



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115209894 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 02

(21) 申请号 202180018304.9

(22) 申请日 2021.03.05

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115209894 A

(43) 申请公布日 2022.10.18

(30) 优先权数据  
62/986096 2020.03.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.09.01

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2021/021037 2021.03.05

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/178768 EN 2021.09.10

(73) 专利权人 弗特克斯药品有限公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 I·埃布纳 B·J·黑尔  
A·W·克鲁格 N·马拉利厄  
S-P·吴

(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 梅黎

(51) Int.Cl.  
A61K 31/4045 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 113453760 A, 2021.09.28  
审查员 汤艳星

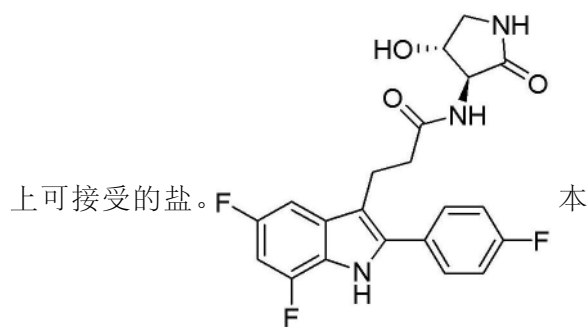
权利要求书3页 说明书32页 附图2页

(54) 发明名称

治疗APOL-1依赖性局灶节段性肾小球硬化的方法

(57) 摘要

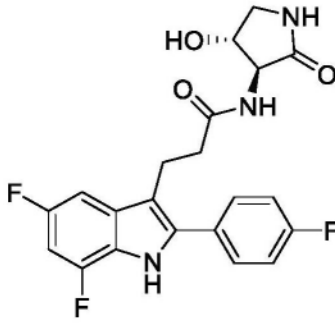
本申请描述了抑制APOL1和治疗APOL1介导的疾病的方法,其包括施用化合物I和/或其药学



化合物 I

申请还描述了包含化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物。

1. 化合物I或化合物I的药学上可接受的盐在制备用于在有此需要的患者中治疗局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 和/或非糖尿病肾脏疾病 (NDKD) 的药物中的用途:



(化合物 I),

其中所述药物被配制为片剂,所述片剂提供相当于2mg至100mg化合物I的每日量。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗局灶节段性肾小球硬化 (FSGS)。
3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗非糖尿病肾脏疾病 (NDKD)。
4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述患者具有APOL1基因型。
5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述患者患有肾病范围蛋白尿。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于施用以提供相当于15mg至100mg、20mg至80mg、25至75mg、30至60mg或15mg至45mg的化合物I的每日量。
7. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于施用以提供相当于2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的化合物I的每日量。
8. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于施用以提供相当于15mg或45mg的化合物I的每日量。
9. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于施用以提供相当于15mg的化合物I的每日量。
10. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于施用以提供相当于45mg的化合物I的每日量。
11. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于每日多次施用。
12. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于每24小时 (q24h) 施用一次。
13. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂包括化合物I。
14. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂包括化合物I的药学上可接受的盐。
15. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂适合口服施用。
16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述用于口服施用的片剂包含15mg的化合物I。
17. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂包含纤维素、交联羧甲基纤维素钠和/或硬脂基富马酸钠。
18. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂还包括包含聚乙烯醇 (PVA)、聚乙二醇 (PEG)、二氧化钛和滑石的包衣。

19. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于与一种或多种治疗剂联合施用,所述治疗剂选自:血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、肾素抑制剂、脑啡肽酶抑制剂、泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述一种或多种治疗剂选自泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙。

21. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于与一种或多种治疗剂联合施用,所述治疗剂选自:血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、肾素抑制剂、泼尼松、泼尼松龙和甲基泼尼松龙。

22. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于与ACE抑制剂(ACEi)和ARB联合施用。

23. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂被配制用于与ACEi、ARB和泼尼松联合施用。

24. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中通过定量XRPD测定的化合物I中的结晶形式A占化合物I中所有固体形式总和的量为以重量计等于或大于90%。

25. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中化合物I为结晶形式A。

26. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述片剂进一步包含:

(a) 颗粒内组分,其包含:

61% 微晶纤维素,

2.4% 交联羧甲基纤维素钠,和

1.6% 硬脂基富马酸钠;以及

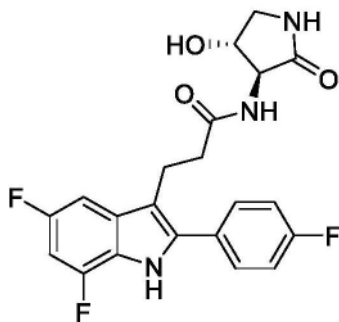
(b) 颗粒外组分,其包含:

17.5% 微晶纤维素,

1.5% 交联羧甲基纤维素钠,和

1.0% 硬脂基富马酸钠。

27. 一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或化合物I的药学上可接受的盐:



化合物 I,

其量相当于5mg至200mg、10mg至150mg、15mg至100mg、20mg至80mg、25至75mg、30至60mg或15mg至45mg的化合物I。

28. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包含化合物I或化合物I的药学上可接受的盐,其量相当于5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、

55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的化合物I。

29. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包含15mg的化合物I。

30. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包含30mg的化合物I。

31. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述组合物包含45mg的化合物I。

32. 根据权利要求27至31中任一项所述的药物组合物,其中通过定量XRPD测定的化合物I中的结晶形式A占化合物I中所有固体形式总和的量为以重量计等于或大于90%。

33. 根据权利要求27至31中任一项所述的药物组合物,其中化合物I为结晶形式A。

34. 根据权利要求27至31中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物为片剂形式。

35. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述组合物为片剂形式。

36. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述片剂适合口服施用。

37. 根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含:

(a) 颗粒内组分,其包含:

61%微晶纤维素,

2.4%交联羧甲基纤维素钠,和

1.6%硬脂基富马酸钠;以及

(b) 颗粒外组分,其包含:

17.5%微晶纤维素,

1.5%交联羧甲基纤维素钠,和

1.0%硬脂基富马酸钠。

## 治疗APOL-1依赖性局灶节段性肾小球硬化的方法

[0001] 本申请要求于2020年3月6日提交的美国临时专利申请62/986,096的优先权,该临时专利申请的内容通过其全文引用并入本文。本公开涉及治疗APOL1介导疾病的方法,包括APOL1介导肾脏疾病例如APOL1介导局灶节段性肾小球硬化(FSGS)和/或APOL1介导非糖尿病肾脏疾病(NDKD),所述方法包括施用化合物I、其药学上可接受的盐和/或化合物I或其盐的氘代衍生物。本公开还提供了药物组合物,所述药物组合物包含治疗剂量的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐。

[0002] NDKD是一种肾脏疾病,涉及足细胞或肾小球血管床的损伤,该损伤不可归因于糖尿病。FSGS是一种罕见的肾脏疾病,估计全球发病率为0.2至1.1/100,000/年。FSGS和NDKD是由为肾小球过滤屏障的一部分的足细胞的损伤引起的,导致蛋白尿。蛋白尿患者发生终末期肾脏疾病(ESKD)和发生蛋白尿相关并发症如感染或血栓栓塞事件的风险更高。FSGS或NDKD没有标准化的治疗方案,也没有已批准的药物。FSGS和蛋白尿患者的当前治疗选择包括高剂量皮质类固醇,其会在少数患者中诱导蛋白尿的缓解。NDKD的当前治疗选择以血压控制和肾素血管紧张素系统的阻断为基础。

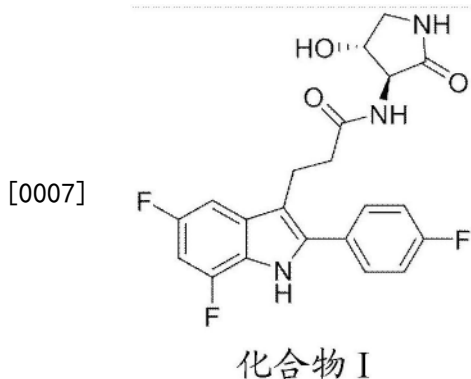
[0003] FSGS和NDKD可基于潜在的病因分为不同的亚组。FSGS的一个同质亚组的特征在于载脂蛋白L1(APOL1)基因中称为G1和G2的独立常见序列变体的存在,其被称为“APOL1风险等位基因”。G1编码一对相关的非同义氨基酸变化(S342G和I384M),G2编码蛋白质的C末端附近的2个氨基酸缺失(N388del;Y389del),而G0为祖先(低风险)等位基因。在具有APOL1遗传风险变体的患者中也发现了NDKD的独特表型。在APOL1介导的FSGS和NDKD两者中,与没有或仅具有1个APOL1遗传风险变体的相同疾病患者相比,在具有两个风险等位基因的患者中会出现更程度的蛋白尿和速度更快的肾功能丧失。

[0004] APOL1基因在人的多个器官中表达,包括肝和肾。APOL1可防止布氏布氏锥虫(*T.b.brucei*)所致的寄生虫感染。APOL1被布氏布氏锥虫内吞并转运至溶酶体,在溶酶体处,其插入到溶酶体膜中并形成导致寄生虫肿胀和死亡的孔。虽然所有3种APOL1变体(G0、G1和G2)都具有裂解布氏布氏锥虫的能力,但APOL1 G1和G2变体对已进化出抑制APOL1 G0的血清抗性相关蛋白(SRA)的寄生虫物种提供额外保护;这些物种会引起昏睡病。G1和G2变体逃避SRA的抑制;G1对*T.b.gambiense*(其导致西非昏睡病)提供额外保护,而G2对*T.b.rhodesiense*(其导致东非昏睡病)提供额外保护。

[0005] 在肾中,APOL1在足细胞、内皮细胞(包括肾小球内皮细胞)和一些肾小管细胞中表达。APOL1 G1或G2(但非G0)在转基因小鼠中的足细胞特异性表达诱导结构和功能变化,包括蛋白尿、肾功能降低、足细胞异常和肾小球硬化。与这些数据一致,APOL1的G1和G2变体在诱导FSGS和加速其在人类中的进展中起因果作用。具有APOL1风险等位基因(即,APOL1 G1或APOL1 G2等位基因的纯合子或复合杂合子)的个体发生FSGS的风险增加,并且如果他们发生FSGS,则他们将面临肾功能迅速下降的风险。因此,APOL1的抑制可对携带APOL1风险等位基因的个体具有积极影响。

[0006] 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羟基-2-氧代-吡咯烷-3-基]丙酰胺(化合物I)为APOL1诱导的细胞死亡和APOL1诱导的布氏布氏锥虫裂解的小

分子抑制剂。化合物I可绘示为具有以下结构：



[0008] 化合物I、其制备方法和物理化学数据在共同待决的美国申请号16/717,099和PCT国际申请号PCT/US2019/066746中公开(公开为“化合物2”),这两件申请均作为本公开的参考文献并入本文。

[0009] 本公开提供了抑制APOL1诱导的细胞死亡和治疗APOL1介导的疾病的方法,所述疾病包括APOL1介导的肾脏疾病例如FSGS和/或NDKD,做法是施用包含治疗有效量的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或化合物I的氘代衍生物的药学上可接受的盐的药物组合物。本文公开的方法和药物组合物为患有与一个或多个APOL1风险等位基因相关联的APOL1介导肾脏疾病并且具有或不具有蛋白尿(即,对于具有肾病范围蛋白尿的个体,蛋白质对肌酐比率 $>3\text{g/g}$ ;对于具有亚肾病范围蛋白尿的个体,蛋白质对肌酐比率为 $>0.15\text{g/g}$ 至 $<3.0\text{g/g}$ )的个体提供治疗。本文公开的方法和药物组合物为患有与一个或多个APOL1风险等位基因相关联的APOL1介导肾脏疾病、具有或不具有肾病范围蛋白尿的个体提供治疗。

[0010] 在一些实施方案中,本公开涉及药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或化合物I的氘代衍生物的药学上可接受的盐。

[0011] 在一些实施方案中,本公开涉及药物组合物,所述药物组合物包含化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或化合物I的氘代衍生物的药学上可接受的盐,所述组合物还可包含至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种载体。在一些实施方案中,本公开提供了治疗APOL1介导的肾脏疾病的方法,所述疾病包括FSGS和/或NDKD,所述方法包括向有此需要的受试者施用化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或化合物I的氘代衍生物的药学上可接受的盐,任选地作为包含至少一种另外的活性组分的药物组合物的一部分。

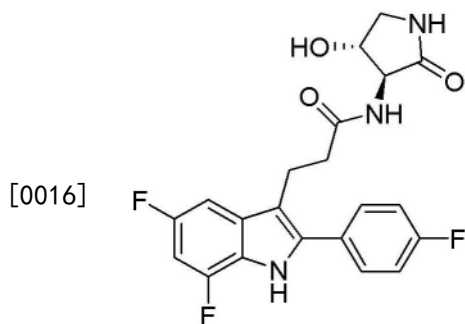
#### 附图说明

[0012] 图1绘示了化合物I形式A的XRPD衍射图。

[0013] 图2绘示了化合物I形式A的固态 $^{13}\text{C}$  NMR光谱。

[0014] 定义

[0015] 如贯穿本公开所使用,“化合物I”是指3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羟基-2-氧代-吡咯烷-3-基]丙酰胺,其可绘示为具有以下结构:



