(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118908951 A
(43)申请公布日 2024.11.08

(21)申请号 202411172308.4
(22)申请日 2020.07.16
(30)优先权数据
62/875,350 2019.07.17 US
(62)分案原申请数据
202080059660.0 2020.07.16
(71)申请人 赛特凯恩蒂克公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 N•汤姆 M•普费弗 D•安德森
高琦
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 许斐斐
(51)Int.Cl.
C07D 413/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)

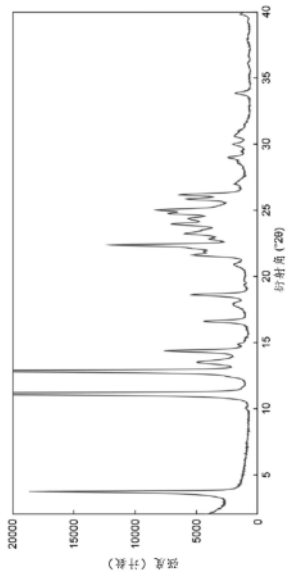
权利要求书1页 说明书56页 附图15页

(54)发明名称

多晶型物

(57)摘要

本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物、其组合物、其制备方法及其使用方法。



CN 118908951 A

1.一种(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物。

2.如权利要求1的多晶型物,其特征在于具有3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、14.4±0.2和22.4±0.2度的2θ角处的XRPD图谱峰。

3.如权利要求1或2的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、18.6±0.2、22.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2及26.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

4.如权利要求1至3中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1A中所示的XRPD图谱。

5.如权利要求1至4中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1B中所示的DSC曲线图。

6.如权利要求1至5中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

7.如权利要求1至6中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1B中所示的TGA曲线图。

8.如权利要求1至7中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1C中所示的DVS曲线图。

9.如权利要求1的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2及20.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

10.如权利要求1或9的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、22.3±0.2及23.3±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

多晶型物

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2020年07月16日;申请号:202080059660.0(国际申请号:PCT/US2020/042387);发明名称:(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物)的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉参考

[0003] 本申请案主张2019年7月17日提交的美国临时申请案第62/875,350号的优先权及权利,其全部揭示内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物、其组合物、其制备方法及其使用方法。

背景技术

[0005] 心脏肌节由调节心肌功能的收缩及结构蛋白的网状物构成。心脏肌节的组分呈现用于治疗各种心脏疾病及病状的目标,例如通过提高收缩性或促进完全松弛以分别调节收缩及舒张功能。心肌收缩的力量及速度为器官功能的主要决定因素且由肌动蛋白及肌球蛋白的循环相互作用调节。肌动蛋白及肌球蛋白结合的调节由肌丝调节性蛋白质的网状物及细胞内Ca^{2+}的含量决定。肌钙蛋白复合物及原肌球蛋白为薄的丝状蛋白质,其控管肌动蛋白结合位点的可用性,且必需及调节性轻链以及肌球蛋白结合蛋白质C调节肌球蛋白的位置及机械特性。

[0006] 已鉴别心脏肌节异常为多种心脏疾病及病状的起因,诸如肥厚性心肌症(HCM)及射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。肌节的蛋白质的突变通过使心肌收缩‘过度’或‘不足’来引起疾病。可使用心脏肌节调节剂使收缩性恢复平衡及停止或逆转疾病的病程。

[0007] 现有的靶向心脏肌节的药剂(诸如促进心肌收缩剂,一种提高心脏的收缩能力的药物)对心脏组织的选择性不足,其引起公认的副作用,从而限制其用途。这些副作用包括由能量消耗速率增加引起的细胞损伤、松弛异常的恶化及潜在心律失常性副作用,其可由以收缩方式刺激的心肌中的胞溶质Ca++及环状AMP浓度增加引起。鉴于现有药剂的局限性,需要新的方法以改良HCM及HFpEF中的心脏功能。

[0008] 仍极需要采用新的作用机制且可在症状缓解、安全性及患者死亡率(短期及长期)方面具有更好的结果的药剂。与现有药剂相比具有改良的治疗指数的新型药剂将提供用于实现这些临床结果的手段。已鉴别针对心脏肌节的药剂的选择性(例如,通过靶向心脏肌球蛋白)为实现此经改良的治疗指数的重要手段。(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺为心脏肌球蛋白的选择性变构抑制剂,其对平滑肌肌球蛋白具有很少或无影响。此化合物的益处包括更宽的治疗指数、对心脏松弛的影响更低、更好的药物动力学及更好的安全性,且因此其提供用于心脏疾病及病状的潜在治疗。

[0009] 为了使候选药物(诸如(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-

茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)成为可用的药物产品,重要的是理解候选药物是否具有多晶形式,以及这些形式在大规模生产、运输、储存及使用前准备时可能遭遇的条件下的相对稳定性及相互转化。通过稳定的制造方法来控制及产生稳定的多晶型物的能力对于监管机构批准及市售而言可为重要的。可通过使用特定多晶形式来改良高纯度(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的大规模生产方法。因此,需要(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的具有不同化学及物理稳定性的各种新的结晶形式,以及其制剂及用途。

发明内容

[0010] 在一个方面,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物。

[0011] 在另一方面,本文中提供用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物的方法。

[0012] 在另一方面,本文中提供含有如本文中所描述的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物的组合物。

[0013] 在另一方面,本文中提供使用(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物治疗有需要的受试者中的心脏病的方法。

附图说明

[0014] 图1A显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I的实验性X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0015] 图1B显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I的差示扫描热量测定(DSC)及热解重量分析(TGA)曲线。

[0016] 图1C显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I的动态蒸汽吸附(DVS)曲线。

[0017] 图2A显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II的实验性XRPD图谱。

[0018] 图2B显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II的DSC及TGA曲线图。

[0019] 图3A显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I及III的混合物的实验性XRPD图谱。

[0020] 图3B显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I及III的混合物的DSC及TGA曲线图。

[0021] 图4A显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV的实验性XRPD图谱。

[0022] 图4B显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV的DSC及TGA曲线图。

[0023] 图5显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式V的实验性XRPD图谱及两个模拟图案(自上而下:在223K处模拟;在273K处模拟;实验性)。

[0024] 图6A显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI的两个实验性XRPD图谱:(a)在顶部,在干燥之前获取的形式VI的XRPD;及(b)在底部,在干燥之后(烘箱,真空,24小时,在25℃下)。

[0025] 图6B及6C显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI的TGA曲线图。图6B显示在25-300℃的范围内,形式VI的经烘干的样品(烘箱,真空,过夜,在25℃下)的重量损失。图6C显示形式VI的样品在25-300℃的范围内的TGA曲线图,该样品经历烘箱干燥(烘箱,真空,过夜,在25℃下)且在热解重量分析之前,在150℃下进一步加热。

[0026] 图6D及6E显示(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI的DSC曲线图。图6D显示在25-300℃的范围内,形式VI的经烘干的样品(烘箱,真空,过夜,在25℃下)的DSC曲线图。图6E显示形式VI的样品在25-300℃的范围内的DSC曲线图,该样品经历烘箱干燥(烘箱,真空,过夜,在25℃下)且在热解重量分析之前,在150℃下进一步加热。

发明详述

[0028] 定义

[0029] 除非上下文另外明确指示,否则如在本文中及随附权利要求中所使用,单数形式“一(a/an)”及“该(the)”包括复数形式。

[0030] 如本文中所使用且除非另有规定,否则术语“约”及“大约”当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,意谓提供与由指定剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等效的本领域技术人员所认可的剂量、量或重量百分比。具体而言,当在此情形中使用时,术语“约”及“大约”涵盖与指定剂量、量或重量百分比相差在15%内、10%内、5%内、4%内、3%内、2%内、1%内或0.5%内的剂量、量或重量百分比。

[0031] 如本文中所使用,术语“多晶型物”或“多晶形式”系指化合物的结晶形式。作为分子或离子在晶格中的排列或构象的结果,不同多晶型物可具有不同物理性质,诸如熔融温度、熔解热、溶解度、溶解速率及/或振动谱。多晶型物所呈现的物理特性的差异可影响药物学参数,诸如储存稳定性、可压缩性、密度(在制剂及产品制造中重要)及溶解速率(生物利用度中的重要因素)。稳定性的差异可由化学反应性的变化(例如差异氧化,使得包含一种多晶型物的剂型比包含另一多晶型物的剂型更快速地变色)、机械变化(例如片剂在储存时由于动力学上有利的多晶型物转变成热力学上更稳定的多晶型物而破碎)或其两者(例如一种多晶型物的片剂在高湿度下更易于破裂)引起。在极端情况下,由于溶解度/溶解差异,一些多晶型转变可引起效能不足或在其他极端情况下,产生毒性。此外,结晶形式的物理性质可在处理中为重要的;举例而言,一种多晶型物可能更有可能形成溶剂合物或可能难以滤除及洗去杂质(例如多晶型物的粒子形状及尺寸分布可能不同)。

[0032] 如本文中所使用,“治疗有效量”指示产生针对病状的所需药理学及/或生理学作用的量。该作用就完全或部分预防病状或其症状而言可为预防性,及/或就部分或完全治愈

病状及/或可归因于该病状的不良作用而言可为治疗性。

[0033] 如本文中所使用,术语“药学上可接受的载体”及其同类术语系指本领域技术人员已知的适用于施用受试者(例如哺乳动物或非哺乳动物)的佐剂、结合剂、稀释剂等。亦涵盖两种或更多种载体的组合。如本领域技术人员将认识到,如本文中所描述的药学上可接受的载体及任何其他组分应与用于特定剂型的所欲给药途径(例如口服、肠胃外)相容。

[0034] 术语“治疗(Treat/treating/treatment)”意谓包括缓解或消除病症、疾病或病状、或与病症、疾病或病状相关的一或多种症状;或减慢疾病、病症或病状或其一或多种症状的进程、扩散或恶化。通常,受试者自治疗剂获得的有益作用不引起疾病、病症或病状的完全治愈。

[0035] 术语“受试者”系指动物,包括(但不限于)灵长类动物(例如,人类)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“受试者”及“患者”在本文中可互换地用于指例如哺乳动物受试者,诸如人类。

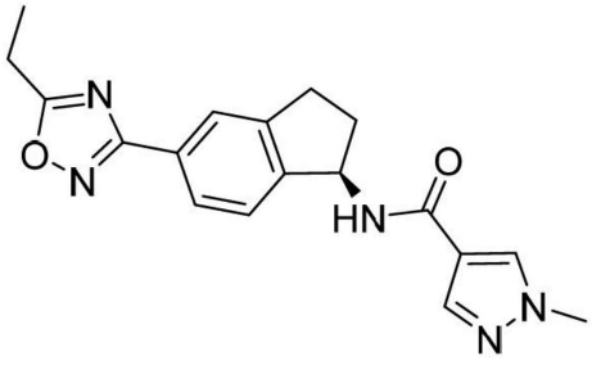
[0036] 如本文中所使用,当提及例如XRPD图谱、DSC曲线图图、TGA图或GVS图时,术语“基本上如……中所示”包括不必然与本文中所描绘的图案或曲线一致,但被本领域技术人员视为属于实验误差或偏差的限制内的图案或曲线。

[0037] 在一些实施方案中,术语“基本上纯”意谓多晶形式含有约小于30重量%、约小于20重量%、约小于15重量%、约小于10重量%、约小于5重量%或约小于1重量%的杂质。在其他实施方案中,“基本上纯”系指不含杂质的物质。杂质可例如包括来自化学反应的副产物或剩余试剂、污染物、降解产物、其他多晶形式、水及溶剂。

[0038] 如本文中所使用,术语“基本上不含”意谓包含多晶形式的组合物含有小于50重量%、小于40重量%、小于30重量%、小于20重量%、小于15重量%、小于10重量%、小于5重量%、小于4重量%、小于3重量%、小于2重量%或小于1重量%的所指示物质。

[0039] 多晶型物

[0040] 在一个方面,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物,其为具有以下显示的结构的化合物,

[0041] 

。

[0042] 多晶型物可具有在某些条件下适用于医学或药物学用途的特性,诸如生物利用度及稳定性。

[0043] (R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物可提供生物利用度及稳定性的优点且可适用作药物组合物中的活性剂。药物学药物的晶体结构的变化可影响药物学药物产品的溶解速率(其可影响生物利

用度等)、可制造性(例如易于操作、易于纯化、始终制备具有已知强度的剂量的能力等)及稳定性(例如热稳定性、存放期(包括抗降解性)等)。此类变化可影响呈不同剂量或递送形式(诸如包括片剂及胶囊的固体口服剂型)的药物组合物的制备或调配的方法。与诸如非结晶或无定形形式的其他形式相比,多晶型物可提供所需或适合的吸湿性、粒度控制、溶解速率、溶解性、纯度、物理及化学稳定性、可制造性、产率、再现性及/或过程控制。因此,(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物可提供以下优点:改良活性剂的制造方法或活性剂的药物产品形式的稳定性或储存性,或具有适用作活性剂的生物利用度及/或稳定性。

[0044] 已发现使用某些条件(诸如使用不同溶剂及/或温度)可产生(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的不同多晶型物,包括本文中所描述的多晶形式I-VI,它们可呈现一或多种本文中所描述的有利特征。用于制备本文中所描述的多晶型物及表征这些多晶型物的方法更详细地描述于下文中。

[0045] 形式I

[0046] 在一些实施方案中,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I。

[0047] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图1A中所示的XRPD图谱。可使用XRPD观测到的形式I的2θ角及相对峰强度显示于表1中。

[0048] 表1

[0049]

角度(°2θ)	d 值(Å)	强度(计数)
3.7	23.6	55228.97
11.2	7.9	126123.6
12.9	6.9	94231.09
13.5	6.6	12945.13
14.4	6.2	22543.29
14.9	6.0	1982.81
16.6	5.3	12426.88
17.8	5.0	3641.86
18.6	4.8	15100.54
21.6	4.1	10927.77
22.2	4.0	10386.49
22.4	4.0	29345.32
22.8	3.9	4094.45
23.2	3.8	9276.26
23.9	3.7	12944.35
24.4	3.7	8288.4

[0050]

24.7	3.6	14182.35
25.0	3.6	16601.84
25.8	3.4	11350.3
26.1	3.4	14448.7
28.6	3.1	3088.71
29.0	3.1	4033.18
29.4	3.0	2451.42
29.9	3.0	3631.24
30.6	2.9	4172.12
33.8	2.6	3752.58
36.1	2.5	543.33
36.8	2.4	405.69
37.8	2.4	482.5
39.8	2.3	2685.52

[0051] 在一些实施方案中,多晶形式I的XRPD图谱呈现在XRPD图谱中至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个峰的2θ角与最大强度基本上如图1A中所示或如表1中提供。应理解,相对强度可视多种因素而变化,包括样品制备、安装以及用于获得谱图的仪器及分析程序及设置。相对峰强度及峰分配可在实验误差内改变。在一些实施方案中,本文中所列举的峰分配(包括多晶形式I)可相差约±0.6度、±0.4度、±0.2度或±0.1度2θ。

[0052] 在一些实施方案中,多晶形式I具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、14.9±0.2、16.6±0.2、17.8±0.2、18.6±0.2、21.6±0.2、22.2±0.2、22.4±0.2、22.8±0.2、23.2±0.2、23.9±0.2、24.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2、25.8±0.2、26.1±0.2、28.6±0.2、29.0±0.2、29.4±0.2、29.9±0.2、30.6±0.2、33.8±0.2、36.1±0.2、36.8±0.2、37.8±0.2及39.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式I具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、18.6±0.2、22.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2及26.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式I具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、14.4±0.2及22.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。应理解,可观测到除图1中所示或如表1中所提供以外的XRPD图谱中的其他峰,举例而言,由于存在杂质、溶剂或测试样品中的其他多晶型物或非晶形式。

[0053] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图1B中所示的不同的DSC曲线图。在一些实施方案中,形式I的特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。在一些实施方案中,形式I的特征在于具有在199±2℃(例如199±1.9℃、199±1.8℃、199±1.7℃、199±1.6℃、199±1.5℃、199±1.4℃、199±1.3℃、192±1.2℃、199±1、199±0.9℃、

199±0.8℃、199±0.7℃、199±0.6℃、199±0.5℃、199±0.4℃、199±0.3℃、199±0.2℃或199±0.1℃)下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0054] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图1B中所示的TGA曲线图。

[0055] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图1C中所示的DVS曲线图。

[0056] 在形式I的一些实施方案中,以下(a)-(f)中的至少一者、至少两者、至少三者、至少四者、至少五者或全部适用:

[0057] (a)形式I具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、14.4±0.2及22.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、18.6±0.2、22.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2及26.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;或包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、14.9±0.2、16.6±0.2、17.8±0.2、18.6±0.2、21.6±0.2、22.2±0.2、22.4±0.2、22.8±0.2、23.2±0.2、23.9±0.2、24.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2、25.8±0.2、26.1±0.2、28.6±0.2、29.0±0.2、29.4±0.2、29.9±0.2、30.6±0.2、33.8±0.2、36.1±0.2、36.8±0.2、37.8±0.2及39.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;

[0058] (b)形式I具有基本上如图1A中所示的XRPD图谱;

[0059] (c)形式I具有基本上如图1B中所示的DSC曲线图;

[0060] (d)形式I的特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定;

[0061] (e)形式I具有基本上如图1B中所示的TGA曲线图;及

[0062] (f)形式I具有基本上如图1C中所示的DVS曲线图。

[0063] 形式II

[0064] 在一些实施方案中,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II。

[0065] 在一些实施方案中,形式II具有基本上如图2A中所示的XRPD图谱。可使用XRPD观测到的形式II的2θ角及相对峰强度显示于表2中。

[0066] 表2

[0067]

角度(º2θ)	d 值(Å)	强度(计数)
3.7	23.6	46289.09
7.4	12.0	2626.2
9.8	9.0	13093.89
11.1	7.9	15067.72
12.8	6.9	24560.2
13.5	6.6	4597.35
14.4	6.2	4359.38
14.7	6.0	12272.37
16.1	5.5	12841.63
17.0	5.2	8725.7
18.5	4.8	11802.76
20.4	4.4	16037.66
21.6	4.1	4907.93
22.3	4.0	10307.6
23.3	3.8	8940.83
24.0	3.7	6680.21
24.3	3.7	7959.39
24.8	3.6	6336.24
25.8	3.4	4019.98
27.4	3.3	1872.66
28.8	3.1	1783
29.5	3.0	1203.02
30.5	2.9	1080.7

[0068] 在一些实施方案中,多晶形式II的XRPD图谱呈现在XRPD图谱中至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个峰的2θ角与最大强度基本上如图2A中所示或如表2中提供。应理解,相对强度可视多种因素而变化,包括样品制备、安装以及用于获得谱图的仪器及分析程序及设置。相对峰强度及峰分配可在实验误差内改变。在一些实施方案中,本文中所列举的峰分配(包括多晶形式II)可相差约±0.6度、±0.4度、±0.2度或±0.1度2θ。

[0069] 在一些实施方案中,多晶形式II具有包含3.7±0.2、7.4±0.2、9.8±0.2、11.1±

0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、17.0±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、21.6±0.2、22.3±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.3±0.2、24.8±0.2、25.8±0.2、27.4±0.2、28.8±0.2、29.5±0.2及30.5±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式II具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、22.3±0.2及23.3±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式II具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2及20.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。应理解,可观测到除图2A中所示或如表2中所提供以外的XRPD图谱中的其他峰,举例而言,由于存在杂质、溶剂或测试样品中的其他多晶型物或非晶形式。

[0070] 在一些实施方案中,形式II具有基本上如图2B中所示的DSC曲线图。在一些实施方案中,形式II的特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。在一些实施方案中,形式II的特征在于具有在约199±2℃(例如199±1.9℃、199±1.8℃、199±1.7℃、199±1.6℃、199±1.5℃、199±1.4℃、199±1.3℃、199±1.2℃、199±1、199±0.9℃、199±0.8℃、199±0.7℃、199±0.6℃、199±0.5℃、199±0.4℃、199±0.3℃、199±0.2℃或199±0.1℃)下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0071] 在一些实施方案中,形式II具有基本上如图2B中所示的TGA曲线图。

[0072] 在形式II的一些实施方案中,以下(a)-(e)中的至少一者、至少两者、至少三者、至少四者或全部适用:

[0073] (a)形式II具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2及20.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、22.3±0.2及23.3±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;或包含3.7±0.2、7.4±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、17.0±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、21.6±0.2、22.3±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.3±0.2、24.8±0.2、25.8±0.2、27.4±0.2、28.8±0.2、29.5±0.2及30.5±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0074] (b)形式II具有基本上如图2A中所示的XRPD图谱;

[0075] (c)形式II具有基本上如图2B中所示的DSC曲线图;

[0076] (d)形式II的特征在于具有在约199℃下开始的熔融吸热作用,如通过DSC所测定;及

[0077] (e)形式II具有基本上如图2B中所示的TGA曲线图。

[0078] 形式III

[0079] 在一些实施方案中,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式III。

[0080] 在一些实施方案中,形式I及III的混合物具有基本上如图3A中所示的XRPD图谱。可使用XRPD观测到的形式I及III的混合物的2θ角及相对峰强度显示于表3中。

[0081] 表3

[0082]

角度(°2θ)	d 值(Å)	强度(计数)
3.6	24.3	4294.42
7.2	12.2	1591.53
9.6	9.2	7874.85
10.9	8.1	14071.97
11.1	7.9	4718.33
12.6	7.0	3488.46
12.8	6.9	11281.44
13.1	6.8	2684.87
13.5	6.5	1648.15
14.5	6.1	7367.71
15.8	5.6	35234.75
16.6	5.3	3504.83
18.1	4.9	41037.79
18.9	4.7	1062.55
19.2	4.6	6379.73
20.2	4.4	16176.19
20.3	4.4	17371.66
21.9	4.1	5995.19

22.2	4.0	6813.28
22.7	3.9	994.33
23.1	3.8	8769.11
23.9	3.7	16157.73
24.5	3.6	4099.43
24.9	3.6	927.84
25.5	3.5	5405.35
25.8	3.4	1470.89
26.1	3.4	2594.53
26.3	3.4	4109.63
27.1	3.3	6802.97
27.5	3.2	2786.18
28.6	3.1	2999.86
29.0	3.1	3257.84
29.9	3.0	1863.20
31.2	2.9	1010.52
31.9	2.8	1185.03
34.4	2.6	417.85
36.7	2.4	364.18
37.6	2.4	414.02
38.4	2.3	560.53

[0083]

