



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114126612 A

(43) 申请公布日 2022.03.01

(21) 申请号 202080043365.6

(22) 申请日 2020.06.15

(30) 优先权数据

1910116.1 2019.07.15 GB

62/861,725 2019.06.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2020/051439 2020.06.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/249977 EN 2020.12.17

(71) 申请人 卡尔维斯塔制药有限公司

地址 英国威尔特郡

(72) 发明人 爱德华·保罗·费尼尔

萨利·路易斯·马什

安德烈亚斯·梅茨尔

迈克尔·戴维·史密斯

克里斯多夫·马丁·叶

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

代理人 关旭颖

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书7页 说明书39页 附图22页

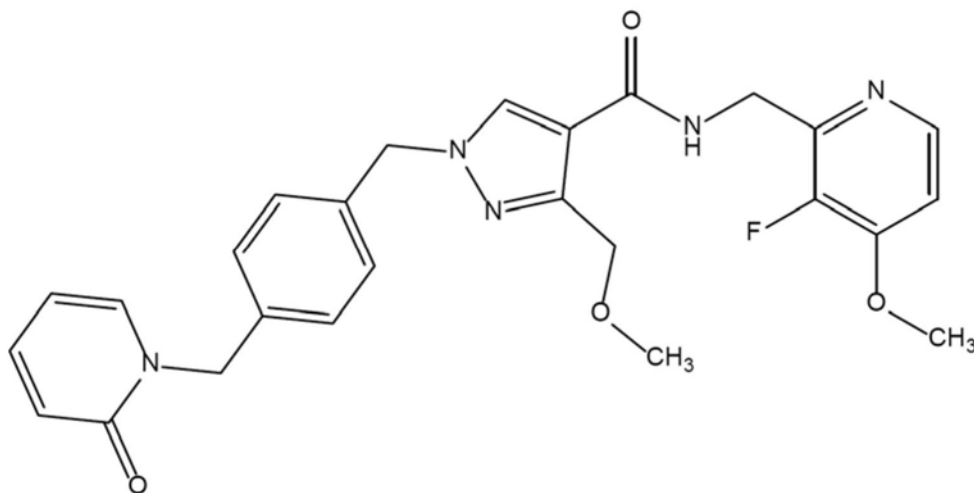
(54) 发明名称

遗传性血管性水肿的治疗

(57) 摘要

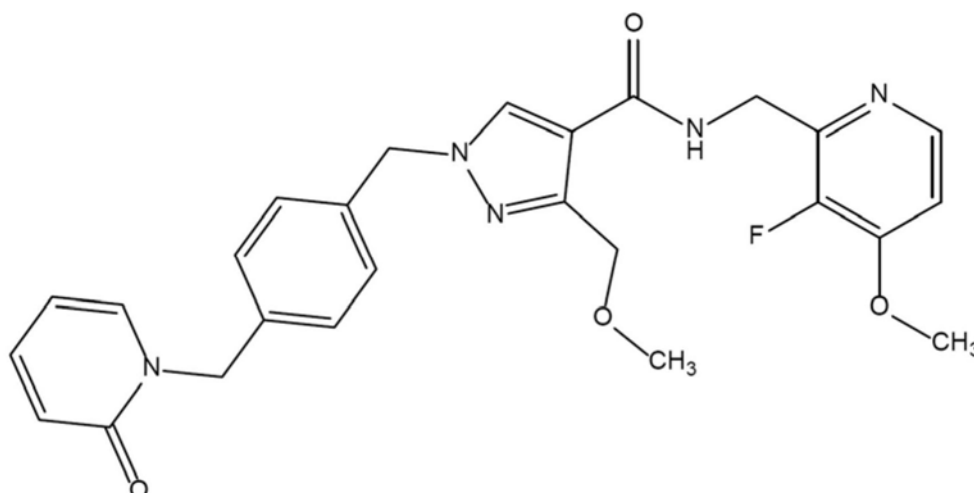
本发明涉及遗传性血管性水肿(HAE)的治疗。特别地,本发明通过按需向有需要的患者经口施用血浆激肽释放酶抑制剂来提供遗传性血管性水肿(HAE)的按需治疗。还提供了HAE的定期(或连续)治疗。

1. 一种用于按需治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 的方法, 所述方法包括: 按需向有需要的患者经口施用式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物),



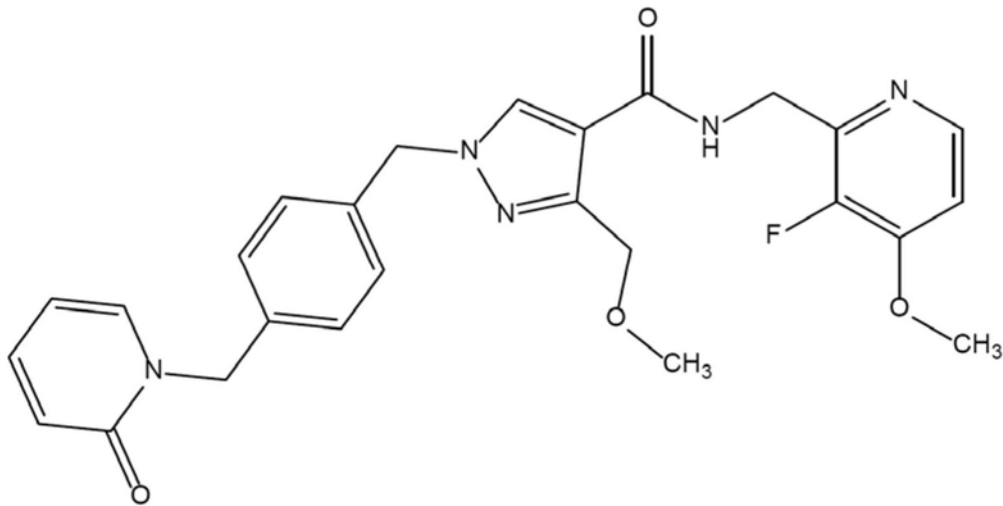
式 A。

2. 一种式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物), 其用于在按需治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 中使用, 所述治疗包括: 按需向有需要的患者经口施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物),



式 A。

3. 式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物) 在制备用于按需治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 的药物中的用途, 所述治疗包括: 按需向有需要的患者经口施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物),



式 A。

4. 根据权利要求1所述的方法、根据权利要求2所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求3所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)用于按需治疗遗传性血管性水肿(HAE)的急性发作并且在识别急性HAE发作的症状后按需经口施用。

5. 根据权利要求4所述的方法、根据权利要求4所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求4所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所识别的急性HAE发作的症状为以下中的至少一者:组织肿胀;疲劳;头痛;肌肉疼痛;皮肤刺痛;腹痛;恶心;呕吐;腹泻;吞咽困难;嘶哑;呼吸短促;和/或情绪变化。

6. 根据权利要求4或5中任一项所述的方法、根据权利要求4或5中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求4至5中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)在识别急性HAE发作症状1小时内按需经口施用。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法、根据权利要求4至6中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求4至6中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)在识别急性HAE发作症状30分钟内、20分钟内、10分钟内或5分钟内按需经口施用。

8. 根据权利要求4至7中任一项所述的方法、根据权利要求4至7中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求4至7中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐或溶剂化物)在急性HAE发作的前驱期按需经口施用。

9. 根据权利要求8所述的方法、根据权利要求8所述使用的式A的化合物(或其药用盐

和/或溶剂化物) 或根据权利要求8所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所识别的症状为以下中的至少一者:轻微肿胀、腹痛或皮肤发红。

10. 根据权利要求9所述的方法、根据权利要求9所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求9所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所识别的症状为边缘性红斑。

11. 根据权利要求1和4至10中任一项所述的方法、根据权利要求2和4至10中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求3至10中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述治疗缩短所述急性HAE发作的持续时间。

12. 根据权利要求8所述的方法、根据权利要求8所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求8所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述治疗预防所述急性HAE发作进展至急性HAE发作的肿胀阶段。

13. 根据权利要求1所述的方法、根据权利要求2所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求3所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 按需经口施用以预防性地降低急性HAE发作的可能性。

14. 根据权利要求13所述的方法、根据权利要求13所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求13所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中当预期将诱发急性HAE发作时,所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 按需经口施用。

15. 根据权利要求14所述的方法、根据权利要求14所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求14所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中当预期急性HAE发作将由物理创伤和/或应激诱发时,所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 按需经口施用。

16. 根据权利要求15所述的方法、根据权利要求15所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求15所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

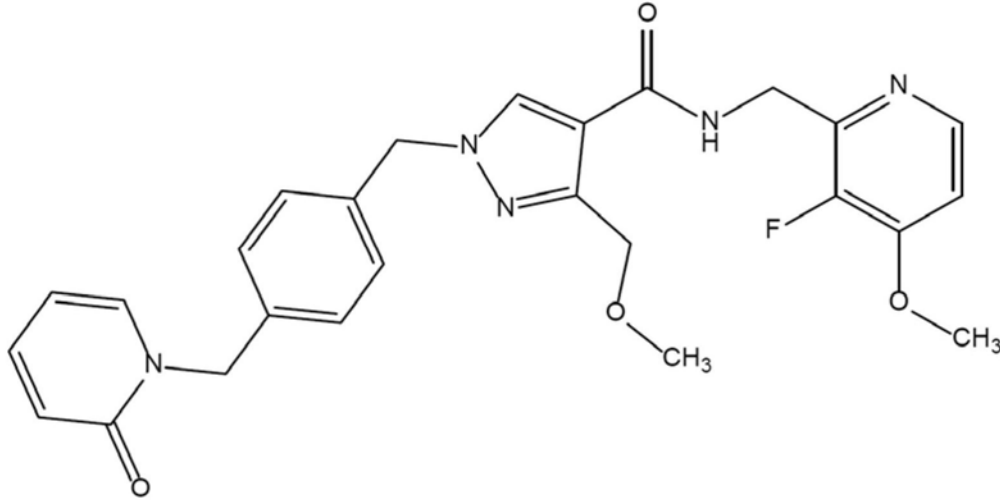
其中预期急性HAE发作将由牙科手术的物理创伤和/或与牙科手术相关的精神应激诱发。

17. 根据权利要求13至16中任一项所述的方法、根据权利要求13至16中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 或根据权利要求13至16中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) 按需经口施用以预防急性HAE发

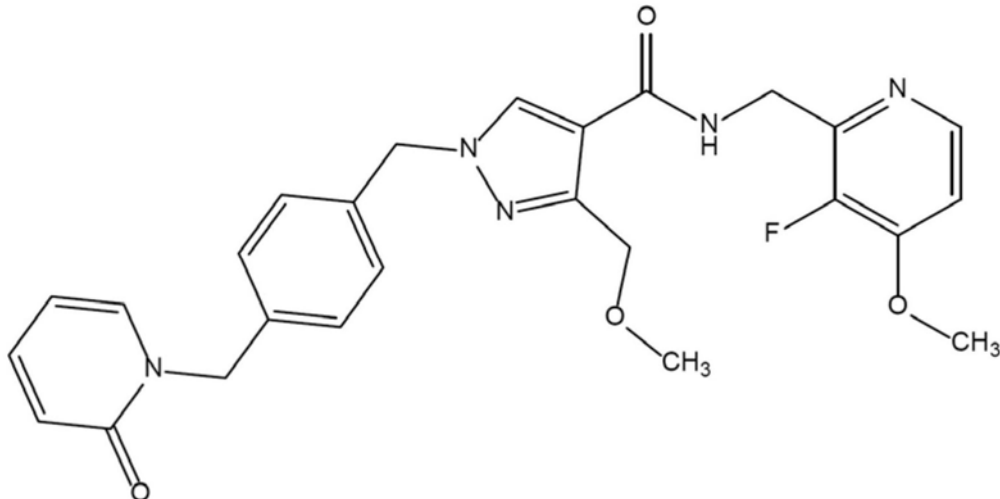
作。

18. 一种用于治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 的方法, 所述方法包括: 向有需要的患者经口施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物), 其中将所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物) 预防性地经口施用以降低急性HAE发作的可能性, 其中向所述患者定期施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物),



式 A。

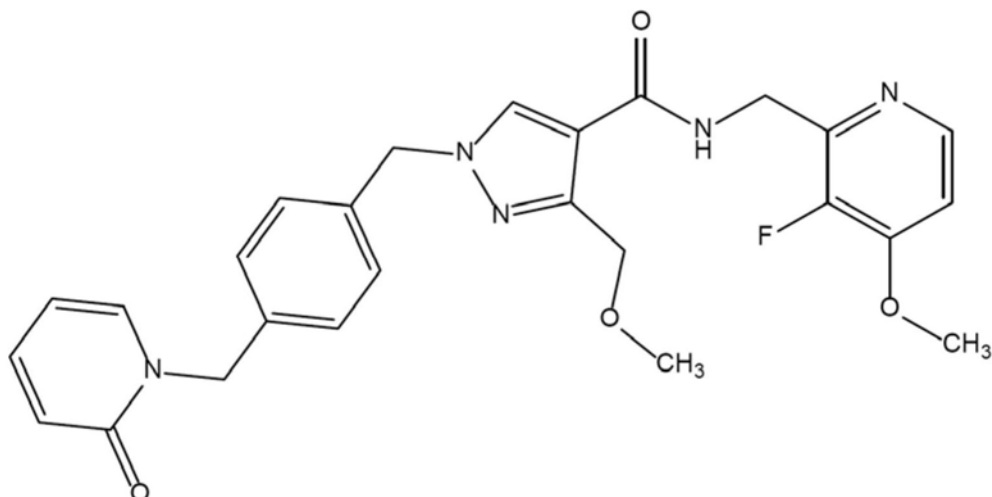
19. 一种式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物), 其用于在治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 中使用, 所述治疗包括: 向有需要的患者经口施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物), 其中将所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物) 预防性地经口施用以降低急性HAE发作的可能性, 其中向所述患者定期施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物),



式 A。

20. 式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物) 在制备用于治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 的药物中的用途, 所述治疗包括: 向有需要的患者经口施用所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物), 其中将所述式A的化合物 (或其药用盐和/或溶剂化物) 预防性地经口施用以降低急性HAE发作的可能性, 其中向所述患者定期施用所述式A的化合物 (或其药用

