(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114502552 B
(45)授权公告日 2024.08.16

(21)申请号 202080042302.9
(22)申请日 2020.04.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114502552 A
(43)申请公布日 2022.05.13
(66)本国优先权数据
PCT/CN2019/081985 2019.04.10 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/027689 2020.04.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/210639 EN 2020.10.15

(73)专利权人 金翅雀生物公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 高岳君 薛文峰
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 王颖煜 彭昶

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
(56)对比文件
WO 2019055966 A2,2019.03.21
WO 2020061162 A1,2020.03.26
审查员 张磊

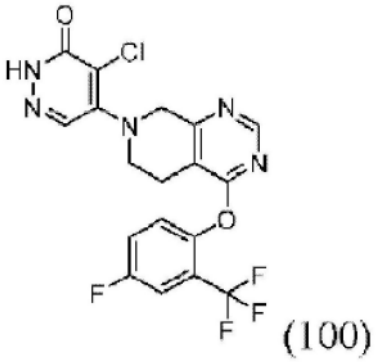
权利要求书6页 说明书24页 附图7页

(54)发明名称

哒嗪酮TRPC抑制剂的晶体形式

(57)摘要

本发明涉及化合物(100)的结晶形式、包含其的药物组合物和使用其的治疗方法。化合物(100)是用于治疗肾脏疾病的TRPC1、TRPC4和TRPC5离子通道抑制剂。



(100)

CN 114502552 B

1.一种4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的结晶形式,所述结晶形式选自:

a.形式A,其特征在于在4.43±0.2°、8.80±0.2°、9.17±0.2°、11.69±0.2°、12.27±0.2°、13.28±0.2°、14.24±0.2°、14.67±0.2°、15.96±0.2°、16.93±0.2°、17.75±0.2°、19.64±0.2°、20.98±0.2°、22.23±0.2°、22.71±0.2°、24.19±0.2°、25.55±0.2°、27.58±0.2°、27.95±0.2°和30.32±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;

b.形式E,其特征在于在11.71±0.2°、14.39±0.2°、15.24±0.2°、15.63±0.2°、17.02±0.2°、17.84±0.2°、18.30±0.2°、19.56±0.2°、20.22±0.2°、20.65±0.2°、23.96±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;

c.形式G,其特征在于在7.88±0.2°、11.82±0.2°、12.85±0.2°、14.39±0.2°、14.96±0.2°、15.34±0.2°、15.81±0.2°、16.70±0.2°、17.40±0.2°、19.51±0.2°、19.72±0.2°、20.17±0.2°、20.63±0.2°、23.18±0.2°、23.90±0.2°、24.58±0.2°、25.33±0.2°、25.86±0.2°、26.26±0.2°和28.61±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;

d.形式H,其特征在于在4.59±0.2°、11.92±0.2°、12.27±0.2°、13.47±0.2°、13.79±0.2°、14.82±0.2°、15.27±0.2°、15.89±0.2°、16.28±0.2°、18.08±0.2°、19.24±0.2°、20.77±0.2°、23.61±0.2°、24.47±0.2°、25.11±0.2°、26.13±0.2°、27.10±0.2°、27.49±0.2°、28.42±0.2°和30.49±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰。

2.如权利要求1所述的结晶形式A。

3.如权利要求2所述的结晶形式A,其特征在于X射线粉末衍射图基本上类似于图1A。

4.如权利要求1-3中任一项所述的结晶形式A,其特征还在于具有在237±2℃和256℃±2℃之间的起始点的差示扫描量热图。

5.如权利要求4所述的结晶形式A,其特征在于具有在236.4±1℃、243.5±1℃和256.3℃±1℃处的起始点的差示扫描量热图。

6.如权利要求1所述的结晶形式H。

7.如权利要求6所述的结晶形式H,其特征在于X射线粉末衍射图基本上类似于图2A。

8.如权利要求1、6或7中任一项所述的结晶形式H,其特征还在于具有在258℃±2℃处的起始点的差示扫描量热图。

9.如权利要求8所述的结晶形式H,其特征还在于起始点在74.1℃±1℃、241.4℃±1℃和257.0℃±1℃处的另外的差示扫描量热图。

10.如权利要求1所述的结晶形式E。

11.如权利要求10所述的结晶形式E,其特征在于X射线粉末衍射图基本上类似于图3A。

12.如权利要求1、10或11中任一项所述的结晶形式E,其特征还在于具有在78.5°±2℃和256.7°±2℃处的起始点的差示扫描量热图。

13.如权利要求12所述的结晶形式E,其特征还在于起始点在257.9℃±2℃处的另外的差示扫描量热图。

14.如权利要求1所述的结晶形式G。

15.如权利要求14所述的结晶形式G,其特征在于X射线粉末衍射图基本上类似于图4A。

16.如权利要求1、14或15中任一项所述的结晶形式G,其特征还在于具有在80.5℃±2℃和257.2℃±2℃处的起始点的差示扫描量热图。

17.如权利要求16所述的结晶形式G,其特征还在于起始点在258.3℃±2℃处的另外的差示扫描量热图。

18.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-5中任一项所述的结晶形式A;和药学上可接受的载体。

19.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1或6-9中任一项所述的结晶形式H;和药学上可接受的载体。

20.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1或10-13中任一项所述的结晶形式E;和药学上可接受的载体。

21.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1或14-17中任一项所述的结晶形式G;和药学上可接受的载体。

22.如权利要求18-21中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制TRPC1、TRPC4和TRPC5离子通道、或包含TRPC1、TRPC4和TRPC5中任一者的四聚体组合的离子通道中的一者或多者的药物中的用途。

23.如权利要求18-21中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗肾脏疾病或与疾病或病症相关的肾病的药物中的用途。

24.如权利要求23所述的用途,其中所述肾脏疾病或与疾病或病症相关的肾病是局灶节段性肾小球硬化、糖尿病肾病、奥尔波特综合征、高血压肾脏疾病、肾病综合征、类固醇抵抗型肾病综合征、微小病变疾病、膜性肾病、特发性膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、免疫复合物介导的MPGN、补体介导的MPGN、狼疮性肾炎、感染后肾小球肾炎、薄基底膜病、系膜增生性肾小球肾炎、原发性淀粉样变性、c1q肾病、急进性GN、抗GBM病、C3肾小球肾炎、高血压肾硬化、IgA肾病、IgG4肾病、蛋白尿肾脏疾病、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿肾脏疾病、移植相关的FSGS、移植相关的肾病综合征、移植相关的蛋白尿、结节性肾小球肾炎、具有单克隆IgG沉积物的增生性肾小球肾炎、多囊肾脏疾病、常染色体显性多囊肾脏疾病、常染色体隐性多囊肾脏疾病,或者与肥胖症、胰岛素抵抗、II型糖尿病、前驱糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肺动脉高压、癌症、胆汁淤积性肝病、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎或法布里病中的任一种相关的肾病。

25.如权利要求24所述的用途,其中所述肾脏疾病或与疾病或病症相关的肾病是局灶节段性肾小球硬化、糖尿病肾病、奥尔波特综合征、高血压肾脏疾病、肥胖症相关肾病、肾病综合征、类固醇抵抗型肾病综合征、微小病变疾病、膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、感染后肾小球肾炎、薄基底膜病、系膜增生性肾小球肾炎、原发性淀粉样变性、c1q肾病、抗GBM病、C3肾小球肾炎、高血压肾硬化、IgA肾病、IgG4肾病、血脂异常相关肾病、结节性肾小球肾炎、具有单克隆IgG沉积物的增生性肾小球肾炎、多囊肾脏疾病或由法布里病引起的肾脏并发症。

26.如权利要求25所述的用途,其中所述肾脏疾病是高血压肾病、与代谢综合征相关的肾病、与肥胖症相关的肾病、与血脂异常相关的肾病、糖尿病肾病、肾病综合征、FSGS或微小病变疾病。

27.如权利要求26所述的用途,其中所述肾脏疾病是糖尿病肾病、FSGS或微小病变疾病。

28.如权利要求18-21中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗疼痛、焦虑症或抑郁

症的药物中的用途。

29.一种制备如权利要求2-5中任一项所述的结晶形式A的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在室温下将一定量的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在一定量的2:1(v/v)比率的DMSO:乙醇中以形成过饱和溶液;

b.向步骤a.中的所述溶液中添加足以沉淀所述4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的量的1:1(v/v)比率的乙醇:H_2O;以及

c.分离来自步骤b.的所沉淀的物质以产生所述结晶形式A。

30.一种制备如权利要求2-5中任一项所述的结晶形式A的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在室温下将一定量的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在一定量的2:1(v/v)比率的DMSO:乙醇中以形成过饱和溶液;

b.向步骤a.中的所述溶液中添加一定量的1:1(v/v)比率的乙醇:H_2O和晶体形式A晶种以沉淀4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮;以及

c.分离来自步骤b.的所沉淀的物质以产生所述结晶形式A。

31.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法包括将结晶形式A的样品与药学上可接受的赋形剂组合,其中所述结晶形式A的特征在于在4.43±0.2°、8.80±0.2°、9.17±0.2°、11.69±0.2°、12.27±0.2°、13.28±0.2°、14.24±0.2°、14.67±0.2°、15.96±0.2°、16.93±0.2°、17.75±0.2°、19.64±0.2°、20.98±0.2°、22.23±0.2°、22.71±0.2°、24.19±0.2°、25.55±0.2°、27.58±0.2°、27.95±0.2°和30.32±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰。

32.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法以下步骤:

a.将结晶形式A溶解在溶剂中以形成溶液,其中所述结晶形式A的特征在于在4.43±0.2°、8.80±0.2°、9.17±0.2°、11.69±0.2°、12.27±0.2°、13.28±0.2°、14.24±0.2°、14.67±0.2°、15.96±0.2°、16.93±0.2°、17.75±0.2°、19.64±0.2°、20.98±0.2°、22.23±0.2°、22.71±0.2°、24.19±0.2°、25.55±0.2°、27.58±0.2°、27.95±0.2°和30.32±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;以及

b.由所述溶液制备所述药物组合物。

33.如权利要求32所述的方法,其中由所述溶液制备所述药物组合物包括对所述溶液进行喷雾干燥,并将喷雾干燥的溶液配制成固体剂型。

34.一种药物组合物,所述药物组合物通过如权利要求29-33中任一项所述的方法制备。

35.一种制备如权利要求6-9中任一项所述的结晶形式H的方法,所述方法包括以下步

骤:

a.将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于1:1(v/v)比率的异丙醇:乙酸异丙酯中;

b.在搅拌下将步骤a.的悬浮液加热至45℃-55℃之间的温度并保持至少24小时;以及

c.分离来自步骤b.的不溶物质以产生所述结晶形式H。

36.一种制备如权利要求6-9中任一项所述的结晶形式H的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在45℃-55℃之间的温度下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在2:1(v/v)比率的DMSO:异丙醇中;

b.将来自步骤a.的溶液通过0.45微米PTFE膜过滤;

c.向来自步骤b.的所述滤液中添加(i)量为在步骤a.中使用的异丙醇的所述量的30%-50%的异丙醇;和(ii)结晶形式H,并在45℃-55℃之间的温度下搅拌至少5分钟;

d.在至少4小时的时段内在搅拌下向来自步骤c.的所述溶液中添加1:1(v/v)比率的异丙醇:H_2O,同时将温度保持在45℃-55℃之间,以产生4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的悬浮液,其中在步骤c.和d.中添加的异丙醇的所述量约等于在步骤a.中添加的异丙醇的所述量;

e.将来自步骤d.的所述悬浮液在不搅拌的情况下在45℃-55℃之间的温度下保持至少2小时;以及

f.分离来自步骤e.的所沉淀的物质以产生所述结晶形式H。

37.一种制备如权利要求6-9中任一项所述的结晶形式H的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在65℃-75℃之间的温度下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在DMSO中;

b.将来自步骤a.的溶液通过0.45微米PTFE膜过滤;

c.向来自步骤b.的滤液中添加(i)量为在步骤A中使用的DMSO的体积的约10%的1:1(v/v)比率的异丙醇:H_2O;和(ii)结晶形式H;

d.在至少5小时的时段内在搅拌下向来自步骤c.的所述滤液中添加另外量的1:1(v/v)比率的异丙醇:H_2O,同时将温度保持在65℃-75℃之间,以产生4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的悬浮液,其中在步骤c.和d.中添加的异丙醇的总量为在步骤a.中使用的DMSO的所述体积的约一半;

e.将步骤d.的所述悬浮液在搅拌下冷却至室温并保持至少2小时;

f.将步骤e.的所述悬浮液在不搅拌的情况下在室温下保持至少另外45分钟;以及

g.分离来自步骤f.的所沉淀的物质以产生所述结晶形式H。

38.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法包括将结晶形式H的样品与药学上可接受的赋形剂组合,其中所述结晶形式H的特征在于在4.59±0.2°、11.92±0.2°、12.27±0.2°、13.47±0.2°、13.79±0.2°、14.82±0.2°、15.27±0.2°、15.89±0.2°、16.28±0.2°、18.08±0.2°、19.24±0.2°、20.77±0.2°、23.61±0.2°、24.47±0.2°、25.11±0.2°、26.13±0.2°、27.10±0.2°、27.49±0.2°、28.42±0.2°和30.49±0.2°的2θ角处的X

射线粉末衍射峰。

39.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法以下步骤:

a.将结晶形式H溶解在溶剂中以形成溶液,其中所述结晶形式H的特征在于在4.59±0.2°、11.92±0.2°、12.27±0.2°、13.47±0.2°、13.79±0.2°、14.82±0.2°、15.27±0.2°、15.89±0.2°、16.28±0.2°、18.08±0.2°、19.24±0.2°、20.77±0.2°、23.61±0.2°、24.47±0.2°、25.11±0.2°、26.13±0.2°、27.10±0.2°、27.49±0.2°、28.42±0.2°和30.49±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;以及

b.由所述溶液制备所述药物组合物。

40.如权利要求39所述的方法,其中由所述溶液制备所述药物组合物包括对所述溶液进行喷雾干燥,并将所述喷雾干燥的溶液配制成固体剂型。

41.一种药物组合物,所述药物组合物通过如权利要求35-40中任一项所述的方法制备。

42.一种形成如权利要求10-13中任一项所述的晶体形式E的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在室温下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于DMF/H_2O(1:9,v/v)中以形成浆液;以及

b.将悬浮液真空干燥。

43.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法包括将结晶形式E的样品与药学上可接受的赋形剂组合,其中所述结晶形式E的特征在于在11.71±0.2°、14.39±0.2°、15.24±0.2°、15.63±0.2°、17.02±0.2°、17.84±0.2°、18.30±0.2°、19.56±0.2°、20.22±0.2°、20.65±0.2°、23.96±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰。

