



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202206076 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：110114377

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 21 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61P31/14 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/04/22

美國

63/013,784

(71) 申請人：美商普林斯匹亞生物製藥公司 (美國) PRINCIPIA BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72) 發明人：蘭格里什 克萊爾 LANGRISH, CLAIRE (US)；托馬斯 杜卡 THOMAS, DOLCA

(US)；沃爾夫 斯蒂芬尼 WOLFF, STEFANI (US)

(74) 代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：9 共 70 頁

(54) 名稱

使用 BTK 抑制劑對急性呼吸窘迫症候群和其他涉及細胞激素風暴的病症之治療

(57) 摘要

本文公開了使用治療有效量的小分子 BTK 抑制劑來治療哺乳動物之選自以下疾病的方法：急性呼吸窘迫症候群、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷、巨噬細胞活化症候群、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症、細胞激素釋放症候群、和全身性發炎反應症候群。本文還公開了使用治療有效量的小分子 BTK 抑制劑來治療由 COVID-19 引起或與 COVID-19 相關疾病的方法。

Methods of treating a disease chosen from acute respiratory distress syndrome, sepsis, sepsis induced acute lung injury, diffuse alveolar damage, macrophage activation syndrome, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, cytokine release syndrome, and systemic inflammatory response syndrome in a mammal using a therapeutically effective amount of a small molecular BTK inhibitor are disclosed. Methods of treating a disease caused by or associated with COVID-19 using a therapeutically effective amount of a small molecular BTK inhibitor are also disclosed.

202206076

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用BTK抑制劑對急性呼吸窘迫症候群和其他涉及細胞
激素風暴的病症之治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME AND OTHER DISORDERS INVOLVING
CYTOKINE STORM USING BTK INHIBITORS

【中文】

本文公開了使用治療有效量的小分子BTK抑制劑來治療哺乳動物之選自以下疾病的方法：急性呼吸窘迫症候群、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷、巨噬細胞活化症候群、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症、細胞激素釋放症候群、和全身性發炎反應症候群。本文還公開了使用治療有效量的小分子BTK抑制劑來治療由COVID-19引起或與COVID-19相關疾病的方法。

【英文】

Methods of treating a disease chosen from acute respiratory distress syndrome, sepsis, sepsis induced acute lung injury, diffuse alveolar damage, macrophage activation syndrome, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, cytokine release syndrome, and systemic inflammatory response syndrome in a mammal using a therapeutically effective amount of a small molecular BTK inhibitor are disclosed. Methods of treating a disease caused by or associated with COVID-19 using a therapeutically effective amount of a small molecular BTK inhibitor are also disclosed.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用BTK抑制劑對急性呼吸窘迫症候群和其他涉及細胞
激素風暴的病症之治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME AND OTHER DISORDERS INVOLVING
CYTOKINE STORM USING BTK INHIBITORS

相關申請的交叉引用

【0001】 本申請要求2020年4月22日提交的美國臨時申請號63/013,784的
優先權，將其內容通過引用出於所有目的併入本文。

【技術領域】

【0002】 本文公開了治療選自以下的疾病的方法：急性呼吸窘迫症候群
(ARDS)、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷(DAD)、巨
噬細胞活化症候群(MAS)、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症(sHH)、
細胞激素釋放症候群(CRS)、和全身性發炎反應症候群(SIRS)，所述方法
包括向有需要的哺乳動物投予包含布魯頓酪胺酸激酶(BTK)抑制劑(BTKi)
和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物，其中所述BTKi是小分子。在
一些實施例中，所述疾病是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【先前技術】

【0003】 出現的臨床資料表明，在許多嚴重的COVID-19患者中發生發炎
性免疫反應調節異常。嚴重的COVID-19患者展現出當血液凝塊通過纖維蛋白溶
解降解時產生靜脈血栓形成併發症、補體活化、和高位準的D二聚體、小蛋白片

段 (Thachil 2020) ; 這些因素與高死亡率密切相關。此外, 某些COVID-19患者患有「細胞激素風暴」(Mehta 2020), 所述細胞激素風暴可能導致發生急性肺損傷 (ALI) 和呼吸窘迫症候群 (ARDS) (Murphy 2020) 。

【0004】 嗜中性粒細胞向肺的遷移的顯著增加是ARDS的特徵性特徵。多項研究指示, 肺泡腔中的嗜中性粒細胞的數量與ARDS疾病的嚴重程度之間相關 (Krupa 2014) 。在COVID-19患者中, 嗜中性粒細胞計數、和嗜中性粒細胞與淋巴細胞比率的增加顯現指示疾病嚴重程度較高和臨床預後較差 (Cao 2020) 。駐留的肺泡的和募集的巨噬細胞也顯現在ARDS患者中發生的發炎性反應過程中起重要作用 (Huang 2018) , 並且越來越多的證據牽涉單核細胞/巨噬細胞的過度活化和相關的伴有嚴重COVID-19疾病相關併發症的細胞激素風暴 (Zhang 2020) 。

【0005】 因此, 目前需要對於治療由COVID-19引起或與COVID-19相關的疾病 (例如ARDS、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、DAD、巨噬細胞活化症候群MAS、sHIH、CRS、和SIRS) 的新型方法。

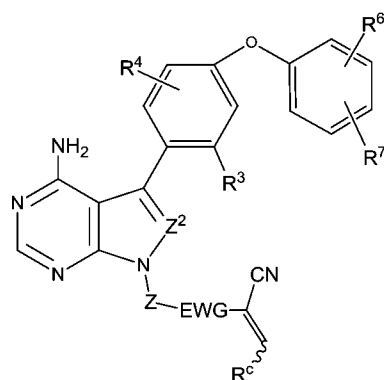
【0006】 BTK酶是Tec家族非受體酪胺酸激酶的成員。BTK是在大多數造血細胞 (包括B細胞) 和先天免疫細胞 (諸如嗜中性粒細胞、巨噬細胞、和肥大細胞) 中表現的免疫靶標。所述酶還在參與發炎性反應的血小板中表現, 從而支持補體生成並且促進細胞激素釋放、凝血、和嗜中性粒細胞NET形成 (Busygina 2018) 。BTK在B細胞的形成和活化中發揮作用, 並且通過多種訊號傳遞路徑來調節免疫細胞功能, 所述訊號傳遞路徑包括涉及B細胞受體、Fc受體、整合素、Toll樣受體、和趨化因子受體的訊號傳遞路徑 (Rip 2018) 。此外, BTK在受損組織中的嗜中性粒細胞的脫粒、遷移和保留中 (Herter 2018) 以及在單核細胞/巨噬細胞活化和分化過程中 (Rip 2018) 發揮重要作用。BTK抑制係導致各種發炎性免疫細胞活動之調節而不耗盡免疫細胞 (諸如增生、分化和細胞激素產生)

(Rip 2018) 。

【0007】不希望受理論束縛，BTK抑制劑可以用於治療ARDS、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、DAD、巨噬細胞活化症候群MAS、sHIH、CRS、和SIRS，因為所述BTK抑制劑具有調節各種免疫反應的潛力。BTK抑制在ALI和ARDS的齧齒動物模型中具有保護作用，其中在用BTK抑制劑給藥的齧齒動物中觀察到肺病理、發炎、和肺功能異常的減弱。在肺中，BTKi治療減少了肺泡巨噬細胞和全身性嗜中性粒細胞活化，並且大大減少了單核細胞和嗜中性粒細胞的進一步流入。BTK抑制還防止促發炎性細胞激素的釋放、嗜中性粒細胞NET形成和基質金屬蛋白酶，所述促發炎性細胞激素的釋放、嗜中性粒細胞NET形成和基質金屬蛋白酶在急性肺損傷中是致病性的（ Florence 2018； Huang 2018； DePorto 2019）。在肝模型中，BTKi治療能夠抑制嗜中性粒細胞活化和遷移，並且逆轉在組織發炎和損傷部位嗜中性粒細胞累積的潛在有害作用(Herter 2018)。由於促發炎性血小板機制受到抑制，在BTK抑制後還觀察到抗血栓形成作用；偶然地，BTK抑制保留了正常的止血性血小板功能（ Busygina 2018）。

【發明內容】

【0008】本文公開了治療選自以下的疾病的方法：ARDS、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、DAD、巨噬細胞活化症候群MAS、sHIH、CRS、和SIRS，所述方法包括向有需要的哺乳動物投予包含BTK抑制劑和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物，其中所述BTK抑制劑是小分子。在本文的一些實施例中，所述BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽：



(I)

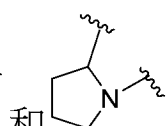
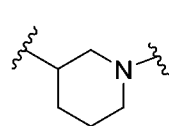
其中：

Z^2 是-N-或 CR^2 ，其中 R^2 選自氫和烷基；

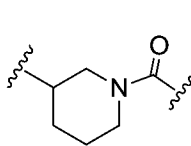
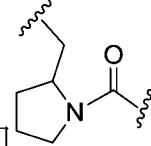
R^3 和 R^4 獨立地選自氫、甲基、氯、氟、環丙基、羥基、甲氧基、氰基、三氟甲基、和三氟甲氧基；

R^6 和 R^7 獨立地選自氫、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、和氰基；

-Z-EWG-選自-伸烷基-NR'CO-、-伸烷基-NR'SO₂-、、或
，其中：



和 中的每一個獨立地被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取代基取代；

-伸烷基-NR'CO-、-伸烷基-NR'SO₂-、、和 

中的羰基或磺醯基與-C(CN)=CHR^c附接；並且

R' 獨立地選自氫和烷基；

R^c 選自烷基、鹵代烷氧基、經取代的烷基、環烷基、環伸烷基-NR^dR^e、

和環伸烷基-伸烷基-NR^dR^e；並且

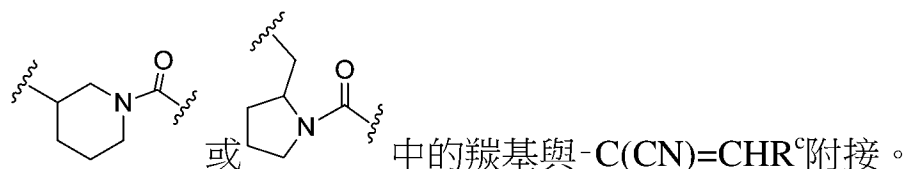
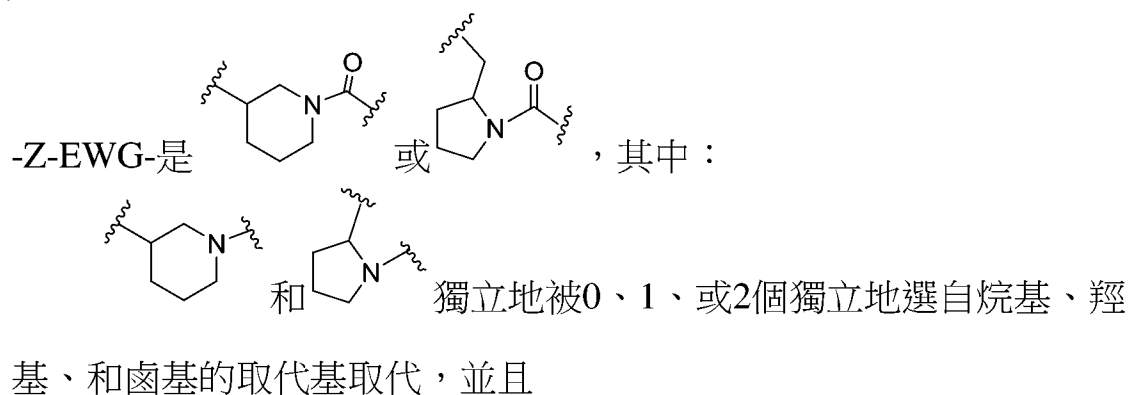
R^d和R^e獨立地選自氫、烷基、環烷基、和3至6員飽和單環雜環基，其中：

所述雜環包含一個或兩個獨立地選自N、O、和S的雜原子；並且
所述雜環被0、1、或2個獨立地選自羥基、烷基、和氟的取代基
取代。

【0009】式(I)的化合物公開於PCT/US 2012/038092（公開為WO 2012/158764）和PCT/US 2013/058614（公開為WO 2014/039899）中。

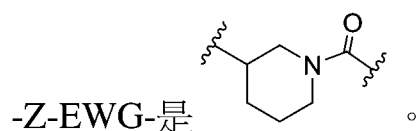
【0010】在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中Z²是-N-。

【0011】在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：



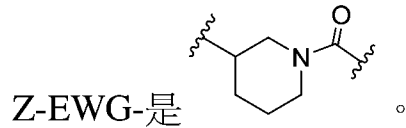
【0012】在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

Z²是-N-；並且



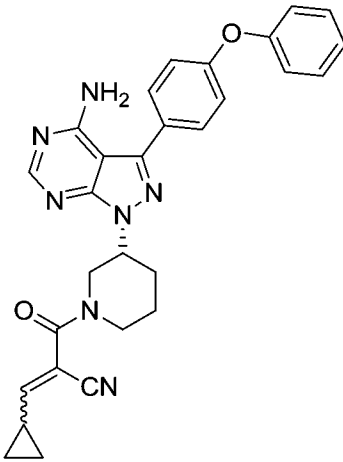
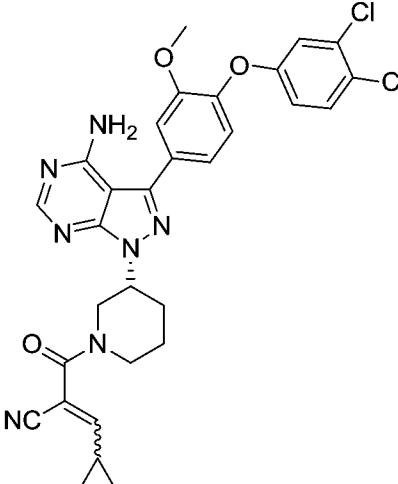
【0013】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