盐和/或溶剂化物)，



式 A。

21. 根据权利要求18所述的方法、根据权利要求19所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求20所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途，

其中施用所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)以预防急性HAE发作。

22. 根据权利要求18或21中任一项所述的方法、根据权利要求19或21中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求20至21中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途，

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)每日一次经口施用。

23. 根据权利要求18或21中任一项所述的方法、根据权利要求19或21中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求20至21中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途，

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)每日两次经口施用。

24. 根据权利要求18或21中任一项所述的方法、根据权利要求19或21中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求20至21中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途，

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)每日三次经口施用。

25. 根据任一前述权利要求所述的方法、根据任一前述权利要求所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一前述权利要求所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途，

其中所述化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)作为经口剂型施用，所述经口剂型包含：

(i) 所述化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)和(ii) 药用赋形剂。

26. 根据权利要求25所述的方法、根据权利要求25所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求25所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途，

其中所述经口剂型为片剂，其包含作为稀释剂的微晶纤维素、作为崩解剂的交联羧甲

基纤维素钠、作为粘合剂的聚乙烯吡咯烷酮和任选的作为润滑剂的硬脂酸镁。

27. 根据任一前述权利要求所述的方法、根据任一前述权利要求所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一前述权利要求所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述化合物(或其药用盐和/或溶剂化物) (i) 抑制血浆激肽释放酶, (ii) 减少血浆激肽释放酶原的裂解, 和/或 (iii) 减少因子XIIa自因子XII的产生。

28. 根据权利要求27所述的方法、根据权利要求27所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求27所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中向所述患者施用一定剂量的所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物), 使得所述患者的血浆的所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的浓度为至少500ng/mL。

29. 根据权利要求28所述的方法、根据权利要求28所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求28所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中向所述患者施用至少60mg的所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)。

30. 根据任一前述权利要求所述的方法、根据任一前述权利要求所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一前述权利要求所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)阻断接触系统活化达至多六小时。

31. 根据任一前述权利要求所述的方法、根据任一前述权利要求所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一前述权利要求所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)以5mg至2000mg的日剂量施用。

32. 根据任一前述权利要求所述的方法、根据任一前述权利要求所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一前述权利要求所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述式A的化合物以以下日剂量施用: 100mg至1500mg、300mg至1800mg、每天100mg至1400mg、200mg至1200mg、300mg至1200mg、600mg至1200mg、450mg至900mg、500mg至1000mg、450mg至600mg、500mg至700mg、每天800mg至1000mg、900mg至1400mg或900mg至1200mg。

33. 根据任一前述权利要求所述的方法、根据任一前述权利要求所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一前述权利要求所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内以两个剂量向所述患者施用所述日剂量。

34. 根据权利要求33所述的方法、根据权利要求33所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求33所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述两个剂量同时、分开或顺序施用。

35. 根据权利要求33或34中任一项所述的方法、根据权利要求33或34中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求33或34中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中第二剂量在所述第一剂量的2至6小时、优选地在所述第一剂量的约3至6小时施用。

36. 根据权利要求33或34中任一项所述的方法、根据权利要求33或34中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求33或34中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中第二剂量可以在所述第一剂量之后至少约6小时施用。

37. 根据权利要求1、4至18或21至32中任一项所述的方法、根据权利要求2、4至17、19或21至32中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求3至17或20至32中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中每天以三个剂量向所述患者施用所述式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)。

38. 根据权利要求37所述的方法、根据权利要求37所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求36所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中所述三个剂量同时、分开或顺序施用。

39. 根据权利要求37或38中任一项所述的方法、根据权利要求37或38中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求37或38中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中第二剂量和第三剂量可以在先前剂量之后至少约6小时施用。

40. 根据权利要求30至39中任一项所述的方法、根据权利要求30至39中任一项所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据权利要求30至39中任一项所述的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的用途,

其中各剂量包含约600mg的所述式A的化合物。

41. 根据权利要求40所述的方法、根据权利要求40所述使用的式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)或根据任一权利要求40所述的用途,

其中各剂量以两个片剂的形式施用,每个片剂包含约300mg的所述式A的化合物。

## 遗传性血管性水肿的治疗

[0001] 本发明涉及遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE) 的治疗。特别地, 本发明通过按需向有需要的患者经口施用血浆激肽释放酶抑制剂来提供遗传性血管性水肿 (HAE) 的按需治疗。还提供 HAE 的定期 (或连续) 治疗。

### 背景技术

[0002] 血浆激肽释放酶的抑制剂具有多种治疗应用, 特别是在遗传性血管性水肿的治疗中。

[0003] 血浆激肽释放酶是一种可以从激肽原释放激肽的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶 (参见 K.D.Bhoola 等人, “Kallikrein-Kinin Cascade (激肽释放酶-激肽级联)”, Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; J.W.Bryant 等人, “Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters (人血浆激肽释放酶-激肽系统: 生理和生化参数)” Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K.D.Bhoola 等人, Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; 和 D.J.Campbell, “Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides (对激肽释放酶-激肽系统的理解: 来自激肽类测量的观察结果)”, Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677)。其为内源性凝血级联的必需成员, 尽管其在该级联中的作用不涉及缓激肽的释放或酶促裂解。血浆激肽释放酶原由单一基因编码并且可以在肝脏以及其他组织中合成。其作为非活性血浆激肽释放酶原由肝细胞分泌, 所述激肽释放酶原以与高分子量激肽原 (HK) 结合的异二聚体复合物的形式在血浆中循环, 其经活化以产生活性血浆激肽释放酶。该接触活化系统 (或接触系统) 可以通过使因子 XII (FXII) 活化为因子 XIIa (FXIIa) 的带负电表面, 通过可以不需要负表面的某些蛋白酶 (例如纤溶酶) (Hofman 等人 Clin Rev Allergy Immunol 2016), 或通过错误折叠的蛋白质 (Maas 等人 JClinical Invest 2008) 来活化。FXIIa 介导血浆激肽释放酶原至血浆激肽释放酶的转化和高分子量激肽原 (HK) 的后续裂解以产生缓激肽 (一种有效的炎性激素)。激肽是通过 G 蛋白偶联受体起作用的炎症的有效介体, 并且先前已经研究了激肽的拮抗剂 (诸如缓激肽受体拮抗剂) 作为用于治疗多种病症的潜在治疗剂 (F.Marceau 和 D.Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852)。

[0004] 认为血浆激肽释放酶在多种炎性病症中起作用。血浆激肽释放酶的主要抑制剂是丝氨酸蛋白酶抑制剂 C1 酯酶抑制剂。存在 C1 酯酶抑制剂遗传缺陷的患者患有遗传性血管性水肿 (HAE), 其导致面部、手部、咽喉、胃肠道和生殖器的间歇性肿胀。急性发作期间形成的水泡含有高水平的血浆激肽释放酶, 其裂解高分子量激肽原 (HK), 从而释放缓激肽, 导致血管通透性增加。已显示使用大蛋白血浆激肽释放酶抑制剂的治疗通过防止引起血管通透性增加的缓激肽的释放而有效地治疗 HAE (A.Lehmann “Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery (艾卡拉肽 (DX-88), 一

种用于治疗遗传性血管性水肿和防止泵上心胸外科手术中失血的血浆激肽释放酶抑制剂) ”Expert Opin.Biol.Ther.8,p1187-99)。

[0005] 遗传性血管性水肿是一种罕见的遗传病症,其特征在于反复急性发作,其中流体积聚在血管外部,阻断血液或淋巴液的正常流动,并且引起组织(诸如在手部、足部、肢体、面部、肠道或气道中)的快速肿胀。因此,“遗传性血管性水肿”可以定义为以缓激肽介导的血管性水肿(例如重度肿胀)的复发性发作为特征的任何病症,所述血管性水肿由遗传的功能异常/缺陷/突变引起。当前存在三种已知类别的HAE:(i) 1型HAE、(ii) 2型HAE和(iii) 正常C1抑制剂HAE(正常C1-Inh HAE)。然而,HAE领域快速发展,因此预期未来可能定义其他类型的HAE。

[0006] 不希望受理论束缚,认为1型HAE由SERPING1基因中的突变引起,所述突变引起血液中的C1抑制剂的水平降低。不希望受理论束缚,认为2型HAE由SERPING1基因中的突变引起,所述突变引起血液中的C1抑制剂的功能异常。不希望受理论束缚,正常C1-Inh HAE的病因的定义不太明确并且潜在的基因功能异常/缺陷/突变有时可能仍是未知的。已知的是,正常C1-Inh HAE的病因与C1抑制剂的水平降低或功能异常无关(与1型和2型HAE相比)。正常C1-Inh HAE可以通过查阅家族史并且指出血管性水肿已从上一代遗传来诊断(并且因此,其为遗传性血管性水肿)。正常C1-Inh HAE也可以通过确定基因中存在除了与C1抑制剂有关的那些以外的功能异常/缺陷/突变来诊断。例如,已经报告了关于纤溶酶原的功能异常/缺陷/突变可以引起正常C1-Inh HAE(参见例如Veronez等人,Front Med(Lausanne).2019年2月21日;6:28.doi:10.3389/fmed.2019.00028;或Recke等人,Clin Transl Allergy.2019年2月14日;9:9.doi:10.1186/s13601-019-0247-x.)。还已经报告了关于因子XII的功能异常/缺陷/突变可以引起正常C1-Inh HAE(参见例如Mansi等人2014The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine,2015,277;585-593;或Maat等人J Thromb Haemost.2019年1月;17(1):183-194.doi:10.1111/jth.14325)。

[0007] 急性HAE发作通常进展通过三个关键的临床上不同的阶段:初始前驱阶段(其通常可以持续至多12小时),随后是肿胀阶段,并且接着是吸收阶段。大部分HAE发作自身伴有前驱症状。在HAE发作之前三分之二的前驱症状出现少于6小时,并且在HAE发作之前没有前驱症状出现超过24小时(Magerl等人Clinical and Experimental Dermatology(2014) 39, pp298-303)。例如,可以开始观察到以下前驱症状:轻微肿胀(特别地,影响面部和颈部)、典型类型的腹痛、典型的皮肤发红(称为“边缘性红斑”)。发作在其已达到最大肿胀和最大的疼痛(例如腹部发作)、不适(例如外周发作)或威胁生命(例如喉部发作)的表现时完全发展。一旦发作已达到其峰值,则至标准化的后续时间段通过肿胀消失和再吸收已渗透组织的液体所耗费的时间来确定。

[0008] 先前已经描述了合成和小分子血浆激肽释放酶抑制剂,例如Garrett等人(“Peptide aldehyde...”J.Peptide Res.52,p62-71(1998))、T.Griesbacher等人(“Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats(由大鼠急性胰腺炎中的内源性激肽介导的症状的发展中涉及组织激肽释放酶而不是血浆激肽释放酶)”British Journal of Pharmacology 137,p692-700(2002))、Evans

(“Selective dipeptide inhibitors of kallikrein(激肽释放酶的选择性二肽抑制剂)” W003/076458)、Szelke等人 (“Kininogenase inhibitors(激肽原酶抑制剂)” W092/04371)、D.M.Evans等人 (Immunol Pharmacology, 32, p115-116 (1996))、Szelke等人 (“Kininogen inhibitors(激肽原抑制剂)” W095/07921)、Antonsson等人 (“New peptides derivatives(新型肽衍生物)” W094/29335)、J.Corte等人 (“Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors(可用作丝氨酸蛋白酶抑制剂的六元杂环)” W02005/123680)、J.Stürzbecher等人 (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994))、Kettner等人 (US 5,187,157)、N.Teno等人 (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993))、W.B.Young等人 (“Small molecule inhibitors of plasma kallikrein(血浆激肽释放酶的小分子抑制剂)” Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006))、Okada等人 (“Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship(有效且选择性的纤溶酶和血浆激肽释放酶抑制剂的开发以及构效关系的研究)” Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000))、Steinmetzer等人 (“Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use(胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶抑制剂及其制备和用途)” W008/049595)、Zhang等人 (“Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors(高度有效的小分子激肽释放酶抑制剂的发现)” Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006))、Sinha等人 (“Inhibitors of plasma kallikrein(血浆激肽释放酶抑制剂)” W008/016883)、Shigenaga等人 (“Plasma Kallikrein Inhibitors(血浆激肽释放酶抑制剂)” W02011/118672)和Kolte等人 (“Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor(新型高亲和性和特异性激肽释放酶抑制剂的生化表征)”, British Journal of Pharmacology (2011), 162 (7), 1639-1649)。此外,Steinmetzer等人 (“Serine protease inhibitors(丝氨酸蛋白酶抑制剂)” W02012/004678)描述了环化肽类似物,其为人纤溶酶和血浆激肽释放酶的抑制剂。

[0009] 如上文所阐述的,HAE可以在存在C1酯酶抑制剂的遗传缺陷或功能异常的患者中显现。因此,HAE的当前治疗中的一些涉及施用C1酯酶抑制剂以使C1酯酶抑制剂的缺陷或功能异常标准化。这样的治疗可以是预防性的(即,在不存在急性HAE发作症状的情况下施用以预防/降低急性HAE发作的可能性)和/或急性治疗(即,当注意到急性HAE发作症状时施用以尝试停止或降低急性HAE发作的严重程度)。

[0010] **Cinryze<sup>®</sup>**和**Haegarda<sup>®</sup>**含有C1酯酶抑制剂并且指示预防急性HAE发作(即,预防性治疗)。用**Cinryze<sup>®</sup>**治疗需要由粉末制备溶液,随后每3或4天注射一次。类似地,用**Haegarda<sup>®</sup>**治疗需要由粉末制备溶液,随后一周注射两次。患者未必总是可以自施用这些治疗,并且如果是这种情况,则患者需要去诊所进行治疗。因此,这些预防性治疗均面临高患者负担。另外,**Haegarda<sup>®</sup>**的FDA药品说明书表示其“不应用于治疗急性HAE发作”,并且因此如果出现HAE发作,则患者可能需要另外的疗法。