44.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法以下步骤:

a.将结晶形式E溶解在溶剂中以形成溶液,其中所述结晶形式E的特征在于在11.71±0.2°、14.39±0.2°、15.24±0.2°、15.63±0.2°、17.02±0.2°、17.84±0.2°、18.30±0.2°、19.56±0.2°、20.22±0.2°、20.65±0.2°、23.96±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;以及

b.由所述溶液制备所述药物组合物。

45.如权利要求44所述的方法,其中由所述溶液制备所述药物组合物包括对所述溶液进行喷雾干燥,并将所述喷雾干燥的溶液配制成固体剂型。

46.一种药物组合物,所述药物组合物通过如权利要求42-45中任一项所述的方法制备。

47.一种形成如权利要求14-17中任一项所述的晶体形式G的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在室温下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于a_w大于或等于0.8的溶剂中以形成浆液;以及

b.将悬浮液真空干燥。

48.如权利要求47所述的方法,其中所述溶剂是乙腈和水的1:1(v/v)混合物。

49.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法包括将结晶形式G的样品与药学上可接受的赋形剂组合,其中所述结晶形式G的特征在于在11.71±0.2°、14.39±0.2°、15.24±0.2°、15.63±0.2°、17.02±0.2°、17.84±0.2°、18.30±0.2°、19.56±0.2°、20.22±0.2°、20.65±0.2°、23.96±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰。

50.一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,所述方法以下步骤:

a.将结晶形式G溶解在溶剂中以形成溶液,其中所述结晶形式G的特征在于在11.71±0.2°、14.39±0.2°、15.24±0.2°、15.63±0.2°、17.02±0.2°、17.84±0.2°、18.30±0.2°、19.56±0.2°、20.22±0.2°、20.65±0.2°、23.96±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;以及

b.由所述溶液制备所述药物组合物。

51.如权利要求50所述的方法,其中由所述溶液制备所述药物组合物包括对所述溶液进行喷雾干燥,并将所述喷雾干燥的溶液配制成固体剂型。

52.一种药物组合物,所述药物组合物通过如权利要求49-51中任一项所述的方法制备。

53.如权利要求18-21、34、41、46或52中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制有需要的受试者的包含一个或多个TRPC1离子通道与一个或多个TRPC4和/或TRPC5离子通道的组合的异四聚体形式的药物中的用途。

54.如权利要求18-21、34、41、46或52中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制有需要的受试者的包含一个或多个TRPC4离子通道和一个或多个TRPC5离子通道的异四聚体形式的药物中的用途。

55.如权利要求53-54中任一项所述的用途,其中所述受试者患有肾脏疾病、局灶节段性肾小球硬化、糖尿病肾病、奥尔波特综合征、高血压肾脏疾病、肾病综合征、类固醇抵抗型肾病综合征、微小病变疾病、膜性肾病、特发性膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、免疫复合物介导的MPGN、补体介导的MPGN、狼疮性肾炎、感染后肾小球肾炎、薄基底膜病、系膜增生性肾小球肾炎、原发性淀粉样变性、c1q肾病、急进性GN、抗GBM病、C3肾小球肾炎、高血压肾硬化、IgA肾病、IgG4肾病、蛋白尿肾脏疾病、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿肾脏疾病、移植相关的FSGS、移植相关的肾病综合征、移植相关的蛋白尿、结节性肾小球肾炎、具有单克隆IgG沉积物的增生性肾小球肾炎、多囊肾脏疾病、常染色体显性多囊肾脏疾病、常染色体隐性多囊肾脏疾病,或者与肥胖症、胰岛素抵抗、II型糖尿病、前驱糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肺动脉高压、癌症、胆汁淤积性肝病、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎或法布里病中的任一种相关的肾病、疼痛、焦虑症或抑郁症。

哒嗪酮TRPC抑制剂的晶体形式

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2019年4月10日提交的国际申请PCT/CN19/81985的优先权。

技术领域

[0003] 本发明涉及化合物100的结晶多晶型物、包含其的药物组合物和使用其制备药物组合物的方法。

背景技术

[0004] 蛋白尿是血液中过量的蛋白质渗漏到尿液中的一种病症。蛋白尿可从24小时时段内尿中30mg蛋白质损失(称为微量白蛋白尿)发展到>300mg/天(称为大量白蛋白尿),然后在24小时时段内达到3.5克蛋白质或更高的水平,或达到正常量的25倍。当肾脏的肾小球功能失常时发生蛋白尿,从而导致流体积聚在体内(水肿)。已显示长期的蛋白质渗漏导致肾脏衰竭。肾病综合征(NS)疾病占普遍终末期肾脏疾病病例的约12%,在美国每年花费超过$30亿。每年每100,000名儿童中约有5名被诊断患有NS,如今每100,000名儿童中就有15名罹患这种疾病。对于对治疗积极响应的患者,复发频率也极高。患有肾病综合征的儿童中的90%将对治疗有响应,然而,估计75%将复发。需要更有效的治疗肾脏疾病例如蛋白尿或降低其发展风险的方法。

[0005] 哺乳动物TRP通道蛋白形成六次跨膜阳离子可渗透通道,根据氨基酸序列同源性,它们可分为六个亚家族(TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP和TRPML)。TRP通道的最近研究表明,它们涉及许多基本的细胞功能,并被认为在许多疾病的病理生理学中起重要作用。许多TRP在肾脏中沿肾单位的不同部分表达,并且越来越多的证据表明这些通道涉及遗传性以及获得性肾脏障碍。TRPC6、TRPM6和TRPP2分别与遗传性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、低镁血症伴继发性低钙血症(HSH)和多囊肾脏疾病(PKD)相关。TRPC5还与FSGS和糖尿病肾病相关。(J Clin Invest.2013年12月2日;123(12):5298-5309.10.1172/JCI71165;Zhou等人,Science 358,1332-1336(2017)

[0006] 据报道,TRPC5也有助于调节先天恐惧响应的潜在机制。(J Neurosci.2014年3月5日;34(10):3653-3667)。

[0007] 因此,需要TRPC5的另外的抑制剂。

发明内容

[0008] 在一些方面,本发明涉及4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的结晶形式,该结晶形式选自:

[0009] 形式A,其为无水物并且其特征在于在4.43±0.2°、11.69±0.2°、17.75±0.2°和27.58±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;

[0010] 形式H,其为无水物并且其特征在于在13.79±0.2°、23.61±0.2°和27.10±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;

[0011] 形式E,其为水合物并且其特征在于在11.71±0.2°、15.24±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;或

[0012] 形式G,其为水合物并且其特征在于在15.34±0.2°、24.58±0.2°和25.86±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰。

[0013] 在一些方面,本发明涉及4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的结晶形式,该结晶形式另外选自:

[0014] 形式B,其为无水物并且其特征在于在4.40±0.2°、17.48±0.2°、17.72±0.2°和27.49±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰;或

[0015] 形式C,其为水合物并且其特征在于在4.42±0.2°、8.83±0.2°、13.27±0.2°和17.72±0.2°的2θ角处的X射线粉末衍射峰。

[0016] 在一些方面,本发明涉及一种包含结晶形式A的药物组合物。

[0017] 在一些方面,本发明涉及一种包含结晶形式H的药物组合物。

[0018] 在一些方面,本发明涉及一种包含结晶形式E的药物组合物。

[0019] 在一些方面,本发明涉及一种包含结晶形式G的药物组合物。

[0020] 在一些方面,本发明涉及一种包含结晶形式B的药物组合物。

[0021] 在一些方面,本发明涉及一种包含结晶形式C的药物组合物。

[0022] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括将结晶形式A的样品与药学上可接受的载体组合。

[0023] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0024] a.将结晶形式A溶解在溶剂中以形成溶液;以及

[0025] b.由该溶液制备药物组合物。

[0026] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括将结晶形式H的样品与药学上可接受的载体组合。

[0027] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤

[0028] a.将结晶形式H溶解在溶剂中以形成溶液;以及

[0029] b.由该溶液制备药物组合物。

[0030] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括将结晶形式E的样品与药学上可接受的载体组合。

[0031] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤

[0032] a.将结晶形式E溶解在溶剂中以形成溶液;以及

[0033] b.由该溶液制备药物组合物。

[0034] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括将结晶形式G的样品与药学上可接受的载体组合。

[0035] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤

[0036] a.将结晶形式G溶解在溶剂中以形成溶液;以及

[0037] b.由该溶液制备药物组合物。

[0038] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括将结晶形式B的样品与药学上可接受的载体组合。

[0039] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤

[0040] a.将结晶形式B溶解在溶剂中以形成溶液;以及

[0041] b.由该溶液制备药物组合物。

[0042] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该方法包括将结晶形式C的样品与药学上可接受的载体组合。

[0043] 在一些方面,本发明涉及一种制备4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的药物组合物的方法,该包括以下步骤:a.将结晶形式C溶解在溶剂中以形成溶液;以及b.由该溶液制备药物组合物。

[0044] 在一些实施方案中,本发明涉及一种抑制有需要的受试者的TRPC1、TRPC4和TRPC5离子通道、或包含TRPC1、TRPC4和TRPC5中任一者的四聚体组合的离子通道中的一者或多者的方法,该方法包括向受试者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的结晶形式。在这些实施方案的一些方面,离子通道是包含一个或多个TRPC1离子通道与一个或多个TRPC4和/或TRPC5离子通道的组合的异四聚体形式。在这些实施方案的一些方面,离子通道是包含一个或多个TRPC4离子通道和一个或多个TRPC5离子通道的异四聚体形式。

[0045] 在一些方面,本发明涉及一种治疗与病症或疾病相关的肾脏疾病或肾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的结晶形式。

[0046] 在一些方面,本发明涉及一种制备结晶形式A的方法,该方法包括以下步骤:

[0047] a.在室温下将一定量的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在一定量的2:1(v/v)比率的DMSO:乙醇中以形成过饱和溶液;

[0048] b.向步骤a.中的溶液中添加足以沉淀4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-

5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的量的1:1(v/v)比率的乙醇:H_2O;以及

[0049] c.分离来自步骤b.的所沉淀的物质以产生结晶形式A。

[0050] 在一些方面,本发明涉及一种制备结晶形式A的方法,该方法包括以下步骤:

[0051] a.在室温下将一定量的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在一定量的2:1(v/v)比率的DMSO:乙醇中以形成过饱和溶液;

[0052] b.向步骤a.中的溶液中添加一定量的1:1(v/v)比率的乙醇:H_2O和晶体形式A晶种以沉淀4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮;以及

[0053] c.分离来自步骤b.的所沉淀的物质以产生结晶形式A。

[0054] 在一些方面,本发明涉及一种制备结晶形式H的方法,该方法包括以下步骤:

[0055] a.将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于1:1(v/v)比率的异丙醇:乙酸异丙酯中;

[0056] b.在搅拌下将步骤a.的悬浮液加热至45℃-55℃之间的温度并保持至少24小时;以及

[0057] c.分离来自步骤b.的不溶物质以产生结晶形式H。

[0058] 在一些方面,本发明涉及一种制备结晶形式H的方法,该方法包括以下步骤:

[0059] a.在45℃-55℃之间的温度下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在2:1(v/v)比率的DMSO:异丙醇中;

[0060] b.将来自步骤a.的溶液通过0.45微米PTFE膜过滤;

[0061] c.向来自步骤b.的滤液中添加(i)量为在步骤a.中使用的异丙醇的量的30%-50%的异丙醇;和(ii)结晶形式H,并在45℃-55℃之间的温度下搅拌至少5分钟;

[0062] d.在至少4小时的时段内在搅拌下向来自步骤c.的溶液中添加1:1(v/v)比率的异丙醇:H_2O,同时将温度保持在45℃-55℃之间,以产生4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的悬浮液,其中在步骤c.和d.中添加的异丙醇的量为约在步骤a.中添加的异丙醇的量;

[0063] e.将来自步骤d.的悬浮液在不搅拌的情况下在45℃-55℃之间的温度下保持至少2小时;以及

[0064] f.分离来自步骤e.的所沉淀的物质以产生结晶形式H。

[0065] 在一些方面,本发明涉及一种制备结晶形式H的方法,该方法包括以下步骤:

[0066] a.在65℃-75℃之间的温度下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮溶解在DMSO中;

[0067] b.将来自步骤a.的溶液通过0.45微米PTFE膜过滤;

[0068] c.向来自步骤b.的滤液中添加(i)量为在步骤A中使用的DMSO的体积的约10%的1:1(v/v)比率的异丙醇:H_2O;和(ii)结晶形式H;

[0069] d.在至少5小时的时段内在搅拌下向来自步骤c.的滤液中添加另外量的1:1(v/v)比率的异丙醇:H_2O,同时将温度保持在65℃-75℃之间,以产生4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的悬浮液,其中在

步骤c.和d.中添加的异丙醇的总量为在步骤a.中使用的DMSO的体积的约一半;

[0070] e.将步骤d.的悬浮液在搅拌下冷却至室温并保持至少2小时;

[0071] f.将步骤e.的悬浮液在不搅拌的情况下在室温下保持至少另外45分钟;以及

[0072] g.分离来自步骤f.的所沉淀的物质以产生结晶形式H。

[0073] 在一些方面,本发明涉及一种形成晶体形式E的方法,该方法包括以下步骤:

[0074] a.在室温下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于DMF/H_2O(1:9,v/v)中以形成浆液;以及

[0075] b.将悬浮液真空干燥。

[0076] 在一些方面,本发明涉及一种形成晶体形式G的方法,该方法包括以下步骤:

[0077] a.在室温下将4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于a_w大于或等于0.8的溶剂中以形成浆液;以及

[0078] b.将悬浮液真空干燥。

附图说明

[0079] 提供附图是为了说明而非限制。

[0080] 图1A示出了化合物100的结晶形式A的实验XRPD图。

[0081] 图1B示出了化合物100的结晶形式A的实验热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)数据。