化合物 I

[0017] 化合物I可呈氘代衍生物或者化合物或氘代衍生物的药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中,化合物I以结晶或基本上纯的结晶形式A施用。

[0018] 如本文所用,术语“APOL1”意指载脂蛋白L1蛋白而术语“APOL1”意指载脂蛋白L1基因。

[0019] 如本文所用,术语“FSGS”意指局灶节段性肾小球硬化,其为造成蛋白尿和肾功能进行性下降的足细胞(肾小球内脏上皮细胞)疾病并与2种常见的APOL1遗传变体(G1:S342G:I384M和G2:N388del:Y389del)相关联。

[0020] 如本文所用,术语“NDKD”意指非糖尿病肾脏疾病,其为涉及不可归因于糖尿病的足细胞或肾小球血管床的损伤的肾脏疾病并与2种常见的APOL1遗传变体(G1:S342G:I384M和G2:N388del:Y389del)相关联。这包括但不限于高血压性肾脏疾病、狼疮、微小病变肾病、膜性肾病、类固醇抗性或类固醇敏感性肾病综合征和同种异体肾移植功能障碍。在一些实施方案中,其包括在患有高血压且蛋白尿 $\geq 0.2\text{g/g}$ 的非糖尿病患者中的慢性肾脏疾病但不包括由感染、恶性肿瘤、梗阻性或自身免疫性病症引起的慢性肾脏疾病。

[0021] 术语“患者”和“受试者”可互换使用并且是指包括人在内的动物。

[0022] 如本文所用,术语“治疗(treatment、treating等)”通常意指APOL1介导的疾病的改善,包括APOL1介导的肾脏疾病如但不限于FSGS和/或NDKD的改善,或者一种或多种症状的改善,和/或减轻受试者中FSGS和/或NDKD或一种或多种其症状的严重程度。如本文所用,“治疗”及其同源词包括但不限于以下:完全或部分缓解,降低肾衰竭(例如,ESRD)和疾病相关并发症(例如,水肿、感染易感性或血栓-栓塞事件)的风险。可根据本领域已知或后续开发的方法和技术容易地评估任何这些症状的改善或其严重程度的减轻。

[0023] 如本文所用,化合物I的“治疗有效”量是指化合物I、化合物1的氘代衍生物或者化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐的产生其施用的期望效果(例如,改善APOL1介导的肾脏疾病的症状,减轻APOL1介导的肾脏疾病的严重程度或APOL1介导的肾脏疾病的症状,和/或减少APOL1介导的肾脏疾病或APOL1介导的肾脏疾病的症状的进展,改善FSGS和/或NDKD的症状,减轻FSGS和/或NDKD的严重程度或FSGS和/或NDKD的症状,和/或减慢或减少FSGS和/或NDKD或者FSGS和/或NDKD的症状的进展)的量。治疗有效剂量的确切量将取决于治疗的目的并将由本领域技术人员使用已知的技术确定(参见例如Lloyd(1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。在一些实施方案中,化合物I的治疗有效剂量为2mg至250mg。本文公开了其他合适的治疗有效剂量。

[0024] 如本文所用,“ULN”意指“正常上限”。

[0025] 如本文所用,在提及两种或更多种化合物、药剂或另外的活性药物成分时,术语

“与.....组合”意指在彼此之前、彼此同时或在彼此之后向患者施用两种或更多种化合物、药剂或活性药物成分。

[0026] 在提及本公开的化合物时,术语“化合物”是指除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化之外具有相同化学结构的分子的集合,除非另有说明为立体异构体的集合(例如,外消旋体的集合、顺式/反式立体异构体的集合、或(E)和(Z)立体异构体的集合)。因此,本领域技术人员应清楚,由含有指示的氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有较少量的在该结构中的一个或多个指定氘位置处具有氢原子的同位素体。本公开的化合物中此类同位素体的相对量将取决于许多因素,包括用于制备化合物的试剂的同位素纯度和用于制备化合物的各种合成步骤中同位素的并入效率。然而,如上文所阐述,全部此类同位素体的相对量将小于化合物的49.9%。在其他实施方案中,全部此类同位素体的相对量将小于化合物的47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5%。

[0027] 如本文所用,术语“结晶形式”和“形式”可互换地指在晶格中具有特定分子堆积排列的晶体结构(或多晶型物)。可通过一种或多种表征技术鉴别和彼此区别结晶形式,所述技术包括例如X-射线粉末衍射(XRPD)、单晶X-射线衍射和固态核磁共振(SSNMR)。因此,如本文所用,术语“化合物I的结晶形式A”是指可通过任何一种或多种表征技术(包括例如XRPD、单晶X-射线衍射和SSNMR)鉴别和彼此区别的独特结晶形式。在一些实施方案中,化合物I结晶形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在一个或多个指定 $2\theta$ 值( $^{\circ}2\theta$ )处具有一个或多个信号。

[0028] 如本文所用,术语“SSNMR”是指固态核磁共振的分析表征方法。可以在环境条件下记录样品中存在的任何磁性活性同位素的SSNMR光谱。小分子活性药物成分的活性同位素的典型实例包括 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{11}\text{B}$ 、 $^7\text{Li}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{23}\text{Na}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 和 $^{195}\text{Pt}$ 。

[0029] 如本文所用,术语“XRPD”是指X-射线粉末衍射的分析表征方法。可以使用衍射仪在环境条件下以透射或反射几何学记录XRPD图案。

[0030] 如本文所用,术语“X-射线粉末衍射图”、“X-射线粉末衍射图案”、“XRPD图案”可互换地指实验获得的绘制信号位置(在横坐标上)对信号强度(在纵坐标上)的图案。对于无定形材料,X-射线粉末衍射图可包括一个或多个宽信号;而对于结晶材料,X-射线粉末衍射图可包括一个或多个信号,每个信号由其以 $2\theta$ 度( $^{\circ}2\theta$ )量度的角度值鉴别,绘示在X-射线粉末衍射图的横坐标上,其可表示为“在..... $^{\circ}2\theta$ 处的信号”、“在.....的 $2\theta$ 值处的信号”和/或“在至少.....个选自.....的 $2\theta$ 值处的信号”。

[0031] 如本文所用,“信号”或“峰”是指XRPD图案中以计数测量的强度处于局部最大值的点。本领域的普通技术人员将认识到,XRPD图案中的一个或多个信号(或峰)可重叠,并且可例如对肉眼不明显。实际上,本领域的普通技术人员将认识到,一些业内认可的方法能够并且适用于确定信号是否存在于图案中,诸如Rietveld精修。

[0032] 如本文所用,“在..... $^{\circ}2\theta$ 处的信号”、“在.....的 $2\theta$ 值处的信号”和/或“在至少.....个选自.....的 $2\theta$ 值处的信号”是指如在X-射线粉末衍射实验中所测量和观察到的X-射线反射位置( $^{\circ}2\theta$ )。

[0033] 角度值的可重复性在 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的范围内,即角度值可在所记载的角度值 $+0.2^{\circ}2\theta$ 处、角度值 $-0.2^{\circ}2\theta$ 处或在这两个端点(角度值 $+0.2^{\circ}2\theta$ 和角度值 $-0.2^{\circ}2\theta$ )之间的任何值处。

[0034] 术语“信号强度”和“峰强度”可互换地指在给定X射线粉末衍射图内的相对信号强度。可影响相对信号或峰强度的因素包括样品厚度和优选定向(例如结晶颗粒不随机分布)。

[0035] 如本文所用,术语“具有在.....的 $2\theta$ 值处的信号的X-射线粉末衍射图”是指含有如在X-射线粉末衍射实验中所测量和观察到的X-射线反射位置( $^{\circ} 2\theta$ )的XRPD图案。

[0036] 如本文所用,当两个衍射图中至少90%(如至少95%、至少98%或至少99%)的信号重叠时,X-射线粉末衍射图“基本上与[特定]图中类似”。在确定“基本类似性”时,本领域的普通技术人员应理解,即使对于相同的结晶形式,XRPD衍射图中的强度和/或信号位置也可存在变化。因此,本领域普通技术人员应理解,XRPD衍射图中的信号最大值(本文中称为 $2\theta$ 度( $^{\circ} 2\theta$ ))通常意指该值报告所报告值 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ ,其为业内公认的方差。

[0037] 如本文所用,当两个谱中至少90%(如至少95%、至少98%或至少99%)的信号重叠时,SSNMR谱“基本上与[特定]图中类似”。在确定“基本类似性”时,本领域普通技术人员应理解,即使对于相同的结晶形式,SSNMR谱中的强度和/或信号位置也可存在变化。因此,本领域普通技术人员应理解,本文提及的SSNMR谱中的信号最大值(单位ppm)通常意指该值报告所报告值 $\pm 0.2\text{ppm}$ ,其为业内公认的方差。

[0038] 如本文所用,当结晶形式如通过根据本领域的方法如定量XRPD所测定占样品中所有固体形式总和的量以重量计等于或大于90%时,其是“基本上纯”的。在一些实施方案中,当固体形式占样品中所有固体形式总和的量以重量计等于或大于95%时,其是“基本上纯”的。在一些实施方案中,当固体形式占样品中所有固体形式总和的量以重量计等于或大于99%时,其是“基本上纯”的。

[0039] 如本文所使用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐形式,其中盐是无毒的。本公开的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0040] 合适的药学上可接受的盐有例如S.M.Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中所公开的那些盐。例如,下面转载的文章的表1提供了以下药学上可接受的盐。

[0041] 表1. 示例性的药学上可接受的盐

	乙酸盐	碘化物	苜星青霉素 (Benzathine)
	苯磺酸盐	羟乙基磺酸盐	氯普鲁卡因
	苯甲酸盐	乳酸盐	胆碱
	碳酸氢盐	乳糖酸盐	二乙醇胺
	酒石酸氢盐	苹果酸盐	乙二胺
	溴化物	马来酸盐	葡甲胺
	依地酸钙	扁桃酸盐	普鲁卡因
	樟脑磺酸盐	甲磺酸盐	铝
	碳酸盐	甲基溴	钙
	氯化物	甲基硝酸盐	锂
	柠檬酸盐	甲基硫酸盐	镁
	二盐酸盐	粘液酸盐	钾
	依地酸盐	萘磺酸盐	钠
[0042]	乙二磺酸盐	硝酸盐	锌
	依托酸盐 (Estolate)	双羟萘酸盐(恩波 酸盐(Embonate))	
	乙磺酸盐	泛酸盐	
	富马酸盐	磷酸盐/二磷酸盐	
	葡庚糖酸盐	聚半乳糖醛酸盐	
	葡糖酸盐	水杨酸盐	
	谷氨酸盐	硬脂酸盐	
	对羟乙酰氨基苯 砷酸盐	碱式乙酸盐	
	己基间苯二酚盐	琥珀酸盐	
	海巴明 (Hydrabamine)	硫酸盐	
	氢溴酸盐	鞣酸盐	
	盐酸盐	酒石酸盐	
[0043]	羟萘甲酸盐	氯茶碱盐	
		三乙基碘化物	

[0044] 药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包括：与无机酸形成的盐，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸；与有机酸形成的盐，所述有机酸诸如乙酸、草酸、马

来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸；以及通过使用本领域中使用的其他方法诸如离子交换形成的盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。衍生自适宜的碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开还设想本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括铵、季铵以及使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其他合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0045] 如本文所用，“化合物I的氘代衍生物”是指其中至少一个氢已被替换为氘原子的化合物I的形式。应认识到，取决于合成中使用的化学材料的来源，合成的化合物中会出现天然同位素丰度的一些变化。尽管存在这种变化，但与本文描述的氘代衍生物的稳定同位素取代程度相比，天然丰富的稳定氢同位素的浓度小而无关紧要。因此，除非另有说明，否则在提及本公开的化合物的“氘代衍生物”时，至少一个氢被远高于其天然同位素丰度（通常为约0.015%）的氘所替换。在一些实施方案中，本公开的氘代衍生物对于每个氘原子具有至少3500（每个指定氘处52.5%的氘并入）、至少4500（67.5%的氘并入）、至少5000（75%的氘并入）、至少5500（82.5%的氘并入）、至少6000（90%的氘并入）、至少6333.3（95%的氘并入）、至少6466.7（97%的氘并入）或至少6600（99%的氘并入）的同位素富集因子。

[0046] 如本文所使用，术语“同位素富集因子”意指指定同位素之同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0047] 在一些实施方案中，本公开还涉及使用化合物I的同位素标记的化合物（其在一些实施方案中被称为化合物I）或其药学上可接受的盐的治疗方法，其中这样的化合物和盐的式和变量各自且独立地如上文或上述任何其他实施方案所描述，前提条件是，其中一个或多个原子已被替换为原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子的原子质量或质量数的一个或多个原子（同位素标记）。可商购并且适合于本公开的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分别为例如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。

