 58.1%, 褐色固體)。

[步驟2] N-(3-氟苯基)-N-((5-(胍基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



將步驟1中製備之6-((N-(3-氟苯基)-1,1-二氧代硫嗎啉-4-甲醯胺基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.150 g, 0.356 mmol)及二水合胍(0.346 mL, 7.118 mmol)在室溫下在乙醇(5 mL)中混合且然後在100°C下攪拌1 hr，冷卻至室溫。藉由過濾收集沈澱物，藉由乙醇洗滌，並乾燥以獲得呈淺黃色固體之N-(3-氟苯基)-N-((5-(胍基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.113 g, 75.3%)。

[步驟3] N-((5-(2-(2,2,2-氟乙醯基)胍-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物



將步驟2中製備之N-(3-氟苯基)-N-((5-(胍基)吡啶-2-基)甲基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.113 g, 0.268 mmol)及三乙胺(0.112 mL, 0.804 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下與2,2,2-氟乙酸酐(0.067 mL, 0.536 mmol)混合，並在相同溫度下攪拌1 hr。然後，將水添

加至反應混合物，隨後用二氯甲烷萃取。使雙相混合物穿過矽膠塔塊以去除固體殘餘物及水層，並將所收集之有機層在真空中濃縮。N-((5-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物未經進一步純化便使用(0.090 g, 61.2%, 黃色固體)。

[步驟4] 化合物296之合成



將步驟3中製備之N-((5-(2-(2,2,2-三氟乙醯基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.090 g, 0.180 mmol)及1-甲氧基-N,N-二乙基銨基磺醯基-甲磺胺酸鹽(Burgess試劑, 0.129 g, 0.541 mmol)在室溫下在四氫呋喃(5 mL)中混合且然後在70°C下攪拌5 hr, 冷卻至室溫, 過濾以去除固體, 並在減壓下濃縮。將殘餘物進行層析(SiO₂, 4 g柱筒; 甲醇 / 二氯甲烷: 0%至10%), 以獲得呈白色固體之N-((5-(5-(2-氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)硫嗎啉-4-甲醯胺1,1-二氧化物(0.044 g, 50.1%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (t, 4H, J = 5.1 Hz), 3.03 (t, 4H, J = 5.2 Hz); HRMS (ES) m/z 482.3 (M⁺ + 1)。

[(0087)]

<實例1> 證實對H9c2細胞之效應

將H9c2 (2.0 × 10⁵ 個細胞/孔, 大鼠, 心臟, 肌母細胞)細胞接種於

六孔板中並用每一濃度之藥物(化合物43、295、296、40、239及285)進行處理。在37°C下4小時後，利用溶解緩衝液提取蛋白質並藉由Bradford方法進行定量。將5 µg蛋白質溶解於樣品緩衝液中，在4-12%梯度凝膠上進行電泳，轉移至硝化纖維素膜並持續7分鐘，並在3% BSA溶液中封阻1小時。將抗乙醯基微管蛋白(1:1,000)及GAPDH (1:2,000)添加至3% BSA溶液，此後將膜浸沒於其中並在4°C下反應10小時，且然後用1X TBST洗滌三次，每次10分鐘。將IgG-HRP抗體(1:5,000)添加至5% BSA，此後將膜浸沒於其中並在室溫下反應1小時，且然後用1X TBST洗滌三次，每次10分鐘。使用ECL溶液證實蛋白質之表現含量，且其結果顯示於圖1及2中。

【0088】 如在圖1及2中所證實，可看出本揭示內容之化合物43、295、296、40、239及285以濃度相關方式增加H9c2細胞中之乙醯基微管蛋白濃度。

【0089】

<實例2> 證實對心臟損傷之治療效應

式I化合物(化合物43：合成實例1之化合物)對治療心臟損傷之效應係藉由將式I化合物(化合物43：合成實例1之化合物)投與動物模型來證實。

【0090】

1) 測試方法及動物模型之準備

使用Langendorff測試方法來評估化合物對心臟損傷之治療效應。Langendorff測試方法已知係幫助確定化合物在效能及安全性方面對心臟之直接效應之測試方法。具體而言，方法易於藉由去除可能在實驗動物心臟外干擾之外周血液動力學變量來量測實際心臟收縮力及心率，且具有能

夠使用不同劑量之化合物深入研究化學結構與藥理作用之間之相關性的優點。

【0091】在此實例中，試圖證實式I化合物(化合物43：合成實例1之化合物)之改良效應及其與現有藥物在由心動過速起搏誘導之心臟損傷病況中之區別。

準備具有以下條件之雄性兔。

類型	來源	性別	重量	馴化期
兔	Orient Bio	雄性	1.2至1.5 kg	1週

【0092】上述雄性兔出現心動過速起搏誘導之心臟損傷。

【0093】兔係由Orient Bio提供並用標準飲食(Central Lab Animal, Inc.)餵養，並保持在恆溫($20\pm 2^{\circ}\text{C}$)、濕度($40\pm 10\%$)及照明(12 h光暗循環)條件下，自由飲水。所有實驗程序均根據外部測試機構之國際動物照護及使用委員會(IACUC) (IACUC動物研究協議批准號：BnH2015-9E)批准及實施。

【0094】將兔子分成正常組(對照或假性組)、藥物未治療組(比較組，媒劑)及藥物治療組(化合物)，每組5隻兔子。

【0095】

2) 測試方法

2-1) Langendorff實驗方法

將雄性兔藉由呼吸進行麻醉並自其取出心臟。去除結締組織後，將心臟用經95% O_2 /5% CO_2 飽和之 37°C 生理溶液(經改良KrebsHenseleit碳酸氫鹽緩衝液；組成：116 mM/L NaCl、4.7 mM/L KCl、1.1 mM/L MgSO_4 、1.17 mM/L KH_2PO_4 、24.9 mM/L NaHCO_3 、2.52 mM/L CaCl_2 、8.32 mM/L葡萄糖)在恆壓灌注下灌注，並在心房及心室處連接電

極，以便藉由測量心電圖達一小時來證實穩定狀態。

【0096】

2-2) 利用Langendorff實驗方法評估心室功能之方法

在藉助心電圖證實心臟之穩定狀態達一小時後，利用50 Hz心動過速起搏施加心臟損傷刺激達30分鐘。量測心房及心室之心電圖之後，將測試目標化合物(化合物43：製備實例1之化合物)投與至生理溶液，並在1小時後量測心電圖。為檢查甚至在將化合物自生理溶液去除後是否維持藥物效應，將兔心臟浸沒於其中之含有化合物之生理溶液洗出，並投與無化合物之生理溶液，以便在1小時後量測心電圖。

【0097】

2-3) 利用Langendorff實驗方法用於評估心臟安全性之方法

在藉助心電圖證實心臟之穩定狀態達1小時後，將化合物投與至生理溶液，並在30分鐘後量測心電圖以便分析Q-T間期。

【0098】

3) 測試結果

3-1) 化合物在離體條件下之效能驗證

化合物對改良心室功能之效應係在離體心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)中分析，且其結果顯示於圖3及4及表1中。在以上圖4，圖表上之**可係指與正常組(假性)相比時， $P < 0.01$ ，且##可意指與心動過速起搏(比較組，媒劑)相比時， $P < 0.01$ 。

【表1】

R-R間期(ms)				
	正常組(對照)	比較組(媒劑)	化合物43	洗出
平均值(ms)	240.3	117.5	240.8	239.9

【0099】如自圖3所瞭解，可證實，當利用1 μM 化合物43治療時，心電圖改良至正常組(對照)之程度而不會引起不規則之心室功能，且亦發現，甚至在去除化合物後，心搏復原效應仍維持至少1小時。

【0100】另外，如在圖4及表1中所證實，當利用1 μM 化合物治療時且當去除化合物時，R-R間期改良至類似於正常組(假性)之程度。

【0101】

3-2) 與現有藥物相比，確保心臟安全性

使用多非利特(dofetilide)作為對照藥物，在正常兔中證實本揭示內容之化合物(化合物43：合成實例1之化合物)對ECG之QT間期之效應。

【0102】兔係在與1)中相同之條件下準備並分成正常組、多非利特治療組及化合物43治療組，此後根據2-2)中之Langendorff實驗方法提取兔之心臟，以便根據2-3)分析Q-T間期，且其結果顯示於圖5及6中及下表2及3中。在以上圖5及6及表2及3中，對照可係指正常組，且表2及3中之所有數據值表示為平均值 \pm 標準誤差。

【表2】

Q-T間期(ms)				
多非利特 (n=6)	正常組(對照)	0.3 μM	正常組(對照)	1 μM
	121.1 \pm 15.4	199.2 \pm 17.8	110.1 \pm 12.7	205.4 \pm 26.3

【0103】如可在上表2及圖5證實，與正常EGG之QT間期相比，利用多非利特治療時，QT間期在0.3 μM 及1 μM 二者下均增加。

【表3】

Q-T間期(ms)		
化合物43 (n=6)	正常組 (對照)	1 μM
平均值(ms)	128.6 \pm 1.6	125.4 \pm 1.7

【0104】如在圖6及表3中證實，在利用化合物43治療時，正常組中正常ECG之QT間期不受影響。

【0105】因此，可看出，本揭示內容之式I化合物係安全藥物，不會對心臟造成任何不良效應。

【0106】

<實例3> 證實抗纖維變性活性效應

1) 心臟病模型之產生及實驗動物之準備

使用具有以下條件之米格魯犬來證實本揭示內容化合物在心臟衰竭中之抗纖維變性活性效應。

類型	來源	性別	年齡	馴化期
米格魯犬	Orient Bio	雄性	11月齡	1週

【0107】米格魯犬係由Orient Bio提供並用標準飲食(Central Lab Animal, Inc.)餵養，並保持在恆溫($23 \pm 3^{\circ}\text{C}$)、濕度($55 \pm 15\%$)及照明(12 h 光暗循環)條件下，自由飲水。所有實驗程序均根據外部測試機構之國際動物照護及使用委員會(IACUC) (IACUC動物研究協議批准號：KNOTUS IACUC 18-KE-268)批准及實施。

【0108】為將麻醉劑引入至米格魯犬(雄性，11月齡)，將戊巴比妥(pentobarbital)(25 mg/kg)靜脈內投與至其，並藉助異氟醚維持麻醉。將藉由使用C-arm (ARCADIS Varic, SIEMENS Co.)設備及血管造影劑將心律調節器之活體內植入電極(雙極起搏導線，Medtronic, IRE)放置於右心耳中，且然後藉助反差影像檢查其是否正確插入，且然後將起搏器之導線固定於右心耳。手術後穩定1週後，在400 bpm下操作心律調節器以藉由心電圖證實正常誘導，且然後誘導心動過速起搏。量測每一組之血流動力學參數。

【0109】為證實本揭示內容化合物之藥物投與效應，將患有誘導型心臟病之米格魯犬分成每組兩隻動物，且根據所投與物質[媒劑(Veh)、化合物]、投與途徑[經口投與(P.O.)]及投與時間間隔[每天(Bid)]每一組如下表4中分類。

【表4】 測試組之組成

群組	投與劑量	心動過速起搏	動物數量
正常組(對照)	空膠囊	X	2
未經藥物治療組 (媒劑)	空膠囊	O	2
藥物治療組(化合物)	1 mg/kg；膠囊, Bid	O	2

【0110】在上表4中，正常組係無誘導之心動過速起搏之群組，未經藥物治療組係具有誘導之心動過速起搏但未投與藥物之群組，且藥物治療組係具有誘導之心動過速起搏且用化合物43 (合成實例1)投藥之群組。

【0111】為證實本揭示內容之化合物對預防或治療心臟衰竭疾病之效應，分析與心臟組織中之纖維化直接相關之 α -SMA及TGF- β 之表現。分離每一組之心臟後，自每一心臟組織分離蛋白質。藉助西方墨點法分析每一蛋白質之 α -SMA及TGF- β 之表現，以便比較各組間心臟纖維化之程度，且其結果顯示於圖7中。

【0112】因此，如圖7中所證實，觀察到利用本揭示內容化合物43投藥之組在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下與未投與藥物之組相比分別展現 α -SMA及TGF- β 之降低表現。因此，可看出，本揭示內容之化合物顯示抗纖維變性效應，且因此有利地用於預防或治療心臟衰竭疾病。

【0113】

<實例4> 證實在伴有TPM1突變之DCMP iPSC-CM中對Ca²⁺瞬變活性之效應

為證實本揭示內容之化合物對預防或治療心臟衰竭疾病之效應，分析源自患有擴張性心肌病(DCMP)心臟衰竭之患者之iPSC-CM心肌細胞中的Ca²⁺瞬變。

【0114】 源自患有心臟衰竭之患者的心肌細胞利用每一濃度之化合物43 (合成實例1)處理24小時。此後，在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下，對源自正常人(正常組，正常)之iPSC-CM心肌細胞及源自患有擴張性心肌病(DCMP)心臟衰竭之患者之iPSC-CM心肌細胞給予3 Hz刺激持續24小時。每一組利用Fluo-4 (AM, cell permeant-Thermo Fisher Scientific)(一種細胞可滲透鈣染料)處理後，利用共焦顯微鏡即時獲得Ca²⁺影像，以便比較及分子各組間之Ca²⁺瞬變。然後，自正常人獲得之細胞的結果顯示於圖8中，而自患有DCMP心臟衰竭之患者獲得之細胞的結果顯示於圖9中。以上圖8中之正常可係指未接受心動過速起搏之心肌細胞，且圖8及9中之0、0.1、1及3可代表接受心動過速起搏治療之細胞中之化合物43 (合成實例1之化合物)之濃度。另外，在圖8及9中，***可意指與無心動過速起搏(正常)相比時P<0.001，且#、##及###可分別代表與心動過速起搏組相比時P<0.05、小於P<0.01及P<0.001。

【0115】 如在圖9可證實，作為源自患有DCMP心臟衰竭之患者心肌細胞Ca²⁺瞬變之比較分析之結果，觀察到Ca²⁺瞬變在心動過速起搏刺激時降低。在利用本揭示內容之化合物43投藥之組中，觀察到Ca²⁺瞬變恢復，且化合物43即使在每一濃度(0.1-3 μM)下亦係有效的。因此，證實本揭示內容之化合物展現Ca²⁺瞬變穩定效應，且因此可有利地用於預防或治療心臟衰竭疾病且甚至在嚴重心臟衰竭中亦展現充分治療效應。

【0116】

<實例5> 證實在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下對心房及心室組織中乙醯化微管蛋白之效應

為證實本揭示內容之化合物對預防或治療心臟衰竭疾病之效應，分析乙醯化微管蛋白之表現。

【0117】 雄性兔係以與實例1中相同之方式準備，且將兔分成正常組(假性)、未經藥物治療組(媒劑)及藥物治療組(化合物)。

【0118】 此後，藉由Langendorff實驗方法如實例2中2)之2-1)一樣評估心臟。對於藥物治療組，藉由將化合物43 (根據合成實例1之化合物)投與至生理溶液如實例2中2)之2-2)一樣將心臟用藥物進行治療。

【0119】 然後，將心房及心室分離，且然後自每一組織分離蛋白質。藉助西方墨點法分析每一蛋白質之乙醯化微管蛋白表現，以便比較各組間之表現含量，且其結果顯示於圖10及11中。*可指 $P<0.05$ ，**可指 $P<0.01$ ，且***可代表小於 $P<0.001$ 。

【0120】 如在圖10及11中可證實，在心臟損傷模擬條件(心動過速起搏)下與未用藥物投藥之媒劑劑組相比，利用本揭示內容之化合物43投藥之組具有恢復至正常組(假性)之乙醯化微管蛋白表現。

【0121】 因此，已證實，本揭示內容之化合物顯示微管蛋白穩定效應，且因此有利地用於預防或治療心臟衰竭疾病。

【0122】

<實例6> 在具有心臟衰竭之動物模型中證實對心臟功能改良之效應

為證實本揭示內容之化合物(化合物43：合成實例1之化合物)對改良心臟功能之效應，將本揭示內容之化合物(化合物43：合成實例1之化合物)投與至使用史-道二氏(Sprague-Dawley)大鼠之心臟衰竭之TAC (橫向

主動脈縮窄)模型並分析結果。

【0123】

1)動物模型之準備及群組之分類

準備具有以下條件之史-道二氏大鼠。

類型	來源	性別	年齡	馴化期
史-道二氏大鼠	Koatech	雄性	七週	1週

【0124】大鼠係由Koatech提供並用標準飲食(Central Lab Animal, Inc.)餵養，並保持在恆溫($23 \pm 3^{\circ}\text{C}$)、濕度($55 \pm 15\%$)及照明(12 h光暗循環)條件下，自由飲水。所有實驗程序均根據外部測試機構之國際動物照護及使用委員會(IACUC) (IACUC動物研究協議批准號：KNOTUS IACUC 22-KE-0333)批准及實施。

【0125】馴化期之後，將動物稱重並隨機分至各組中，以使得每一組之平均體重根據排序之重量儘可能均勻地分佈。因此，將大鼠分成正常組(對照；ctrl)、比較組(媒劑)、藥物投與組(化合物43)。

【0126】

2)心臟衰竭之TAC模型之製備

將史-道二氏大鼠全身麻醉後，在觀察心電圖的同時，在左側第二至第三肋間隙做切口，及分離左及右頸動脈中間之橫向主動脈並用縫合線縮窄至22號針。然後，藉由去除針並縫合胸腔及皮膚來製備心臟衰竭動物模型。

【0127】

3)藥物投與

根據2)之方法在比較組(媒劑)及藥物投與組(化合物43)中誘導心臟衰竭。將媒劑(0.5%甲基纖維素, 5 mL/kg)經口投與至正常組(ctrl)及比較組

(媒劑)中，並將化合物43經口投與至藥物投與組中，自誘導心臟衰竭之日起持續6週。

【表5】 測試組之組成

群組	投與劑量	用途	動物數量
正常組	0.5%甲基纖維素, 5 mL/kg	Oral bid (每天兩次)	七
比較組	0.5%甲基纖維素, 5 mL/kg	Oral bid (每天兩次)	七
藥物投與組	化合物43, 10mg/Kg 0.5%甲基纖維素, 5 mL/kg	Oral bid (每天兩次)	七

【0128】

4) 超音波量測

在動物模型中誘導TAC並投與藥物後之第六週，使用超音波裝置(S-Sharp ProspectT1, Taiwan)根據射血分數量測心臟中之變化。所有數據均呈現為 \pm 標準誤差，且統計顯著性係使用單因子ANOVA (多重比較)進行分析用於在媒劑投與比較組與另一組之間進行比較。*可代表 $P<0.05$ 且****可代表 $P<0.0001$ 。

【0129】

5) 動物模型之屍體剖檢

在動物模型中誘導TAC並投與藥物後之第六週，實施胸腔切開術，並取出心臟及肺並稱重。所有數據均呈現為 \pm 標準誤差，且統計顯著性係使用單因子ANOVA (多重比較)進行分析用於在媒劑投與比較組與另一組之間進行比較。*可代表 $P<0.05$ ，且**可代表 $P<0.01$ 。

【0130】

6) 藉由量測射血分數證實藥理學效應

如圖12中所示，當由於誘導TAC導致心臟衰竭而使射血分數降低

時，本揭示內容之化合物在心臟衰竭動物模型中增加射血分數。

【0131】 因此，證實本揭示內容之化合物有利地用於預防或治療心臟衰竭疾病。

【0132】

7) 藉由分析心臟及肺之重量證實藥理學效應

如圖13中所示，當由於誘導TAC導致心力衰竭而使心臟重量增加時，本揭示內容之化合物降低心臟衰竭動物模型中心臟之重量。

【0133】 因此，證實本揭示內容之化合物有利地用於預防或治療心臟衰竭疾病。

【0134】 如圖14中所示，當由於誘導TAC導致心力衰竭而使肺重量增加時，本揭示內容之化合物降低心臟衰竭動物模型中肺之重量。

【0135】 因此，證實本揭示內容之化合物有利地用於預防或治療心臟衰竭疾病。

【0136】 本揭示內容提供如下醫藥組合物、方法及用途：

項目1. 一種用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包含由上文提及之式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

項目2. 如項目1之醫藥組合物，其中由式I代表之化合物係選自由闡述於上文提及之表A中之上文提及之化合物1至450組成之群中之至少一者。

項目3. 如項目1或2之醫藥組合物，其中由式I代表之化合物係選自由闡述於上文提及之表B中之化合物40、化合物43、化合物239、化合物285、化合物295及化合物296組成之群中之至少一者。

項目4. 一種用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將項目1至3中所述之由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與至個體中。

項目5. 一種項目1至3中所述之由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於預防或治療心臟衰竭。

項目6. 一種項目1至3中所述之由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑。

項目7. 如項目1至3中任一項之醫藥組合物、如項目4之方法或如項目5或6之用途，其中該心臟衰竭係選自由以下組成之群中之至少一者：射血分數保留型心臟衰竭(HFpEF)、射血分數中間值型心臟衰竭(HFmrEF)及射血分數降低型心臟衰竭(HFrEF)。

項目8. 如項目1至3中任一項之醫藥組合物、如項目4之方法或如項目5或6之用途，其中該心臟衰竭包括心肌病。

項目9. 如項目1至3中任一項之醫藥組合物、如項目4之方法或如項目5或6之用途，其中該心肌病係選自由以下組成之群中之至少一者：肥厚性心肌病(HCMP)、限制性心肌病及擴張性心肌病(DCMP)。

項目10. 如項目1至3、7、8及9中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經口投與。

項目11. 如項目4、7、8及9中任一項之方法或如項目5至9中任一項之用途，其中項目1至3中所述之由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽係經口投與。

【0137】 儘管上文已詳細闡述本發明之特定部分，但對於熟習此項

技術者顯而易見的，該等詳細說明經闡述僅用於說明實例性實施例，而不應解釋為限制本發明之範圍。因此，應理解，本發明之實質範圍係由隨附申請專利範圍及其等效物界定。

(發明申請專利範圍)