[0084] 在一些实施方案中,多晶形式III具有包含9.6±0.2、10.9±0.2、15.8±0.2及18.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式III具有包含9.6±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、15.8±0.2及18.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式III具有包含9.6±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、15.8±0.2、18.1±0.2及20.2±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。应理解,相对强度可视多种因素而变化,包括样品制备、安装以及用于获得谱图的仪器及分析程序及设置。相对峰强度及峰分配可在实验误差内改变。在一些实施方案中,本文中所列举的峰分配(包括多晶形式III)可相差约±0.6度、±0.4度、±0.2度或±0.1度2θ。

[0085] 在一些实施方案中,多晶形式I及III的混合物具有基本上如图3B中所示的DSC曲线图。

[0086] 在一些实施方案中,多晶形式I及III的混合物具有基本上如图3B中所示的TGA曲

线图。

[0087] 形式IV

[0088] 在一些实施方案中,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV。

[0089] 在一些实施方案中,形式IV具有基本上如图4A中所示的XRPD图谱。可使用XRPD观测到的形式IV的2θ角及相对峰强度显示于表4中。

[0090] 表4

[0091]

角度(°2θ)	d 值(Å)	强度(计数)
3.7	23.6	20546.07
7.7	11.5	316.33
11.1	7.9	50282.89
12.4	7.1	9463.20
12.8	6.9	128952.37
13.5	6.6	73004.53
14.3	6.2	1107.15
15.5	5.7	1601.21
16.6	5.3	4393.72
17.9	4.9	18738.68
18.5	4.8	10243.00
18.6	4.8	5141.69
19.1	4.6	807.92
19.9	4.4	1686.97
20.9	4.2	14781.60
21.5	4.1	11233.06
21.6	4.1	8729.09
21.9	4.1	29321.27
22.3	4.0	16474.92

[0092]

22.4	4.0	12987.42
22.8	3.9	35633.79
23.1	3.8	21970.49
23.5	3.8	24153.01
23.9	3.7	6592.59
24.4	3.6	42430.12
24.8	3.6	27600.62
25.0	3.6	18197.26
25.3	3.5	17487.34
25.8	3.4	20166.11
26.2	3.4	9283.12
27.1	3.3	1860.56
27.4	3.3	3534.99
28.0	3.2	2537.61
28.6	3.1	13746.55
29.0	3.1	1991.34
30.0	3.0	11236.64
30.5	2.9	5185.28
30.8	2.9	7657.41
31.0	2.9	2753.63
31.4	2.8	5359.89
33.8	2.6	1085.12
35.0	2.6	1833.47
35.7	2.5	1218.65
36.1	2.5	496.93
36.7	2.4	1373.07
37.9	2.4	2127.34
38.1	2.4	883.05
39.8	2.3	1200.46

[0093] 在一些实施方案中,多晶形式IV的XRPD图谱呈现在XRPD图谱中至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个峰的2θ角与

最大强度基本上如图4A中所示或如表4中提供。应理解,相对强度可视多种因素而变化,包括样品制备、安装以及用于获得谱图的仪器及分析程序及设置。相对峰强度及峰分配可在实验误差内改变。在一些实施方案中,本文中所列举的峰分配(包括多晶形式IV)可相差约±0.6度、±0.4度、±0.2度或±0.1度2θ。

[0094] 在一些实施方案中,多晶形式IV具有包含3.7±0.2、7.7±0.2、11.1±0.2、12.4±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、15.5±0.2、16.6±0.2、17.9±0.2、18.5±0.2、18.6±0.2、19.1±0.2、19.9±0.2、20.9±0.2、21.5±0.2、21.6±0.2、21.9±0.2、22.3±0.2、22.4±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.5±0.2、23.9±0.2、24.4±0.2、24.8±0.2、25.0±0.2、25.3±0.2、25.8±0.2、26.2±0.2、27.1±0.2、27.4±0.2、28.0±0.2、28.6±0.2、29.0±0.2、30.0±0.2、30.5±0.2、30.8±0.2、31.0±0.2、31.4±0.2、33.8±0.2、35.0±0.2、35.7±0.2、36.1±0.2、36.7±0.2、37.9±0.2、38.1±0.2、39.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式IV具有包含3.7±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、21.9±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.5±0.2、24.4±0.2及24.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式IV具有包含11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、22.8±0.2及24.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。应理解,可观测到除图4A中所示或如表4中所提供以外的XRPD图谱中的其他峰,举例而言,由于存在杂质、溶剂或测试样品中的其他多晶型物或非晶形式。

[0095] 在一些实施方案中,形式IV具有基本上如图4B中所示的DSC曲线图。在一些实施方案中,形式IV的特征在于具有在约200℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。在一些实施方案中,形式IV的特征在于具有在约200±2℃(例如200±1.9℃、200±1.8℃、200±1.7℃、200±1.6℃、200±1.5℃、200±1.4℃、200±1.3℃、200±1.2℃、200±1、200±0.9℃、200±0.8℃、200±0.7℃、200±0.6℃、200±0.5℃、200±0.4℃、200±0.3℃、200±0.2℃或200±0.1℃)下开始的熔融吸热作用,如通过DSC所测定。

[0096] 在一些实施方案中,形式IV具有基本上如图4B中所示的TGA曲线图。

[0097] 在形式IV的一些实施方案中,以下(a)-(e)中的至少一者、至少两者、至少三者、至少四者或全部适用:

[0098] (a)形式IV具有包含11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、22.8±0.2及24.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;包含3.7±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、21.9±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.5±0.2、24.4±0.2及24.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;或包含3.7±0.2、7.7±0.2、11.1±0.2、12.4±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、15.5±0.2、16.6±0.2、17.9±0.2、18.5±0.2、18.6±0.2、19.1±0.2、19.9±0.2、20.9±0.2、21.5±0.2、21.6±0.2、21.9±0.2、22.3±0.2、22.4±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.5±0.2、23.9±0.2、24.4±0.2、24.8±0.2、25.0±0.2、25.3±0.2、25.8±0.2、26.2±0.2、27.1±0.2、27.4±0.2、28.0±0.2、28.6±0.2、29.0±0.2、30.0±0.2、30.5±0.2、30.8±0.2、31.0±0.2、31.4±0.2、33.8±0.2、35.0±0.2、35.7±0.2、36.1±0.2、36.7±0.2、37.9±0.2、38.1±0.2、39.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;

[0099] (b)形式IV具有基本上如图4A中所示的XRPD图谱;

[0100] (c)形式IV具有基本上如图4B中所示的DSC曲线图;

[0101] (d)形式IV的特征在于具有在约200℃下开始的熔融吸热作用,如通过DSC所测定;

及

[0102] (e)形式IV具有基本上如图4B中所示的TGA曲线图。

[0103] 形式V

[0104] 在一些实施方案中,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式V。

[0105] 在一些实施方案中,形式V具有基本上如图5中所示的XRPD图谱。可使用XRPD观测到的形式V的2θ角及相对峰强度显示于表5中。

[0106] 表5

[0107]

角度(º2θ)	d 值(Å)	强度(计数)
5.7	15.4	920.22
8.3	10.7	902.83
11.5	7.7	9978.6
13.8	6.4	370.79
15.5	5.7	100.26
15.8	5.6	290.17
16.3	5.4	3772.89
16.6	5.4	397.64
17.2	5.1	500.92
17.8	5.0	473.82

[0108]

18.5	4.8	237.44
18.9	4.7	388.87
19.1	4.6	2061.82
19.8	4.5	391.52
20.0	4.4	2661.48
20.2	4.4	1338.2
20.7	4.3	650.6
21.2	4.2	3071.64
21.6	4.1	295.42
23.0	3.9	446.39
23.1	3.9	165.78
23.3	3.8	1093.75
24.0	3.7	1807.48
24.2	3.7	176.77
24.3	3.7	472.09
24.6	3.6	216.92
24.7	3.6	3905.17
25.2	3.5	138.38
25.6	3.5	2004.45
26.7	3.3	1751.94
27.1	3.3	53.39
27.3	3.3	55.93
27.5	3.2	25.62
27.9	3.2	217.7
28.1	3.2	1093.17
28.4	3.1	215.32
28.9	3.1	222.86
29.2	3.1	615.11
29.7	3.0	856.96
29.8	3.0	361.62

[0109]

29.9	3.0	544.6
30.4	2.9	248.45
30.6	2.9	181.85
31.1	2.9	481.57
31.3	2.9	57.68
31.5	2.8	312.95
32.0	2.8	174.91
32.9	2.7	101.41
33.0	2.7	61.9
33.2	2.7	71.42
33.5	2.7	99.57
34.4	2.6	162.66
34.6	2.6	42.98
34.9	2.6	15.79
35.3	2.5	33.86
35.7	2.5	241.09
36.0	2.5	67.72
36.2	2.5	17.68
36.5	2.5	12.09
36.6	2.5	100.18
37.0	2.4	39.38
37.1	2.4	63.03
37.5	2.4	49.61
37.8	2.4	59.59
37.9	2.4	68.66
38.3	2.4	18.63
38.4	2.3	28.07
38.7	2.3	21.55
38.8	2.3	52.54
39.3	2.3	31.1

[0110]

39.4	2.3	123.61
39.6	2.3	51.44
39.9	2.3	74.51

[0111] 在一些实施方案中,多晶形式V的XRPD图谱呈现在XRPD图谱中至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个峰的2θ角与最大强度基本上如图5中所示或如表5中提供。应理解,相对强度可视多种因素而变化,包括样品制备、安装以及用于获得谱图的仪器及分析程序及设置。相对峰强度及峰分配可在实验误差内改变。在一些实施方案中,本文中所列举的峰分配(包括多晶形式V)可相差约±0.6度、±0.4度、±0.2度或±0.1度2θ。

[0112] 在一些实施方案中,多晶形式V具有包含5.7±0.2、8.3±0.2、11.5±0.2、13.8±0.2、15.5±0.2、15.8±0.2、16.3±0.2、16.6±0.2、17.2±0.2、17.8±0.2、18.5±0.2、18.9±0.2、19.1±0.2、19.8±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、20.7±0.2、21.2±0.2、21.6±0.2、23.0±0.2、23.1±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.2±0.2、24.3±0.2、24.6±0.2、24.7±0.2、25.2±0.2、25.6±0.2、26.7±0.2、27.1±0.2、27.3±0.2、27.5±0.2、27.9±0.2、28.1±0.2、28.4±0.2、28.9±0.2、29.2±0.2、29.7±0.2、29.8±0.2、29.9±0.2、30.4±0.2、30.6±0.2、31.1±0.2、31.3±0.2、31.5±0.2、32.0±0.2、32.9±0.2、33.0±0.2、33.2±0.2、33.5±0.2、34.4±0.2、34.6±0.2、34.9±0.2、35.3±0.2、35.7±0.2、36.0±0.2、36.2±0.2、36.5±0.2、36.6±0.2、37.0±0.2、37.1±0.2、37.5±0.2、37.8±0.2、37.9±0.2、38.3±0.2、38.4±0.2、38.7±0.2、38.8±0.2、39.3±0.2、39.4±0.2、39.6±0.2及39.9±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式V具有包含5.7±0.2、8.3±0.2、11.5±0.2、16.3±0.2、17.2±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、20.7±0.2、21.2±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2、26.7±0.2、28.1±0.2、29.2±0.2、29.7±0.2、29.9±0.2及31.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式V具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、21.2±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2及26.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式V具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、20.0±0.2、21.2±0.2及24.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。应理解,可观测到除图5中所示或如表5中所提供以外的XRPD图谱中的其他峰,举例而言,由于存在杂质、溶剂或测试样品中的其他多晶型物或非晶形式。

[0113] 在形式V的一些实施方案中,以下(a)-(b)中的至少一个或两者适用:

[0114] (a)形式V具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、20.0±0.2、21.2±0.2及24.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;包含11.5±0.2、16.3±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、21.2±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2及26.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;或包含5.7±0.2、8.3±0.2、11.5±0.2、16.3±0.2、17.2±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、20.7±0.2、21.2±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2、26.7±0.2、28.1±0.2、29.2±0.2、29.7±0.2、29.9±0.2及31.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;及

[0115] (b)形式V具有基本上如图5中所示的XRPD图谱。

[0116] 形式VI

[0117] 在一些实施方案中,本文中提供(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI。

[0118] 在一些实施方案中,形式VI具有基本上如图6A中所示的XRPD图谱。可使用XRPD观测到的形式VI的2θ角及相对峰强度显示于表6中。

[0119] 表6

[0120]

角度(°2θ)	d 值(Å)	强度(计数)
3.0	29.4	54.91
5.0	17.7	127.50
5.4	16.3	453.97
5.9	14.9	587.10
7.2	12.3	125.69
8.1	10.9	567.03
8.9	10.0	345.88
9.6	9.2	432.70
9.9	8.9	79.69
10.6	8.3	788.69
12.1	7.3	797.99
13.3	6.6	159.40
14.0	6.3	476.49
14.4	6.1	77.78

[0121]

14.7	6.0	220.91
15.0	5.9	593.87
15.4	5.8	46.97
16.1	5.5	1350.47
16.5	5.4	388.67
17.8	5.0	805.27
18.9	4.7	55.59
19.0	4.7	100.12
19.2	4.6	53.05
19.6	4.5	24.26
20.0	4.4	98.96
20.3	4.4	55.64
20.7	4.3	145.05
21.1	4.2	226.01
21.9	4.1	246.53
22.6	3.9	115.35
22.9	3.9	78.78
23.6	3.8	399.26
23.6	3.8	373.80
23.8	3.7	58.05
24.4	3.6	146.88
24.8	3.6	348.39
25.5	3.5	226.63
26.4	3.4	42.15
26.7	3.3	137.53
27.3	3.3	112.85
27.6	3.2	120.57
28.2	3.2	55.34
28.5	3.1	60.37
29.0	3.1	26.44

[0122]

29.6	3.0	70.01
29.9	3.0	60.95
30.4	2.9	49.00
30.9	2.9	14.91
31.6	2.8	12.97
32.2	2.8	38.90
32.6	2.7	40.95
33.1	2.7	16.26
33.3	2.7	16.56
34.5	2.6	10.35
35.0	2.6	16.35
35.5	2.5	36.10
38.5	2.3	20.00

[0123] 在一些实施方案中,多晶形式VI的XRPD图谱呈现在XRPD图谱中至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个峰的2θ角与最大强度基本上如图6A中所示或如表6中提供。应理解,相对强度可视多种因素而变化,包括样品制备、安装以及用于获得谱图的仪器及分析程序及设置。相对峰强度及峰分配可在实验误差内改变。在一些实施方案中,本文中所列举的峰分配(包括多晶形式VI)可相差约±0.6度、±0.4度、±0.2度或±0.1度2θ。

[0124] 在一些实施方案中,多晶形式VI具有包含3.0±0.2、5.0±0.2、5.4±0.2、5.9±0.2、7.2±0.2、8.1±0.2、8.9±0.2、9.6±0.2、9.9±0.2、10.6±0.2、12.1±0.2、13.3±0.2、14.0±0.2、14.4±0.2、14.7±0.2、15.0±0.2,15.4±0.2、16.1±0.2、16.5±0.2、17.8±0.2、18.9±0.2、19.0±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、20.0±0.2、20.3±0.2、20.7±0.2、21.1±0.2、21.9±0.2、22.6±0.2、22.9±0.2、23.6±0.2、23.8±0.2、24.4±0.2、24.8±0.2、25.5±0.2、26.4±0.2、26.7±0.2、27.3±0.2、27.6±0.2、28.2±0.2、28.5±0.2、29.0±0.2、29.6±0.2、29.9±0.2、30.4±0.2、30.9±0.2、31.6±0.2、32.2±0.2、32.6±0.2、33.1±0.2、33.3±0.2、34.5±0.2、35.0±0.2、35.5±0.2及38.5±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式VI具有包含5.4±0.2、5.9±0.2、8.1±0.2、9.6±0.2、10.6±0.2、12.1±0.2、14.0±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,多晶形式VI具有包含10.6±0.2、12.1±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。应理解,可观测到除图6A中所示或如表6中所提供以外的XRPD图谱中的其他峰,举例而言,由于存在杂质、溶剂或测试样品中的其他多晶型物或非晶形式。

[0125] 在一些实施方案中,形式VI具有基本上如图6B中所示的TGA曲线图或基本上如图

6C中所示的TGA曲线图。在一些实施方案中,形式VI在25℃与200℃之间呈现约2%±0.5%的重量损失,如通过TGA所测定。

[0126] 在一些实施方案中,形式VI具有基本上如图6D中所示的DSC曲线图或基本上如图6E中所示的DSC曲线图。在一些实施方案中,形式VI的特征在于具有在约200±2℃(例如200±1.9℃、200±1.8℃、200±1.7℃、200±1.6℃、200±1.5℃、200±1.4℃、200±1.3℃、200±1.2℃、200±1、200±0.9℃、200±0.8℃、200±0.7℃、200±0.6℃、200±0.5℃、200±0.4℃、200±0.3℃、200±0.2℃或200±0.1℃)下开始的熔融吸热作用,如通过DSC所测定。在一些实施方案中,形式VI的特征在于具有在约200±2℃(例如200±1.9℃、200±1.8℃、200±1.7℃、200±1.6℃、200±1.5℃、200±1.4℃、200±1.3℃、200±1.2℃、200±1、200±0.9℃、200±0.8℃、200±0.7℃、200±0.6℃、200±0.5℃、200±0.4℃、200±0.3℃、200±0.2℃或200±0.1℃)下开始的吸热作用、在约115±2℃(例如115±1.9℃、115±1.8℃、115±1.7℃、115±1.6℃、115±1.5℃、115±1.4℃、115±1.3℃、115±1.2℃、115±1、115±0.9℃、115±0.8℃、115±0.7℃、115±0.6℃、115±0.5℃、115±0.4℃、115±0.3℃、115±0.2℃或115±0.1℃)下开始的放热作用或在约41±2℃(例如41±1.9℃、41±1.8℃、41±1.7℃、41±1.6℃、41±1.5℃、41±1.4℃、41±1.3℃、41±1.2℃、41±1、41±0.9℃、41±0.8℃、41±0.7℃、41±0.6℃、41±0.5℃、41±0.4℃、41±0.3℃、41±0.2℃或41±0.1℃)下开始的吸热作用,或其任何组合。

[0127] 在形式I的一些实施方案中,以下(a)-(g)中的至少一者、至少两者、至少三者、至少四者、至少五者、至少六者或全部适用:

[0128] (a)形式VI具有包含10.6±0.2、12.1±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;包含5.4±0.2、5.9±0.2、8.1±0.2、9.6±0.2、10.6±0.2、12.1±0.2、14.0±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;或包含3.0±0.2、5.0±0.2、5.4±0.2、5.9±0.2、7.2±0.2、8.1±0.2、8.9±0.2、9.6±0.2、9.9±0.2、10.6±0.2、12.1±0.2、13.3±0.2、14.0±0.2、14.4±0.2、14.7±0.2、15.0±0.2,15.4±0.2、16.1±0.2、16.5±0.2、17.8±0.2、18.9±0.2、19.0±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、20.0±0.2、20.3±0.2、20.7±0.2、21.1±0.2、21.9±0.2、22.6±0.2、22.9±0.2、23.6±0.2、23.8±0.2、24.4±0.2、24.8±0.2、25.5±0.2、26.4±0.2、26.7±0.2、27.3±0.2、27.6±0.2、28.2±0.2、28.5±0.2、29.0±0.2、29.6±0.2、29.9±0.2、30.4±0.2、30.9±0.2、31.6±0.2、32.2±0.2、32.6±0.2、33.1±0.2、33.3±0.2、34.5±0.2、35.0±0.2、35.5±0.2及38.5±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱;

[0129] (b)形式VI具有基本上如图6A中所示的XRPD图谱;

[0130] (c)形式VI具有基本上如图6B或图6C中所示的TGA曲线图;

[0131] (d)形式VI在25℃与200℃之间具有约2%±0.5%的重量损失,如通过TGA所测定;

[0132] (e)形式VI具有基本上如图6D或图6E中所示的DSC曲线图;及

[0133] (f)形式IV的特征在于具有在约200℃下开始的熔融吸热作用,如通过DSC所测定;及

[0134] (g)形式VI的特征在于具有在约200℃下开始的吸热作用、在约115℃下开始的放热作用或在约41℃下开始的吸热作用,或其任何组合,如通过DSC所测定。

[0135] 组合物

[0136] 本文中还提供含有本文中所描述的多晶型物(诸如形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI或其混合物)的组合物。在一些实施方案中,组合物含有形式I。在一些实施方案中,组合物含有形式II。在一些实施方案中,组合物含有形式III。在一些实施方案中,组合物含有形式I及III的混合物。在一些实施方案中,组合物含有形式IV。在一些实施方案中,组合物含有形式V。在一些实施方案中,组合物含有形式VI。在一些实施方案中,组合物进一步包含药学上可接受的载体。

[0137] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式I。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II-VI中的至少一者、至少两者、至少三者或全部。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的无定形或非结晶形式。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的盐。

[0138] 在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式I的组合物的一些实施方案中,形式I占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式I的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式I存在。

[0139] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式II。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I、III、IV、V及VI中的至少一者、至少两者、至少三者或全部。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的无定形或非结晶形式。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的盐。

[0140] 在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式II的组合物的一些实施方案中,形式II占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、

至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式II的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式II存在。

[0141] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式III。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I、II、IV、V及VI中的至少一者、至少两者、至少三者或全部。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的无定形或非结晶形式。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的盐。

[0142] 在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式III的组合物的一些实施方案中,形式III占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式III的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式III存在。

[0143] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式IV。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I-III、V及VI中的至少一者、至少两者、至少三者或全部。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的无定形或非结晶形式。在一些实施方案中,

组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的盐。

[0144] 在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式IV的组合物的一些实施方案中,形式IV占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式IV的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式IV存在。

[0145] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式I及形式IV。在一些实施方案中,形式I及形式IV以99:1、90:10、80:20、70:30、60:40、50:50、40:60、30:70、20:80、10:90或1:99的重量比存在。在一些实施方案中,形式I与形式IV的重量比在90:10与99:1之间。在含有形式I及形式IV的组合物的一些实施方案中,形式I占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有形式I及形式IV的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式I存在。在含有形式I及形式IV的组合物的一些实施方案中,形式IV占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有形式I及形式IV的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至

少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式IV存在。

[0146] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式V。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I-IV及VI中的至少一者、至少两者、至少三者或全部。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的无定形或非结晶形式。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的盐。

[0147] 在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式V的组合物的一些实施方案中,形式V占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式V的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式V存在。