[0048] 同位素标记的化合物和盐可以多种有益的方式使用。它们可适用于药物和/或各种类型的测定，诸如底物组织分布测定。例如，氘（ $^3\text{H}$ ）和/或碳-14（ $^{14}\text{C}$ ）标记的化合物因制备相对简单和可侦测性优良而特别适用于各种类型的测定，诸如底物组织分布测定。例如，氘（ $^2\text{H}$ ）标记的化合物在治疗上可用并且相较于非 $^2\text{H}$ 标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说，相较于非同位素标记的化合物和盐，氘（ $^2\text{H}$ ）标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。更高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量，这可为所期望的。同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行本文的合成方案和相关描述中、实例部分和制备部分中所公开的程序，用容易获得的同位素标记

的反应物置换非同位素标记的反应物来制备。

[0049] 在一些实施方案中,同位素标记的化合物和盐是氘(<sup>2</sup>H)标记的化合物和盐。在一些具体实施方案中,同位素标记的化合物和盐被氘(<sup>2</sup>H)标记,其中一个或多个氢原子已被氘置换。在化学结构中,氘表示为“D”。

[0050] 通过一级动力学同位素效应,氘(<sup>2</sup>H)标记的化合物和盐相对于非氘(<sup>1</sup>H)标记的化合物或盐可经历改变的氧化代谢速率。一级动力学同位素效应是由同位素核交换引起的化学反应速率的变化,这继而又由该同位素交换后形成共价键所必需的基态能量的变化引起。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并且因此导致限速键断裂的减少。如果沿着多产物反应的坐标在鞍点区域中或附近发生键断裂,则产物分布比率可以显著改变。例如,如果氘键合至在不可交换位置处的碳原子,则 $k_M/k_D=2-7$ 的速率差异是典型的。关于进一步的讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, 其通过引用全文并入本文。

[0051] 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,术语“约”和“大约”包括本领域普通技术人员认为可提供与自指定剂量、量或重量百分比所获得的药理学作用等效的药理学作用的指定剂量、量或重量百分比的值或该剂量、量或重量百分比的范围。术语“约”和“大约”可以指由本领域技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定所述值。在一些实施方案中,术语“约”和“大约”意指给定值或范围的20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%以内。

[0052] 本领域普通技术人员应认识到,在公开“化合物或其氘代衍生物或者化合物或其氘代衍生物的药学上可接受的盐”的量时,化合物的药学上可接受的盐形式的量为等效于化合物或其氘代衍生物的游离碱的浓度的量。应注意,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐的量是以其游离碱形式计。例如,“100mg的至少一种选自化合物I和其药学上可接受的盐的化合物”包括100mg的化合物I和等于100mg的化合物I的浓度的化合物I的药学上可接受的盐。

[0053] 如本文所用,“每日”量的化合物I或其氘代衍生物或其药学上可接受的盐的施用是指一天中施用的总量,但不限制每天的施用频率。向患者施用的每日量可在一天中施用一次或多次,如每天两次或每天三次(其中多次施用中的每一次包括施用小于“每日”量的一定量的化合物I或其氘代衍生物或其药学上可接受的盐,鉴于“每日”量是指一天中施用的总量)。化合物I或其氘代衍生物或其药学上可接受的盐的每次施用可由以单一组合物(例如,单一剂量,如单一片剂或单一胶囊)的形式或以多种组合物(例如,多个剂量,如多种(即,两种或更多种)片剂和/或胶囊)的形式施用化合物I或其氘代衍生物或其药学上可接受的盐组成。

[0054] 在一些实施方案中,用于本发明的方法和组合物中的化合物I为结晶形式A。在一些实施方案中,化合物I为基本上纯的结晶形式A。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图基本上与图1中类似。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在至少两个选自 $9.5 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $14.4 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $19.8 \pm 0.2$ 、 $26.3 \pm 0.2$ 、 $26.7 \pm 0.2$ 和 $28.6 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在至少三个选自 $9.5 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $14.4 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $19.8 \pm 0.2$ 、 $26.3 \pm 0.2$ 、 $26.7 \pm 0.2$ 和 $28.6 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值



实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在至少七个选自 $9.5\pm 0.2$ 、 $13.2\pm 0.2$ 、 $14.4\pm 0.2$ 、 $16.1\pm 0.2$ 、 $17.7\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 、 $19.2\pm 0.2$ 、 $19.5\pm 0.2$ 、 $19.8\pm 0.2$ 、 $20.7\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 、 $21.7\pm 0.2$ 、 $22.4\pm 0.2$ 、 $22.9\pm 0.2$ 、 $23.3\pm 0.2$ 、 $24.0\pm 0.2$ 、 $26.3\pm 0.2$ 、 $26.7\pm 0.2$ 、 $27.1\pm 0.2$ 、 $27.7\pm 0.2$ 和 $28.6\pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在至少八个选自 $9.5\pm 0.2$ 、 $13.2\pm 0.2$ 、 $14.4\pm 0.2$ 、 $16.1\pm 0.2$ 、 $17.7\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 、 $19.2\pm 0.2$ 、 $19.5\pm 0.2$ 、 $19.8\pm 0.2$ 、 $20.7\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 、 $21.7\pm 0.2$ 、 $22.4\pm 0.2$ 、 $22.9\pm 0.2$ 、 $23.3\pm 0.2$ 、 $24.0\pm 0.2$ 、 $26.3\pm 0.2$ 、 $26.7\pm 0.2$ 、 $27.1\pm 0.2$ 、 $27.7\pm 0.2$ 和 $28.6\pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在至少九个选自 $9.5\pm 0.2$ 、 $13.2\pm 0.2$ 、 $14.4\pm 0.2$ 、 $16.1\pm 0.2$ 、 $17.7\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 、 $19.2\pm 0.2$ 、 $19.5\pm 0.2$ 、 $19.8\pm 0.2$ 、 $20.7\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 、 $21.7\pm 0.2$ 、 $22.4\pm 0.2$ 、 $22.9\pm 0.2$ 、 $23.3\pm 0.2$ 、 $24.0\pm 0.2$ 、 $26.3\pm 0.2$ 、 $26.7\pm 0.2$ 、 $27.1\pm 0.2$ 、 $27.7\pm 0.2$ 和 $28.6\pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于X-射线粉末衍射图在至少十个选自 $9.5\pm 0.2$ 、 $13.2\pm 0.2$ 、 $14.4\pm 0.2$ 、 $16.1\pm 0.2$ 、 $17.7\pm 0.2$ 、 $18.8\pm 0.2$ 、 $19.2\pm 0.2$ 、 $19.5\pm 0.2$ 、 $19.8\pm 0.2$ 、 $20.7\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 、 $21.7\pm 0.2$ 、 $22.4\pm 0.2$ 、 $22.9\pm 0.2$ 、 $23.3\pm 0.2$ 、 $24.0\pm 0.2$ 、 $26.3\pm 0.2$ 、 $26.7\pm 0.2$ 、 $27.1\pm 0.2$ 、 $27.7\pm 0.2$ 和 $28.6\pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。

[0056] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物中使用的化合物I为化合物I形式A。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物中使用的化合物I为基本上纯的形式A。

[0057] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物中使用的化合物I形式A的特征在于 $^{13}\text{C}$  NMR谱在至少一个选自 $178.7\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $154.4\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $127.8\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $125.2\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $102.0\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $59.3\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $38.9\pm 0.2\text{ppm}$ 和 $24.4\pm 0.2\text{ppm}$ 的ppm值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于 $^{13}\text{C}$  NMR谱在至少两个选自 $178.7\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $154.4\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $127.8\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $125.2\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $102.0\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $59.3\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $38.9\pm 0.2\text{ppm}$ 和 $24.4\pm 0.2\text{ppm}$ 的ppm值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于 $^{13}\text{C}$  NMR谱在至少三个选自 $178.7\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $154.4\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $127.8\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $125.2\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $102.0\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $59.3\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $38.9\pm 0.2\text{ppm}$ 和 $24.4\pm 0.2\text{ppm}$ 的ppm值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于 $^{13}\text{C}$  NMR谱在至少四个选自 $178.7\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $154.4\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $127.8\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $125.2\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $102.0\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $59.3\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $38.9\pm 0.2\text{ppm}$ 和 $24.4\pm 0.2\text{ppm}$ 的ppm值处具有信号。在一些实施方案中,化合物I形式A的特征在于 $^{13}\text{C}$  NMR谱在 $178.7\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $154.4\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $127.8\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $125.2\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $102.0\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $59.3\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $38.9\pm 0.2\text{ppm}$ 和 $24.4\pm 0.2\text{ppm}$ 处具有信号。

[0058] 在一些实施方案中,化合物I为基本上结晶的固体。在一些实施方案中,相对于结晶固体化合物I的总重量,结晶固体由75%至99%的形式A组成。在一些实施方案中,相对于结晶固体化合物I的总重量,结晶固体由80%至99%的形式A组成。在一些实施方案中,相对于结晶固体化合物I的总重量,结晶固体由85%至99%的形式A组成。在一些实施方案中,相对于结晶固体化合物I的总重量,结晶固体由90%至99%的形式A组成。在一些实施方案中,相对于结晶固体化合物I的总重量,结晶固体由95%至99%的形式A组成。

[0059] 在一些实施方案中,本公开提供了用化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐治疗APOL1介导的疾病的方法。在一

些实施方案中,每天施用化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每天施用一次或每天施用多次,如每天两次或每天三次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每天施用一次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每天施用两次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每天施用三次。

[0060] 在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐作为单一组合物施用。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以多种组合物施用(例如,每一次施用作为多种片剂和/或多种丸剂)。因此,在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐作为单一组合物每天施用一次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐作为多种组合物每天施用一次,所述多种组合物同时施用。

[0061] 在一些实施方案中,治疗有效量的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg至250mg、5mg至200mg、10mg至150mg、15mg至100mg、20mg至80mg或25mg至75mg的日剂量施用。在某些实施方案中,治疗有效量的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以15mg至30mg、15mg至45mg、15mg至60mg、15mg至75mg、30mg至45mg、30mg至60mg或30mg至75mg的日剂量施用。

[0062] 在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg至250mg、5mg至200mg、10mg至150mg、15mg至100mg、20mg至80mg、25至75mg、30至60mg或15mg至45mg的每日总量每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg的量每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的每日量每天施用一次。在一些实施方案中,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的每日量每天施用两次,即,化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的每日量(即,每天的总量)在一天内分两份(其可相等或不相等)施用。提及以“每天两次”的量施用化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐是指

一天中两次施用一定量的化合物I、化合物I形式A、其氘代衍生物或其药学上可接受的盐，其中两次施用中的每一次包括施用小于每日量的一定量的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐，但其中一天中施用的这些量的总和等于每日量。

[0063] 在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每8小时（“q8h”）、每12小时（“q12h”）或每24小时（“q24h”）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每8小时（q8h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每12小时（q12h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每24小时（q24h）施用一次。

[0064] 在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg或75mg的量每12小时（q12h）施用一次。

[0065] 在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或其药学上可接受的盐以15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg或80mg的量每24小时（q24h）施用一次。

[0066] 在一些实施方案中，化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以15mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以30mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以45mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以60mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐以75mg的量每24小时（q24h）施用一次。

[0067] 在一些实施方案中，化合物I形式A以15mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以30mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以45mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以60mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以75mg的量每24小时（q24h）施用一次。

[0068] 在一些实施方案中，化合物I形式A以15mg至30mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以30mg至45mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以45mg至60mg的量每24小时（q24h）施用一次。在一些实施方案中，化合物I形式A以60mg至75mg的量每24小时（q24h）施用一次。

[0069] 在一些实施方案中，本公开提供了药物组合物，所述药物组合物包含化合物I、化

合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,所述组合物还可包含至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0070] 化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐可在单一药物组合物或单独的药物组合物中施用。这样的药物组合物可配制为每天施用一次(即,每24小时(q24h))或每天施用多次,如每天两次或每天三次。

[0071] 在一些实施方案中,化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与一种或多种其他治疗剂联合施用。在一些实施方案中,所述其他治疗剂选自血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、肾素抑制剂、免疫抑制剂如他克莫司、霉酚酸酯、环孢素或全身性皮质类固醇如泼尼松或泼尼松等同物和盐皮质激素受体拮抗剂。在一些实施方案中,所述其他治疗剂选自血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、肾素抑制剂、脑啡肽酶抑制剂和全身性皮质类固醇(例如,泼尼松或泼尼松等同物)。在某些实施方案中,化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与ACE抑制剂(ACEi)和ARB联合施用。在某些实施方案中,化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与ACE抑制剂(ACEi)、ARB和泼尼松或泼尼松等同物联合施用。

[0072] 如本文所用,术语“血管紧张素转化酶抑制剂”或“ACE抑制剂”是指一类药物,如小分子有机化学化合物( $\leq 1\text{kDa}$ )或大的生物分子如肽(例如,可溶性肽)、蛋白质(例如,抗体)、核酸(例如,siRNA)或组合前述中的任何两种或更多种的缀合物,其阻断使血管狭窄的天然化学血管紧张素I的形成,从而导致血管的松弛以及血液的减少,这导致较低的血压和心脏降低的氧需求。ACE抑制剂的非限制性实例包括赖诺普利(Prinivil<sup>®</sup>、Zestril<sup>®</sup>、Qbrelis<sup>®</sup>)、赖诺普利与氢氯噻嗪(Zestoretic<sup>®</sup>)、贝那普利(Lotensin)、卡托普利(Capoten)、依那普利(Vasotec<sup>®</sup>、Renitec<sup>®</sup>、Epaned<sup>®</sup>、Enacard<sup>®</sup>)、佐芬普利、培哚普利(Aceon<sup>®</sup>)、群多普利(Mavik<sup>®</sup>)、喹那普利(Accupril<sup>®</sup>)和雷米普利(Altace<sup>®</sup>)。