【請求項1】

一種用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包含由下式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分：

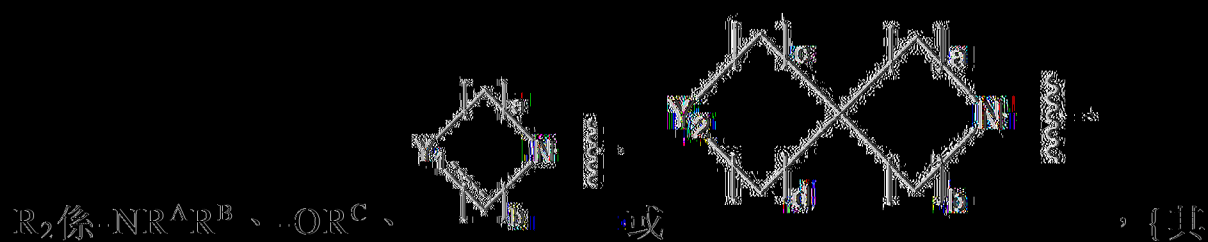
【式I】





在式I中，

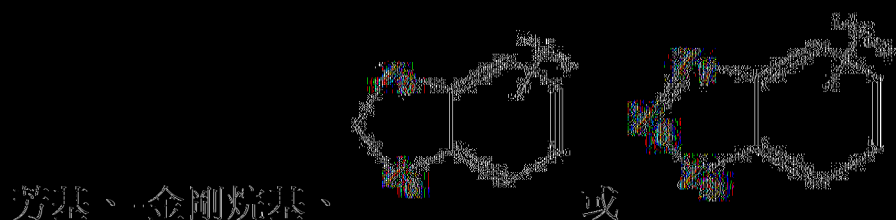
其中L₁、L₂或L₃各自獨立地係鍵或-(C₁-C₂仲烷基)-；

R₁係-CX₂H或-CX₃；



中，或中之至少一個H可經-X、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-NR^DR^E、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-CF₂H、-CN、-芳基、-雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基或-(C₁-C₄烷基)-雜芳基取代，[其中該等-芳基、-雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基或-(C₁-C₄烷基)-雜芳基中之至少一個H可經-X、-OH、-CF₃或-CF₂H取代]；

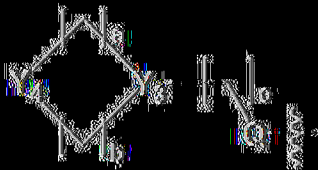

R₃係-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆環雜烷基)、-芳基、-雜



{其中，-(C₁-C₄烷基)中之至少一個H可經-X或-OH取代，

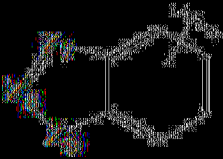
-芳基或雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經-X、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-OCF₃、-O-芳基、-NR^DR^B、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-CF₂H、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^DR^B、-S(=O)₂-

(C₁-C₄烷基)、芳基、雜芳基、 或 

 或  取代[其中，

X、-(C₁-C₄烷基)、-NR^DR^B、-CF₃或-CF₂H取代]，

-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆環雜烷基)、金剛烷基、 或

 中之至少一個H可各自獨立地經-X、-OH或-(C₁-C₄烷基)取代}；

Y₁、Y₂及Y₄各自獨立地係-CH₂-、-NR^B、-O-、-C(=O)-或-S(=O)₂-

；

Y₃係-CH₂或-N-；

%₁至%₄各自獨立地係N或CR^Z，{其中%₁至%₄中之至少三者不可同時為N，且R^Z係-H、-X或-O(C₁-C₄烷基)}；

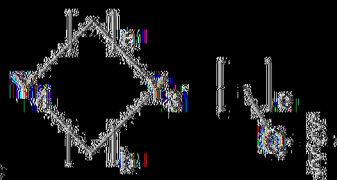
%₅及%₆各自獨立地係-CH₂-或-O-；

第2頁(發明申請專利範圍)

$\%_7$ 及 $\%_8$ 各自獨立地係 -Cl 或 -N ；

$\%_9$ 係 -NR^G 或 -S ；

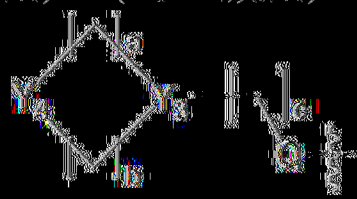
R^A 及 R^B 各自獨立地係 -H 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-OH}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-NR}^D\text{R}^E$ 、 -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 -雜芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{芳基)-雜芳基}$ 、 $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{環烷基)}$ 、 $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$ 或



基、 $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{環烷基)}$ 、 $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$ 或

{其中，該等 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-OH}$ 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-NR}^D\text{R}^E$ 中之至少一個H可經 -X 取代，

該等 -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 -雜芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-雜芳基}$ 、 $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{環烷基)}$ 或 $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$ 中之至少一個H可經 -X 、 -OH 、 $\text{-O(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 -CH_3 、 $\text{-CH}_2\text{H}$ 或 -CN 取代，



中之至少一個H可經 -X 、 -OH 、 $\text{-O(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 -CH_3 、 $\text{-CH}_2\text{H}$ 、 -CN 、 $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{雜環烷基)}$ 、 -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 -雜芳基 或 $\text{-雜芳基-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 取代}；

R^C 係 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 -雜芳基 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-雜芳基}$ ，{其中， $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 中之至少一個H可經 -X 或 -OH 取代， -芳基 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 、 -雜芳基 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-雜芳基}$ 中之至少一個H可經 -X 、 -OH 、 -CH_3 或 $\text{-CH}_2\text{H}$ 取代}；

R^D 及 R^E 各自獨立地係 -H 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 、 -芳基 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ ，{其中， $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}$ 中之至少一個H可經 -X 或 -OH 取代， -芳基 或 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)-芳基}$ 中之至少一個H可經 -X 、 -OH 、 -CH_3 或 $\text{-CH}_2\text{H}$ 取代}；



R^F 係-H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₄烷基)-OH、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-NR^DR^E、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、-芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、-(C₂-C₄烯基)-芳基、-雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-雜芳基、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)或-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)

{其中-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-OH、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-NR^DR^E或-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)中之至少一個H可經-X取代，

-芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、-(C₂-C₄烯基)-芳基、-雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-雜芳基、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C₂-C₆雜環烷基或-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)中之至少一個H可經-X、-OH、-CF₃或-CF₂H取代}；

R^G 係-H或-(C₁-C₄烷基)；

Q係-O-或鍵；

係單鍵或雙鍵，{條件係，係雙鍵，Y₁係=CH-}；

a至e各自獨立地係0、1、2、3或4之整數{條件係，a及b不可同時為0，且c及d不可同時為0}；

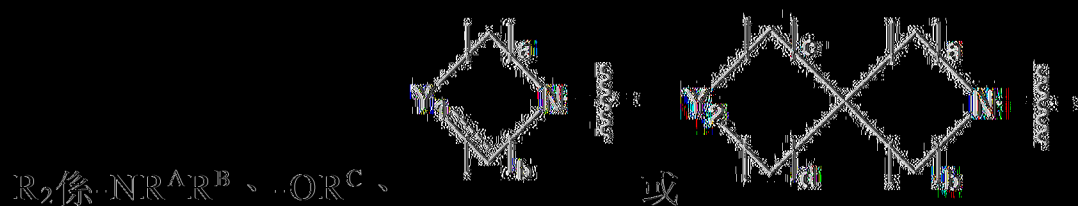
X各自獨立地係F、Cl、Br或I。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中在由式I代表之化合物中，

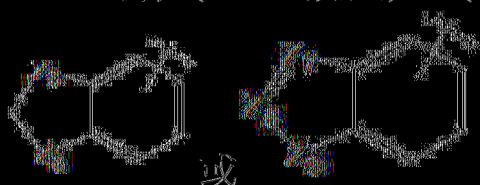
L₁、L₂或L₃各自獨立地係鍵或-(C₁-C₂伸烷基)-；

R_1 係 $\cdot CX_2H$ 或 $\cdot CX_3$;



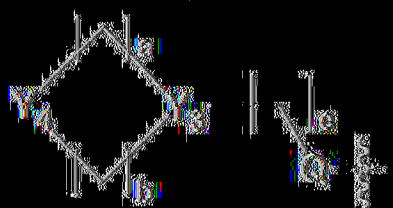
$\cdot OH$ 、 $\cdot NR^D R^E$ 、 $\cdot (C_1-C_4$ 烷基) 取代}；

R_3 係 $\cdot (C_1-C_4$ 烷基)、 $\cdot (C_3-C_7$ 環烷基)、 \cdot 芳基、 \cdot 雜芳基、 \cdot 金剛烷基、



{其中 \cdot 芳基或 \cdot 雜芳基中之至少一個C可各自獨立地經 $\cdot X$ 、 $\cdot O(C_1-C_4$ 烷基)、 $\cdot OCH_3$ 、 $\cdot O$ 、 \cdot 芳基、 $\cdot NR^D R^E$ 、 $\cdot (C_1-C_4$ 烷基)、 $\cdot CH_3$ 、 $\cdot S(=O)_2$ 、 $\cdot (C_1-$

C_4 烷基)、 \cdot 芳基、 \cdot 雜芳基、 或 

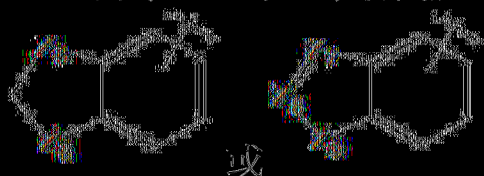


取代{其中，



中之至少一個C可

經 $\cdot NR^D R^E$ 或 $\cdot (C_1-C_4$ 烷基) 取代}，



中之至少一個C可各自獨立地經 $\cdot (C_1-C_4$

烷基) 取代}；

Y_1 、 Y_2 及 Y_4 各自獨立地係 $\cdot Cl_2$ 、 $\cdot NR^F$ 、 $\cdot O$ 、 $\cdot C(=O)$ 或 $\cdot S(=O)_2$ ；

Y_3 係·CH₂·或·N·；

$\%_1$ 至 $\%_4$ 各自獨立地係N或CR^Z{其中 $\%_1$ 至 $\%_4$ 中之至少三者不可同時為N，且R^Z係·H、·X或·O(C₁-C₄烷基)}；


$\%_5$ 及 $\%_6$ 各自獨立地係·CH₂·或·O·；

$\%_7$ 及 $\%_8$ 各自獨立地係·CH₂·或·N·；

$\%_9$ 係·NR^G·或·S·；

R^A及R^B各自獨立地係·H、·(C₁-C₄烷基)、·(C₁-C₄烷基)·OH、·(C₁-C₄烷基)·NR^DR^E、·芳基、·(C₁-C₄烷基)·芳基、·(C₃-C₇環烷基)或



{其中，中之至少一個H可經·X、·(C₁-C₄烷基)、·CF₃、·(C₂-C₆雜環烷基)、·(C₁-C₄烷基)·芳基、·雜芳基或雜芳基·(C₁-C₄烷基)取代}；

R^C係·(C₁-C₄烷基)或·芳基；

R^D及R^E各自獨立地係·H、·(C₁-C₄烷基)或·(C₁-C₄烷基)·芳基；

R^F係·H、·(C₁-C₆烷基)、·(C₁-C₄烷基)·OH、·(C₁-C₄烷基)·O·(C₁-C₄烷基)、·C(=O)·(C₁-C₄烷基)、·C(=O)·O(C₁-C₄烷基)、·(C₁-C₄烷基)·C(=O)·O(C₁-C₄烷基)、·(C₁-C₄烷基)·NR^DR^E、·S(=O)₂·(C₁-C₄烷基)、·芳基、·(C₁-C₄烷基)·芳基、·(C₂-C₄烯基)·芳基、·雜芳基、·(C₁-C₄烷基)·雜芳基、·C(=O)·(C₃-C₇環烷基)、·(C₂-C₆雜環烷基)或·(C₁-C₄烷基)·C(=O)·(C₂-C₆雜環烷基)

{其中·(C₁-C₄烷基)或·C(=O)·O(C₁-C₄烷基)中之至少一個H可經·X取

代，

芳基中之至少一個H可經X取代}；

R^G係(C₁-C₄烷基)；

Q係O或鍵；

係單鍵或雙鍵{條件係，係雙鍵，Y₁係·C(=·)}；

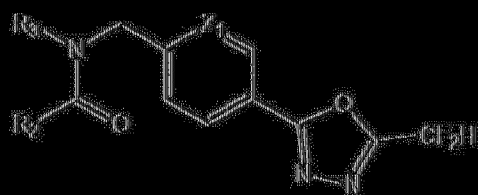
a至c各自獨立地係0、1、2、3或4之整數{條件係，a及b不可同時為0，且c及d不可同時為0}；

X各自獨立地係H、Cl、Br或I。

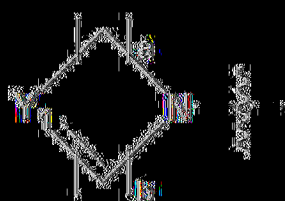
[請求項3]

如請求項1之醫藥組合物，其中由式I代表之化合物係由式Ia代表之化合物：

[式Ia]