[0148] 在一些实施方案中,提供一种组合物,其含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式VI。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I-V中的至少一者、至少两者、至少三者或全部。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的无定形或非结晶形式。在一些实施方案中,组合物基本上不含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的盐。

[0149] 在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式VI的组合物的一些实施方案中,形式VI占全部组合物的至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至

少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%。在含有(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式VI的组合物的一些实施方案中,至少约0.1重量%、至少约0.3重量%、至少约0.5重量%、至少约0.8重量%、至少约1.0重量%、至少约5.0重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少99.9重量%的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺以形式VI存在。

[0150] 在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有本文中所描述的多晶形式(例如形式I、II、III、IV、V、VI或其混合物)中的一或多者及一或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有基本上纯的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I及一或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有基本上纯的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II及一或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有基本上纯的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式III及一或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有基本上纯的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV及一或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有基本上纯的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式V及一或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供一种片剂或胶囊,其含有基本上纯的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI及一或多种药学上可接受的载体。

[0151] 制备方法

[0152] 形式I

[0153] 在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I的方法,其包含:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺及溶剂的混合物;及(2)使步骤(1)的混合物冷却或自步骤(1)的混合物移除溶剂。在一些实施方案中,溶剂包括醇(例如甲醇、乙醇或丙醇)、乙酸酯(例如乙酸异丙酯或乙酸乙酯)、醚(例如甲基叔丁基醚、乙醚或2-甲基四氢呋喃)、酮(例如甲基乙基酮或甲基异丁基酮)、腈(例如乙腈)、酰胺(例如N,N-二甲基甲酰胺)、非芳族烃(例如己烷)、芳族烃(例如甲苯)或水,或其混合物。在一些实施方案中,溶剂包括丙酮、乙腈(ACN)、二氯甲烷(DCM)、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙醇(EtOH)、甲醇(MeOH)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、2-丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、水、乙醚(Et_2O)、甲基乙基酮(MEK)、甲苯、水、乙酸乙酯或己烷,或其混合物。在一些实施方案中,溶剂包括DCM。在一些实施方案中,步骤(1)包括将混合物加热至高于诸如约80℃、约75℃、约70℃、约65℃、约60℃、约55℃、约50℃、约45℃、约40℃

或约35℃的高温(例如高于室温的温度)。在一些实施方案中,在室温下进行步骤(1)。在一些实施方案中,步骤(2)包括自步骤(1)的混合物移除溶剂。应理解,亦可使用如以下实施例6中所描述的适合的方法制备形式I。

[0154] 在一些实施方案中,制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I的方法进一步包括制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的方法,其包括:(1)使N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯与丙酸丙酰酯反应,由此形成N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯;(2)使N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯与三氟乙酸(TFA)反应,由此形成(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺;及(3)使(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺与1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸反应,由此形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0155] 形式II

[0156] 在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II的方法,其包含在水中研磨(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I。在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II的方法,其包含(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I与溶剂的混合物,其中溶剂包括醇(例如甲醇、乙醇或丙醇);及(2)使步骤(1)的混合物冷却。在一些实施方案中,溶剂包括乙醇。在一些实施方案中,步骤(1)包括将混合物加热至高温,诸如约80℃、约75℃、约70℃、约65℃、约60℃、约55℃、约50℃、约45℃、约40℃或约35℃。在一些实施方案中,步骤(1)包括将混合物加热至约60℃。在一些实施方案中,在进行(2)之前添加反溶剂。在一些实施方案中,反溶剂为水。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至低于用于进行步骤(1)的温度的温度,诸如使步骤(1)的混合物冷却至约20℃、约15℃、约10℃、约5℃、约0℃、约-5℃、约-10℃、约-15℃或约-20℃。应理解,亦可使用如以下实施例6中所描述的适合的方法制备形式II。

[0157] 形式I及III的混合物

[0158] 在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I及III的混合物的方法,其包括(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I与溶剂的混合物,其中溶剂包括醚(例如甲基叔丁基醚、乙醚、2-甲基四氢呋喃或二噁烷)或非芳族烃(例如己烷),或其混合物;(2)使步骤(1)的混合物冷却。在一些实施方案中,溶剂包括己烷或二噁烷或其混合物。在一些实施方案中,步骤(1)包括将混合物加热至高温,诸如约80℃、约75℃、约70℃、约65℃、约60℃、约55℃、约50℃、约45℃、约40℃或约35℃。在一些实施方案中,在约60℃下进行步骤(1)。在一些实施方案中,在进行步骤(2)之前添加反溶剂。在一些实施方案中,反溶剂为水。在一些实施方案

中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至低于用于进行步骤(1)的温度的温度,诸如使步骤(1)的混合物冷却至约20℃、约15℃、约10℃、约5℃、约0℃、约-5℃、约-10℃、约-15℃或约-20℃。应理解,亦可使用如以下实施例6中所描述的适合的方法制备形式I及III的混合物。

[0159] 形式IV

[0160] 在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV的方法,其包含:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中溶剂包括腈(例如乙腈(ACN))或水或其混合物;及(2)使步骤(1)的混合物冷却。在一些实施方案中,溶剂包括ACN或水或其混合物。在一些实施方案中,溶剂包括ACN或ACN与水的混合物。在一些实施方案中,步骤(1)包括将混合物或溶剂加热至高温,诸如约80℃、约75℃、约70℃、约65℃、约60℃、约55℃、约50℃、约45℃、约40℃或约35℃。在一些实施方案中,步骤(1)包括将混合物或溶剂加热至约80℃。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至低于用于进行步骤(1)的温度的温度,诸如使步骤(1)的混合物冷却至约20℃、约15℃、约10℃、约5℃、约0℃、约-5℃、约-10℃、约-15℃或约-20℃。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至约20℃。

[0161] 在一些实施方案中,制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV的方法包括进一步制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺,其包含:(1)使1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸与(R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈盐酸盐反应,由此形成(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺;(2)使(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与羟胺反应,由此形成(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺;及(3)使(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与丙酸反应。

[0162] 形式V

[0163] 在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式V的方法,其包含:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中溶剂包括乙酸酯(例如乙酸异丙酯或乙酸乙酯);及(2)使步骤(1)的混合物冷却。在一些实施方案中,溶剂包括乙酸乙酯。在一些实施方案中,步骤(1)包括在室温下混合(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至低于用于进行步骤(1)的温度的温度,诸如使步骤(1)的混合物冷却至约15℃、约10℃、约5℃、约0℃、约-5℃、约-10℃、约-15℃或约-20℃。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至约5℃。在一些实施方案中,该方法进一步包括分离呈长针形式存在的多晶型物。在一些实施方案中,该方法包括:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中溶剂包括乙酸乙酯;(2)使步骤(1)的混合物冷却至约5℃;及(3)分离呈长针形式存在的多晶型物。

[0164] 形式VI

[0165] 在一些实施方案中,提供一种用于制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI的方法,其包括:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中溶剂包括腈(例如乙腈(ACN))及水;及(2)搅拌步骤(1)的混合物。在一些实施方案中,溶剂包括ACN及水。在一些实施方案中,步骤1中制备的混合物为几乎饱和的溶液、饱和溶液或浆料。在一些实施方案中,步骤1中制备的混合物包含(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的固体形式与溶剂的组合,其中(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的固体形式含有形式I、形式IV、形式V或其任何组合。在一些实施方案中,固体形式含有形式VI与(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的另一种固体形式(例如形式I、IV或V)的组合。在一些实施方案中,(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的固体形式含有形式IV与形式VI的组合。在一些实施方案中,步骤(2)包括在约0℃与约30℃之间、约0℃与约25℃之间、约0℃与约20℃之间、约0℃与约15℃之间或约0℃与约10℃之间的温度下搅拌混合物。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至低于用于进行步骤(1)的温度的温度,诸如使步骤(1)的混合物冷却至约0℃至约20℃、约0℃至约15℃或约0℃至约10℃。在一些实施方案中,步骤(2)包括使步骤(1)的混合物冷却至约20℃、约15℃、约12℃、约10℃、约8℃、约5℃、约2℃或约0℃的温度。

[0166] 使用方法

[0167] 本文中所提供的多晶形式及组合物可用于治疗或预防个体或受试者中的疾病或病状。

[0168] 不受理论束缚,认为所提供的多晶形式及组合物通过抑制肌球蛋白来起作用。此抑制作用潜在地降低与肌动蛋白丝相互作用的独立的肌球蛋白头的数目,从而减少收缩量。减少心肌的收缩对于治疗其中收缩过度为一种问题的心脏病而言可为重要的。在一些实施方案中,提供用于治疗或预防个体或受试者中的心脏病的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。在一些实施方案中,提供用于治疗或预防有需要的受试者中的心脏病的方法,其包含向受试者施用治疗有效量的本文中所提供的多晶形式或组合物。在一些实施方案中,提供用于治疗有需要的受试者中的心脏病的方法,其包含向受试者施用治疗有效量的本文中所提供的多晶形式或组合物。在一些实施方案中,提供用于治疗有需要的受试者中的已确定或已诊断的心脏病的方法,其包含向受试者施用治疗有效量的本文中所提供的多晶形式或组合物。在一些实施方案中,提供用于预防有需要的受试者中的心脏病的方法,其包含向受试者施用治疗有效量的本文中所提供的多晶形式或组合物。

[0169] 本文中亦提供本文中所提供的多晶形式或组合物的用途,其用于制造用以治疗受试者中的心脏病的药物。在一些方面,提供如本文中所描述的多晶形式,其用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗或预防心脏病。

在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗心脏病。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗已确定或已诊断的心脏病。在其它实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于预防心脏病。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗与HCM相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于改善与心脏病相关的症状。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于降低与心脏病相关的症状的风险。在其它实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗与左心室腔过小、腔闭塞、高动力性左心室收缩、左心室的血液流出受阻、心脏肥大、心搏出量过小、左心室松弛减弱、左心室填充压力过高、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗与左心室腔过小及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗肌肉萎缩症。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于治疗糖原贮积病。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于调节心脏肌节,诸如抑制心脏肌节。在一些实施方案中,本文中提供多晶形式,诸如形式I、II、III、IV、V或VI或其组合物,其用于增强心脏肌球蛋白。

[0170] 在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为小鼠、大鼠、犬、猫、猪、羊、马、牛或人类。在一些实施方案中,受试者为人类。在一些实施方案中,受试者患有已确定或已诊断的心脏病。在一些实施方案中,受试者患有已确定或已诊断的肥厚性心肌症(HCM)。在一些实施方案中,受试者具有产生心脏病的风险。在一些实施方案中,受试者具有可增加心脏病风险的突变。在一些实施方案中,受试者具有可增加肥厚性心肌症(HCM)风险的突变。在一些实施方案中,突变为肌节突变。在一些实施方案中,突变为肌球蛋白重链β(MHC-β)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、原肌球蛋白α-1链(TPM1)、心脏型肌球蛋白结合蛋白质C(MYBPC3)、心脏肌钙蛋白I(cTnI)、肌球蛋白必需轻链(ELC)、肌联蛋白(TTN)、肌球蛋白调节性轻链2心室/心肌同功异型物(MLC-2)、心肌α肌动蛋白、肌肉LIM蛋白质(MLP)或蛋白激酶AMP活化的非催化性亚单元γ2(PRKAG2)中的突变。在一些实施方案中,突变为MHC-β中的突变。在一些实施方案中,受试者患有不具有经证实的遗传病因的已确定或已诊断的肥厚性心肌症。

[0171] 在一些实施方案中,受试者具有高进行性症状的风险。在一些实施方案中,受试者具有高心房微颤、室性心动过速、中风及/或猝死的风险。在一些实施方案中,受试者具有降低的运动能力。在一些实施方案中,降低的运动能力与年龄匹配的对照群体相比。在一些实施方案中,受试者符合用于治疗心脏病的手术介入或经皮消融术的条件。

[0172] 在一些实施方案中,心脏病为肥厚性心肌症(HCM)。在一些实施方案中,心脏病为阻塞性HCM。在一些实施方案中,心脏病为非阻塞性HCM。在一些实施方案中,HCM与肌节突变相关。在一些实施方案中,HCM与非肌节突变相关。在一些实施方案中,心脏病为由肌节及/

或非肌节突变引起的阻塞性或非阻塞性HCM。在一些实施方案中,肌节突变为肌球蛋白重链β(MHC-β)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、原肌球蛋白α-1链(TPM1)、心脏型肌球蛋白结合蛋白质C(MYBPC3)、心脏肌钙蛋白I(cTnI)、肌球蛋白必需轻链(ELC)、肌联蛋白(TTN)、肌球蛋白调节性轻链2心室/心肌同功异型物(MLC-2)、心肌α肌动蛋白或肌肉LIM蛋白质(MLP)中的突变。在一些实施方案中,肌节突变为MHC-β中的突变。在一些实施方案中,非肌节突变为蛋白激酶AMP活化的非催化性亚单元γ2(PRKAG2)中的突变。

[0173] 在一些实施方案中,本文中提供用于治疗与HCM相关的疾病或病状的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。在一些实施方案中,疾病或病状为法布里氏病(Fabry's)、达农病(Danon Disease)、粒线体心肌病或努南综合征(Noonan Syndrome)。

[0174] 本文中亦提供本文中所提供的多晶形式或组合物的用途,其用于制造用以治疗与HCM相关的疾病或病状的药物。

[0175] 在一些实施方案中,心脏病为射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。在一些实施方案中,心脏病为舒张功能障碍。在一些实施方案中,心脏病为心肌病。在一些实施方案中,心脏病为原发性或继发性限制型心肌病。在一些实施方案中,心脏病为由冠状动脉疾病引起的病状或症状。在一些实施方案中,心脏病为心肌梗塞或心绞痛。在一些实施方案中,心脏病为左心室流出道阻塞。在一些实施方案中,心脏病为高血压性心脏病。在一些实施方案中,心脏病为先天性心脏病。在一些实施方案中,心脏病为心脏缺血及/或冠心病。在一些实施方案中,心脏病为糖尿病性心脏病。在其他实施方案中,心脏病为充血性心脏衰竭。在一些实施方案中,心脏病为右心脏衰竭。在其他实施方案中,心脏病为心肾综合征。在一些实施方案中,心脏病为浸润性心肌病。在一些实施方案中,心脏病为心脏衰老或由衰老引起的舒张功能障碍病状或与心脏衰老或由衰老引起的舒张功能障碍相关的病状。在一些实施方案中,心脏病为左心室肥大及/或同心性左心室重构病状或与左心室肥大及/或同心性左心室重构相关的病状。

[0176] 在一些实施方案中,提供用于治疗个体或受试者中的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。在一些实施方案中,疾病为高血压、瓣膜性心脏病(主动脉瓣狭窄、二尖瓣反流)、代谢综合征(糖尿病、肥胖症)、末期肾病、硬皮病、睡眠呼吸暂停、淀粉样变性、法布里氏病、弗里德赖希氏共济失调(Friedreich Ataxia)、达农病、努南综合征及庞培氏病(Pompe disease)。

[0177] 本文中亦提供本文中所提供的多晶形式或组合物的用途,其用于制造用以治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的药物。

[0178] 在一些实施方案中,提供用于改善受试者中的与心脏病相关的症状的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物,其中该症状为一或多种选自以下的症状:心脏弹性不良或降低、舒张性左心室松弛不良或降低、左心房压力异常(例如左心房压力异常高)、突发性或永久性心房微颤、左心房及肺毛细血管楔压增加、左心室舒张压力增加、晕厥、在舒张期间的心室松弛、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度增加、左心室中腔阻塞、二尖瓣的收缩期前向运动增加、左心室流出道阻塞、胸部疼痛、劳力性呼吸困难、晕厥前、运动能力异常及疲劳。

[0179] 在一些实施方案中,提供用于治疗个体或受试者中的与左心室腔过小、腔闭塞、高动力性左心室收缩、左心室的血液流出受阻、心脏肥大、心搏出量过小、左心室松弛减弱、左心室填充压力过高、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。

[0180] 在一些实施方案中,提供用于治疗个体或受试者中的与左心室腔过小及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。

[0181] 本文中亦提供本文中所提供的多晶形式或组合物的用途,其用于制造用以治疗与左心室腔过小及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的药物。

[0182] 在一些实施方案中,提供用于治疗个体或受试者中的肌肉萎缩症(例如杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy))的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。本文中亦提供本文中所提供的多晶形式或组合物的用途,其用于制造用以治疗肌肉萎缩症(例如杜氏肌营养不良)的药物。

[0183] 在一些实施方案中,提供用于治疗个体或受试者中的糖原贮积病的方法,其包含向有需要的个体或受试者施用本文中所提供的多晶形式或组合物。本文中亦提供本文中所提供的多晶形式或组合物的用途,其用于制造用以治疗糖原贮积病的药物。

[0184] 亦提供用于调节个体或受试者的心脏肌节的方法,该方法包含向有需要的个体或受试者施用治疗有效量的至少一种如本文中所描述的化学实体。在一些实施方案中,提供用于抑制心脏肌节的方法,其包含使心脏肌节与至少一种如本文中所描述的化学实体(诸如本文中所提供的多晶形式或组合物)接触。本文中亦提供至少一种如本文中所描述的化学实体(诸如本文中所提供的多晶形式或组合物)的用途,其用于制造用以抑制个体或受试者的心脏肌节的药物。

[0185] 亦提供用于增强个体或受试者的心脏肌球蛋白的方法,该方法包含向有需要的个体或受试者施用治疗有效量的至少一种如本文中所描述的化学实体,诸如本文中所提供的多晶形式或组合物。本文中亦提供至少一种如本文中所描述的化学实体(诸如本文中所提供的多晶形式或组合物)的用途,其用于制造用以增强个体或受试者的心脏肌球蛋白的药物。

[0186] 在一些实施方案中,本文中提供的方法进一步包含监测治疗的有效性。指标的实例包括(但不限于)以下中的一或多者的改良:纽约心脏协会(New York Heart Association;NYHA)功能分类、运动能力、心脏弹性、舒张性左心室松弛、左心房压力、突发性或永久性心房微颤、左心房及肺毛细血管楔压、左心室舒张压力、晕厥、在舒张期间的心室松弛、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度、左心室中腔阻塞、二尖瓣的收缩期前向运动增加、左心室流出道阻塞、胸部疼痛、劳力性呼吸困难、晕厥前、运动能力异常及疲劳。这些指标可通过此项技术中已知的技术监测,包括自我报导;ECG,包括动态ECG;超声波心动描记术;心脏MRI;CT;活检;心肺运动测试(CPET);及体动记录仪。

[0187] 在一些实施方案中,本文中所描述的多晶形式或组合物降低心肌细胞的收缩性。在一些实施方案中,多晶形式或组合物使心肌细胞的收缩性降低超过40%,诸如超过45%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,多晶形式或组合物使心肌细胞的收缩性

降低40％-90％,诸如40％-80％、40-70％、50％-90％、50％-80％或50％-70％。在一些实施方案中,多晶形式或组合物不显著改变心肌细胞中的钙瞬变。在一些实施方案中,多晶形式或组合物降低心肌细胞中的ATP酶活性。用于测量收缩性、ATP酶活性及钙瞬变的方法为此项技术中已知的,例如通过钙标记、电生理学记录及微观成像。在一些实施方案中,多晶形式或组合物不显著抑制或诱导细胞色素P450(CYP)蛋白质。

[0188] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的左心室壁厚度高于正常值。在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的左心室壁厚度大于15mm,诸如大于18mm、20mm、22mm、25mm或30mm。在一些实施方案中,在治疗后,左心室壁厚度降低超过5％,诸如超过8％、10％、12％、15％、20％或30％。可通过此项技术中已知的方法测量左心室壁厚度,诸如通过超声波心动描记术、CT扫描或心脏MRI。

[0189] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者患有异常心脏纤维化。在一些实施方案中,在治疗后,异常心脏纤维化降低超过5％,诸如超过8％、10％、12％、15％、20％或30％。可通过此项技术中已知的方法测量心脏纤维化,诸如通过活检或心脏MRI。

[0190] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者患有运动能力降低。在一些实施方案中,在治疗后,受试者的运动能力增加超过5％,诸如超过8％、10％、12％、15％、20％或30％。在一些实施方案中,通过心肺运动测试(CPET)测量运动能力。CPET测量耗氧量(最大VO_2)的变化。测量CPET及最大VO_2的方法为本领域熟知的(Malhotra等人,JACC:Heart Failure,2016,4(8):607-616;Guazzi等人,J Amer College Cardiol,2017,70(13):1618-1636;Rowin等人,JACC:Cariovasc Imaging,2017,10(11):1374-1386)。在一些实施方案中,在治疗后,最大VO_2改良超过1mL/kg/m^2,诸如超过1.2mL/kg/m^2、1.4mL/kg/m^2、1.5mL/kg/m^2、1.7mL/kg/m^2、2mL/kg/m^2、2.2mL/kg/m^2、2.5mL/kg/m^2、3mL/kg/m^2、3.2mL/kg/m^2或3.5mL/kg/m^2。

[0191] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的纽约心脏协会(NYHA)功能分类为II、III或IV。在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的纽约心脏协会(NYHA)功能分类为III或IV。在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的纽约心脏协会(NYHA)功能分类为IV。在一些实施方案中,在治疗后,受试者保持相同的NYHA功能类别或具有降低的NYHA功能类别。

[0192] 在一些实施方案中,在治疗后,最大VO_2改良超过1mL/kg/m^2,诸如超过1.2mL/kg/m^2、1.4mL/kg/m^2、1.5mL/kg/m^2、1.7mL/kg/m^2或2mL/kg/m^2,且受试者具有降低的NYHA功能类别。在一些实施方案中,在治疗后,最大VO_2改良超过2.5mL/kg/m^2、3mL/kg/m^2、3.2mL/kg/m^2或3.5mL/kg/m^2且受试者保持相同的NYHA功能类别或具有降低的NYHA功能类别。

[0193] 在一些实施方案中,在治疗后,受试者的每天功能及/或活性水平得到改良。经改良的每天功能及/或活动水平可例如通过日志或体动记录仪(诸如FITBIT®或FITBIT®类监测器)测量。

[0194] 在一些实施方案中,在治疗后,受试者具有以下中的一或多者:呼吸短促降低、胸部疼痛降低、心律失常负荷(诸如心房微颤及心室性心律不齐)降低、心脏衰竭的发病率降低及心室流出阻塞降低。

[0195] 剂量

[0196] 本文中所揭示及/或描述的多晶形式及组合物以治疗有效剂量(例如,足以提供疾病病况的治疗的剂量)施用。尽管本文中所描述的化学受试者的人类剂量水平尚待最佳化,