[0073] 如本文所用,术语“血管紧张素受体阻断剂”或“ARB”是指一类药物,如物质如小分子有机化学化合物( $\leq 1\text{kDa}$ )或大的生物分子如肽(例如,可溶性肽)、蛋白质(例如,抗体)、核酸(例如,siRNA)或组合前述中的任何两种或更多种的缀合物,其阻断使血管狭窄的血管紧张素I的作用(不像ACE抑制剂那样阻断形成),从而导致血管的松弛以及血液的减少,这导致较低的血压和心脏降低的氧需求。ARB的非限制性实例包括氯沙坦(Cozaar<sup>®</sup>)、厄贝沙坦(Avapro<sup>®</sup>)、奥美沙坦(Benicar<sup>®</sup>)、替米沙坦(Micardis<sup>®</sup>)、坎地沙坦(Atacand<sup>®</sup>)、缬沙坦(Diovan<sup>®</sup>)、非马沙坦、阿齐沙坦(Edarbi<sup>®</sup>)、依普沙坦和氯沙坦钾-氢氯噻嗪(Hyzaar<sup>®</sup>)。

[0074] 如本文所用,术语“肾素抑制剂”是指一类药物,如物质,如小分子有机化学化合物( $\leq 1\text{kDa}$ )或大的生物分子如肽(例如可溶性肽)、蛋白质(例如抗体)、核酸(例如siRNA)或组

合前述中的任何两种或更多种的缀合物,其减慢肾素的产生,肾素是肾脏产生的一种酶,会启动一系列增加血压的反应,包括产生血管紧张素I。该类别中第一个获批的药物为阿利吉仑(**Tekturna**®)。由于存在包括中风在内的严重并发症的风险,故阿利吉仑不能在服用ACE抑制剂或ARB的情况下服用。

[0075] 如本文所用,术语“脑啡肽酶抑制剂”是指一类药物,如物质,如小分子有机化学化合物( $\leq 1\text{kDa}$ )或大的生物分子如肽(例如,可溶性肽)、蛋白质(例如,抗体)、核酸(例如,siRNA)或组合前述中的任何两种或更多种的缀合物,其阻止脑啡肽酶对信号传导肽如脑啡肽、P物质、内皮素、心房利钠肽的活性。脑啡肽酶在许多类型的组织中表达,但在肾脏中特别丰富,它是一种锌依赖性金属蛋白酶,可切割和灭活若干肽激素,包括胰高血糖素、脑啡肽、P物质、神经降压素、催产素和缓激肽。脑啡肽酶抑制剂的非限制性实例包括沙库巴曲/缬沙坦(Entresto/LCZ696)、沙库巴曲(AHU-377)、sacubitrilat(LBQ657)、RB-101、UK-414、UK-495、奥帕曲拉、依卡曲尔和坎沙曲。

[0076] 如本文所用,术语“钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂”或“SGLT2抑制剂”是指一类药物,如物质,如小分子有机化学化合物( $\leq 1\text{kDa}$ )或大的生物分子如肽(例如,可溶性肽)、蛋白质(例如,抗体)、核酸(例如,siRNA)或组合前述中的任何两种或更多种的缀合物,其具有抑制钠-葡萄糖转运蛋白2(SGLT2)的活性。SGLT2抑制剂的非限制性实例包括恩格列净(**Jardiance**®)、卡格列净(**Invokana**®)、达格列净(**Farxiga**®)、瑞格列净(包括依碳酸瑞格列净BHV091009、伊格列净IASP-1941或**Suglat**®)、HM41322、贝格列净、埃格列净(**Steglatro**®)、索格列净、鲁格列净、托格列净(**Apleway**®、**Beberza**®)、依碳酸舍格列净或任何前述的药学上可接受的盐。SGLT2抑制剂的另外的实例在W001/027128、W004/013118、W004/080990、EP1852439A1、W001/27128、W003/099836、W02005/092877、W02006/034489、W02006/064033、W02006/117359、W02006/117360、W02007/025943、W02007/028814、W02007/031548、W02007/093610、W02007/128749、W02008/049923、W02008/055870和W02008/055940中有公开,它们中的每一个通过其全文引用并入本文。

[0077] 如本文所用,术语“全身性皮质类固醇”是指经口或通过注射施用的皮质类固醇,而不包括在眼、耳或鼻中和在皮肤上使用的皮质类固醇。全身性皮质类固醇的非限制性实例包括泼尼松或泼尼松等同物(例如,泼尼松龙、甲基泼尼松龙)、倍氯米松、倍他米松、地塞米松、氢化可的松和去炎松。

[0078] 如本文所用,术语“盐皮质激素受体拮抗剂”是指一类药物,如物质,如小分子有机化学化合物( $\leq 1\text{kDa}$ )或大的生物分子如肽(例如,可溶性肽)、蛋白质(例如,抗体)、核酸(例如,siRNA)或组合前述中的任何两种或更多种的缀合物,其具有拮抗醛固酮(一种盐皮质激素)对盐皮质激素受体的作用的活性。小分子盐皮质激素受体拮抗剂可以是类固醇或非类固醇化合物,并且可以是螺内酯,其中环状酯的结构特征螺接至另一个环系。盐皮质激素受体拮抗剂的非限制性实例包括螺内酯、依普利酮、坎利酮、非奈利酮和孕甲酯丙酸酮(mexrenone)。

[0079] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含2mg至250mg的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物包含

2mg至250mg、5mg至200mg、10mg至150mg、15mg至100mg、20mg至80mg、25至75mg、30至60mg或15mg至45mg的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的化合物I、化合物I的氘代衍生物、化合物I形式A和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和任选地至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg或60mg的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0080] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含15mg的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含30mg的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含45mg的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含60mg的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含75mg的化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0081] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含15mg的化合物I形式A和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含30mg的化合物I形式A和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含45mg的化合物I形式A和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含60mg的化合物I形式A和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含75mg的化合物I形式A和至少一种药学上可接受的载体。

[0082] 在一些实施方案中,接受化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐或被施用包含其的药物组合物的患者处于禁食状态。如本文所用,处于“禁食状态”的患者在化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐或包含其的药物组合物的施用之前至少两小时(如至少四小时)和施用之后至少两小时不吃不喝任何食物和饮料(水除外)。

[0083] 在一些实施方案中,被施用化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐或包含其的药物组合物的患者处于进食状态。如本文所用,处于“进食状态”的患者在开始就餐之前已不吃不喝任何食物和饮料(水除外)达至少八小时(如至少十小时)并在施用化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I

或其氘代衍生物的药学上可接受的盐或包含其的药物组合物的30分钟内开始就餐并且在30分钟或更短时间内吃完整顿饭。在一些实施方案中,在施用化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐或包含其的药物组合物后至少两小时(如四小时)不允许吃另外的食物。在一些实施方案中,在施用化合物I、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐或包含其的药物组合物后可开始无限制地饮水。在一些实施方案中,可在施用后至少一小时开始无限制地饮水。在一些实施方案中,餐食为高脂肪餐食,如含有总共约800-1000卡路里并含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克脂肪的餐食。在一些实施方案中,餐食为低脂肪餐食,如含有总共约500-600卡路里并含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克脂肪的餐食。在一些实施方案中,餐食为中等脂肪餐食,如含有总共约500-600卡路里并含有约30-35%的脂肪和/或约20克脂肪的餐食。

[0084] 包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐的药物组合物还可包含至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施方案中,至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘结剂、润滑剂。

[0085] 如本文所用,“至少一种药学上可接受的载体”包括适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其他液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘结剂和润滑剂。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, D. B. Troy编辑, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, J. Swarbrick和J. C. Boylan编辑, 1988-1999, Marcel Dekker, New York公开用于配制药组合物和各种载体和用于制备其的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不相容, 诸如通过产生任何不合需要的生物作用或另外以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用, 否则预期其使用在本公开的范围内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水、盐和电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(诸如可可脂和栓剂蜡)、油类(诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类(诸如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(诸如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒相容润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0086] 本文描述的药物组合物可用于治疗APOLI介导的疾病, 包括APOLI介导的肾脏疾病, 例如FSGS和/或NDKD。在一些实施方案中, 本文描述的药物组合物可用于治疗APOLI介导的肾脏疾病。在一些实施方案中, 本文描述的药物组合物可用于治疗FSGS。在一些实施方案

中,本文描述的药物组合物可用于治疗NDKD。

[0087] 本领域已知的任何合适的药物制剂均可用于包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐的组合物。在一些实施方案中,在本公开的疗法中采用的药物组合物为片剂。在一些实施方案中,片剂适合于口服施用。

[0088] 在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐和纤维素。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐和交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐和硬脂基富马酸钠。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐和乳糖一水合物。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐、纤维素和交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠和乳糖一水合物。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和乳糖一水合物。在一些实施方案中,本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖一水合物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和硬脂基富马酸钠。

[0089] 在一些实施方案中,包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐的片剂任选地还可包括包衣。在一些实施方案中,包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐的片剂还包括包含聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、二氧化钛和滑石的包衣,其在本文中称为“非功能性膜包衣”。表2中示出了包含250mg化合物I、化合物I的氘代衍生物、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐并还包括非功能性膜包衣的片剂的一个示例性实施方案。非功能性膜包衣可使用常规的片剂膜包衣方法施加到包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐的片剂。

[0090] 表2. 包含15mg化合物I和膜包衣的示例性片剂。

[0091]

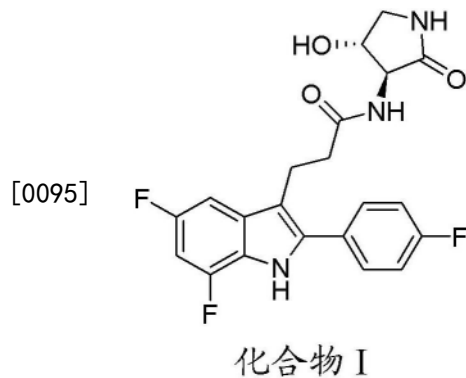
组分	组分功能	含量(%w/w)	每个片剂的量(mg)
化合物I	活性物	15.00	15.00
微晶纤维素	稀释剂	78.50	78.50

交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	3.90	3.90
硬脂基富马酸钠	润滑剂	2.60	2.60
总计	-	100.00	100.00

[0092] 在一些实施方案中,本文公开了在患者中治疗APOL1介导的疾病、减轻所述疾病的严重程度或对症治疗所述疾病的方法,所述疾病包括APOL1介导的肾脏疾病如FSGS和/或NDKD,所述方法包括向罹患FSGS或NDKD的患者施用有效量的如本文所公开的化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐;或者包含化合物I、化合物I形式A、化合物I的氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐的药物组合物。

[0093] 本公开的非限制性实施方案包括:

[0094] 1. 一种治疗APOL1介导的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用化合物I:



[0096] 其氘代衍生物、和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐并且以2mg至100mg的每日量。

[0097] 2. 实施方案1的方法,其中所述APOL1介导的疾病为APOL1介导的肾脏疾病。

[0098] 3. 实施方案2的方法,其中所述APOL1介导的肾脏疾病为APOL1依赖性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)。

[0099] 4. 实施方案2的方法,其中所述APOL1介导的肾脏疾病为非糖尿病肾脏疾病(NDKD)。

[0100] 5. 根据实施方案1-4中任一项的方法,其中所述患者具有APOL1基因型。

[0101] 6. 根据实施方案1-4中任一项的方法,其中所述患者患有肾病范围蛋白尿。

[0102] 7. 根据实施方案1-4中任一项的方法,其中所述患者不患有肾病范围蛋白尿。

[0103] 8. 根据实施方案1-7中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐以5mg至200mg、10mg至150mg、15mg至100mg、20mg至80mg、25至75mg、30至60mg或15mg至45mg的每日量施用。

[0104] 9. 根据实施方案1-7中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐以2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的每日量施用。

[0105] 10. 根据实施方案1-9中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药理学上可接受的盐以15mg或45mg的每日量施用。

[0106] 11. 根据实施方案1-10中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物

I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每天施用一次或每天施用多次。

[0107] 12. 根据实施方案1-10中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐每24小时(q24h)施用一次。

[0108] 13. 根据实施方案1-12中任一项的方法,其中所述方法包括施用化合物I或其氘代衍生物。

[0109] 14. 根据实施方案1-12中任一项的方法,其中所述方法包括施用化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐。

[0110] 15. 根据实施方案1-14中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐包含在药物组合物中。

[0111] 16. 根据实施方案15的方法,其中所述药物组合物为片剂。

[0112] 17. 根据实施方案16的方法,其中所述片剂适合于口服施用。

[0113] 18. 根据实施方案17的方法,其中用于口服施用的所述片剂包含15mg的化合物I。

[0114] 19. 根据实施方案16-18中任一项的方法,其中所述片剂包含纤维素、交联羧甲基纤维素钠和/或硬脂基富马酸钠。

[0115] 20. 根据实施方案19的方法,其中所述片剂还包括包含聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、二氧化钛和滑石的包衣。