在式Ia中，其中，



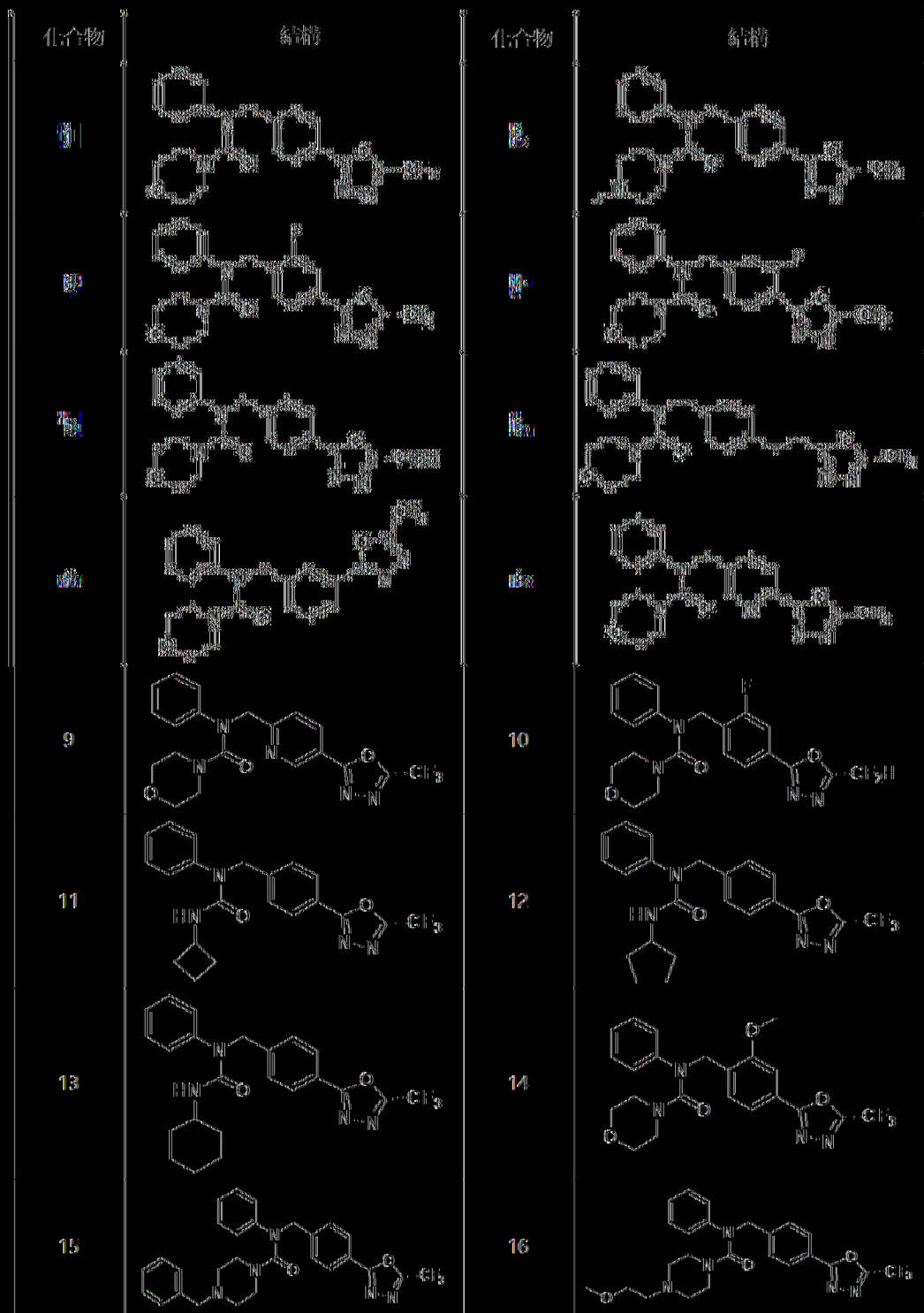
R₂係

R₃係芳基{其中，芳基中之至少一個H可各自獨立地經X取代}；

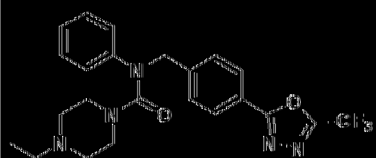
Y₁係O或S(=O)₂；

Y₂係N或CR^Z{其中，R^Z係X}；

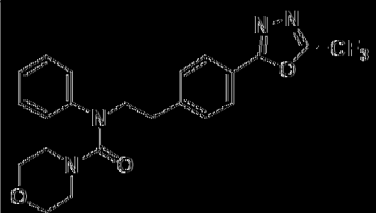
a及b各自獨立地係0、1、2、3或4之整數{其中，a及b不可同時為0}；



17



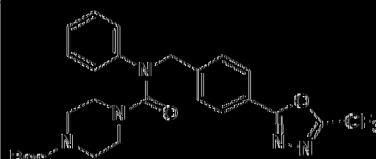
19



21



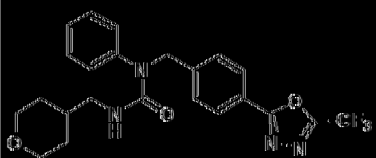
23



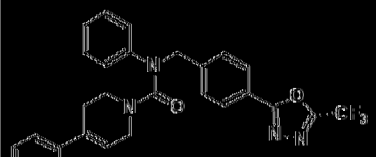
25



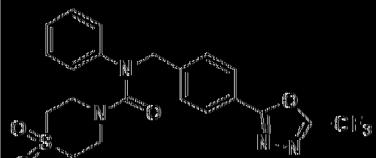
27



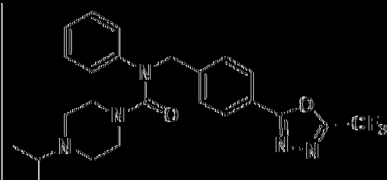
29



31



18



20



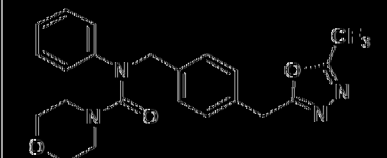
22



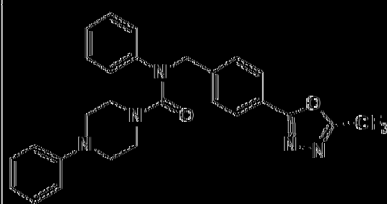
24



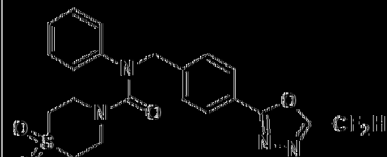
26



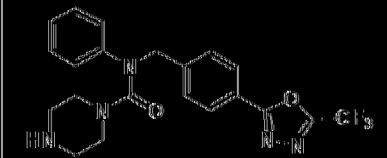
28

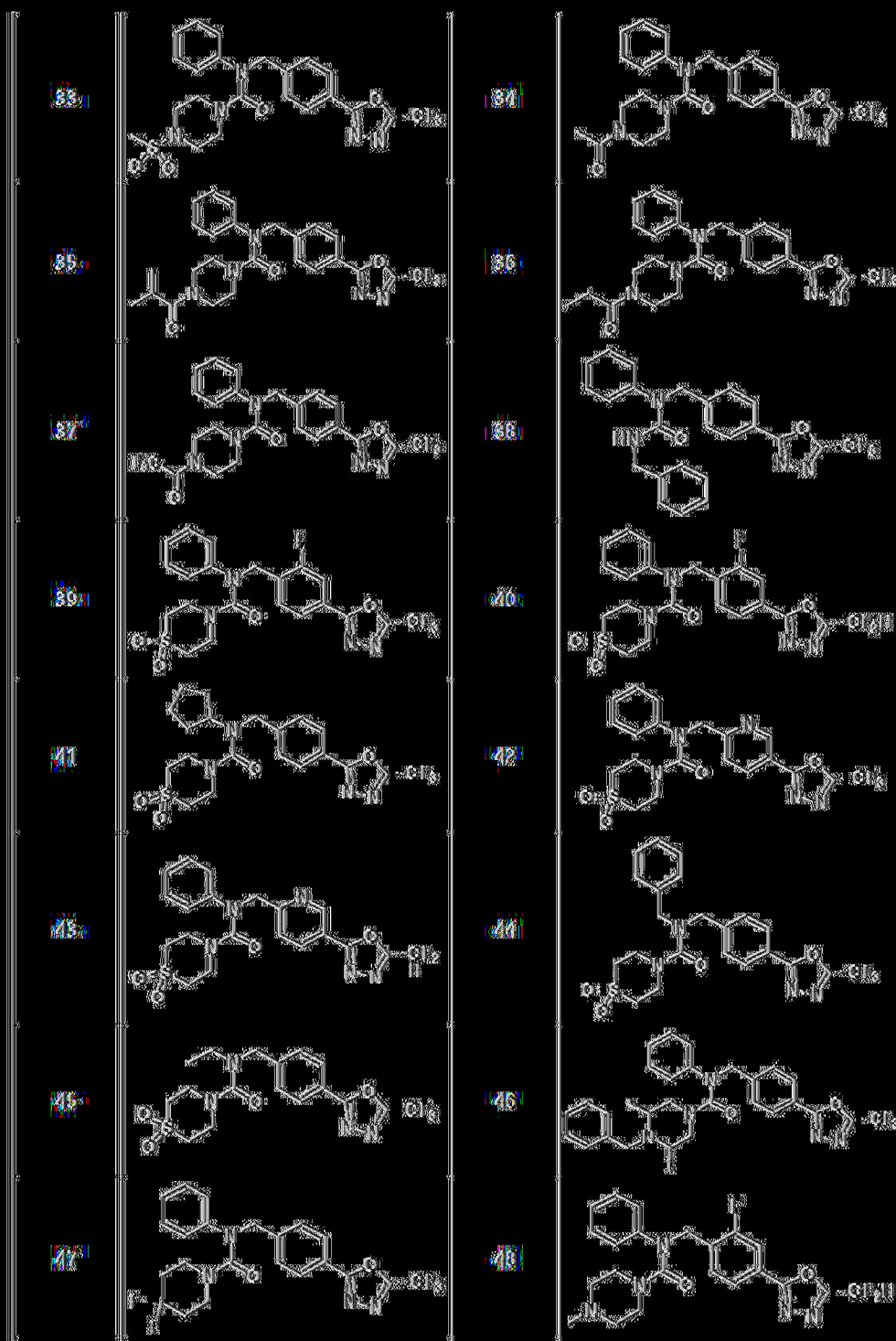


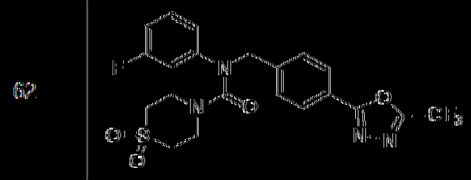
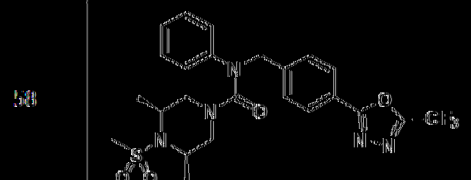
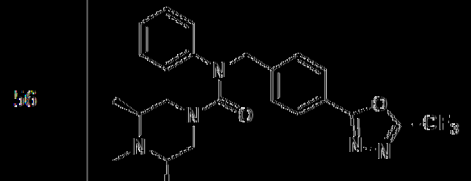
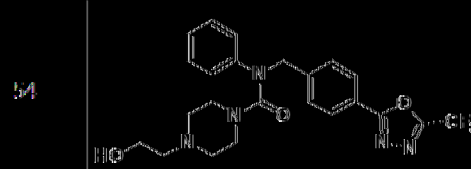
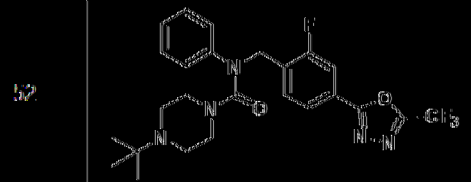
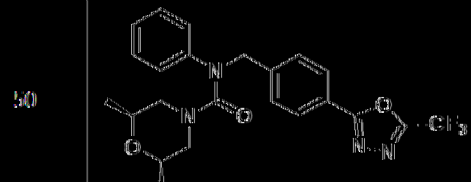
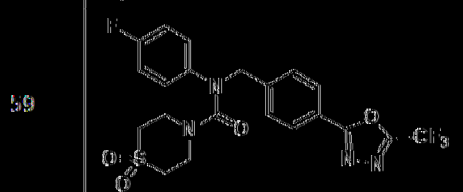
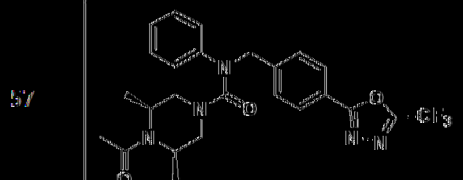
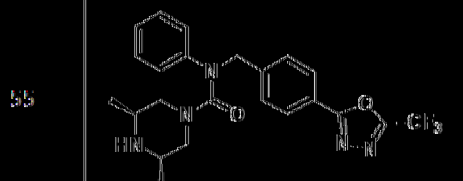
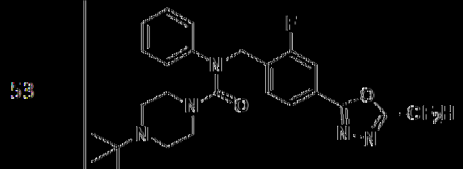
30