但通常,日剂量在每公斤体重约0.01至100mg范围内;在一些实施方案中,在每公斤体重约0.05至10.0mg范围内且在一些实施方案中,在每公斤体重约0.10至1.4mg范围内。因此,对于向70kg受试者给药,在一些实施方案中,剂量范围将为约0.7至7000毫克/天;在一些实施方案中,约3.5至700.0毫克/天且在一些实施方案中,约7至100.0毫克/天。所施用的化学实体的量将例如视所治疗的受试者及疾病病况、病痛的严重程度、给药方式及时程以及处方医师的判断而定。举例而言,口服给药的例示性剂量范围为约5毫克至约500毫克/天,且例示性静脉内给药物量为约5毫克至约500毫克/天,各自视药物动力学而定。

[0197] 日剂量为一天施用的总量。日剂量可(但不限于)每天、每隔一天、每周、每2周、每个月或以不同间隔施用。在一些实施方案中,日剂量的给药时段在一天至受试者终生的范围内。在一些实施方案中,日剂量系一天一次施用。在一些实施方案中,日剂量以多个分次剂量形式,诸如以2、3或4个分次剂量形式施用。在一些实施方案中,日剂量以2个分次剂量形式施用。

[0198] 本文中所描述的多晶形式及组合物的给药可经由任何可接受的用于治疗剂的给药模式进行,包括(但不限于)口服、舌下、皮下、肠胃外、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、经阴道、经直肠或眼内给药。在一些实施方案中,多晶形式或组合物系经口或静脉内施用。在一些实施方案中,本文中所揭示及/或描述的多晶形式或组合物系经口施用。

[0199] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体及气溶胶剂型,诸如片剂、胶囊、粉末、液体、悬浮液、栓剂及气溶胶形式。本文中所揭示及/或描述的多晶形式亦可以持续或控制释放剂型(例如控制/持续释放丸剂、储槽式注射剂、渗透泵或经皮(包括电传送)贴片形式)施用,以用于以预定速率进行的长期定时及/或脉冲给药。在一些实施方案中,组合物以适用于精密剂量的单次给药的单位剂型形式提供。

[0200] 本文中所描述的多晶形式可单独或与一或多种常规药物学载体或赋形剂(例如甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁)组合施用。视需要,药物组合物亦可含有少量无毒辅助物质,诸如湿润剂、乳化剂、增溶剂、pH值缓冲剂及其类似物(例如乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯)。通常,视所欲给药模式而定,药物组合物将含有约0.005重量%至95重量%或约0.5重量%至50重量%的本文中所揭示及/或描述的化合物。制备此类剂型的实际方法为已知的,或将对本领域技术人员显而易见;例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania。

[0201] 在一些实施方案中,组合物将呈丸剂或片剂形式且因此,除本文中所揭示及/或描述的多晶形式以外,组合物可含有稀释剂(例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁)及/或结合剂(例如淀粉、阿拉伯胶(gum acacia)、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物)中的一或多者。其他固体剂型包括囊封于明胶胶囊中的粉末、球形粒、溶液或悬浮液(例如在碳酸丙烯酯、植物油或三酸甘油酯中)。

[0202] 液态药物学上可施用的组合物可例如通过使本文中所揭示及/或描述的多晶形式及视情况选用的药物添加剂在载体(例如水、生理食盐水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇或其类似物)中溶解、分散或悬浮等,以形成溶液或悬浮液来制备。可注射剂可以常规形式,

以液体溶液或悬浮液形式、以乳液形式或以适合于在注射之前在液体中溶解或悬浮的固体形式制备。此类肠胃外组合物中所含的多晶形式的百分比视例如多晶形式的物理性质、多晶形式的活性及受试者的要求而定。然而,可使用0.01％至10％的活性成分于溶液中的百分比且若组合物为随后将稀释至另一浓度的固体,则该百分比可更高。在一些实施方案中,组合物将在溶液中包含约0.2至2％的本文中所揭示及/或描述的多晶形式。

[0203] 本文中所描述的多晶形式及组合物的药物组合物亦可以用于喷雾器的气溶胶或溶液形式或以用于吹入的微细粉末形式单独或与惰性载体(诸如乳糖)组合施用至呼吸道。在此类情况下,药物组合物的粒子的直径小于50微米或在一些实施方案中,小于10微米。

[0204] 此外,药物组合物可包括本文中所揭示及/或描述的多晶形式及一或多种其他药物、药物剂、佐剂及其类似物。适合的药物及药物剂包括本文中所描述的药物及药物剂。

[0205] 试剂盒

[0206] 亦提供制品及试剂盒,其含有本文中所提供的多晶形式或组合物中的任一者。制品可包含具有标签的容器。适合的容器包括例如瓶子、小瓶及试管。容器可由各种材料形成,诸如玻璃或塑胶。容器可容纳本文中所提供的药物组合物。容器上的标签可指示药物组合物系用于预防、治疗或抑制本文中所描述的病状,且亦可指示用于活体内或活体外用途的说明。

[0207] 在一个方面,本文中提供一种试剂盒,其含有本文中所描述的多晶形式或组合物及使用说明书。试剂盒可含有用于治疗有需要的个体或受试者中的心脏病的使用说明书。试剂盒亦可含有可用于多晶形式或组合物的给药的任何材料或设备,诸如小瓶、注射器或IV袋。试剂盒亦可含有无菌封装。

[0208] 组合

[0209] 本文中所描述的多晶形式及组合物可单独或与其他适用于治疗前述病症、疾病或病状的疗法及/或治疗剂组合施用。

[0210] 本文中所描述的多晶形式及组合物可与一或多种其他疗法组合以治疗心脏病,诸如HCM或HFpEF。在一些实施方案中,该一或多种疗法包括通过下调心脏的神经激素刺激来阻滞心脏衰竭的进程及尝试防止心脏重构的疗法(例如ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、β-阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂)。在一些实施方案中,该一或多种疗法包括通过刺激心肌收缩性来改良心脏功能的疗法(例如正性心肌收缩剂,诸如β-肾上腺素能激动剂多巴酚丁胺(dobutamine)或磷酸二酯酶抑制剂米力农(milrinone))。在其他实施方案中,该一或多种疗法包括降低心脏前负荷(例如利尿剂,诸如呋塞米(furosemide))或后负荷(任何类别的血管扩张剂,包括(但不限于)钙离子通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)的疗法。

[0211] 本文中所描述的多晶形式及组合物可与一或多种其他疗法组合以治疗HCM或HFpEF。在一些实施方案中,多晶形式及组合物可与β-阻断剂、维拉帕米(verapamil)及/或丙吡胺(disopyramide)组合。

[0212] 一些例示性实施方案提供于下文中:

[0213] 1.一种(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物。

[0214] 2.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、

14.4±0.2和22.4±0.2度的2θ角处的XRPD图谱峰。

[0215] 3.如实施方案1或2的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、18.6±0.2、22.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2及26.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0216] 4.如实施方案1至3中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1A中所示的XRPD图谱。

[0217] 5.如实施方案1至4中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1B中所示的DSC曲线图。

[0218] 6.如实施方案1至5中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0219] 7.如实施方案1至6中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1B中所示的TGA曲线图。

[0220] 8.如实施方案1至7中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1C中所示的DVS曲线图。

[0221] 9.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2及20.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0222] 10.如实施方案1或9的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、22.3±0.2及23.3±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0223] 11.如实施方案1、9及10中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图2A中所示的XRPD图谱。

[0224] 12.如实施方案1及9至11中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图2B中所示的DSC曲线图。

[0225] 13.如实施方案9至12中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0226] 14.如实施方案1及9至13中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图2B中所示的TGA曲线图。

[0227] 15.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含9.6±0.2、10.9±0.2、15.8±0.2及18.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0228] 16.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、22.8±0.2及24.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0229] 17.如实施方案1或16的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、21.9±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.5±0.2、24.4±0.2及24.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0230] 18.如实施方案1、16及17中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图4A中所示的XRPD图谱。

[0231] 19.如实施方案1及16至18中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图4B中所示的DSC曲线图。

[0232] 20.如实施方案1及16至19中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约200℃下开

始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0233] 21.如实施方案1及16至20中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图4B中所示的TGA曲线图。

[0234] 22.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、20.0±0.2、21.2±0.2及24.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0235] 23.如实施方案1或22的多晶型物,其特征在于具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、21.2±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2及26.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0236] 24.如实施方案1、22及23中任一项的多晶型物,其特征在于具有包含5.7±0.2、8.3±0.2、11.5±0.2、16.3±0.2、17.2±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、20.7±0.2、21.2±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2、26.7±0.2、28.1±0.2、29.2±0.2、29.7±0.2、29.9±0.2及31.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0237] 25.如实施方案1及22至24中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图5中所示的XRPD图谱。

[0238] 26.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含10.6±0.2、12.1±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0239] 27.如实施方案1或26的多晶型物,其特征在于具有包含5.4±0.2、5.9±0.2、8.1±0.2、9.6±0.2、10.6±0.2、12.1±0.2、14.0±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0240] 28.如实施方案1、26及27中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图6A中所示的XRPD图谱。

[0241] 29.如实施方案1及26至28中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图6B或图6C中所示的TGA曲线图。

[0242] 30.如实施方案1及26至29中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约200℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0243] 31.如实施方案1及26至30中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图6D或图6E中所示的DSC曲线图。

[0244] 32.一种用于制备如实施方案2至8中任一项的多晶型物的方法,其包括:

[0245] (1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物;及

[0246] (2)使该步骤(1)的混合物冷却或自该步骤(1)的混合物移除该溶剂。

[0247] 33.如实施方案32的方法,其中该溶剂包括二氯甲烷(DCM)。

[0248] 34.如实施方案32或33的方法,其中步骤(2)包括移除该溶剂。

[0249] 35.一种用于制备如实施方案9至14中任一项的多晶型物的方法,其包括在水中研磨形式I。

[0250] 36.一种用于制备如实施方案9至14中任一项的多晶型物的方法,其包括(1)形成形式I与乙醇的混合物;及

[0251] (2)使该步骤(1)的混合物冷却。

[0252] 37.如实施方案36的方法,其中步骤(1)包括将该混合物加热至约60℃。

[0253] 38.如实施方案36或37的方法,其中步骤(2)包括使该步骤(1)的混合物冷却至约-5℃、约-10℃、约-15℃或约-20℃。

[0254] 39.一种用于制备如实施方案16至21中任一项的多晶型物的方法,其包括:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中该溶剂包括乙腈(ACN)或ACN与水的混合物;及

[0255] (2)使该步骤(1)的混合物冷却。

[0256] 40.如实施方案39的方法,其中步骤(1)包括将(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与该溶剂的混合物加热至约80℃。

[0257] 41.如实施方案39或40的方法,其中步骤(2)包括使(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与该溶剂的该混合物冷却至约20℃。

[0258] 42.一种用于制备如实施方案22至25中任一项的多晶型物的方法,其包括:

[0259] (1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中该溶剂包括乙酸酯;及

[0260] (2)使该步骤(1)的混合物冷却。

[0261] 43.如实施方案42的方法,其中该溶剂包括乙酸乙酯。

[0262] 44.如实施方案42或43的方法,其中步骤(2)包括使该步骤(1)的混合物冷却至约5℃。

[0263] 45.如实施方案42至44中任一项的方法,其进一步包括分离呈长针形式存在的该多晶型物。

[0264] 46.一种用于制备如实施方案26至31中任一项的多晶型物的方法,其包括:

[0265] (1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中该溶剂包括腈和水;及

[0266] (2)搅拌该步骤(1)的混合物。

[0267] 47.如实施方案46的方法,其中该溶剂包括乙腈。

[0268] 48.如实施方案46或47的方法,其中步骤(2)包括使该步骤(1)的混合物冷却至约0℃至约10℃。

[0269] 49.一种药物组合物,其包含如实施方案1至31中任一项的多晶型物及药学上可接受的赋形剂。

[0270] 50.一种用于治疗有需要的受试者中的心脏病的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0271] 51.如实施方案50的方法,其中该心脏病为肥厚性心肌症(HCM)。

[0272] 52.如实施方案51的方法,其中该HCM为阻塞性或非阻塞性或与肌节及/或非肌节突变相关。

[0273] 53.如实施方案50的方法,其中该心脏病为射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。

[0274] 54.如实施方案50的方法,其中该心脏病选自由以下组成的组:舒张功能障碍、原发性或继发性限制型心肌病、心肌梗塞及心绞痛、左心室流出道阻塞、高血压性心脏病、先天性心脏病、心脏缺血、冠心病、糖尿病性心脏病、充血性心脏衰竭、右心脏衰竭、心肾综合

征及浸润性心肌病。

[0275] 55.如实施方案47的方法,其中该心脏病为一或多种选自由以下组成的组的病状或与其相关:心脏衰老、由衰老引起的舒张功能障碍、左心室肥大及同心性左心室重构。

[0276] 56.一种用于治疗有需要的受试者中的与HCM相关的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0277] 57.如实施方案56的方法,其中该疾病或病状选自由以下组成的组:法布里氏病、达农病、粒线体心肌病及努南综合征。

[0278] 58.一种用于治疗有需要的受试者中的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0279] 59.如实施方案58的方法,其中该疾病或病状选自由以下组成的组:高血压、瓣膜性心脏病、代谢综合征、末期肾病、硬皮病、睡眠呼吸暂停、淀粉样变性、法布里氏病、弗里德赖希氏共济失调、达农病、努南综合征及庞培氏病。

[0280] 60.一种用于治疗有需要的受试者中的与左心室腔过小及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0281] 61.一种用于治疗有需要的受试者中的选自肌肉萎缩症及糖原贮积病的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0282] 62.一种用于抑制心脏肌节的方法,其包括使该心脏肌节与如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物接触。

实施例

[0283] 提供以下实施例以帮助进一步理解本申请案中揭示的实施例,且假设本领域技术人员熟知与实施例有关的常规方法的理解。下文描述的特定材料及条件意欲例示本文中所揭示的实施例的特定方面且不应视为限制其合理的范畴。

[0284] 本文中可使用以下缩写:

[0285]

XRPD	X射线粉末衍射
DSC	差示扫描热测量定
TGA	热解重量分析
DVS	动态蒸汽吸附
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
equiv或eq	当量
vol	体积
RH	相对湿度
ca.	约
RT	室温
MEK	甲基乙基酮
iProAc	乙酸异丙酯

MIBK	甲基异丁基酮
EtOH	乙醇
DMSO	二甲亚砜
TBME	叔丁基甲基醚
THF	四氢呋喃
DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
ACN	乙腈
NMP	N-甲基吡咯烷酮
IPA	2-丙醇
TFA	三氟乙酸

[0286] 使用下文所描述的程序,通过各种分析技术来表征(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式。

[0287] XRPD

[0288] Rigaku Smart-Lab X射线衍射系统经配制以使用线光源X射线束来反映布拉格-布伦塔诺几何结构(Bragg-Brentano geometry)。x射线源为在40kV及44ma下操作的Cu Long Fine Focus管。该射线源在样品处提供自高角度处的窄线变成低角度处的宽矩形的入射光束剖面。在直线X射线源上使用光束调节的缝隙以确保沿直线及垂直于直线二者的最大光束尺寸小于10mm。布拉格-布伦塔诺几何结构系由被动发散及接收缝隙控制的对聚焦几何结构,其中样品本身充当光学件的聚焦组件。布拉格-布伦塔诺几何结构的固有解析部分由衍射仪半径及所使用的接收狭缝的宽度控管。典型地,操作Rigaku Smart-Lab以得到0.1°2θ或更低的峰宽度。在入射及衍射光束路径中,通过5.0度索勒狭缝(Soller slits)来控制X射线束的轴发散。

[0289] 使用轻手动加压,在低背景Si固持器中制备粉末样品,以保持样品表面平坦及与样品固持器的参考表面齐平。在0.02°2θ的有效步长下,使用6°2θ/分钟的连续扫描自2至40°2θ分析各样品。

[0290] DSC

[0291] 使用TA Instruments Q2000仪器进行DSC分析。使用铟进行仪器温度校准。在每次分析期间,DSC单元保持在约50毫升/分钟的氮气吹扫下。将样品置放于标准、卷曲、铝盘中且以10℃/分钟的速率自25℃加热至350℃。

[0292] TGA

[0293] 使用TA Instruments Q50仪器进行TGA。使用M类砝码校准仪器天平且使用阿留麦尔镍合金(alumel)进行温度校准。氮气吹扫在天平处为约40毫升/分钟且在锅炉处为约60毫升/分钟。将各样品置放于经预先配衡的铂盘中且以10℃/分钟的速率自20℃加热至350℃。

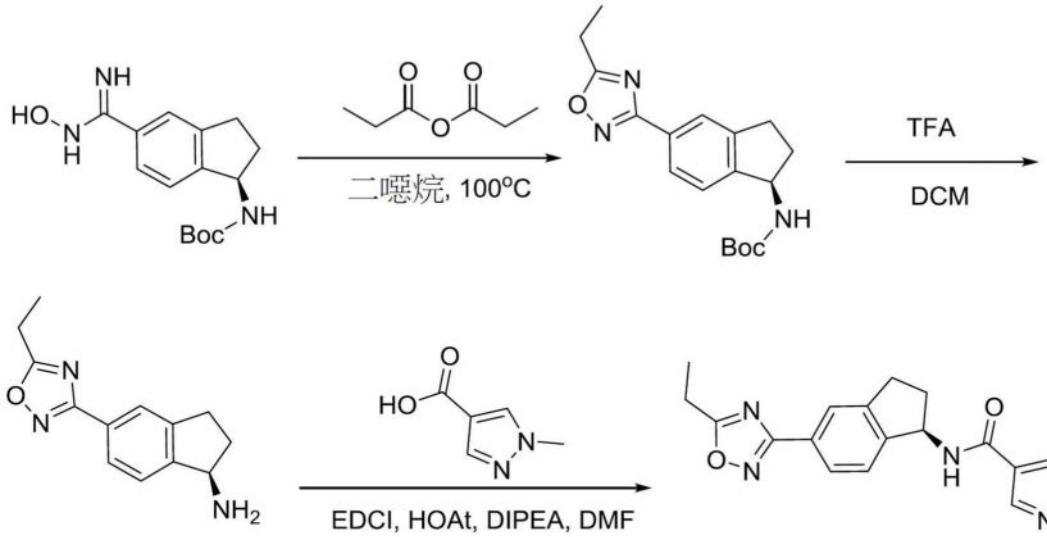
[0294] DVS

[0295] 使用TA Instruments Q5000动态蒸汽吸附分析仪进行DVS分析。用标准砝码及用于湿度的溴化钠标准来校准仪器。在25℃下,在60分钟的最大平衡时间下,以10%相对湿度

(RH)步长自5%至95% RH(吸附循环)及自95%至5% RH(解吸附循环)分析样品。

[0296] 实施例1.制备形式I

[0297] 根据以下提供的方案制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I。

[0298] 

[0299] 步骤1:制备N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(16g,54.9mmol,1.0当量)于二噁烷(300mL)中的溶液中添加丙酸丙酰酯(8.4g,64.5mmol,1.2当量)。在105℃下搅拌混合物8小时,冷却至室温,在减压下浓缩且通过硅胶层析(EA/PE,1/9)纯化,得到17.5g(97%)呈白色固体状的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0300] 步骤2:制备(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺:向N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁酯(17.6g,53.4mmol,1.0当量)于DCM(120mL)中的溶液中添加TFA(24mL)。在室温下搅拌混合物过夜且在减压下浓缩。接着,将混合物倒入乙醇(50mL)及水(5mL)中且用氢氧化钠溶液(2N)将pH值调节至12。接着,用二氯甲烷(200mL)萃取混合物三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到11.2g呈棕色油状的(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺。

[0301] 步骤3:制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I。在室温下,向经搅拌的1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(27.1g,214.55mmol,1.05当量)及EDCI(58.8g,306.50mmol,1.5当量)于DMF(540mL)中的溶液中添加HOAt(41.7g,306.50mmol,1.5当量)及DIPEA(105.6g,817.34mmol,4当量)。在室温下搅拌混合物5分钟且接着添加(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(54.3g,204.34mmol,1当量)。在室温下再搅拌所得混合物2小时。在室温下,将反应物倒入水/冰中。通过过滤来收集沉淀的固体且用水(1000mL)洗涤三次。使固体溶解于DCM(1500mL)中。有机相用NH_4Cl(500mL饱和水溶液)三次洗涤且用盐水(500mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到粗产物,通过与EtOAc/正己烷=1/2(600mL)一起研磨来纯化,得到呈灰白色固体状的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-

1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式I(62.0704g,89.14%)。LRMS(ES)m/z 338 [M+H]。^{1}H NMR:(DMSO,300MHz,ppm):δ8.41(1H,d,J=8.4Hz),8.16(1H,s),7.91-7.79(3H,m),7.34(1H,d,J=7.9Hz),5.53(1H,q,J=8.3Hz),3.84(3H,s),3.13-2.81(4H,m),2.44(1H,dd,J=7.9,4.7Hz),1.95(1H,m),1.33(3H,t,J=7.5Hz)。

[0302] 通过XRPD、DSC、TGA及DVS分析(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I。图1A显示形式I的XRPD图谱。图1B显示形式I的DSC及TGA曲线图。如DSC曲线图中所示,观测到在约199℃下开始的吸热作用。如TGA曲线图中所示,观测到在低于200℃时的0.2%的重量损失。图1C显示形式I的DVS曲线图。如图1C中所示,观测到在5-90%相对湿度(RH)范围内的0.60%w/w的水分吸收,如通过DVS所测定。

[0303] 实施例2.制备形式II

[0304] 根据以下提供的方法制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II。

[0305] 方法1

[0306] 将18.2mg(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I置放于具有不锈钢球的PEEK研磨杯中且添加10μL水。在100%功率下,将研磨杯置放于Retsch研磨机上保持20分钟。用刮刀将固体刮出研磨杯且通过XRPD进行分析。测定固体为形式II。

[0307] 方法2

[0308] 将19.5mg(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I置放于20mL玻璃瓶中且在60℃盘上加热同时进行磁性搅拌。向玻璃瓶中添加乙醇直至固体溶解(添加4mL乙醇)。接着,自盘移出小瓶且添加16mL冷水(在冷冻机中冷却)。接着,将小瓶置放于冷冻机中保持4天。在4天之后,将小瓶离心,倾析液体且使所得固体风干且通过XRPD进行分析。测定固体为形式II。

[0309] 通过XRPD、DSC及TGA分析(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式II。图2A显示形式II的XRPD图谱。图2B显示形式II的DSC及TGA曲线图。如DSC曲线图中所示,观测到在约199℃下开始的吸热作用。如TGA曲线图中所示,观测到自开始至200℃的约0.18%的重量损失。