[0116] 21. 根据实施方案1-20中任一项的方法,其中所述患者处于禁食状态。

[0117] 22. 根据实施方案1-20中任一项的方法,其中所述患者处于进食状态。

[0118] 23. 根据实施方案1-22中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与一种或多种治疗剂联合施用,所述治疗剂选自:血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、肾素抑制剂、脑啡肽酶抑制剂、免疫抑制剂和盐皮质激素受体拮抗剂。

[0119] 23(a). 根据实施方案23的方法,其中所述免疫抑制剂选自他克莫司、环孢素、霉酚酸酯和全身性皮质类固醇。

[0120] 24. 根据实施方案23(a)的方法,其中所述全身性皮质类固醇为泼尼松或泼尼松等同物。

[0121] 25. 根据实施方案1-22中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与一种或多种治疗剂联合施用,所述治疗剂选自:血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、肾素抑制剂和泼尼松等同物。

[0122] 26. 根据实施方案1-22中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与ACE抑制剂(ACEi)和ARB联合施用。

[0123] 27. 根据实施方案1-22中任一项的方法,其中化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐与ACEi、ARB和泼尼松联合施用。

[0124] 28. 根据实施方案1-27中任一项的方法,其中所述患者不被共同施用除全身性皮质类固醇、他克莫司、环孢素和霉酚酸酯之外的任何免疫抑制剂。

[0125] 29. 实施方案1-28中任一项的方法,其中化合物I为基本上纯的结晶形式A。

[0126] 30. 实施方案1-28中任一项的方法,其中化合物I为结晶形式A。

[0127] 31. 一种药物组合物,所述药物组合物包含5mg至200mg、10mg至150mg、15mg至100mg、20mg至80mg、25至75mg、30至60mg或15mg至45mg的化合物I、其氘代衍生物和/或化合

物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐。

[0128] 32. 根据实施方案31的药物组合物,其中所述组合物包含2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的化合物I、其氘代衍生物和/或化合物I或其氘代衍生物的药学上可接受的盐。

[0129] 33. 根据实施方案32的药物组合物,其中所述组合物包含15mg的化合物I。

[0130] 34. 根据实施方案32的药物组合物,其中所述组合物包含30mg的化合物I。

[0131] 35. 根据实施方案32的药物组合物,其中所述组合物包含45mg的化合物I。

[0132] 36. 根据实施方案32的药物组合物,其中所述组合物包含60mg的化合物I。

[0133] 37. 根据实施方案32的药物组合物,其中所述组合物包含75mg的化合物I。

[0134] 38. 实施方案31至37中任一项的药物组合物,其中化合物I为基本上纯的结晶形式A。

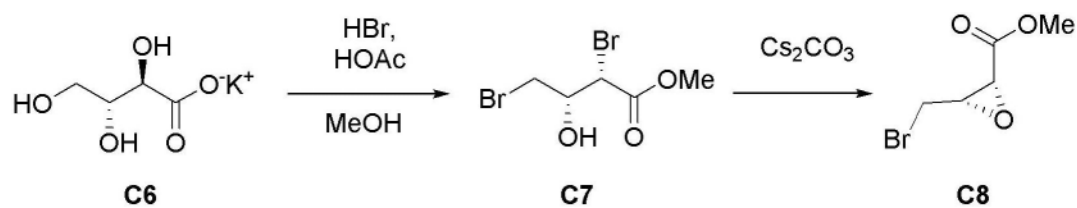
[0135] 39. 实施方案31至37中任一项的药物组合物,其中化合物I为结晶形式A。

[0136] 实施例1: 化合物I的合成

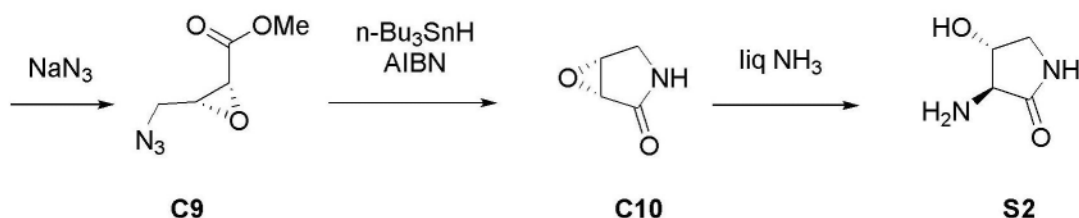
[0137] 部分A: 起始材料的合成

[0138] 制备S2

[0139] (3S,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-2-酮(S2)



[0140]



[0141] 步骤1. (2S,3R)-2,4-二溴-3-羟基-丁酸甲酯(C7)的合成

[0142] 将(2R,3R)-2,3,4-三羟基丁酸钾C6(10g, 57.1mmol)与HBr/乙酸(154g, 103mL 30%w/w, 570.8mmol)搅拌16小时。加入无水MeOH(250mL)并将混合物于回流下加热4小时。将混合物浓缩至干并将残余物溶解在EtOAc(100mL)中。将溶液用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化(梯度:15-20%的EtOAc/己烷),得到呈无色液体的产物(13g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.71(d, J=3.4Hz, 1H), 4.17-4.14(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.53-3.44(m, 2H)。

[0143] 步骤1. (2S,3R)-2,4-二溴-3-羟基-丁酸甲酯(C7)的合成的替代程序

[0144] 于室温将(2R,3R)-2,3,4-三羟基丁酸钾C6(280g)与33%的HBr/乙酸溶液(1L)搅拌24小时。然后将反应混合物倒入到MeOH(5L)中。将混合物于室温搅拌8小时,然后于65°C搅拌4小时。浓缩混合物,将残余物溶解在MeOH(1.2L)中,然后缓慢加入浓硫酸(30mL)。混合物于回流下加热6小时,然后浓缩。用EtOAc(400mL)吸收残余物。所得溶液用水(250mL)洗

涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到呈油状物的产物,其在4℃下储存时凝固(375g, 74%)。

[0145] 步骤2. (2R,3S)-3-(溴甲基)环氧乙烷-2-甲酸甲酯(C8)的合成

[0146] 在配备有顶置式搅拌器的12L圆底烧瓶中,将(2R,3R)-2,4-二溴-3-羟基-丁酸甲酯C7(524.8g,1.9mol)溶解在丙酮(4.5L)中。将反应在冰浴中冷却至0℃并加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(994g,3.1mol)。将反应于0℃搅拌30分钟并然后于室温搅拌2小时。过滤混合物,用丙酮洗涤,并然后真空浓缩,得到深灰色油残余物。将产物溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中并经短硅胶塞过滤,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(大约1L)洗脱。真空浓缩滤液,得到呈透明黄色油状物的产物(377.3g,定量)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ3.83(s,3H),3.71-3.61(m,2H),3.61-3.53(m,1H),3.46(dd,J=9.9,6.6Hz,1H)ppm。<sup>13</sup>C NMR(75MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ167.58,55.89,53.52,52.77,26.83ppm。

[0147] 步骤2. (2R,3S)-3-(溴甲基)环氧乙烷-2-甲酸甲酯(C8)的合成的替代程序

[0148] 向(2R,3R)-2,4-二溴-3-羟基-丁酸甲酯C7(200g,0.73mol)在丙酮(2.0L)中的溶液中加入无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(151.1g,1.1mol),同时将反应温度保持在0-5℃。将反应物于0-5℃搅拌2小时,然后用时4小时逐渐升温至室温。过滤反应混合物并减压浓缩滤液。于75-80℃/200-300Pa下真空蒸馏残余物,得到呈无色液体的产物(105g,74%)。

[0149] 步骤3. (2R,3R)-3-(叠氮基甲基)环氧乙烷-2-甲酸甲酯(C9)的合成

[0150] 在配备有磁力搅拌棒的3L圆底烧瓶中,将(2R,3S)-3-(溴甲基)环氧乙烷-2-甲酸甲酯C8(52.6g,269.7mmol)溶解在DMF(500mL)中。加入NaN<sub>3</sub>(25.3g,388.4mmol)并将混合物于室温搅拌1小时。将反应物倒入水中,并用EtOAc萃取。萃取物用水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到暗红色油状物。将油残余物溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中并经硅胶塞过滤,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。真空浓缩滤液,得到呈透明淡红色油状物的产物(40.8g,96%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ3.87-3.74(m,3H),3.67-3.55(m,2H),3.47(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),3.38(ddd,J=6.3,5.0,4.4Hz,1H)。<sup>13</sup>C NMR(75MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ167.76,54.81,52.67,51.32,48.74。

[0151] 步骤4. (1R,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮(C10)的合成

[0152] 向具有顶置式搅拌器的2L 3-颈烧瓶中装入在甲苯(500mL)中的(2R,3R)-3-(叠氮基甲基)环氧乙烷-2-甲酸甲酯C9(67g,402.5mmol),搅拌10分钟,然后升温至80℃。将Bu<sub>3</sub>SnH(220mL,817.8mmol)和AIBN(2g,12.2mmol)溶解在甲苯(500mL)中,然后使用另外的漏斗加到反应中,用时3小时。将所得反应混合物于80-87℃搅拌1小时,然后冷却至环境温度并减压浓缩。让残余物在乙腈(2L)和戊烷(1L)之间分配,搅拌10分钟,然后分离乙腈相(底部)。用戊烷(2×500mL)洗涤乙腈相,并真空浓缩,得到淡黄色固体。固体残余物加戊烷(~200mL)研磨,得到呈黄色固体的产物,其不经进一步纯化即使用(52g,98%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ5.89(s,1H),4.00(q,J=2.5Hz,1H),3.74-3.50(m,2H),3.44(dd,J=12.4,2.4Hz,1H)。<sup>13</sup>C NMR(75MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ173.24,53.28,52.18,44.00。

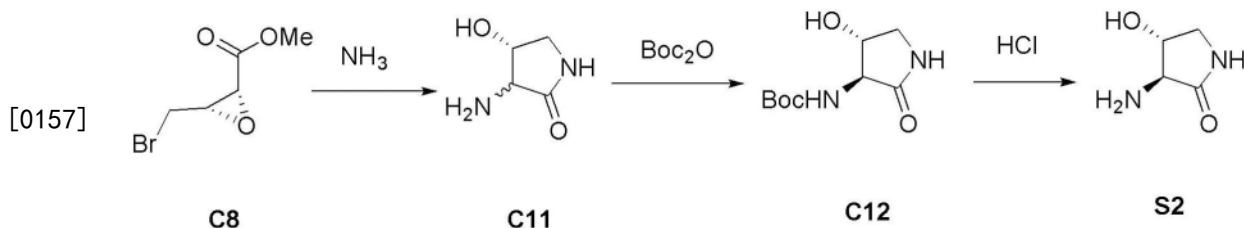
[0153] 步骤5. (3S,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-2-酮(S2)的合成

[0154] 将含有(1R,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮C10(60g,605.5mmol)和NH<sub>3</sub>(1.5L,58.6mol)的帕尔容器加压至200psi并将其于18℃搅拌2天。从容器释放NH<sub>3</sub>以提供灰色固体。加入庚烷并将混合物搅拌30分钟。过滤固体,然后分离滤饼,并然后将EtOAc和庚烷分离到固体中。真空浓缩混合物,得到产物(55g,78%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,D<sub>2</sub>O) δ4.13(q,J=7.2Hz,1H),3.53(dd,J=10.4,7.4Hz,1H),3.36(d,J=7.5Hz,1H),3.05(dd,J=10.4,

6.8Hz, 1H)。

[0155] 替代制备S2

[0156] (3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-2-酮盐酸盐(S2)



[0158] 步骤1和2.N-Boc-(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-2-酮(C12)的合成