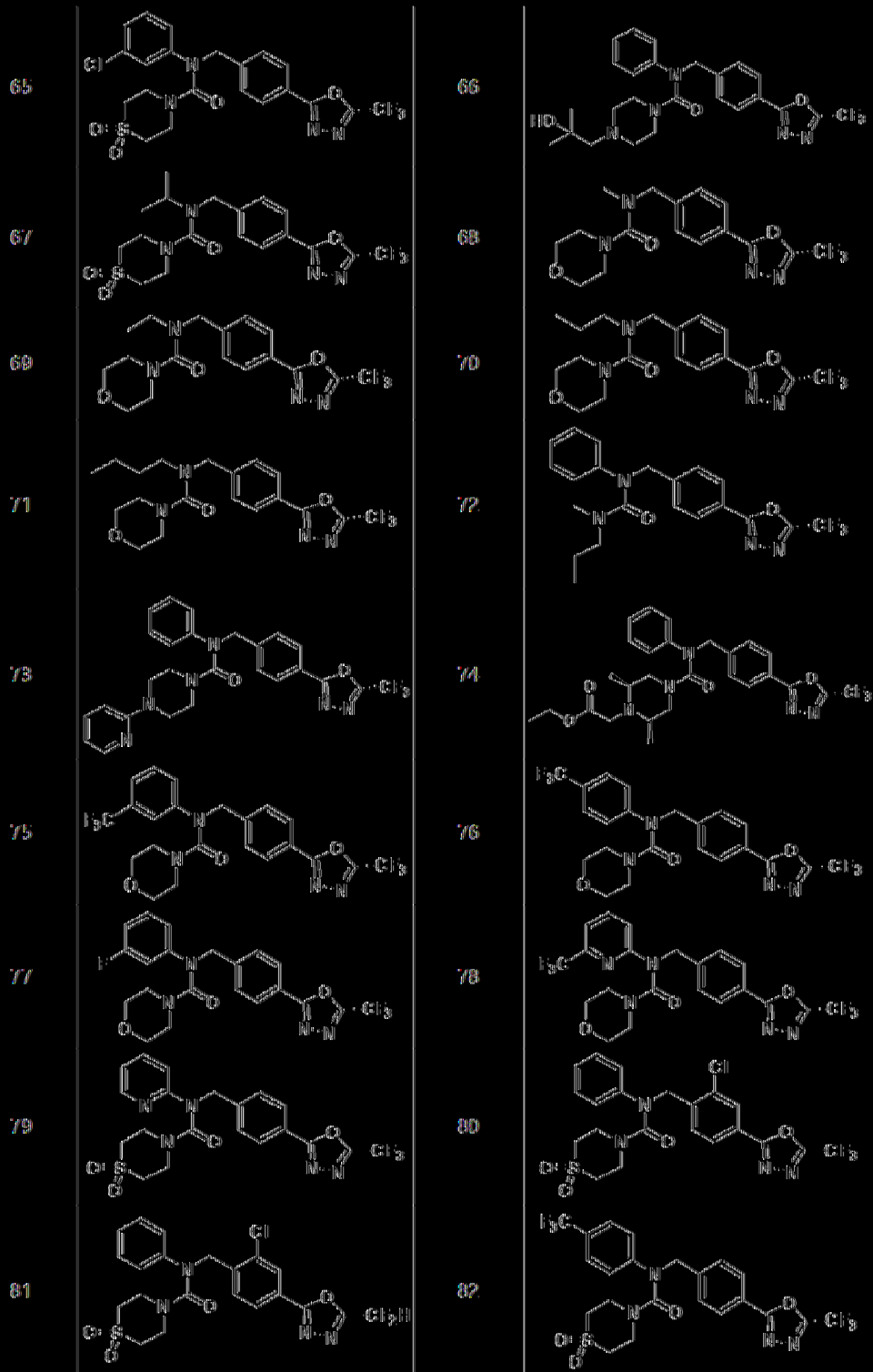


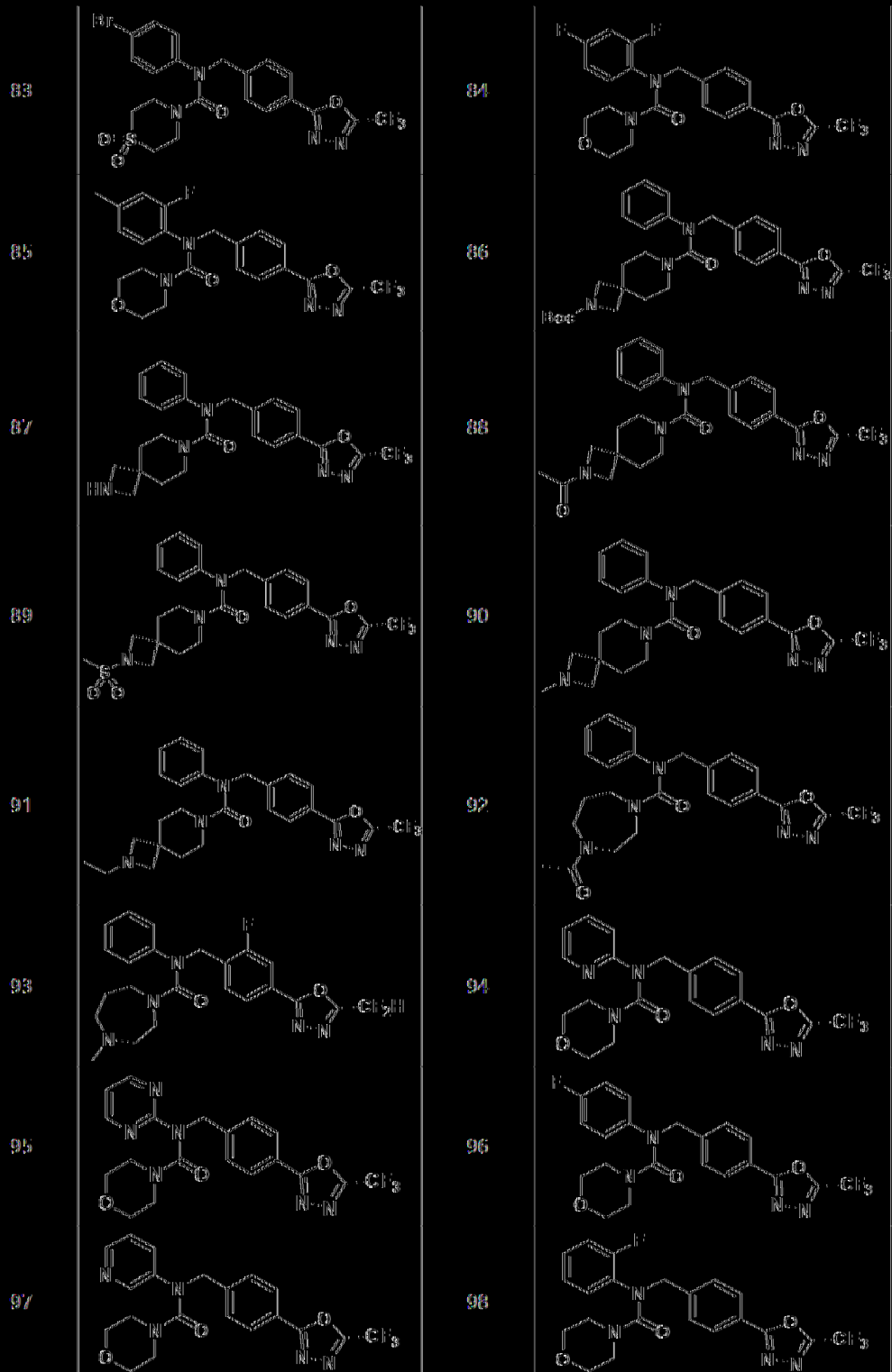
32

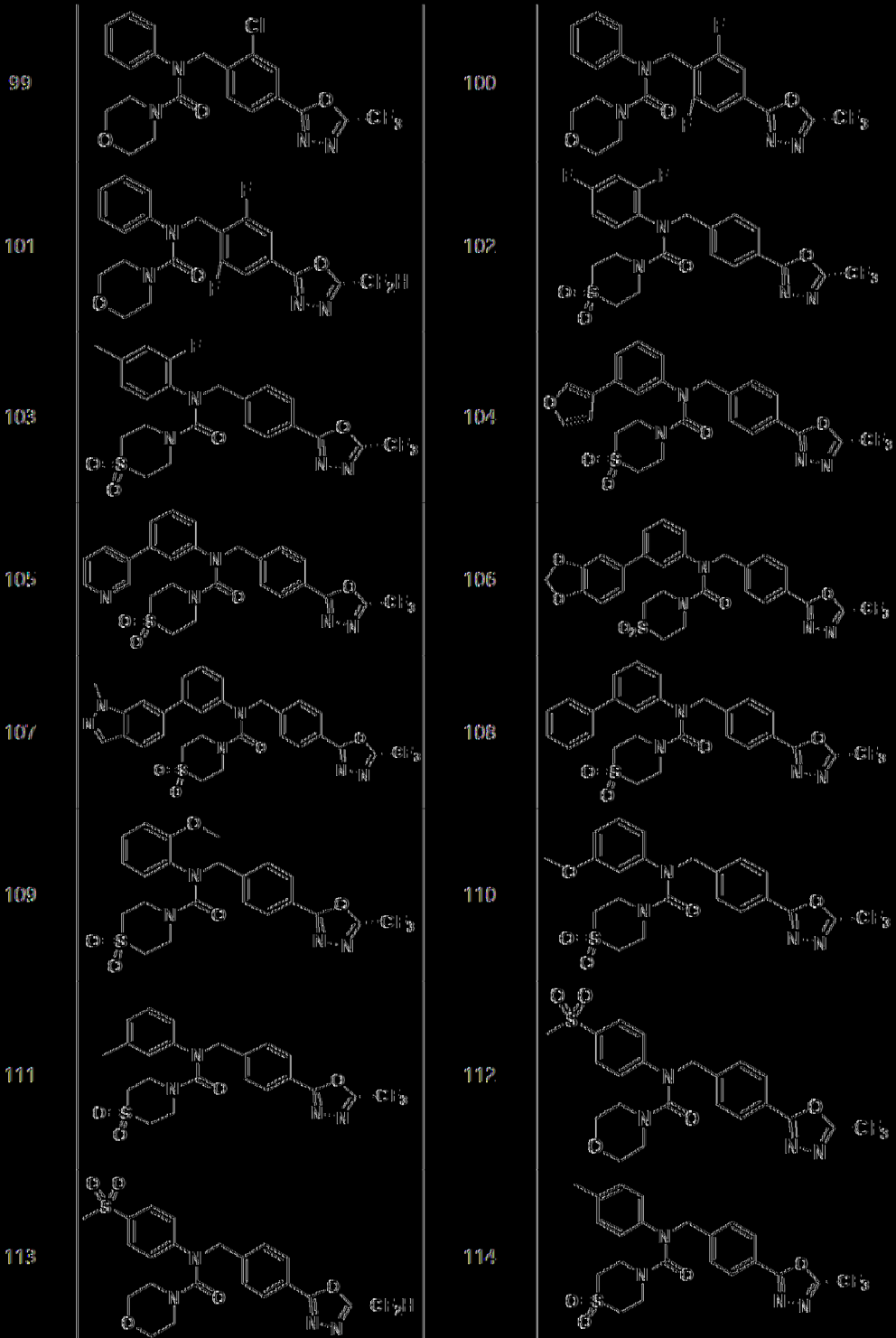




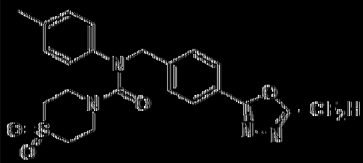




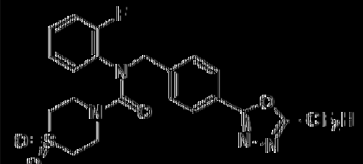




115



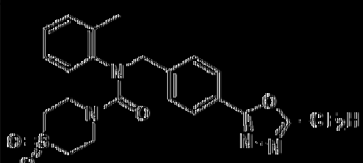
117



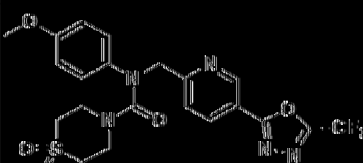
119



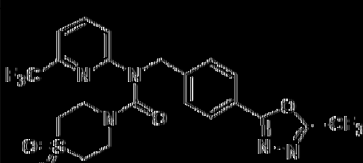
121



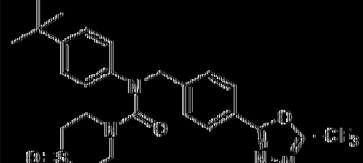
123



125



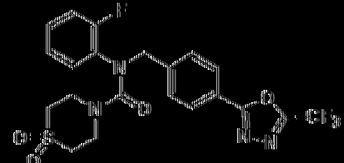
127



129



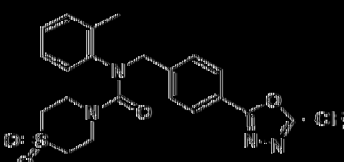
116



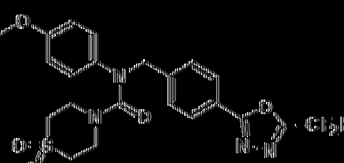
118



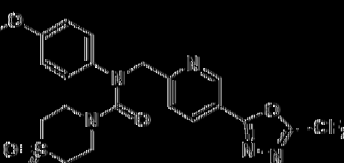
120



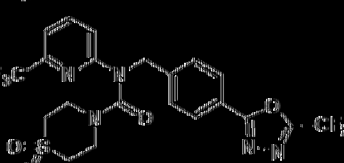
122



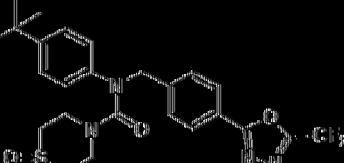
124



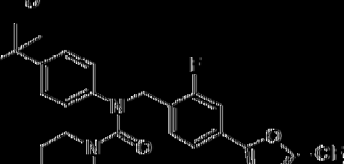
126

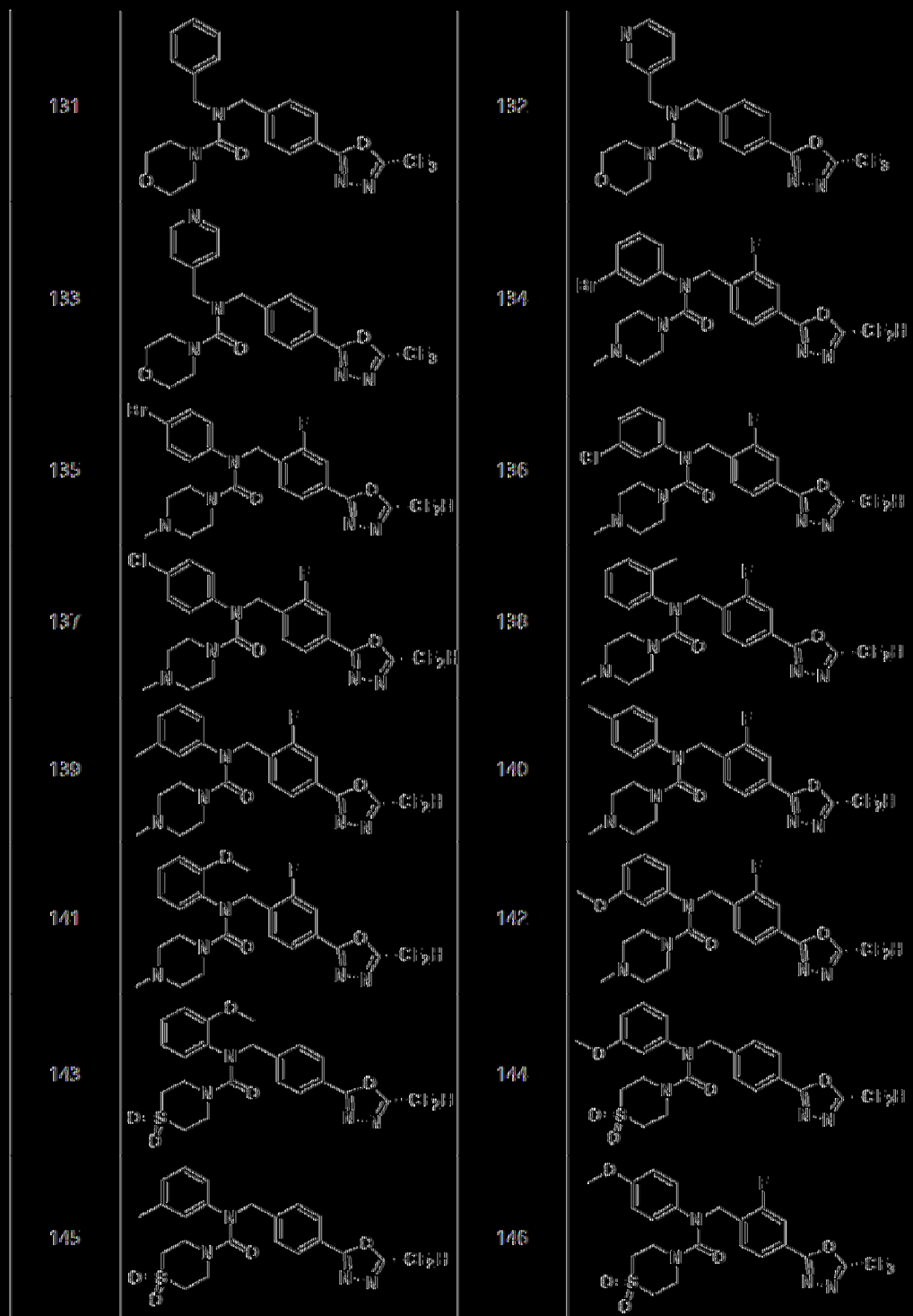


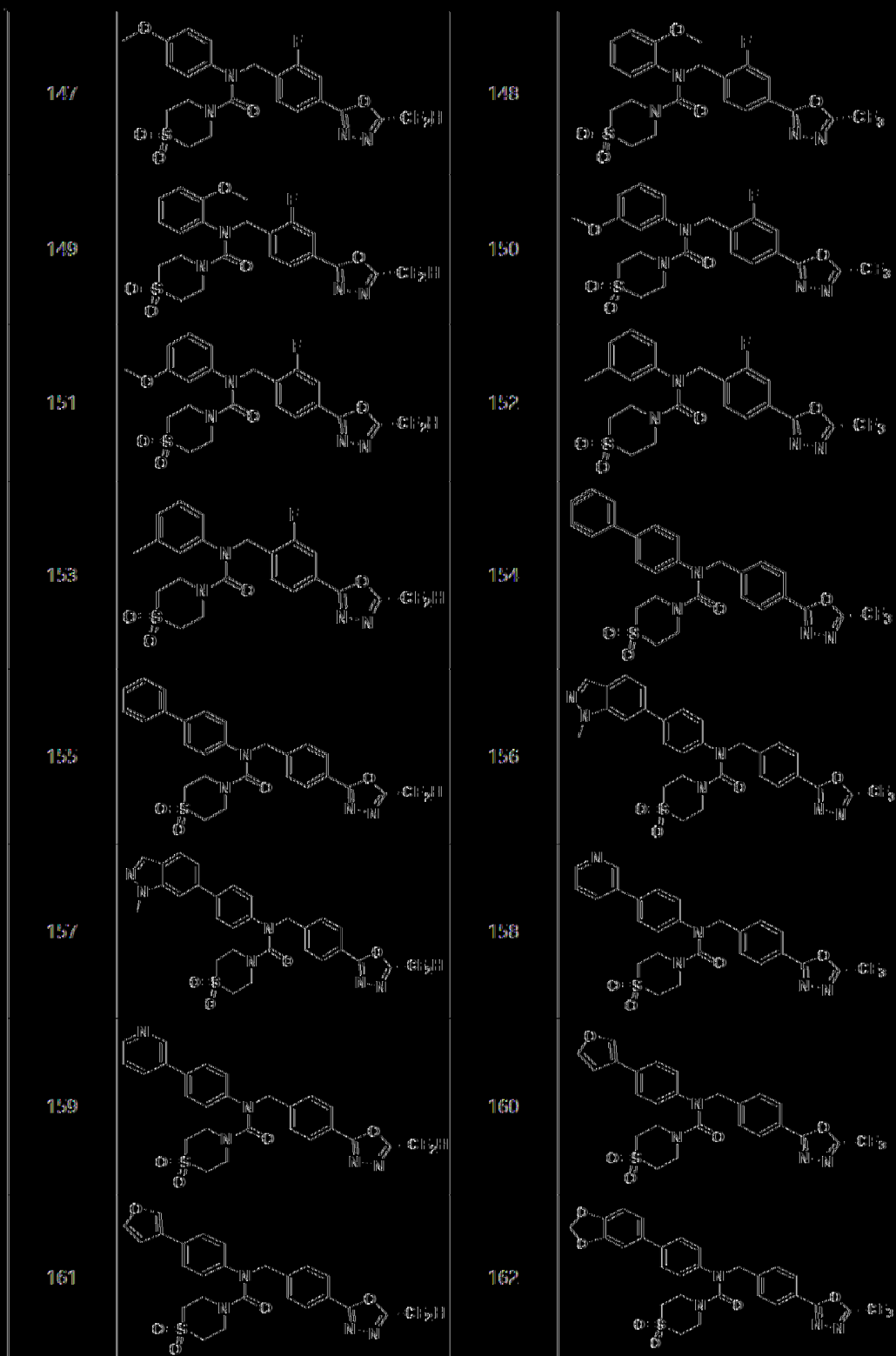
128

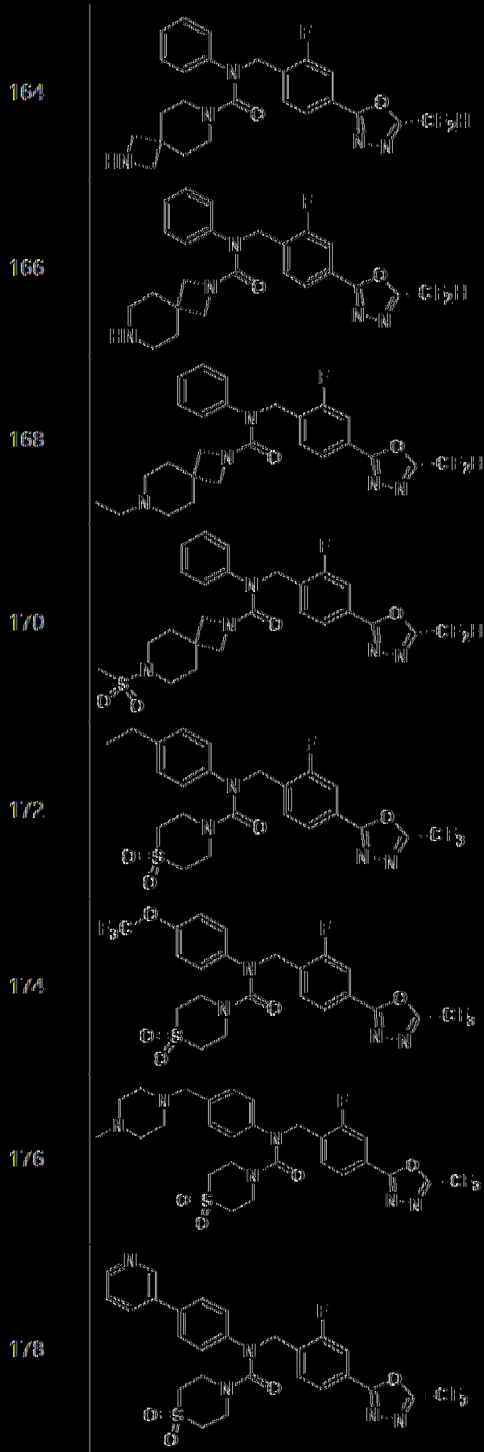
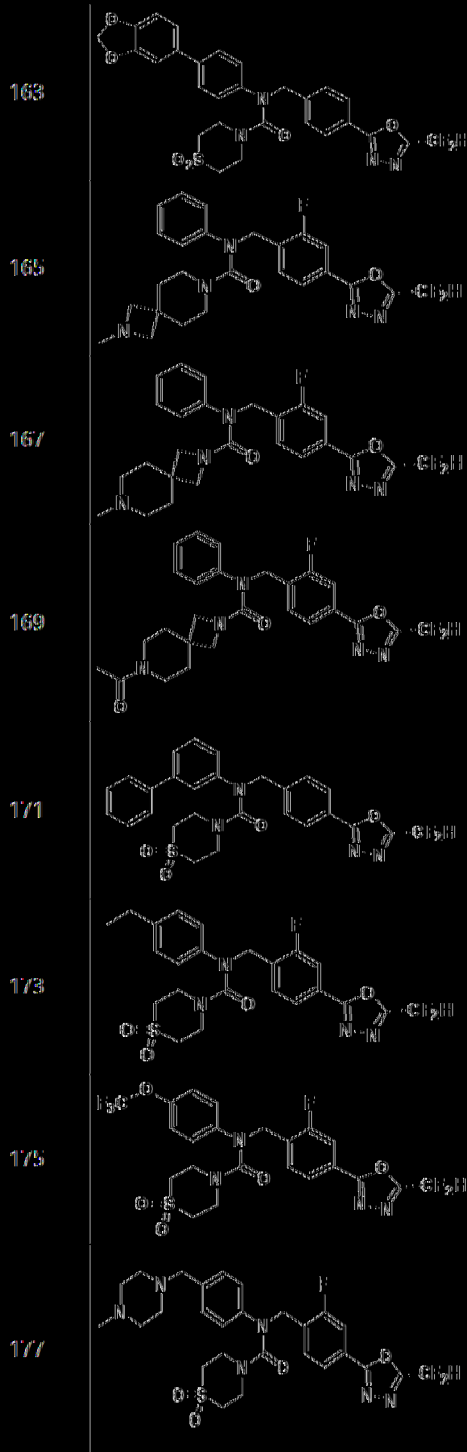