[0310] 实施例3.制备形式I及III的混合物

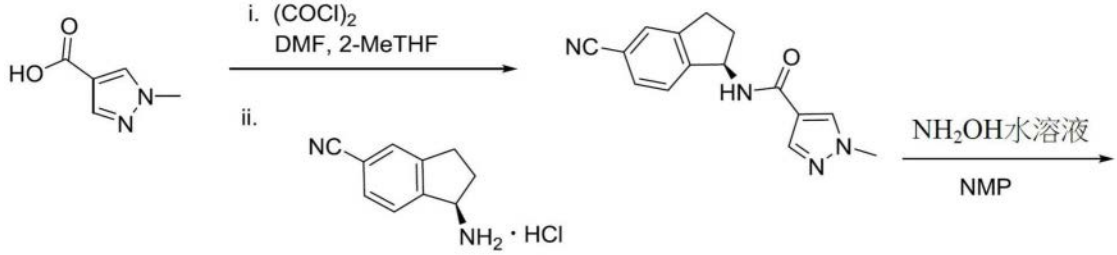
[0311] 在1打兰玻璃瓶中,使19.1mg(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I悬浮于1mL已烷中。在60℃加热板上进行磁性搅拌的同时,缓慢添加二噁烷直至固体溶解(添加2.2mL二噁烷)。接着,将小瓶加盖且停止加热。将小瓶置放于冷冻器(约-15℃)中保持2天。在2天之后,接着将小瓶置放于冷冻机中保持4天。在4天之后,将小瓶离心,倾析液体,使所得固体风干且通过XRPD进行分析,且测定为形式I及III的混合物。

[0312] 通过XRPD、DSC及TGA分析(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I及III的混合物。图3A显示形式I及III的混合物的XRPD图谱。图2B显示形式I及III的混合物的DSC及TGA曲线图。如DSC曲线图中所示,观测到在约107℃下开始的放热作用及在约196℃下开始的吸热作用。如TGA曲线图中所

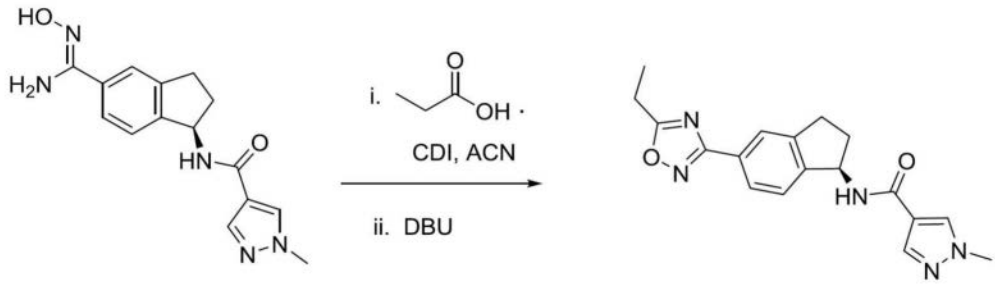
示,观测到自开始至125℃的约18.89%的重量损失。

[0313] 实施例4.制备形式IV

[0314] 根据以下提供的方案制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV。



[0315]



[0316] 步骤1:制备(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。在20±5℃下搅拌1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(10.5g,0.0833mol,1.00当量)及N,N-二甲基甲酰胺(0.054g,0.057mL,0.00074mol,0.0089当量)于2-MeTHF(71.6g,83.3mL,7.93倍体积)中的混合物。经至少45分钟的时段添加乙二酰氯(9.98g,0.0786mol,0.945当量)的溶液且使其在30±5℃下反应直至剩余≤15%的起始物质1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。使混合物冷却至20±5℃(容器1)。在20±5℃下,用4N氢氧化钠溶液(79mL,0.316mol,3.8当量)处理(R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈盐酸盐(15.4g,0.0791mol,0.95当量)于2-MeTHF(66.1mL,4.3倍体积,相对于(R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈盐酸盐)中的混合物。在20±5℃下搅拌所得混合物至少30分钟(容器2)。将新近制备的氯化1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸溶液添加至反应混合物中,同时保持温度<30℃。在完成添加之后,使混合物在20±5℃下反应直至剩余≤5%的中间物(R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈盐酸盐。接着,过滤混合物。所得滤饼相继用2-MeTHF(25mL)及水洗涤直至滤液的pH值为8.5±1.5。接着,干燥及分离固体。获得18.9g(89.6%)呈浅灰色固体状的(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0317] 步骤2:制备(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。使(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(15.0g,0.0563mol,1.00当量)于NMP(77.3g,75.1mL,5.0倍体积)中的溶液冷却至5±5℃,且缓慢添加羟胺水溶液(50%于水中,11.2g,0.169mol,3.00当量)同时保持温度≤15℃。在20±5℃下搅拌所得混合物至少16小时,直至剩余≤2%的(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。将反应混合物加热至65±5℃且用乙酸异丙酯(150mL,10倍体积)处理,同时保持温度≥50℃。使所得混合物缓慢冷却至20±5℃且搅拌至少2小时。接着,使混合物冷却至15±5℃且搅拌至少1小时。通过过滤来收集固体产物。用乙酸异丙酯(2×70mL)洗涤湿滤饼且将固体干燥。接着,封装物质。获得14.62g(86.7%)呈灰

白色固体状的(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0318] 步骤3:制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV。在20±5℃下搅拌丙酸(4.25g,0.057mol,1.10当量)及1,1'-羰基二咪唑(CDI)(8.87g,0.0547mol,1.05当量)于乙腈(105.1g,133.7mL)中的混合物直至剩余不超过20%的未反应的丙酸,如通过^{1}H NMR所测定。将经活化的丙酸溶液转移至含(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(15.6g,0.0521mol,1.00当量)的乙腈(45.0g,57.3mL)中。将反应混合物的温度调节至50±5℃且在50±5℃下搅拌混合物直至剩余的(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺≤2%。在确认反应完成后,向反应混合物中添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(15.87g,0.104mol,2.00当量)。将混合物的温度调节至70±5℃且在70±5℃下搅拌混合物直至剩余不超过2%的未环化的中间物。在确认反应完成之后,用水(48mL)淬灭反应混合物。将批料温度调节至55±5℃且将溶液精致过滤。将所得滤液浓缩至约10倍体积。将混合物调节至80±5℃且经至少1小时的时段缓慢填充水(310mL),同时保持温度≥70℃。将混合物调节至80±5℃且在80±5℃下搅拌所得浆料至少2小时。经至少4小时的时段使混合物缓慢冷却至20±5℃且在20±5℃下搅拌至少2小时。过滤混合物。用水(3×120mL)洗涤所得滤饼且在真空烘箱中干燥直至实现LOD≤1%。接着封装物质。获得总共16.32g呈灰白色固体状的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV,产率为92.8%。

[0319] 通过XRPD、DSC及TGA分析(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式IV。图4A显示形式IV的XRPD图谱。图4B显示形式IV的DSC及TGA曲线图。如DSC曲线图中所示,观测到在约200℃下开始的吸热作用。如TGA曲线图中所示,观测到自开始至200℃的约0.003%的重量损失。

[0320] 实施例5.制备形式V

[0321] 根据以下提供的方法制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式V。

[0322] 在室温下,将(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与乙酸乙酯混合。使混合物冷却至5℃。产生两种类型的多晶形式。分离呈纤维状细针形式存在的类型且通过XRPD证实为多晶形式IV。分离呈长针形式存在的类型且通过XRPD证实为多晶形式V。图5显示形式V的实验性及模拟XRPD图谱。

[0323] 实施例6:制备形式VI

[0324] 根据以下提供的方法制备(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI。

[0325] 方法1

[0326] 向(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(形式VI)(500mg)中添加乙腈:水(60:40)(8mL)且在环境温度下用搅拌棒搅拌48小时。通过真空过滤来分离固体且通过XRPD、DSC及TGA进行分析。

[0327] 通过XRPD、DSC及TGA分析(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式VI。图6A显示形式VI的实验性XRPD图谱。

图6B及6D分别显示在烘箱干燥(25℃保持24小时)之后获得的形式VI的TGA及DSC曲线图。如图6B的TGA曲线图中所示,在25-65℃之间观测到约2.185％的重量损失。如图6D的DSC曲线图中所示,观测到在约41℃下开始的广泛吸热作用、在约115℃下开始的小型放热作用及在200℃下开始的剧烈吸热作用。

[0328] 图6C及6E分别显示在烘箱干燥及加热(在25℃下烘箱干燥24小时;在150℃下加热)之后获得的形式VI的TGA及DSC曲线图。如图6C的TGA曲线图中所示,直至200℃仍仅观测到可忽略的损失。如图6E的DSC曲线图中所示,观测到在200℃下开始的剧烈吸热作用。

[0329] 方法2

[0330] 在10-90％乙腈/水(1mL)中用固态(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(形式I、IV或V)(30mg)制备浆料,接着在2-8℃下用搅拌棒搅拌浆料24小时。通过真空过滤来分离固体且通过XRPD鉴别为多晶形式VI。

[0331] 实施例7.多晶型物筛选

[0332] 在各种条件下,将(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶形式I与各种溶剂混合。通过XRPD分析所产生的样品。结果提供于以下表6中。

[0333] 表6

[0334]

方法	溶剂	条件	XRPD
冷却	丙酮	己烷 AS，60°C → -15°C	形式 I
		水 AS，70°C → -15°C	形式 I
	ACN	60°C → 5°C	形式 I
		水 AS，60°C → -15°C	形式 I
		水 AS，70°C → -15°C	形式 I
	DCM	己烷 AS，60°C → -15°C	形式 I
	1,4-二噁烷	己烷 AS，60°C → -15°C	形式 III+I
		己烷 AS，60°C → -15°C	形式 III+I
		己烷 AS，60°C → -15°C	形式 III+I
		水 AS，70°C → -15°C	形式 III+I
	DMF	水 AS，70°C → -15°C	形式 I
	EtOH	60°C → -15°C	形式 I
		水 AS，70°C → -15°C	形式 I
	EtOAc	60°C → -15°C	形式 I
	MeOH	Et_2O AS，60°C → -15°C	形式 I
		水 AS，70°C → -15°C	形式 I
	2-MeTHF	60°C → -15°C	形式 I
	2-PrOH	60°C → -15°C	形式 I
	THF	己烷 AS，60°C → -15°C	形式 I
		水 AS，70°C → -15°C	形式 I
蒸发	丙酮	开口瓶，RT	形式 I
	ACN	开口瓶，RT	形式 I
	DCM	开口瓶，RT	形式 I
	1,4-二噁烷	开口瓶，RT	形式 I
	DMF	开口瓶，RT	形式 I
	EtOH	开口瓶，RT	形式 I
	EtOAc	开口瓶，RT	形式 I
	MeOH	开口瓶，RT	形式 I
	MEK	开口瓶，RT	形式 I
	2-MeTHF	开口瓶，RT	形式 I
	2-PrOH	开口瓶，RT	形式 I
	THF	开口瓶，RT	形式 I
	丙酮/水 (95/5)	开口瓶，RT	形式 I

[0335]

	ACN/水 (95/5)	开口瓶，RT	形式 I
	EtOH/水 (95/5)	开口瓶，RT	形式 I
	MeOH/水 (95/5)	开口瓶，RT	形式 I
	2-PrOH/水 (95/5)	开口瓶，RT	形式 I
	THF/水 (95/5)	开口瓶，RT	形式 I
研磨	丙酮	~20 分钟，RT	形式 I
	ACN	~20 分钟，RT	形式 IV
	DCM	~20 分钟，RT	形式 IV
	1,4-二噁烷	~20 分钟，RT	形式 I
	DMF	~20 分钟，RT	形式 IV
	EtOH	~20 分钟，RT	形式 I
	EtOAc	~20 分钟，RT	形式 I
	Et_2O	~20 分钟，RT	形式 I
	MeOH	~20 分钟，RT	形式 I
	MEK	~20 分钟，RT	形式 I
	2-MeTHF	~20 分钟，RT	形式 I
	2-PrOH	~20 分钟，RT	形式 I
	THF	~20 分钟，RT	形式 IV
	甲苯	~20 分钟，RT	形式 I
	水	~20 分钟，RT	形式 II
		~30 分钟，RT	形式 II
	无	~20 分钟，RT	形式 IV
沉淀	丙酮	己烷 AS，60°C→-15°C	形式 I
	ACN	水 AS，60°C→5°C	形式 I
	DCM	Et_2O AS，60°C→-15°C	形式 I
		己烷 AS，60°C→-15°C	形式 I
	EtOH	己烷 AS，60°C→-15°C	形式 I
		水 AS，60°C→5°C	形式 I
	EtOAc	己烷 AS，60°C→-15°C	形式 I
	MeOH	Et_2O AS，60°C→-15°C	形式 I
		水 AS，60°C→5°C	形式 II
	2-PrOH	己烷 AS，60°C→-15°C	形式 I
	THF	Et2O AS，60°C→-15°C	形式 I
		己烷 AS，60°C→-15°C	形式 I
		水 AS，60°C→5°C	形式 I
浆料	丙酮	RT，4 天	形式 IV
	ACN	RT，5 天	形式 I
	1,4-二噁烷	RT，4 天	形式 IV
	EtOH	RT，5 天	形式 I
	EtOAc	RT，5 天	形式 I
	EtOAc (湿)	RT，5 天	形式 I
	Et_2O	RT，7 天	形式 I
	MEK	RT，4 天	形式 IV
	2-MeTHF	RT，5 天	形式 I

[0336]

	2-PrOH	RT，5 天	形式 I
	甲苯	浆化轮，RT，7 天	形式 I
	水	浆化轮，RT，7 天	形式 I
		80℃，2 天	形式 I
	2-PrOH/水 (95/5)	RT，5 天	形式 I
热/湿度	水蒸气	RT，59% RH	形式 I
		RT，75% RH	形式 I
		RT，97% RH	形式 I
		40℃，75% RH	形式 I
	无	RT，0% RH	形式 I

[0337] AS＝反溶剂;NC＝未结晶;RH＝相对湿度;RT＝室温

[0338] 实施例8.形式I与形式IV之间的竞争性浆料实验

[0339] 进行(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的形式I及IV之前的竞争性浆料实验,以测定在某一温度范围(2-60℃)内最稳定的形式。发现在所测试的整个温度范围内,形式IV比形式I更稳定。竞争性浆料实验的结果提供于以下表7中。

[0340] 表7

[0341]

起始物质	溶剂	温度(℃)	XRPD
形式 I 及 IV	丙酮	2	形式 IV
	ACN		形式 IV
	丙酮	25	形式 IV
	ACN		形式 IV
	丙酮	60	形式 IV
	ACN		形式 IV

[0342] 实施例9.肌原纤维分析法

[0343] 为了评估在原生肌节的情形下,(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺对全长心脏肌球蛋白的ATP酶活性的作用,进行去皮肌原纤维分析法。通过在存在清洁剂(诸如triton X-100)的情况下将牛心脏左心室组织均质化来获得牛心脏肌原纤维。此类处理移除膜及大部分可溶性细胞质蛋白质,但保留完整的心脏肌节肌动球蛋白装置。肌原纤维制剂保留以Ca^{2+}调节方式水解ATP的能力。在活化至最大比率的既定分数(亦即,25%、75%)的Ca^{2+}浓度下分析此类肌原纤维制剂在存在及不存在化合物的情况下的ATP酶活性。使用丙酮酸激酶及乳酸脱氢酶(PK/LDH)偶合酶系统评估小分子试剂抑制牛心脏肌原纤维的稳态ATP酶活性的能力。此分析法通过氧化NADH来使肌球蛋白产生的ADP再生成ATP,产生在340nm下的吸光度变化。在测试小分子试剂之前,评估牛心脏肌原纤维的钙反应且选择实现肌原纤维系统的50%(pCa_{50})或75%(pCa_{75})活化的钙浓度作为用于评估小分子试剂的抑制活性的最终条件。在pH 6.8下,在含有12mM PIPES(哌嗪-N,N'-双(2-乙烷磺酸))、2mM氯化镁的缓冲溶液(PM 12缓冲液)中测量所有酶活性。最终分析条件为1mg/mL的牛心脏肌原纤维、4U/mL的丙酮酸激酶、6U/mL的乳酸脱氢

酶、50μM ATP、0.1mg/mL的BSA(牛血清白蛋白)、10ppm消泡剂、1mM DTT、0.5mM NADH、1.5mM PEP、0.6mM EGTA及足以实现肌原纤维ATP酶活性的50％或75％活化的量的$CaCl_2$。(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的IC_{15}(CDMF75)为0.4μM且(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的IC_{50}(CDMF75)为1.4μM。

[0344] 实施例10.肌细胞分析法

[0345] 将成年雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rats)麻醉且快速切除心脏,冲洗且将升主动脉插管。在60cm H_2O的灌注压力下,对心脏开始连续逆行灌注。首先用标称不含Ca^{2+}的经改良的克雷布斯溶液(Krebs solution)灌注心脏,该溶液具有以下组成:113mM NaCl、4.7mM KCl、0.6mM KH_2PO_4、0.6mM Na_2HPO_4、1.2mM $MgSO_4$、12mM $NaHCO_3$、10mM $KHCO_3$、30mM牛磺酸、5.5mM葡萄糖及10mM Hepes(皆来自Sigma)。此培养基不进行再循环且用95％ O_2/5％ CO_2混合物持续充气。在约3分钟之后,用补充有胶原蛋白酶(Worthington)及12.5μM最终钙浓度的经改良的克雷布斯缓冲液灌注心脏。在心脏的外观呈现发白及柔软之后,自插管移除心脏。移除心房及血管且用镊子将心室轻缓地剥离成较小片状物。通过重复滴管研磨将组织均质化且用10％小牛血清(BCS)停止胶原蛋白酶反应,在含有5％ BCS及12.5μM $CaCl_2$的灌注缓冲液中沉降及再悬浮。通过逐步添加$CaCl_2$溶液达到1.2mM的最终浓度来使肌细胞具有钙耐受性。接着,洗涤细胞且再悬浮于台氏缓冲液(Tyrode's buffer)(137mM NaCl、3.7mM KCl、0.5mM $MgCl_2$、11mM葡萄糖、4mM Hepes及1.2mM $CaCl_2$,pH 7.4)中。细胞在开始实验之前,在37℃下保持60分钟且在分离后5小时内使用。仅在细胞首先通过显示针对标准(>基础的150％)及异丙基肾上腺素(ISO;＞基础的250％)处理的收缩反应而符合QC准则时才使用细胞制剂。此外,在用化合物进行的后续实验中,仅使用基础收缩性在3％与8％之间的细胞。

[0346] 将含肌细胞的台氏缓冲液的等分试样置放于具有加热平台的灌注室(20RC-27NE系列;Warner Instruments)中。使肌细胞连接,将灌注室加热至37℃且用37℃台氏缓冲液灌注细胞。用铂电极在1Hz下对肌细胞进行场刺激(比阈值高20％)。仅使用具有清晰条纹且在起搏之前静止的细胞进行收缩性实验。为了测定基础收缩性,经由40倍物镜对肌细胞进行成像。使用可变讯框率(60-240Hz)电荷耦合器件相机,将影像数位化且以240Hz的取样速度呈现于电脑屏幕上(IonOptix Milton,MA)。在细胞收缩随时间推移而稳定后,历时5分钟将测试化合物(0.01-15μM)灌注至肌细胞上的腔室中。接着,使用边缘侦测来记录肌细胞的收缩性以及收缩及松弛速度。

[0347] 对于每种化合物,由两种或更多种不同的肌细胞制剂测试五个或更多个个别肌细胞。对于每个细胞,将基础(定义为化合物输注之前1分钟)及在化合物添加之后(定义为在开始化合物灌注之后的5分钟)的二十次或更多次收缩性瞬变求平均值且比较。使用IonWizard软件(IonOptix)分析这些平均瞬变,以测定舒张长度及缩短分数的变化。缩短分数计算为:((静息长度-峰值收缩时的长度)除以静息长度)。缩短分数自基线的变化百分比计算为:((给药后缩短分数/基础缩短分数)×100)。缩短分数自基线的降低百分比计算为:(100-缩短分数自基线的变化百分比)。亦测定最大收缩及松弛速度(μm/sec)。将个别细胞的结果求平均值且计算SEM。(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的作用提供于下文中。

[0348]

浓度(μM)	%FS(自基线的降低百分比)±SEM	测试细胞的数目
5	67.4±-5.8	5

[0349] %FS＝每个细胞的(基线后峰高度百分比/基线前峰高度百分比)×100的平均值

[0350] 实施例11.大鼠心肌收缩性中的急性药效学作用的超声波心动描记术评估

[0351] 在异氟醚(1-3%)麻醉下,在雄性史泊格多利大鼠中进行通过超声波心动描记术进行的活体内心脏功能评估。在通过连续IV输注或经口管饲来施用化合物之前、期间及之后,在胸骨旁左室长轴切面中获取左心室的2-D M模式影像。用以下计算通过M模式影像分析来测定活体内缩短分数:((舒张末期直径-收缩末期直径)/舒张末期直径×100)。对于连续IV输注实验,在输注化合物之前,以1分钟间隔获取三个给药前基线M模式影像。在50%丙二醇(PG):16%卡布迪索(Captisol):10%二甲基乙酰胺(DMA)中调配化合物且经由颈静脉导管以1mL/kg/h的速率递送。在输注期间,以5分钟间隔获取M模式影像。在缩短分数达到自基线降低60%时停止输注。获取血液样品以测定化合物的血浆浓度。数据报导为所评估的IC_{50}值,其为使得缩短分数为给药前基线收缩性的50%的浓度。所获得的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的IC_{50}值为7.2±0.20μM(平均值±S.D.)。

[0352] 对于口服给药研究,在化合物给药之前,以1分钟间隔获取三个给药前基线M模式影像。在0.5%羟基丙基甲基纤维素2910(HPMC 2910):0.1%Tween 80悬浮液中调配(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺且通过经口管饲以单剂量(5mL/kg)形式递送。在24小时时段内,在所选择的时间点时将大鼠轻微麻醉以获得M模式超声波心动描记术测量值。评估不同的剂量水平。在所评估的最高剂量下,化合物对心脏缩短分数的作用以基线缩短分数(＝100%)的降低百分比形式呈现于下文中。

[0353]

剂量(mg/kg)	给药后1-2小时的FS(自基线的降低百分比)(平均值 ±S.D.)	给药后4小时的FS(自基线的降低百分比)(平均值 ±S.D.)
2	43±9	31±9