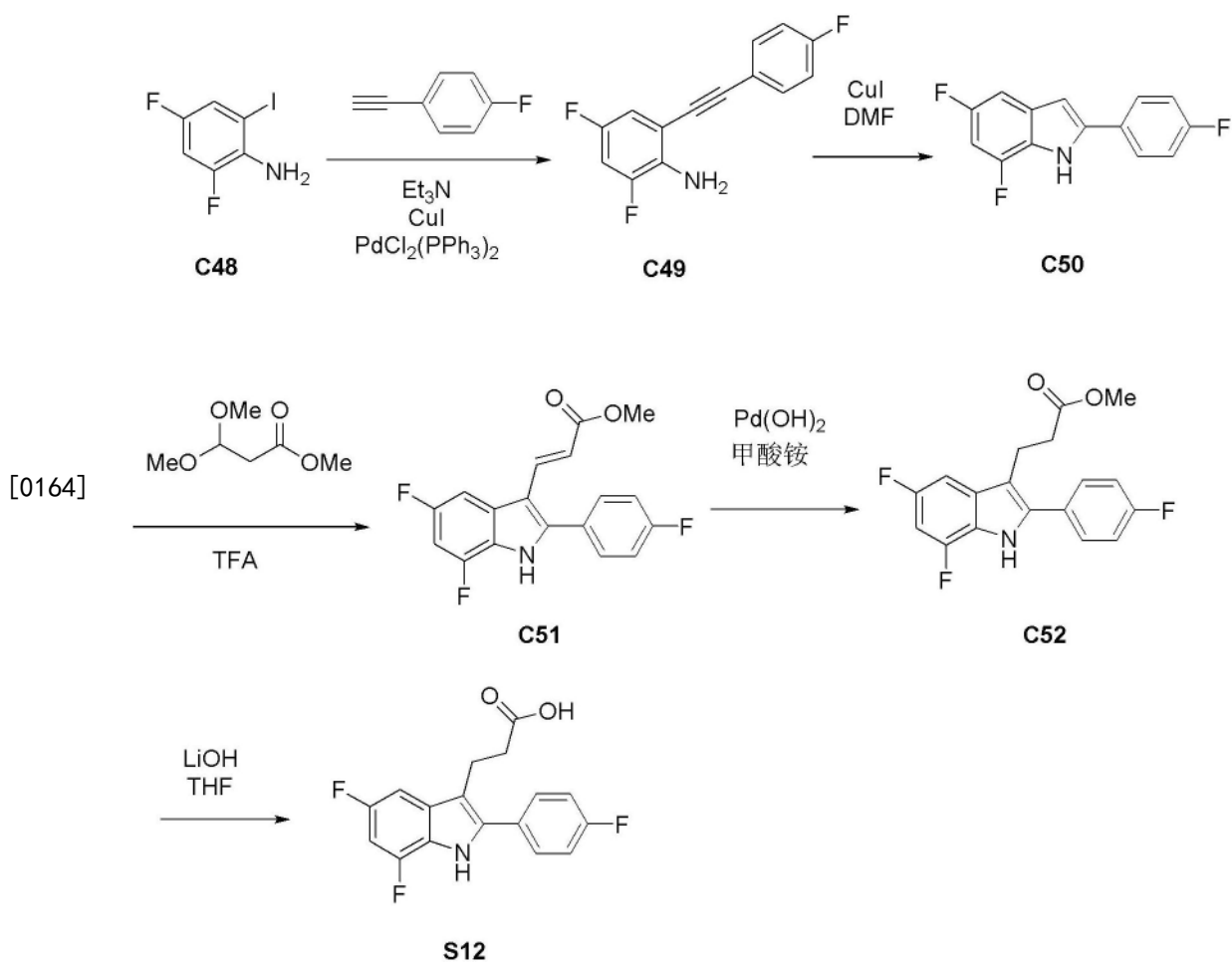
[0159] 在-60℃下,使氨气冷凝到高压釜中,该高压釜含有(2R,3S)-3-(溴甲基)环氧乙烷-2-甲酸甲酯C8(81g,0.42mol)在1,4-二噁烷(160mL)中的冷冻溶液,直至收集到大约400mL液体。关闭高压釜,使其逐渐升温至室温,并然后于50-60℃加热2小时。然后将高压釜冷却回-60℃并减压。使反应混合物逐渐升温以使液体氨蒸发,留下粘稠的残余物。残余物用MeOH(500mL)吸收并用28%的甲醇钠/MeOH溶液(86g,0.42mol)处理悬浮液。混合物于室温搅拌30分钟,然后浓缩。将残余物溶解在水(500mL)中,然后加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(89g,0.84mol)及Boc<sub>2</sub>O(110g,0.5mol)在THF(200mL)中的溶液。混合物于室温搅拌10小时。然后将水相用NaCl饱和,并用THF(3×200mL)萃取。合并有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。残余物加温热的MTBE(200mL)研磨并通过过滤收集沉淀的固体,用MTBE洗涤并真空干燥,得到呈白色固体的产物(28g,收率31%)。

[0160] 步骤3.(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-2-酮盐酸盐(S2)的合成

[0161] 向在50-60℃下加热的N-Boc-(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-2-酮C12(28g,129mmol)在EtOH(300mL)中的溶液中加入HCl在EtOH中的溶液(5.0M,75mL)。使反应混合物于50-60℃保持2小时。将悬浮液冷却至室温并通过过滤收集固体,用EtOH洗涤并真空干燥,得到呈灰白色固体的产物(18g,90%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.73(brs,3H),8.28(s,1H),6.03(s,1H),4.42-4.37(m,1H),3.74(d,J=6.8Hz,1H),3.48-3.39(m,1H),3.03-3.00(m,1H)。

[0162] 制备S12

[0163] (3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]丙酸)(S12)



[0165] 步骤1. 2,4-二氟-6-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯胺(C49)的合成

[0166] 方法A:Sonagashira偶联方法。向含有2,4-二氟-6-碘-苯胺C48(134g,525.5mmol)的烧瓶中加入 $\text{NEt}_3$ (1.3L),然后加入DMF(250mL)、1-乙炔基-4-氟-苯(83.5g,695.1mmol)、CuI(20.5g,107.6mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25g,35.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂并添加水(500mL)。混合物用乙酸乙酯萃取,过滤并真空浓缩。通过硅胶塞过滤产物混合物(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),然后进行第二二氧化硅塞过滤(洗脱剂:30-40%的EtOAc/庚烷)。硅胶色谱法(梯度:0-20%的EtOAc/庚烷)得到呈浅黄色固体的产物(87g,60%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.58-7.45(m,2H),7.14-7.02(m,2H),6.92(ddd, $J=8.8,2.8,1.7\text{Hz}$ ,1H),6.87-6.71(m,1H),4.15(s,2H)。LCMS  $m/z$  248.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0167] 步骤2. 5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶(C50)的合成

[0168] 方法B:胺-炔烃环化方法(CuI促进)。向2,4-二氟-6-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯胺C49(46g,167.5mmol)在DMF(600mL)中的溶液中加入CuI(1.9g,10.0mmol)并将反应于回流下加热。加入水(800mL)并用MTBE萃取混合物。混合物然后用饱和NaCl溶液洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并然后真空浓缩,得到产物,其不经进一步纯化即用于后续步骤中(41g,87%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.43(s,1H),7.72-7.58(m,2H),7.27-7.15(m,2H),7.09(dd, $J=9.0,2.1\text{Hz}$ ,1H),6.85-6.63(m,2H)。LCMS  $m/z$ 248.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0169] 步骤3. (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯((C51)的合成

[0170] 方法C:还原烷基化方法(TFA促进)。向带有顶置式搅拌器的12L烧瓶中装入5,7-二

氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶C50(300g, 1.2mol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3L)、3,3-二甲氧基丙酸甲酯(195mL, 1.4mol)和TFA(300mL, 3.9mol)。将反应加热至回流4小时。加入额外的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 以便于搅拌。在冷却至室温后,过滤固体产物,用最少的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤并干燥,得到产物(388g, 96%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 12.66(s, 1H), 7.77-7.57(m, 4H), 7.56-7.37(m, 2H), 7.19(ddd,  $J=11.0, 9.7, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.47(d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 3.69(s, 3H)。LCMS  $m/z$  332.4[M+H] $^+$ 。

[0171] 步骤4. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯(C52)的合成

[0172] 方法D:  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 催化的转移氢化。向处于氮气氛下的(E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯C51(80g, 236.5mmol)在EtOH(1.5L)中的悬浮液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (6g, 20%w/w 8.5mmol)和甲酸铵(160g, 2.5mol)。将混合物于回流下加热~3小时,然后过滤除去催化剂。真空浓缩滤液,得到呈灰白色固体的产物,其不经进一步纯化即使用(82g, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.18(s, 1H), 7.65-7.47(m, 2H), 7.27-7.14(m, 2H), 7.14-7.00(m, 1H), 6.76(ddd,  $J=10.8, 9.4, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.65(s, 3H), 3.27-3.04(m, 2H), 2.75-2.49(m, 2H)。LCMS  $m/z$  334.3[M+H] $^+$ 。

[0173] 步骤5. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸(S12)的合成

[0174] 方法E: 用LiOH进行酯水解。向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯C52(217g, 651.1mmol)在THF(1L)和水(100mL)中的溶液中加入LiOH(67g, 2.8mol)。将混合物于回流下加热2小时,然后将其冷却过夜。通过减压浓缩除去THF并加入水(大约1L)。在冰浴上冷却混合物并添加HCl(250mL, 11.7M, 2.9mol)以调节pH至~4。加入EtOAc(300mL),并用更多的EtOAc(100mL)萃取水层。合并有机萃取物,用硫酸钠( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )干燥,通过硅胶塞过滤,用EtOAc冲洗。真空浓缩滤液,得到橙色油状物(50-75mL)。加入庚烷(~50mL)并在干冰上冷却混合物。搅拌后形成结晶固体。将混合物在冰浴上搅拌,直至结晶过程完成。过滤固体,用庚烷洗涤并空气干燥,得到产物(208g, 96%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.15(s, 1H), 7.60-7.46(m, 2H), 7.27-7.15(m, 2H), 7.09(dd,  $J=9.1, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.77(ddd,  $J=10.8, 9.4, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.26-3.05(m, 2H), 2.78-2.57(m, 2H)。LCMS  $m/z$  320.0[M+H] $^+$ 。

[0175] 替代制备S12

[0176] 步骤3. (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯(C51)的合成

[0177] 向反应器中装入5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶C50(4.0kg, 16.5mol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37L)和3,3-二甲氧基丙酸甲酯(2.6L, 18.1mol),然后在环境温度下装入TFA(3.9L, 51.0mol)。将所得混合物加热至回流6小时。然后将批料冷却至20 $^\circ\text{C}$ ,加入正庚烷(2vol)并过滤。于45 $^\circ\text{C}$ 真空干燥滤饼,得到产物,收率~90%。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 12.63(s, 1H), 7.76-7.54(m, 4H), 7.55-7.39(m, 2H), 7.18(ddd,  $J=11.1, 9.7, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.46(d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 3.69(s, 3H)。LCMS  $m/z$  332.1[M+H] $^+$ 。

[0178] 步骤4. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯(C52)的合成

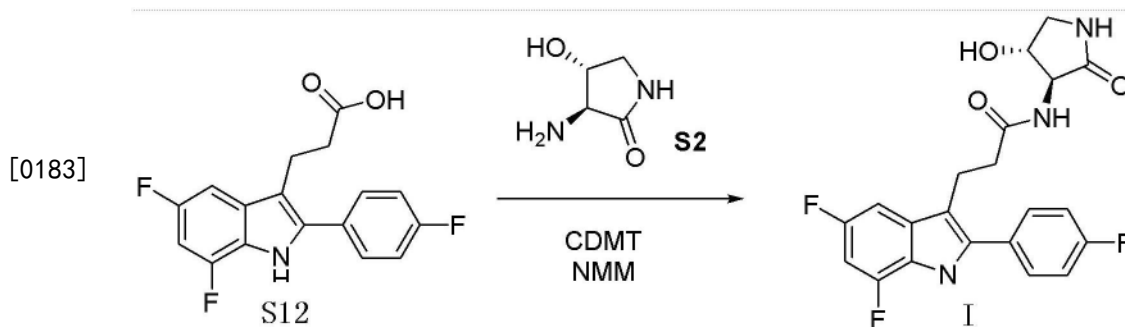
[0179] 将(E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯C51(1.5kg, 9.06mol)在容器用THF(7L)浆化。装入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10g, 20%w/w, ~50%的水, 0.014mol)。混合物用 $\text{N}_2$ 吹扫三次,然后用 $\text{H}_2$ 吹扫一次,并用 $\text{H}_2$ 将容器加压至50psi。在20 $^\circ\text{C}$ 下搅动混合物,直至停止 $\text{H}_2$ 吸收。1.5小时后,用 $\text{N}_2$ ( $\times 3$ )吹扫混合物并通过Solka-Floc过滤,使用THF(2vol)冲洗。于45 $^\circ\text{C}$ 真空浓缩所得滤液(至1.5vol),装入环己烷(1vol),并于45 $^\circ\text{C}$ 再次浓缩(至

1.5vol)。将淤浆冷却至15-20℃并过滤。然后用冷环己烷(1vol)洗涤滤饼并于45℃真空干燥,得到产物,收率95%。

[0180] 步骤5. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸(S12)的合成

[0181] 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯C52(9kg,27mmol)在2-MeTHF(54L,6vol)和MeOH(8.1L,0.9vol)中的混合物中加入20%KOH(2当量,54mmol)。混合物于35℃搅拌6小时。然后将混合物真空蒸馏至27L(3vol)并冷却至10-15℃。加入水(7.5L)和2-MeTHF(16L)并用6M HCl将所得双相混合物的pH调节至pH~2。将温度调节至20℃并分离各相。有机相用水(15L)洗涤,通过celite®过滤,用2-MeTHF冲洗(18L,2vol),并真空浓缩至18L(2vol)。加入18L(2vol)正庚烷并将批料再次真空浓缩至18L(3vol)。再次重复该循环,并对批料接种晶种。加入16L(1.8vol)正庚烷并将温度调节至20℃。将淤浆搅拌2小时,过滤并用2×18L(2×2vol)正庚烷洗涤滤饼。于45℃真空干燥滤饼,得到所需产物,收率~90%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.28(s,1H),7.53(ddd,J=8.7,5.4,2.8Hz,2H),7.27-7.13(m,2H),7.08(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),6.76(ddd,J=11.3,9.4,2.2Hz,1H),3.91-3.69(m,4H),3.28-3.07(m,2H),2.79-2.53(m,2H),2.00-1.74(m,3H)。LCMS m/z 320.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0182] 部分B:化合物(I)的合成