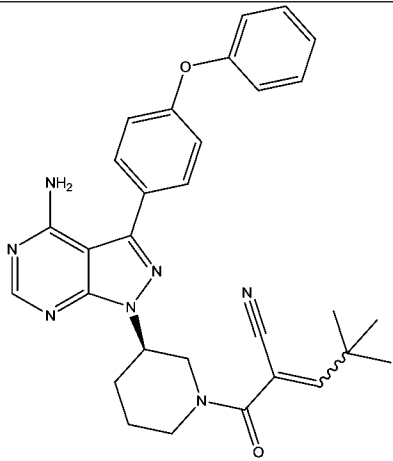
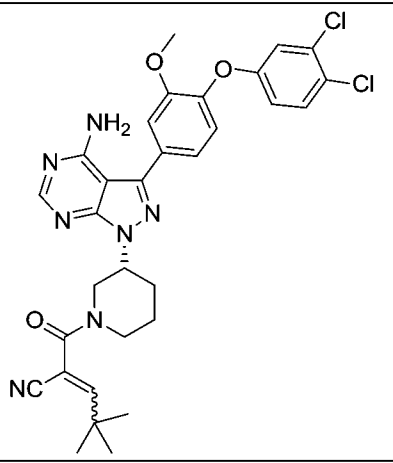
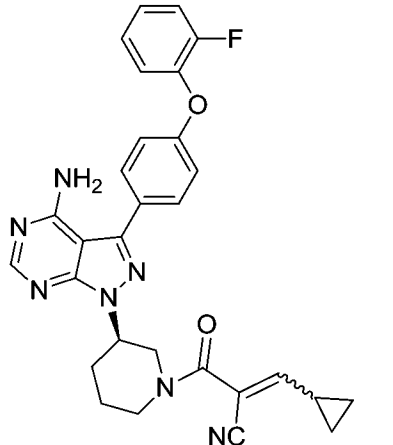
Z²是-N-；並且

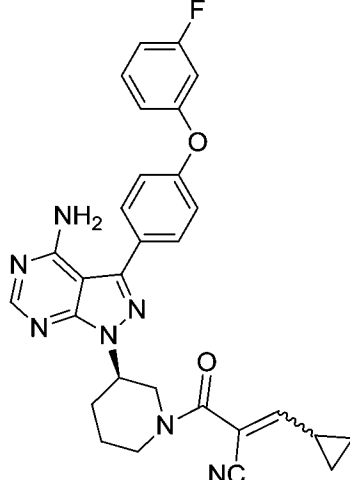
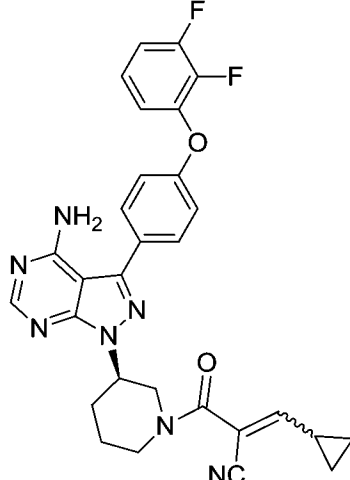
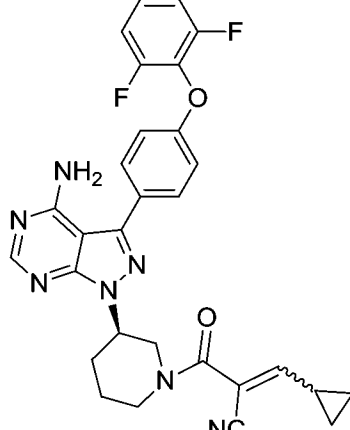


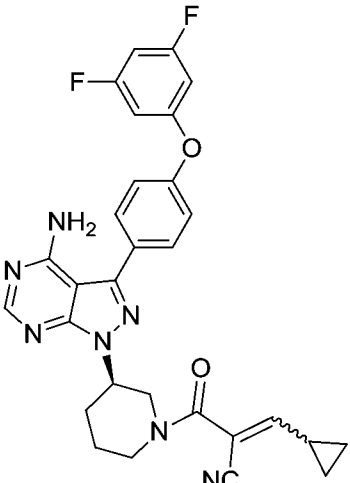
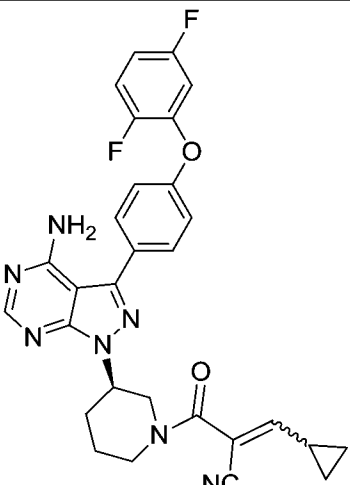
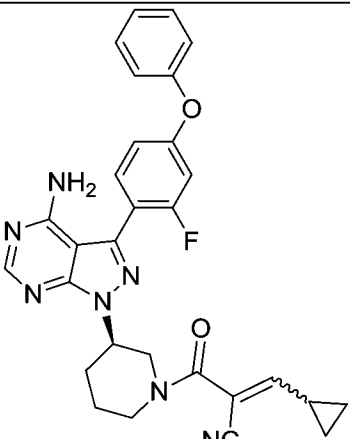
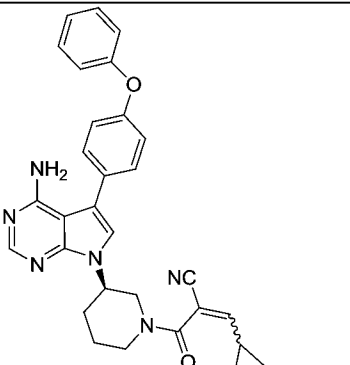
【0014】 在一些實施例中，BTK抑制劑選自下表1中所示的任一種化合物的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物、或任一種前述物質的醫藥上可接受的鹽：

表1

化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		1
2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		2

化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈		3
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈		8
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		16

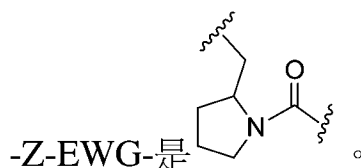
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		17
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		18
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		19

化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		20
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		21
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		22
(R)-2-(3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		27

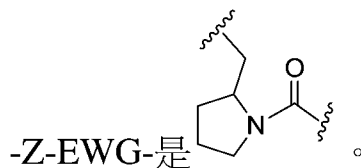
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈		32

【0015】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

Z^2 是-N-；並且



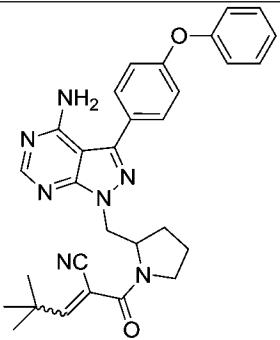
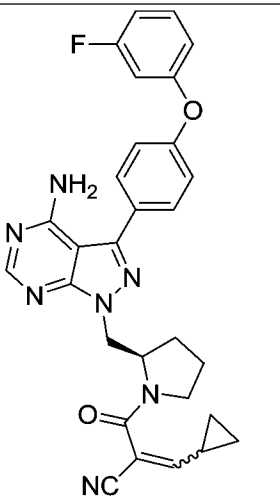
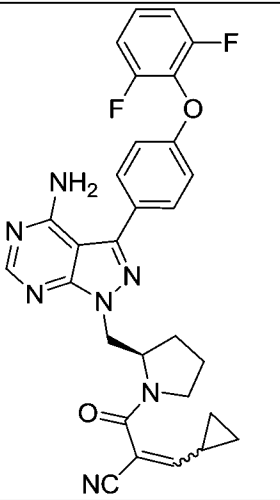
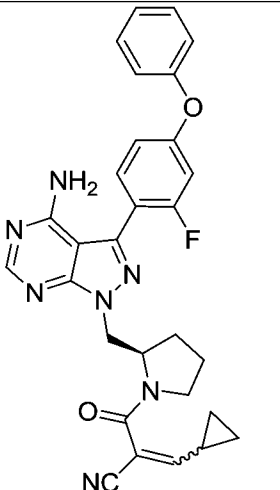
【0016】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 Z^2 是-N-；並且

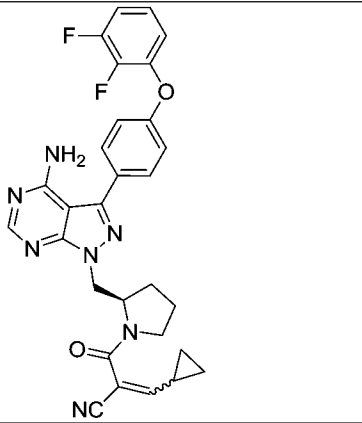
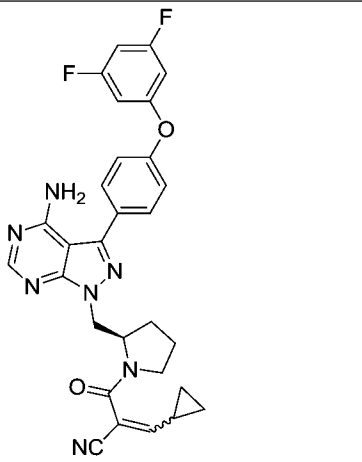
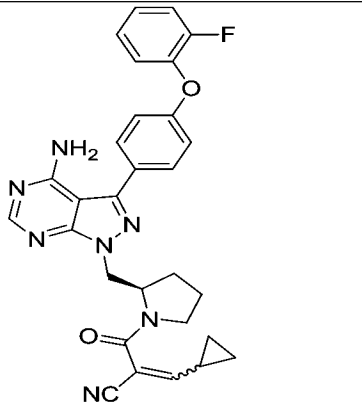
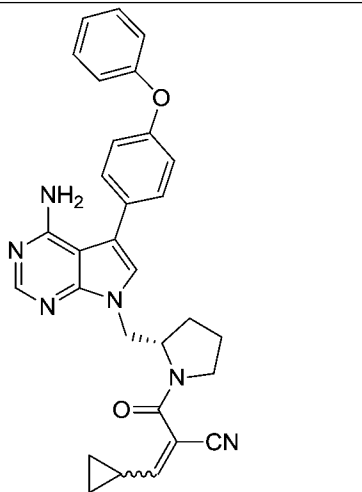


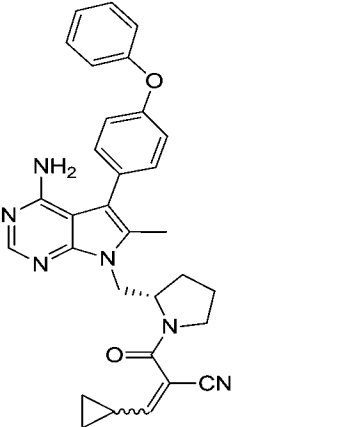
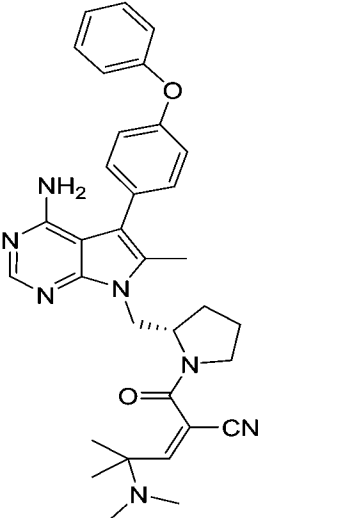
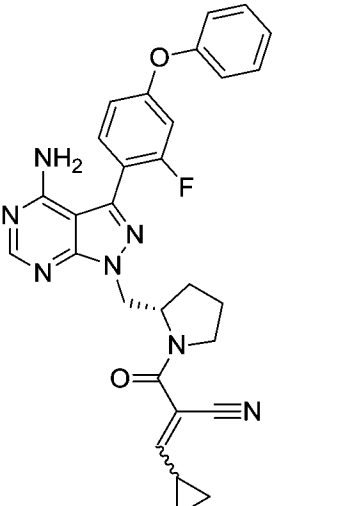
【0017】 在一些實施例中，BTK抑制劑選自下表2中所示的任一種化合物的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物、或任一種前述物質的醫藥上可接受的鹽：

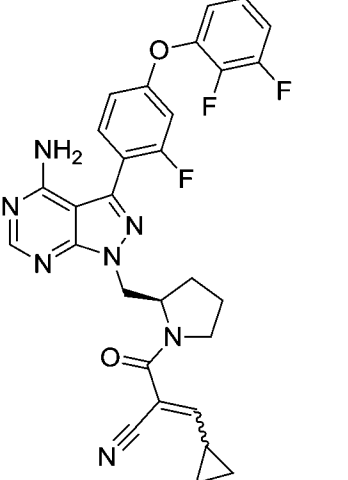
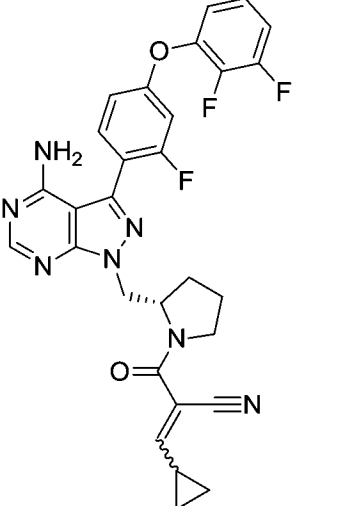
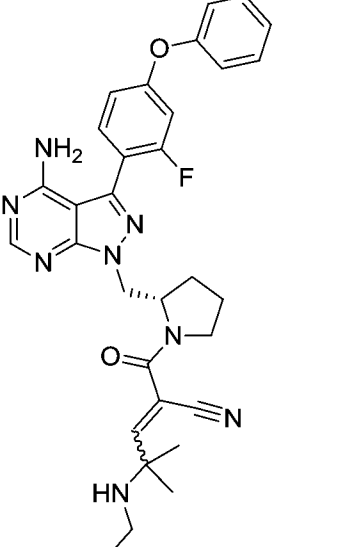
表2

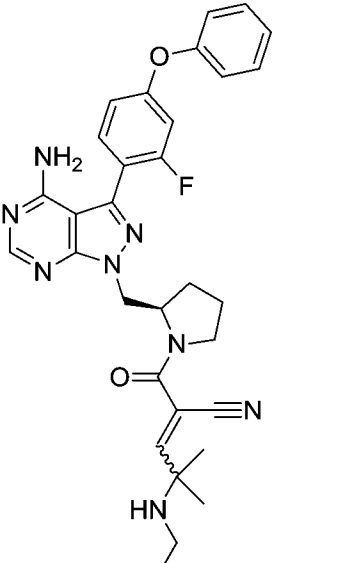
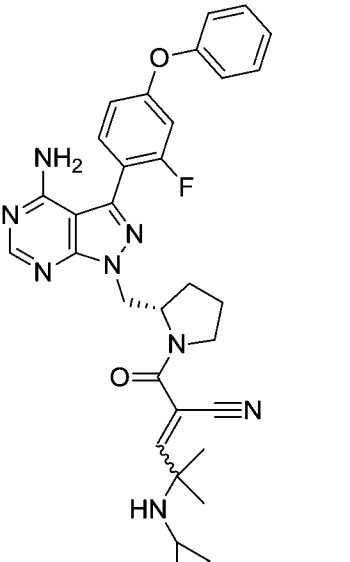
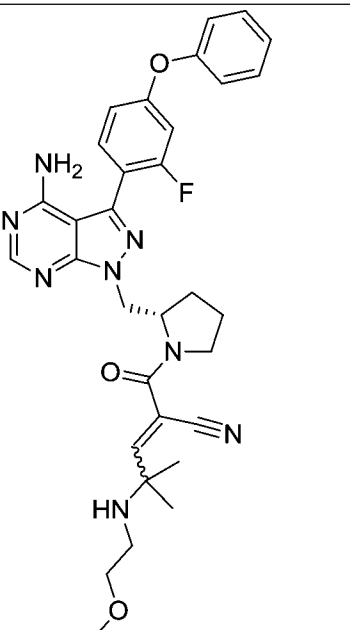
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號