[0082] 图2A示出了化合物100的结晶形式H的实验XRPD图。

[0083] 图2B示出了通过在DMSO/IPA/H_2O体系中结晶获得的化合物100的结晶形式H的实验差示扫描量热法(DSC)数据。

[0084] 图2C示出了在50℃下经由化合物100于IPA/IPAc(1:1,v/v)中的浆液获得的化合物100的结晶形式H的实验TGA和DSC数据。

[0085] 图3A示出了化合物100的结晶形式E的实验XRPD图。

[0086] 图3B示出了化合物100的结晶形式E的实验TGA和DSC数据。

[0087] 图4A示出了化合物100的结晶形式G的实验XRPD图。

[0088] 图4B示出了化合物100的结晶形式G的实验TGA和DSC数据。

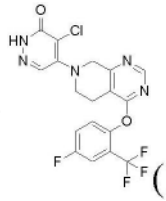
[0089] 图5A示出了化合物100的结晶形式B的实验XRPD图。

[0090] 图5B示出了化合物100的结晶形式B的实验TGA和DSC数据。

[0091] 图6A示出了化合物100的结晶形式C的实验XRPD图。

[0092] 图6B示出了化合物100的结晶形式C的实验TGA和DSC数据。

具体实施方式

[0093] 本发明特征在于化合物100的结晶多晶型物，(100)。化合物100是WO 20/061162、US 2020/0102301、2019年9月18日提交的美国专利申请16/575,161、2018年9月18日提交的62/732,728、和201年12月17日提交的62/780,553中所述的TRPC1、TRPC4和

TRPC5的抑制剂;所有这些专利以引用方式并入本文。

[0094] 化合物100的结晶形式可用于调节/改善化合物的物理化学特性,包括但不限于固态特性(例如,结晶度、吸湿性、熔点或水合作用)、药学特性(例如,溶解度/溶出速率、稳定性或相容性)以及结晶特征(例如,纯度、产率或形态)。

[0095] 在一个方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式A,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中具有基本上类似于图1A的特征峰。

[0096] 在另一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式A,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在2θ值(°2θ)处具有特征峰,如表1中所示。

[0097] 表1、表2、表3和表4以及图1A、图2A、图3A和图4A中的每个峰的相对强度以及2θ值可在某些条件下改变或偏移,尽管结晶形式相同。本领域普通技术人员通过比较其XRPD数据应能够容易地确定给定的结晶形式是否是与图1A、图2A、图3A和图4A或表1、表2、表3和表4中的一者中所述相同的结晶形式。如本文所用,如果一个数据集中的峰中的一者或多者在另一个数据集中的对应峰的±0.2°2θ内,则XRPD数据集"基本上类似于"另一个XRPD数据集。

[0098] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式A,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在4.43±0.2°、11.69±0.2°、17.75±0.2°和27.58±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0099] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式A,其在X射线粉末衍射(XRPD)图谱中在4.43±0.2°、8.80±0.2°、9.17±0.2°、11.69±0.2°、12.27±0.2°、13.28±0.2°、14.24±0.2°、14.67±0.2°、15.96±0.2°、16.93±0.2°、17.75±0.2°、19.64±0.2°、20.98±0.2°、22.23±0.2°、22.71±0.2°、24.19±0.2°、25.55±0.2°、27.58±0.2°、27.95±0.2°和30.32±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。

[0100] 在又一方面中,本发明特征在于化合物100的结晶形式A,其特征在于具有在237±2℃和256℃±2℃之间的起始点的差示扫描量热图。在一些实施方案中,本发明特征在于化合物100的结晶形式A,其特征在于具有在236.4±1℃、243.5±1℃和256.3℃±1℃处的起始点的差示扫描量热图。

[0101] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中具有基本上类似于图2A的特征峰。

[0102] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在2θ值(°2θ)处具有特征峰,如表2中所示。

[0103] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在13.79±0.2°、23.61±0.2°和27.10±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0104] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在13.79±0.2°、23.61±0.2°、27.10±0.2°和27.49±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0105] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在4.59±0.2°、11.92±0.2°、12.27±0.2°、13.47±0.2°、13.79±0.2°、14.82±0.2°、15.27±0.2°、15.89±0.2°、16.28±0.2°、18.08±0.2°、19.24±0.2°、20.77±0.2°、23.61

±0.2°、24.47±0.2°、25.11±0.2°、26.13±0.2°、27.10±0.2°、27.49±0.2°、28.42±0.2°和30.49±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。

[0106] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其特征在于具有在258℃±2℃处的起始点的差示扫描量热法图。更具体地,本发明特征在于化合物100的结晶形式H,其特征在于具有在74.1℃±1℃、241.4℃±1℃和257.0℃±1℃处的起始点的差示扫描量热图。

[0107] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式E,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中具有基本上类似于图3A的特征峰。

[0108] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式E,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在2θ值(°2θ)处具有特征峰,如表3中所示。

[0109] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式E,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在11.71±0.2°、15.24±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0110] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式E,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在11.71±0.2°、14.39±0.2°、15.24±0.2°、15.63±0.2°、17.02±0.2°、17.84±0.2°、18.30±0.2°、19.56±0.2°、20.22±0.2°、20.65±0.2°、23.96±0.2°、24.79±0.2°和26.15±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。

[0111] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式E,其特征在于具有在78.5℃±2℃和256.7℃±2℃处的起始点的差示扫描量热图。在一些实施方案中,在257.9℃±2℃处存在另外的起始点。

[0112] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式G,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中具有基本上类似于图4A的特征峰。

[0113] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式G,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在2θ值(°2θ)处具有特征峰,如表4中所示。

[0114] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式G,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在15.34±0.2°、24.58±0.2°和25.86±0.2°的2θ(°2θ)值处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0115] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式G,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在7.88±0.2°、11.82±0.2°、12.85±0.2°、14.39±0.2°、14.96±0.2°、15.34±0.2°、15.81±0.2°、16.70±0.2°、17.40±0.2°、19.51±0.2°、19.72±0.2°、20.17±0.2°、20.63±0.2°、23.18±0.2°、23.90±0.2°、24.58±0.2°、25.33±0.2°、25.86±0.2°、26.26±0.2°和28.61±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。

[0116] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式G,其特征在于具有在80.5℃±2℃和257.2℃±2℃处的起始点的差示扫描量热图。在一些实施方案中,在258.3℃±2℃处存在另外的起始点。

[0117] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式B,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中具有基本上类似于图5A的特征峰。

[0118] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式B,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在2θ值(°2θ)处具有特征峰,如表5中所示

[0119] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式B,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在4.40±0.2°、17.48±0.2°、17.72±0.2°、18.46±0.2°和27.49±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0120] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式B,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在4.40±0.2°、8.74±0.2°、9.13±0.2°、11.67±0.2°、12.51±0.2°、13.10±0.2°、13.64±0.2°、14.03±0.2°、16.26±0.2°、16.93±0.2°、17.48±0.2°、17.72±0.2°、18.46±0.2°、20.51±0.2°、21.89±0.2°、23.97±0.2°、24.79±0.2°、27.49±0.2°、27.86±0.2°和31.76±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。

[0121] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式B,其特征在于具有在254.5°±2℃处的起始点的差示扫描量热图。在一些实施方案中,在256.3±2℃处存在另外的起始点。

[0122] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式C,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中具有基本上类似于图6A的特征峰。

[0123] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式C,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在2θ值(°2θ)处具有特征峰,如表6中所示。

[0124] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式C,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在4.42±0.2°、8.83±0.2°、13.27±0.2°和17.72±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。在一些实施方案中,所指示的特征峰是XRPD图中的最高峰。

[0125] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式C,其在X射线粉末衍射(XRPD)图中在4.42±0.2°、8.83±0.2°、10.52±0.2°、13.27±0.2°、16.58±0.2°、16.97±0.2°、17.72±0.2°、21.18±0.2°、22.21±0.2°和24.49±0.2°的2θ值(°2θ)处具有特征峰。

[0126] 在又一方面,本发明特征在于化合物100的结晶形式C,其特征在于具有在49.6℃±2℃和257.9℃±2℃处的起始点的差示扫描量热图。在一些实施方案中,在258.9℃±2℃处存在另外的起始点。

[0127] 如本文所用,XRPD数据可使用配备有LynxEye检测器的D8ADVANCE X射线衍射仪(Bruker)收集。在XRPD分析中,从3°至40°(2θ)扫描样品,步长时间为0.3s。管电压和电流分别为40KV和40mA。XRPD峰位置测量误差通常为±0.2度2θ(°2θ)。另选地,可使用PANalytical Empyrean和X'Pert3 X射线粉末衍射仪,使用以下参数收集XRPD数据:

[0128]

参数	Empyrean (反射模式)	X' Pert3 (反射模式)	X' Pert3 (传输模式)
X射线	Cu，Kα，Kα1 (Å)：1.540598; Kα2 (Å)：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50		
X射线管设置	45 kV，40 mA	45 kV，40 mA	45 kV，40 mA
发散狭缝	自动	1/8°	1/2°
扫描模式	连续	连续	连续
扫描范围(°2θ)	3~40	3~40	3~40
步长大小(°2θ)	0.0167	0.0263	0.0131
扫描步长时间(s)	33.02	46.67	14.38
测试时间(min)	~10 min	~5 min	~5 min

[0129] 如本文所用,差示扫描量热法(DSC)数据可使用Discovery DSC 250(TA Instruments,US)收集。将称重的样品置于DSC针孔盘中,精确记录重量。以10℃/min将样品加热至最终温度。如本文所用,如果一个数据集中的特征中的一者或多者在另一个数据集中的对应特征的±3℃内,则DSC数据集“基本上类似于”另一个DSC数据集。

[0130] 如本文所用,热重分析(TGA)数据可使用Discovery TGA 55(TA Instruments,US)收集。可将样品置于开口的涂焦油的铝盘中,自动称重,并插入TGA炉中。可以10℃/min将样品加热至最终温度。

[0131] 另选地,可分别使用来自TA Instruments的TA Q500/Q5000/5500 TGA和来自TA Instruments的TA Q200/Q2000/2500 DSC,使用以下参数收集TGA和DSC数据:

[0132]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
样品盘	铝,开口	铝,卷曲
温度	RT-350℃	25-270℃
加热速率	10℃/min	10℃/min
吹扫气体	N_2	N_2

[0133] 在另一方面,本发明特征在于上述结晶形式的实施方案中的任一个,并且其基本上是纯的。如本文所用,术语“基本上纯的”,当用于指给定的结晶形式时,是指至少约90%纯的结晶形式。这意味着该结晶形式不含有超过约10%的化合物100的任何其他形式。更优选地,术语“基本上纯的”是指至少约95%纯的化合物100的结晶形式。这意味着化合物100的结晶形式不含有超过约5%的化合物100的任何其他形式。甚至更优选地,术语“基本上纯的”是指至少约97%纯的化合物100的结晶形式。这意味着化合物100的结晶形式不含有超过约3%的化合物100的任何其他形式。如本文所用,术语“约”被定义为接近本领域普通技术人员所理解的。在一个非限制性实施方案中,当关于试剂或溶剂的量或体积使用时,术语“约”被定义为在10%内,优选地在5%内,更优选地在1%内,最优选地在0.5%内。

[0134] 在另一方面,本发明特征在于使用本发明的结晶形式制备包含化合物100的组合物诸如药物组合物的方法。

[0135] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的受试者。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物,诸如人或非人哺乳动物。当向受试者(例如人)施用时,组合物或化合物优选地作为包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。药学上可接受的载体是本领域熟知的,并且包括例如水性溶液,诸如水或生理缓冲盐水;或其他溶剂或媒介物,诸如二醇、甘油、油诸如橄榄油;或可注射的有机酯。在优选的实施方案中,当此类药物组合物用于人施用时,特别是用于侵入性施用途径(即,避免通过上皮屏障的转运或扩散的途径,诸如注射或植入)时,水性溶液是无热原的或基本上无热原的。可选择赋形剂,例如,以实现药剂的延迟释放。药物组合物可以是剂量单位形式,诸如片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于重构的冻干剂、粉剂、溶液或糖浆。在一些方面,组合物是片剂或胶囊。

[0136] 药学上可接受的载体可含有生理上可接受的剂,其作用是例如使化合物诸如本发明的化合物稳定、增加其溶解度或增加其吸收。此类生理上可接受的剂包括例如碳水化合物,诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理上可接受的剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。

[0137] 本文所用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适用于与受试者的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0138] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体必须是“可接受的”,其含义是与制剂的其他成分相容并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原的水;(17)等渗盐水;(18)林格氏液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0139] 本发明的药物组合物(制备物)优选地口服施用于受试者。

[0140] 制剂可方便地以单位剂型存在,并且可通过药学领域熟知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的受试者、特定施用模式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗效果的化合物的量。通常,在100%中,该量的范围为活性成分的约0.5%至约99%,优选地约0.75%至约40%,最优选地约0.8%至约12.5%。

[0141] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的结晶形式与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。通常,通过使本发明的化合物与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地缔合,然后如果需要,使产物成形来制备制剂。

[0142] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸

钠或磷酸二钙)或溶剂和/或以下中的任一者混合:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、微晶纤维素和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)润湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂(agar-agar)、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和交联羧甲基纤维素盐;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)润湿剂,例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂富马酸钠以及它们的混合物;(10)络合剂,诸如改性和未改性的环糊精;(11)着色剂;(12)助流剂,诸如胶体二氧化硅;和(12)亲水性聚合物。在胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用作软和硬填充明胶胶囊剂中的填料,所述胶囊剂使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等等的赋形剂。

[0143] 片剂可通过任选地与一种或多种辅助成分一起压缩或模制来制备。压缩片剂可使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0144] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用的特定化合物或化合物的组合或它们的酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所用的特定化合物的排泄速率,治疗的持续时间,与所用的特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,所治疗的受试者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和先前病史,以及医学领域中熟知的类似因素。

[0145] 具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定和规定所需药物组合物的治疗有效量。例如,医师或兽医可以低于实现期望的治疗效果所需的水平开始药物组合物或化合物的剂量,并逐渐增加剂量直至实现期望的效果。“治疗有效量”是指足以引起期望的治疗效果的化合物的浓度。通常理解的是,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其他因素可包括但不限于受试者病症的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果需要,与本发明的化合物一起施用的另一类型的治疗剂。较大的总剂量可通过多次施用药剂来递送。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人,(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine,第13版,1814-1882,以引用方式并入本文)。

[0146] 通常,用于本发明的组合物和方法中的活性化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此类有效剂量通常取决于上述因素。

[0147] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可作为一、二、三、四、五、六或更多个亚剂量在一天中以适当的间隔分开施用,任选地以单位剂型施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可每天施用两次或三次。在优选的实施方案中,活性化合物将每天施用一次。