[0011] **Beriner<sup>®</sup>**和**Ruconest<sup>®</sup>**含有C1酯酶抑制剂并且指示治疗急性HAE发作。这些治疗中的两者还涉及制备可注射溶液,随后注射。该过程可以对患者造成负担,尤其是当患者遭

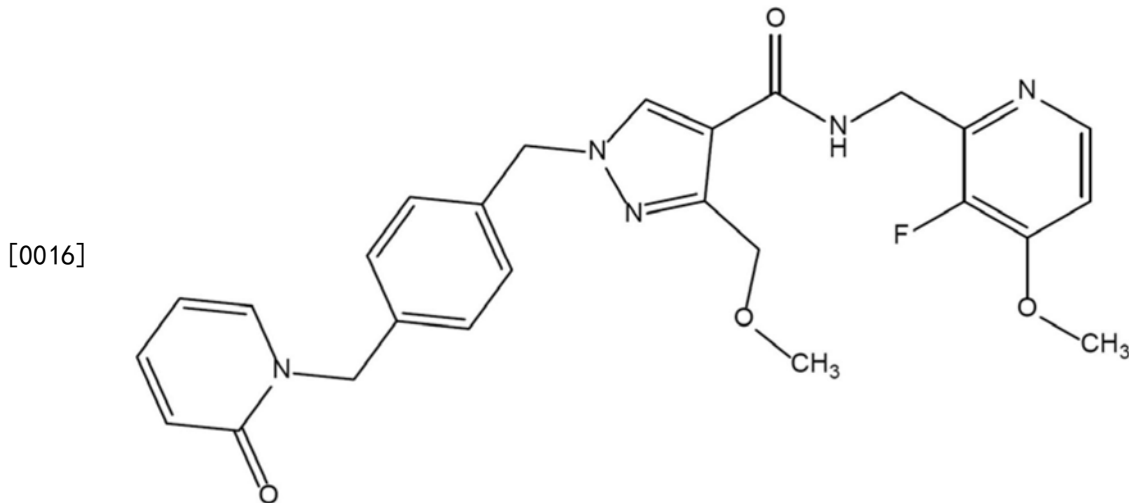
受急性HAE发作时。自施用剂量也不总是可能的,并且如果其是不可能的,则药物的施用可以实质上延迟,由此增加患者的急性HAE发作的严重程度。

[0012] 迄今为止,经批准用于治疗HAE的医疗用途的唯一选择性血浆激肽释放酶抑制剂是 **Kalbitor**<sup>®</sup> (活性物质艾卡拉肽 (ecallantide)) 和 **Takhzyro**<sup>®</sup> (活性物质拉那鲁单抗 (lanadelumab))。两种治疗被配制为注射用溶液。艾卡拉肽是大蛋白血浆激肽释放酶抑制剂,其存在过敏反应的风险。实际上,最近已撤回 **Kalbitor**<sup>®</sup> 的EU销售许可应用,因为 **Kalbitor**<sup>®</sup> 的益处据称不超过其风险。拉那鲁单抗是重组型全人类IgG1κ轻链单克隆抗体。使用拉那鲁单抗的治疗的经报告的不良反应包括超敏反应、注射部位疼痛、注射部位红斑和注射部位挫伤。**Takhzyro**<sup>®</sup> (活性物质拉那鲁单抗) 的经许可的EMA标签表示其“并不旨在治疗急性HAE发作”,并且“在突破性HAE发作的情况下,个体化治疗应该用经批准的急救药物开始”。此外,作为注射剂,这些治疗均涉及高患者负担。

[0013] 正在研究贝罗司他 (Berotralstat) (BCX7353) 作为用于预防HAE发作的每日一次经口治疗剂。Hwang等人 (Immunotherapy (2019) 11 (17), 1439-1444) 表示较高剂量与更多肠胃不良作用相关,这表明在较高水平下毒性增加。

[0014] 本领域已知的其他血浆激肽释放酶抑制剂通常是小分子,其中一些包括高极性和可电离的官能团,诸如胍或脒。最近,已经报告了不以胍或脒官能团为特征的血浆激肽释放酶抑制剂。例如,Brandl等人 (“N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein (作为血浆激肽释放酶抑制剂的N-((6-氨基-吡啶-3-基)甲基)-杂芳基-甲酰胺)”W02012/017020)、Evans等人 (“Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein (作为血浆激肽释放酶抑制剂的苄胺衍生物)”W02013/005045)、Allan等人 (“Benzylamine derivatives (苄胺衍生物)”W02014/108679)、Davie等人 (“Heterocyclic derivates (杂环衍生物)”W02014/188211) 和Davie等人 (“N-((het)arylmethyl)-heteroaryl-carboxamides compounds as plasma kallikrein inhibitors (作为血浆激肽释放酶抑制剂的N-((杂)芳基甲基)-杂芳基-甲酰胺化合物)”W02016/083820)。

[0015] 申请人已开发了作为血浆激肽释放酶抑制剂的一系列新颖化合物,其公开于W02016/083820 (PCT/GB2015/053615)。这些化合物展现出对血浆激肽释放酶的良好选择性。一种这样的化合物是N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺。名称N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺指示式A所示的结构。



[0017]

### 式 A

[0018] 因此,需要对于患者来说负担较小的HAE治疗以改善患者依从性。特别地,需要可以经口施用的HAE治疗。还需要在需要时(例如在识别急性HAE发作的症状时)急性HAE发作的经口治疗。还需要HAE的预防性治疗以降低急性HAE发作的可能性。还需要急性HAE发作的治疗,所述治疗可以由患者按需使用并且不需要定期(或连续)给药,例如不需要一周注射两次的治疗。

### 发明内容

[0019] 迄今为止,不存在经许可的HAE的按需经口治疗,其中所有经许可的治疗均是可注射的。早期治疗之后HAE发作消退更快并且时间更短(Maurer M等人PLoS ONE 2013;8(2): e53773.doi:10.1371/journal.pone.0053773),并且因此当预期发作或发作在进行中时,早期干预对于合乎需要地控制疾病是必需的。可注射治疗受到迟延给药的影响,因为患者可能需要制备剂型或甚至行进至医院以进行治疗。因此,HAE治疗通常通过对患者的高负担所引起的迟延给药而减弱。实际上,Maurer M等人解释了超过60%的患者在发作开始之后超过一小时施用其HAE可注射剂。不希望受理论束缚,认为HAE可注射剂治疗由于诸如不便(自施用未必总是可能的)、疼痛(在注射期间和之后)和希望(而非治疗,患者经常将仅希望较不严重的发作)的原因而受到迟延给药的影响。本发明旨在解决该问题。

[0020] 本发明提供了相比于当前可用的任何HAE治疗改善的HAE治疗。本发明提供了HAE的经口治疗,所述治疗特别地可用作急性HAE发作的按需治疗和/或降低急性HAE发作的可能性的按需治疗。特别地,如本文所述,根据本发明的治疗(i)具有快速起效作用,(ii)是有效的,(iii)具有良好的安全概况,并且(iv)具有延长的药效学作用。

[0021] 因此,根据本发明,提供了一种用于按需治疗遗传性血管性水肿(HAE)的方法,所述方法包括:按需向有需要的患者经口施用式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)。

[0022] 提供了一种式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物),其用于在按需治疗遗传性血管性水肿(HAE)中使用,所述治疗包括:按需向有需要的患者经口施用式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)。

[0023] 在本文所述的本发明的治疗中的任一者中,术语“式A的化合物”为“式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)”的简写。本文中使用的术语“溶剂化物”来描述包含本发明的化

合物和一或多种药用溶剂分子(例如乙醇或水)的分子复合物。当溶剂为水时并且为了避免任何疑虑,采用术语“水合物”,术语“水合物”涵盖于术语“溶剂化物”中。

[0024] 在本文所述的本发明的治疗中的任一者中,术语“药用盐”意指生理学上或毒理学上可耐受的盐并且包括(适当时)药用碱加成盐和药用酸加成盐。例如,(i)在本发明的化合物含有一个或多个酸性基团(例如羧基)的情况下,可以形成的药用碱加成盐包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铵盐,或与有机胺(诸如二乙胺、N甲基-葡糖胺、二乙醇胺或氨基酸(例如赖氨酸)等)的盐;(ii)在本发明的化合物含有碱性基团(诸如氨基)的情况下,可以形成的药用酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丁二酸盐、草酸盐、磷酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、顺丁烯二酸盐、己二酸盐、反丁烯二酸盐、马尿酸盐、樟脑酸盐、昔萘酸盐、对乙酰氨基苯甲酸盐、二羟基苯甲酸盐、羟基萘甲酸盐、丁二酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、硫酸氢盐等。

[0025] 还可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0026] 关于合适的盐的评述,参见Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use(药用盐手册:性质、选择和使用)”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

[0027] 技术人员应理解,在HAE的情形下,“按需”治疗意指式A的化合物在需要与一种特定急性HAE发作有关的疗法时施用。如本文所述,这一种特定HAE发作可以正在进行中(例如,在识别急性HAE发作的症状之后开始治疗)或可能发生(例如,当患者预期可能诱发或触发急性HAE发作时)。式A的化合物的多个剂量可以作为按需治疗的一部分施用,但是这些多个剂量将结合相同的单一急性HAE发作进行施用。换言之,“按需”不需要以定期间隔(例如一周一次、一周两次等)连续施用式A的化合物,而不论急性HAE发作的情况如何。这与HAE的一些其他已知治疗(例如,如上文所述,使用Cinryze<sup>®</sup>和Haegarda<sup>®</sup>的治疗)形成对比,所述治疗需要连续和定期给药以供治疗。而在本发明的治疗中,当患者需要速效治疗效果时,采用式A的化合物。本发明的特定“按需”治疗包括:(i)当在识别急性HAE发作的症状之后施用式A的化合物时,按需治疗HAE的急性发作,和(ii)例如当预期可能诱发(或触发)急性HAE发作时,按需预防性地降低HAE发作的可能性。这些在下文更详细地论述。

[0028] 在本文所述的本发明的治疗中的任一者中,患者优选为人类。HAE为遗传性疾病并且所有年龄的患者均可以遭受HAE发作。因此,人类患者可以是儿童(年龄为0至18岁)或成人(18岁或更大)。具体地,患者的年龄可以为12岁以上。患者的年龄还可以为2岁以上。

[0029] 如实施例中所证实,式A的化合物是血浆激肽释放酶的有效抑制剂。如已经阐述的,抑制血浆激肽释放酶抑制促成HAE发作的高分子量激肽原的裂解。另外并且如实施例4中所证实,式A的化合物还能够在接触系统活化之后减少血浆激肽释放酶原的裂解和因子XIIa(FXIIa)的产生。这些有利的额外作用支持高度有效的本发明的治疗,并且特别是在式A的化合物的浓度为至少500ng/mL血浆时得以证实。可以在施用至少约60mg(更具体地,至少约70或约80mg)的式A的化合物的剂量之后观察到血浆浓度为至少500ng/mL。

[0030] 因此,在本文所公开的本发明的治疗中的任一者中,特别地在至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)的式A的化合物的剂量之后,除了抑制血浆激肽释放酶以外,治疗还可以在施用后减少产生血浆激肽释放酶的血浆激肽释放酶

原的裂解和/或减少因子XIIa (FXIIa) 的产生。因此, 在一些实施方案中, 特别地在至少约60mg (更具体地, 至少约70mg或约80mg, 诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg, 具体地600mg) 的式A的化合物的剂量之后, 治疗可以阻断产生血浆激肽释放酶的血浆激肽释放酶原的裂解和/或阻断产生FXIIa的FXII的裂解。

[0031] 式A的化合物意指包括仅在存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如, 其中氢被氘或氚置换或其中碳被<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C置换的化合物在本发明的范围内。

[0032] 在本文中可互换地使用术语“HAE的急性发作”和“急性HAE发作”。术语“遗传性血管性水肿”意指由遗传性基因功能异常、缺陷或突变引起的任何缓激肽介导的血管性水肿。因此, 术语“HAE”至少包括1型HAE、2型HAE和正常C1抑制剂HAE (正常C1-Inh HAE)。

[0033] 急性HAE发作的按需治疗

[0034] 根据本发明的一个方面, 提供了一种用于按需治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 的急性发作的方法, 所述方法包括: 向有需要的患者经口施用式A的化合物, 其中在识别急性HAE发作的症状之后按需经口施用式A的化合物。

[0035] 因此, 本发明的一个方面提供了一种式A的化合物, 其用于在按需治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 的急性发作中使用, 所述治疗包括: 向有需要的患者经口施用式A的化合物, 其中在识别急性HAE发作的症状之后按需经口施用式A的化合物。

[0036] 尽管各HAE发作的严重程度和所影响区域可以不同, 但是患有HAE的患者、具有HAE知识的医疗专业人员和HAE患者的看护者 (并且实际上技术人员将) 在鉴别急性HAE发作的症状方面是经验丰富的。这些症状包括但不限于: 组织肿胀, 诸如在手部、足部、肢体、面部、肠道和/或气道中; 疲劳; 头痛; 肌肉疼痛; 皮肤刺痛; 腹痛; 恶心; 呕吐; 腹泻; 吞咽困难; 嘶哑; 呼吸短促; 和/或情绪变化。因此, 在一些实施方案中, 式A的化合物的施用可以在识别以上症状中的至少一者之后进行。

[0037] 技术人员还应理解, “在识别HAE发作的症状之后施用”意指在识别急性HAE发作的症状之后可行地尽可能快速地进行施用。例如, 预期患者具有始终容易且轻易获得的式A的化合物 (最可能以药用组合物的形式), 以确保治疗可以在识别HAE发作的症状之后进行。换言之, 治疗按需进行。例如, 在一些实施方案中, 式A的化合物可以在识别急性HAE发作的症状1小时内, 优选地在识别急性HAE发作的症状30分钟内、20分钟内、10分钟内或5分钟内施用。

[0038] 如果在前驱期中识别出急性HAE发作的症状, 那么本发明的一个实施方案为可以在急性HAE发作的前驱期中施用式A的化合物。在这些情况下, 所识别的症状可以是轻微肿胀, 特别地, 影响面部和颈部的轻微肿胀。另外或在备选方案中, 症状可以是腹痛, 特别地, 认为腹痛是HAE发作的特征。另外或在备选方案中, 症状可以是皮肤发红, 诸如边缘性红斑。