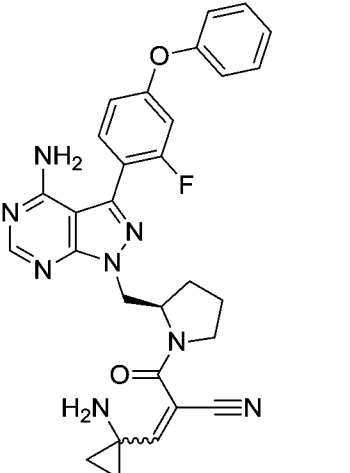
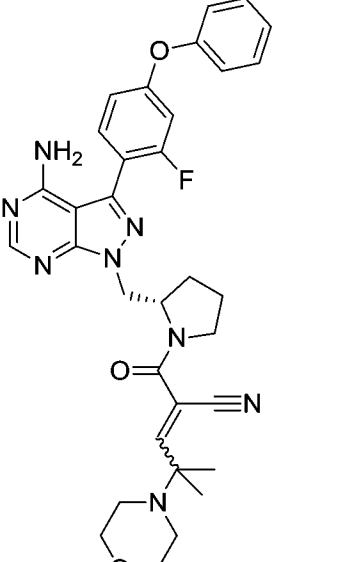
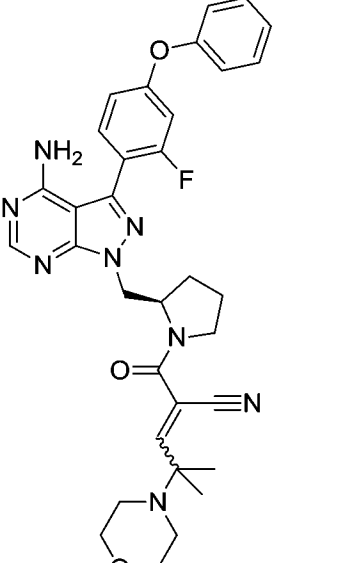
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
2-(2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈		4
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		11
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		12
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		13

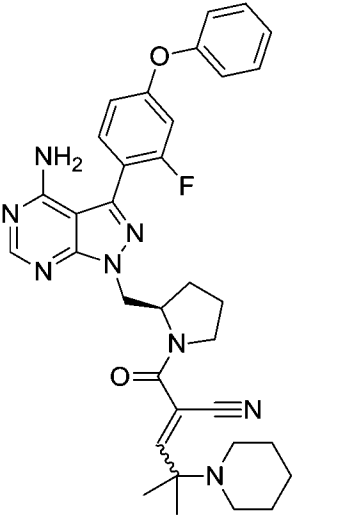
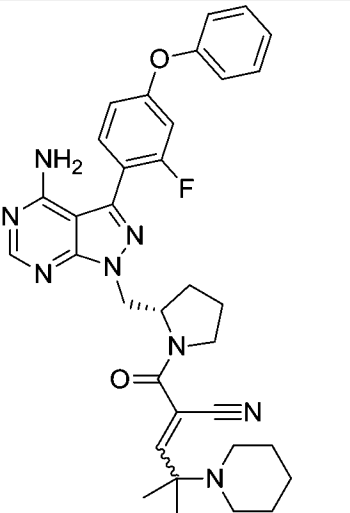
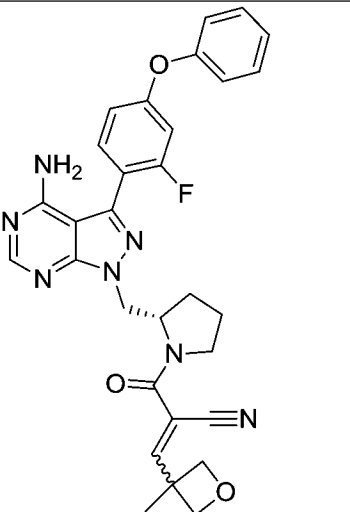
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		14
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		15
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		23
(S)-2-(2-[4-胺基-5-(4-苯氧基-苯基)-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基-丙烯腈		28

化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(S)-2-(2-((4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基 苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-7-基)甲 基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		29
(S)-2-(2-((4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基 苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-7-基)甲 基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲基胺 基)-4-甲基戊-2-烯腈		30
(S)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯 基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)甲 基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		34

化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		37
(S)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈		38
2-((S)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈		40

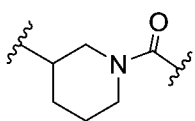
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
2-((R)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈		41
2-((S)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(環丙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈		42
2-((S)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(2-甲氧基乙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈		43

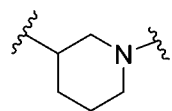
化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
(R)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-胺基環丙基)丙烯腈		45
2-[(2S)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(N-嗎啉基)-戊-2-烯腈		46
2-[(2R)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-嗎啉基)-戊-2-烯腈		47

化合物名稱	化合物結構	WO 2012/158764 的實例編號
2-[(2R)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羧基]-4-甲基-4-(1-六氫吡啶基)戊-2-烯腈		48
2-[(2S)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羧基]-4-甲基-4-(1-六氫吡啶基)戊-2-烯腈		49
2-[(2S)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羧基]-3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)丙-2-烯腈		54

【0018】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

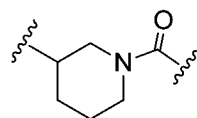
Z^2 是-N-；

-Z-EWG-是 ，其中：



被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取

代基取代；並且

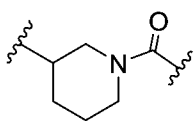


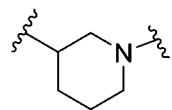
中的羰基 與-C(CN)=CHR^c附接；並且

R^c是烷基。

【0019】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

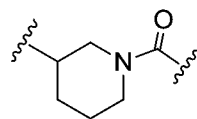
Z^2 是-N-；

-Z-EWG-是 ，其中：



被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取

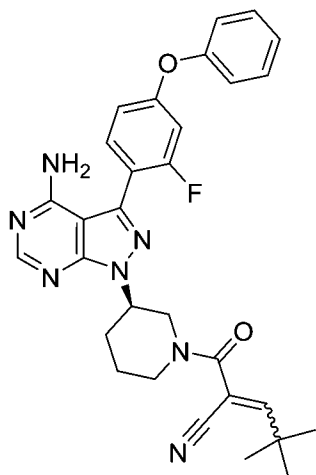
代基取代；並且



中的羰基 與-C(CN)=CHR^c附接；並且

R^c是第三丁基。

【0020】 在本文的一些實施例中，BTK抑制劑係選自(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈（化合物(IA)）的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物、或任一種前述物質的醫藥上可接受的鹽。化合物(IA)的非氟化的類似物公開於WO 2012/158764的實例3中。化合物(IA)具有以下結構：

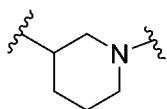
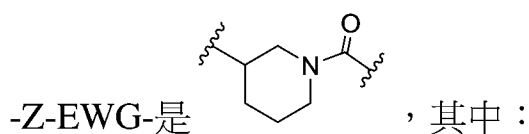


化合物 (IA)。

【0021】 在一些實施例中，BTK抑制劑是基本上純的(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈（化合物(IA)）的 (E)或(Z)異構物、或其醫藥上可接受的鹽。

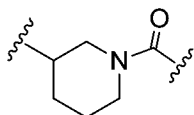
【0022】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

Z^2 是-N-；



被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取

代基取代；並且

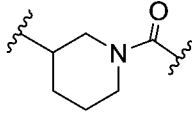


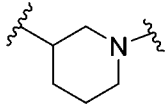
中的羰基 與-C(CN)=CHR^c附接；並且

R^c是取代的烷基。

【0023】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

Z^2 是-N-；

-Z-EWG-是 ，其中：

 被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取代基取代；並且

 中的羰基 與-C(CN)=CHR^c 附接；並且

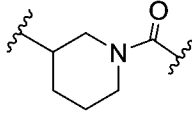
R^c是-C(CH₃)₂-(4-R⁸-六氫吡嗪-1-基)，其中：

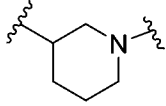
R⁸選自氫、烷基、烷氧基烷基、鹵代烷基、烷基磺醯基、烷氧基羰基、醯基、和氧雜環丁烷-3-基；並且

六氫吡嗪基環另外任選地被一個或兩個獨立選擇的烷基取代。

【0024】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

Z²是-N-；

-Z-EWG-是 ，其中：

 被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取代基取代；

 中的羰基與-C(CN)=CHR^c 附接；並且

R^c是-C(CH₃)₂-(4-R⁸-六氫吡嗪-1-基)，其中：

R⁸選自氫、烷基、烷氧基烷基、鹵代烷基、烷基磺醯基、烷氧基羰基、醯基、和氧雜環丁烷-3-基；並且

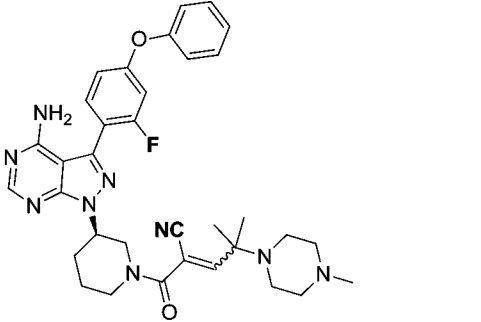
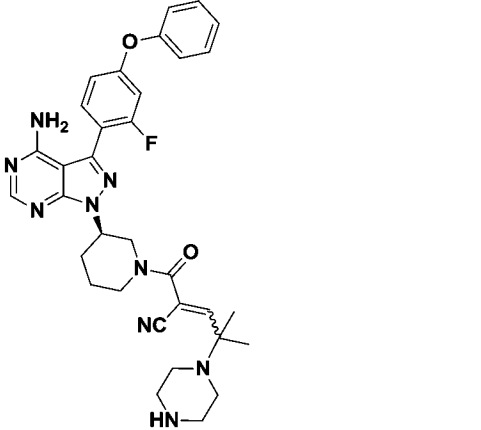
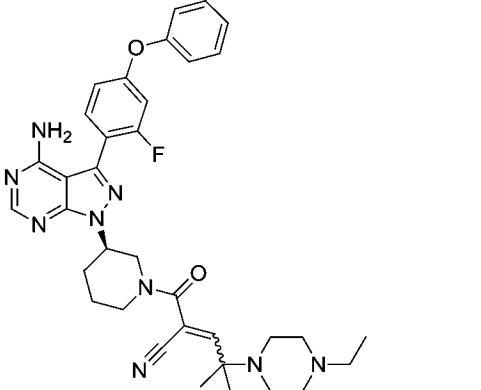
六氫吡嗪基環另外任選地被一個或兩個獨立選擇的烷基取代。

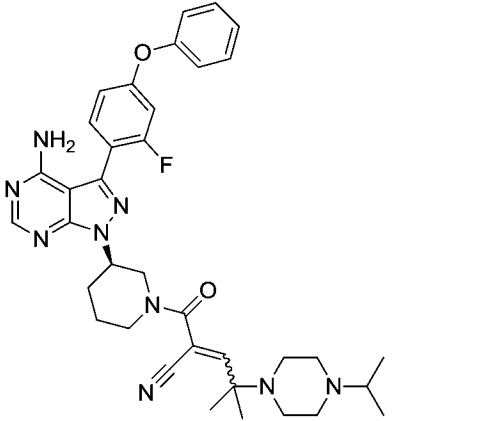
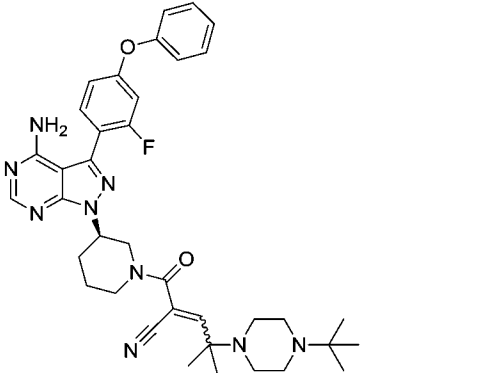
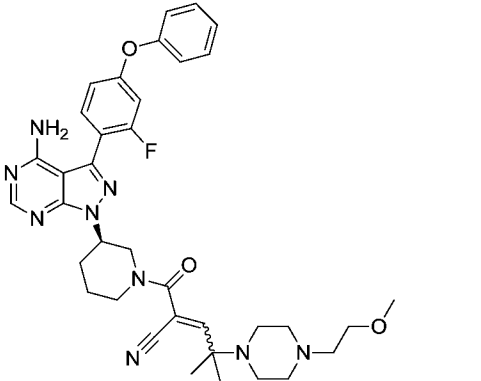
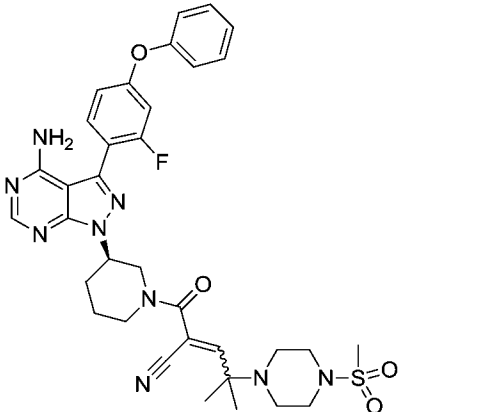
【0025】 在一些實施例中，BTK抑制劑選自下表3中所示的化合物中的任