[0184] 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羟基-2-氧代-吡咯烷-3-基]丙酰胺(I)的合成

[0185] 向具有磁力搅拌器、温度探针和氮气入口的2L 3-颈RB烧瓶中装入在DMF(1.65L)中的3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸S12(90.5g,283.5mmol)和(3S,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-2-酮S2(39.9g,343.6mmol),并搅拌15分钟。加入CDMT(61.1g,348mmol)。然后将混合物在冰浴上冷却至~2℃。逐滴加入N-甲基吗啉(131mL,1.2mol),20分钟加完,并将混合物于30℃加热过夜。将反应混合物加到大约4.5L冰水中并用EtOAc(1.2L×4)萃取。合并有机层,用1.2L 1M HCl(×3)洗涤,然后用水(1.2L)和盐水(1.2L)洗涤。合并有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。混合物通过硅胶塞(1.8L硅胶)洗涤,首先用25%的EtOAc/二氯甲烷(8L)洗脱以除去杂质,随后用热的EtOAc(8L)洗脱以洗脱产物。真空浓缩EtOAc滤液。然后加入TBME(400mL),并将混合物搅拌过夜。过滤所得固体,得到呈白色固体的产物。62g,52%)<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.70-7.58(m,2H),7.29-7.13(m,3H),6.73(ddd,J=11.1,9.6,2.2Hz,1H),4.34(td,J=7.6,6.8Hz,1H),4.21(d,J=7.8Hz,1H),3.56(dd,J=9.9,7.6Hz,1H),3.20-3.04(m,3H),2.65-2.53(m,2H)。LCMS m/z 418.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0186] 旋光性:[α]<sub>D</sub><sup>20.7</sup> = -14.01(c=1.0,10mg在1mL MeOH中)。

[0187] 用于合成化合物I的替代程序

[0188] 步骤1. (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯(C51)的

## 合成

[0189] 于22℃搅动5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶C50 (100g, 1.0当量) 在二氯甲烷 (850mL, 8.5vol) 中的溶液。加入3,3-二甲氧基丙酸甲酯 (63mL, 1.1当量), 随后加入三氟乙酸 (96mL, 3.1当量), 然后用二氯甲烷 (25mL, 0.25vol) 冲洗。将批料加热至38℃并在此温度下搅拌。4小时后, 将批料冷却至22℃, 并加入正庚烷 (200mL, 2vol)。将混合物于22℃搅拌不少于1小时。过滤淤浆, 并用正庚烷 (1×2vol (200mL) 和1×3vol (300mL)) 洗涤反应器和滤饼。于45℃用氮气流 (nitrogen bleed) 真空干燥所得固体, 得到产物C51 (127.7g, 收率95%)。

[0190] 步骤2. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯 (C52) 的合成

[0191] 向氢化器中装入 (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯 C51 (100.4g, 1.0当量), 然后装入 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.014当量)。密封容器并用 N<sub>2</sub> 进行三次真空/吹扫循环。使用残余真空装入 2-MeTHF (2000mL, 20vol) 并于 22℃ 搅拌所得混合物。密封容器并用 N<sub>2</sub> 进行三次真空/吹扫循环, 随后用氢气 (H<sub>2</sub>) 进行一次真空吹扫循环。将温度调节至 22℃, 并用 20psi H<sub>2</sub> 对容器加压。混合物于 22℃ 搅动 4 小时。用氮气 N<sub>2</sub> 进行三次真空/吹扫循环。通过 Hyflo® 垫过滤批料并用 2-MeTHF (2×300mL, 2×3vol) 冲洗滤饼。合并滤液, 置于真空下并在 ≤45.0℃ 下蒸馏至 2.0 至 3.0 总体积。将批料温度调节至 22℃ 并向容器中加入正庚烷 (1000mL, 10vol), 至少 1 小时加完。施加真空并在 ≤45.0℃ 下蒸馏滤液至 3.5 至 4.5 总体积。将淤浆冷却至 22℃ 并将其搅拌不少于 1 小时。过滤淤浆并用正庚烷 (1×1vol (100mL) 和 1×0.5vol (50mL)) 洗涤滤饼。于 45℃ 用氮气流真空干燥固体, 得到产物 C52 (91.9g, 收率 91%)。

[0192] 步骤3. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸 (S12) 的合成

[0193] 将 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯 C52 (80.0g, 1.0当量) 和 2-MeTHF (480mL, 6vol) 的混合物于 22℃ 搅动并用甲醇 (72mL, 0.9vol) 处理。加入 KOH (27.1g, 2.0当量) 在水 (107mL, 1.3vol) 中的溶液, 大约 20 分钟加完。将所得混合物加热至 35℃ 的内部温度并搅拌 3 小时。将温度调节至 22℃。施加真空并在 ≤45℃ 下蒸馏混合物至 3.0 总体积。将内部温度调节至 12℃。然后向混合物中加入水 (64mL, 0.8vol) 和 2-MeTHF (304mL, 3.8vol)。向混合物中缓慢加入 6N HCl (75mL, 0.9vol), 剧烈搅动, 直至批料达到 pH < 3。将内部温度调节至 22℃, 并将双相混合物搅拌不少于 0.5 小时。停止搅拌并使其相分离, 持续不少于 0.5 小时。除去下层水相。于 22℃ 向反应器中加入水 (160mL, 2vol), 并将双相混合物搅拌不少于 0.5 小时。停止搅拌并让相分离, 用时不少于 0.5 小时。除去下层水相并通过 Hyflo® 垫过滤批料。用 2-MeTHF (160mL, 2vol) 冲洗反应器和滤饼。施加真空并在 ≤40.0℃ 下蒸馏合并的滤液至 2-3 总体积。向容器中装入正庚烷 (160mL, 2vol), 施加真空, 并在 ≤40.0℃ 下蒸馏滤液至 2 总体积 (再重复此步骤一次)。然后向混合物中加入另外的正庚烷 (144mL, 1.8vol)。将内部温度调节至 40℃ 并搅拌不少于 2 小时。用时最少 5 小时将内部温度调节至 22℃ 并搅拌不少于 16 小时。过滤淤浆。用正庚烷 (3×40mL, 3×0.5vol) 洗涤滤饼。于 45℃ 用氮气流真空干燥固体, 得到产物 S12 (72.6g, 收率 95%)。

[0194] 步骤4. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羟基-2-氧代-吡咯烷-3-基]丙酰胺 (化合物 I) 的合成

[0195] 将 S12 (50.0g, 1.0当量)、(3S,4R)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-2-酮盐酸盐 S2 (25.1g, 1.05当量) 和 CDMT (30.3g, 1.1当量) 在 DMF (250mL, 5vol) 中的混合物搅动并冷却至 0℃。用时

不少于1小时向反应器中装入NMM (60mL, 3.5当量), 同时保持内部温度 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 。批料于 $\sim 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌不少于1小时。用时至少1小时将批料升温至 $22^{\circ}\text{C}$ 并于 $22^{\circ}\text{C}$ 搅拌16小时。将批料冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 。加入水 (250mL, 5vol), 同时保持内部温度 $< 20^{\circ}\text{C}$ 。向混合物中加入EtOAc/IPA的90/10混合物 (1000mL, 20vol)。然后加入6N HCl (40mL, 0.8vol), 同时保持内部温度 $< 10^{\circ}\text{C}$ , 直至达到pH  $\sim 1-3$ 。将内部温度调节至 $22^{\circ}\text{C}$ 并将双相混合物搅拌不少于0.5小时。停止搅拌并使其相分离, 持续不少于0.5小时。除去下层水相。于 $22^{\circ}\text{C}$ 用EtOAc/IPA的90/10混合物 ( $2 \times 250\text{mL}$ ,  $2 \times 5\text{vol}$ ) 反萃取水层。合并来自萃取的有机相, 于 $22^{\circ}\text{C}$ 用水 ( $5 \times 500\text{mL}$ ,  $5 \times 10\text{vol}$ ) 洗涤, 每次洗涤混合不少于0.5小时并沉降不少于0.5小时。将批料抛光过滤。施加真空并在 $< 50^{\circ}\text{C}$ 下蒸馏有机相至9.5-10.5总体积。向混合物中加入EtOAc (500mL, 10vol), 施加真空, 并在 $< 50^{\circ}\text{C}$ 下蒸馏有机相至9.5-10.5总体积(再重复此步骤一次)。向混合物中加入EtOAc (300mL, 6vol) 和正庚烷 (200mL, 4vol)。将所得淤浆加热至 $50^{\circ}\text{C}$ 并搅拌不少于17小时。然后用时2小时将混合物冷却至 $22^{\circ}\text{C}$ , 并搅拌不少于1小时。过滤淤浆。用1:1的EtOAc/正庚烷 ( $2 \times 150\text{mL}$ ,  $2 \times 3\text{vol}$ ) 洗涤滤饼。于 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 用氮气流真空干燥固体, 得到化合物I (52.6g, 收率80%)。

[0196] 化合物I的重结晶

[0197] 向反应器中装入化合物2 (37.6g, 1.0当量), 随后装入IPA/水的3:1混合物 (240mL, 6.4vol)。将淤浆加热至 $75^{\circ}\text{C}$ 的内部温度。将批料冷却至 $55^{\circ}\text{C}$ 的内部温度并在此温度下搅拌至少0.5小时。用为在3:1的IPA/水的混合物 (4mL, 0.1vol) 中的悬浮液的0.5重量%先前生成的化合物2批料对该批料接种晶种。混合物于 $55^{\circ}\text{C}$ 搅拌不少于1.5小时。在将温度保持在 $55^{\circ}\text{C}$ 的同时加入水 (218mL, 5.8vol), 用时最少5小时。用时不少于5小时将淤浆冷却至 $22^{\circ}\text{C}$ 并搅拌不少于2小时。过滤淤浆。用2:3的IPA/水 ( $2 \times 114\text{mL}$ ,  $2 \times 3\text{vol}$ ) 洗涤滤饼。于 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 用氮气流真空干燥固体, 得到化合物I (34.5g, 收率92%)。

[0198] 化合物I形式A

[0199] 向反应器中装入12.3kg化合物I, 随后装入2-丙醇/水的3:1混合物。开始搅动并将混合物加热至 $75^{\circ}\text{C}$ 以实现完全溶解。用时1小时将混合物冷却至 $55^{\circ}\text{C}$ 并于此温度搅动30分钟。继续搅动1.5小时。于 $55^{\circ}\text{C}$ 加入水 (5.8vol), 5小时加完, 其后用时6小时将混合物冷却至 $22^{\circ}\text{C}$ 。混合物于 $22^{\circ}\text{C}$ 搅动2小时, 然后真空过滤。将所得湿滤饼用2-丙醇/水的3:1混合物 ( $2.74\text{vol} \times 2$ ) 洗涤并真空干燥。湿滤饼在真空下用氮气流于 $45^{\circ}\text{C}$ 进一步干燥, 得到11.2kg形式A。

[0200] 化合物I形式A的X-射线粉末衍射

[0201] 使用配备有PIXcel 1D检测器的PANalytical Empyrean衍射仪在室温下获取化合物I形式A的粉末X-射线粉末衍射衍射图 (图1)。峰列于下表11中。

[0202] 表3. 来自形式A的粉末X-射线粉末衍射衍射图的峰列表

角度 ( $^{\circ} 2\theta \pm 0.2$ )	强度 %
26.3	100.0
13.2	76.6
9.5	53.9
26.7	40.9
19.8	38.7
14.4	32.5
19.2	30.5
28.6	25.0
19.5	23.5
18.8	22.3
20.7	21.2
21.4	17.7
17.7	17.6
24.0	16.7
22.9	16.4
21.7	15.7
27.7	12.7

[0203]

角度 ( $^{\circ} 2\theta \pm 0.2$ )	强度 %
27.1	12.4
16.1	12.0
29.1	11.0
29.5	10.4
23.3	10.3
22.4	10.1

[0205] 化合物I形式A的固态NMR

[0206] 用以下参数:12.5kHz旋转;参考金刚烷29.5ppm,在275K下获取化合物I形式A的 $^{13}\text{C}$  CPMAS (图2)。峰列于下表12中。相对于以下形式,以粗体突出显示的碳峰对于形式A是独特的:水合物A、水合物C和无定形形式。

[0207] 表4. 来自形式A的 $^{13}\text{C}$  CPMAS的峰列表

[0208]

化学位移 [ppm]	强度 [rel]
<b>178.7</b>	<b>46.1</b>
176.7	46
162.5	6.6
160.3	9.6
157.0	11.4
<b>154.4</b>	<b>16.2</b>
148.8	7.6
132.8	30.8
131.5	39.0
<b>127.8</b>	<b>100.0</b>
<b>125.2</b>	<b>28.7</b>
119.4	23.3
117.5	35.0
115.5	30.8
112.1	55.8
<b>102.0</b>	<b>47.5</b>
97.0	16.7

[0209]

化学位移 [ppm]	强度 [rel]
73.3	67.0
<b>59.3</b>	<b>48.0</b>
46.6	49.1
<b>38.9</b>	<b>68.3</b>
<b>24.4</b>	<b>66.5</b>