[0354] 在进行超声波心动描记术测量时,获取血液样品以测定相应的化合物血浆浓度。所评估的IC_{50}及IC_{10}值(其分别为使得缩短分数为给药前基线收缩性的50%及10%的浓度)为7.9μM(IC_{50})及0.8μM(IC_{10})。

[0355] 本申请具体涉及以下实施方案:

[0356] 1.一种(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的多晶型物。

[0357] 2.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、14.4±0.2和22.4±0.2度的2θ角处的XRPD图谱峰。

[0358] 3.如实施方案1或2的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、11.2±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、14.4±0.2、18.6±0.2、22.4±0.2、24.7±0.2、25.0±0.2及26.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0359] 4.如实施方案1至3中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1A中所示的XRPD图谱。

[0360] 5.如实施方案1至4中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1B中所示的DSC曲线图。

[0361] 6.如实施方案1至5中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0362] 7.如实施方案1至6中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1B中所示的TGA曲线图。

[0363] 8.如实施方案1至7中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图1C中所示的DVS曲线图。

[0364] 9.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2及20.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0365] 10.如实施方案1或9的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、9.8±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、18.5±0.2、20.4±0.2、22.3±0.2及23.3±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0366] 11.如实施方案1、9及10中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图2A中所示的XRPD图谱。

[0367] 12.如实施方案1及9至11中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图2B中所示的DSC曲线图。

[0368] 13.如实施方案9至12中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约199℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0369] 14.如实施方案1及9至13中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图2B中所示的TGA曲线图。

[0370] 15.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含9.6±0.2、10.9±0.2、15.8±0.2及18.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0371] 16.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、22.8±0.2及24.4±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0372] 17.如实施方案1或16的多晶型物,其特征在于具有包含3.7±0.2、11.1±0.2、12.8±0.2、13.5±0.2、21.9±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.5±0.2、24.4±0.2及24.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0373] 18.如实施方案1、16及17中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图4A中所示的XRPD图谱。

[0374] 19.如实施方案1及16至18中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图4B中所示的DSC曲线图。

[0375] 20.如实施方案1及16至19中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约200℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0376] 21.如实施方案1及16至20中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图4B中所示的TGA曲线图。

[0377] 22.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、20.0±0.2、21.2±0.2及24.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0378] 23.如实施方案1或22的多晶型物,其特征在于具有包含11.5±0.2、16.3±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、21.2±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2及26.7±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0379] 24.如实施方案1、22及23中任一项的多晶型物,其特征在于具有包含5.7±0.2、8.3±0.2、11.5±0.2、16.3±0.2、17.2±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、20.2±0.2、20.7±0.2、21.2±0.2、23.3±0.2、24.0±0.2、24.7±0.2、25.6±0.2、26.7±0.2、28.1±0.2、29.2±0.2、29.7±0.2、29.9±0.2及31.1±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0380] 25.如实施方案1及22至24中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图5中所示的XRPD图谱。

[0381] 26.如实施方案1的多晶型物,其特征在于具有包含10.6±0.2、12.1±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0382] 27.如实施方案1或26的多晶型物,其特征在于具有包含5.4±0.2、5.9±0.2、8.1±0.2、9.6±0.2、10.6±0.2、12.1±0.2、14.0±0.2、15.0±0.2、16.1±0.2及17.8±0.2度的2θ角处的峰的XRPD图谱。

[0383] 28.如实施方案1、26及27中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图6A中所示的XRPD图谱。

[0384] 29.如实施方案1及26至28中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图6B或图6C中所示的TGA曲线图。

[0385] 30.如实施方案1及26至29中任一项的多晶型物,其特征在于具有在约200℃下开始的吸热作用,如通过DSC所测定。

[0386] 31.如实施方案1及26至30中任一项的多晶型物,其特征在于具有基本上如图6D或图6E中所示的DSC曲线图。

[0387] 32.一种用于制备如实施方案2至8中任一项的多晶型物的方法,其包括:

[0388] (1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物;及

[0389] (2)使该步骤(1)的混合物冷却或自该步骤(1)的混合物移除该溶剂。

[0390] 33.如实施方案32的方法,其中该溶剂包括二氯甲烷(DCM)。

[0391] 34.如实施方案32或33的方法,其中步骤(2)包括移除该溶剂。

[0392] 35.一种用于制备如实施方案9至14中任一项的多晶型物的方法,其包括在水中研磨形式I。

[0393] 36.一种用于制备如实施方案9至14中任一项的多晶型物的方法,其包括(1)形成形式I与乙醇的混合物;及

[0394] (2)使该步骤(1)的混合物冷却。

[0395] 37.如实施方案36的方法,其中步骤(1)包括将该混合物加热至约60℃。

[0396] 38.如实施方案36或37的方法,其中步骤(2)包括使该步骤(1)的混合物冷却至约-5℃、约-10℃、约-15℃或约-20℃。

[0397] 39.一种用于制备如实施方案16至21中任一项的多晶型物的方法,其包括:(1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中该溶剂包括乙腈(ACN)或ACN与水的混合物;及

[0398] (2)使该步骤(1)的混合物冷却。

[0399] 40.如实施方案39的方法,其中步骤(1)包括将(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与该溶剂的混合物加热至约80℃。

[0400] 41.如实施方案39或40的方法,其中步骤(2)包括使(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与该溶剂的该混合物冷却至约20℃。

[0401] 42.一种用于制备如实施方案22至25中任一项的多晶型物的方法,其包括:

[0402] (1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中该溶剂包括乙酸酯;及

[0403] (2)使该步骤(1)的混合物冷却。

[0404] 43.如实施方案42的方法,其中该溶剂包括乙酸乙酯。

[0405] 44.如实施方案42或43的方法,其中步骤(2)包括使该步骤(1)的混合物冷却至约5℃。

[0406] 45.如实施方案42至44中任一项的方法,其进一步包括分离呈长针形式存在的该多晶型物。

[0407] 46.一种用于制备如实施方案26至31中任一项的多晶型物的方法,其包括:

[0408] (1)形成(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺与溶剂的混合物,其中该溶剂包括腈和水;及

[0409] (2)搅拌该步骤(1)的混合物。

[0410] 47.如实施方案46的方法,其中该溶剂包括乙腈。

[0411] 48.如实施方案46或47的方法,其中步骤(2)包括使该步骤(1)的混合物冷却至约0℃至约10℃。

[0412] 49.一种药物组合物,其包含如实施方案1至31中任一项的多晶型物及药学上可接受的赋形剂。

[0413] 50.一种用于治疗有需要的受试者中的心脏病的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0414] 51.如实施方案50的方法,其中该心脏病为肥厚性心肌症(HCM)。

[0415] 52.如实施方案51的方法,其中该HCM为阻塞性或非阻塞性或与肌节及/或非肌节突变相关。

[0416] 53.如实施方案50的方法,其中该心脏病为射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。

[0417] 54.如实施方案50的方法,其中该心脏病选自由以下组成的组:舒张功能障碍、原发性或继发性限制型心肌病、心肌梗塞及心绞痛、左心室流出道阻塞、高血压性心脏病、先

天性心脏病、心脏缺血、冠心病、糖尿病性心脏病、充血性心脏衰竭、右心脏衰竭、心肾综合征及浸润性心肌病。

[0418] 55.如实施方案47的方法,其中该心脏病为一或多种选自由以下组成的组的病状或与其相关:心脏衰老、由衰老引起的舒张功能障碍、左心室肥大及同心性左心室重构。

[0419] 56.一种用于治疗有需要的受试者中的与HCM相关的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0420] 57.如实施方案56的方法,其中该疾病或病状选自由以下组成的组:法布里氏病、达农病、粒线体心肌病及努南综合征。

[0421] 58.一种用于治疗有需要的受试者中的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0422] 59.如实施方案58的方法,其中该疾病或病状选自由以下组成的组:高血压、瓣膜性心脏病、代谢综合征、末期肾病、硬皮病、睡眠呼吸暂停、淀粉样变性、法布里氏病、弗里德赖希氏共济失调、达农病、努南综合征及庞培氏病。

[0423] 60.一种用于治疗有需要的受试者中的与左心室腔过小及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0424] 61.一种用于治疗有需要的受试者中的选自肌肉萎缩症及糖原贮积病的疾病或病状的方法,其包括向该受试者施用如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物。

[0425] 62.一种用于抑制心脏肌节的方法,其包括使该心脏肌节与如实施方案1至31中任一项的多晶型物或如实施方案49的药物组合物接触。

[0426] 本文中所引用的所有文献(包括专利案、专利申请案及公开案(包括其中所引用的所有文献)、表格及图式)皆以全文引用的方式明确地并入本文中以用于所有目的。

[0427] 尽管本文所描述的化合物、用途及方法的前述书面说明允许本领域技术人员制造及使用本文所描述的化合物、用途及方法,但本领域技术人员将理解且了解存在本文中的特定实施例、方法及实施例的变化形式、组合及等效物。因此,本文中所提供的化合物、用途及方法不应受上述实施例、方法或实施例限制,而是涵盖在本文中所提供的化合物、用途及方法的范畴及精神内的所有实施例及方法。

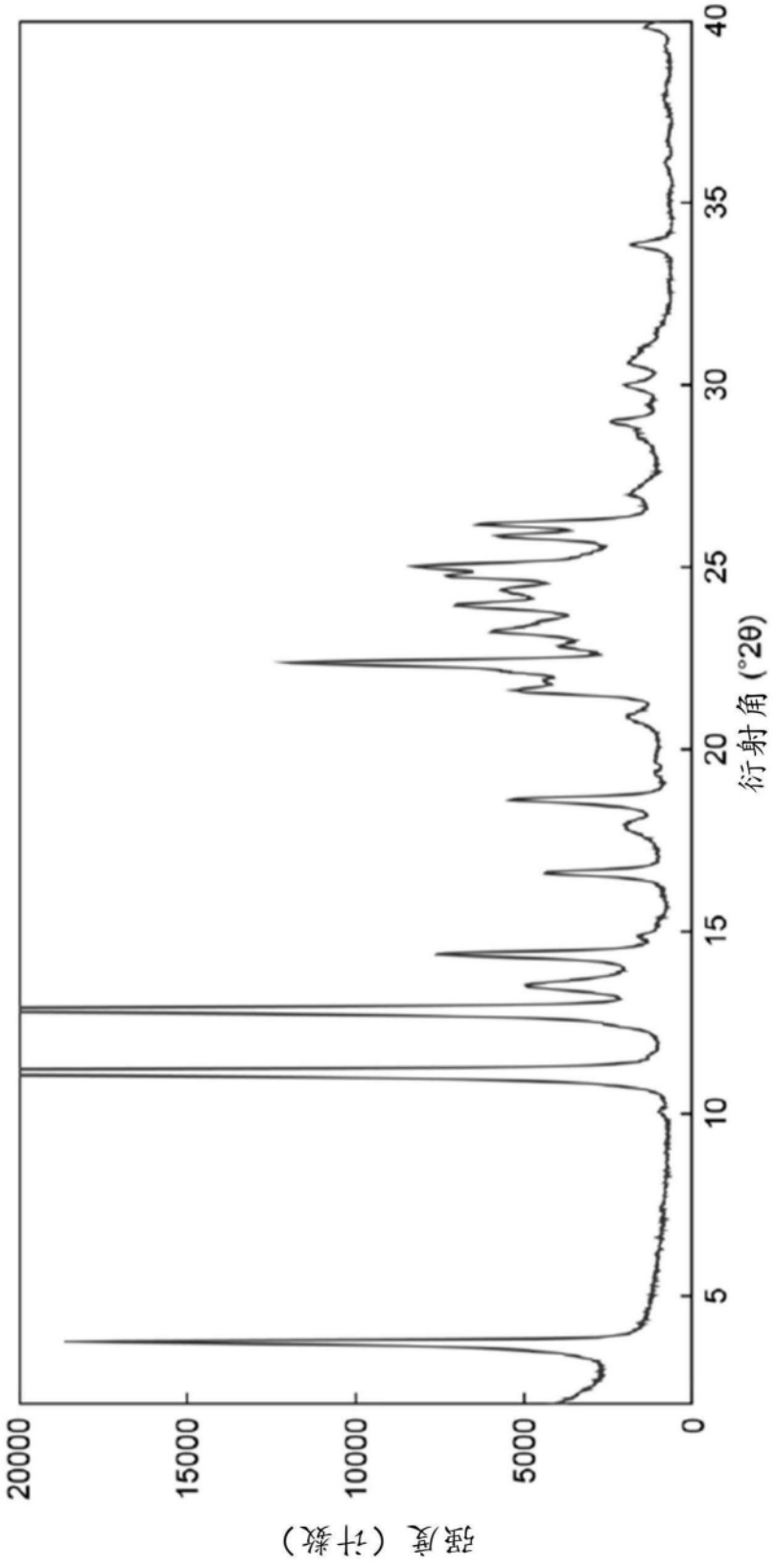


图1A

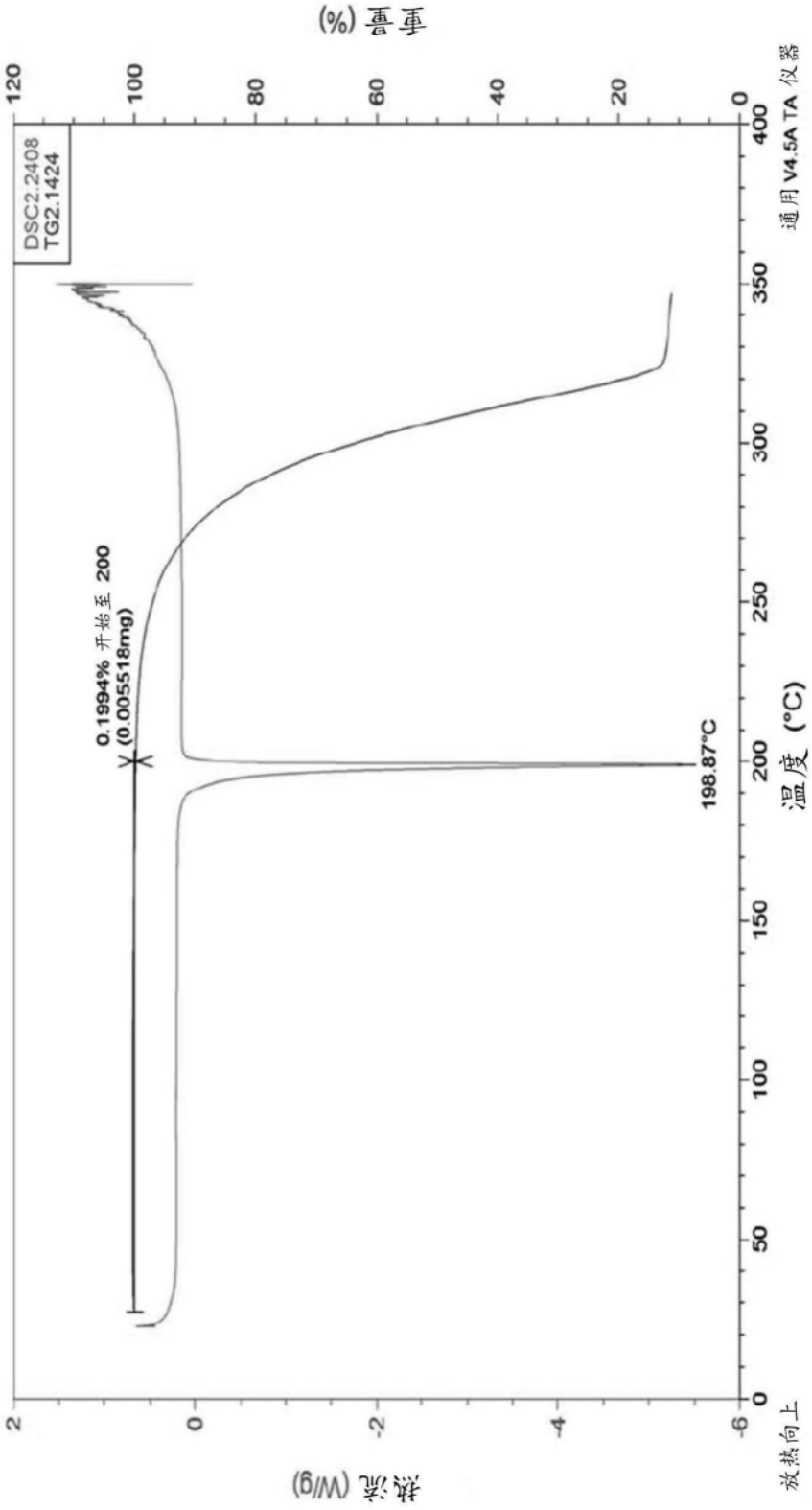

重量 (%)
120
100
80
60
40
20
0
DSC2.2408
TG2.1424
通用 V4.5A TA 仪器
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0.1994% 开始至 200
(0.005518mg)
198.87°C
温度 (°C)
2
0
-2
-4
-6
热流 (W/g)
放热向上