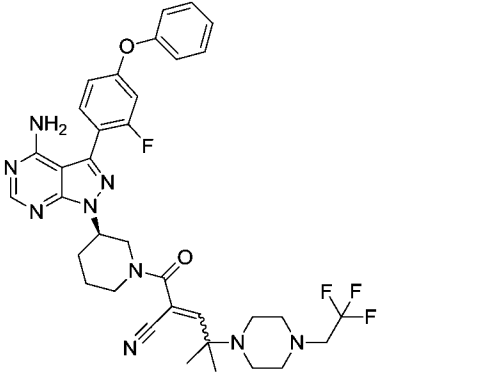
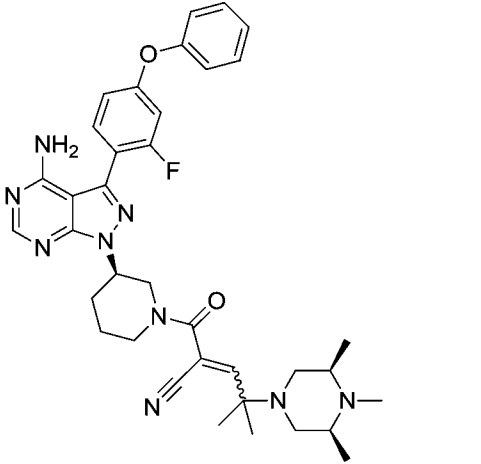
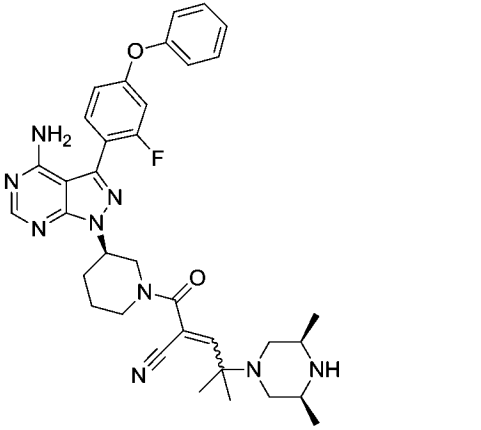
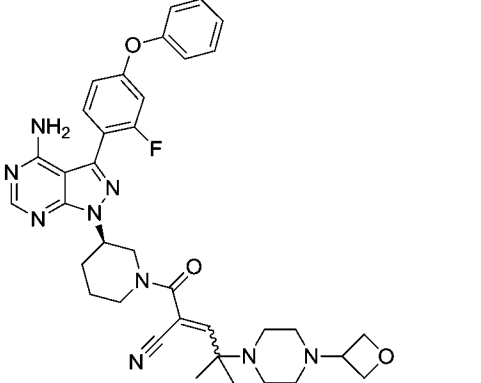
第 20 頁，共 49 頁(發明說明書)

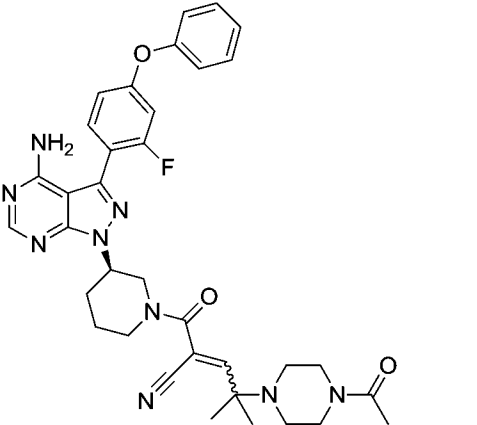
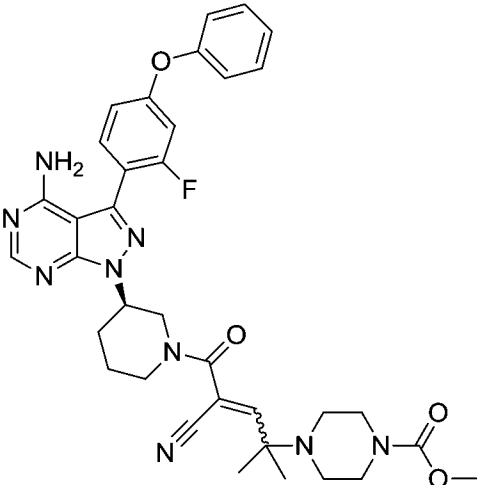
一種的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物、或前述中的任一種的醫藥上可接受的鹽：

表3

化合物名稱	化合物結構	WO 2014/039899 的實例編號
2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]-六氫吡啶-1-基]羰基]-4-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈		4
2-((R)-3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈		6
2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈		20

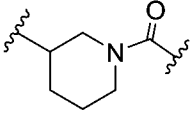
化合物名稱	化合物結構	WO 2014/039899 的實例編號
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		21
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-(第三丁基)六氫吡嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		22
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)六氫吡嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		23
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈		25

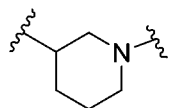
化合物名稱	化合物結構	WO 2014/039899 的實例編號
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈		26
2-((R)-3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈		27
2-((R)-3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		28
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈		31

化合物名稱	化合物結構	WO 2014/039899 的實例編號
(R)-4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈		32
(R)-4-(5-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-側氧基戊-3-烯-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯		33

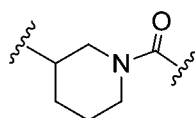
【0026】 在一些實施例中，BTK抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

Z^2 是-N-；

-Z-EWG-是 ，其中：



被0、1、或2個獨立地選自烷基、羥基、和鹵基的取代基取代；並且

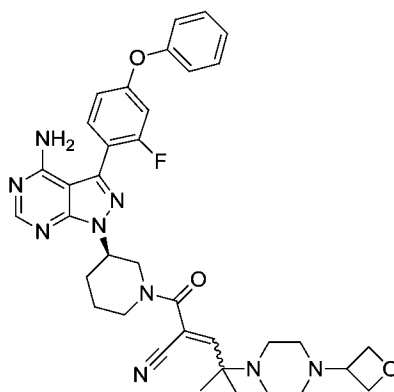


中的羰基 與-C(CN)=CHR^c附接；並且

R^c是-C(CH₃)₂-(4-R⁸-六氫吡嗪-1-基)，其中R⁸是氧雜環丁烷-3-基。

【0027】 在本文的一些實施例中，BTK抑制劑選自2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基]戊-2-烯腈（化合物**(IB)**）的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物；和/或任一個前述化合物的醫藥上可接受的鹽。

【0028】 化合物**(IB)**也稱為PRN1008或利紮魯替尼（rilzabrutinib），並且具有以下化學結構：



化合物**(IB)**

化合物**(IB)**中的烯碳處的 \sim 線表示化合物**(IB)**或其醫藥上可接受的鹽可以是(E)異構物、(Z)異構物、或(E)與(Z)異構物的混合物。

【0029】 化合物**(IB)**揭露於2013年9月6日提交的並且公開為WO 2014/039899的PCT申請號PCT/US 2013/058614的實例31中。所揭露的合成提供了化合物**(IB)**，其需要通過管柱層析法純化並且在除去溶劑後得到泡沫狀物質，可以被粉碎以獲得粉末。

【0030】 化合物**(IA)**、化合物**(IB)**、及任一種的醫藥上可接受的鹽是有效的布魯頓酪胺酸激酶（BTK）抑制劑。化合物**(IB)**是BTK路徑的口服抑制劑。它是一種可逆的共價抑制劑，其被設計於從循環中快速清除，並且在幾天內恢復基線BTK活性（如通過佔有率測量者）。目前化合物**(IB)**在臨床試驗中係用於治療尋常型天皰瘡（pemphigus vulgaris, PV）和免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia, ITP）。

【0031】 BTKi提供了一種用於治療COVID-19患者的可替代的免疫調節方法。採用BTK抑制劑（例如，式(I)的化合物，例如，以化合物(IA)或化合物(IB)）所進行的免疫調節，可能有助於治療COVID-19患者的ARDS和發炎。BTKi可以提供一種抗炎方法，來針對肺中潛在的組織發炎以及有害的嗜中性粒細胞和巨噬細胞累積。藉由促發炎性血小板機制之抑制，BTKi還可以具有抗血栓形成作用，同時保留正常的止血性血小板功能。

【0032】 在本文的一些實施例中，至少約80% w/w、至少約85% w/w、至少約90% w/w、至少約95% w/w、至少約96% w/w、至少約97% w/w、或至少約99% w/w的化合物(IA)或化合物(IB)或任一種的醫藥上可接受的鹽是(E)異構物。(E)與(Z)異構物的比率可以通過本領域熟知的方法計算。這樣的方法的非限制性實例是HPLC總面積標準化方法。

【0033】 在一些實施例中，本文提供了使用至少一種選自式(I)的化合物及其醫藥上可接受的鹽的化合物作為皮質類固醇療法的替代物以治療選自以下疾病的方法：急性呼吸窘迫症候群（acute respiratory distress syndrome，ARDS）、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷（diffuse alveolar damage，DAD）、巨噬細胞活化症候群（macrophage activation syndrome，MAS）、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症（secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis，sHH）、細胞激素釋放症候群（cytokine release syndrome，CRS）、和全身性發炎反應症候群（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）。

【0034】 在一些實施例中，本文提供了使用至少一種選自式(I)的化合物及其醫藥上可接受的鹽的化合物作為替代療法以治療選自以下疾病的方法：急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷（DAD）、巨噬細胞活化症候群（MAS）、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症（sHH）、細胞激素釋放症候群（CRS）、和全身性發炎反應症候群（SIRS）。

在一些實施例中，皮質類固醇用作一線或二線療法以治療所述疾病。在一些實施例中，所述至少一種化合物用於替代皮質類固醇。在一些實施例中，所述至少一種化合物與皮質類固醇組合使用。在一些實施例中，皮質類固醇用作用於所述疾病的一線或二線維持療法。在一些實施例中，所述至少一種化合物用於替代皮質類固醇。在一些實施例中，所述至少一種化合物與皮質類固醇組合使用。

【0035】 在一些實施例中，本文提供了消除或減少在治療有需要的哺乳動物中選自以下疾病之慢性維持療法中所使用的皮質類固醇治療劑量的方法：急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷（DAD）、巨噬細胞活化症候群（MAS）、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症（sHH）、細胞激素釋放症候群（CRS）、和全身性發炎反應症候群（SIRS），所述方法包括向所述哺乳動物投予治療有效量的至少一種選自式(I)的化合物及其醫藥上可接受的鹽的化合物。在一些實施例中，所述皮質類固醇用作一線或二線治療。在一些實施例中，所述至少一種化合物用於替代皮質類固醇。在一些實施例中，所述至少一種化合物與皮質類固醇組合使用。

【0036】 在本發明的一些實施例中，將至少一種選自式(I)的化合物及其醫藥上可接受的鹽的化合物與非皮質類固醇免疫抑制劑和/或抗發炎劑組合投予。在一些實施例中，將所述至少一種化合物與選自以下的活性藥物成分組合投予：干擾素 α 、干擾素 γ 、環磷醯胺、他克莫司、嗎替麥考酚酯、胺甲蝶呤、達普松、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20劑（例如，利妥昔單抗、奧法木單抗、奧比妥珠單抗、或維妥珠單抗、或前述中的任一種的生物相似形式）、抗TN α 劑（例如，依那西普、英利昔單抗、戈利木單抗、阿達木單抗、或培賽利珠單抗、或前述中的任一種的生物相似形式）、針對配體或其受體的抗IL6藥劑（例如，托珠單抗、薩瑞魯單抗、奧洛吉珠單抗、埃西魯單抗（elsililumab）、或司妥昔單

抗、或前述中的任一種的生物相似形式)、針對配體或其受體的抗IL17藥劑(例如,瑟庫吉努單抗、優特吉努單抗(ustekinumab)、布洛魯單抗(brodalumab)、或艾塞吉珠單抗、或前述中的任一種的生物相似形式)、針對配體或其受體的抗IL1藥劑(例如,利那西普、卡那單抗、或阿那白滯素、或前述中的任一種的生物相似形式)、針對配體或其受體的抗IL2藥劑(例如,巴司利昔單抗或達克利珠單抗、或任一種的生物相似形式)、抗CD2藥劑(例如,阿來西普或其生物相似形式)、抗CD3藥劑(例如,莫羅單抗-cd3或其生物相似形式)、抗CD80/86藥劑(例如,阿他西普或貝他西普、或任一種的生物相似形式)、抗鞘胺醇-1-磷酸酯受體藥劑(例如,芬戈莫德或其生物相似形式)、抗C5藥劑(例如,依庫珠單抗或其生物相似形式)、抗整合素 $\alpha 4$ 劑(例如,那他珠單抗或其生物相似形式)、抗 $\alpha 4\beta 7$ 劑(例如,維多利珠單抗或其生物相似形式)、抗mTOR藥劑(例如,西羅莫司或依羅莫司)、抗鈣調磷酸酶藥劑(例如,他克莫司)、抗BAFF/BlyS藥劑(例如,貝利木單抗、VAY736、或布利莫德、或前述中的任一種的生物相似形式)、來氟米特、和特立氟胺。

【0037】 在本文的一些實施例中,將至少一種選自式(I)的化合物及其醫藥上可接受的鹽的化合物與至少一種抗病毒劑(例如,瑞德西韋)組合投予。抗病毒劑可以包括例如進入抑制劑、脫殼抑制劑、逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、和蛋白酶抑制劑。

【圖式簡單說明】

【0038】 圖1展示了用於探索以PRN1008處理的抗GBM(抗腎小球基底膜)小鼠腎小球性腎炎模型的劑量依賴性抑制的研究設計。小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型涉及抗體介導的自體免疫,並且所述模型在組織學和機轉上與人類的腎小球性腎炎相似。所述模型還包括針對腎小球基底膜的免疫複合物(IC)的腎

第 28 頁, 共 49 頁(發明說明書)

臟沉積。

【0039】圖2示出了在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中採用PRN1008處理的血清血尿素氮（BUN）位準的劑量依賴性抑制。BUN位準提供了腎臟功能的量度。

【0040】圖3示出了在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中以PRN1008處理後其嚴重蛋白尿的劑量依賴性抑制。

【0041】圖4示出了在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中以PRN1008處理的情況下所減少的蛋白尿。

【0042】圖5示出了在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中以PRN1008處理的情況下其腎臟重量增加的劑量依賴性抑制。腎臟重量增加是腎臟發炎的替代指標。

【0043】圖6顯示了在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中，PRN1008顯著降低腎臟病理，優於類固醇比較物（Dex）。