[0148] 在某些实施方案中,本发明的化合物可单独使用或与另一类型的治疗剂联合施用。如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗性化合物的任何施用形式,使得在先前施用的治疗性化合物在体内仍有效时施用第二化合物(例如,两种化合物在受试者中同时有效,其可包括两种化合物的协同效果)。例如,不同治疗性化合物可以相同制剂或以单独制剂同时或连续地施用。在某些实施方案中,不同治疗性化合物彼此可在一小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受此类治疗的受试者可受

益于不同治疗性化合物的组合效果。

[0149] 在某些实施方案中,本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂的联合施用提供了相对于本发明的化合物或该一种或多种另外的治疗剂的每次单独施用改善的功效。在某些此类实施方案中,联合施用提供了加合效果,其中加合效果是指单独施用本发明的化合物和该一种或多种另外的治疗剂的每种效果的总和。

[0150] 在某些实施方案中,用于形成本发明的药物组合物的方法包括:a.将本发明的结晶形式(诸如结晶形式A、结晶形式H、结晶形式E、结晶形式G、结晶形式B或结晶形式C)溶解在溶剂中以形成溶液;以及b.由该溶液制备药物组合物。在一些方面,由溶液制备药物组合物包括对溶液进行喷雾干燥,并将喷雾干燥的溶液配制成固体剂型。在一些实施方案中,本发明涉及通过所述方法制备的药物组合物。在一些实施方案中,该结晶形式是形式A。在一些实施方案中,该结晶形式是形式H。在一些实施方案中,该结晶形式是形式E。在一些实施方案中,该结晶形式是形式G。在一些实施方案中,该结晶形式是形式B。在一些实施方案中,该结晶形式是形式C。

[0151] 本文所述的任何结晶形式,包括本申请的任何方面、实施方案或实施例中所述的任何结晶形式,可用于本文所述的本发明的任何方法中。

[0152] 治疗方法

[0153] 非选择性Ca^{2+}-可渗透瞬时受体电位(TRP)通道充当传感器,在包括肌动蛋白重塑和细胞迁移的不同的细胞过程中将胞外线索转导至胞内环境(Greka等人,Nat Neurosci6,837-845,2003;Ramsey等人,Annu Rev Physiol 68,619-647,2006;Montell,Pflugers Arch 451,19-28,2005;Clapham,Nature 426,517-524,2003)。肌动蛋白细胞骨架的动力学重排依赖于时空调控的Ca^{2+}流入(Zheng和Poo,Annu Rev Cell Dev Biol 23,375-404,2007);Brandman和Meyer,Science 322,390-395,2008);Collins和Meyer,Dev Cell 16,160-161,2009)并且小GTP酶RhoA和Rac1用作这些变化的关键调节剂(Etienne-Manneville和Hall,Nature 420,629-635,2002);Raftopoulou和Hall,Dev Biol 265,23-32,2004)。RhoA诱导应力纤维和粘附斑形成,而Rac1介导板状伪足的形成(Etienne-Manneville和Hall,Nature 420,629-635,2002)。瞬时受体电位阳离子通道亚家族C成员5(TRPC5)与TRPC6协同作用,调控Ca2+流入、肌动蛋白重塑和肾脏足细胞和成纤维细胞中的细胞移动。TRPC5介导的Ca^{2+}流入增加Rac1活性,而TRPC6介导的Ca2+流入促进RhoA活性。TRPC6通道的基因沉默消除应力纤维并减少灶性接触,呈现出能动的迁移细胞表型。相比之下,TRPC5通道的基因沉默挽救应力纤维形成,呈现出收缩的细胞表型。本文所述的结果揭示了一种保守的信号传导机制,由此TRPC5和TRPC6通道通过与Rac1和RhoA的差异偶联来控制紧密调控的细胞骨架动力学平衡。

[0154] Ca^{2+}-依赖性的肌动蛋白细胞骨架的重塑是驱动细胞迁移的动力学过程(Wei等人,Nature 457,901-905,2009)。RhoA和Rac1充当负责迁移细胞中细胞骨架重排的开关(Etienne-Manneville和Hall,Nature 420,629-635,2002);Raftopoulou和Hall,Dev Biol 265,23-32,2004)。Rac1的活化介导能动细胞表型,而RhoA活性促进收缩表型(Etienne-Manneville和Hall,Nature420,629-635,2002)。Ca^{2+}在小GTP酶调控中起重要作用(Aspenstrom等人,Biochem J 377,327-337,2004)。Ca^{2+}的空间和时间受限闪烁在迁移细胞的前沿附近富集(Wei等人,Nature 457,901-905,2009)。因此,Ca2+微结构域接合了Rac1活

性的局部爆发(Gardiner等人,Curr Biol 12,2029-2034,2002;Machacek等人,Nature 461,99-103,2009)作为在前沿处的关键事件。迄今为止,负责GTP酶调控的Ca2+流入的来源在很大程度上仍然难以捉摸。TRP(瞬时受体电位)通道产生与成纤维细胞和神经元生长锥中的细胞迁移有关的时间和空间受限的Ca^{2+}信号0。具体地,TRPC5通道是神经元生长锥引导的已知调控因子1,并且它们在神经元中的活性取决于PI3K和Rac1的活性(Bezzerides等人,Nat Cell Biol 6,709-720,2004)。

[0155] 足细胞是神经元样细胞,其源自肾脏肾小球的后肾间充质并且对肾脏过滤器的形成是必需的(Somlo 和Mundel,Nat Genet.24,333-335,2000;Fukasawa等人,J Am Soc Nephrol 20,1491-1503,2009)。足细胞对环境线索有着一系列极其精确的细胞骨架适应(Somlo和Mundel,Nat Genet 24,333-335,2000;Garg等人,Mol Cell Biol 27,8698-8712,2007;Verma等人,J Clin Invest 116,1346-1359,2006;Verma等人,J Biol Chem 278,20716-20723,2003;Barletta等人,J Biol Chem 278,19266-19271,2003;Holzman等人,Kidney Int 56,1481-1491,1999;Ahola等人,Am J Pathol 155,907-913,1999;Tryggvason和Wartiovaara,N Engl J Med 354,1387-1401,2006;Schnabel和Farquhar,J Cell Biol 111,1255-1263,1990;Kurihara等人,Proc Natl Acad Sci USA 89,7075-7079,1992)。足细胞损伤的早期事件的特征在于肌动蛋白细胞骨架的失调(Faul等人,Trends Cell Biol 17,428-437,2007;Takeda等人,J Clin Invest 108,289-301,2001;Asanuma等人,Nat Cell Biol 8,485-491,2006)和Ca2+稳态(Hunt等人,J Am Soc Nephrol 16,1593-1602,2005;Faul等人,Nat Med 14,931-938,2008)。这些变化与蛋白尿的发作、白蛋白损失至肾小囊腔中和最终的肾脏衰竭有关(Tryggvason和Wartiovaara,N Engl J Med 354,1387-1401,2006)。血管活性激素血管紧张素II诱导足细胞中的Ca^{2+}流入,并且长期治疗导致应力纤维损失(Hsu等人,J Mol Med 86,1379-1394,2008)。虽然Ca2+流入与细胞骨架重组之间存在公认的关联,但足细胞感知和转导调节细胞形状和活动性的胞外线索的机制仍然难以捉摸。TRP规范6(TRPC6)通道突变已与足细胞损伤有关(Winn等人,Science 308,1801-1804,2005;Reiser等人,Nat Genet 37,739-744,2005;Moller等人,J Am Soc Nephrol 18,29-36,2007;Hsu等人,Biochim Biophys Acta 1772,928-936,2007),但对调控该过程的特定途径知之甚少。此外,TRPC6与TRPC通道家族的其他六个成员共享密切的同源性(Ramsey等人,Annu Rev Physiol 68,619-647,2006;Clapham,Nature 426,517-524,2003)。TRPC5通道对TRPC6通道活性具有拮抗作用以通过与不同的小GTP酶的差异偶联来控制紧密调控的细胞骨架动力学平衡。

[0156] 蛋白尿

[0157] 蛋白尿是一种其中尿液中存在蛋白质的病理学病症。白蛋白尿是一类蛋白尿。当肾脏向尿液中渗漏少量白蛋白时,发生微量白蛋白尿。在正常运作的身体中,尿液中通常不存在白蛋白,因为其被肾脏保持在血流中。可从24小时尿液收集物(20μg/min至200μg/min)或更常见的在至少两个时刻升高的浓度(30mg/L至300mg/L)来诊断微量白蛋白尿。微量白蛋白尿可能是糖尿病肾病的先兆。超过这些值的白蛋白水平称为大量白蛋白尿。患有某些病症例如糖尿病肾病的受试者可从微量白蛋白尿发展为大量白蛋白尿,并在肾脏疾病达到晚期时达到肾病范围(>3.5g/24小时)。

[0158] 蛋白尿的病因

[0159] 蛋白尿可能与多种疾病相关,包括局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病、糖尿病肾病、狼疮性肾炎、膜增生性肾小球肾炎、进行性(新月体性)肾小球肾炎和膜性肾小球肾炎。

[0160] A.局灶节段性肾小球硬化(FSGS)

[0161] 局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是一种攻击肾脏的过滤系统(肾小球)而导致严重瘢痕形成的疾病。FSGS是被称为肾病综合征的疾病的众多病因之一,当血液中的蛋白质泄漏到尿液中(蛋白尿)时发生这种疾病。

[0162] 对于FSGS患者,几乎没有可用的治疗。许多患者用类固醇方案治疗,其中大多数具有非常严重的副作用。一些患者已显示对免疫抑制药物以及已显示降低尿液中蛋白质水平的血压药物有积极响应。迄今为止,没有普遍接受的有效治疗或治愈方法,并且也没有经FDA批准的用于治疗FSGS的药物。因此,需要更有效的降低或抑制蛋白尿的方法。

[0163] B.IgA肾病

[0164] IgA肾病(也称为IgA肾炎、IgAN、伯杰氏病和并咽喉炎性肾小球肾炎)是肾小球肾炎(肾脏的肾小球炎症)的一种形式。IgA肾病是全世界最常见的肾小球肾炎。原发性IgA肾病的特征在于IgA抗体沉积在肾小球中。存在其他与肾小球IgA沉积相关的疾病,最常见的是亨-舍二氏紫癜(HSP),它被许多人视为IgA肾病的全身性形式。亨-舍二氏紫癜呈现出特征性的紫癜性皮疹、关节炎和腹痛并且更常发生在青年人(16岁-35岁)中。HSP与比IgA肾病更良好的预后相关。在IgA肾病中,25%-30%的病例在20年的时间内缓慢进展为慢性肾功能衰竭。

[0165] C.糖尿病肾病

[0166] 糖尿病肾病,也称为金摩尔史迪尔-威尔逊(Kimmelstiel-Wilson)综合征和毛细管间肾小球肾炎,是一种由肾脏肾小球中毛细管的血管病变引起的进行性肾脏疾病。其特征在于肾病综合征和弥漫性肾小球硬化。这是由长期存在的糖尿病所致,并且是透析的主要原因。糖尿病肾病病程中最早可检测的变化是肾小球增厚。在这个阶段,肾脏可能开始允许尿液中血清白蛋白高于正常水平。随着糖尿病肾病的进展,越来越多的肾小球被结节性肾小球硬化破坏并且尿液中排泄的白蛋白量增加。

[0167] D.狼疮性肾炎

[0168] 狼疮性肾炎是一种肾脏障碍,是系统性红斑狼疮的并发症。当抗体和补体在肾脏中积聚从而引起炎症时,就会发生狼疮性肾炎。它通常引起蛋白尿,并可能迅速进展为肾功能衰竭。氮废物在血液中积聚。系统性红斑狼疮引起肾脏内部结构的各种疾病,包括间质性肾炎。每10,000人中大约有3人受狼疮性肾炎的影响。

[0169] E.膜增生性肾小球肾炎I/II/III

[0170] 膜增生性肾小球肾炎是一类肾小球肾炎,由肾脏肾小球系膜中的沉积物和基底膜增厚、活化补体和损害肾小球引起。存在三种类型的膜增生性肾小球肾炎。I型是由免疫复合物沉积在肾脏中引起的,并且被认为与经典补体途径相关。II型与I型相似,但据信与替代补体途径有关。III型非常罕见,其特征在于上皮下沉积物和I型疾病的典型病理学发现混合在一起。

[0171] F.进行性(新月体性)肾小球肾炎

[0172] 进行性(新月体性)肾小球肾炎(PG)是一种肾脏综合征,如果不及时治疗,会在数月内迅速进展为急性肾功能衰竭并死亡。在50%的病例中,PG与基础疾病诸如古德帕斯彻

氏综合征(Goodpasture′ssyndrome)、系统性红斑狼疮或韦格纳氏肉芽肿(Wegener granulomatosis)相关;其余病例是特发性的。无论潜在原因如何,PG涉及对肾脏肾小球的严重损伤,其中许多肾小球含有特征性的新月形疤痕。PG患者有血尿、蛋白尿,偶有高血压和水肿。尽管蛋白尿程度可能偶尔超过3g/24小时,即与肾病综合征相关的范围,但临床现象与肾脏综合征一致。未治疗的疾病可能进展为尿液体积减少(少尿症),这与肾脏功能不良相关。

[0173] G.膜性肾小球肾炎

[0174] 膜性肾小球肾炎(MGN)是一种缓慢进展的肾脏疾病,主要影响30岁至50岁的患者,通常是白种人。其可发展为肾病综合征。MGN是由循环免疫复合物引起的。目前的研究表明,大多数免疫复合物是通过抗体与肾小球基底膜原位抗原结合形成的。所述抗原可以是基底膜内源性的,或者从体循环沉积。

[0175] H.奥尔波特综合征

[0176] 奥尔波特综合征是一种遗传性疾病,每5,000-10,000名儿童中就有1人受到影响,其特征在于肾小球肾炎、终末期肾脏疾病和听力损失。奥尔波特综合征也可影响眼睛,但这些变化通常不影响视力,除非在晚年发生晶状体变化。尿血是普遍的。蛋白尿是肾脏疾病进展的特征。