图1B

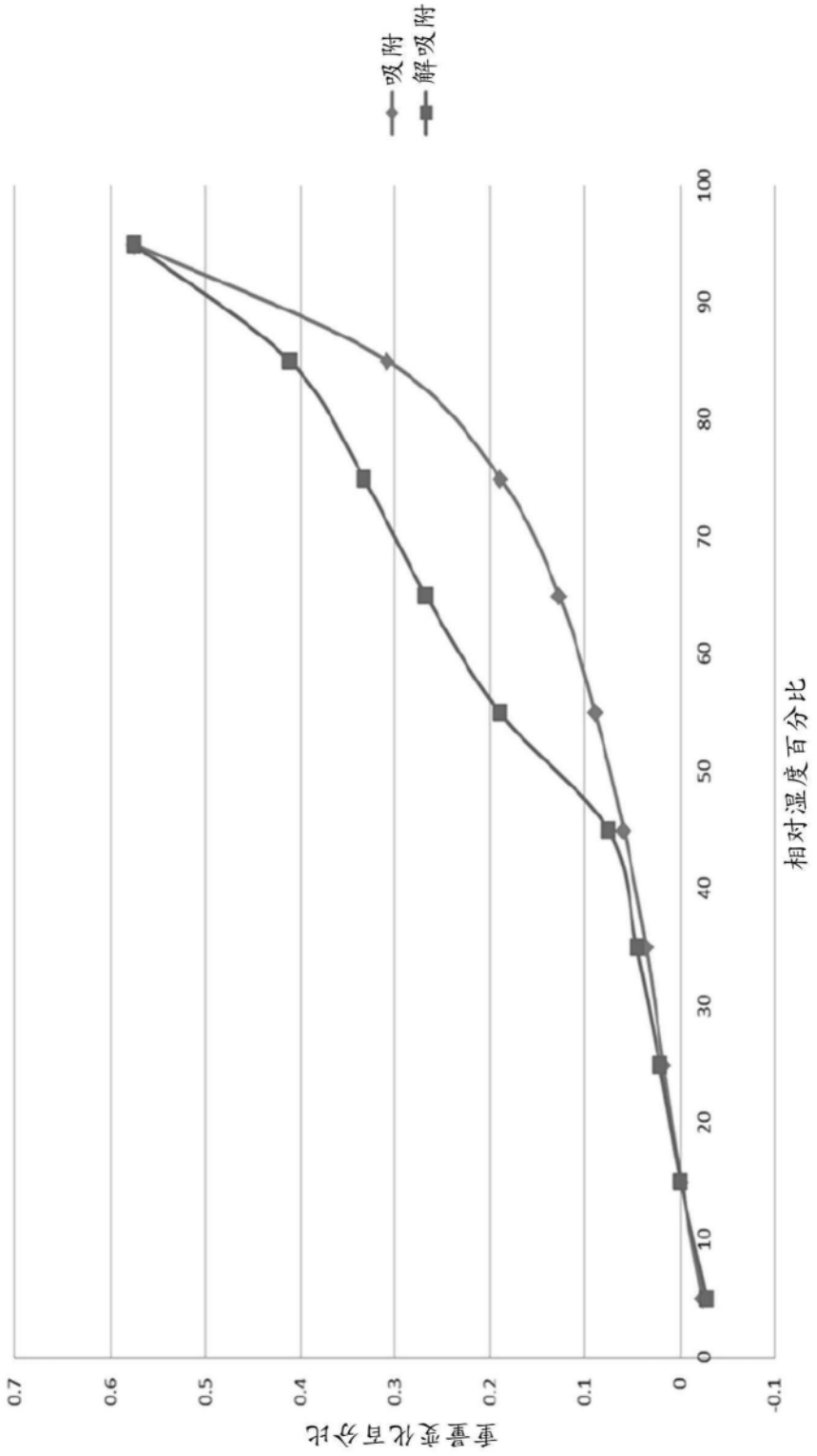

吸附
解吸附
重量变化百分比
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
相对湿度百分比

图1C

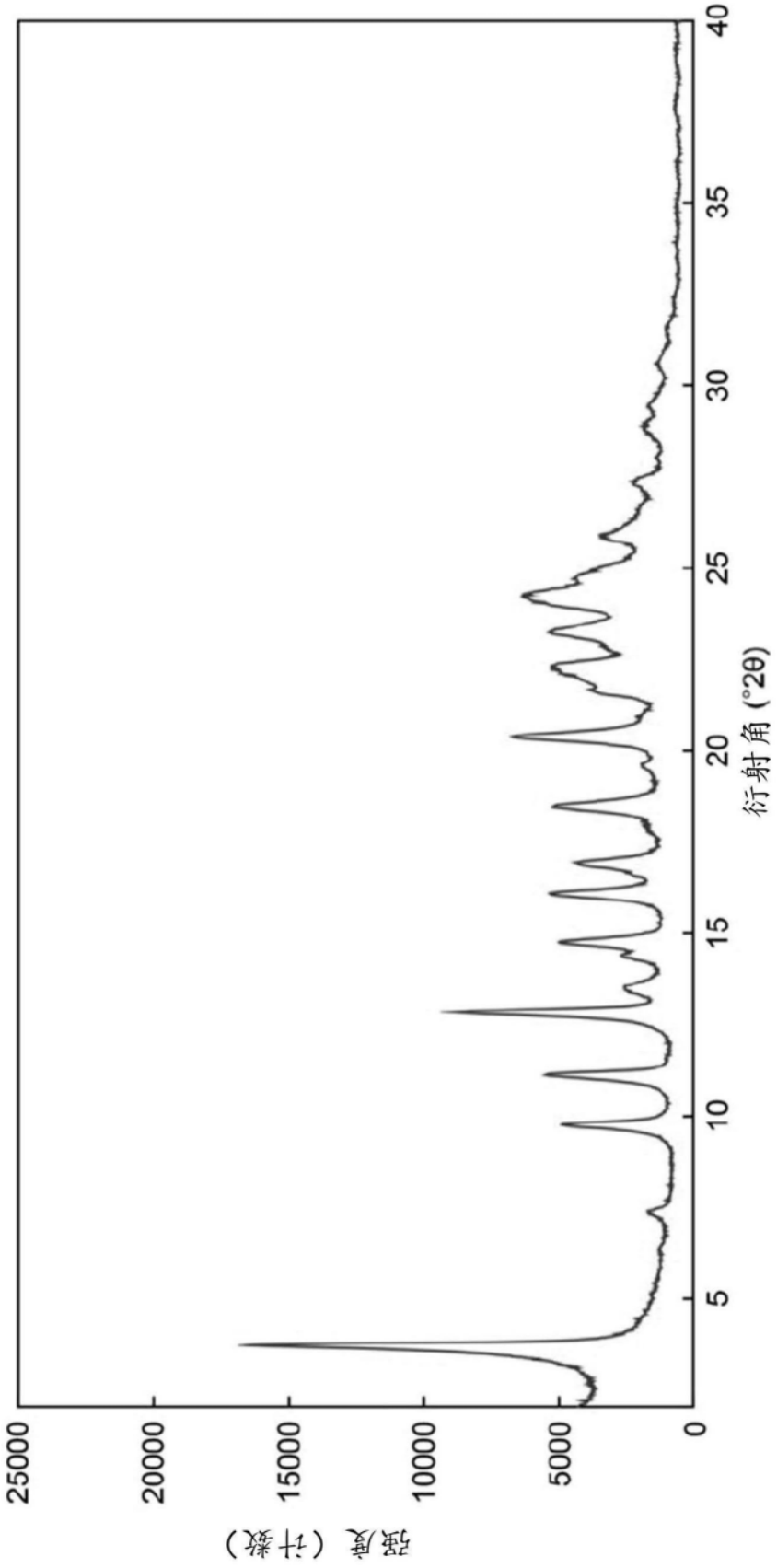


图2A

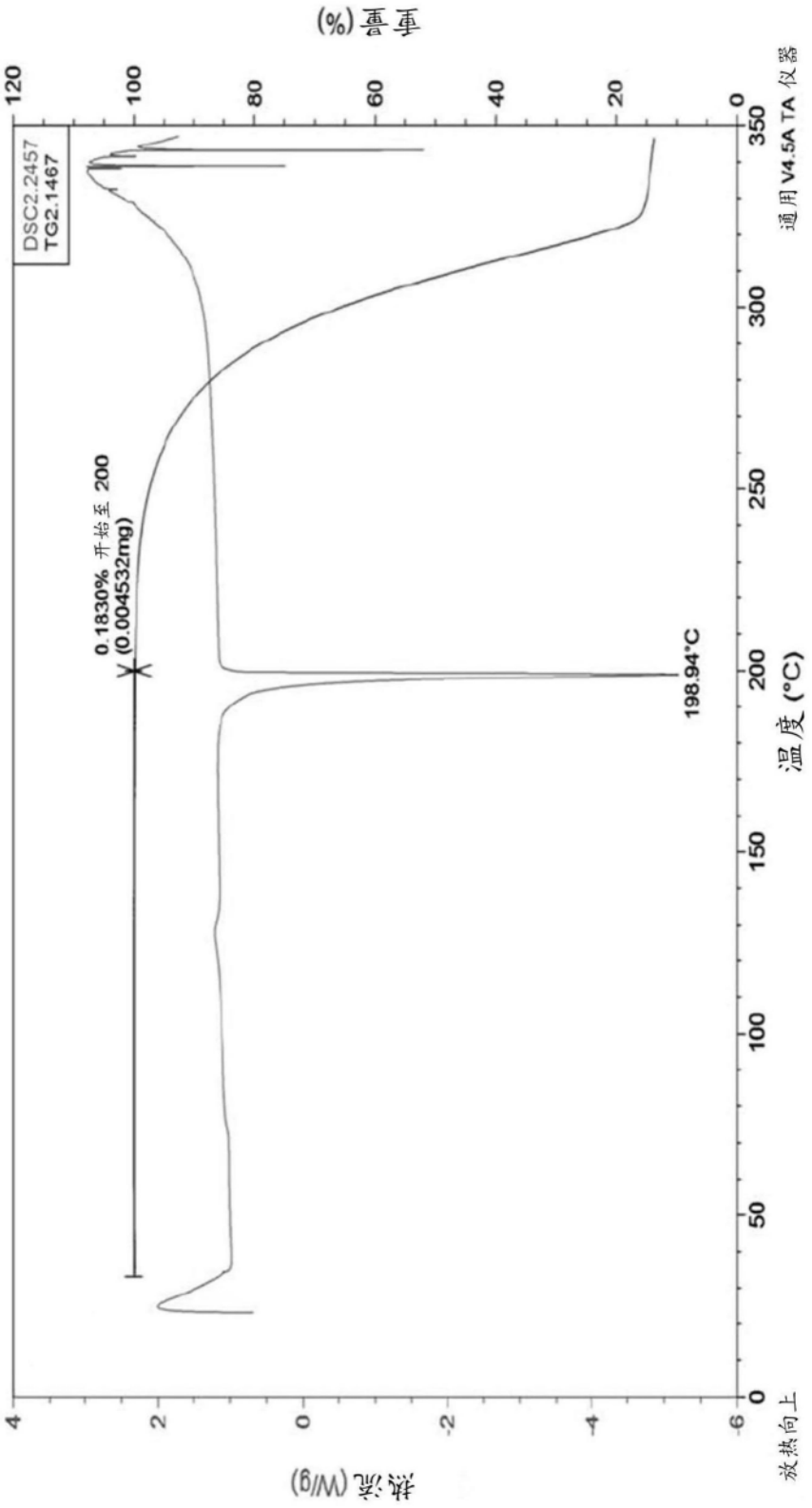

重量(%)
120
100
80
60
40
20
0
DSC2.2457
TG2.1467
0.1830% 开始至 200
(0.004532mg)
198.94°C
通用 V4.5A TA 仪器
350
300
250
200
150
100
50
0
温度 (°C)
4
2
0
-2
-4
-6
热流 (W/g)
放热向上

图2B

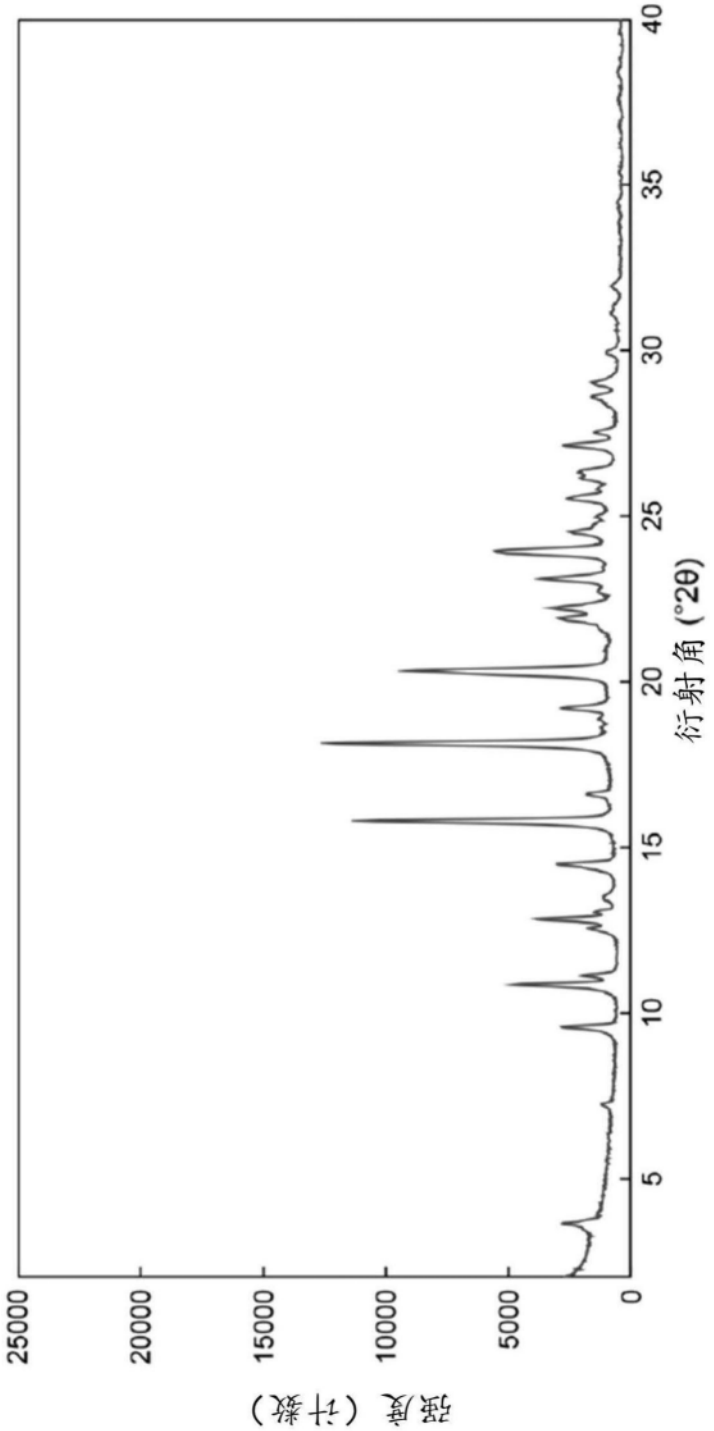


图3A

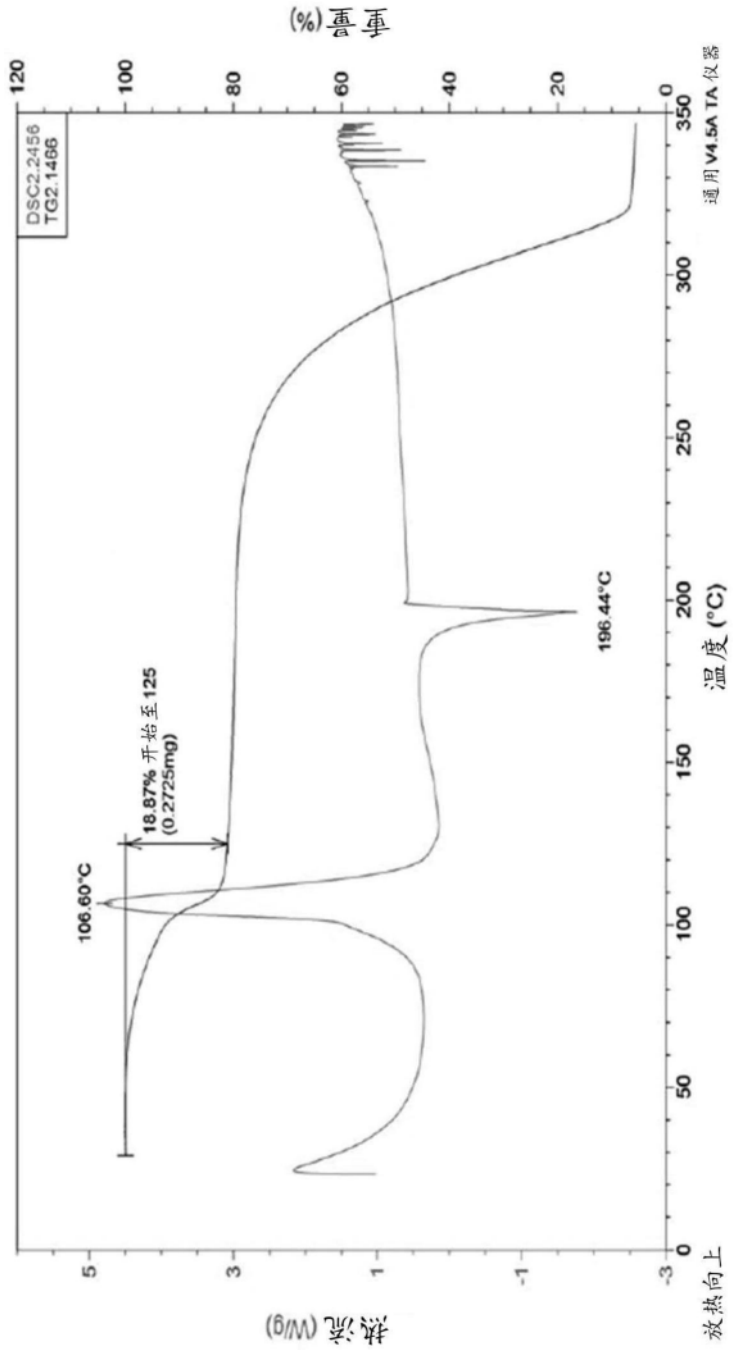

重量(%)
120
100
80
60
40
20
0
DSC2.2456
TG2.1466
通用V4.5A TA仪器
350
300
250
200
150
100
50
0
温度(°C)
196.44°C
18.87% 开始至125
(0.2725mg)
106.60°C
热流(W/g)
5
3
1
-1
-3
放热向上

图3B

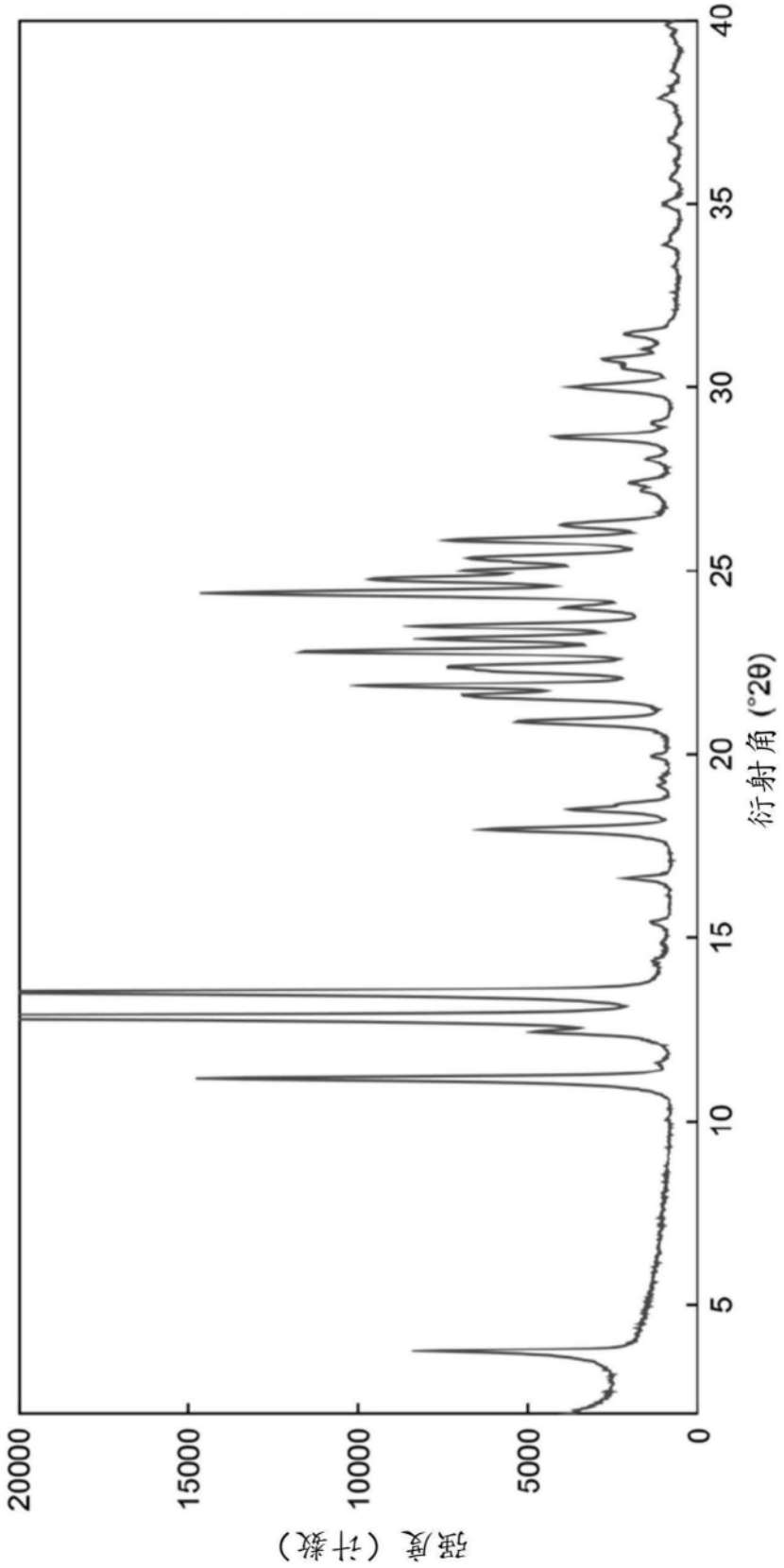


图4A

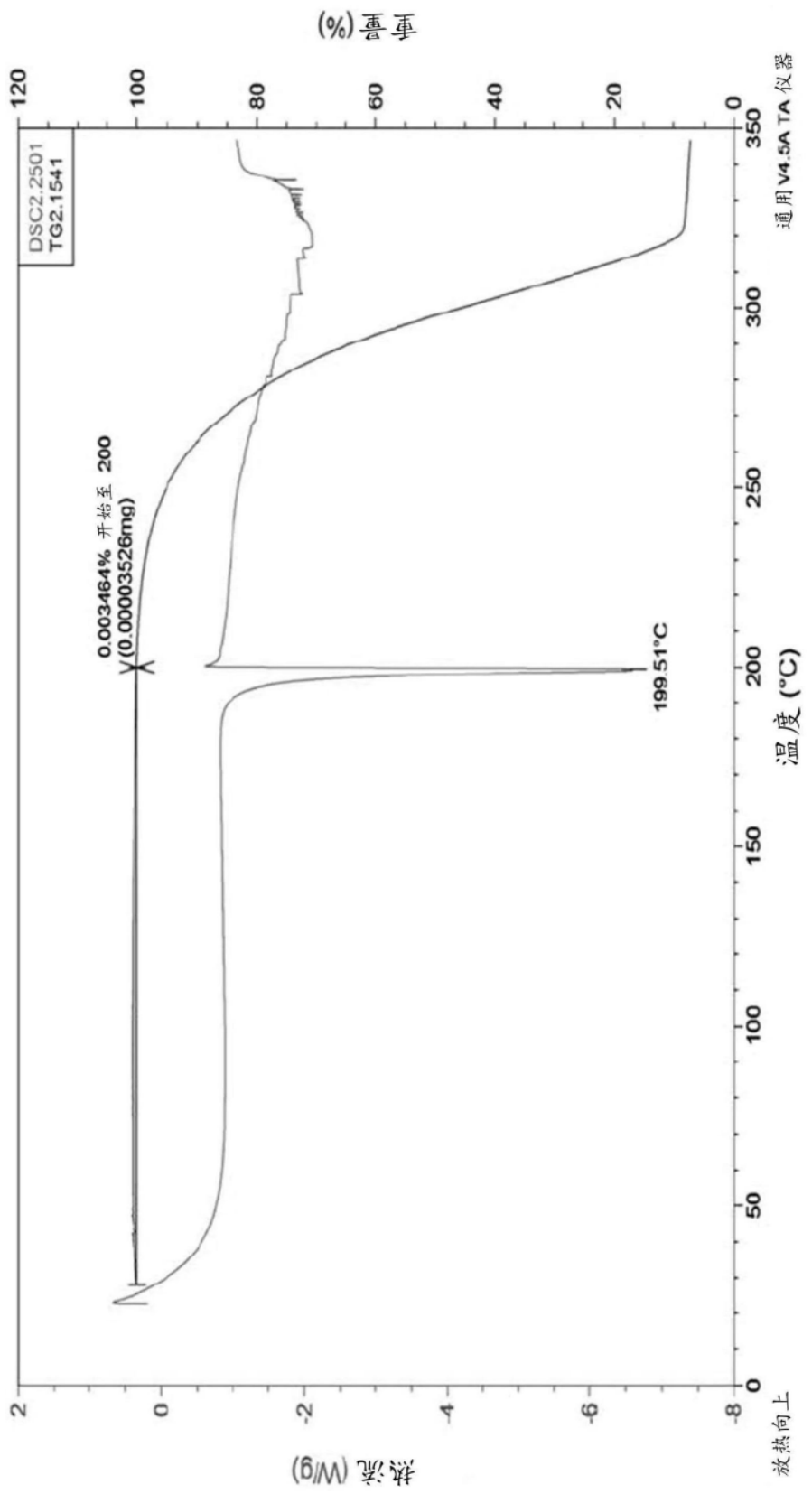

重量(%)
120
100
80
60
40
20
0
DSC2.2501
TG2.1541
0.003464% 开始至 200
(0.000003526mg)
199.51°C
通用V4.5A TA仪器
350
300
250
200
150
100
50
0
温度(°C)
热流(W/g)
2
0
-2
-4
-6
-8
放热向上