【0044】在圖1至6中，Dex是指地塞米松，其為類固醇激素的糖皮質激素類的有效合成成員。

【0045】圖7示出了BioMAP Diversity PLUS面板，其用於解釋與生物通路相關的BioMAP生物標記活性以及體內相關性和預測。

【0046】圖8描繪了PRN1008的BioMAP圖譜。

【0047】圖9A顯示了在受阻滯的爬行的細胞方面，與媒劑對照相比，用化合物 (IA) 處理的動物中嗜中性粒細胞的遷移活性嚴重降低。

【0048】圖9B示出了使用旋轉圓盤時間序列顯微術獲得的熱損傷後4 h，募集到壞死區（碘化丙啶(propidium iodide)，紅色）的嗜中性粒細胞（eGFP，綠色）的代表性顯微照片。

【實施方式】

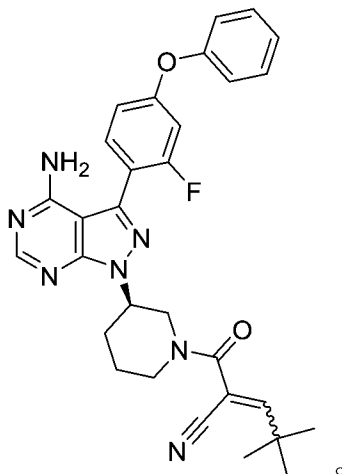
定義：

【0049】如本文所用，除非另有說明，「一個/一種（a或an）」實體是指一個或多個/一種或多種該實體，例如「一種化合物」是指一種或多種化合物或至少一種化合物。因此，術語「一個/一種（a（或an））」、「一個或多個/一種或多種（one or more）」以及「至少一個/至少一種（at least one）」在本文中可互換使用。

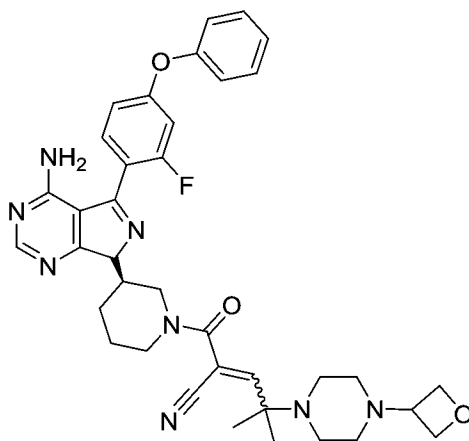
【0050】如本文所用，術語「約」意指大約、在區域內、大概、或周圍。當術語「約」聯合數位範圍使用時，其通過擴展所述數值上下的邊界來修飾所述範圍。通常，術語「約」在本文中用於以10%的差異修飾高於和低於所述值的數值。

【0051】如本文所用，「小分子」是指分子量小於500 g/mol的有機化合物，其中所述化合物的原子包括碳、氫、氧、氮、磷、和硫。


【0052】如本文所用，「化合物(IA)」是指(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的(E)異構物、(Z)異構物、或(E)與(Z)異構物的混合物，所述化合物具有以下結構：



【0053】如本文所用，「化合物(II)」是指2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)異構物、(Z)異構物、或(E)與(Z)異構物的混合物，所述化合物具有以下結構：



或其醫藥上可接受的鹽。

【0054】化合物(IA)或化合物(II)中的烯碳處的  線表示化合物(IA)或化合物(II)或任一種的醫藥上可接受的鹽可以是(E)異構物、(Z)異構物、或(E)與(Z)異構物的混合物。

【0055】化合物(IA)和化合物(II)的所有多晶型形式和水合物都在本文和所附申請專利範圍的範疇內。

【0056】一般熟習此項技術者將理解，當化合物表示為(R)異構物時，所述化合物可以含有作為雜質的相應的(S)立體異構物，即按wt計小於約1%的(S)立體異構物，反之亦然。

【0057】如本文所用，關於幾何形式或異構物形式的「基本上純的」是指化合物，諸如化合物(IA)或化合物(II)，其中按重量計多於70%的化合物以給定的異構物形式存在。例如，短語「化合物(IA)是基本上純的(E)異構物」是指具有按重量或莫耳計至少70%的(E)異構物形式的化合物(IA)，並且用語「化合物(IA)是基本上純的(Z)異構物」是指具有按重量或莫耳計至少70%的(Z)異構物形式的

化合物(IA)。前述同樣適用於化合物(IB)。在一些實施例中，按重量或莫耳計至少80%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(E)形式或按重量或莫耳計至少80%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(Z)形式。在一些實施例中，按重量或莫耳計至少85%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(E)形式或按重量或莫耳計至少85%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(Z)形式。在一些實施例中，按重量或莫耳計至少90%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(E)形式或按重量或莫耳計至少90%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(Z)形式。在一些實施例中，按重量或莫耳計至少95%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(E)形式或按重量或莫耳計至少95%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(Z)形式。在一些實施例中，按重量或莫耳計至少97%、或按重量或莫耳計至少98%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(E)形式或按重量或莫耳計至少97%、或按重量或莫耳計至少98%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(Z)形式。在一些實施例中，按重量或莫耳計至少99%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(E)形式或按重量或莫耳計至少99%的化合物(IA)或化合物(IB)呈(Z)形式。(E)與(Z)異構物在固體混合物中的相對量可以根據本領域已知的標準方法和技術確定。

【0058】如本文所用，「急性」意指具有快速發作和/或短病程的疾病。

【0059】如本文所用，化合物的「醫藥上可接受的鹽」意指醫藥上可接受的並且具有母體化合物的所希望的藥理活性的鹽。此類鹽包括但不限於：

酸加成鹽，其係與無機酸形成或與有機酸形成，所述無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，及其類似物，所述有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯代苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第

第 32 頁，共 49 頁(發明說明書)

三丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、粘康酸，及其類似物；或

以下述方式所形成的鹽：當存在於母體化合物中酸性質子被金屬離子（例如，鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子）替代；或與有機鹼（諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、*N*-甲基葡萄糖胺等）配位。應理解，醫藥上可接受的鹽是無毒的。

【0060】 關於合適的醫藥上可接受的鹽的另外的資訊可以在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, 賓夕法尼亞州伊斯頓, 1985中發現，將其中涉及合適的醫藥上可接受的鹽的部分通過引用併入本文。還參見Berge等人, *Pharmaceutical Salts*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1, 第66卷, 第1期, 1997年1月。

【0061】 治療決定通常遵循正式或非正式的規則指南（*algorithmic guidelines*）。治療選項通常可以被排序或按重要性排列為多線療法：一線療法、二線療法、三線療法等。一線療法是將嘗試的第一療法。它相對於其他選擇的優先順序通常是：(1) 基於臨床試驗證據正式推薦其功效、安全性和耐受性的最佳可獲得的組合；或(2) 基於醫師的臨床經驗選擇。如果一線療法無法解決問題或產生無法耐受的副作用，則可以用另外的（二線）療法替代或添加到治療方案中，然後是三線療法，依此類推。因此，如本文所用，「一線」療法意指當某人被診斷為患有特定疾病或病症時通常給出的療法。一線療法可以歸類為治療標準。

【0062】 如本文所用，「維持療法」意指向患有疾病的患者投予初始療法進程後投予的療法、治療方案、或療法進程。維持療法可以用於停止、減緩、或甚至逆轉疾病的進展，以維持通過初始治療實現的健康改善和/或增強通過初始療法實現的增益。

【0063】 「醫藥上可接受的載劑或賦形劑」意指可以用於製備醫藥組成物的總體上安全、無毒並且不是生物學上或其他方面不希望的載劑或賦形劑，並且包括獸用以及人類藥物用途上可接受的載劑或賦形劑。如本文所用，「醫藥上可接受的載劑或賦形劑」意指一種或多種醫藥上可接受的載劑或賦形劑。

【0064】 如本文所用，疾病的「治療（treating、treat、或treatment）」包括：

- (1) 抑制疾病，即阻滯或減輕疾病或其臨床症狀的發展；或
- (2) 緩解疾病，即引起疾病或其臨床症狀消退。

【0065】 如本文所用，「治療有效量」意指當投予於哺乳動物（例如人類）以治療疾病時足以實現對疾病的這種治療的本文的化合物的量。「治療有效量」將取決於化合物、疾病及其嚴重程度和待治療的哺乳動物的年齡、體重等而變化。

【0066】 如本文所用，「QD」意指每天一次。

【0067】 如本文所用，「BID」意指每天兩次。

【0068】 如本文所用，「哺乳動物」意指諸如犬、貓、和人類的動物。

【0069】 急性呼吸窘迫症候群（ARDS）是特徵在於呼吸短促、呼吸急促、和/或發藍的皮膚顏色的病症。它是包括肺部發炎的一種呼吸衰竭類型。ARDS損害了肺部交換氧氣和二氧化碳的能力。ARDS的病因可包括敗血症、胰腺炎、創傷、肺炎、和誤吸。在本文的一些實施例中，ARDS是由冠狀病毒疾病2019（COVID-19）引起的或與COVID-19相關。由COVID-19引起的ARDS是感染COVID-19病毒的患者死亡的主要原因（Mehta 2020；Ryan 2020）。

【0070】 繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症（sHLH）是高發炎性症候群，其特徵在於暴發性（即嚴重並且突然發作）和致命性高細胞激素血症（一種在細胞激素與免疫細胞之間具有正回饋迴路的免疫反應，具有高度升高位準

的各種細胞激素），伴有多器官衰竭（Mehta 2020）。sHLH是由感染、惡性腫瘤、自體免疫疾病、或其他免疫激發觸發的噬血細胞淋巴組織細胞增生症（HLH）的獲得性形式。患有sHLH的重症護理患者的症狀是發熱、器官功能異常、淋巴結病變（lymphadenopathy）和潛在的肝臟腫大和/或脾臟腫大。在本文的一些實施例中，sHLH是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【0071】 敗血症（sepsis）（也稱為敗血病（septicemia）和血液中毒）是由感染觸發的發炎性免疫反應。它是當生物體在對感染做出反應時對其自體組織和器官造成傷害時存在的危及生命的病症。感染可能是由細菌（最常見）、真菌、病毒、和原生動物引起的。敗血症的症狀可包括發熱、心率加快、低血壓、呼吸頻率增加和意識錯亂。在本文的一些實施例中，敗血症是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【0072】 全身性發炎反應症候群（SIRS），也稱為急性發炎性症候群，是一種影響全身的發炎性病變。SIRS是機體對感染性攻擊或非感染性攻擊的反應。SIRS具有促發炎性組分和抗發炎性組分二者。SIRS與全身性發炎、器官功能異常和器官衰竭相關，並且是其中存在各種細胞激素的異常調節的細胞激素風暴的子集。它也與敗血症密切相關，其中患者滿足SIRS標準並且具有懷疑的感染或證實的感染。SIRS的併發症可能包括急性腎損傷、休克、和多器官功能異常症候群。SIRS的原因可包括微生物感染、瘧疾、創傷、燒傷、胰腺炎、局部缺血、出血、手術併發症、腎上腺功能不全、肺栓塞、主動脈動脈瘤、心包填塞（cardiac tamponade）、過敏反應和藥物過量。在本文的一些實施例中，SIRS是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【0073】 細胞激素釋放症候群（CRS）或細胞激素風暴症候群（CSS）是SIRS的一種形式，並且可以由多種因素（諸如感染和某些藥物）觸發。當由於藥物投予而發生時，CRS也稱為輸注相關反應（IRR）或輸注反應。當大量白血

細胞被活化並且釋放發炎性細胞激素，進而活化更多的白血細胞時，則發生所述症候群。CRS可能是一些單克隆抗體藥物以及過繼T細胞療法的不良反應。CRS的症狀可包括發熱、疲勞、食欲不振、肌肉和關節疼痛、噁心、嘔吐、腹瀉、皮疹、呼吸加快、心跳加快、低血壓、癲癇、頭痛、意識錯亂、譫妄、幻覺、震顫和協調喪失。在本文的一些實施例中，CRS是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【0074】 敗血症誘發的急性肺損傷（ALI）的特徵在於水腫、發炎性細胞浸潤、和氣體交換受損。患者的病症可能由於低氧症而加重，並且可能導致多器官功能衰竭。大約40%的敗血症患者發展為ALI。在本文的一些實施例中，敗血症誘導的ALI是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【0075】 彌漫性肺泡損傷（DAD）是對肺組織損傷的反應。它由肺泡內滲出液（通常描述為透明膜）連同可能是細胞學多形性的II型肺細胞增生組成（King 2007）。在死於AIDS/HIV-1感染的那些的屍檢中觀察到DAD，在死於AIDS/HIV-1感染的那些中可能的病因可能包括病毒感染或機會性感染（例如，*P. jirovecii*）、成人呼吸窘迫症候群、和氧中毒。臨床上，所述DAD的特徵在於呼吸窘迫和彌漫性肺浸潤（Kattan等人2012）。在死後檢查和肺部活檢中，DAD被認為是ARDS的金標準病理發現（Maley等人2020）。在本文的一些實施例中，DAD是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。

【0076】 巨噬細胞活化症候群（MAS）是與風濕病病症相關的噬血細胞淋巴組織細胞增生症（HLH）的形式。它的特徵在於噬紅細胞作用和細胞激素的過量產生，這是由T淋巴細胞和巨噬細胞的活化和不受控制的增生導致的（Manappallil 2016）。在本文的一些實施例中，MAS是由COVID-19引起的或與COVID-19相關。嚴重的COVID-19相關的肺炎患者可能展現出在巨噬細胞活化症候群（MAS）或細胞激素風暴的涵蓋性術語下指定的全身性過度發炎（systemic

hyper-inflammation) (也稱為繼發性噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (sHLH)) 的特徵。這與稱為原發性HLH的免疫缺陷狀態相關的HLH不同-在兩種情況下均具有根本不同的療法策略。具有MAS的COVID-19感染通常發生在患有成人呼吸窘迫症候群 (ARDS) 的受試者中，並且從歷史上看，ARDS的非存活與持續的IL-6和IL-1升高相關 (McGonagle等人2020)。

【0077】 如本文所用，「醯基」是指-COR基團，其中R選自烷基、鹵代烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基、和雜環基烷基，並且進一步其中芳基、雜芳基、或雜環基環它們單獨的或作為另一個基團 (例如，芳烷基) 的一部分任選地被一個、兩個、或三個獨立地選自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、鹵代烷氧基、羥基、羧基、或烷氧基羰基 (諸如乙醯基、丙醯基、苯甲醯基、或吡啶基羰基)。當R是烷基時，則所述基團在本文中也被稱為烷基羰基。