[0177] I.高血压肾脏疾病

[0178] 高血压肾脏疾病(高血压肾硬化(HN或HNS)或高血压肾病(HN))是一种涉及由慢性高血压引起的肾脏损害的医学病症。HN可分为两种类型:良性和恶性。良性肾硬化在60岁以上的个体中很常见的,而恶性肾硬化并不常见,并且影响1%-5%的具有高血压的个体,其具有超过130mm Hg的舒张压。可能出现慢性肾脏疾病的体征和症状,包括食欲不振、恶心、呕吐、瘙痒、嗜睡或精神混乱、体重减轻和口腔异味。慢性高血压对肾脏组织造成损害;这包括小血管、肾小球、肾小管和间质组织。组织变硬和变厚,这被称为肾硬化。血管的变窄意味着更少的血液进入组织,因此更少的氧到达组织,从而导致组织死亡(局部缺血)。

[0179] J.肾病综合征

[0180] 肾病综合征是由肾脏损害引起的一系列症状。这包括尿液中蛋白质、低血液白蛋白水平、高血脂和显著肿胀。其他症状可包括体重增加、感觉疲倦和泡沫尿。并发症可包括血液凝结、感染和高血压。病因包括许多肾脏疾病,诸如局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病和微小病变疾病。它也可能作为糖尿病或狼疮的并发症而发生。潜在的机制通常涉及对肾脏肾小球的损害。诊断通常基于尿液测试,并且有时基于肾脏活组织检查。它与肾炎综合征的不同之处在于尿液中没有红细胞。肾病综合征的特征在于大量的蛋白尿(>3.5g/1.73m2体表面积/天,或儿童>40mg/平方米体表面积/小时)、低白蛋白血症(<2,5g/dl)、高脂血症以及从面部开始的水肿。脂尿(尿液中脂质)也可能发生,但对于肾病综合征的诊断不是必需的。低钠排泄率也会发生低钠血症。遗传形式的肾病综合征通常对类固醇和其他免疫抑制治疗具有抗性。疗法的目标是控制尿蛋白损失和肿胀,提供良好的营养以允许儿童生长,并预防并发症。早期和积极的治疗用于控制该病症。

[0181] K.微小病变疾病

[0182] 微小病变疾病(也称为MCD、微小病变肾小球病和无疾病等)是一种影响肾脏的疾病,其引起肾病综合征。微小病变疾病的临床体征是蛋白尿(蛋白质,主要是白蛋白异常排

泄到尿液中)、水肿(由于水分潴留导致的软组织肿胀)、体重增加和低白蛋白血症(低血清白蛋白)。这些体征统称为肾病综合征。微小病变疾病的第一临床体征通常是水肿,伴随相关的体重增加。肿胀可以是轻微的,但患者可呈现出身体下半部水肿、眶周水肿、阴囊/阴唇区肿胀并且在更严重的情况下全身水肿。在老年人中,患者还可能出现急性肾脏损伤(20%-25%的受累成人)和高血压。由于疾病过程,具有微小病变疾病的患者也处于血液凝结和感染的风险中。

[0183] L.膜性肾病

[0184] 膜性肾病是指免疫复合物沉积在肾小球基底膜(GBM)上,伴有GBM增厚。原因通常未知(特发性),但次要原因包括药物、感染、自身免疫疾病和癌症。表现包括水肿的隐伏发作和重度蛋白尿,伴有良性尿沉渣、正常肾功能和正常或升高的血压。膜性肾病通过肾活检来诊断。自发缓解是常见的。治疗处于进展高风险的患者通常使用皮质类固醇和环磷酰胺或苯丁酸氮芥。

[0185] M.感染后肾小球肾炎

[0186] 急性增生性肾小球肾炎是肾脏中肾小球(肾小球肾炎)或小血管的障碍。它是细菌感染的常见并发症,典型地是由12、4和1型链球菌细菌(脓疱病)引起的皮肤感染,但也发生在链球菌性咽炎之后,因此也称为感染后或链球菌感染后肾小球肾炎。它可能是未来白蛋白尿的风险因素。在成人中,肾脏出现问题时可能仍存在感染的体征和症状,并且还使用感染相关性肾小球肾炎或细菌感染相关性肾小球肾炎等术语。急性肾小球肾炎导致2013年19,000例死亡,低于1990年世界范围内24,000例死亡。急性增生性肾小球肾炎(链球菌感染后肾小球肾炎)是由链球菌细菌感染引起的,考虑到产生抗体和补体蛋白所需的时间,通常是感染后三周,通常是咽部或皮肤。感染引起肾脏中的血管发生炎症,这妨碍肾脏器官过滤尿液的能力。[需要引证]急性增生性肾小球肾炎最常见于儿童。

[0187] N.薄基底膜病

[0188] 薄基底膜病(TBMD,也称为良性家族性血尿和薄基底膜肾病或TBMN)与IgA肾病一起,是没有其他症状的血尿的最常见原因。这种疾病唯一的异常发现是肾脏中肾小球基底膜变薄。它的重要性在于它具有良性预后,患者终生保持正常的肾脏功能。大多数薄基底膜病患者在尿液分析时偶然发现有镜下血尿。血压、肾脏功能和尿蛋白排泄通常是正常的。少数患者可见轻度蛋白尿(小于1.5g/天)和高血压。弗兰克血尿(Frank hematuria)和腰痛应促使寻找其他原因,诸如肾结石或腰痛-血尿综合征。此外,没有全身表现,因此听力障碍或视力障碍的存在应促使寻找遗传性肾炎,诸如奥尔波特综合征(Alport syndrome)。一些TBMD患者被认为是引起奥尔波特综合征的基因的携带者。

[0189] O.系膜增生性肾小球肾炎

[0190] 系膜增生性肾小球肾炎是一种主要与系膜相关的肾小球肾炎。有一些证据表明白细胞介素-10可能在动物模型中抑制它。[2]世界卫生组织(WHO)将其归类为II型狼疮性肾炎。肾小球中的系膜细胞利用内吞作用吸收和降解循环免疫球蛋白。这种正常过程刺激系膜细胞增殖和基质沉积。因此,在循环免疫球蛋白升高(即狼疮和IgA肾病)期间,人们将预期看到肾小球中的系膜细胞和基质数量增加。这是肾炎综合征的特征。

[0191] P.淀粉样变性(原发性)

[0192] 淀粉样变性是一组其中称为淀粉样原纤维的异常蛋白质在组织中积聚的疾病。

[4]症状取决于类型并且通常是可变的。[2]它们可包括腹泻、体重减轻、感觉疲倦、舌头肿大、出血、麻木、站立时感觉虚弱、腿部肿胀或脾肿大。[2]有约30种不同类型的淀粉样变性，每一种都由特定的蛋白质错误折叠引起。[5]一些是遗传的，而另一些是获得的。[3]它们被分为局部和全身形式。[2]四种最常见的全身性疾病类型是轻链(AL)、炎症(AA)、透析(Aβ2M)和遗传与老年相关的(ATTR)。原发性淀粉样变性是指其中未鉴定出相关临床病症的淀粉样变性。

[0193] Q.c1q肾病

[0194] C1q肾病是一种罕见的肾小球疾病，在免疫荧光显微镜下观察到特征性的系膜C1q沉积。它是组织学上定义的并且了解甚少。光学显微镜特征是异质性的，包括微小病变疾病(MCD)、局灶节段性肾小球硬化(FSGS)和增生性肾小球肾炎。临床表现也多种多样，从儿童和成人的无症状血尿或蛋白尿到弗兰克肾炎或肾病综合征不等。诊断时的高血压和肾功能不全是常见的发现。最佳治疗尚不清楚，并通常由潜在的光显微病变指导。皮质类固醇是治疗的主要手段，免疫抑制剂保留用于类固醇耐药病例。肾病综合征和FSGS的存在似乎预示着不良后果，与MCD患者的有利后果相反。(Devasahayam等人，“C1q Nephropathy:The Unique Underrecognized Pathological Entity,”Analytical Cellular Pathology,第2015卷,文章ID 490413,5页,2015.https://doi.org/10.1155/2015/490413。)

[0195] R.抗GBM病

[0196] 抗肾小球基底膜(GBM)病，也称为古德帕斯彻氏疾病，是一种罕见的病症，其引起肾脏和肺中小血管的炎症。抗肾小球基底膜(GBM)抗体主要攻击肾脏和肺部，但全身症状如不适、体重减轻、疲劳、发烧和发冷也很常见，关节疼痛和疼痛也很常见。60％至80％的患者同时出现肺部和肾脏受累;20％-40％仅受累肾脏，而不到10％仅受累肺部。肺部症状通常早于肾脏症状，并且通常包括:咳血、胸痛(少于总病例的50％)、咳嗽和呼吸急促。肾脏症状通常包括尿血、尿液中蛋白质、四肢或面部不明原因的肿胀、血液中尿素含量高和高血压。通过血液的血浆细胞，GPS引起抗GBM抗体的异常产生。抗GBM抗体攻击肺泡和肾小球基底膜。这些抗体将其反应性表位与基底膜结合并活化补体级联反应，导致标记细胞死亡。还牵涉T细胞。它通常被认为是II型超敏反应。

[0197] 尿蛋白水平的测量

[0198] 可以使用本领域已知的方法测量尿液中的蛋白质水平。直到最近，准确的蛋白质测量需要24小时的尿液收集。在24小时的收集中，患者排尿到容器中，该容器在两次上洗手间之间保持冷藏。指示患者在早晨第一次去洗手间后开始收集尿液。将当天其余时间的每滴尿液都应收集在容器中。次日早晨，在睡醒后患者增加第一次排尿，收集完成。

[0199] 最近，研究人员发现单个尿液样品可提供所需的信息。在较新的技术中，将尿液样品中白蛋白的量与正常肌肉分解的废产物肌酐的量进行比较。测量结果称为尿白蛋白肌酐比(UACR)。每克肌酐含有超过30毫克白蛋白(30mg/g)的尿液样品警示可能存在问题。如果实验室测试超过30mg/g，则应在1至2周后进行另一次UACR测试。如果第二次测试也显示高水平的蛋白质，则该人具有持续性蛋白尿，这是肾脏功能下降的迹象，并且应进行评估肾功能的附加测试。

[0200] 测量血液中肌酐量的测试也将显示受试者的肾脏是否有效地去除废物。血液中肌酐过多是人具有肾脏损害的迹象。医师可使用肌酐测量来估计肾脏如何有效地过滤血液。

这种计算被称为估计肾小球滤过率或eGFR。当eGFR小于60毫升/分钟(mL/min)时存在慢性肾脏疾病。

[0201] TRPC5

[0202] TRPC是动物中瞬时受体电位阳离子通道的一个家族。TRPC5是哺乳动物瞬时受体电位离子通道TRPC家族的亚型。TRPC5的三个实例是人(基因库登录号NM_012471.2和NP_036603.1;基因ID 7224);小鼠(基因库登录号NM_009428.2和NP_033454.1;基因ID 22067);和大鼠(基因库登录号NM_080898.2和NP_543174.1;基因ID 140933)。

[0203] TRPC1

[0204] TRPC1是位于许多人和动物细胞类型的质膜上的离子通道。它是非特异性阳离子通道,这意味着钠离子和钙离子都可以通过它。TRPC1被认为响应于内质钙池耗竭或与磷脂酶C体系偶联的受体的激活而介导钙进入。在HEK293细胞中,内源性TRPC1通道的整体电流-电压关系几乎是线性的,斜率电导为约17pS。TRPC1通道的外推反转电位为+30mV。TRPC1蛋白在整个哺乳动物脑中广泛表达,并且具有与TRPC4和TRPC5相似的皮质边缘表达模式。TRPC1蛋白的最高密度存在于外侧隔,即具有TRPC4致密表达的区域,以及海马和前额皮质,即具有TRPC5致密表达的区域。

[0205] TRPC4

[0206] TRPC4是瞬时受体电位阳离子通道的成员。该蛋白质形成由Gαi-偶联受体,Gαq-偶联受体和酪氨酸激酶活化的非选择性钙可渗透阳离子通道,并且在包括内皮渗透性、血管舒张、神经递质释放和细胞增殖的多种过程中起作用。非选择性阳离子通道TrpC4已显示以高丰度存在于脑的皮质边缘区域。此外,TRPC4 mRNA存在于中脑多巴胺能神经元的腹侧被盖区和黑质中。trpc4基因的缺失降低社交探索任务中的社交性水平。这些结果表明TRPC4可能在调节许多不同障碍中的社交焦虑中起作用。TRPC4已显示与TRPC1和TRPC5相互作用。

[0207] 因此,本发明提供了抑制有需要的受试者的TRPC1、TRPC4和TRPC5离子通道、或包含TRPC1、TRPC4和TRPC5中任一者的四聚体组合的离子通道中的一者或多者的方法,该方法包括向受试者施用有效量的如本文所述的化合物100的药物组合物。“包含TRPC1、TRPC4和TRPC5中任一者的四聚体组合的离子通道”离子通道可含有TRPC1、TRPC4和TRPC5离子通道的任何组合。在一些实施方案中,待抑制的离子通道是包含一个或多个TRPC1离子通道与一个或多个TRPC4和/或TRPC5离子通道的组合的异四聚体形式。在一些实施方案中,待抑制的离子通道是包含一个或多个TRPC1离子通道与一个或多个TRPC4和/或TRPC5离子通道的组合的异四聚体形式。在一些实施方案中,待抑制的离子通道是包含一个或多个TRPC4离子通道和一个或多个TRPC5离子通道的异四聚体形式。异四聚体形式可包含TRPC1、TRPC4和TRPC5离子通道的任何组合。在一些实施方案中,异四聚体形式是TRPC1:TRPC4:TRPC4:TRPC5、TRPC1:TRPC1:TRPC5:TRPC5、TRPC4:TRPC4:TRPC5:TRPC5或TRPC4:TRPC5:TRPC5:TRPC5。

[0208] 在一些实施方案中,需要抑制包含TRPC1、TRPC4和TRPC5中任一者的四聚体组合的离子通道的受试者患有肾脏疾病、与疾病或病症相关的肾病、疼痛、焦虑症或抑郁症。在一些实施方案中,疼痛选自神经性疼痛和内脏疼痛。在实施方案中,癌症选自化学抗性乳腺癌、阿霉素抗性乳腺癌、化学抗性结直肠癌、成神经管细胞瘤和肿瘤血管生成。

[0209] 在某些实施方案中,本发明提供了用于治疗选自肾脏疾病、与疾病或病症相关的

肾病、疼痛、焦虑症或抑郁症的疾病或病症、或降低其发展的严重程度风险的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含本文所述的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮的结晶形式。