[0039] 根据本发明的治疗可以预防急性HAE发作的严重程度增加。在一些情况下, 治疗可以缩短发作持续时间, 并且有时甚至停止整体发作。例如, 治疗可以停止外周HAE发作或腹部HAE发作的进展。在一些实施方案中, 根据本发明的治疗可以抑制随后发作的肿胀, 有时完全抑制, 并且特别地当治疗开始于前驱期时。特别地, 在一些实施方案中, 当治疗在前驱期开始时, 可以预防急性HAE发作进展至肿胀阶段。

[0040] 式A的化合物可以足以单独治疗急性HAE发作, 即不向患者施用除式A的化合物以

外的任何活性药物成分。因此,在本发明的一些实施方案中,不向患者施用除式A的化合物以外的活性药物成分,以治疗急性HAE发作。特别地,在一些实施方案中,本发明的治疗不需要施用除式A的化合物以外的用于治疗HAE发作的任何活性药物成分(例如急救药物,诸如pdC1INH、rhC1INH或艾替班特(icatibant))。更具体地,在一些实施方案中,不向患者施用除式A的化合物以外的用于治疗HAE发作的活性药物成分(例如急救药物,诸如pdC1INH、rhC1INH或艾替班特)。

[0041] 备选地,在一些实施方案中,本发明的治疗可以与HAE的其他治疗组合使用。例如,在一些实施方案中,本文所述的按需急性疗法可以用作对HAE的另一种治疗的“补充(top-up)”。在一些实施方案中,患者可以采用HAE的另一种预防性治疗并且可能使用本文所述的按需治疗来治疗急性HAE发作,所述急性HAE发作未被HAE的另一种预防性治疗预防。

[0042] 例如,在一些实施方案中,提供了一种用于治疗已服用用于预防的C1抑制剂(诸如Cinryze<sup>®</sup>、Haegarda<sup>®</sup>、Berinert<sup>®</sup>)的患者的HAE的方法,所述方法包括:在识别急性HAE发作的症状之后,按需向患者经口施用式A的化合物。在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗已服用用于预防的拉那鲁单抗的患者的HAE的方法,所述方法包括:在识别急性HAE发作的症状之后,按需向患者经口施用式A的化合物。在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗已服用用于预防的贝罗司他的患者的HAE的方法,所述方法包括:在识别急性HAE发作的症状之后,按需向患者经口施用式A的化合物。

[0043] 在以上治疗中的任一者中,症状可以由患者识别。在以上治疗中的任一者中,症状可以由医疗专业人员,诸如具有HAE知识的医疗专业人员识别。在以上治疗中的任一者中,症状可以由患者的看护者识别。

[0044] 根据本发明的治疗可以降低HAE发作的比例,所述发作在5点李克特(Likert)量表(5LS)上以一个或多个水平进展。根据本发明的治疗可以降低HAE发作的比例,所述发作在施用化合物12小时内5LS上以一个或多个水平进展。根据本发明的治疗可以改善在5LS上变为“无”的HAE发作的消退时间。5LS是本领域中的已知量表(参见例如Allergy Asthma Proc. 2018年1月1;39(1):74-80.doi:10.2500/aap.2018.39.4095),其可以用于报告HAE发作的严重程度并且例如可以用于报告发作为“无”、“轻度”、“中度”、“严重”或“极严重”。

[0045] 根据本发明的治疗可以降低HAE发作的比例,所述发作在7点转变问题(7point transition question,7TQ)上评定为“较差”或“差得多”。根据本发明的治疗可以增加HAE发作的比例,所述发作评定为“较好”或“好得多”。7TQ是本领域中的已知指标,其可以用于对HAE发作的进展进行评分,和报告发作为“好得多”、“较好”、“略好”、“无变化”、“略差”、“较差”或“差得多”。

[0046] 在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者的一些实施方案中,可以向患者施用单一剂量的式A的化合物以治疗急性HAE发作。在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者的一些其他实施方案中,可以向患者施用多个剂量的式A的化合物以治疗急性HAE发作。例如,按需治疗可以包括在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内施用两个剂量的式A的化合物。备选地,按需治疗可以包括在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内施用三个剂量的式A的化合物。备选地,按需治疗可以包括在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内施用四个剂量的式A的化合物。当服用多个剂量时,所述剂量可以均匀间隔开以使得在各剂量之间存在大致相等的时间段,例如在第一剂量之后8小时、16小时

和24小时服用后续剂量。

[0047] 在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者的一些实施方案中,可以每天以两个剂量向患者施用日剂量。这两个剂量可以同时、分开或顺序施用。在一些实施方案中,两个剂量可以在一天内在任何时间施用,其中两个剂量之间的间隔对患者和急性HAE发作的严重程度具有特异性。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约2小时内(更具体地,在第一剂量之后约1至2小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约1至约4小时(更具体地,在第一剂量之后约1至3小时、约2至3小时或3小时至约4小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约4至约12小时(更具体地,在第一剂量之后约4至约8小时,或约6小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约2至约6小时(更具体地,在第一剂量之后约3至约6小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约8小时内(更具体地,在第一剂量之后约4至约8小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约12小时内(更具体地,在第一剂量之后约8至约12小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约16小时内(更具体地,在第一剂量之后约12至约16小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约20小时内(更具体地,在第一剂量之后约16至约20小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约24小时内(更具体地,在第一剂量之后约20至约24小时)施用。在这些实施方案中,两个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。

[0048] 在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者中,可以每天以两个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后至少约6小时施用。可以每天以两个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约5至约7小时施用。更具体地,可以每天以两个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约6小时施用。在这些实施方案中,两个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。这些600mg剂量中的每一者可以为两个包含300mg的式A的化合物的片剂。

[0049] 在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者的一些实施方案中,可以每天以三个剂量向患者施用日剂量。这三个剂量可以同时、分开或顺序施用。在一些实施方案中,三个剂量可以在一天内在任何时间施用,其中三个剂量之间的间隔对患者和急性HAE发作的严重程度具有特异性。在一些实施方案中,第二和第三剂量均可以在第一剂量的约4小时内施用。更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约1至3小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约3至约4小时施用。第二剂量可以在第一剂量的约4至约12小时(更具体地,在第一剂量之后约4至约8小时,或约6小时)施用,并且第三剂量可以在第二剂量的约4至约12小时(更具体地,在第二剂量之后约4至约8小时,或约6小时)施用。甚至更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约2小时施用并且第三剂量可以在第一剂量之后约4小时施用。在一些实施方案中,第二和第三剂量均可以在第一剂量的约8小时内施用。更具体地,第二剂量可以在第一剂量的约3至5小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约7至约8小时施用。甚至更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约4小时施用并且第三剂量可以在第一剂量之后约8小时施用。在一些实施方案中,第二和第三剂量均可以在第一剂量的约16小时内施用。更具体地,第二剂量可以在第一剂量的约7至9小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约15至约16小时施用。甚至更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约8小时施用并且第三剂量可以在第一剂量之后约16小时施用。在这些实施方案中,三个剂量中的每一者可

以为600mg的式A的化合物。

[0050] 在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者中,可以每天以三个剂量向患者施用日剂量,其中第二和第三剂量可以在前述剂量之后至少约6小时施用。可以每天以三个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约5至约7小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约11至约13小时施用。更具体地,可以每天以三个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约6小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约12小时施用。在这些实施方案中,三个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。这些600mg剂量中的每一者可以为两个包含300mg的式A的化合物的片剂。

[0051] 如果例如在施用第一剂量之后HAE发作持续,则可以施用多个剂量。当在此情形下使用时,“持续”可以意指例如第一剂量并未预防急性HAE发作的严重程度增加,或第一剂量并未停止整体HAE发作,或第一剂量并未降低HAE发作的严重程度。因此,本发明的HAE发作的按需治疗可以包括施用第一剂量,并且如果在施用第一剂量之后HAE发作持续,则随后施用第二剂量。本发明的HAE发作的按需治疗还可以包括施用第一剂量,并且如果在施用第一剂量之后HAE发作持续,则随后施用第二剂量,并且如果在施用第二剂量之后HAE发作持续,则随后施用第三剂量。在每种情况下,每个后续剂量可以同时、分开或顺序施用。在每种情况下,每个后续剂量可以在前述剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。在每种情况下,每个剂量可以包含600mg的化合物,例如以两个包含300mg的片剂的形式施用。

[0052] 具体地,本发明的急性HAE发作的按需治疗可以包括施用第一剂量,所述第一剂量包含600mg的化合物(例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式),并且如果在施用第一剂量之后HAE发作持续,则随后施用第二剂量,所述第二剂量包含600mg的化合物(例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式)。第二剂量可以在第一剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。如果在第二剂量之后HAE发作持续,则本发明的急性HAE发作的按需治疗可以包括施用第三剂量,所述第三剂量包含600mg的化合物(例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式)。第三剂量可以在第二剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。

[0053] 即使HAE发作的严重程度在施用第一剂量之后似乎已降低(或甚至整体停止),也可以施用多个剂量,以预防HAE发作的严重程度再次增加。例如,可以使用多个剂量来平和患者的心态,例如以减轻患者的焦虑。因此,本发明的HAE发作的按需治疗可以包括施用第一剂量,并且随后施用第二剂量,即使HAE发作的严重程度在施用第一剂量之后似乎已降低(或甚至整体停止),以预防HAE发作的严重程度再次增加。即使在施用第一和/或第二剂量之后HAE发作的严重程度似乎已降低(或甚至整体停止),但是本发明的HAE发作的按需治疗也可以包括施用第三剂量以预防HAE发作的严重程度再次增加。在每种情况下,每个后续剂量可以同时、分开或顺序施用。在每种情况下,每个后续剂量可以在前述剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。在每种情况下,每个剂量可以包含600mg的化合物,例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式施用。

[0054] 具体地,本发明的急性HAE发作的按需治疗可以包括施用第一剂量,所述第一剂量包含600mg的化合物(例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式),并且随后施用第二剂量,所述第二剂量包含600mg的化合物(例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式),即使在施用第一剂量之后HAE发作的严重程度似乎已降低(或甚至整体停止),以预防HAE发作的严重程度再次增加。第二剂量可以在第一剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。即使

在施用第一和/或第二剂量之后HAE发作的严重程度似乎已降低(或甚至整体停止),但是本发明的急性HAE发作的按需治疗可以包括施用第三剂量,所述第三剂量包含600mg的化合物(例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式),以预防HAE发作的严重程度再次增加。第三剂量可以在第二剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。

[0055] 本发明的急性HAE发作的按需治疗可以包括不在24小时时间段内施用超过三个剂量(例如,三个包含600mg化合物的剂量,任选地以6个片剂的形式,每个片剂包含300mg的化合物)。

[0056] 急性HAE发作的按需预防性治疗

[0057] 根据本发明的一个方面,提供了一种用于按需治疗遗传性血管性水肿(HAE)的方法,所述方法包括:向有需要的患者经口施用式A的化合物,其中按需经口施用式A的化合物以预防性地降低急性HAE发作的可能性。

[0058] 因此,本发明的一个方面提供了一种式A的化合物,其用于在治疗遗传性血管性水肿(HAE)中使用,所述治疗包括:向有需要的患者经口施用式A的化合物,其中按需经口施用式A的化合物以预防性地降低急性HAE发作的可能性。

[0059] 在一些实施方案中,可以施用式A的化合物以预防急性HAE发作。

[0060] 如上文所论述,根据本发明的治疗不需要以定期间隔给药式A的化合物以提供预防性疗法。实际上,在一些实施方案中,式A的化合物可以按需施用。例如,当预期将诱发(或触发)急性HAE发作时,即预期患者将遭受急性HAE发作时,可以按需施用式A的化合物以降低急性HAE发作的可能性(例如,以预防急性HAE发作)。在一些实施方案中,患者可以预期将诱发(或触发)急性HAE发作。在一些实施方案中,医疗专业人员(诸如具有HAE知识的医疗专业人员)可以预期将诱发(或触发)急性HAE发作。在一些实施方案中,患者的看护者可以预期将诱发(或触发)急性HAE发作。例如,急性HAE发作可以通过各种刺激诱发(或触发),诸如物理创伤(例如,医疗、牙科或外科手术)和/或应激(例如高应激情形,诸如精神应激,其在一些情况下可能与采取检查相关,或与医疗、牙科或外科手术相关的精神应激)。例如,当预期患者可能患有HAE发作时,急性HAE发作可以由患者的升高的应激/焦虑水平诱发(或触发)。另外,急性HAE发作情况的频率可以在同一患者中随时间而变化。患者通常可以受到其中急性HAE发作的情况的频率大于正常的时间段影响。因此,可以在其中患者相比于正常受到更频繁的急性HAE发作情况影响的时间段期间预期急性HAE发作。熟悉HAE的那些人将意识到,可以以这种方式诱发(或触发)急性HAE发作。患者、具有HAE知识的医疗专业人员和患者的看护者还可以在预期这样的触发方面是经验丰富的。因此,根据本发明,当预期患者将经受这样的刺激或情况中的一者或多者时,可以按需施用治疗。

[0061] 如上文所论述,可以向患者施用式A的化合物作为急性HAE发作的按需预防性治疗的一部分。如上文所论述,这种治疗降低急性HAE发作的可能性。然而,在一些情况下,患者仍可能遭受急性HAE发作。因此,本发明的一个实施方案是可以向患者施用式A的化合物作为如上文所论述的急性HAE发作的按需预防性治疗的一部分,所述治疗进一步包括在识别急性HAE发作的症状之后服用按需剂量的式A的化合物,以治疗急性HAE发作(若其产生)。上文论述了这些急性HAE发作的按需治疗。

[0062] 因此,在一些实施方案中,提供了一种用于按需治疗遗传性血管性水肿(HAE)的方法,所述方法包括:向有需要的患者经口施用式A的化合物,其中式A的化合物按需经口施用