130

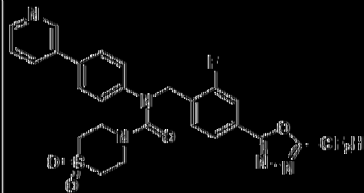




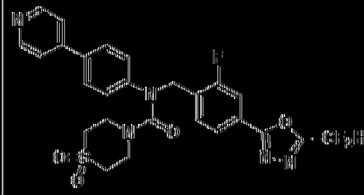




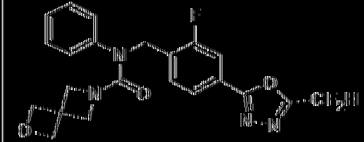
179



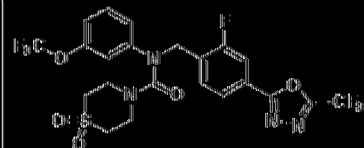
181



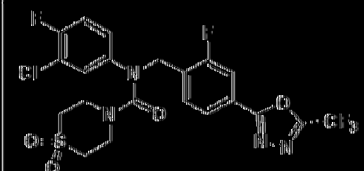
183



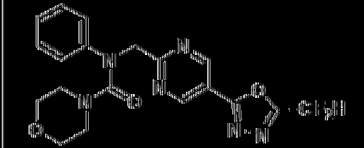
185



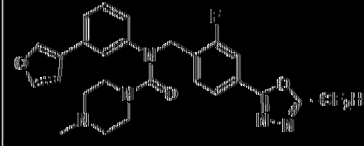
187



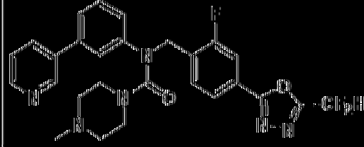
189



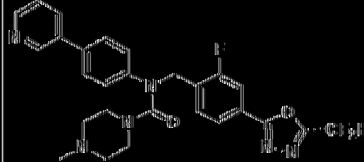
191



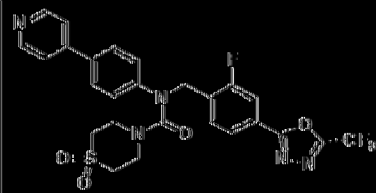
193



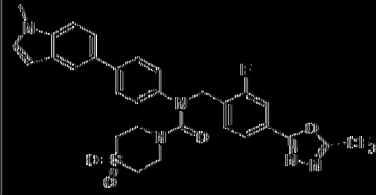
195



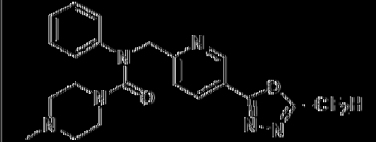
180



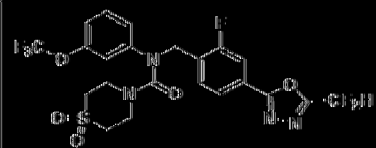
182



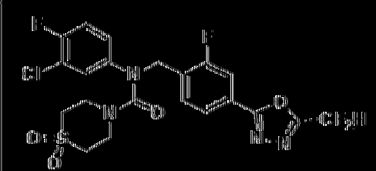
184



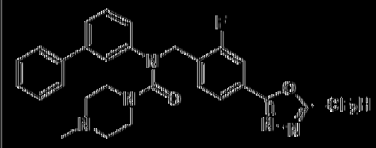
186



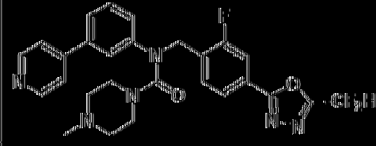
188



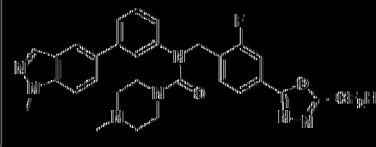
190



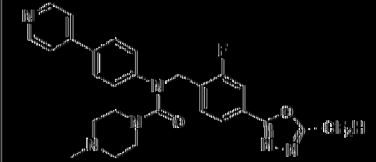
192



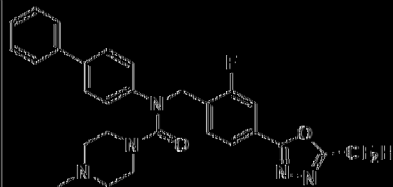
194



196



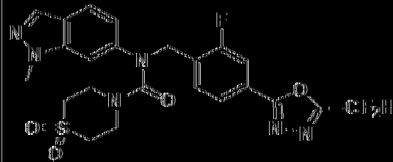
197



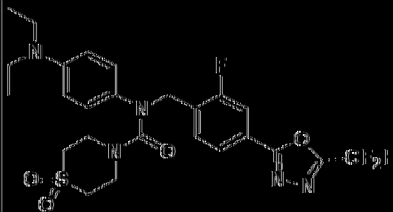
199



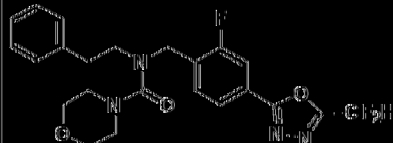
201



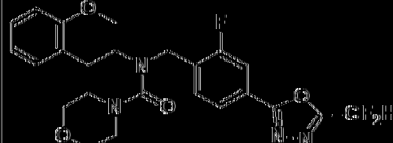
203



205



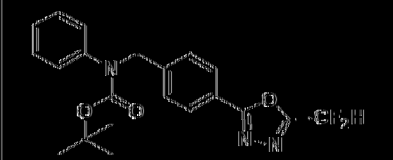
207



209



211



198



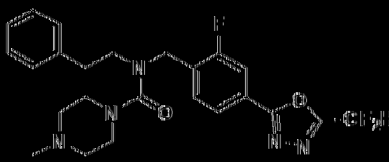
200



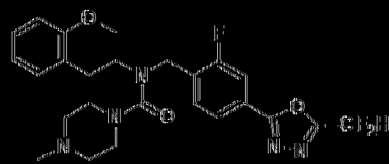
202



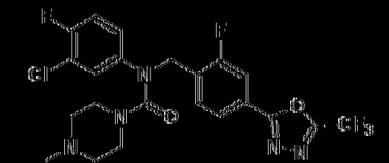
204



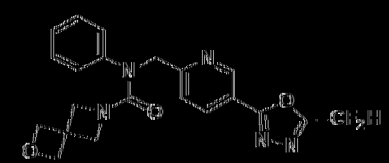
206



208



210



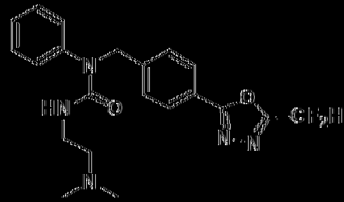
212



213



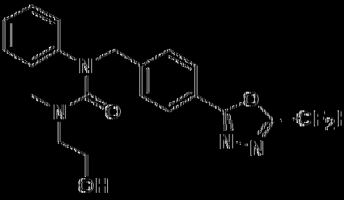
215



217



219



221



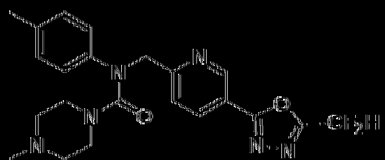
223



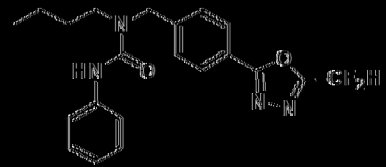
225



227



214



216



218



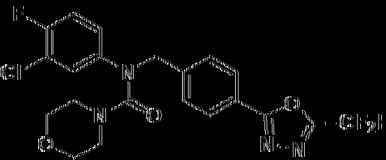
220



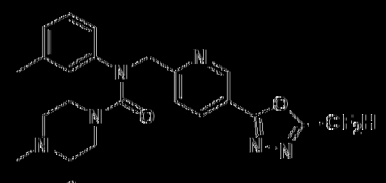
222



224



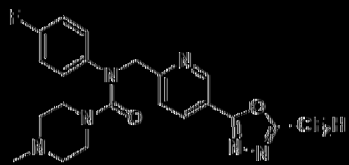
226