【0078】 如本文所用，「烷基」是指一至六個碳原子的線性飽和單價烴基團或三至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基團，諸如例如，甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基 (包括所有的異構物形式)、或戊基 (包括所有的異構物形式)。

【0079】 如本文所用，「伸烷基」是指一至六個碳原子的線性飽和二價烴基團或三至六個碳原子的支鏈飽和二價烴基團，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、或伸戊基。

【0080】 如本文所用，「烷硫基」是指-SR基團 (其中R是烷基)，諸如甲硫基或乙硫基。

【0081】 如本文所用，「烷基磺醯基」是指-SO₂R基團 (其中R是烷基)，諸如甲基磺醯基或乙基磺醯基。

【0082】 如本文所用，「烷氧基」是指-OR基團 (其中R是烷基)，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、或第三丁氧基。

【0083】如本文所用，「烷氧基烷基」是指被至少一個烷氧基（例如，一個或兩個烷氧基）取代的一至六個碳原子的線性單價烴基團或三至六個碳的支鏈單價烴基團，諸如2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、或3-甲氧基丙基、或2-乙氧基乙基。

【0084】如本文所用，「烷氧基羰基」是指-C(O)OR基團（其中R是烷基），諸如甲氧基羰基或乙氧基羰基。

【0085】如本文所用，「芳烷基」是指-(伸烷基)-R基團，其中R是芳基。

【0086】如本文所用，「芳基」是指6至10個環原子的單價單環或雙環芳族烴基團，諸如苯基或萘基。

【0087】如本文所用，「羧基」是指-COOH。

【0088】如本文所用，「環烷基」是指三至十個碳原子（其中一個或兩個碳原子可被側氧基替代）的環狀飽和單價烴基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

【0089】如本文所用，「環烷基烷基」是指-(伸烷基)-R基團（其中R是環烷基），諸如環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基乙基、或環己基甲基。

【0090】如本文所用，「環伸烷基」是指三至十個碳原子（其中一個或兩個碳原子可被側氧基替代）的環狀飽和二價烴基團，諸如環亞丙基、環亞丁基、環亞戊基、或環亞己基。

【0091】如本文所用，「鹵基」是指氟、氯、溴、或碘。

【0092】如本文所用，「鹵代烷基」是指如上所定義的烷基基團，所述烷基基團被一個或多個鹵素原子（例如，一至五個鹵素原子，諸如氟或氯）取代，包括被不同的鹵素取代的那些，諸如-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、或-CF(CH₃)₂。

【0093】如本文所用，「鹵代烷氧基」是指-OR基團，其中R是鹵代烷基。

第 38 頁，共 49 頁(發明說明書)

【0094】如本文所用，「雜芳烷基」是指-(伸烷基)-R基團，其中R是雜芳基。

【0095】如本文所用，「雜芳基」是指5至10個環原子的單價單環或雙環芳族基團，其中一個或多個（例如，兩個或三個）環原子是獨立地選自N、O、和S的雜原子，剩餘的環原子是碳。非限制性例子包括吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、嘔唑基、異嘔唑基、苯並噻唑基、苯並嘔唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘍啶基、吡嗪基、噻嗪基、三唑基、和四唑基。

【0096】如本文所用，「雜環基」是指4至8個環原子的飽和或不飽和單價單環基團，其中一個或兩個環原子是獨立地選自N、O、和S(O)_n（其中n是從0至2的整數）的雜原子，剩餘的環原子是C。雜環基環任選地與一個芳基環或雜芳基環稠合，條件是所述芳基環和雜芳基環是單環。與單環的芳基環或雜芳基環稠合的雜環基環在本文中也稱為「雙環雜環基」環。此外，所述雜環基環中的一個或兩個環碳原子可以任選地被-CO-基團替代。雜環基的非限制性例子包括吡咯啉基（pyrrolidino）、六氫吡啶基（piperidino）、高六氫吡啶基（homopiperidino）、2-側氧基吡咯烷基、2-側氧基六氫吡啶基、嗎啉基（morpholino）、六氫吡嗪基（piperazino）、四氫吡喃基、和硫代嗎啉基（thiomorpholino）基團。當雜環基環不飽和時，它可以含有一個或兩個環雙鍵，條件是所述環不是芳族的。當雜環基含有至少一個氮原子時，所述雜環基在本文中也稱為雜環胺基並且是所述雜環基的子集。當雜環基是飽和環並且不是如上所述的與芳基環或雜芳基環稠合時，所述雜環基在本文中也稱為飽和單環雜環基。

【0097】如本文所用，「雜環基烷基」是指其中R是雜環基的-(伸烷基)-R基團，諸如四氫呋喃基甲基、六氫吡嗪基甲基、或嗎啉基乙基。

【0098】 如本文所用，「**羥基烷基**」是指被一個或兩個羥基取代的一至六個碳原子的線性單價羥基團或三至六個碳的支鏈單價羥基團，條件是如果存在兩個羥基時，它們不在相同的碳原子上。非限制性例子包括羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-羥基乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基和2-(羥基甲基)-3-羥基丙基，以2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基、和1-(羥基甲基)-2-羥基乙基為較佳。

【0099】 如本文所用，「**側氧基**」或「**羰基**」是指C=(O)基團。

【0100】 如本文所用，「**經取代的烷基**」是指被一個、兩個、或三個獨立地選自以下的取代基所取代的烷基：羥基、烷氧基、羧基、氰基、羧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵基、-CONRR、-NRR、和雜環基（例如，雜環胺基），其中：

每個R獨立地選自氫、烷基、環烷基、羥基烷基、和烷氧基烷基；

每個R'獨立地選自氫、烷基、和環烷基；

雜環基任選地被一個或兩個獨立地選自以下的基團取代：醯基、烷基、烷硫基、烷基磺醯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、鹵基、鹵代烷基、雜環基、羥基、和-CONR*R''；

R*選自氫、烷基、環烷基、和羥基烷基；並且

R''選自氫、烷基、和環烷基。

調配物和投予：

【0101】 通常，將通過用於具有類似效用的藥劑的任何接受的投予模式（例如，口服投予）以治療有效量投予本文的化合物。本文的化合物的治療有效量可以在每天約0.01至約500 mg/kg患者體重的範圍內，所述治療有效量可以

第 40 頁，共 49 頁(發明說明書)

以單劑量或多劑量投予。合適的劑量位準可以是從每天約0.1至約250 mg/kg，諸如每天約0.5至約100 mg/kg。

【0102】 合適的劑量位準還可以是每天約0.01至約250 mg/kg，諸如每天約0.05至約100 mg/kg，並且進一步諸如每天約0.1至約50 mg/kg。在此範圍內，劑量可以是每天約0.05至約0.5，諸如約0.5至約5，並且進一步諸如約5至約50 mg/kg。對於口服投予，可以將所述組成物以含有約1至約1000毫克活性成分（特別地約1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性成分）的錠劑的形式提供。本文的化合物（即活性成分）的待投予的實際量將取決於多種因素，諸如待治療的疾病的嚴重程度、患者的年齡和相對健康、正在使用的化合物的效力、投予途徑和形式、和其他因素。

【0103】 通常，將通過以下途徑中的任一種以醫藥組成物投予本文的化合物：口服投予、全身性（例如，透皮、鼻內或通過栓劑）投予、或腸胃外（例如，肌內、靜脈內或皮下）投予。較佳的投予方式是使用便利的每日劑量方案（可以根據痛苦程度進行調整）進行口服。組成物可以採用錠劑、丸劑、膠囊、半固體、粉末、緩釋調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠、或任何其他合適的組成物的形式。

【0104】 調配物的選擇取決於各種因素，諸如藥物投予模式（例如，對於口服投予，呈錠劑、丸劑或膠囊形式的調配物（包括腸溶包衣或延遲釋放的錠劑、丸劑或膠囊）是較佳的）和藥物物質的生物利用度。最近，已經基於可以通過增加表面積（即減小細微性）來增加生物利用度的原則，尤其針對顯示生物利用度差的藥物開發了藥物調配物。例如，美國專利號4,107,288描述了具有尺寸範圍為從10至1,000 nm的顆粒的藥物調配物，其中活性材料被支援在交聯的大分子基質上。美國專利號5,145,684描述了藥物調配物的產生，其中在表面改

質劑的存在下，將藥物物質粉碎為奈米顆粒（平均粒子尺寸為400 nm），並且然後分散於液體介質中以得到展現出顯著高生物利用度的藥物調配物。兩項專利與藥物調配物相關的部分係通過引用併入本文。

【0105】 通常，所述組成物包含本文的化合物與醫藥上可接受的賦形劑的組合。醫藥上可接受的賦形劑是無毒的、輔助投予，並且不會對本文的化合物的治療益處產生不利影響。此類賦形劑可以是任何固體、液體、半固體，或在氣溶膠組成物的情況下，是熟習此項技術者通常可獲得的氣態賦形劑。

【0106】 固體藥物賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂奶粉等。液體和半固體賦形劑可以選自甘油、丙二醇、水、乙醇和各種油，包括石油、動物油、植物油、或合成來源的那些，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳的液體載劑，特別是用於可注射溶液的液體載劑，包括水、鹽水、水性右旋糖和二醇。

【0107】 壓縮氣體可以用於以氣溶膠形式分散本文的化合物。適用於此目的的惰性氣體是氮氣、二氧化碳等。

【0108】 其他合適的藥物賦形劑和它們的調配物描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences，由 E. W. Martin 編輯（Mack Publishing Company, 第20版, 2000）中，關於藥物賦形劑和它們的調配物的內容係通過引用併入本文。

【0109】 調配物中化合物的位準可以在熟習此項技術者採用的全部範圍內有所變化。典型地，以基於總調配物的重量百分比（wt. %）為基礎，所述調配物將含有從約0.01至99.99 wt. %的本文的化合物，其中餘量是合適的藥物賦形劑。例如，所述化合物以約1至80 wt. %的位準存在。關於數值範圍0.01至99.99，「約」表示小於0.01%。關於數值範圍1至80，「約」表示相對於1係0.05並且相對於80係為10，因此覆蓋從0.05至90 wt. %的範圍。

第 42 頁，共 49 頁(發明說明書)

【0110】 本文的化合物可以與一種或多種其他藥物組合用於治療本文的化合物或其他藥物可能具有效用的疾病或病症。因此可以將一種或多種此類其他藥物通過通常使用的途徑和量與本文的化合物同時投予（諸如固定劑量組合）或順序投予。當同時使用本文的化合物與一種或多種其他藥物時，較佳的是含有此類其他藥物和本文的化合物（即固定劑量化合物）的呈單位劑型的醫藥組成物。然而，組合療法還可以包括如下療法，在所述療法中將本文的化合物和一種或多種其他藥物以不同的重疊時間表或甚至非重疊時間表投予。還考慮了將出現這種情況：當與一種或多種其他活性成分組合使用時，本文的化合物和其他活性成分可以以比各自單獨使用時更低的劑量使用。

【0111】 本文提及的所有出版物和專利均通過引用以其整體併入本文，如同每個單獨的出版物或專利被明確並且單獨地指示通過引用併入一樣，除非所述揭露的某一部分被明確併入。

【0112】 除非上下文明確指示相反或其他含義，否則如果一個、多於一個或所有組成員存在於、用於或以其他方式關聯於給定產品或方法，則包括一組的至少一個成員之間的「或」或「和/或」的申請專利範圍或說明被視為滿意的。本文包括如下實施例，在所述實施例中組中的恰好一個成員存在於、用於或以其他方式關聯於給出的產品或方法。本文包括如下實施例，在所述實施例中多於一個或所有的組成員存在於、用於或以其他方式關聯於給出的產品或方法。

【0113】 此外，本文涵蓋所有變化、組合和排列，其中來自所列的請求項中的至少一個請求項的至少一個限制、要素、條款和描述性術語被引入到另一個請求項中。例如，可以修改從屬於另一請求項的任何請求項，以包括在從屬於相同基礎請求項的任何其他請求項中發現的至少一個限制。在要素被呈現為列表，例如以馬庫什群組形式的情況下，還公開了所述要素的每個子組，並且可以從所述群組中移除一種或多種任何要素。應當理解，通常，在本文或本文

的多方面被稱為包括特定要素和/或特徵的情況下，本公文本開的實施例或本文的多方面由此類要素和/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡化的目的，這些實施例在本文的這些詞語中沒有明確闡述。在給出範圍時，端點被包括在內。此外，除非根據上下文和一般熟習此項技術者的理解另有指示或有其他明確含義，否則在本文的不同實施例中表示為範圍的值可假定所述範圍內的任何具體值或子範圍，精確至所述範圍的下限單位的十分之一（除非上下文明確指示其他含義）。

【0114】 一般熟習此項技術者僅使用例行性實驗就將認識到或能夠確定本文所述的本文的具體實施例的許多均等方案。此類均等方案旨在被以下申請專利範圍涵蓋。

實例

【0115】 以下實例旨在是說明性的，並且不意在以任何方式限制本文的範圍。

實例1：小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型

【0116】 根據圖1中所示的設計，在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中測試了化合物(**IB**)（也稱為PRN1008）相對於皮質類固醇地塞米松（**Dex**）的功效。簡言之，為了誘導腎小球性腎炎，將小鼠用綿羊IgG/FCA預致敏（研究第-5天）。5天後（研究第0天），使小鼠接受抗GBM綿羊IgG。在研究第-1天（注射抗GBM綿羊IgG的前一天）開始用媒劑、化合物（**IB**）、或**Dex**以各種劑量方案（化合物（**IB**）：10 mg/kg、20 mg/kg、或40 mg/kg QD或20 mg/kg BID；**Dex**：1 mg/kg QD；媒劑：QD或BID）處理。繼續處理直到研究第10天，總共處理十一天。在研究第-6、-4、-1、1、3、6、8、和10天進行尿蛋白分析。研究第10天之後，將小鼠

血清BUN位準進行分析作為腎功能的量度，並且進行腎臟組織學檢查。在小鼠抗GBM腎小球性腎炎模型中，觀察到血清BUN位準（圖2）、嚴重蛋白尿（圖3）和腎臟重量增加（腎臟發炎的替代）（圖5）的劑量依賴性抑制。此外，用化合物(1B)處理導致在研究期間蛋白尿減少（圖4），並且化合物(1B)減少腎臟病理（圖6），這提供了相對於Dex的有利的結果。