以预防性地降低急性HAE发作的可能性,所述方法进一步包括在识别急性HAE发作的症状之后按需经口施用式A的化合物。

[0063] 在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者的一些实施方案中,可以向患者施用单一剂量的式A的化合物以治疗急性HAE发作。在本发明的急性HAE发作的按需治疗中的任一者的一些其他实施方案中,可以向患者施用多个剂量的式A的化合物以治疗急性HAE发作。例如,按需治疗可以包括在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内施用两个剂量的式A的化合物。备选地,按需治疗可以包括在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内施用三个剂量的式A的化合物。备选地,按需治疗可以包括在从服用第一剂量的时间开始的24小时时间段内施用四个剂量的式A的化合物。当服用多个剂量时,所述剂量可以均匀间隔开以使得在每个剂量之间存在大致相等的时间段,例如在初始剂量之后8小时、16小时和24小时服用后续剂量。

[0064] 在本文所述的急性HAE发作的按需预防性治疗中的任一者的一些实施方案中,可以每天向患者施用两个剂量。这两个剂量可以同时、分开或顺序施用。在一些实施方案中,两个剂量可以在一天内在任何时间施用,其中两个剂量之间的间隔对患者具有特异性。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约2小时内(更具体地,在第一剂量之后约1至2小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约1至约4小时(更具体地,在第一剂量之后约1至3小时、约2至3小时或3小时至约4小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约4至约12小时(更具体地,在第一剂量之后约4至约8小时,或约6小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约2至约6小时(更具体地,在第一剂量之后约3至约6小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约8小时内(更具体地,在第一剂量之后约4至约8小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约12小时内(更具体地,在第一剂量之后约8至约12小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约16小时内(更具体地,在第一剂量之后约12至约16小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约20小时内(更具体地,在第一剂量之后约16至约20小时)施用。在一些实施方案中,第二剂量可以在第一剂量的约24小时内(更具体地,在第一剂量之后约20至约24小时)施用。在这些实施方案中,两个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。

[0065] 在本文所述的急性HAE发作的按需预防性治疗中的任一者中,可以每天以两个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后至少约6小时施用。可以每天以两个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约5至约7小时施用。更具体地,可以每天以两个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约6小时施用。在这些实施方案中,两个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。这些600mg剂量中的每一者可以为两个包含300mg式A化合物的片剂。

[0066] 在本文所述的急性HAE发作的按需预防性治疗中的任一者的一些实施方案中,可以每天以三个剂量向患者施用日剂量。这三个剂量可以同时、分开或顺序施用。在一些实施方案中,三个剂量可以在一天内在任何时间施用,其中三个剂量之间的间隔对患者具有特异性。在一些实施方案中,第二和第三剂量均可以在第一剂量的约4小时内施用。更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约1至3小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约3至约4小时施用。第二剂量可以在第一剂量的约4至约12小时(更具体地,在第一剂量之后约4

至约8小时,或约6小时)施用,并且第三剂量可以在第二剂量的约4至约12小时(更具体地,在第二剂量之后约4至约8小时,或约6小时)施用。甚至更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约2小时施用并且第三剂量可以在第一剂量之后约4小时施用。在一些实施方案中,第二和第三剂量均可以在第一剂量的约8小时内施用。更具体地,第二剂量可以在第一剂量的约3至5小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约7至约8小时施用。甚至更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约4小时施用并且第三剂量可以在第一剂量之后约8小时施用。在一些实施方案中,第二和第三剂量均可以在第一剂量的约16小时内施用。更具体地,第二剂量可以在第一剂量的约7至9小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约15至约16小时施用。甚至更具体地,第二剂量可以在第一剂量之后约8小时施用并且第三剂量可以在第一剂量之后约16小时施用。在这些实施方案中,三个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。

[0067] 在本文所述的急性HAE发作的按需预防性治疗中的任一者中,可以每天以三个剂量向患者施用日剂量,其中第二和第三剂量可以在前述剂量之后至少约6小时施用。可以每天以三个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约5至约7小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约11至约13小时施用。更具体地,可以每天以三个剂量向患者施用日剂量,其中第二剂量可以在第一剂量之后约6小时施用,并且第三剂量可以在第一剂量之后约12小时施用。在这些实施方案中,三个剂量中的每一者可以为600mg的式A的化合物。这些600mg剂量中的每一者可以为两个包含300mg式A化合物的片剂。

[0068] 例如,如果持续需要预防性地降低急性HAE发作的可能性(例如,如果患者继续预期可能诱发HAE发作,如上文所论述),则可以施用多个剂量。因此,本发明的HAE发作的按需治疗可以包括施用第一剂量,并且如果持续需要在施用第一剂量之后预防性地降低急性HAE发作的可能性,则随后施用第二剂量。本发明的HAE发作的按需治疗还可以包括施用第一剂量,并且如果持续需要在施用第一剂量之后预防性地降低急性HAE发作的可能性,则随后施用第二剂量,并且如果持续需要在施用第二剂量之后预防性地降低急性HAE发作的可能性,则随后施用第三剂量。在每种情况下,每个后续剂量可以同时、分开或顺序施用。在每种情况下,每个后续剂量可以在前述剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。在每种情况下,每个剂量可以包含600mg的化合物,例如以两个包含300mg化合物的片剂的形式施用。

[0069] 具体地,急性HAE发作的按需预防性治疗可以包括施用第一剂量,所述第一剂量包含600mg的化合物(例如以各自包含300mg化合物的两个片剂的形式),并且如果持续需要在施用第一剂量之后预防性地降低急性HAE发作的可能性,则随后施用第二剂量,所述第二剂量包含600mg的化合物(例如以各自包含300mg化合物的两个片剂的形式)。第二剂量可以在第一剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。如果持续需要在第二剂量之后预防性地降低急性HAE发作的可能性,则本发明的急性HAE发作的按需治疗可以包括施用第三剂量,所述第三剂量包含600mg的化合物(例如以各自包含300mg化合物的两个片剂的形式)。第三剂量可以在第二剂量之后至少约6小时(例如约6小时)施用。

[0070] 本文所述的急性HAE发作的按需预防性治疗可以包括不在24小时时间段内施用超过三个剂量(例如,三个包含600mg化合物的剂量,任选地以6个片剂的形式,每个片剂包含300mg的化合物)。

[0071] HAE的连续和定期预防性治疗

[0072] 根据本发明的一个方面,提供了一种用于治疗遗传性血管性水肿(HAE)的方法,所述方法包括:向有需要的患者经口施用式A的化合物,其中经口施用式A的化合物以预防性地降低急性HAE发作的可能性,其中向患者定期施用式A的化合物。

[0073] 因此,本发明的一个方面提供了一种式A的化合物,其用于在治疗遗传性血管性水肿(HAE)中使用,所述治疗包括:向有需要的患者经口施用式A的化合物,其中经口施用式A的化合物以降低急性HAE发作的可能性,其中向患者定期施用式A的化合物。

[0074] 术语“定期施用”旨在意指以定期间隔(例如一周一次、一周两次等)连续施用式A的化合物以提供有效的治疗。保健专家将容易理解旨在意指何种定期(或连续)施用。

[0075] 在一些实施方案中,可以施用式A的化合物以预防急性HAE发作。

[0076] 在一些实施方案中,式A的化合物可以每天一次经口施用。在另一个实施方案中,式A的化合物可以每天两次施用。在另一个实施方案中,式A的化合物可以每天三次施用。在另一个实施方案中,式A的化合物可以每隔一天施用。

[0077] 如上文所论述,可以向患者施用式A的化合物作为HAE的连续和定期预防性治疗的一部分。如上文所论述,这种治疗降低急性HAE发作的可能性。然而,在一些情况下,患者仍可能遭受急性HAE发作。因此,本发明的一个实施方案是可以向患者施用式A的化合物作为如上文所论述的HAE的连续和定期预防性治疗的一部分,所述治疗进一步包括在识别急性HAE发作的症状之后服用按需剂量的式A的化合物,以治疗急性HAE发作(若其产生)。上文论述了这些急性HAE发作的按需治疗。

[0078] 因此,在一些实施方案中,提供了一种用于治疗遗传性血管性水肿(HAE)的方法,所述方法包括:向有需要的患者经口施用式A的化合物,其中经口施用式A的化合物以预防性地降低急性HAE发作的可能性,其中向患者定期施用式A的化合物,所述方法进一步包括在识别急性HAE发作的症状之后按需经口施用式A的化合物。

[0079] 给药

[0080] 在本文所述的本发明的治疗中的任一者中,式A的化合物以治疗有效量经口施用。

[0081] 在一些实施方案中,式A的化合物可以以每天约5mg至约2000mg的日剂量施用。“日剂量”意指在一天中施用的总量。更具体地,式A的化合物可以以以下日剂量施用:约100mg至约1500mg、约300mg至约1800mg、约100mg至约1400mg、约200mg至约1200mg、约300mg至约1200mg、约600mg至约1200mg、约450mg至约900mg、约500mg至约1000mg、约450mg至约600mg、约500mg至约700mg(更具体地,600mg)、每天约800mg至约1000mg、约900mg至约1400mg(更具体地,1200mg)、或约900mg至约1200mg。在一个具体实施方案中,日剂量为300mg。在另一个具体实施方案中,日剂量为600mg。在另一个具体实施方案中,日剂量为900mg。在另一个具体实施方案中,日剂量为1200mg。在另一个具体实施方案中,日剂量为1800mg。

[0082] 日剂量可以以一个单一剂量施用,或再分成多个剂量以用于在一天内定期施用。此外,每个剂量可以以单一剂型施用,或再分成多个剂型。例如,1200mg日剂量可以以600mg的两个再分剂量施用,其中这些再分剂量中的每一者可以以300mg的两个再分剂型施用。当使用多个剂量和多个剂型时,这些可以同时、分开或顺序施用。

[0083] 在一些实施方案中,包含式A的化合物的每个单一单位剂型包含约5mg至约1000mg、约50mg至约800mg、约100mg至约700mg、约200mg至约700mg、约300mg至约700mg或约500mg至约700mg的式A的化合物。在一些实施方案中,包含式A的化合物的每个单一单位剂

型包含：约5mg、约10mg、约20mg、约40、约80mg、约160mg、约300mg、约400mg、约450mg、约500mg或约600mg。

[0084] 向患者施用的每个剂量可以包含600mg的化合物，其可以再分成两个包含300mg化合物的片剂。

[0085] 备选地，每个剂量可以包含300mg的化合物，其可以为包含300mg化合物的一个片剂。

[0086] 在一个具体实施方案中，向患者施用600mg的日剂量，其以一个剂量施用。

[0087] 在另一个具体实施方案中，向患者施用1200mg的日剂量，其以两个剂量施用，并且尤其当在第一剂量的2至6小时、优选地第一剂量的约3至6小时施用第二剂量时。

[0088] 在另一个具体实施方案中，向患者施用1800mg的日剂量，其以三个剂量施用，并且尤其当在第一剂量的2至8小时（例如约2小时、约4小时、约6小时或约8小时）施用第二剂量并且在第一剂量的约4至16小时（例如约4小时、约6小时、约8小时、约12小时或约16小时）施用第三剂量时。

[0089] 本发明的治疗涉及经口施用。在本发明的治疗中的任一者中，式A的化合物可以以包含式A的化合物和药用赋形剂的经口剂型施用。经口剂型可以呈片剂或胶囊形式。在一个实施方案中，经口剂型为片剂。在另一个实施方案中，经口剂型为胶囊。

[0090] 本发明的治疗可以包括不在24小时时间段内施用超过三个剂量。具体地，如果每个剂量包含600mg的化合物，则这意味着本发明的治疗可以包括不在24小时时间段内施用超过1800mg的化合物。如果包含600mg化合物的每个剂量再分成两个包含300mg化合物的剂量（例如片剂），则本发明的治疗可以包括在24小时时间段内施用不超过六个剂量，每个剂量包含300mg的化合物，其中每个剂量可以为片剂。

[0091] 剂型可以为片剂，其包含作为稀释剂的微晶纤维素、作为崩解剂的交联羧甲基纤维素钠、作为粘合剂的聚乙烯吡咯烷酮和任选的作为润滑剂的硬脂酸镁。在优选的片剂中，式A的化合物包含：(i) 与片剂的总质量相比，至少约40重量%的片剂（更具体地，约40重量%至约60重量%）；(ii) 与片剂的总质量相比，约25重量%至约60重量%的稀释剂（更具体地，约25重量%至约40重量%）；(iii) 与片剂的总质量相比，约1重量%至约15重量%的崩解剂（更具体地，约2重量%至约6重量%）；(iv) 与片剂的总质量相比，约1重量%至约20重量%的粘合剂（更具体地，约2重量%至约5重量%）；和如果存在，(v) 与片剂的总质量相比，约0.1至约5重量%的润滑剂（更具体地，约0.1重量%至约1.5重量%）。剂型可以为含有300mg化合物的片剂。

[0092] 片剂可以进一步包含颗粒外赋形剂，其包括：作为颗粒外稀释剂的微晶纤维素、作为颗粒外崩解剂的交联羧甲基纤维素钠、作为颗粒外粘合剂的聚乙烯吡咯烷酮和/或作为颗粒外润滑剂的硬脂酸镁。

[0093] 本文所述的剂型（例如片剂）可以经薄膜包衣，其中薄膜包衣可以包含羟丙甲纤维素、一水合乳糖、二氧化钛和三醋精中的一者或多者。

[0094] 本发明的治疗的其他特性

[0095] 如本文所示，式A的化合物具有快速起效作用。具体地，式A的化合物为血浆激肽释放酶活性的有效抑制剂并且在中断在血浆激肽释放酶、激肽释放酶原、因子XII (FXII) 和因子XIIa (FXIIa) 之间的接触活化系统的正反馈回路时高度有效。本文所提供的药物动力学

和药效学数据证实这些作用在经口施用式A的化合物之后迅速显示。因此,本发明的治疗是速效的并且因此特别适合于按需治疗HAE。

[0096] 如上文所论述,当式A的化合物的浓度在血浆中为至少500ng/mL时,本发明的治疗是特别有利的。可以在施用至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg)的式A的化合物的剂量之后观察到血浆浓度为至少500ng/mL。