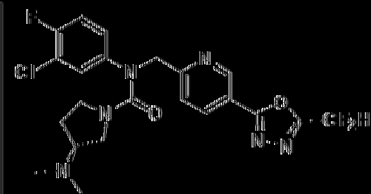
228



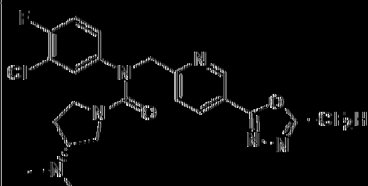
239



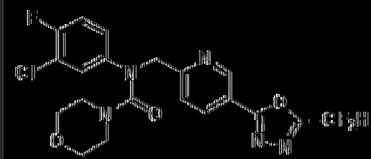
230



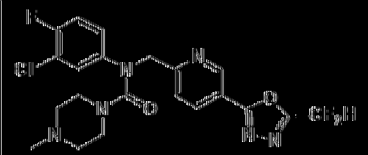
231



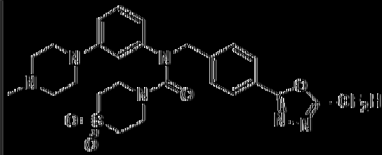
232



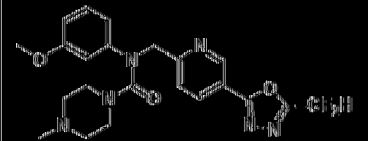
233



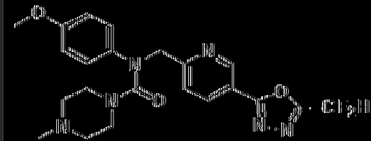
234



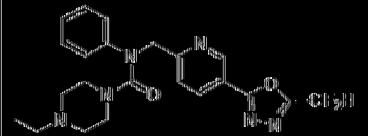
235



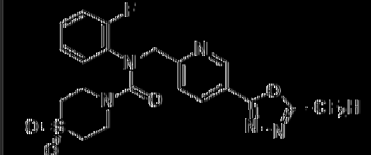
236



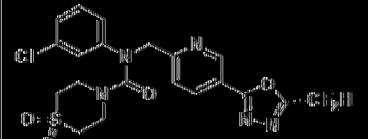
237



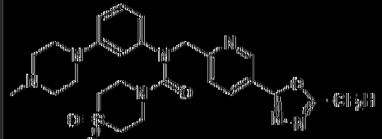
238



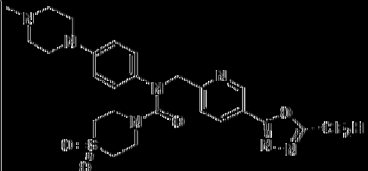
239



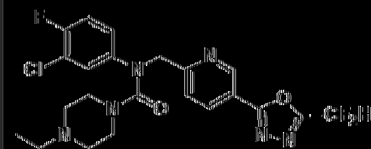
240



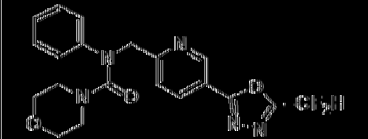
241



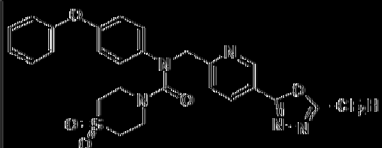
242



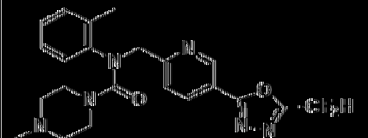
243



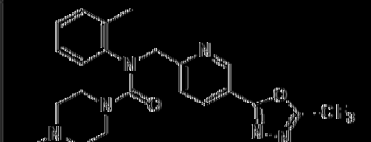
244

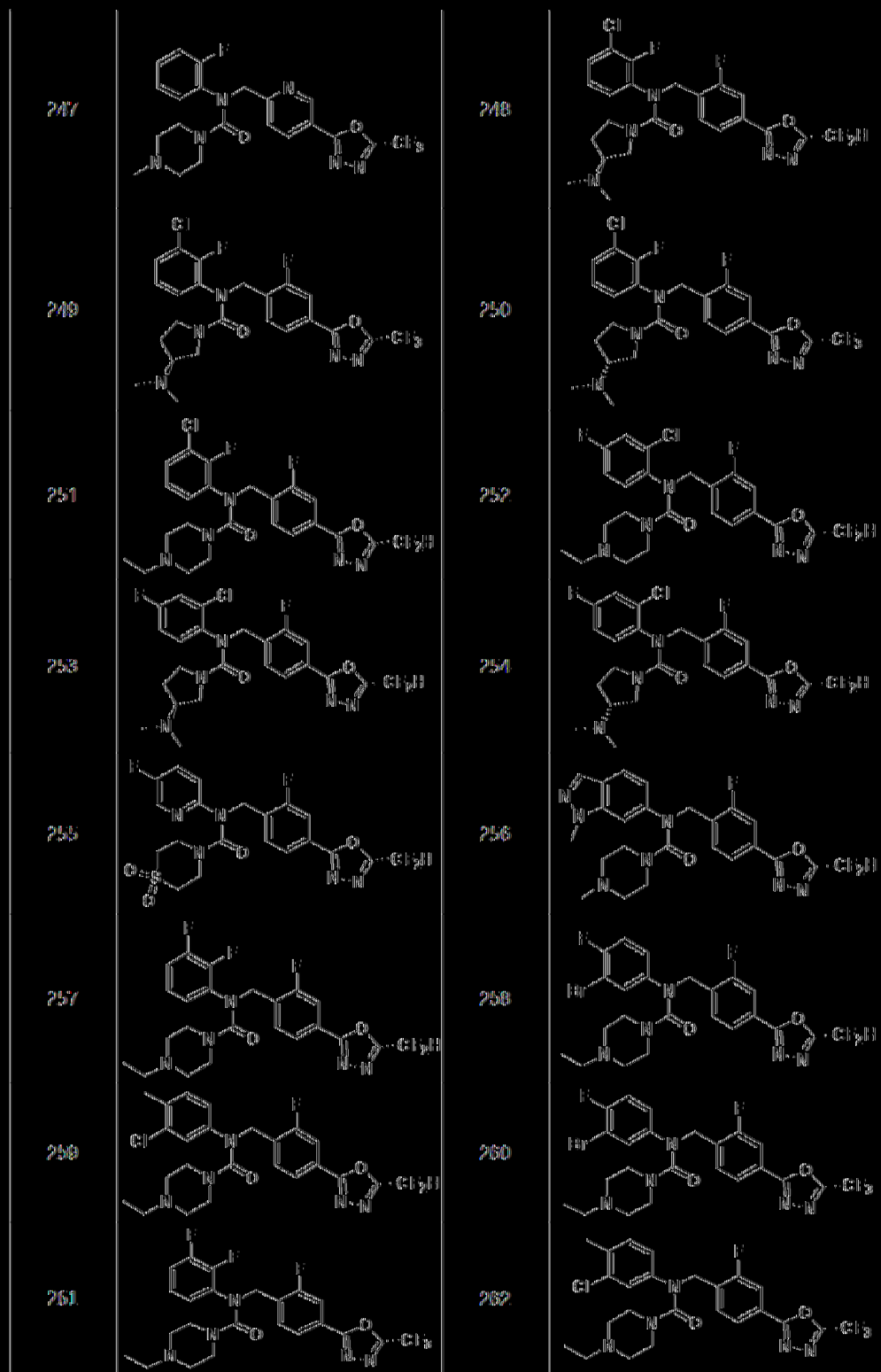


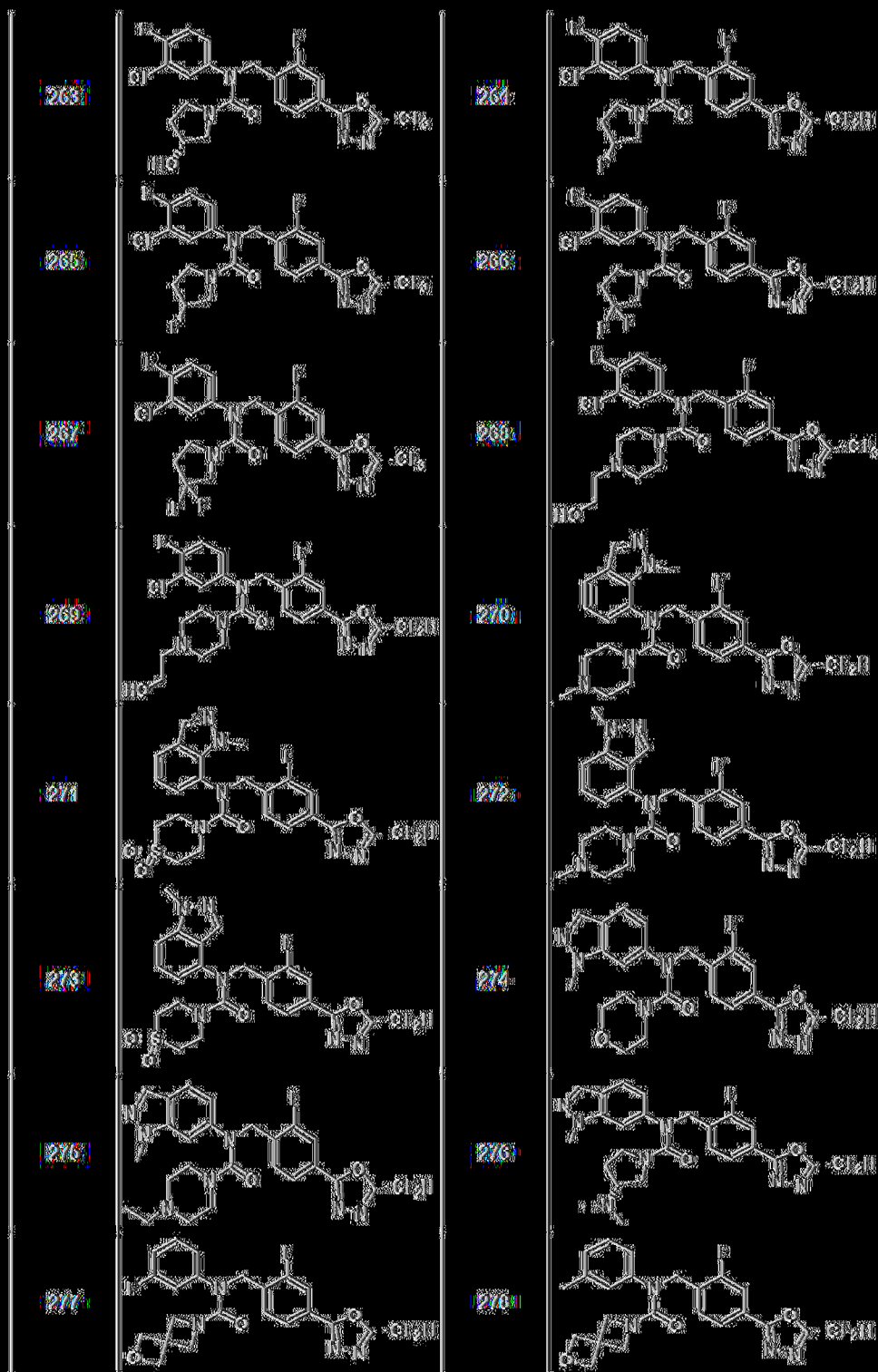
245

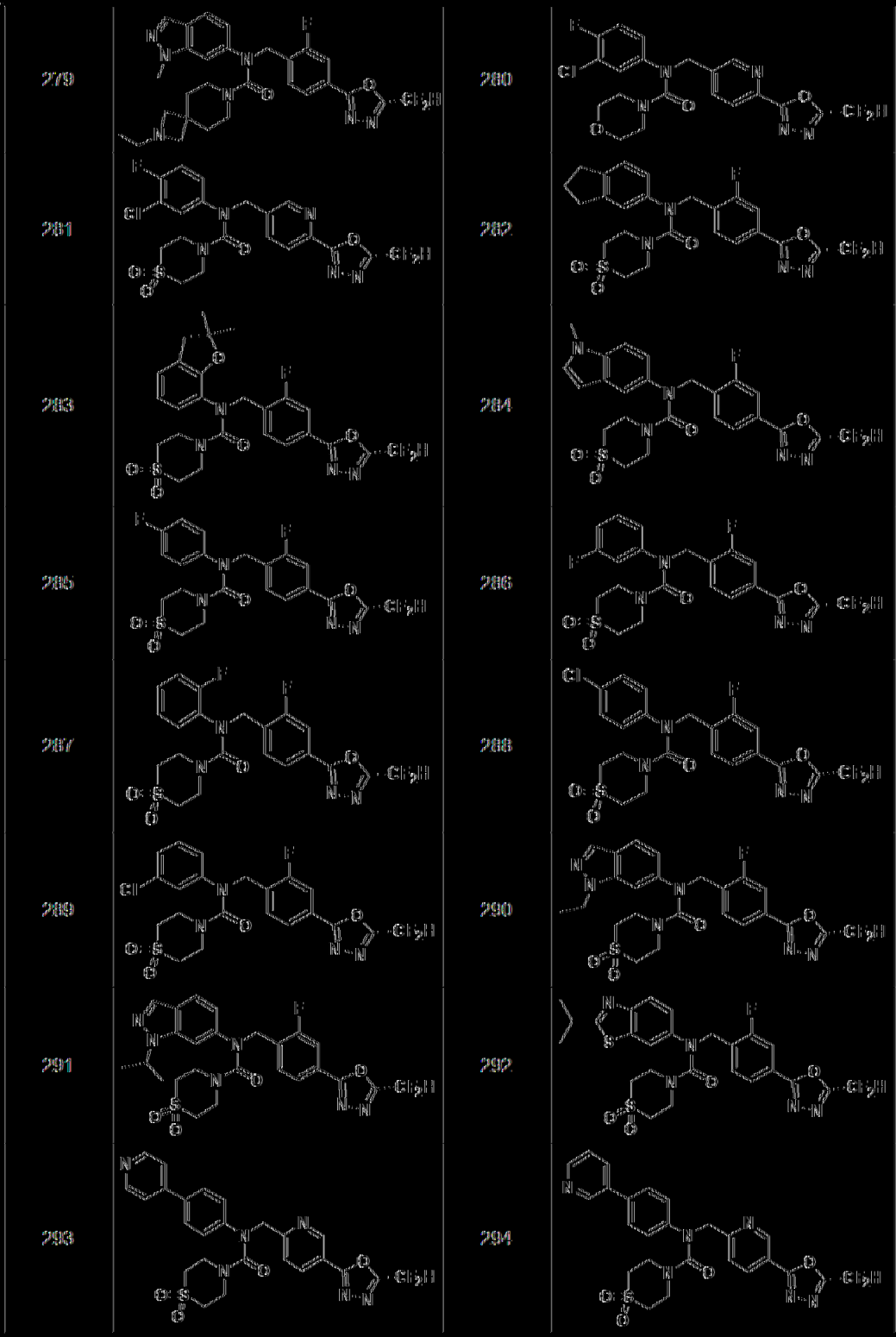


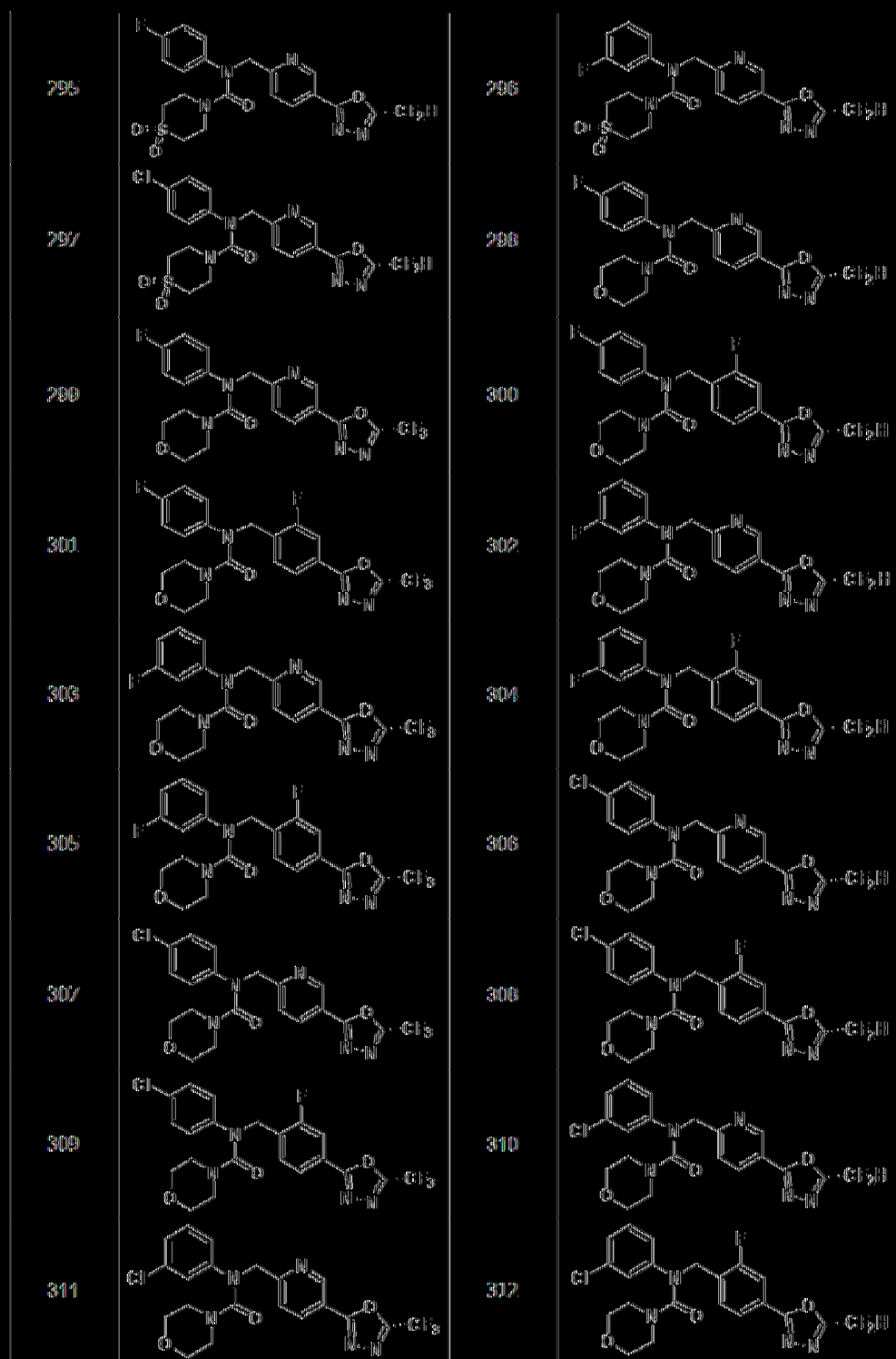
246

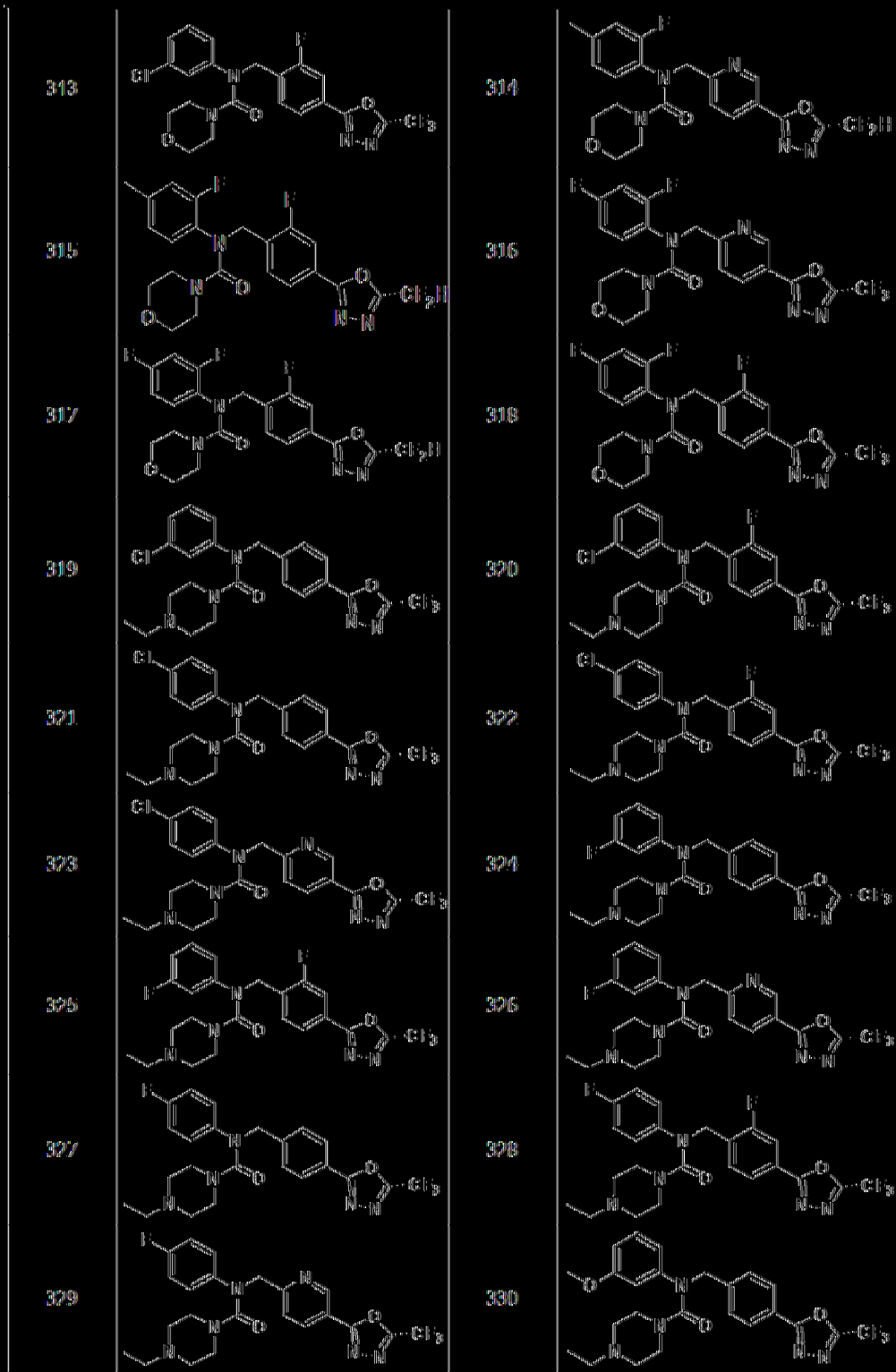


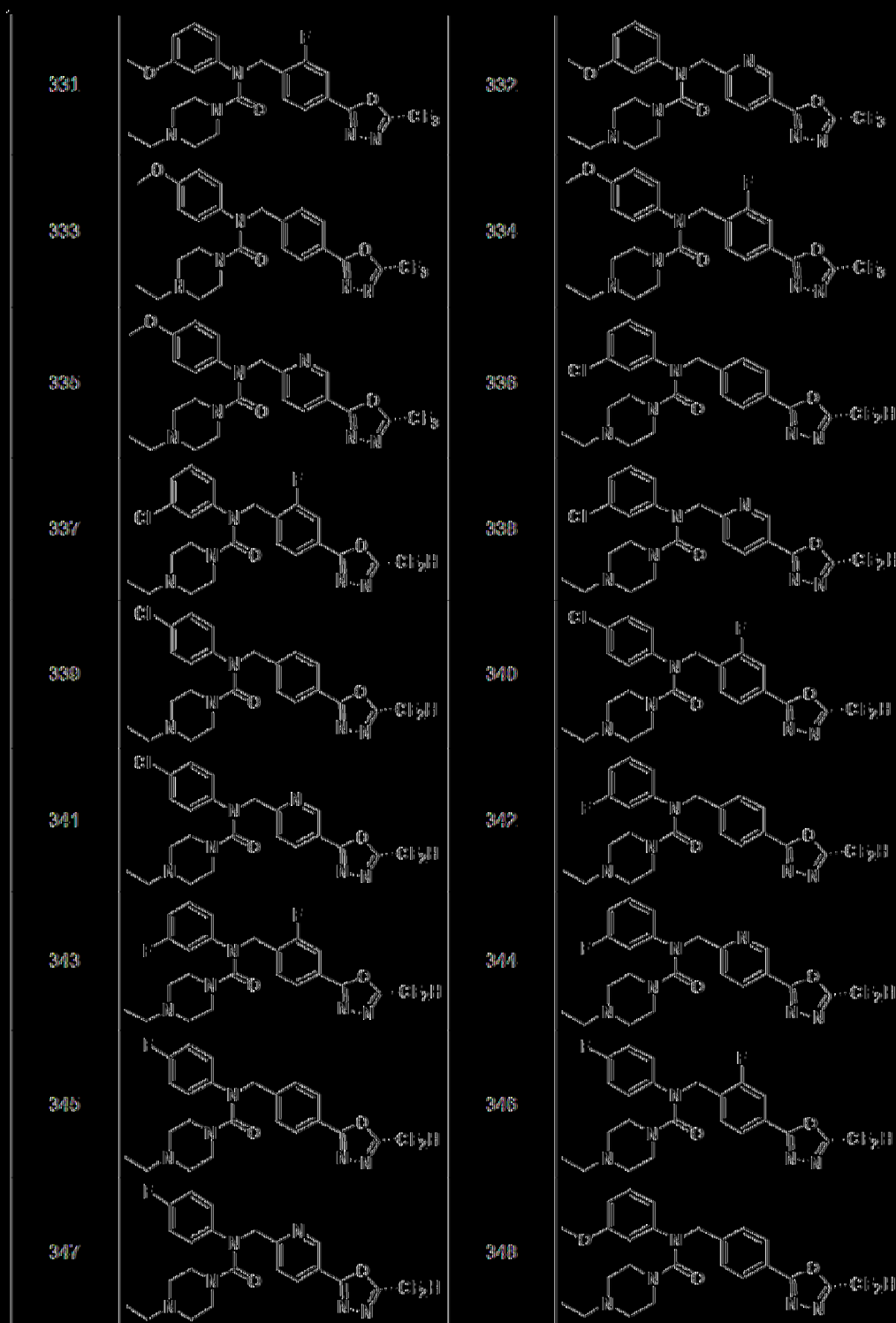


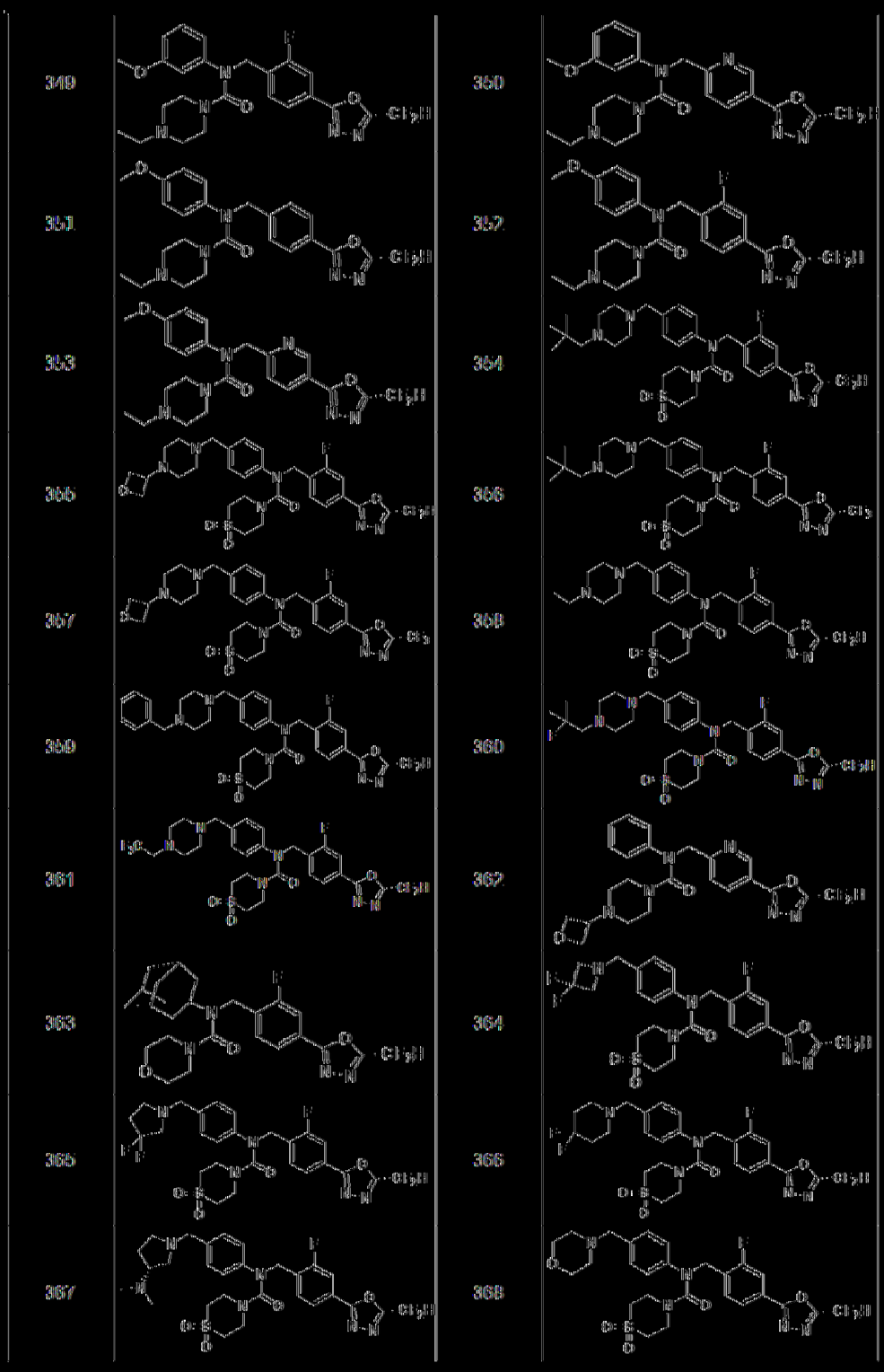


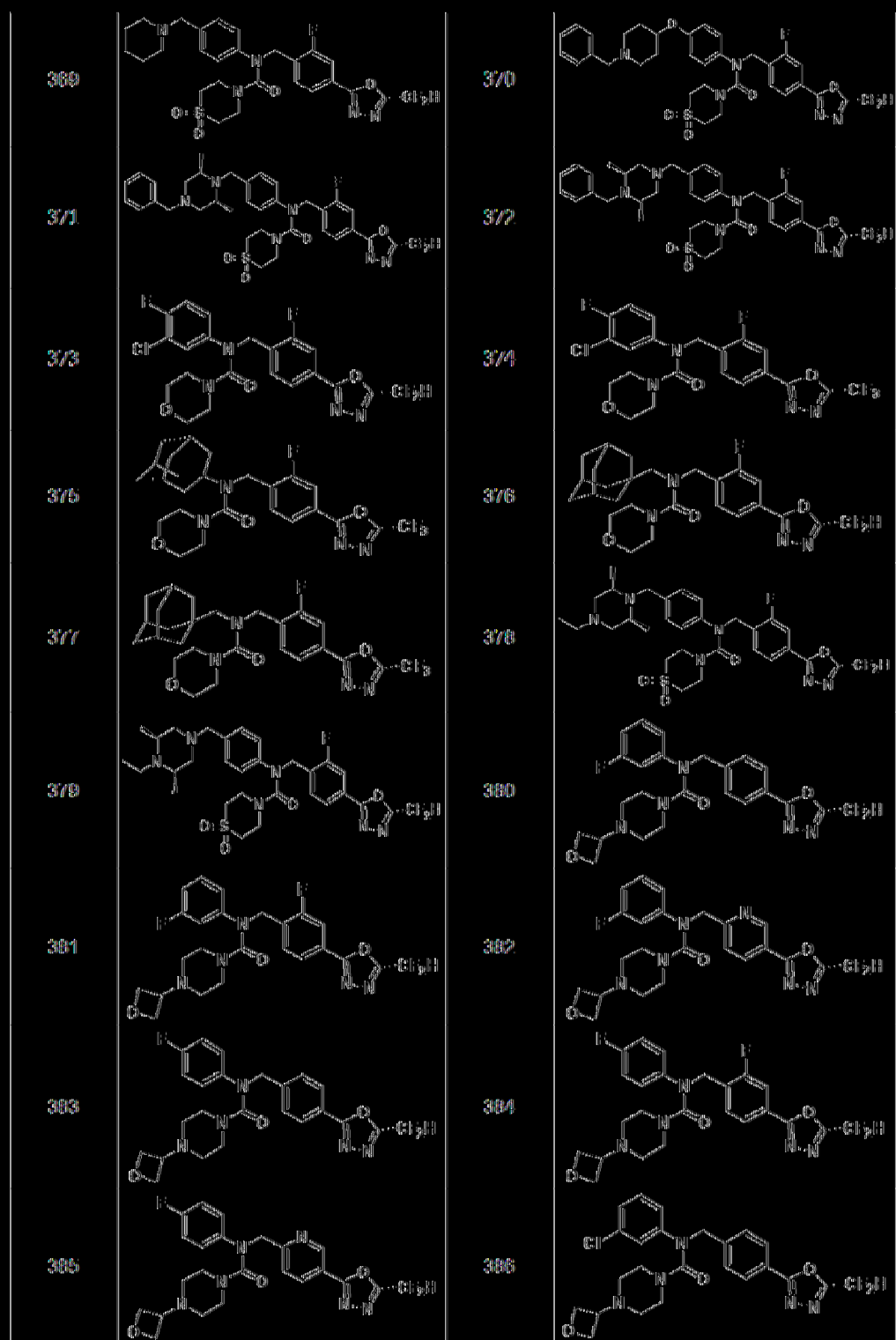


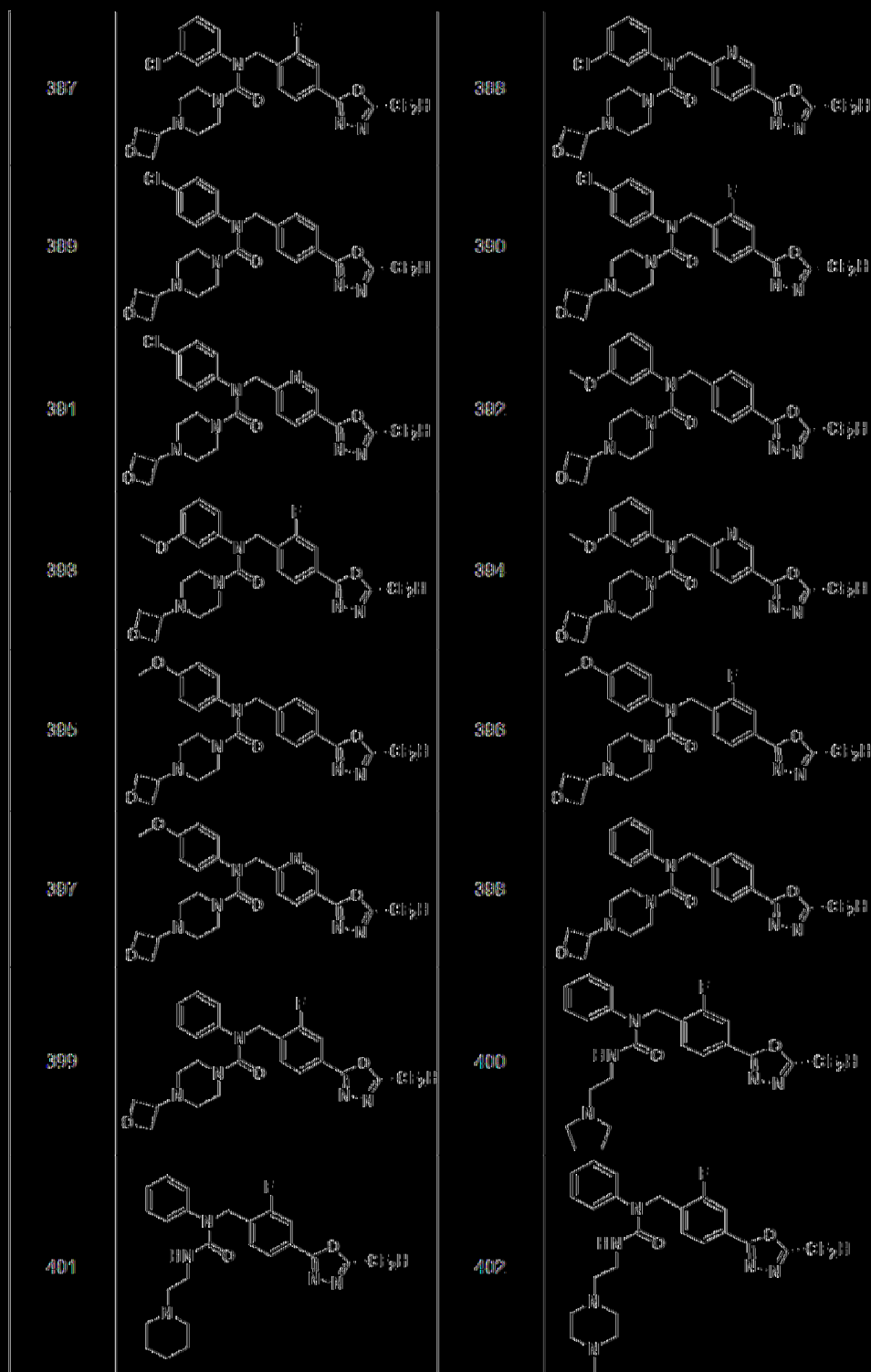


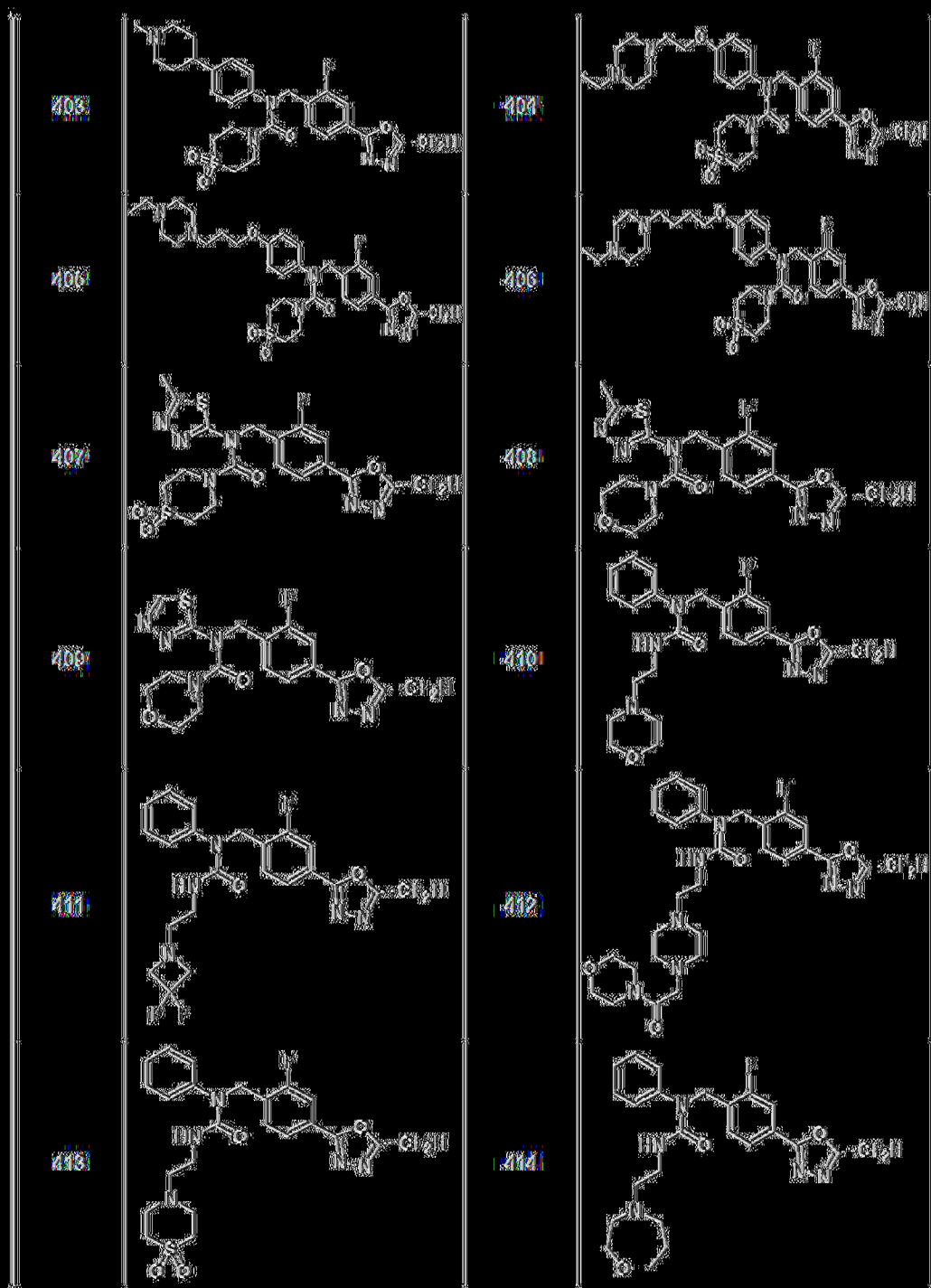


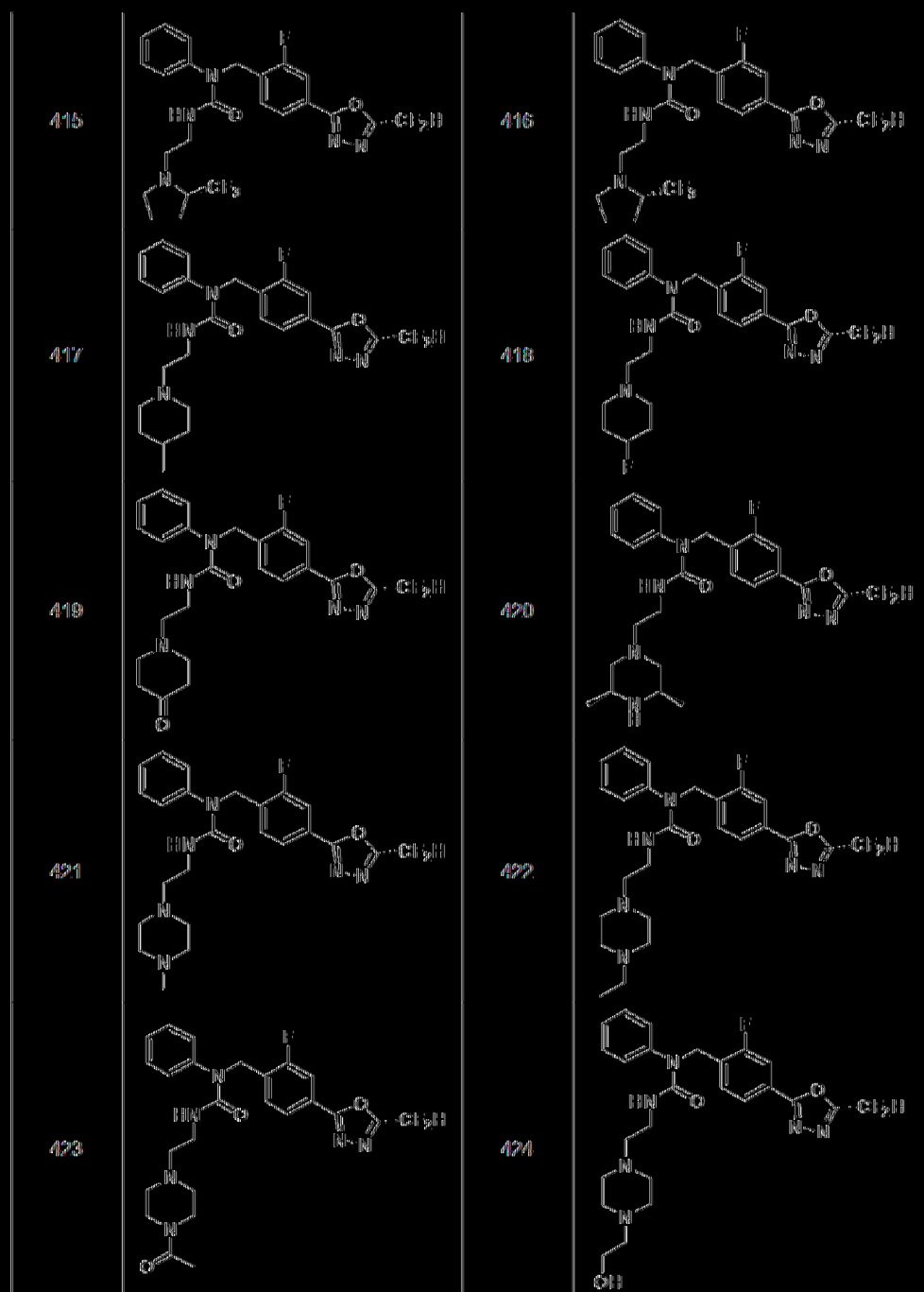


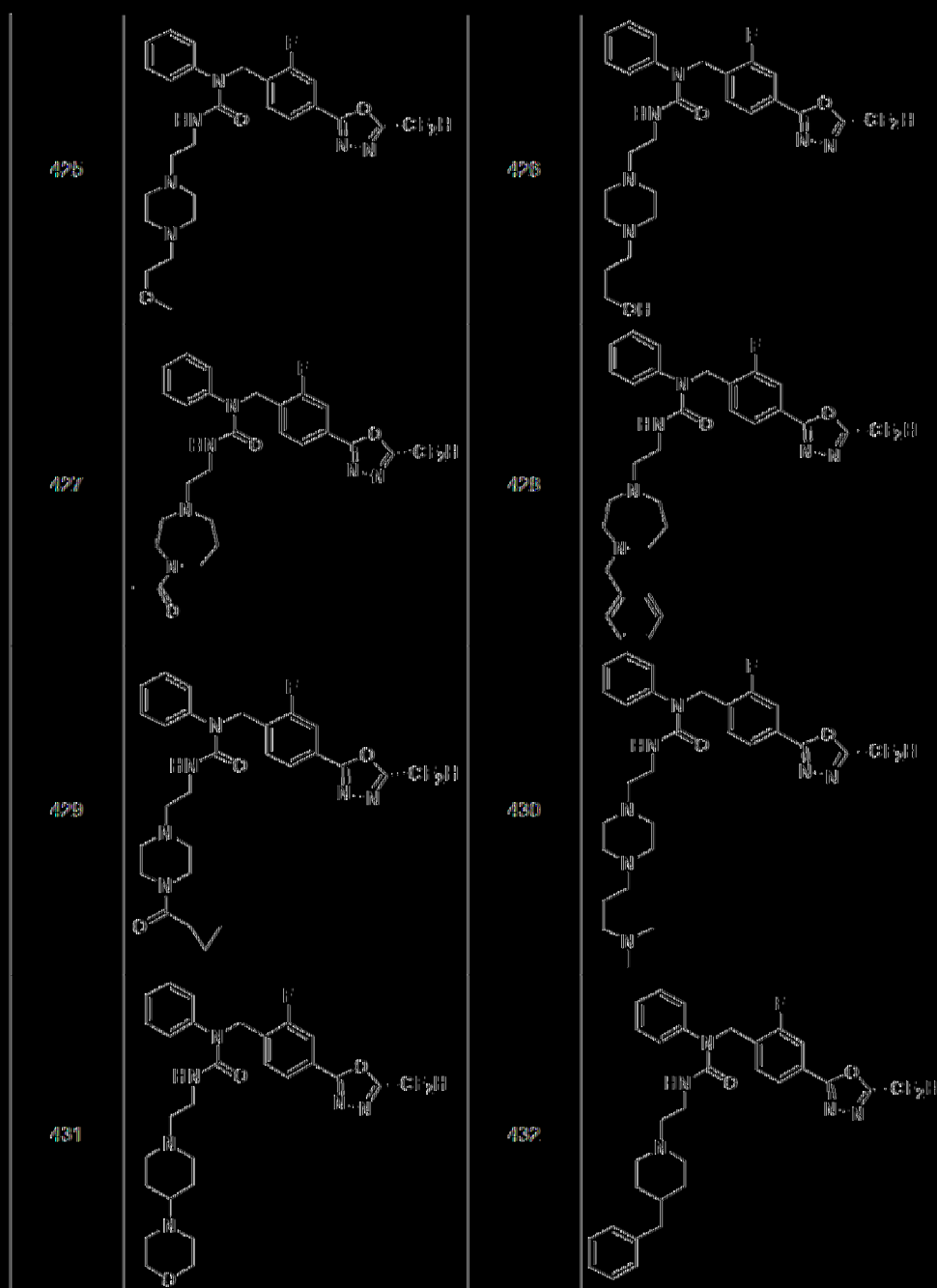


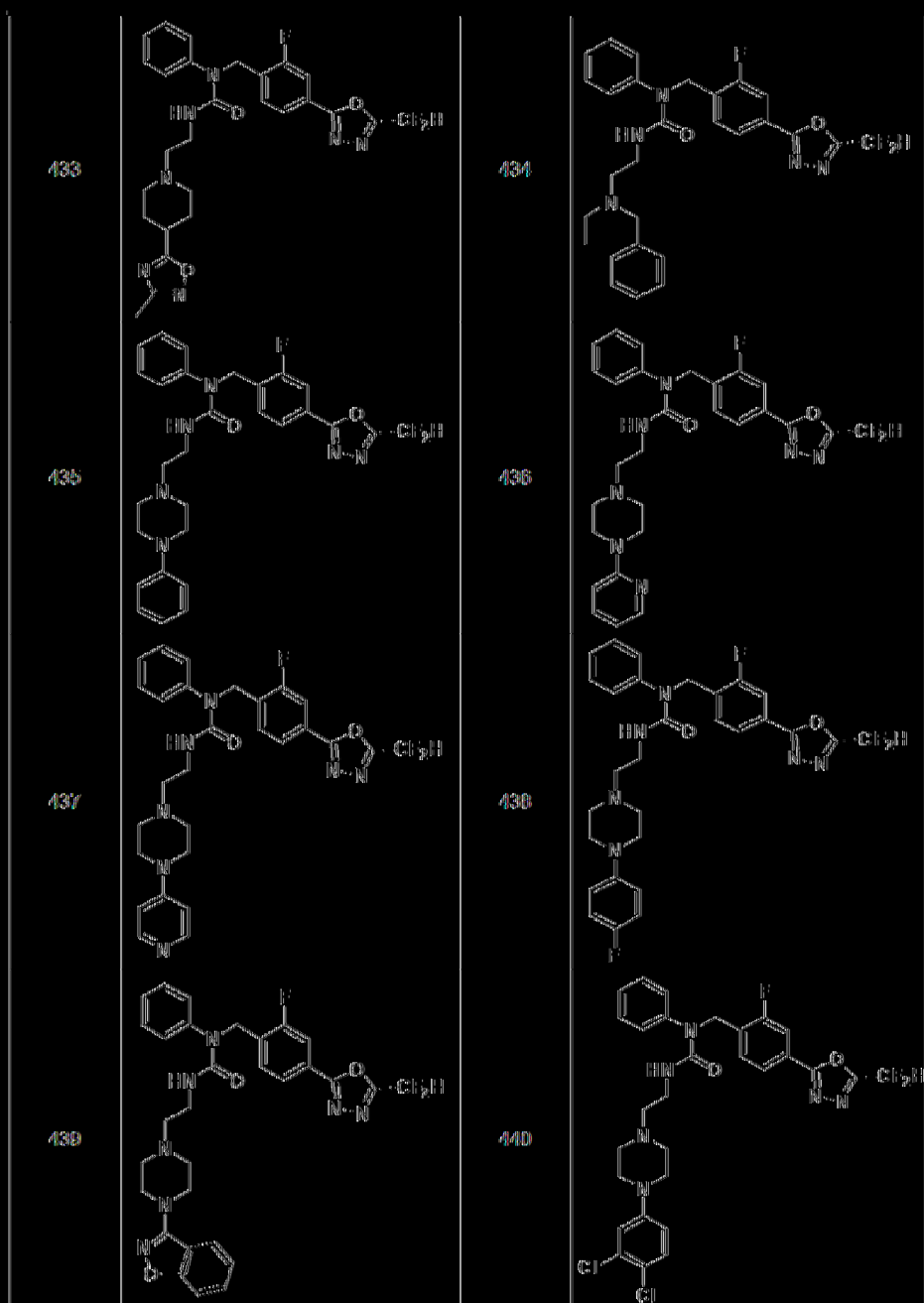


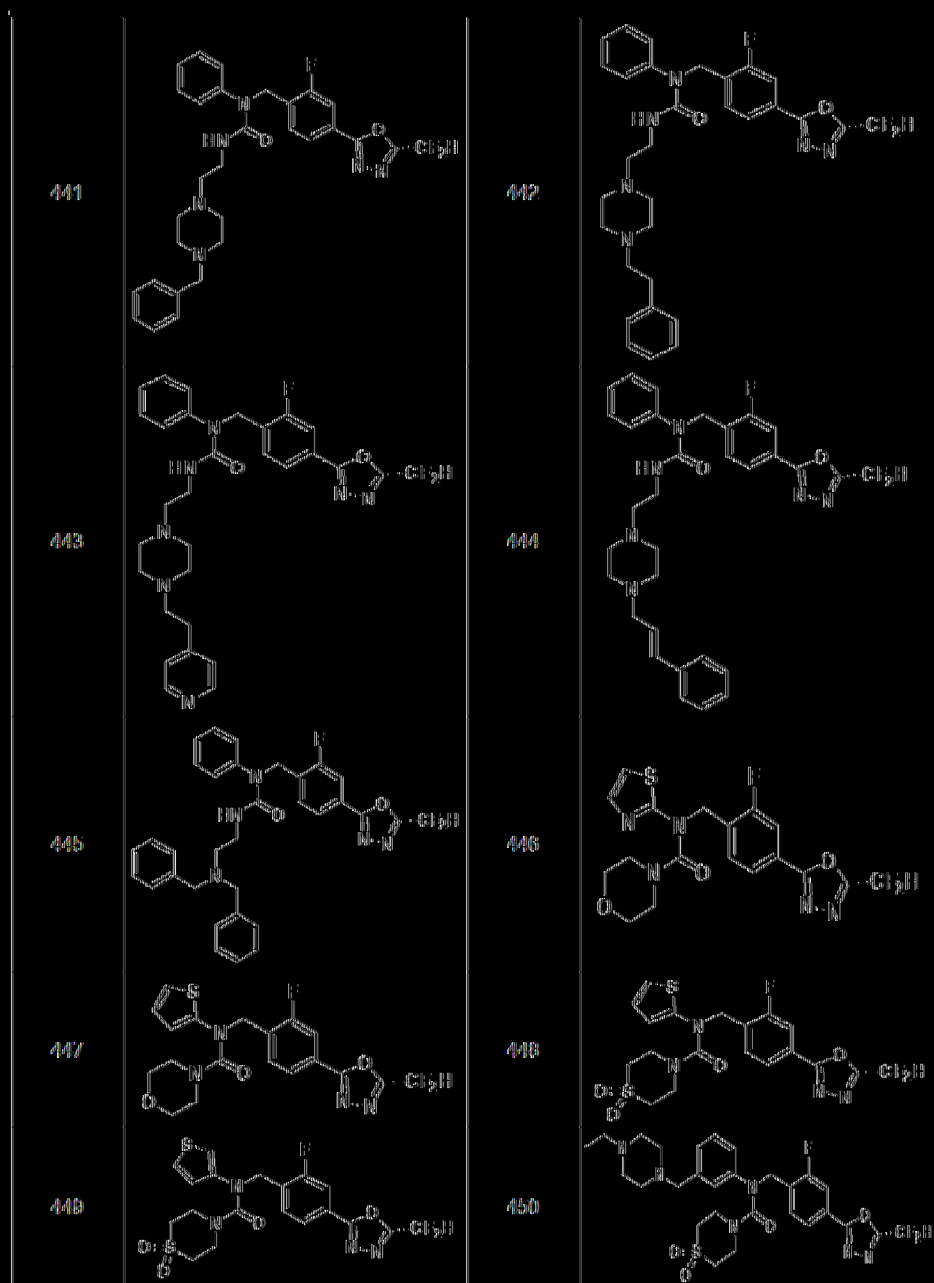






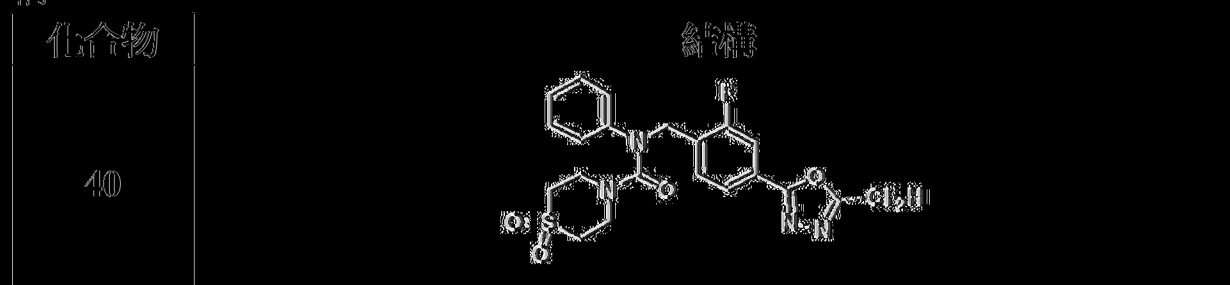




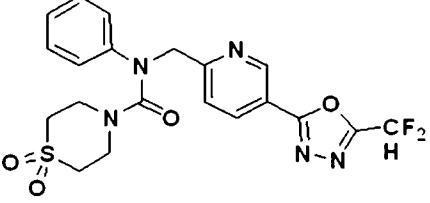
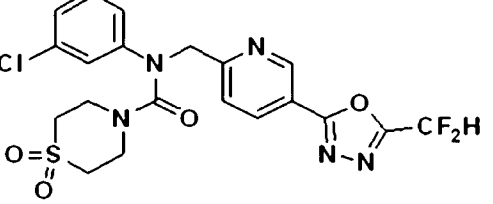
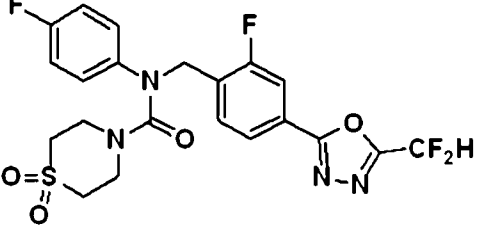
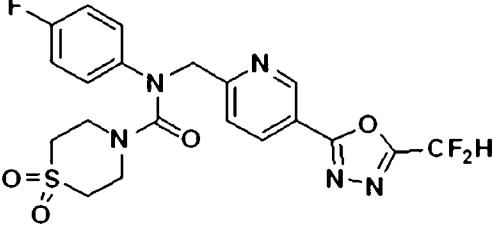
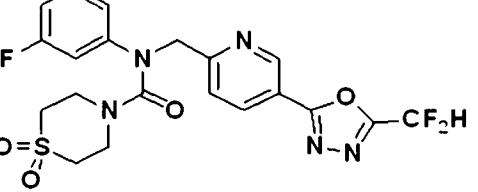


〔請求項6〕

一種用於預防或治療心臟衰竭之醫藥組合物，其包含化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分，其中該化合物具有以下結構：



第 37 頁(發明申請專利範圍)

43	
239	
285	
295	