實例2：BioMAP Diversity PLUS平台（BioMAP Diversity PLUS Panel）

【0117】 BioMAP Diversity Plus平台（圖7）為藥物活性劑提供了廣泛的表現型圖譜。所述平台使用12個單獨的基於BioMAP人類原代細胞的共培養系統來預測性地類比藥物對多種組織和疾病狀態的作用，這提供了148種臨床相關生物標記的讀出結果。由BioMAP圖譜（圖8）展示的PRN1008的一些關鍵活性，係包括抗增生活性、發炎相關活性、免疫調節活性、組織重塑活性、止血相關活性和降低的LDLR。LDLR基因與低密度脂蛋白受體相關，所述低密度脂蛋白受體結合血液中攜帶膽固醇的低密度脂蛋白。關於內皮細胞、T細胞、B細胞、冠狀動脈平滑肌細胞、和成纖維細胞的抗增生活性由灰色箭頭指示。降低的MCP-1、sTNF α 、嗜酸性粒細胞趨化因子-3、ICAM-1、IL-1 α 、和IL-8以及升高的sPGE2與PRN1008的發炎相關活性相關。降低的CD38、sIgG、sIL-17A、sIL-2、sIL-6、和M-CSF以及升高的CD69與PRN1008的免疫調節活性相關。降低的MMP-9、uPA、和PAI-I與PRN 1008的組織重塑活性相關。降低的凝血調節蛋白（TM）和調節的組織因子（TF）與PRN1008的止血相關活性相關。因此，針對PRN1008的BioMAP Diversity Plus平台資料係支持其抗炎和細胞激素抑制機制。

實例3：嗜中性粒細胞遷移研究

【0118】 在貼壁後增強之後，嗜中性粒細胞在血管壁的血管側上進行

第 45 頁，共 49 頁(發明說明書)

Mac-1 (整合素) 依賴性遷移活動，之後跨膜遷移 (Herter和Zarbock 2013)。先前的研究強調了此步驟對於成功募集嗜中性粒細胞的重要性 (Phillipson等人 2006)。為了研究Btk抑制對白細胞募集級聯反應這一步驟的影響，研究了fMLP (N-甲醯甲硫胺酸-白胺醯-苯丙胺酸) 介導的體內阻滯後的腔內爬行。

【0119】 使用活體顯微術，如前所述檢查嗜中性粒細胞的血管內爬行 (Phillipson等人2006)。簡言之，在實驗之前，經由插管的頸動脈注射用Alexa Fluor 488 (Molecular Probes，美國俄勒岡州尤金) 標記的抗Gr-1抗體 (克隆RB6-8C5)。製備和外置後，將提舉肌用fMLP (10 μ M) 澆蓋，並且進行時間序列顯微術2 h。確定貼壁細胞的數量。

【0120】 在受阻滯的爬行細胞方面，與媒劑對照相比，用化合物 (IA) 處理的動物中嗜中性粒細胞的遷移活性嚴重降低 (圖9A)。還發現化合物 (IA) 消除了無菌性肝損傷後的嗜中性粒細胞募集 (圖9B)。圖9B示出了使用旋轉圓盤時間序列顯微術獲得的熱損傷後4 h，募集到壞死區 (碘化丙啶，紅色) 的嗜中性粒細胞 (eGFP，綠色) 的代表性顯微照片。

參考文獻

Busygina K, *et al.* Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors selectively block atherosclerotic plaque-triggered thrombus formation in humans. *Blood*. 2018. 131(24):2605-2616. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-808808>

Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>

DePorto AP, *et al.* Btk inhibitor ibrutinib reduces inflammatory myeloid cell responses in the lung during murine pneumococcal pneumonia. *Mol Med.* 2019. 25(3). <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0069-7>

Florence JM, *et al.* Inhibiting Bruton's tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018. 315(1):L52-L58. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00047.2018>

Herter JM, *et al.* PRN473, an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, inhibits neutrophil recruitment via inhibition of macrophage antigen-1 signalling. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3):429-439. <https://doi.org/10.1111/bph.14090>

Herter JM, *et al.* (2013). Integrin regulation during leukocyte recruitment. *J Immunol* 190: 4451–4457.

Huang X, *et al.* The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1264913>

Kattan M, *et al.* “Respiratory Disorders in Pediatric HIV Infection” in Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children (Eighth Edition), 2012

King T, “Respiratory Tract and Pleura” in Elsevier's Integrated Pathology, 2007

Krupa A, *et al.* Silencing Bruton's tyrosine kinase in alveolar neutrophils protects mice

第 47 頁，共 49 頁(發明說明書)

from LPS/immune complex-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 307(6): L435–L448, 2014.

Manappallil R, “A Case of Macrophage Activation Syndrome with Acute Respiratory Distress Syndrome” *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016 Sep, Vol-10(9): OD11-OD12

McGonagle D, *et al.* “The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.” *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537

Mehta P, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020. 395 (10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Murphy S, *et al.* Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Insights.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>

Phillipson M *et al.* (2006). Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade. *J Exp Med* 203: 2569–2575.

Rip J, *et al.* The role of Bruton’s Tyrosine Kinase in immune cell signaling and systemic autoimmunity. *Crit Rev Immunol,* 38(1):17-62, 2018. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2018025184>.

Thachil J, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Hemostasis*. 2020. <https://doi.org/10.1111/JTH.14810>

Zhang D, *et al.* COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042655>

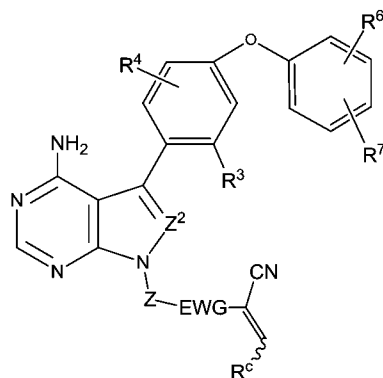
Jason H. Maley, B. Taylor Thompson, “ARDS: Are the current definitions useful?”, in *Evidence-Based Practice of Critical Care (Third Edition)*, 2020 .

【符號說明】無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療選自以下的疾病的方法：急性呼吸窘迫症候群、敗血症、敗血症誘發的急性肺損傷、彌漫性肺泡損傷、巨噬細胞活化症候群、繼發性噬血細胞淋巴組織細胞增生症、細胞激素釋放症候群、和全身性發炎反應症候群，所述方法包括向需要這種治療的哺乳動物投予包含布魯頓酪胺酸激酶（BTK）抑制劑和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物，其中所述 BTK 抑制劑是小分子。

【請求項2】 如請求項 1 所述的方法，其中所述 BTK 抑制劑是式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽：



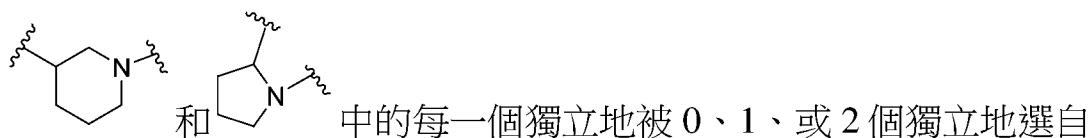
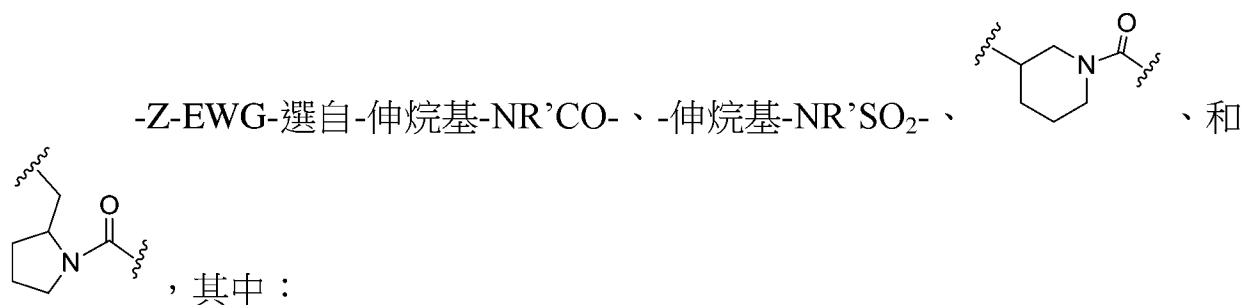
(I)

其中：

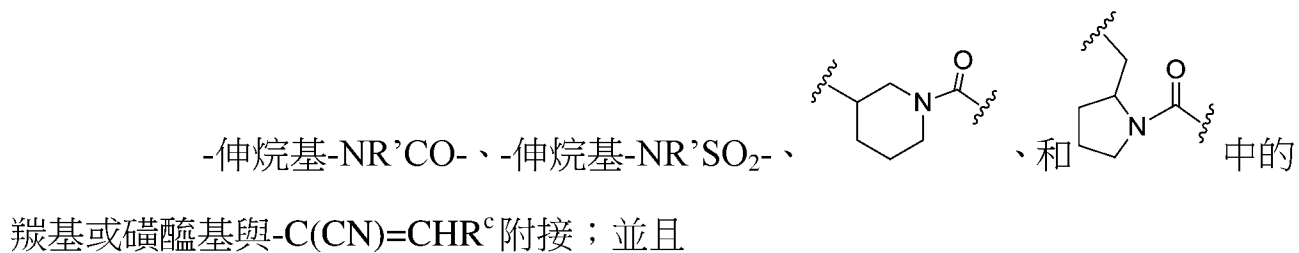
Z^2 是 -N- 或 CR^2 ，其中 R^2 選自氫和烷基；

R^3 和 R^4 獨立地選自氫、甲基、氯、氟、環丙基、羥基、甲氧基、氰基、三氟甲基、和三氟甲氧基；

R^6 和 R^7 獨立地選自氫、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、和氰基；



烷基、羥基、和鹵基的取代基取代；



R' 獨立地選自氫和烷基；

R^c 選自烷基、鹵代烷氧基、經取代的烷基、環烷基、環伸烷基-NR^dR^e、
 和環伸烷基-伸烷基-NR^dR^e；以及

R^d 和 R^e 獨立地選自氫、烷基、環烷基、和 3 至 6 員飽和單環雜環基，其
 中：

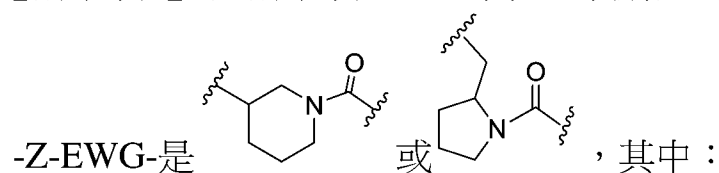
所述雜環基包含一個或兩個獨立地選自 N、O、和 S 的雜原子；並且

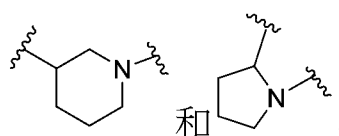
所述雜環基被 0、1、或 2 個獨立地選自羥基、烷基和氟的取代基取

代。

【請求項3】 如請求項 1 至 2 中任一項所述的方法，其中 Z² 是 -N-。

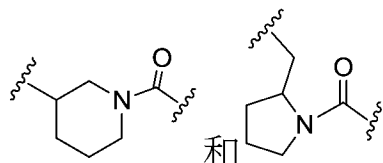
【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的方法，其中：





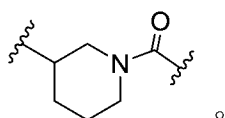
和 獨立地被 0、1、或 2 個獨立地選自烷基、羥基、和鹵

基的取代基取代，並且



和 中的羰基與 $-C(CN)=CHR^e$ 附接。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的方法，其中 **Z-EWG**-是



【請求項6】 如請求項 5 所述的方法，其中所述 **BTK** 抑制劑選自以下的(E)

異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物：

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

2-((R)-3-(4-胺基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

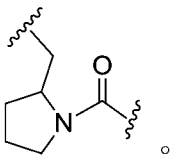
(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-7-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；和

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈；

或任一個前述化合物的醫藥上可接受的鹽。

【請求項7】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的方法，其中-Z-EWG-是



【請求項8】 如請求項 7 所述的方法，其中所述 BTK 抑制劑選自以下的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物：

2-(2-((4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘓啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(S)-2-{2-[4-胺基-5-(4-苯氧基-苯基)-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羰基}-3-環丙基-丙烯腈；

(S)-2-(2-((4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(S)-2-(2-((4-胺基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈；

(S)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

(S)-2-(2-((4-胺基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-環丙基丙烯腈；

2-((S)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈；

2-((R)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈；

2-((S)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(環丙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈；

2-((S)-2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(2-甲氧基乙基胺基)-4-甲基戊-2-烯腈；

(R)-2-(2-((4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-胺基環丙基)丙烯腈；

2-[(2S)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(N-嗎啉基)-戊-2-烯腈；

2-[(2R)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(N-嗎啉基)-戊-2-烯腈；

2-[(2R)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-六氫吡啶基)戊-2-烯腈；

2-[(2S)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-六氫吡啶基)戊-2-烯腈；和

2-[(2S)-2-[[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)丙-2-烯腈；

或任一個前述化合物的醫藥上可接受的鹽。

【請求項9】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的方法，其中 R^c是烷基。

【請求項10】 如請求項 9 所述的方法，其中 R^c是第三丁基。

【請求項11】 如請求項 10 所述的方法，其中所述 BTK 抑制劑選自

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-

羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈（化合物**(IA)**）的(E)異構物、(Z)異構物、(E)與(Z)異構物的混合物，和/或任一個前述化合物的醫藥上可接受的鹽。

【請求項12】 如請求項 10 所述的方法，其中所述化合物是基本上純的(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈（化合物**(IA)**）的(E)或(Z)異構物，和/或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項13】 如請求項 12 所述的方法，其中至少約 85% w/w 的(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈或至少約 85% w/w 的(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的醫藥上可接受的鹽是(E)異構物。

【請求項14】 如請求項 5 所述的方法，其中 R^c 是經取代的烷基。

【請求項15】 如請求項 14 所述的方法，其中：

R^c 是 $-C(CH_3)_2-(4-R^8\text{-六氫吡嗪-1-基})$ ；

R^8 選自氫、烷基、烷氧基烷基、鹵代烷基、烷基磺醯基、烷氧基羰基、醯基、和氧雜環丁烷-3-基；並且

所述六氫吡嗪基環是另外任選地並且獨立地被一個或兩個烷基取代。

【請求項16】 如請求項 15 所述的方法，其中所述 BTK 抑制劑選自以下的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物：

2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]-嘧啶-1-基]-六氫吡啶-1-基]羰基]-4-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈；