[0097] 根据本发明的治疗提供快速保护以避免HK(高分子量激肽原)裂解,所述治疗特别适合于预防性地降低急性HAE发作的几率和/或降低严重程度(或甚至停止)进行中的急性HAE发作。如本文所描述,根据本发明的治疗还具有延长的药效学作用。与治疗HAE相关的式A的化合物的药效学作用包括提供保护以避免HK裂解,如上文所论述,HK裂解可以引起急性HAE发作。例如,式A的化合物可以通过至少(i)抑制血浆激肽释放酶、(ii)减少血浆激肽释放酶原的裂解和/或(iii)减少因子XIIa自因子XII的产生来提供保护以避免HK裂解。

[0098] 在一些实施方案中,根据本发明的治疗可以在给药后一小时内提供保护以避免HK(高分子量激肽原)裂解,并且尤其当式A的化合物的剂量为至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)时。在一些实施方案中,根据本发明的治疗可以在给药后45分钟内或在给药后30分钟内提供保护以避免HK(高分子量激肽原)裂解。在这些实施方案中,避免HK(高分子量激肽原)裂解的保护通过如下方式测定:比较未经治疗的血浆中的HK水平与经治疗的血浆中的HK水平,所述经治疗的血浆即来自自己接受一定剂量的式A的化合物的受试者的血浆,并且随后用硫酸葡聚糖活化血浆以活化接触系统以诱导HK裂解。如果经治疗的血浆中的HK水平高于未经治疗的血浆中的HK水平,则已保护HK避免在活化血浆中的HK裂解。

[0099] 在本发明的一些实施方案中,治疗可以在给药后30分钟内抑制至少80%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)时。在本发明的一些实施方案中,治疗可以在给药后30分钟内抑制至少90%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)时。在本发明的一些实施方案中,治疗可以在给药后30分钟内抑制至少95%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物(或其药用盐和/或溶剂化物)的剂量为至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)时。在提及血浆激肽释放酶活性的抑制的实施方案中,血浆激肽释放酶活性的抑制根据本领域已知的程序通过荧光底物(例如(H-D-Pro-Phe-Arg-AFC;Peptide Protein Research)的时间依赖性水解来测定。在这些实施方案中,在血浆中测定血浆激肽释放酶活性的抑制,所述血浆获自己服用一定剂量的式A的化合物的受试者,其随后已用硫酸葡聚糖活化以仿真HAE情形。

[0100] 在本发明的一些实施方案中,可以在给药后20分钟内达成式A的化合物的治疗有效浓度。

[0101] 在本发明的一些实施方案中,式A的化合物的 $T_{max}$ 可以在给药后30分钟至3小时,优

选地在给药后30分钟至2小时。

[0102] 在本发明的一些实施方案中,治疗可以至少在给药后45分钟至2小时的时间段内抑制至少90%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为100mg至200mg(优选地160mg)时。在一些实施方案中,治疗可以至少在给药后20分钟至4小时的时间段内抑制至少90%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为100mg至200mg(优选地160mg)时。在一些实施方案中,治疗可以至少在给药后30分钟至10小时的时间段内抑制至少90%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为300mg至800mg(优选地600mg)时。在一些实施方案中,治疗可以至少在给药后20分钟至6小时的时间段内抑制至少95%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为300mg至800mg(优选地600mg)时。在一些实施方案中,治疗可以至少在给药后20分钟至6小时的时间段内抑制至少99%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为300mg至800mg(优选地600mg)时。同样,在这些实施方案中,在血浆中测定血浆激肽释放酶活性的抑制,所述血浆获自己服用一定剂量的式A的化合物的受试者,其随后已用硫酸葡聚糖活化以仿真HAE情形。

[0103] 在一些实施方案中,与治疗HAE相关的式A的化合物的药效学作用可以在给药后维持至少12小时,并且尤其当式A的化合物的剂量为300mg至800mg(优选地600mg)时。在一些实施方案中,治疗可以在给药后至少10小时内抑制至少50%的血浆激肽释放酶活性,并且尤其当式A的化合物的剂量为100mg至200mg(优选地160mg)时。在这些实施方案中,药效学作用意指至少(i)抑制血浆激肽释放酶、(ii)保护以避免HK裂解/减少HK裂解、(iii)保护以避免(或减少)产生因子XIIa的因子XII裂解和/或(iv)保护以避免(或减少)产生血浆激肽释放酶的血浆激肽释放酶原裂解。因此,根据本发明的治疗是有效地有效治疗急性HAE发作的合适的候选物,因为它们足够长的时间段内是速效和有效的(例如具有抑制性)。

[0104] 如上文所述,在本发明的治疗中的任一者中,式A的化合物可以抑制血浆激肽释放酶。

[0105] 在本发明的治疗中的任一者中,尤其在至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)的式A的化合物的剂量之后,式A的化合物可以抑制产生因子XIIa的因子XII裂解。在本发明的治疗中的任一者中,尤其在至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)的式A的化合物的剂量之后,式A的化合物可以抑制血浆激肽释放酶原裂解为血浆激肽释放酶。在本发明的治疗中的任一者中,尤其在至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)的式A的化合物的剂量之后,式A的化合物可以引起在给药后至多6小时抑制(例如阻断)接触系统活化。在一些实施方案中,其中施用至少约60mg(更具体地,至少约70mg或约80mg,诸如约80mg至约900mg、约100mg至约800mg、约200mg至约700mg、约300mg至约600mg或约400mg至约600mg,具体地600mg)的剂量,可以在给药后至少6小时、例如6小时至12小时或18小时抑制(例如阻断)接触系统活化。

**附图说明**

- [0106] 在附图中,术语“化合物”意指式A的化合物。
- [0107] 图1:如实施例1中所产生的式A的化合物的X射线粉末衍射图。
- [0108] 图2A:显示式A的化合物和C1抑制剂C1-INH在硫酸葡聚糖(DXS)活化的稀释血浆中的血浆激肽释放酶抑制活性的测定结果。
- [0109] 图2B:显示式A的化合物和C1抑制剂(C1-INH)在DXS活化的未稀释血浆中的血浆激肽释放酶抑制活性的测定结果。
- [0110] 图3A:比较式A的化合物和C1-INH在DXS活化的稀释血浆中的血浆激肽释放酶抑制活性的测定结果。
- [0111] 图3B:比较在添加至预先活化的未稀释的人血浆之后式A的化合物和C1-INH的抑制活性的测定结果。数据表示为随时间推移的总荧光(荧光单位),n=3实验的平均值±SEM。
- [0112] 图4A:显示在给药后0至24小时,在来自八(8)个单一递增剂量组的禁食受试者中,式A的化合物的血浆浓度的测定(生物分析)结果。
- [0113] 图4B:由图4A所示的测定(生物分析)结果确定的 $C_{max}$ 值的表。
- [0114] 图5A:显示第6组至第8组(160mg、300mg和600mg)的DXS活化的未稀释血浆中的血浆激肽释放酶活性的测定结果。
- [0115] 图5B:显示来自第8组(600mg剂量)的受试者的未稀释血浆中的式A的化合物的平均血浆激肽释放酶活性和平均血浆浓度的测定结果。
- [0116] 图6A:显示表明已接受600mg剂量的式A的化合物的受试者的DXS活化的未稀释血浆中在接触系统活化期间催化活性的滞后时间的平均荧光动力学测量结果的测定结果。
- [0117] 图6B:在催化活化之后0至5分钟的图6A的放大图。
- [0118] 图7:显示第6组至第8组(160mg、300mg和600mg)在DXS活化的未稀释血浆中的给药后的所选时间点的HK保护率平均百分比的测定结果和免疫印迹数据的代表WES凝胶图像。
- [0119] 图8:显示式A的化合物对第8组(600mg)中给药后的所选时间点的DXS活化的HK裂解的作用的测定结果和免疫印迹数据的代表WES凝胶图像。
- [0120] 图9:显示式A的化合物对第8组(600mg)中给药后的所选时间点的DXS活化的血浆激肽释放酶原(PPK)裂解的作用的测定结果和免疫印迹数据的代表WES凝胶图像。
- [0121] 图10:显示式A的化合物对第8组(600mg)中给药后的所选时间点的DXS活化的FXIIa产生的作用的结果和免疫印迹数据的代表WES凝胶图像。
- [0122] 图11:显示在针对HK、FXIIa、PPK分析所选择的时间点,式A的化合物在第8组(600mg)中在给药后各个阶段的血浆浓度的作用的测定(生物分析)结果。
- [0123] 图12:显示在DXS活化的未稀释血浆中对式A的化合物的血浆激肽释放酶抑制活性无显著食物影响的测定结果。
- [0124] 图13A和13B:显示使用蛋白质印迹测定的HAE完整未稀释血浆中HK的硫酸葡聚糖活化的裂解的时程的测定结果,和代表性印迹图像。
- [0125] 图14A和14B:显示式A的化合物对在硫酸葡聚糖活化的健康对照血浆和HAE血浆中的全长HK水平的剂量反应的测定结果和代表性WES系统凝胶图像。
- [0126] 图15:来自当前进行中的2期研究的初步药物动力学数据。

[0127] 图16A:1期多剂量研究中4个组随时间的平均血浆浓度。

[0128] 图16B:1期多剂量研究中4个组随时间的平均血浆浓度(半对数量表)。

### 具体实施方式

[0129] 可以参照以下实施例更充分地理解本文所提供的实施方案。这些实施例意指说明本文所提供的治疗,但是不以任何方式限制。实际上,本发明的范围由权利要求所限定。

[0130] 虽然本文提供了某些特定实施方案的实施例,但是显而易见的是本领域技术人员可以进行各种变化和修饰。这样的修饰也旨在落入所附权利要求的范围内。

[0131] 一般实验细节

[0132] 在以下实施例中,使用以下缩写和定义:

Aq	水溶液
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DXS	硫酸葡聚糖
EtOAc	乙酸乙酯
FXII	因子 XII
FXIIa	因子 XIIa
HK	高分子量激肽原
Hrs	小时
HOBt	羟基苯并三唑
IPA	2-丙醇/丙-2-醇/异丙醇

[0133]

[0134]

LCMS	液相色谱质谱
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分钟
MS	质谱
NMR	核磁共振谱-除非另外指示, 否则在 400 MHz 的频率下记录 NMR 谱
Pet. Ether	在 60-80°C 下沸腾的石油醚馏份
Ph	苯基
PKa	血浆激肽释放酶
PPK	血浆激肽释放酶原
SWFI	注射用无菌水
Rt	室温
THF	四氢呋喃
XRPD	X 射线粉末衍射

[0135] 除非另外说明, 否则所有反应均在氮气气氛下进行。

[0136] 参照氘溶剂并且在室温下, 在Bruker (400MHz) 或JEOL (400MHz) 光谱仪上记录<sup>1</sup>H NMR谱。

[0137] 使用LCMS获得分子离子, 所述LCMS使用Chromolith Speedrod RP-18e柱, 50×4.6mm进行, 其中在13分钟内利用线性梯度10%至90%0.1% $\text{HCO}_2\text{H}$ /MeCN到0.1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ 中, 流速1.5mL/分钟, 或使用Agilent, X-Select, 酸性, 5-95%MeCN/水(在4分钟内)进行。使用与ThermoFinnigan Surveyor LC系统结合的具有电喷雾电离的ThermoFinnigan Surveyor MSQ质谱仪来收集数据。

[0138] 备选地, 使用LCMS获得分子离子, 所述LCMS使用Agilent Poroshell 120EC-C18 (2.7 $\mu\text{m}$ , 3.0×50mm) 柱, 利用在水中的0.1%v/v甲酸[洗脱剂A]; MeCN[洗脱剂B]; 流速0.8mL/分钟和1.5分钟的样品间平衡时间、下文所示的梯度来进行。使用API 2000质谱仪(电喷雾)提供质量检测。

[0139] 梯度:

[0140]

时间(分钟)	洗脱剂A(%)	洗脱剂B(%)
0.00	95	5
0.20	95	5
2.00	5	95
3.00	5	95

3.25	95	5
3.50	95	5

[0141] 在产物通过急骤层析来纯化的情况下, ‘二氧化硅’ 是指用于层析的0.035至0.070mm (220至440目) 的硅胶(例如Merck硅胶60), 并且所施加的至多10p.s.i的氮气压力加速柱洗脱。使用Waters 2525二元梯度泵送系统, 在典型地20mL/分钟的流速下, 使用Waters 2996光电二极管阵列检测器来进行反相制备型HPLC纯化。

[0142] 所有溶剂和商业试剂均按原样使用。

[0143] 化学名称使用自动化软件产生, 诸如作为来自MDL Information Systems的ISIS Draw软件包的一部分提供的Autonom软件或作为MarvinSketch的组件或作为IDBS E-WorkBook的组件提供的Chemaxon软件。

[0144] 除非另外说明, 否则X射线粉末衍射图在Philips X-Pert MPD衍射仪上收集并且使用以下实验条件来分析(方法A):

[0145] 管阳极: Cu

[0146] 发电机电压: 40kV

[0147] 管电流: 40mA

[0148] 波长 $\alpha_1$ : 1.5406 Å

[0149] 波长 $\alpha_2$ : 1.5444 Å

[0150] 起始角度[2 $\theta$ ]: 4

[0151] 结束角度[2 $\theta$ ]: 40

[0152] 持续扫描

[0153] 将大约2mg的被分析的样品轻轻压在XRPD零背景单斜切二氧化硅样品支持器上。然后将样品装载到衍射仪中用于分析。

[0154] 实施例1-式A的化合物的制备

[0155] A. 1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮

[0156] 将4-(氯甲基)苄醇(5.0g, 31.93mmol)溶解在丙酮(150mL)中。添加2-羟基吡啶(3.64g, 38.3mmol)和碳酸钾(13.24g, 95.78mmol)并且将反应混合物在50°C搅拌3小时, 之后将溶剂在真空中移除并且将残余物溶解在氯仿(100mL)中。将该溶液用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并且在真空中蒸发。将残余物通过急骤层析(二氧化硅)纯化, 洗脱剂3%MeOH/97% $\text{CHCl}_3$ , 得到白色固体, 其被鉴定为1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮(5.30g, 24.62mmol, 77%产率)。