296	

【請求項7】

如請求項1、5或6之醫藥組合物，其中該心臟衰竭係選自由以下組成之群中之至少一者：射血分數保留型心臟衰竭(HFpEF)、射血分數中間值型心臟衰竭(HFmrEF)及射血分數降低型心臟衰竭(HFrEF)。

【請求項8】

如請求項1、5或6之醫藥組合物，其中該心臟衰竭包括心肌病。

【請求項9】

如請求項8之醫藥組合物，其中該心肌病係選自由以下組成之群中之

至少一者：肥厚性心肌病(HCMP)、限制性心肌病，及擴張性心肌病(DCMP)。

【請求項10】

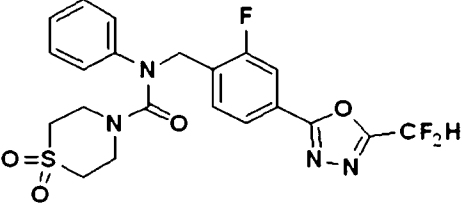
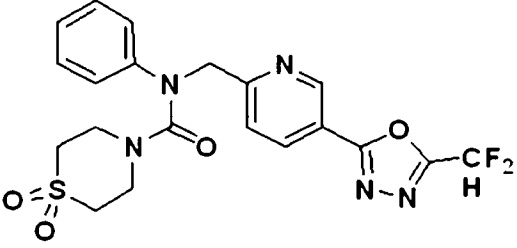
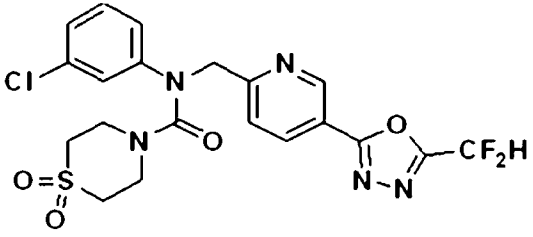
如請求項1、5或6之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經口投與。

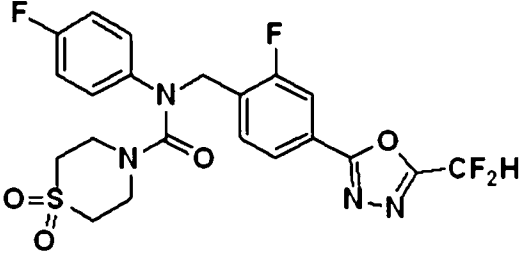
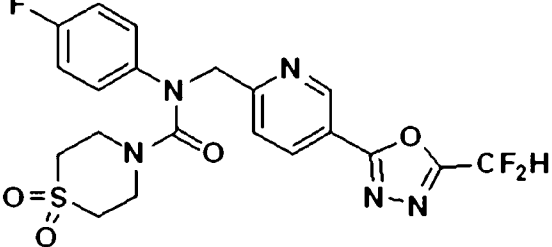
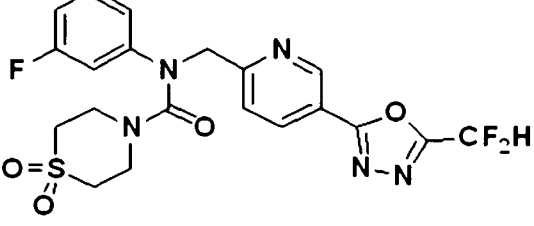
【請求項11】

一種用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將由式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與個體，其中該式I係與請求項1中相同。

【請求項12】

一種用於預防或治療心臟衰竭之方法，其包括將化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽投與個體，其中該化合物具有以下結構：

化合物	結構
40	
43	
239	

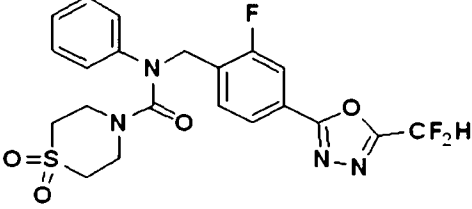
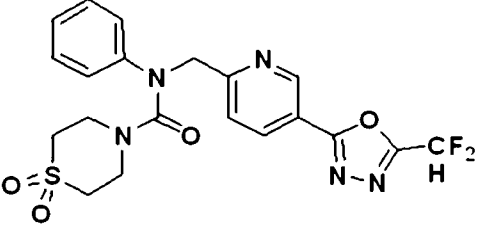
285	
295	
296	

【請求項13】

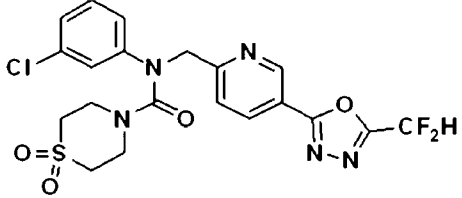
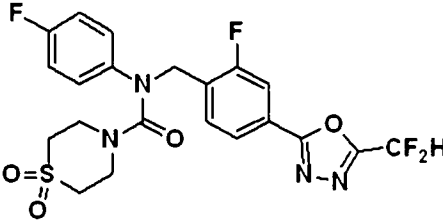
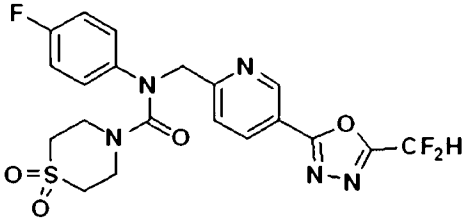
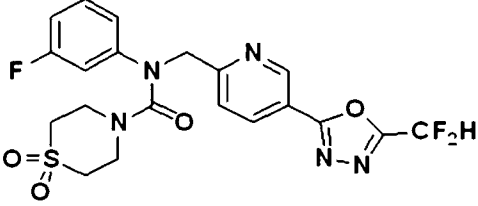
一種由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途，其中該式I係與請求項1中相同。

【請求項14】

一種化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療心臟衰竭之用途，其中該化合物具有以下結構：

化合物	結構
40	
43	

第 40 頁(發明申請專利範圍)

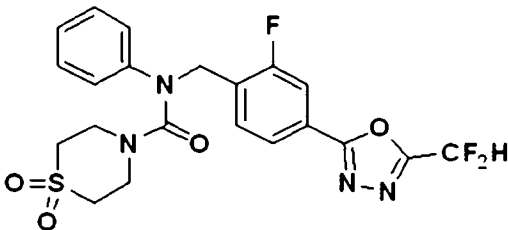
239	
285	
295	
296	

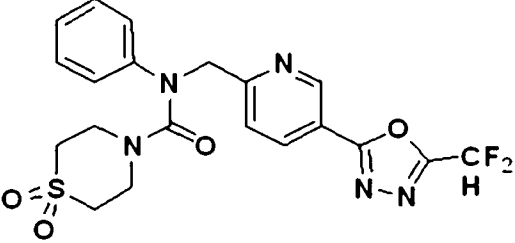
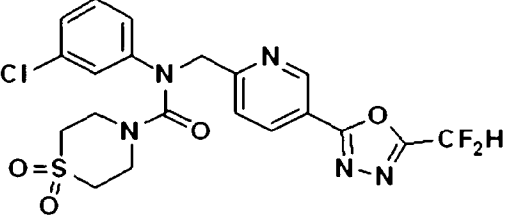
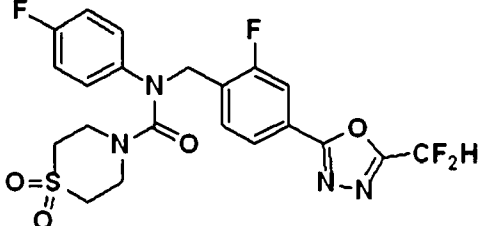
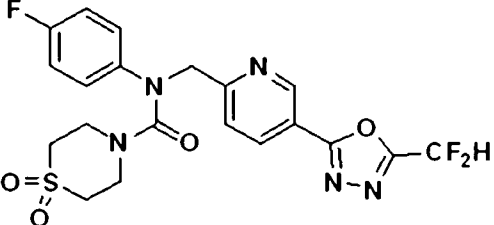
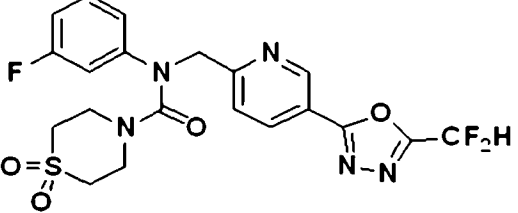
【請求項15】

一種由以上式I代表之化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑之用途，其中該式I係與請求項1中相同。

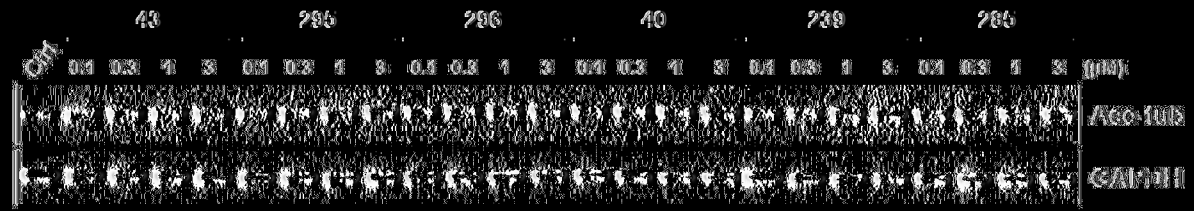
【請求項16】

一種化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受之鹽在製備用於預防或治療心臟衰竭之藥劑之用途，其中該化合物具有以下結構：