2-((R)-3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(六氫吡嗪-1-基)戊-2-烯腈；

2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-異丙基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-(第三丁基)六氫吡嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)六氫吡嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)-戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基)-戊-2-烯腈；

2-((R)-3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)-戊-2-烯腈；

2-((R)-3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)-戊-2-烯腈；

(R)-4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-2-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-羰基)-4-甲基-戊-2-烯腈；和

(R)-4-(5-(3-(4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-側氧基-戊-3-烯-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯；

或任一個前述化合物的醫藥上可接受的鹽。

【請求項17】 如請求項 15 所述的方法，其中 R⁸ 是氧雜環丁烷-3-基。

【請求項18】如請求項 17 所述的方法，其中所述 BTK 抑制劑選自 2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基]戊-2-烯腈（化合物**(IB)**）的(E)異構物、(Z)異構物、和(E)與(Z)異構物的混合物；和/或任一個前述化合物的醫藥上可接受的鹽。

【請求項19】如請求項 17 所述的方法，其中所述 BTK 抑制劑是基本上純的 2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基]戊-2-烯腈（化合物**(IB)**）的(E)或(Z)異構物，或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項20】如請求項 19 所述的方法，其中至少約 85% w/w 的 2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基]戊-2-烯腈或至少約 85% w/w 的 2-[(3R)-3-[4-胺基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]六氫吡啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)六氫吡嗪-1-基]戊-2-烯腈的醫藥上可接受的鹽是(E)異構物。

【請求項21】如請求項 1 至 20 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係替代皮質類固醇療法來投予。

【請求項22】如請求項 1 至 20 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係與皮質類固醇療法組合投予。

【請求項23】如請求項 1 至 20 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係與非皮質類固醇免疫抑制劑和/或抗發炎劑組合投予。

【請求項24】如請求項 1 至 20 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係與皮質類固醇維持療法組合投予。

【請求項25】如請求項 1 至 24 中任一項所述的方法，其中所述哺乳動物是人類。

【請求項26】如請求項 1 至 25 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係與選自以下的活性藥物成分組合投予：干擾素 α 、干擾素 γ 、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、他克莫司 (tacrolimus)、嗎替麥考酚酯 (mycophenolate mofetil)、胺甲蝶呤 (methotrexate)、達普松 (dapsone)、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、抗 CD20 劑、抗 TN α 劑、針對配體或其受體的抗 IL6 藥劑、針對配體或其受體的抗 IL17 藥劑、針對配體或其受體的抗 IL1 藥劑、針對配體或其受體的抗 IL2 藥劑、抗 CD2 藥劑、抗 CD3 藥劑、抗 CD80/86 藥劑、抗鞘胺醇-1-磷酸酯受體藥劑、抗 C5 藥劑、抗 mTOR 藥劑、抗鈣調磷酸酶藥劑、抗 BAFF/BlyS 藥劑、來氟米特 (leflunomide)、和特立氟胺 (teriflunomide)。

【請求項27】如請求項 1 至 26 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係與以下組合投予：利妥昔單抗 (rituximab)、奧法木單抗 (ofatumumab)、奧比妥珠單抗 (obinutuzumab)、或維妥珠單抗 (veltuzumab)、或任一種前述的生物相似形式。

【請求項28】如請求項 1 至 26 中任一項所述的方法，其中所述醫藥組成物係與至少一種抗病毒劑組合投予。

【請求項29】如請求項 28 所述的方法，其中所述抗病毒劑包含至少一種選自以下的藥劑：進入抑制劑、脫殼抑制劑、逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、轉錄抑制劑、和蛋白酶抑制劑。

【請求項30】如請求項28或29所述的方法，其中所述抗病毒劑包含瑞德西韋 (remdesivir)。

(發明圖式)

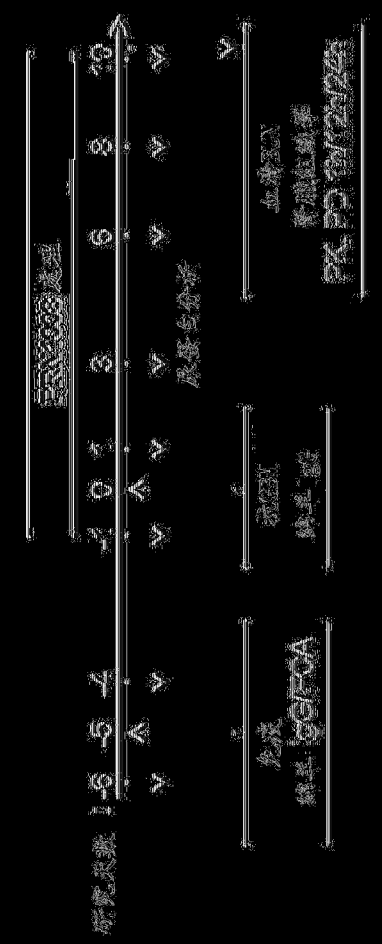
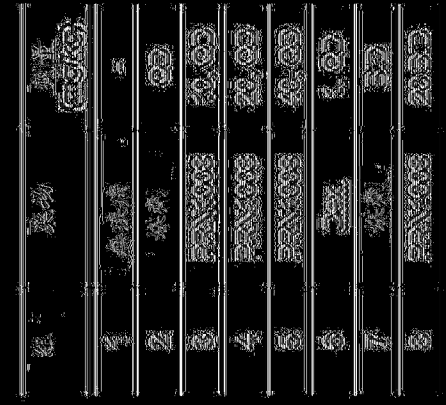


圖1

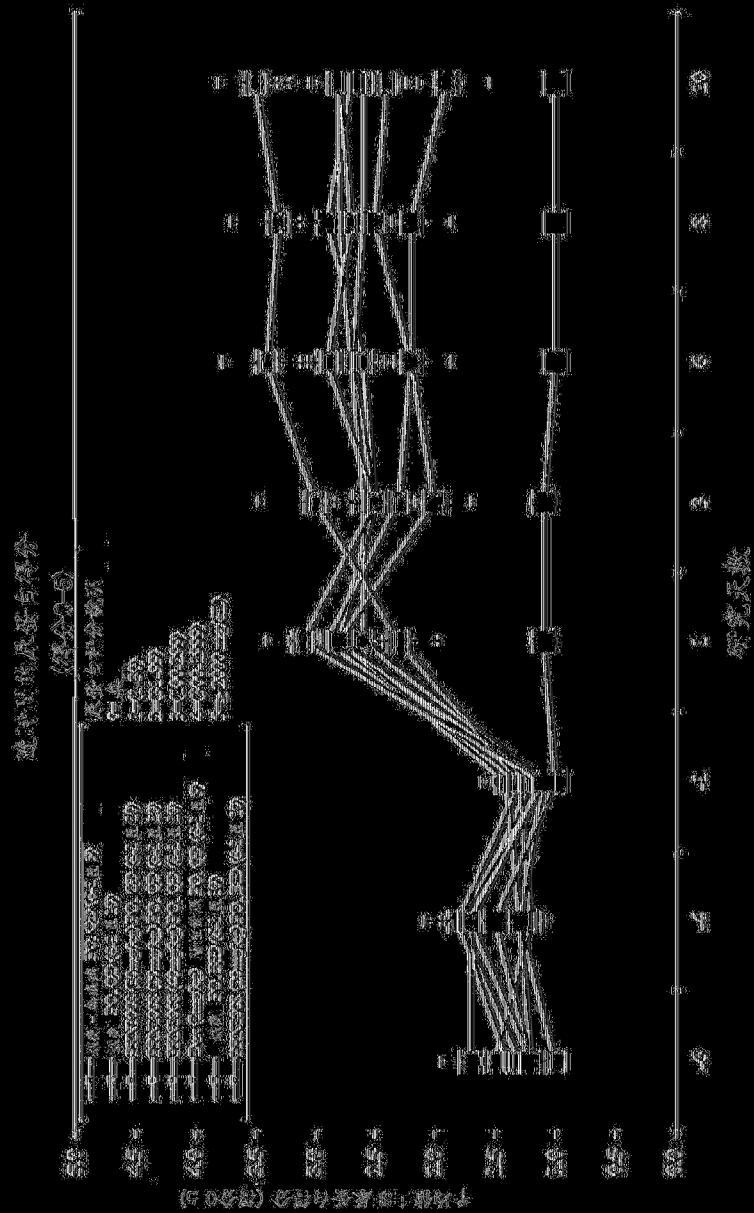


圖4

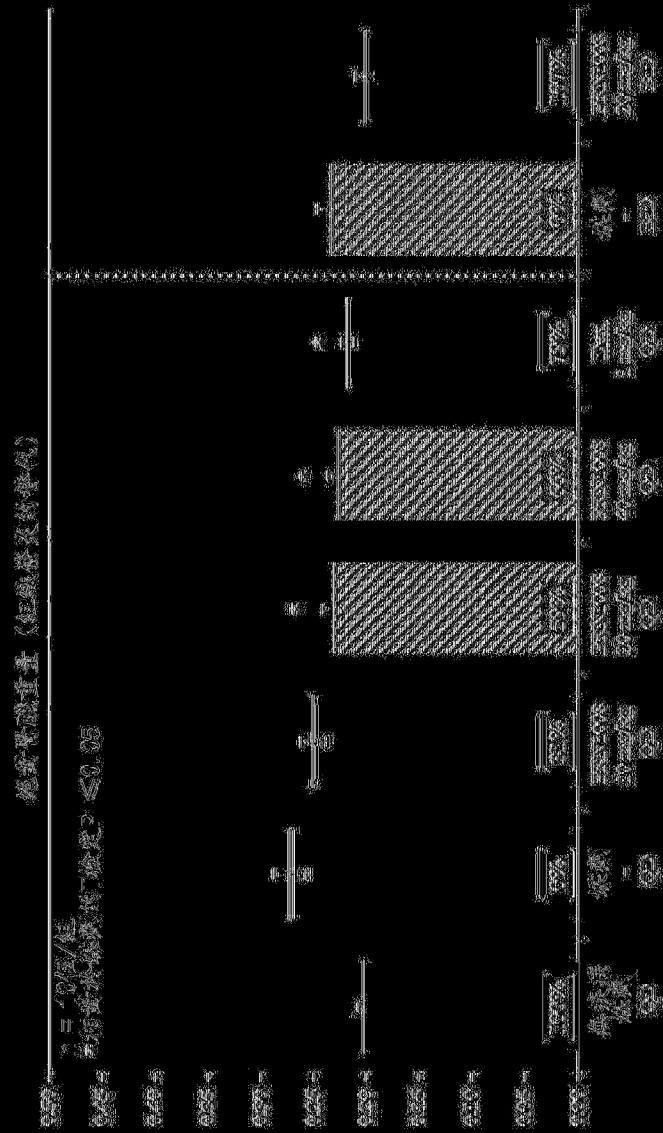
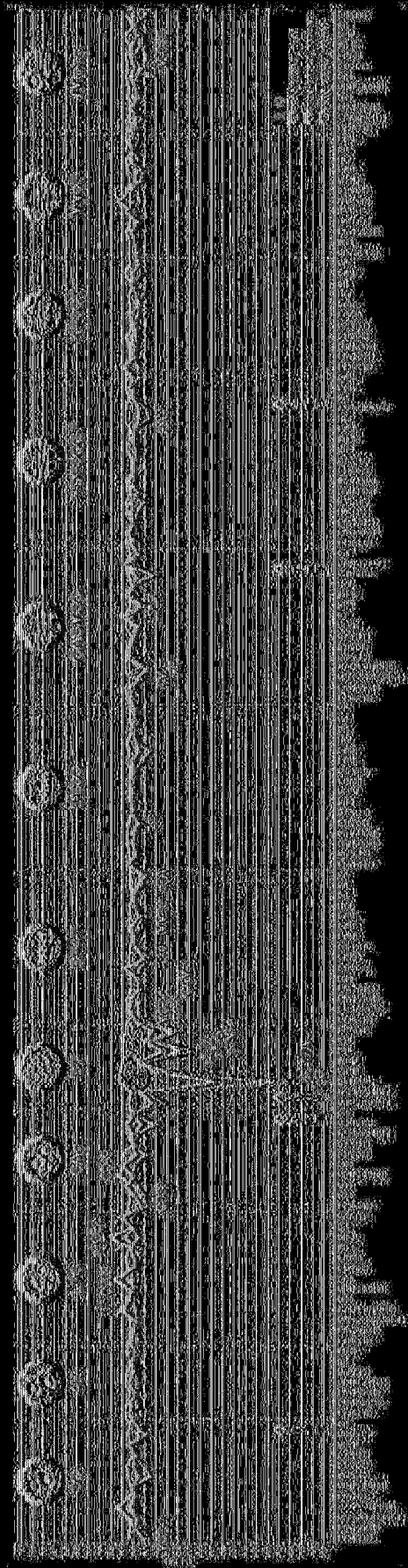


圖5

(四) 不同物體數目時重心誤差

試驗	原代人結核菌型	症狀/組織病變	組織病變部位
1	心肺結核菌型	心尖部結核、慢性肺炎	肺尖、肺門、肺門淋巴管
2	心肺結核菌型	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
3	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	心尖部結核、慢性肺炎	肺尖、肺門、肺門淋巴管
4	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	肺門結核、慢性肺炎	肺門、肺門淋巴管
5	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
6	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
7	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
8	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
9	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
10	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
11	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
12	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
13	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
14	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
15	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
16	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
17	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
18	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
19	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管
20	原發性肺結核菌型-小體弱大體結核	咳嗽、盜汗、胸痛	肺尖、肺門、肺門淋巴管

圖7



8

五

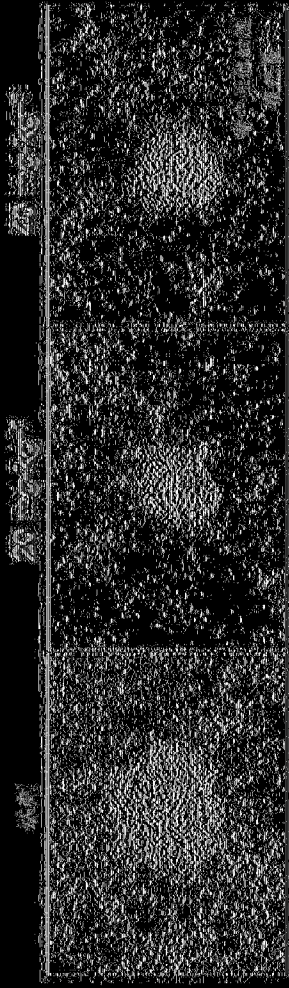


圖 9B



圖 9A