[0210] 实施例3:含有15mg化合物I的包衣片剂的制备

[0211] 在含有15mg化合物I的片剂的此示例性制备中可使用以下材料,如表3中所示。

[0212] 表5. 包含15mg化合物I的示例性片剂。

材料	% W/W 片 芯片剂	片 剂 量 (mg)
化合物 I (形式 A)	15.00	15.00
微晶纤维素, NF Avicel PH-101 (内加)	61.00	61.00
交联羧甲基纤维素钠, Ac-Di-Sol, NF (内加)	2.40	2.40
[0213] 硬脂基富马酸钠, NF (内加) <sup>a</sup>	1.60	1.60
微晶纤维素, Avicel PH-102 (外加)	17.50	17.50
交联羧甲基纤维素钠, Ac-Di-Sol, NF (外加)	1.50	1.50
硬脂基富马酸钠, NF (外加) <sup>a</sup>	1.00	1.00
总计	100.00	100.00

[0214] 在此示例性制备中,将化合物I和内加微晶纤维素及交联羧甲基纤维素钠过筛,在箱式共混器中合并,并共混。向箱式共混器中加入经过筛的内加硬脂基富马酸钠,并将混合物共混。然后将混合物干法制粒并碾磨以形成经碾磨的颗粒。将这些经碾磨的颗粒加到箱式共混器中,然后向其中加入经过筛的外加微晶纤维素和经过筛的外加交联羧甲基纤维素钠。将混合物共混。向箱式共混器中加入经过筛的外加硬脂基富马酸钠,并将混合物共混。排出所得共混物并然后装入压片机中。将共混物压缩成片剂,然后排出。任选使用常规的片剂膜包衣方法向包含化合物I的片剂施加非功能性膜包衣。

[0215] 实施例4:化合物I治疗APOL1介导的局灶节段性肾小球硬化的功效

[0216] 化合物I的2期、开放标签、单臂、2部分研究的纳入标准:

[0217] 1. 参与者年龄在18至65岁(含)之间;

[0218] 2. 参与者的体重指数(BMI)为18.0至40.0kg/m<sup>2</sup>(含),并且总体重>50kg;

[0219] 3. 参与者通过肾活检诊断患有FSGS,顶部型(tip variant)除外,如通过资格审查流程所确认;

[0220] 4. 参与者的APOL1基因型为G1/G1、G2/G2或G1/G2,通过临床研究测定获得,其可通过Sanger测序确认;

[0221] 5. 在筛选期间,在7天的时间段内,对于在独立的至少3天采集的3次测量,在清晨第一次排尿时,参与者具有 $\geq 3\text{g/g}$ 并 $< 10\text{g/g}$ 的UPCR比率(队列1)或 $\geq 1\text{g/g}$ 并 $< 2.7\text{g/g}$ 的UPCR比率(队列2)(所有3次测量均必须满足此标准);

[0222] 6. 根据慢性肾脏病流行病学合作研究(CKD-EPI)公式,参与者具有 $\geq 45\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ (队列1)的估计肾小球滤过率(eGFR)或 $\geq 30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ (队列2)的eGFR;eGFR $\geq 30$ 至 $< 40\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的参与者的肾小管间质纤维化必须 $\leq 50\%$ 或者在肾活检中被描述为无、轻度或中度(队列2);和

[0223] 7. 从筛选前28天到随访期,参与者没有计划要开始、停止或改变血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、肾素抑制剂、全身性皮质类固醇、他克莫司或霉酚酸酯的给药。

[0224] 8. 使用低剂量皮质类固醇( $\leq 10\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或泼尼松等同物)或使用允许的免疫抑制剂(例如,他克莫司或霉酚酸酯)的参与者必须在筛选前28天保持稳定的剂量。

[0225] 临床试验包含两个队列。队列1和队列2允许服用稳定的低剂量的全身性皮质类固醇( $\leq 10\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或泼尼松等同物)、他克莫司和霉酚酸酯,但不允许使用其他免疫抑制剂。队列1和队列2的目标和给药时间表相同。

[0226] 最初,参与者在28天的筛选期间内接受筛选评估并提供知情同意。筛选评估包括但不限于生命体征分析、身高和体重、心电图测量、血清化学、UPCR(尿蛋白与肌酐的比率)等。风险等位基因状态(APOL1基因型)在治疗开始前的任何时间(例如,在筛选期间)评估。

[0227] 所有参与者接受 $15\text{mg q}24\text{h}$ 的剂量,持续2周,并在其后接受 $45\text{mg q}24\text{h}$ 的剂量,持续11周。在最后一次剂量后,对参与者进行长达12周的随访以评价停止治疗后的蛋白尿。提前中断服用化合物I的参与者在决定终止研究药物治疗后尽快安排进行早期治疗终止访视;这些参与者继续完成所有其他计划的评估功效的研究访视(即,UPCR(尿蛋白与肌酐的比率)、UACR(尿白蛋白与肌酐的比率))直至完成最后一次随访。在最后一次剂量的研究药物后,每月对参与者进行随访,长达12周或直至UPCR恢复至基线,以先发生者为准。所有受试者在最后一次剂量的研究药物后 $28(\pm 7)$ 天完成安全性随访。

[0228] 在整个治疗和随访期间的多个时间点评估蛋白尿。主要分析的时间点为第1天和第13周。

[0229] 研究参与者包括诊断为FSGS并确认了APOL1基因型的男性和女性受试者。参与者接受 $15\text{mg q}24\text{h}$ 的化合物I剂量,持续2周,并接受 $45\text{mg q}24\text{h}$ 的化合物I剂量,持续11周。

[0230] 评估对FSGS的作用的主要终点为第13周时UPCR相对于基线的百分比变化。如本文所用,“基线值”为在第一剂量的研究药物之前采集的最近测量值(计划的或非计划的)。对于ECG,基线值定义为在第一剂量的化合物I之前的治疗前测量(重复三次)的平均值。“相对于基线的变化(绝对变化)”计算为基线后值减去基线值。计算“相对于基线的变化”并以百分比表示,即 $100\% \times (\text{基线后值} - \text{基线值}) / \text{基线值}$ 。

[0231] 实施例5:化合物I治疗APOL1介导的非糖尿病肾脏疾病的功效

[0232] 化合物I的2期、双盲、安慰剂对照、剂量范围研究的纳入标准:

[0233] 1. 参与者年龄在18至60岁(含)之间;

[0234] 2. 参与者的体重指数(BMI)为 $18.0$ 至 $40.0\text{kg}/\text{m}^2$ (含),并且总体重 $> 50\text{kg}$ ;

[0235] 3. 参与者的APOL1基因型为G1/G1、G2/G2或G1/G2,通过临床研究测定获得;

[0236] 4. 在筛选期间,在7天的时间段内,对于在独立的至少3天采集的3次测量,在清晨第一次排尿时,参与者具有 $\geq 0.2\text{g}/\text{g}$ 并 $< 3\text{g}/\text{g}$ 的UPCR比率(所有3次测量均必须满足此标准);

[0237] 5. 根据慢性肾脏病流行病学合作研究(CKD-EPI)公式,参与者具有 $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的肾小球滤过率(GFR);和

[0238] 6. 在治疗期间,参与者没有计划要开始、停止或改变血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑

制剂或肾素抑制剂的给药。

[0239] 7. 有高血压病史并且目前接受稳定剂量(至少4周)的抗高血压药物的参与者。

[0240] 最初,参与者在28天的筛选期间内接受筛选评估并提供知情同意。筛选评估包括但不限于生命体征分析、身高和体重、心电图测量、血清化学、UPCR(尿蛋白与肌酐的比率)等。风险等位基因状态(APOL1基因型)在治疗开始前的任何时间(例如,在筛选期间)评估。

[0241] 参与者将被随机分配接受一定剂量的化合物I或安慰剂。参与者将在其后的13周接受低剂量、中等剂量或高剂量的化合物I。化合物I的剂量将在研究开始前使用来自临床和非临床研究的可用数据来确定。提前中断服用化合物I的参与者在决定终止研究药物治疗后尽快安排进行早期治疗终止访视;这些参与者继续完成所有其他计划的评估功效的研究访视(即,UPCR(尿蛋白与肌酐的比率)、UACR(尿白蛋白与肌酐的比率))直至完成最后一次随访。所有受试者在最后一次剂量的研究药物后28( $\pm$ 7)天完成安全性随访。

[0242] 在整个治疗和随访期间的多个时间点评估蛋白尿。主要分析的时间点为第1天和第13周。

[0243] 研究参与者包括确认了APOL1基因型且无糖尿病/自身免疫性肾病的男性和女性受试者。参与者接受13周的安慰剂或者低剂量、中等剂量或高剂量的化合物I。

[0244] 评估对APOL1介导的非糖尿病肾脏疾病的作用的主要终点为第13周时UPCR相对于基线的百分比变化。如本文所用,“基线值”为用于确定资格的3个筛选UPCR值的平均值。主要分析将基于重复测量的混合效应模型(MMRM)并将相对于基线的变化作为因变量。

[0245] 前述论述仅公开并描述了本公开的示例性实施方案。所属领域的技术人员将从此类论述以及从附图和权利要求书中容易地认识到,在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下,可在其中进行各种改变、修改和变化。

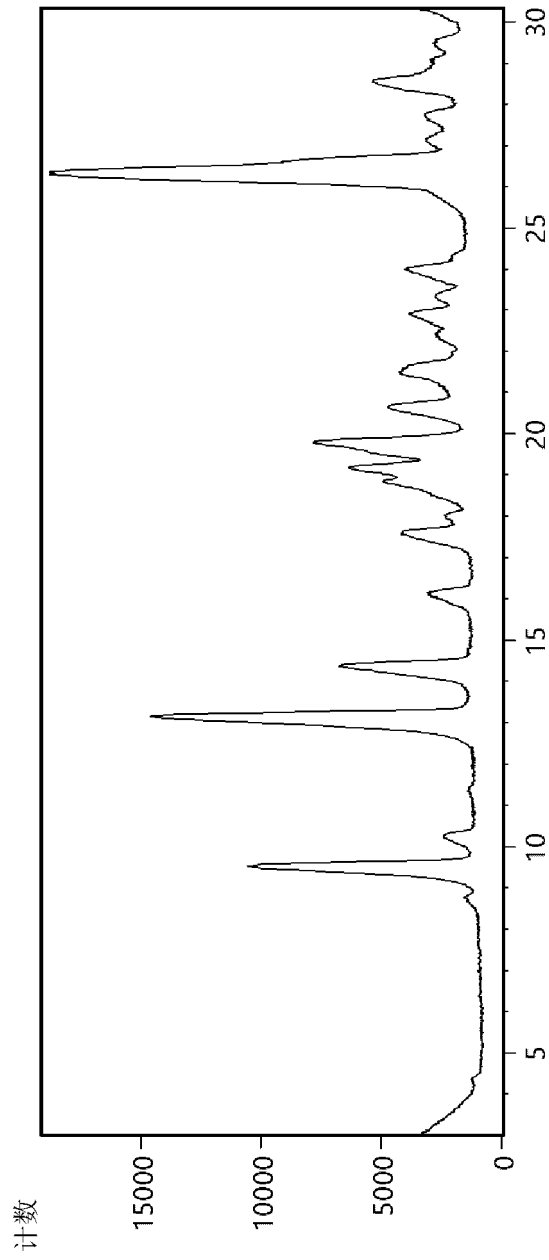


图 1

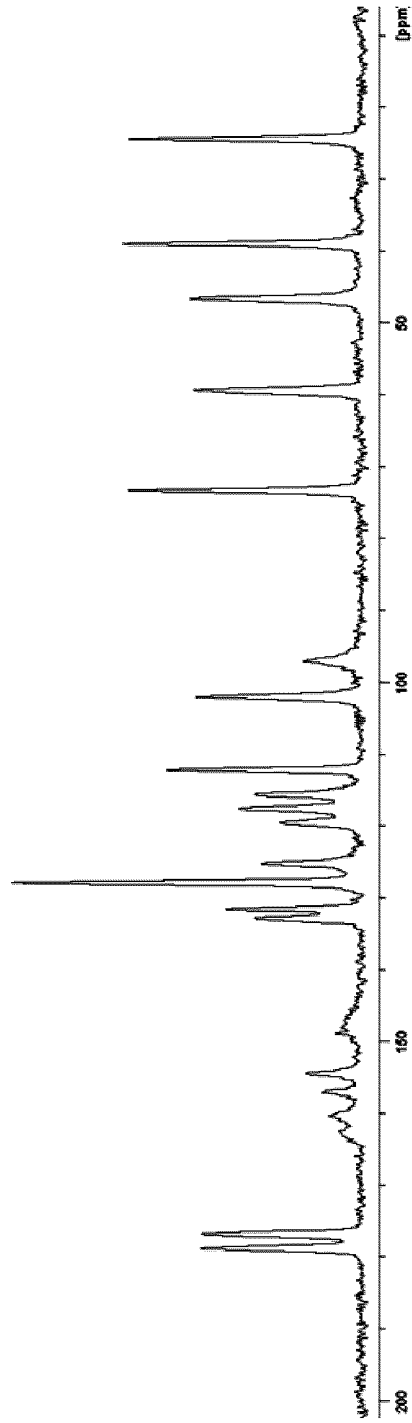


图 2