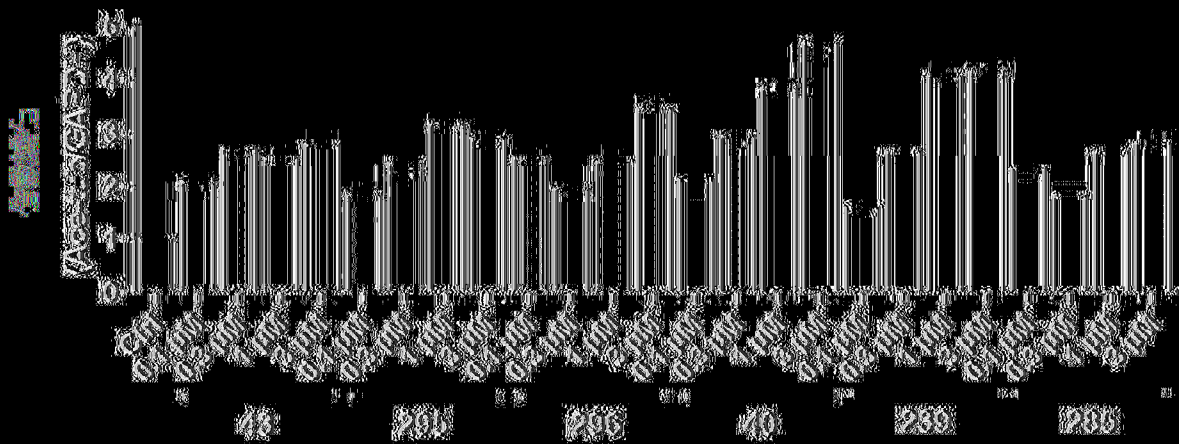
化合物	結構
40	

43	
239	
285	
295	
296	

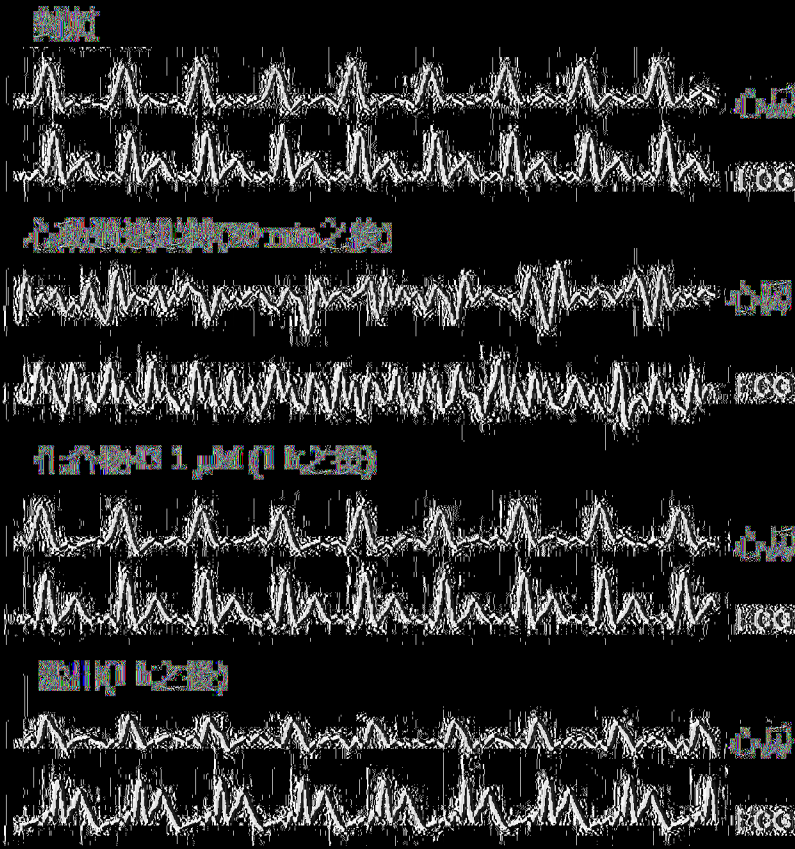
(發明圖式)



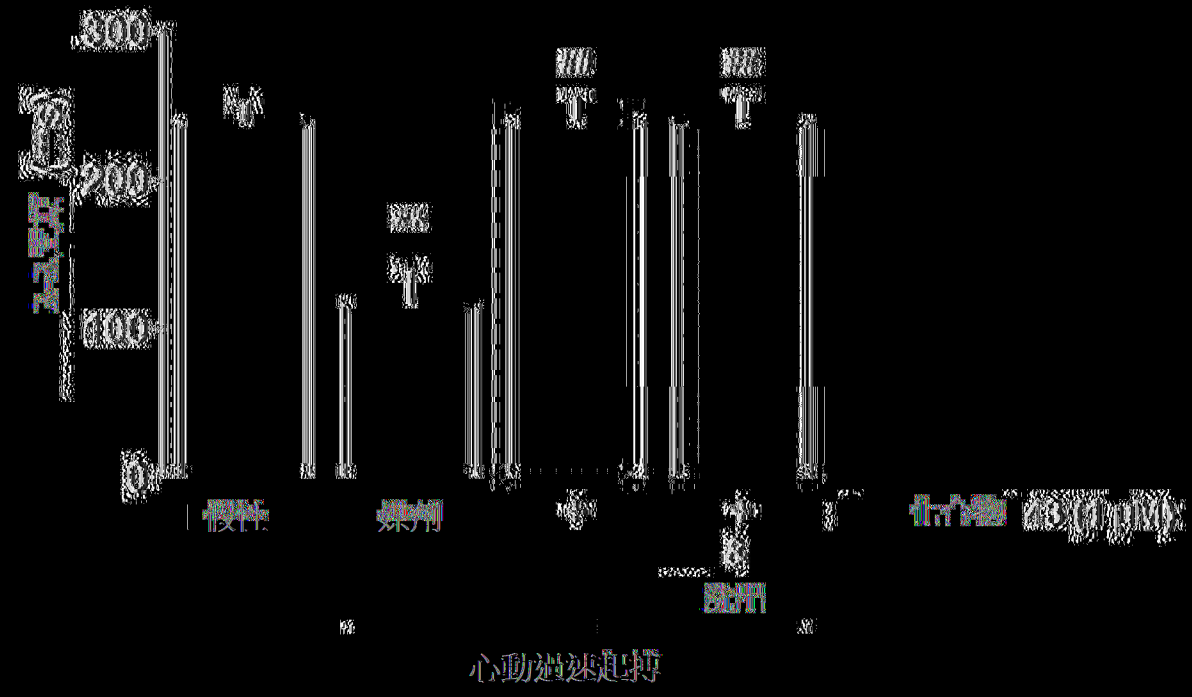
(圖1)



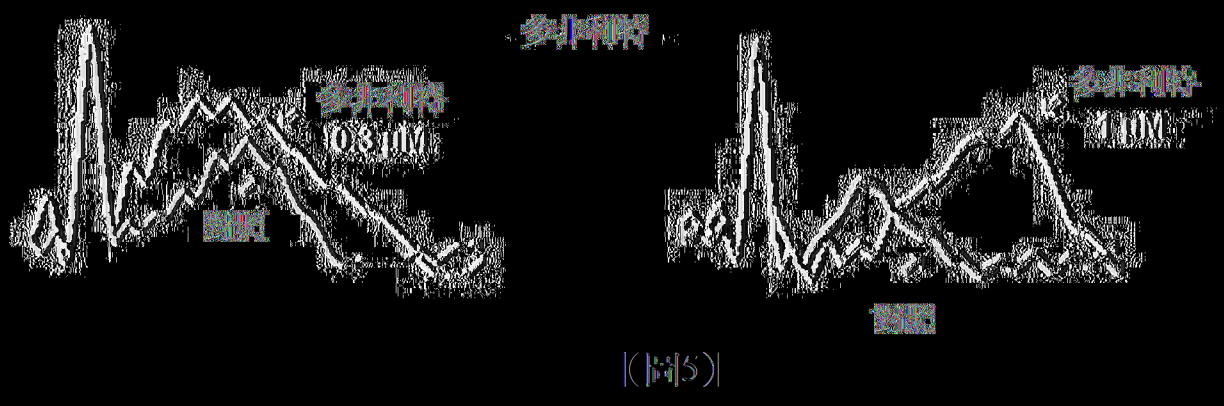
(圖2)



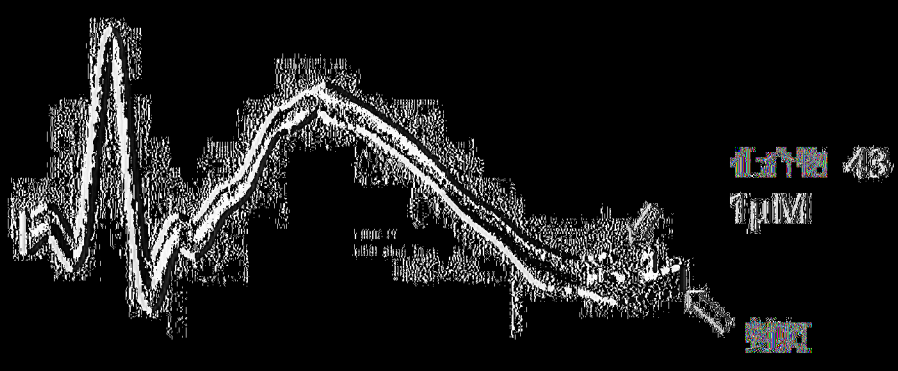
(圖3)



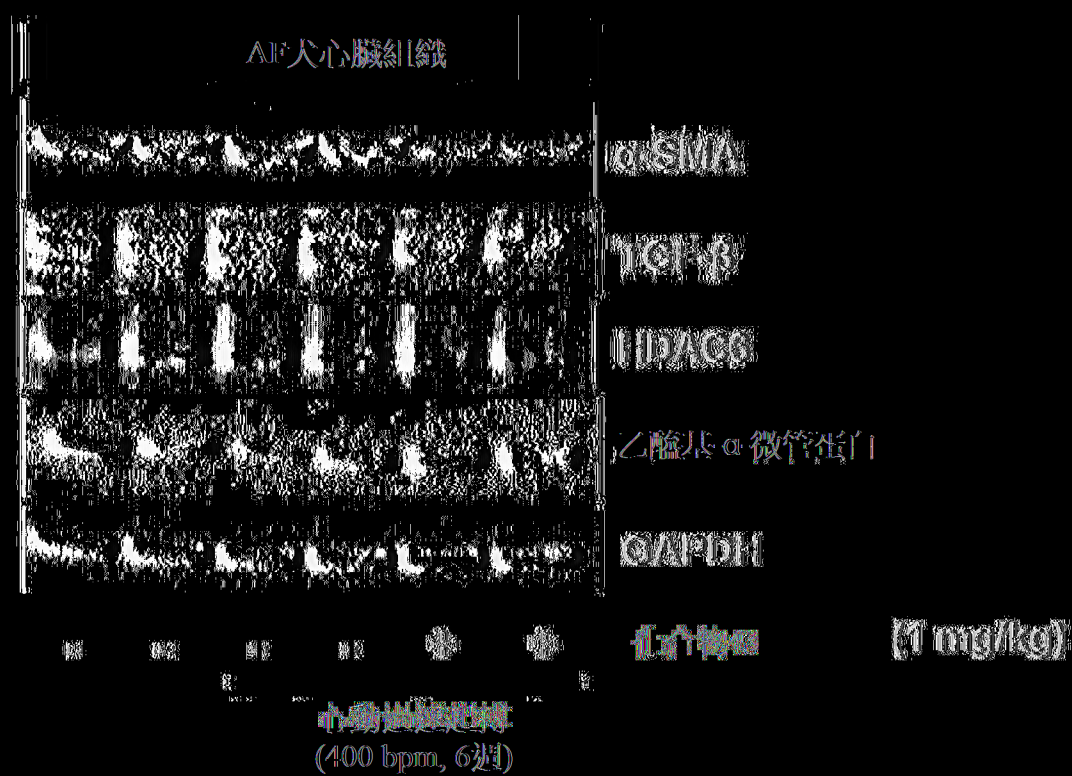
(圖4)



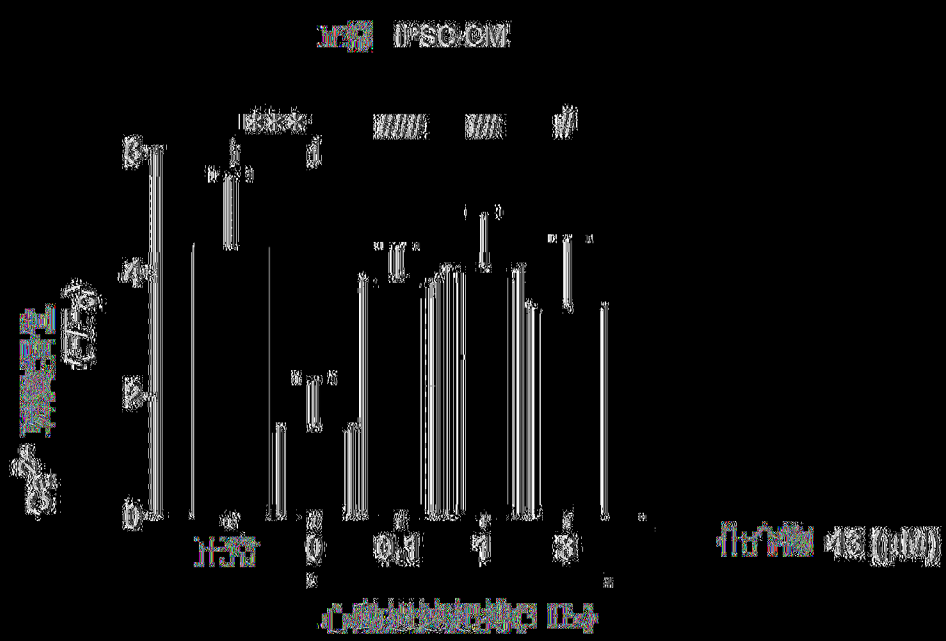
化合物 43



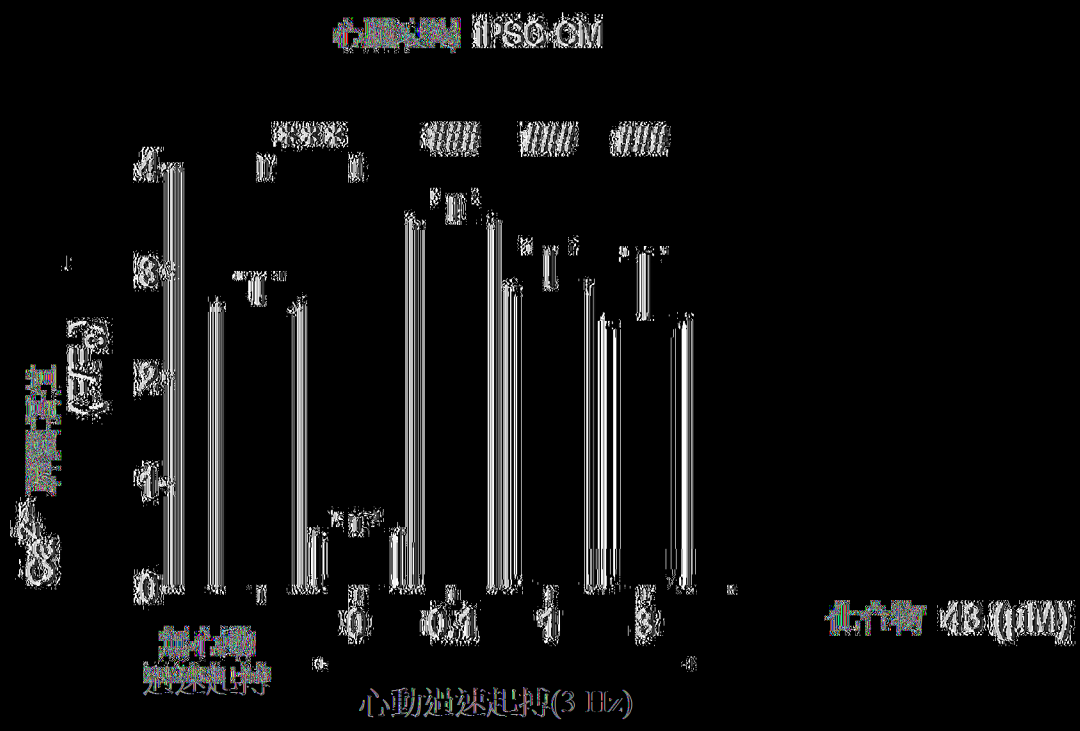
(图6)



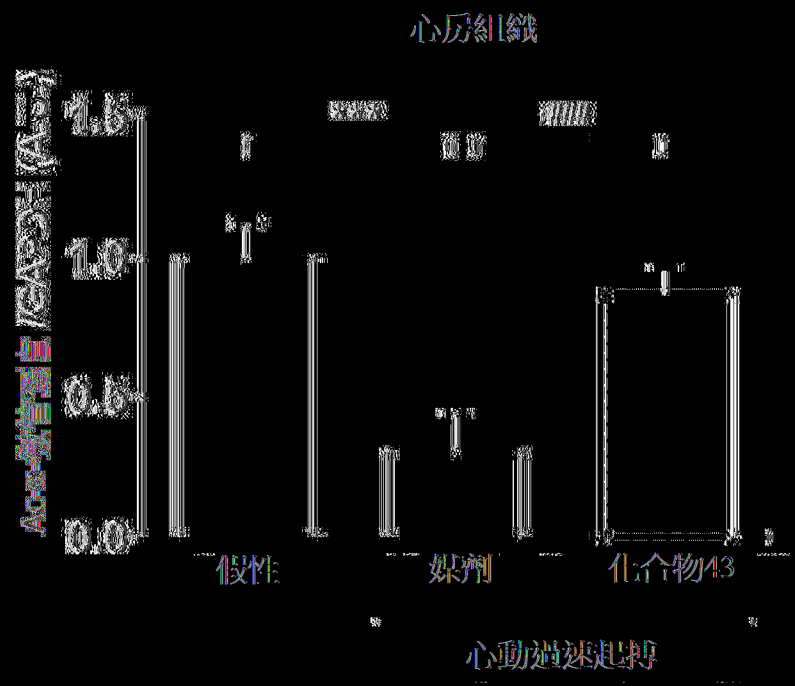
(圖7)



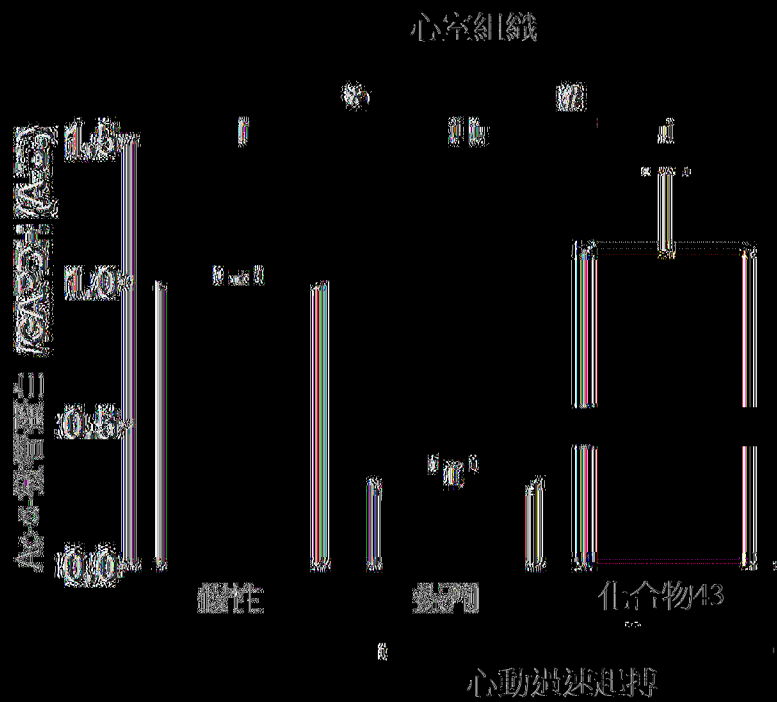
(圖8)



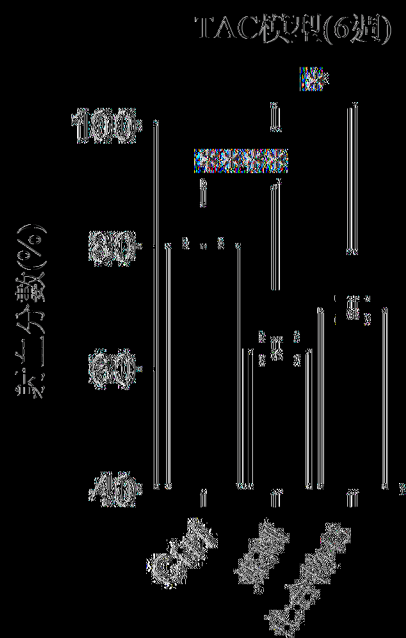
(圖9)



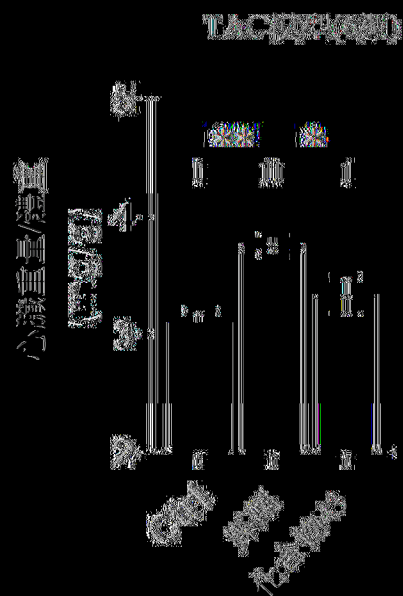
(圖10)



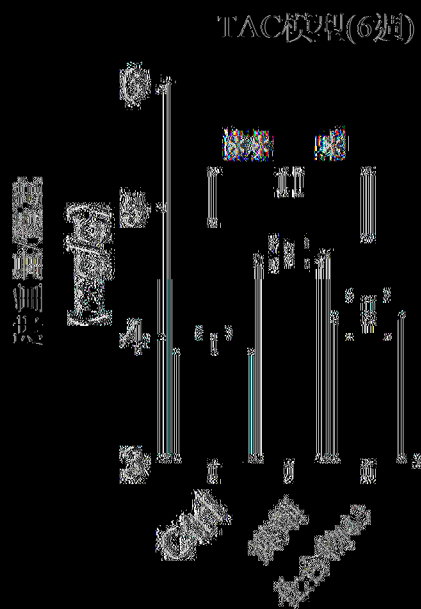
(圖11)



(圖12)



〔圖13〕



〔圖14〕