[0157]  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238$

[0158] B. 1-(4-氯甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮

[0159] 将1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮(8.45g, 39.3mmol)、无水DCM(80mL)和三乙胺(7.66ml, 55.0mmol)在冰浴中冷却。添加甲磺酰氯(3.95ml, 51.0mmol)并且在冰浴中搅拌15分钟。移除冰浴并且在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物在DCM(100mL)和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 饱和水溶液(100mL)之间分配。将水层用另外的DCM(2×50mL)萃取, 并且将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并且浓缩, 得到1-(4-氯甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮(8.65g, 36.6mmol, 93%产率), 为淡黄色固体。

[0160]  $[\text{MH}]^+ = 234.1$

[0161] C. 3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

[0162] 将碳酸钾(519mg, 3.76mmol)添加到3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(320mg, 1.88mmol; CAS编号318496-66-1(根据WO 2012/009009中描述的方法合成))和1-(4-(氯甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(527mg, 2.26mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,并且在60°C加热过夜。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并且用盐水(2×100mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并且在真空中还原。将粗产物通过急骤层析(40g柱, 0-100%EtOAc, 在异己烷中)纯化,得到两种区域异构体。收集脱离柱的第二异构体,得到3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(378mg, 1.01mmol, 53.7%产率),为无色胶状物。

[0163]  $[MH]^+ = 368.2$

[0164] D. 3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸

[0165] 向在THF(5mL)和MeOH(5mL)中的3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(3.77g, 10.26mmol)中添加2M NaOH溶液(15.39mL, 30.8mmol),并且在室温下搅拌过夜。添加1M HCl(50mL)并且用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并且在真空中还原,得到3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸(1.22g, 3.45mmol, 33.6%产率),为白色粉末。

[0166]  $[MH]^+ = 354.2$

[0167] E. 3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

[0168] 向大型微波小瓶中,将氧化铜(I)(1.304g, 14.56mmol)添加到2-溴-3-氟-4-甲氧基吡啶(1g, 4.85mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。将反应小瓶密封并且加热至100°C达16小时。将反应混合物用水(20mL)和EtOAc(20mL)稀释。对浓稠悬浮液进行超声处理并且需要额外的水(40mL)和EtOAc(2×50mL),利用超声处理以破碎沉淀的固体。将合并的层通过硅藻土塞过滤并且将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并且在减压下移除溶剂,得到淡绿色固体,其被鉴定为所需化合物3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100mg, 0.578mmol, 12%产率)

[0169] F. (3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

[0170] 将3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100mg, 0.578mmol)溶解在无水甲醇(10mL, 247mmol)中并且添加六水合氯化镍(14mg, 0.058mmol),接着添加二碳酸二叔丁酯(255mg, 1.157mmol)。将所得淡绿色溶液在冰盐浴中冷却至-5°C,接着逐份添加硼氢化钠(153mg, 4.05mmol),将反应温度维持于约0°C。使深褐色溶液在0°C搅拌并且使其缓慢升温至室温,接着在室温下搅拌3小时。将反应混合物在40°C蒸发至干燥,得到黑色残余物,其用DCM(10mL)稀释并且用碳酸氢钠(10mL)洗涤。形成乳液,因此将有机物经由相分离筒分离并且浓缩。将粗制液体通过层析纯化,用EtOAc/异己烷洗脱,得到标题化合物(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯,其为澄清黄色油状物(108mg, 62%产率)

[0171]  $[MH]^+ = 257$

[0172] G. C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺盐酸盐

[0173] 将(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(108mg, 0.358mmol)溶解在

异丙醇(1mL)中,并且然后在室温下添加HCl(6N,在异丙醇中)(1mL,0.578mmol),并且将其在40℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,接着用乙醚研磨,进行超声处理,接着倾析,得到奶油色固体(75mg,55%产率),其被鉴定为C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺盐酸盐。

[0174]  $[MH]^+ = 157$

[0175] 实施例1a-N-[ (3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[ (2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺(式A的化合物)

[0176] 在冷却至0℃的同时将3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲基) 苄基)-1H-吡啶-4-甲酸(825mg,2.34mmol)和C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺盐酸盐(450mg,2.34mmol)溶解在DCM中。在搅拌的同时添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(627.0mg,3.27mmol)、HOBt(378.8mg,2.80mmol)和三乙胺(1.63mL,1182mmol),使混合物升温至室温并且继续搅拌20小时。添加氯仿(50mL),将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)洗涤并且在真空中还原。将粗制物通过层析纯化,用甲醇/DCM洗脱。将溶剂在真空中移除并且将所得固体用二乙醚研磨。通过过滤收集所得固体,得到式A的化合物。

[0177]  $[MH]^+ = 492.0$

[0178] NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 3.41 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.72 (2H, d, J=2.3Hz), 5.24 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.44 (1H, td, J=1.4, 6.8Hz), 6.62 (1H, d, J=9.0Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.31-7.38 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=1.9, 7.1Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=5.6Hz) ppm。

[0179] 由以上程序产生的式A的化合物的XRPD衍射图显示于图1中。

[0180] 峰位置表:

编号	位置[°2 $\theta$ ]	相对强度[%]	
1	4.436	32.36	
2	5.0471	58.74	
3	10.2255	43.07	
4	11.2061	48.44	
5	12.0101	16.4	
6	12.5494	37.17	
7	13.165	67.26	
8	14.4984	38.94	
9	15.8919	23.54	
10	16.2983	34.56	
11	17.4492	36.63	
12	17.8564	71.49	
[0181]	13	18.6888	21.9
	14	20.285	26.12
	15	21.1598	100
	16	22.04	87.76
	17	22.5857	36.38
	18	23.4408	14.33
	19	24.3045	31.11
	20	25.1655	78.97
	21	25.3728	93.91
	22	26.4946	56.79
	23	27.991	76.91
	24	28.7495	22.99
	25	30.7611	13.4
	26	32.413	17.2
	27	37.2144	14.13
[0182]	28	38.1171	14.14

[0183] 实施例2-包含式A的化合物的剂型的制备

[0184] 掺合和辊压

[0185] 设备:Freund Vector TFC Lab Micro辊压机和造粒机(辊压机和造粒机为单独实体)。设备参数如下:

[0186]	参数	所用范围
	螺杆速度 (rpm)	10.0-20.0
	辊速度 (rpm)	1.0-2.0
	辊力 (kN)	0.50-12.00
	造粒机筛网尺寸 (mm)	1

[0187] 方法

[0188] 根据以下方法在30g掺合规模下制备两种片剂制剂(片剂A和B),以产生具有下文所示量的组分的片剂。

	组分	重量%(与片剂的总质量相比)	
		片剂 A	片剂 B
[0189] 颗粒内	式 A 的化合物	42.5	47.5
	微晶纤维素 (Avicel PH101)	34.5	29.5
	交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-sol)	4	4
	聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	3	3
颗粒外	微晶纤维素 (Avicel PH102)	15	15
	硬脂酸镁	1	1

[0190] 对于片剂中的每一者,通过使用Turbula掺合器以34rpm以适用于辊压机范围的规模在玻璃容器中使颗粒内组分穿过355 $\mu$ m筛网来制备掺合物。随后使用上文描述的参数,使掺合物穿过辊压机。将所产生的带状物收集到适当尺寸的容器中。随后使收集的带状物经受固定有1mm筛网的造粒机并且收集所得颗粒用于进一步下游加工。

[0191] 压片

[0192] 设备:RIVA小型单台压片机。下面显示设备参数:

[0193]	参数	所用范围
	工具直径	8mm左右
	力 (kN)	6-10
	填充重量 (mg)	178-300

[0194] 颗粒随后分别与其颗粒外赋形剂掺合。通过在玻璃容器中使用Turbula掺合器以34rpm筛分通过355 $\mu$ m筛网来制备颗粒外赋形剂。接着分配目标片剂重量并且手动压成片剂。片剂A在7.2至8.8kN压力下压制。片剂B在6.9至7.7kN压力下压制。

[0195] 发现片剂是稳固的。随后提供片剂A和B用于长期稳定性测试。

[0196] 根据上文所描述的方法产生片剂已通过约60分钟的辊压时间按比例调整至180g。

[0197] 实施例3-式A的化合物与C1抑制剂(C1-INH)的比较

[0198] 目的:为了鉴定有助于控制血浆中激肽释放酶激肽系统的最佳功效的式A的化合物的生化和生理特性。于是将这些特性与C1-INH(作为HAE的治疗基准)进行比较。

[0199] 方法:

[0200] 使用标准公布方法测定体外血浆激肽释放酶抑制活性(参见例如Johansen等人, *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, 8, 185; Shori等人, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Stürzebecher等人, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025)。在25 $^{\circ}$ C将人血浆激肽释放酶(Protogen)与荧光底物H-DPro-Phe-Arg-AFC和各种浓度的测试化合物一起温育。残余酶活性(初始反应速率)通过测量410nm下的吸光度的变化来测定,并且测定测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0201] 使用与含有荧光底物和一定浓度范围的抑制剂的溶液快速混合的纯化PKa来测定酶-抑制剂复合物的形成速率(K<sub>on</sub>)。接着使用抑制的时间依赖性建立来计算各浓度的抑制剂的酶-抑制剂复合物的形成速率。通过绘制抑制速率相对于抑制剂浓度来计算K<sub>on</sub>。表1中的数据以 $\mu\text{M}^{-1}\text{sec}^{-1}$ 表示。

[0202] 通过荧光底物的时间依赖性水解来测定硫酸葡聚糖活化(DXS, Sigma; 10 $\mu$ g/ml)的血浆(1:4稀释或未稀释, VisuCon-F对照血浆, Affinity Biologicals Inc)中PKa的催化活性。对于IC<sub>50</sub>和功效测定,在将DXS添加到血浆中之前(图2A和2B)或之后(图3A)添加式A的化合物或C1-INH(Sigma目录号E0518)。

[0203] 在不存在或存在300nM PKa抑制剂的情况下进行未稀释血浆中HK的DXS活化的裂解,并且通过SDS-PAGE凝胶电泳,使用7.5% Criterion TGX预制凝胶(Biorad)定量。在Immobilon-FL PVDF膜上进行转移。使用LICOR成像系统进行图像分析。小鼠单克隆抗HK抗体(MAB15692, R&D systems)用于传统免疫印迹。数据表示为与DXS一起温育20分钟后剩余HK的%,与未活化血浆中的HK水平相比(表1)。

[0204] 使用“快速平衡透析”系统(Thermo Scientific)测定血浆游离分数,在纯人血浆中以5 $\mu$ M制备测试化合物并且在37 $^{\circ}$ C针对磷酸盐缓冲液透析5小时。经由LCMS/MS进行透析装置的两个室中所分配的化合物的定量。未结合至血浆蛋白的化合物的分数表现为总量的%。

[0205] 化合物抑制预活化血浆的酶活性的能力通过在DXS刺激之后添加化合物来评定。将血浆的等分试样(20 $\mu$ L)与2.5 $\mu$ L的含有1,300mM荧光底物(H-DPro-Phe-Arg-AFC)的溶液和2.5 $\mu$ L的硫酸葡聚糖溶液(DXS; 100 $\mu$ g/mL)混合,所述硫酸葡聚糖溶液充当血浆激肽释放酶激肽途径的活化剂。紧接着通过监测在16分钟内通过底物裂解由底物释放的荧光的积聚来测量酶活性。在DXS添加后3.5分钟,将5 $\mu$ l的抑制剂或水对照添加到各孔中。在300nM、1000nM和3000nM的浓度下测试化合物。还包括浓度为3000nM的C1-INH以及媒介物对照。数据显示于图3B中。

[0206] 结果:

[0207] 如图2中所示,在使用荧光底物的测定中,式A的化合物似乎为PKa的极有效的抑制剂,其分别在稀释血浆(图2A)和未稀释血浆(图2B)中相对于外源添加的C1-INH具有17倍和20倍效力。

[0208] 表1显示在该实施例中测试的疗法的生化概况。

[0209]	IC <sub>50</sub> 纯化	IC <sub>50</sub> 血浆	K <sub>on</sub> (μM <sup>-1</sup> )	血浆游离	HK 保护
	的酶 nM	酶 nM	sec <sup>-1</sup> )	分数%	率%
[0210]	C1-INH	50	1700	0.04	
	式 A 的化合物	6	71	11	25 85

[0211] 图3A显示两种抑制剂(式A的化合物和C1-INH)对用DXS活化的血浆(1:4稀释)中的血浆激肽释放酶活性的作用的比较。在添加DXS之后约100秒,以其IC<sub>50</sub>的十倍的浓度将两种抑制剂添加到血浆中。

[0212] 图3B显示相较于C1-INH的较慢作用,在活化血浆之后添加式A的化合物引起酶活性的快速和剂量依赖性的抑制。

[0213] 表2显示使用关于上述体外血浆激肽释放酶测定的文献方法的式A的化合物针对人分离酶的生化效力和选择性。

[0214]	化合物	Ki (nM)
	血浆激肽释放酶	3.02
	选择性相比于PKa	倍数
	组织激肽释放酶 (KLK1)	>6000
	因子XIa	>6000
	因子XIIa	>6000
	凝血酶	>6000
	胰蛋白酶	>6000

[0215] 实施例4-健康男性中的I期单一递增剂量研究和化合物的食物影响

[0216] 目的:为了评估在健康成年男性中在来自I期单一递增剂量研究的样品中,使用血浆激肽释放酶催化活性和HK裂解的离体全血浆测定,式A的化合物在经口施用时的药效学(PD)作用。此外,目的为研究式A的化合物在经口施用时的安全性、耐受性和药物动力学(PK)作用。

[0217] 方法:

[0218] 该研究为食物影响和胶囊/片剂制剂的随机、双盲、安慰剂对照的单一递增剂量(SAD)和交叉研究。

[0219] 向64名健康男性参与者(n=6,活性,每组2个安慰剂,8个SAD组)施用单一递增剂量的式A的化合物:5、10、20、40、80、160、300或600mg(以胶囊形式)。