图4B

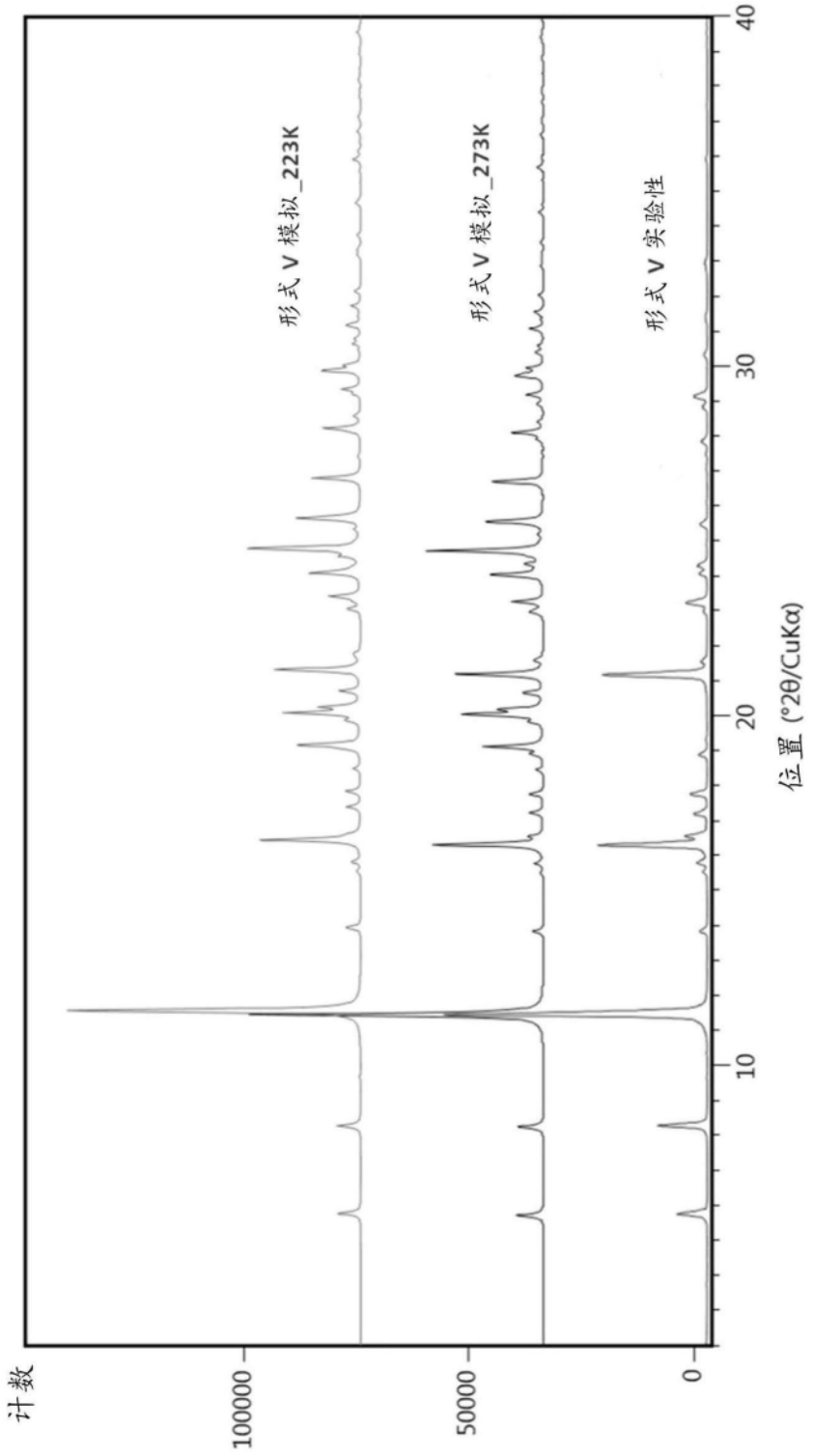

形式 V 模拟_223K
形式 V 模拟_273K
形式 V 实验性
计数
100000
50000
0
10
20
30
40
位置 (°2θ/CuKα)

图5

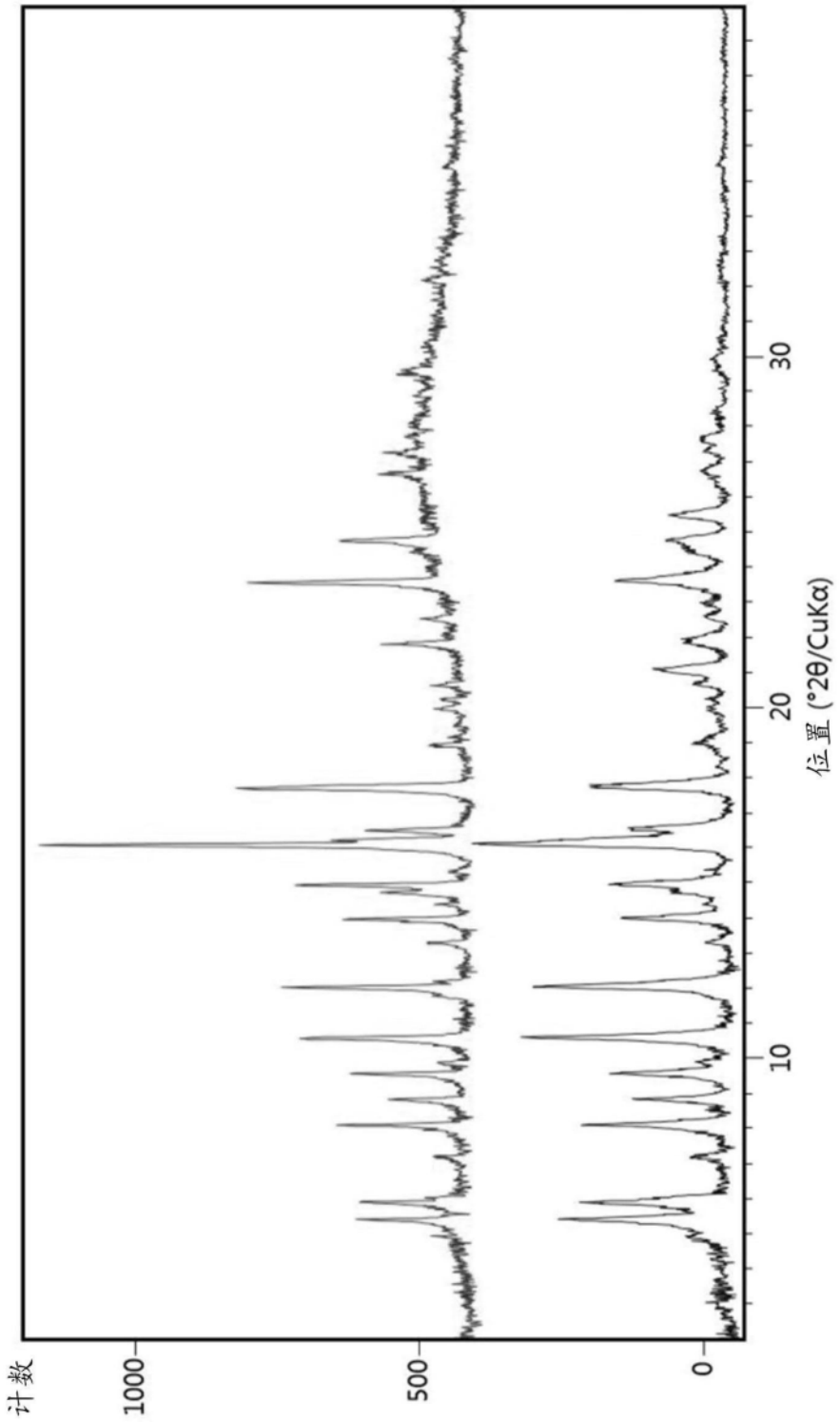


图6A

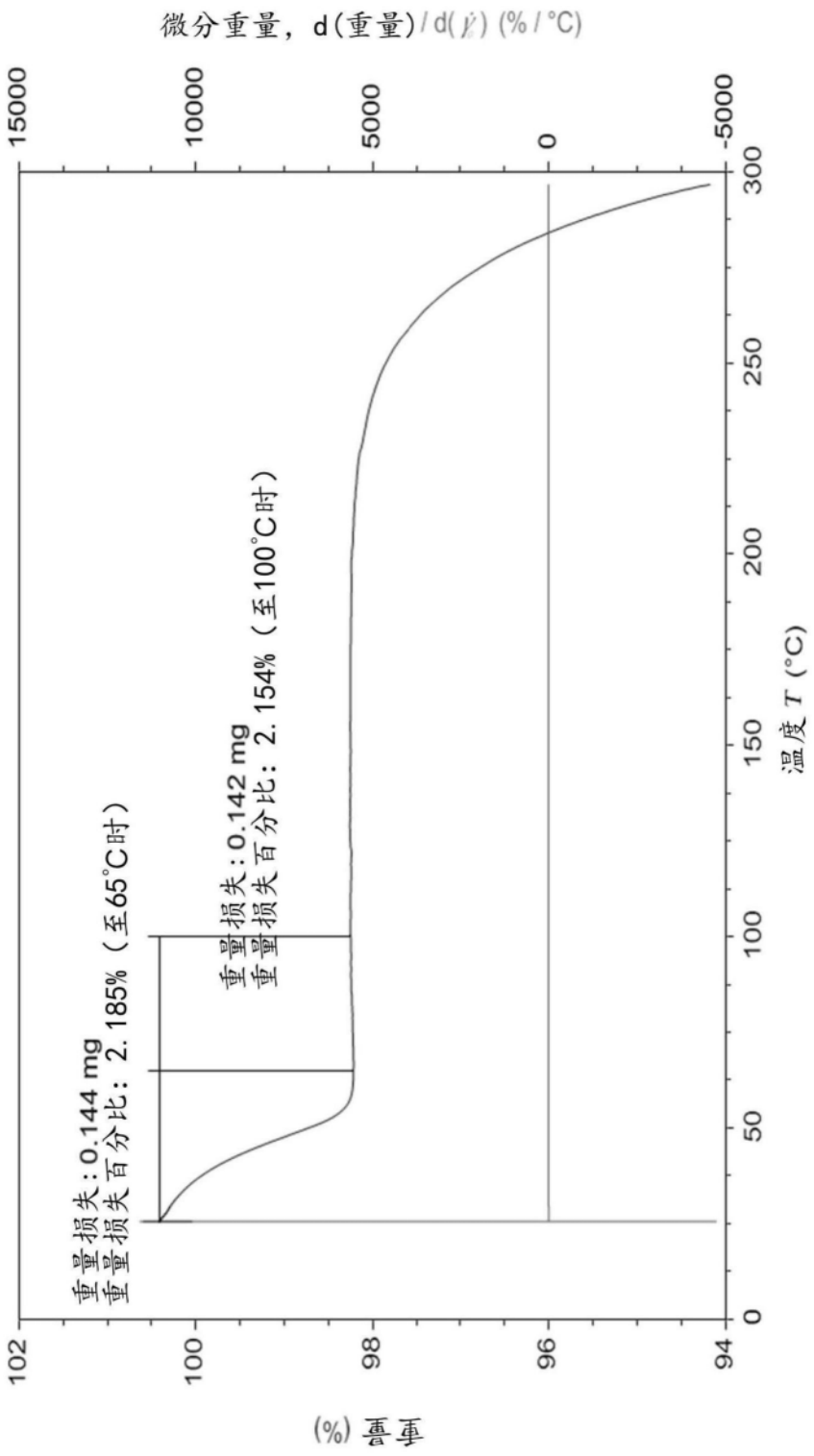

微分重量，d(重量)/d(℃) (%/℃)
15000
10000
5000
0
-5000
102
100
98
96
94
(%) 重量
300
250
200
150
100
50
0
温度 T (°C)
重量损失：0.144 mg
重量损失百分比：2.185%（至65°C时）
重量损失：0.142 mg
重量损失百分比：2.154%（至100°C时）

图6B

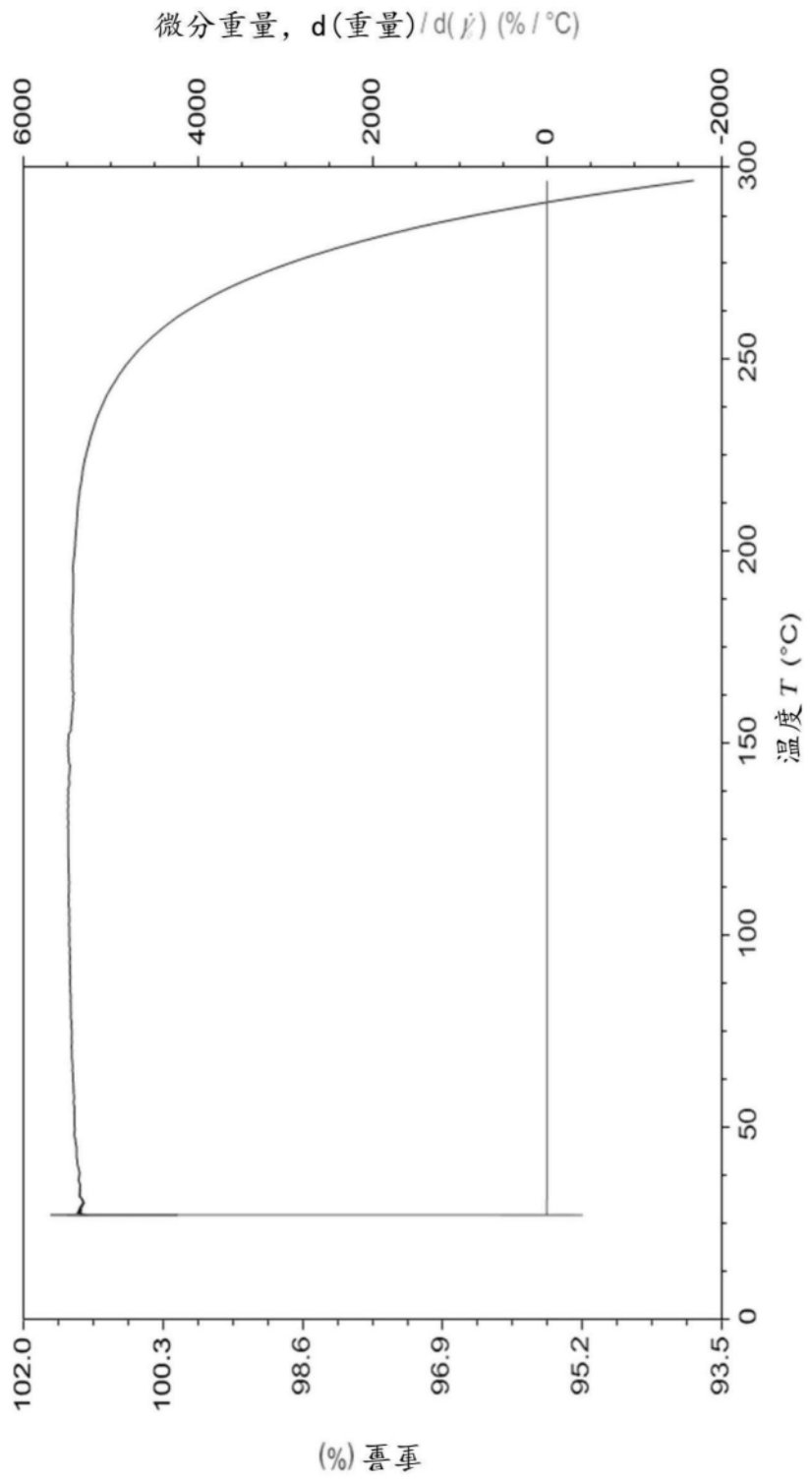

微分重量，d(重量)/d(℃) (%/℃)
6000
4000
2000
0
-2000
300
250
200
150
100
50
0
温度 T (°C)
102.0
100.3
98.6
96.9
95.2
93.5
重量 (%)

图6C

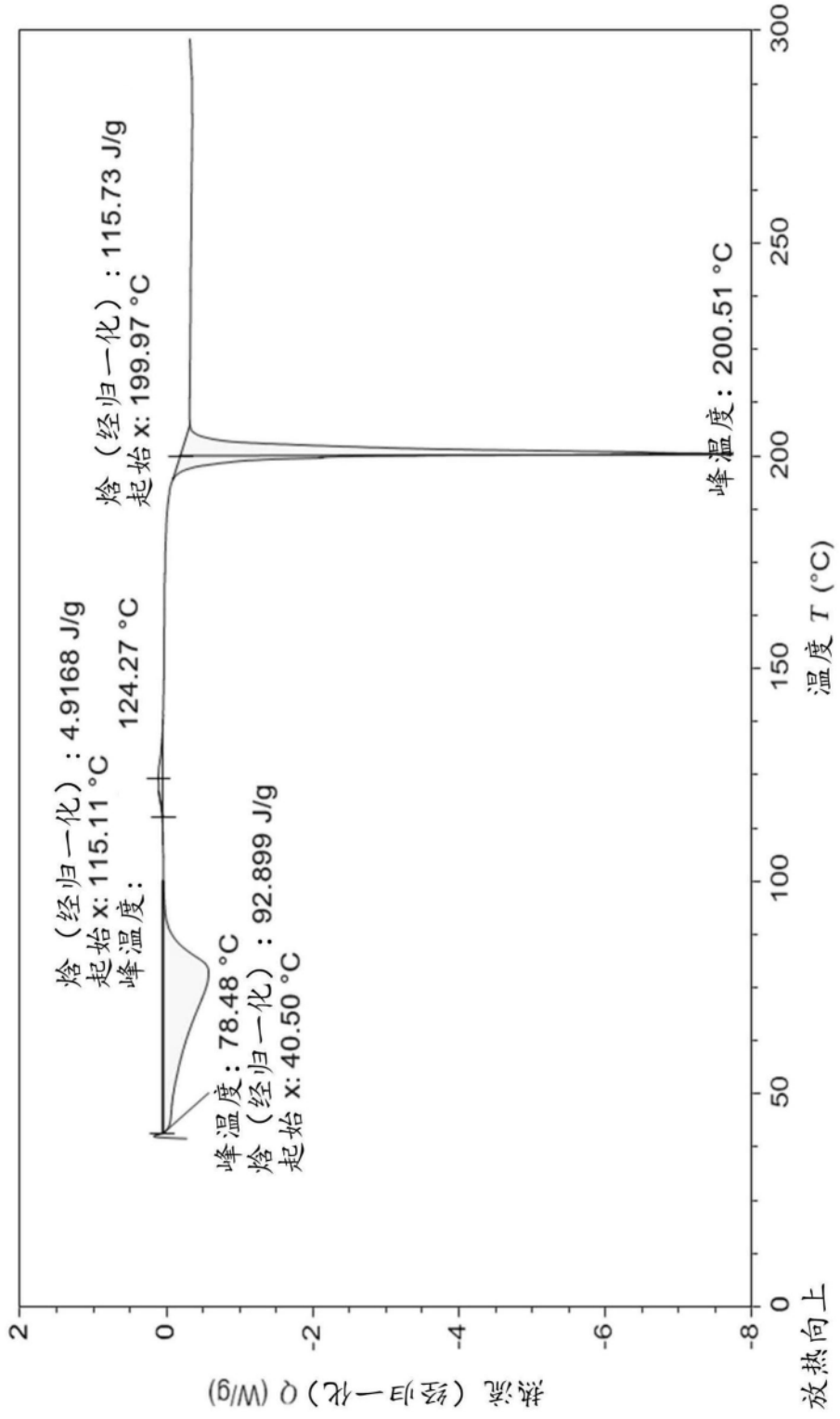

热流 (经归一化) Q (W/g)
放热向上
温度 T (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300
熔（经归一化）：4.9168 J/g
起始 x: 115.11 °C
峰温度：
124.27 °C
熔（经归一化）：115.73 J/g
起始 x: 199.97 °C
峰温度：200.51 °C
峰温度：78.48 °C
熔（经归一化）：92.899 J/g
起始 x: 40.50 °C

图6D

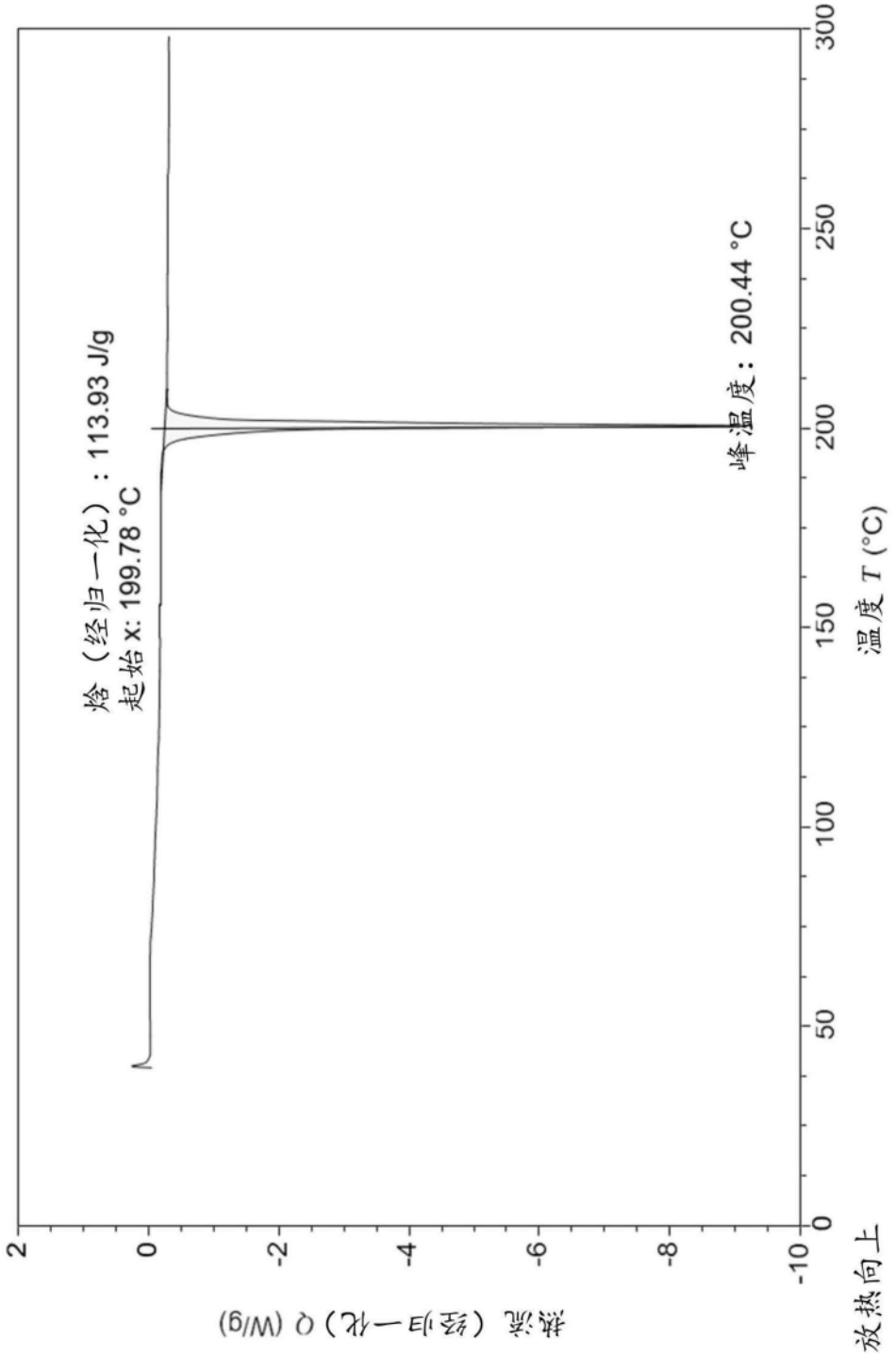

焓（经归一化）：113.93 J/g
起始 x: 199.78 °C
峰温度：200.44 °C
热流（经归一化）Q (W/g)
温度 T (°C)
放热向上
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
50
100
150
200
250
300

图6E