[0210] 在一些实施方案中,该疾病或病症是与选自以下的病症或疾病相关的肾脏疾病或肾病:局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、糖尿病肾病、奥尔波特综合征、高血压肾脏疾病、肾病综合征、类固醇抵抗型肾病综合征、微小病变疾病、膜性肾病、特发性膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、免疫复合物介导的MPGN、补体介导的MPGN、狼疮性肾炎、感染后肾小球肾炎、薄基底膜病、系膜增生性肾小球肾炎、淀粉样变性(原发性)、c1q肾病、急进性GN、抗GBM病、C3肾小球肾炎、高血压肾硬化、IgA肾病、IgG4肾病、蛋白尿肾脏疾病、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿肾脏疾病、移植相关的FSGS、移植相关的肾病综合征、移植相关的蛋白尿、结节性肾小球肾炎、NASR病(具有单克隆IgG沉积物的增生性肾小球肾炎)、多囊肾脏疾病、常染色体显性多囊肾脏疾病(ADPKD)、常染色体隐性多囊肾脏疾病(ARPKD)或与肥胖症、胰岛素抵抗、II型糖尿病、前驱糖尿病、代谢综合征、血脂异常、法布里病、肺动脉高压、胆汁淤积性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或癌症中的任一种相关的肾病。

[0211] 在一些实施方案中,与病症或疾病相关的肾脏疾病或肾病是局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、糖尿病肾病、奥尔波特综合征、高血压肾脏疾病、肥胖症相关肾病、肾病综合征、类固醇抵抗型肾病综合征、微小病变疾病、膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、狼疮性肾炎、感染后肾小球肾炎、薄基底膜病、系膜增生性肾小球肾炎、淀粉样变性(原发性)、c1q肾病、抗GBM病、C3肾小球肾炎、高血压肾硬化、IgA肾病、IgG4肾病、与慢性肾脏疾病相关的血脂异常、结节性肾小球肾炎、NASR病(具有单克隆IgG沉积物的增生性肾小球肾炎)、多囊肾病、与法布里病相关的肾病或与代谢综合征相关的肾病。

[0212] 在一些实施方案中,肾脏疾病是蛋白尿肾脏疾病。在一些实施方案中,肾脏疾病是微量白蛋白尿或大量白蛋白尿肾脏疾病。

[0213] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是与肺动脉高压相关的肾病。

[0214] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是选自神经性疼痛和内脏疼痛的疼痛。

[0215] 在一些实施方案中,疾病或病症是与选自化学抗性乳腺癌、阿霉素抗性乳腺癌、化学抗性结直肠癌、成神经管细胞瘤和肿瘤血管生成的癌症相关的肾病。

[0216] 本发明还提供了治疗焦虑症、抑郁症或癌症或降低其发展风险的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物(例如,式I的化合物)或包含所述化合物的药物组合物。

[0217] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是移植相关的FSGS、移植相关的肾病综合征、移植相关的蛋白尿、胆汁淤积性肝病、多囊肾脏疾病、常染色体显性多囊肾脏疾病(ADPKD)、常染色体隐性多囊肾脏疾病(ARPKD)、肥胖症、胰岛素抵抗、II型糖尿病、前驱糖尿病、代谢综合征、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0218] 在一些实施方案中,与待治疗的病症或疾病相关的肾脏疾病或肾病是高血压肾病、与代谢综合征相关的肾病、与肥胖症相关的肾病、与血脂异常相关的肾病、糖尿病肾病、肾病综合征、FSGS或微小病变疾病。

[0219] 在一些实施方案中,与待治疗的病症或疾病相关的肾脏疾病或肾病是糖尿病肾病、FSGS或微小病变疾病。

[0220] 本发明还提供了治疗焦虑症、抑郁症或癌症或降低其发展风险的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物100或包含所述化合物的药物组合物。

[0221] 待通过本发明的方法治疗的受试者是已被诊断患有上述任何疾病或症状、或处于发展上述任何疾病或症状的风险中的受试者。该方法对多种受试者有效,包括哺乳动物,例如人和其他动物,诸如实验室动物,例如小鼠、大鼠、兔或猴,或驯养和农场动物,例如猫、狗、山羊、绵羊、猪、奶牛或马。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。

[0222] 实施例

[0223] 缩写表

[0224]

a_w	水活度
EtOH	乙醇
H_2O	水
DMSO	二甲基亚砜
XRPD	粉末X射线衍射
DSC	差示扫描量热法
TGA	热重分析
IPA	异丙醇

[0225] 实施例1.结晶形式A的制备

[0226] 方法A

[0227] 在配备有磁力搅拌器的100mL烧瓶中,将1.0g的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于15mL的DMSO:EtOH(2:1)中。将该浆液在RT下搅拌0.5h以使其完全溶解。在2.0小时的时段内逐渐添加15mL的EtOH:H_2O(1:1)。将所得悬浮液过滤并用15mL的EtOH:H_2O(1:1)洗涤,并在50℃下真空(-0.1Mpa)干燥3.5小时,得到0.83g白色结晶固体,表征为形式A。

[0228] 方法B

[0229] 在配备有磁力搅拌器的100mL烧瓶中,将1.0g的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于15mL的DMSO:EtOH(2:1)中。将该浆液在RT下搅拌0.5h以使其完全溶解。添加0.3mL的EtOH:H_2O(1:1),然后添加0.03g的形式A晶种。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。然后在室温下缓慢添加另外15mL的EtOH:H_2O(1:1)(0.5mL/h持续1h,然后1mL/h,持续1h,然后2mL/h持续1h,其余为5mL/h),同时保持搅拌。将所得悬浮液过滤并用15mL的EtOH:H_2O(1:1)洗涤,并在50℃下真空(-0.1Mpa)干燥3.5小时,得到0.7g白色结晶固体,表征为形式A。

[0230] 由此制备的结晶形式的粉末X射线衍射图和具有相对强度的XRPD峰分别示于图1A和表1中。DSC和TGA数据示于图1B中。

[0231] 表1.形式A的XRPD峰列表

[0232]

°2-θ	相对峰高(%)
4.4	61.6
8.8	12.1
9.2	14.3
11.7	73.3
12.3	18.0
13.3	16.8
14.2	26.3
14.7	13.2
16.0	22.3
16.9	47.0

°2-θ	相对峰高(%)
17.8	100.0
19.6	11.5
21.0	9.0
22.2	14.6
22.7	24.3
24.2	11.1
25.6	19.0
27.6	64.1
28.0	41.2
30.3	8.2

[0233] 实施例2.化合物100结晶形式H的制备

[0234] 方法A

[0235] 在配备有搅拌棒的HPLC小瓶中,将20mg的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮悬浮于0.5mL的IPA/IPAc(1:1,v/v)混合物中。将所得浆液在50℃下磁力搅拌(~800rpm)约3天,同时保持小瓶封闭。将该浆液在室温下冷却,通过离心(10000rpm,2min)分离固体,并在RT下干燥24小时,得到白色结晶固体。

[0236] 方法B

[0237] 在20mL玻璃小瓶中,通过在50℃下搅拌1.0g的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮一小时将其溶解在含有10mL DMSO和5mL IPA的混合物中。将所得溶液通过0.45μM PTFE膜过滤以获得澄清溶液,并置于100mL烧瓶中。添加2mL的IPA,随后添加少量形式H晶种(使用方法A获得),随后添加另外103.3mg的形式H晶种(使用方法A获得)。在50℃下搅拌10分钟后,在6小时的时段内添加6mL的IPA/H_2O(1:1,v/v),同时将温度保持在50℃。停止搅拌并将悬浮液在50℃下保持另外1.5小时,然后在25℃下冷却并在该温度下保持3小时。然后过滤该浆料,并将所得湿滤饼真空干燥12小时。得到0.77g的形式H(白色结晶固体),产率为约67%。

[0238] 方法C

[0239] 在20mL玻璃小瓶中,通过在70℃下搅拌1.5g的4-氯-5-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)哒嗪-3(2H)-酮一小时将其溶解在10mL DMSO中。将所得溶液通过0.45μM PTFE膜过滤以获得澄清溶液,并置于配备有顶置式搅拌器的100mL烧瓶中,并在70℃下以300rpm搅拌。添加0.9mL的IPA/H_2O(1:1,v/v)混合物,随后添加少量形式H晶种,随后在6小时内另外添加75.3mg的形式H和9.1mL的IPA/H_2O(1:1,v/v)。在IPA/H_2O添加结束后在70℃下搅拌一小时后,将悬浮液冷却至25℃,同时保持搅拌2小时,然后在不搅拌的情况下保持另外一小时。将悬浮液过滤,并将所得湿滤饼用20mL的IPA冲洗,然后在真空烘箱中在50℃下干燥12小时。得到1.28g的形式H(白色结晶固体),产率为约80%。

[0240] 由此制备的结晶形式的粉末X射线衍射图和具有相对强度的XRPD峰分别示于图2A和表2中。DSC数据示于图2B中。

[0241] 表2.化合物100结晶形式H的XRPD峰列表

[0242]

°2-θ	相对峰高(%)	°2-θ	相对峰高(%)
4.6	11.6	15.3	15.7
9.1	7.3	15.9	37.9
11.3	4.2	16.3	19.3
11.9	13.6	18.1	25.3
12.3	8.3	19.2	19.5
13.5	25.3	20.8	21.9
13.8	60.9	21.6	5.5
14.8	8.1	22.6	6.2
		22.9	5.9
		23.6	52.6

[0243]

24.5	25.8	28.4	7.9
25.1	10.2	30.5	7.9
26.1	11.2	31.7	2.5
27.1	100.0	36.8	1.4
27.5	42.7		

[0244] 实施例3.化合物100结晶形式E的制备

[0245] 在HPLC小瓶中,将约15mg的化合物100悬浮于0.5mL的DMF:H_2O(1:9,v/v)中。将悬浮液在室温下搅拌3天后,然后将剩余的固体在室温下真空干燥过夜。另选地,将约15mg的化合物100悬浮于0.5mL的DMSO:H_2O(1:9,v/v)或DMF:H_2O(1:1,v/v)中以产生结晶形式E。产生结晶形式E的另一种途径是通过如实施例7中所述的结晶形式C。

[0246] 由此制备的结晶形式的粉末X射线衍射图和具有相对强度的XRPD峰分别示于图3A和表3中。DSC和TGA数据示于图3B中。

[0247] 表3.化合物100结晶形式E的XRPD峰列表

[0248]

°2-θ	相对峰高(%)	°2-θ	相对峰高(%)
11.7	63.8	18.3	19.0
14.4	30.0	19.6	41.1
15.2	100.0	20.2	32.0
15.6	26.5	20.7	12.7
17.0	24.2	24.0	22.1
17.8	15.0	24.8	55.0
		26.2	47.8

[0249] 还测试了结晶形式E在不同相对湿度下在3-14天内的稳定性。

[0250] 结果示于下表3.1中

[0251] 表3.1结晶形式E在不同相对湿度(RH)下的稳定性

[0252]

时间	30%RH	50%RH	60%RH	92.5%RH
3天	E型	E型	E型	E型
7天	E型	E型	E型	E型
14天	E型+F型	E型	E型	E型

[0253] 在30％相对湿度下储存E型14天后,F型的外观表明E型在如此低的相对湿度下是不稳定的。

[0254] 实施例4.化合物100结晶形式G的制备

[0255] 结晶形式G可经由化合物100在a_w≥0.8的几种溶剂体系中的浆料获得。例如,在室温下将化合物100在乙腈/水(1:1,v/v)中制浆以获得形式G。

[0256] 由此制备的结晶形式的粉末X射线衍射图和具有相对强度的XRPD峰分别示于图4A和表4中。DSC和TGA数据示于图4B中。

[0257] 表4.化合物100结晶形式G的XRPD峰列表

[0258]

°2-θ	相对峰高(%)	°2-θ	相对峰高(%)
7.9	11.3	20.6	36.9
11.8	28.3	23.2	15.8
12.9	14.1	23.6	5.6
14.4	17.0	23.9	31.8
15.0	37.7	24.6	43.5
15.3	52.4	25.3	28.4
15.8	34.4	25.9	100.0
16.7	14.3	26.3	29.7
17.4	15.5	28.6	16.4
19.5	27.0	30.2	6.1
19.7	28.0	32.0	6.8
20.2	24.7	36.9	6.8

[0259] 实施例5.化合物100结晶形式B的制备

[0260] 通过将化合物100加热至244℃,然后在N_2保护下冷却至室温,获得晶体形式B。

[0261] 另选地,通过在室温下将约30mg的化合物100悬浮于1.5mL的2:1(v/v)THF:庚烷混合物中以形成浆液,从而获得晶体形式B。使所得湿滤饼干燥过夜,得到晶体形式B。

[0262] 由此制备的结晶形式的粉末X射线衍射图和具有相对强度的XRPD峰分别示于图5A和表5中。DSC和TGA数据示于图5B中。

[0263] 表5.化合物100结晶形式B的XRPD峰列表

[0264]

°2-θ	相对峰高(%)	17.48	47.9
4.40	100.0	17.72	41.4
8.74	17.8	18.46	30.9
9.13	9.9	20.51	7.6
11.67	24.4	21.89	18.5
12.51	27.8	23.97	20.5
13.10	19.8	24.79	10.6
13.64	14.1	27.49	39.2
14.03	27.8	27.86	25.5
16.26	26.2	31.76	6.1
16.93	18.6		

[0265] 实施例6.化合物100结晶形式C的制备

[0266] 晶体形式C通过将化合物100溶解在1,4-二噁烷中,然后向溶液中添加反溶剂H_2O以沉淀出晶体形式C来制备。

[0267] 晶体形式C还通过以下反溶剂结晶程序来制备。在室温下将约600mg化合物100晶体形式A溶解在70mL THF中。向该溶液中添加30mL庚烷,使物质沉淀。分离出湿滤饼形式的不溶性物质并使其干燥过夜,得到结晶形式C。

[0268] 一旦分离出形式C的晶体,它们就可用作以下方法中的晶种以制备另外的晶体形式C。在室温下将1000mg的化合物100悬浮于21mL的2:1(v/v)THF:H_2O混合物中,向其中添加3%(w/v)形式C晶体。将组分混合在一起(机械地或用磁力搅拌棒)过夜以形成浆料。将所得湿滤饼干燥以产生结晶形式C。

[0269] 由此制备的结晶形式的粉末X射线衍射图和具有相对强度的XRPD峰分别示于图6A和表6中。DSC和TGA数据示于图6B中。

[0270] 表6.化合物100结晶形式C的XRPD峰列表

[0271]

°2-θ	相对峰高(%)
4.42	100.0%
8.83	50.3%
10.52	16.5%
13.27	53.6%
16.58	16.8%
16.97	24.5%
17.72	49.6%
21.18	7.6%
22.21	24.9%
24.49	14.1%

[0272] 实施例7.使用结晶形式C制备结晶形式E

[0273] 在不进行任何引晶的情况下在磁力搅拌(使用磁力搅拌棒)24小时后,将湿结晶形式C(例如,在干燥前来自上述形式C制备物中的任一种的湿滤饼)转化为结晶形式E。类似地,通过机械搅拌(使用振荡器)24-72小时将用1%结晶形式E引晶的湿结晶形式C大部分转化为结晶形式E。然而,甚至在搅拌3天后,通过XRPD分析,5%的物质仍保持C型。与机械搅拌相比,磁力搅拌似乎导致形式C更好地转化为形式E。不受理论的约束,我们相信磁力搅拌影响物质的形态,因此使形式C向形式E的转化更有效。因此在搅拌前将形式C研磨成较小尺寸的晶体可增强形式C向形式E的转化是可能的。

[0274] 本发明的上述描述提供了说明和描述,但并不旨在穷举或将本发明限制为所公开的精确发明。根据上述教导,修改和变化是可能的,或者可以从本发明的实践中获得。因此,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。

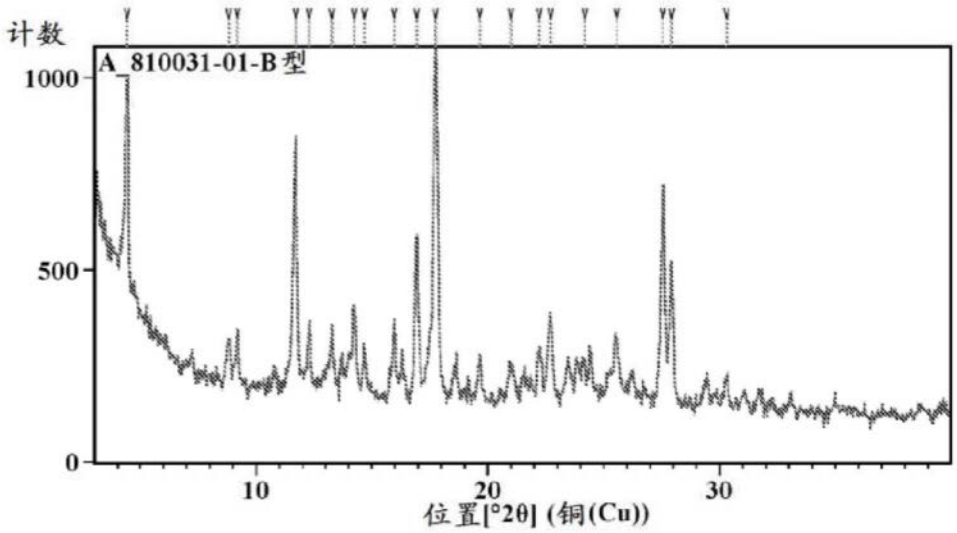

计数
A_810031-01-B型
1000
500
0
10
20
30
位置[°2θ] (铜(Cu))

图1A

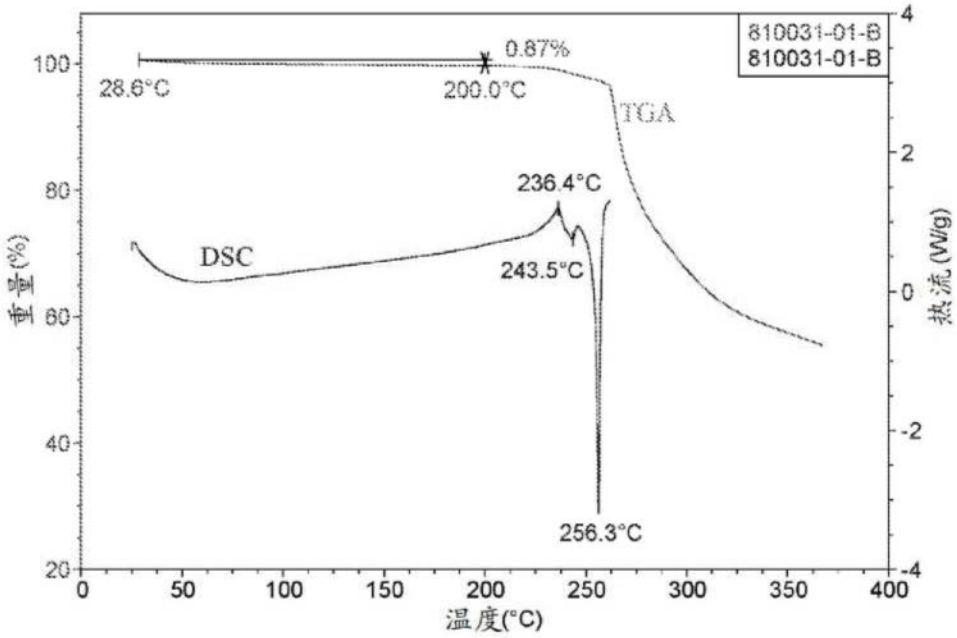

810031-01-B
810031-01-B
0.87%
28.6°C
200.0°C
TGA
236.4°C
DSC
243.5°C
256.3°C
重量(%)
热流(W/g)
温度(°C)
100
80
60
40
20
4
2
0
-2
-4
0
50
100
150
200
250
300
350
400

图1B

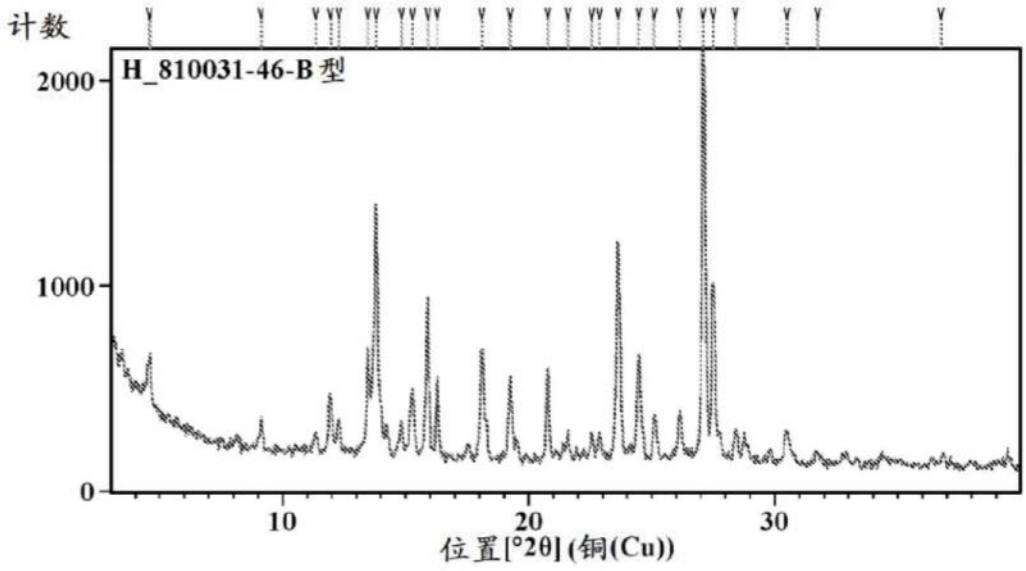

计数
H_810031-46-B型
2000
1000
0
10
20
30
位置[°2θ](铜(Cu))

图2A

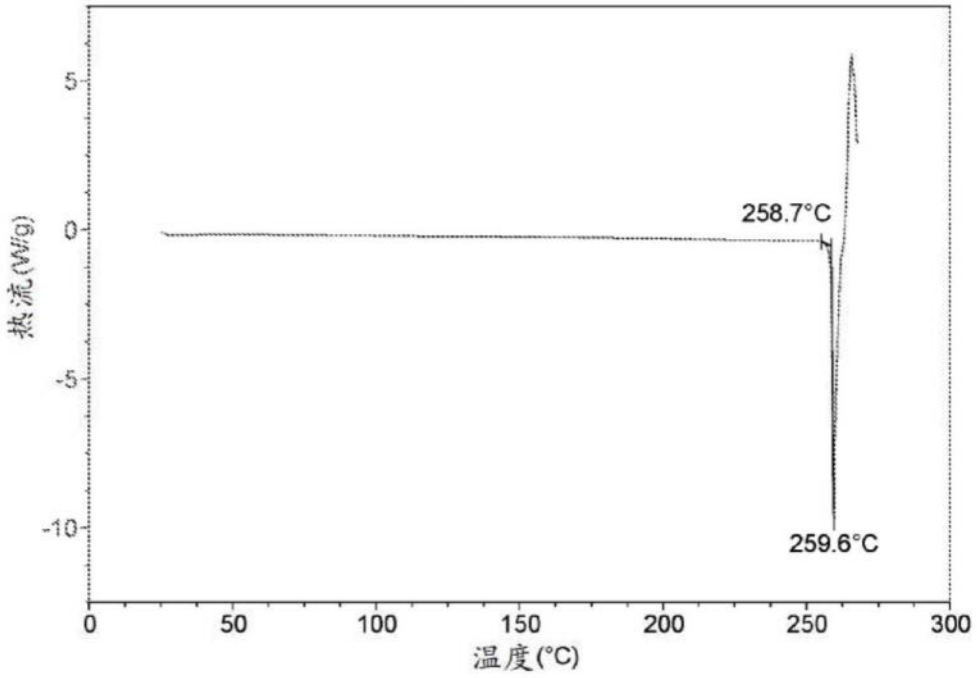

热流(W/g)
5
0
-5
-10
258.7°C
259.6°C
0
50
100
150
200
250
300
温度(°C)

图2B

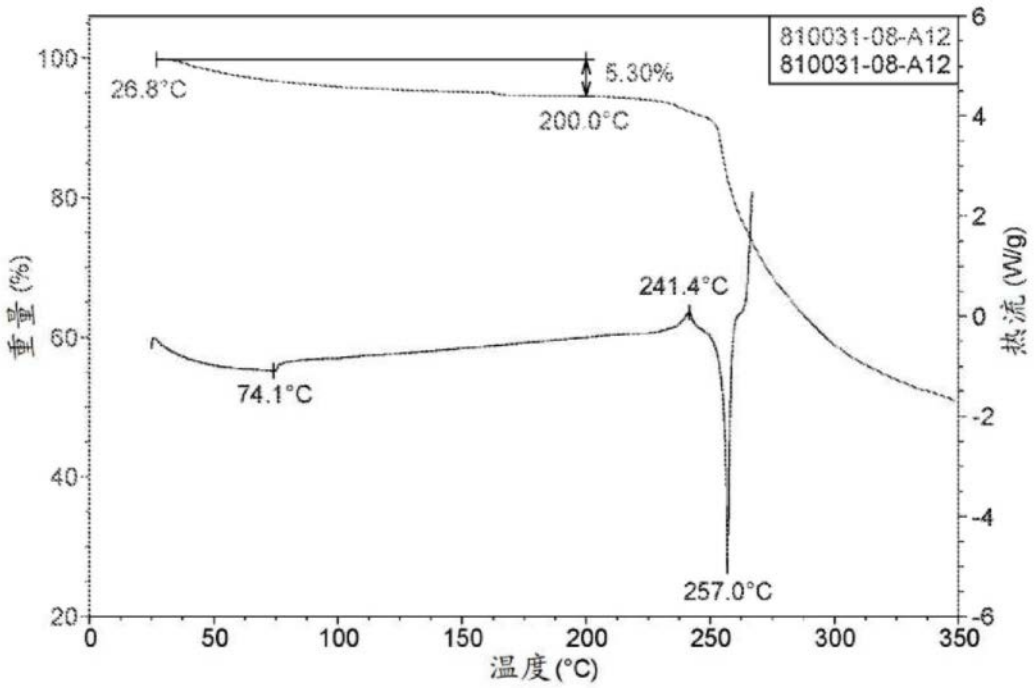

810031-08-A12
810031-08-A12
26.8°C
5.30%
200.0°C
241.4°C
74.1°C
257.0°C
重量(%)
热流(W/g)
温度(°C)

图2C

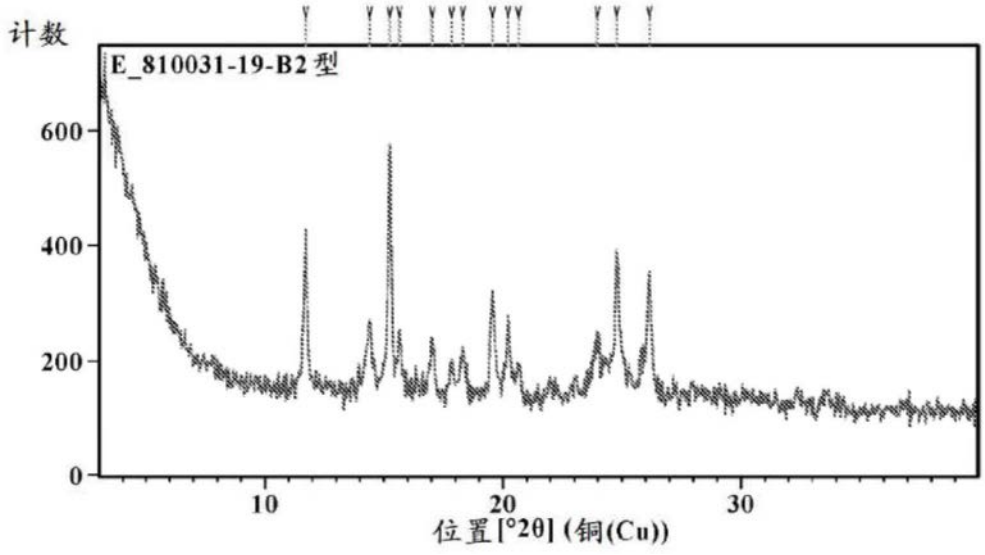

计数
E_810031-19-B2型
位置[°2θ](铜(Cu))

图3A

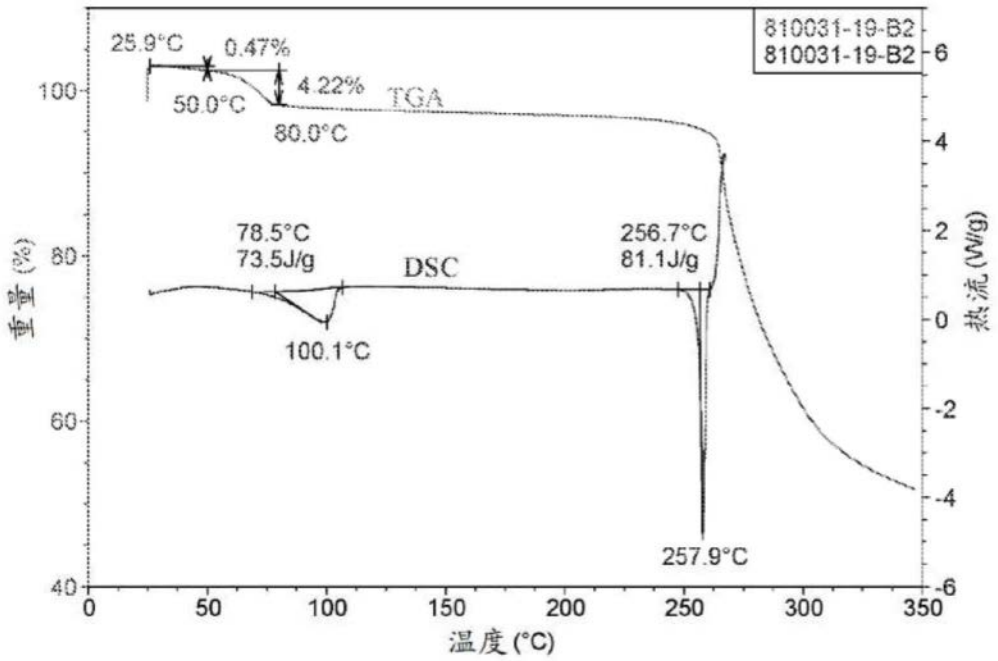

810031-19-B2
810031-19-B2
25.9°C
0.47%
50.0°C
4.22%
80.0°C
TGA
78.5°C
73.5J/g
DSC
100.1°C
256.7°C
81.1J/g
257.9°C
重量 (%)
热流 (W/g)
温度 (°C)

图3B

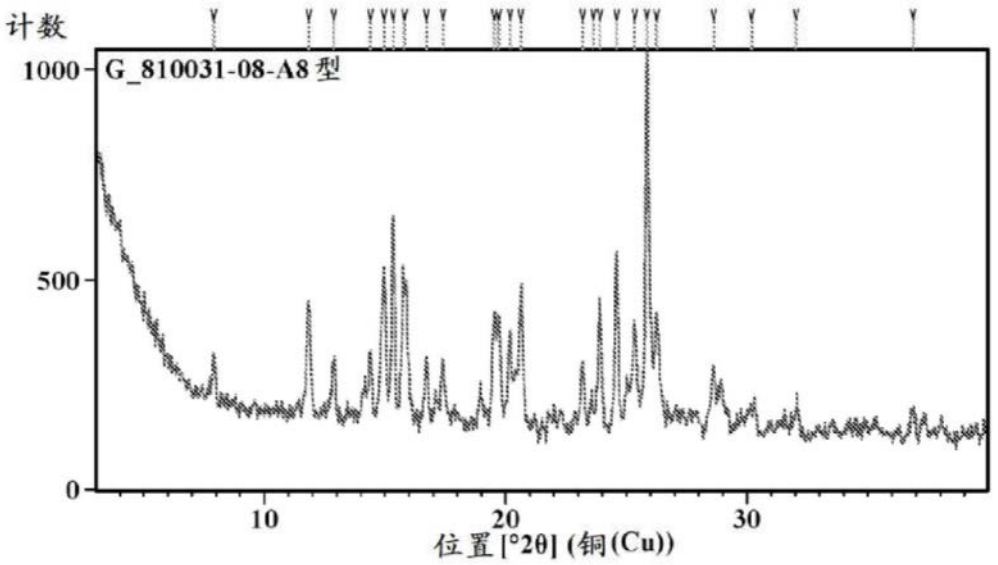

计数
G_810031-08-A8 型
位置 [°2θ] (铜(Cu))

图4A

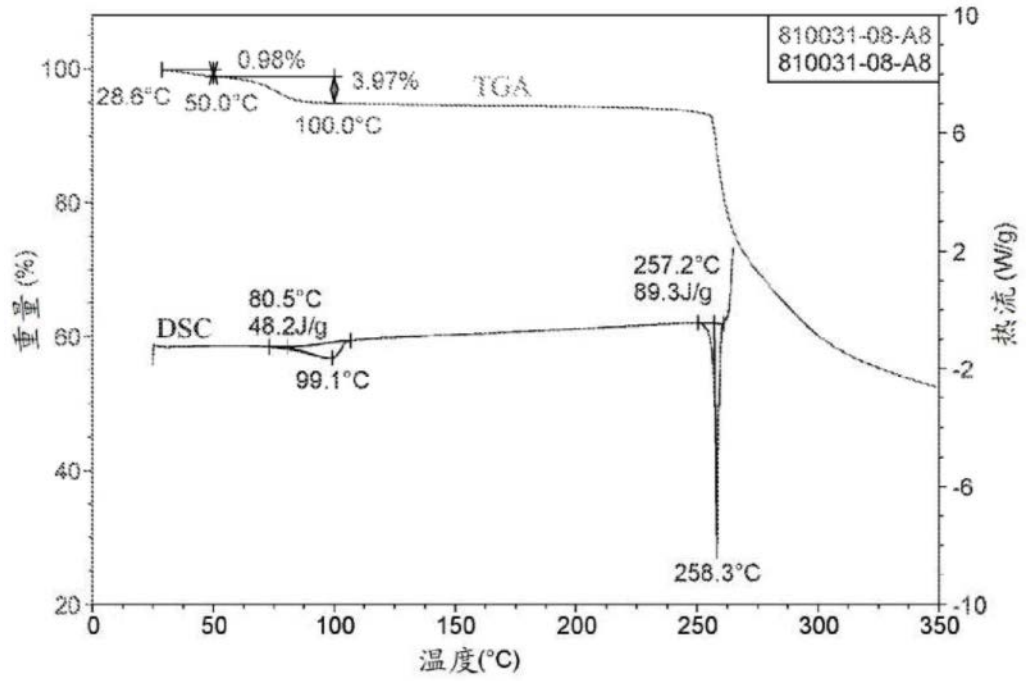

810031-08-A8
810031-08-A8
0.98%
3.97%
TGA
28.6°C
50.0°C
100.0°C
DSC
80.5°C
48.2J/g
99.1°C
257.2°C
89.3J/g
258.3°C
重量(%)
热流(W/g)
温度(°C)

图4B

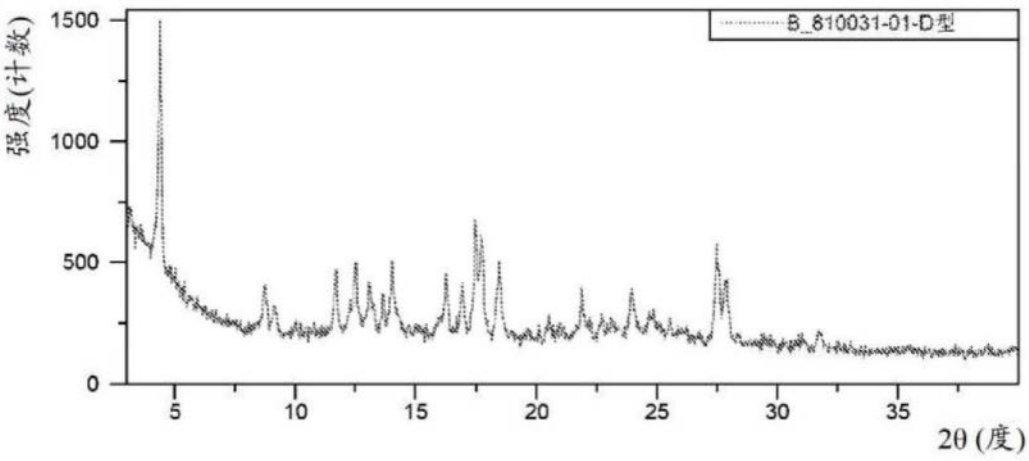

B_810031-01-D型
强度(计数)
2θ (度)

图5A

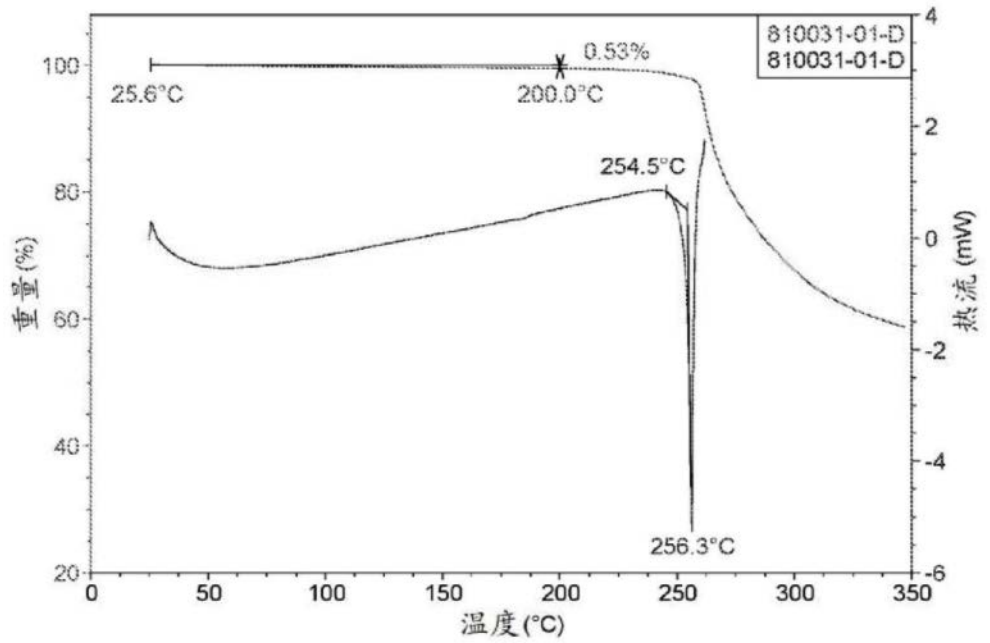

810031-01-D
810031-01-D
0.53%
25.6°C
200.0°C
254.5°C
256.3°C
重量(%)
热流 (mW)
温度(°C)

图5B

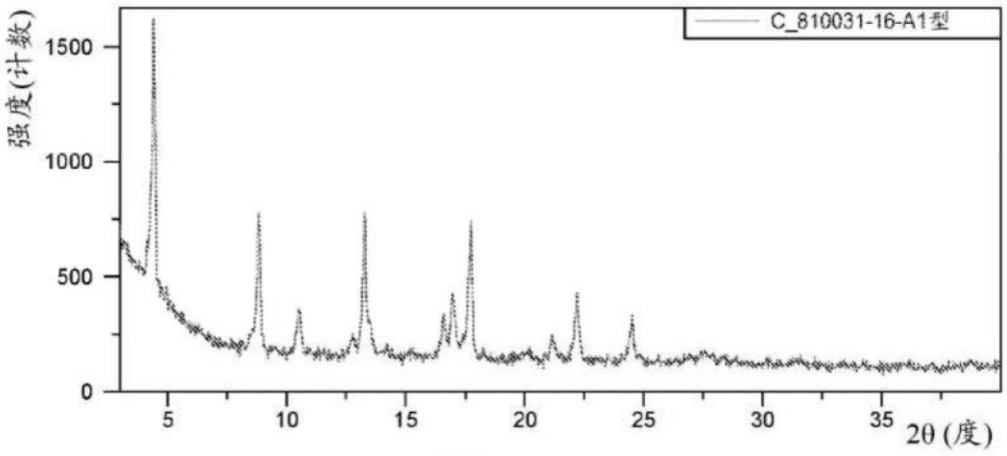

C_810031-16-A1型
强度(计数)
2θ (度)

图6A

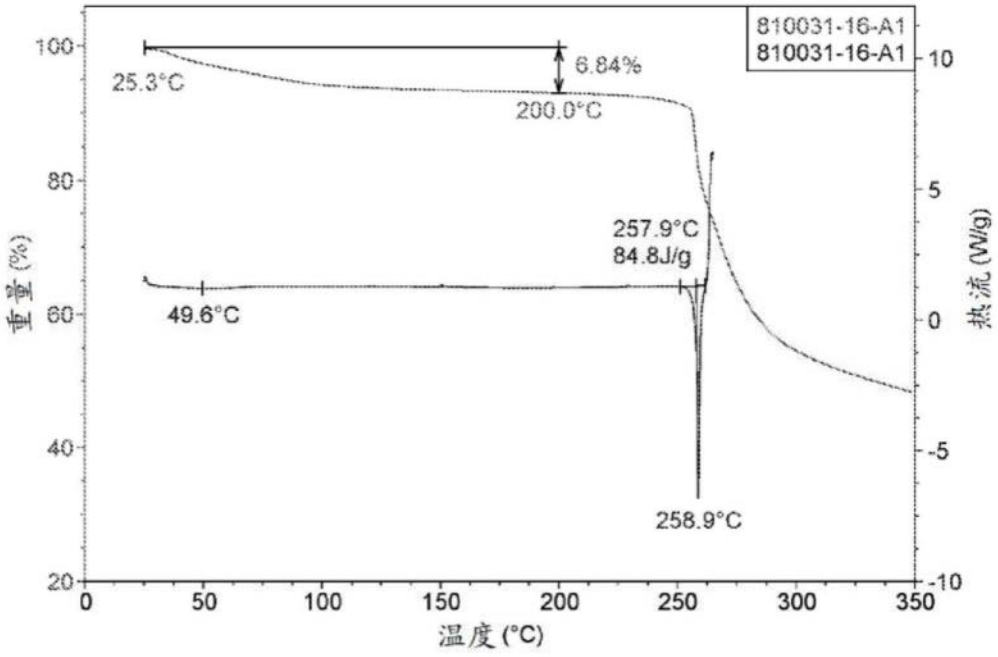

810031-16-A1
810031-16-A1
6.84%
25.3°C
200.0°C
257.9°C
84.8J/g
49.6°C
258.9°C
重量 (%)
热流 (W/g)
温度 (°C)
100
80
60
40
20
10
5
0
-5
-10
0
50
100
150
200
250
300
350

图6B