[0220] 在胶囊和片剂制剂的交叉研究中向8名参与者施用100mg的式A的化合物。

[0221] 在食物影响交叉研究中向12名参与者施用600mg式A化合物。

[0222] 在48小时内以重复间隔获取用于药物动力学(PK)和PD评定的样品。

[0223] 使用经验证的液相色谱级联质谱测定(LC MS/MS)方法分析用于PK评定的血浆样品。

[0224] PD测量在硫酸葡聚糖(DXS)刺激的未稀释血浆中使用荧光酶测定和基于毛细管的HK裂解免疫测定来测定。

[0225] 通过来自研究的所有部分的所有样品中的荧光底物的时间依赖性水解来测定来自式A的化合物1期研究的DXS刺激(Sigma;10 $\mu$ g/mL)血浆样品中PKa的催化活性。

[0226] 由催化活性测定计算直至DXS刺激血浆中出现可检测酰胺水解酶活性的时间(滞后时间)。基于使用Spark(Tecan)荧光计的血浆中催化活性的速率的检测灵敏度为达到1  $\Delta$  F单位/秒的荧光增加。

[0227] 使用单克隆抗HK抗体和基于化学发光的检测,通过基于毛细管的免疫测定,在Wes系统(ProteinSimple)上定量在未稀释血浆中HK的DXS刺激的裂解。在来自SAD相的选定样品中,在4 $^{\circ}$ C,通过使用DXS(6.25 $\mu$ g/ml)的接触系统活化来诱导未稀释的柠檬酸化人血浆中血浆激肽释放酶介导的HK裂解。

[0228] 通过基于毛细管的免疫测定,在Wes系统(ProteinSimple)上类似地定量血浆激肽释放酶原和因子XII(FXII)的DXS刺激的裂解。

[0229] 结果:

[0230] 图4A显示给药后0至24小时的式A的化合物的血浆浓度。如可以看到的,当经口施用时,式A的化合物在5mg至600mg的所测试剂量范围内实现快速和剂量依赖性的血浆暴露。图4A显示浓度曲线并且图4B显示各SAD组的C<sub>max</sub>。式A的化合物以胶囊制剂施用并且受试者处于禁食状态。

[0231] 图5A显示第6、7和8组样品所进行的经活化的未稀释血浆中的酶测定。对于第6组,160mg以上的剂量表明血浆激肽释放酶催化活性的>90%平均抑制在45分钟至2小时,对于第7组在20分钟至4小时。600mg剂量(第8组)在给药后30分钟至6小时提供了血浆激肽释放酶催化活性的>90%抑制并且提供>50%抑制达10小时(图5B)。

[0232] 未稀释的血浆酶测定的动力学荧光测量值可以绘制为测定进程曲线(图6A和6B)。这些曲线突出显示,式A的化合物不仅对酶活性具有抑制作用,并且还增加直至在接触系统活化期间出现催化活性的时间(滞后时间)。在给药后施用的早期时间点,即使在使用有效活化剂DXS的延长活化之后,血浆样品仍未展现可检测的催化活性。在该测试中,向受试者施用片剂制剂形式的600mg剂量。

[0233] 图7显示DXS活化的未稀释血浆(SAD第6组(160mg)、第7组(300mg)和第8组(600mg))中HK保护率的平均百分比。如所显示,所有三个剂量的式A的化合物能够在一段时间内抑制高于90%的血浆激肽释放酶催化活性。这些PD作用的持续时间与剂量成比例。显示式A的化合物在单一600mg剂量后在未稀释血浆中保护HK避免DXS活化的裂解达至少10小时。

[0234] 在图7中,相比于给药前(P-D),在接受600mg的式A的化合物的第8组中来自单一受试者的一式两份的未稀释血浆样品+/-DXS活化中产生代表性WES系统凝胶图像。

[0235] 在图7中,在第6组至第8组的选定时间点,在未稀释的血浆样品的DXS活化之后评估HK裂解。数据表示为平均值+/-SEM,n=6。

[0236] 为了评定式A的化合物是否还降低血浆激肽释放酶和因子XIIa的产生,免疫测定用于定量在以胶囊形式经口施用的600mg的给药前和给药后至多12小时的接触系统蛋白在DXS活化血浆中的水平。这些测定的结果显示于图8至11中并且显示式A的化合物不仅减少HK裂解,并且还减少PPK裂解并且减少FXIIa产生。这些结果表明,式A的化合物经由由PKa刺激的FXII活化介导的正反馈回路的阻断来抑制接触活化系统。

[0237] 图12显示对在进食和禁食状态下所提供的600mg片剂的药效学(PD)概况未观察到显著食物影响。如可以看到的,在进食和禁食状态下快速观察PD作用,其中在两种状态下,>90%的血浆激肽释放酶抑制通过30分钟来达成。

[0238] 在I期试验中未报告严重不良事件。也不存在耐受性信号。无受试者退出试验。

[0239] 这些数据表明,式A的化合物对缓激肽和接触活化系统具有抑制作用。如上文所述,这些药效学作用牵涉诸如HAE的病症。这些数据还显示式A的化合物具有适合于经口施用的药物动力学概况。

[0240] 实施例5-研究式A的化合物保护高分子量激肽原(HK)避免HAE和对照血浆中的PKa介导的裂解的免疫测定

[0241] 方法:

[0242] 在未稀释的柠檬酸化人血浆中的高分子量激肽原(HK)裂解通过在湿冰上使用硫酸葡聚糖(DXS, Sigma#31395-10G; 6.25 $\mu$ g/ml)的接触系统活化来诱导。汇集的正常(对照)人血浆(VisuCon-F冷冻正常对照血浆)购自Affinity Biologicals Inc.。制备10mM的式A的化合物(“化合物”)在DMSO中的工作储液,并且在1 $\times$ PBS中稀释至所描述的各别最终浓度。从HAE受试者(n=6)获得HAE血浆并且通过蛋白质印迹确认C1-抑制剂缺陷。接着通过两种方法(传统蛋白质印迹和基于半自动化毛细管的免疫测定)来测定DXS刺激的完整非稀释血浆中HK免受PKa介导的裂解的保护。

[0243] 蛋白质印迹:SDS-PAGE凝胶电泳使用7.5%Criterion TGX预制凝胶(Bio-rad)进行。在Immobilon-FL PVDF膜上进行转移。使用LICOR成像系统进行图像分析。小鼠单克隆抗人HK抗体(MAB15692, R&D systems)用于传统免疫印迹。

[0244] 在WES系统(ProteinSimple)上的基于毛细管的免疫测定:

[0245] 样品的制备:将一份5 $\times$ 荧光主混合物与四份1:200血浆样品合并。涡旋混合。在95 $^{\circ}$ C加热样品+荧光主混合物和生物素化梯(ladder)达5分钟,涡旋并且装载至WES盘上。使用Wes系统(ProteinSimple),单克隆抗人HK抗体用于该基于化学发光的检测方法。

[0246] 分析:收集在Compass软件(cbz文件)中获得的峰面积测量值以用于具有DXS诱导的活化的各别时间点样品的全长HK分子量。峰面积定义为针对HK的谱峰概况计算的面积。为了测量化合物的血浆激肽释放酶抑制,计算所检测的全长HK百分比。

[0247] 结果:

[0248] 图13A和13B显示使用蛋白质印迹测定的HAE完整未稀释血浆中HK的硫酸葡聚糖活化的裂解的时程和代表性印迹。

[0249] 图14A和14B显示代表性WES系统凝胶图像,并且式A的化合物在用硫酸葡聚糖刺激的HAE与健康对照血浆中提供针对HK裂解的剂量依赖性保护,其通过使用WES系统的基于毛细管的免疫测定来测定。

[0250] 实施例6-式A的化合物的2期研究

[0251] 目的:为了评估式A的化合物在患有I型或II型遗传性血管性水肿的成年受试者中的血管性水肿发作的按需治疗中的功效和安全性。

[0252] 方法:

[0253] 研究为随机、双盲、安慰剂对照的2期交叉临床试验,其评估在患有I型或II型遗传性血管性水肿(EudraCT编号:2018-004489-32)的成年受试者中的血管性水肿发作的按需治疗中的式A的化合物(“化合物”) (一种口服血浆激肽释放酶抑制剂) 的功效和安全性。

[0254] 目标:

[0255] 主要目标:

[0256] ●为了研究相比于安慰剂的化合物在停止遗传性血管性水肿(HAE)的外周或腹部发作的进展方面的功效。

[0257] 次要目标:

[0258] ●为了研究化合物的安全性和耐受性。

[0259] ●为了研究在HAE发作之间的间歇时间段期间服用时化合物的药物动力学(PK)概况。

[0260] ●为了研究化合物在HAE发作之间的间歇时间段期间在降低残余裂解高分子量激肽原(HK)的浓度方面的药效学(PD)概况。

[0261] ●为了研究化合物在HAE发作之间的间歇时间段期间在降低活化血浆酶活性方面的PD概况。

[0262] 设置:

[0263] 其为2期、两部分、两顺序、双时间段(2×2)交叉临床试验。患有I型或II型HAE的受试者将在欧洲和美国经由HAE治疗中心募集。

[0264] 在部分1中,受试者将接受600mg的化合物的单一经口剂量以研究化合物在HAE发作之间的间歇时间段期间的安全性、PK和PD。

[0265] 符合条件的≥18岁成年受试者将进行研究纳入的筛选评定,接受研究药物,随后是4小时、临床内、安全性和PK/PD评定。

[0266] 在部分2中,受试者将按2个治疗顺序以1:1随机分组。该研究部分将远离诊所或医院进行。在顺序1(研究臂1)中,受试者将接受600mg的化合物的单一剂量以治疗第一次符合条件的HAE发作。在该发作消退之后,受试者将接受第二单一剂量的安慰剂以治疗第二次符合条件的HAE发作。

[0267] 在顺序2(研究臂2)中,受试者将接受单一剂量的安慰剂以治疗第一次符合条件的HAE发作。在该发作消退之后,受试者将接受第二单一剂量的600mg的化合物以治疗第二次符合条件的HAE发作。

[0268] 在各剂量的研究药物之间需要最少48小时清除期。

[0269] 喉部或面部发作不符合条件以用于治疗。必须在发作前一小时内并且在总体发作严重程度量表上达到严重之前治疗HAE发作。受试者还必须能够鉴别HAE发作的开始。在符合条件的HAE发作开始后,受试者将通知专用研究医师或具有HAE发作的描述的合格指定人员。专用研究医师或合格指定人员将证实HAE发作的合格性,并且同意所施用的研究药物。HAE发作需要在受试者日记上记录发作部位、发作症状、发作时间、发作严重程度和在给药之前最后一次实质餐食的时间。受试者将按指示服用研究药物,并且将完成其HAE发作症状

的持续48小时时间段的定时评定,如下表3中所记录。专用研究医师或合格指定人员将在符合条件的HAE发作24小时内接触受试者,以证实受试者的安全性和健康。在任何安全问题的情况下,将指示受试者接触专用研究医师或合格指定人员。在超敏反应的情况下,受试者接触专用研究医师或合格指定人员或接触最近的紧急服务。专用研究医师或合格指定人员将为24小时/天和7天/周可联系到的以接受受试者呼叫。

[0270] 表3:受试者评定的频率

[0271]	研究药物施用之后的时间段	受试者评定的频率*	用于评定的允许时间窗口
	0 小时-4 小时	每 30 分钟	无
	4 小时-12 小时	每 1 小时	+/- 15 分钟
[0272]	12 小时-24 小时	每 3 小时	+/- 30 分钟
	36 小时	一次	+/- 60 分钟
	48 小时	一次	+/- 60 分钟

[0273] \*在使用常规发作治疗的情况下,受试者应在第一次施用常规发作治疗之后每30分钟进行评定,持续4小时。在此之后,基于研究药物施用的时间,受试者应恢复至初始评定频率。

[0274] 受试者将在第一次HAE发作之后、在第二次HAE发作之前返回诊所以进行安全性检查,包括不良事件(AE)报告、生命征象记录和受试者日记评述。

[0275] 一旦在部分2中治疗两次HAE发作,受试者将返回至诊所以进行最终安全性检查,包括AE报告、生命征象记录和用于实验室安全性测量的血液取样。

[0276] 在研究药物摄入之后,在4小时之后或如果需要的话更早,准许常规发作治疗,条件是HAE发作症状经判定足够严重(通过受试者需要按照受试者的常见治疗方案进行治疗),或认为对于研究药物治疗不符合要求,或与喉部或面部症状相关。在使用常规发作治疗之前,受试者将通知专用研究医师或合格指定人员,其将根据方案和症状严重程度的受试者报告确认常规治疗为适当的。准许受试者用其常规发作治疗(pdC1INH或rhC1INH静脉内[iv]或艾替班特)治疗其HAE发作。

[0277] 研究性医药产品:

[0278] 式A的化合物-100mg薄膜包衣片剂。这些含有以下赋形剂:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁;美观包衣含有羟丙甲纤维素、一水合乳糖、二氧化钛和三醋精。

[0279] 安慰剂至化合物100mg薄膜包衣片剂。这些含有微晶纤维素、胶态二氧化硅、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酰反丁烯二酸钠,并且经薄膜包衣;美观包衣含有羟丙甲纤维素、一水合乳糖、二氧化钛和三醋精。

[0280] 在该研究中不允许研究药物剂量修改。

[0281] 受试者数目:

[0282] 约60名受试者将参与研究以确保50名受试者完成研究。

- [0283] 群体：
- [0284] 研究群体将包括18岁或更大的患有I型或II型HAE的男性和女性受试者。
- [0285] 纳入准则：
- [0286] 1. 18岁和更大的男性或女性成年受试者。
- [0287] 2. 在病史中在什么时候确认诊断I型或II型HAE：
- [0288] a. 与HAE (皮下或黏膜、无瘙痒性肿胀发作而不伴随风疹) 一致的记录的临床病史，和
- [0289] b. C1-酯酶抑制剂 (C1-INH) 抗原或功能水平 $<40\%$ 的正常水平。如果具有低于正常范围的C4水平和与I型或II型HAE一致的家族病史，则具有抗原或功能C1-INH水平 $40-50\%$ 的正常水平的受试者可以参加。
- [0290] 3. 在过去93天内至少3次记录的HAE发作，如通过病史所支持。
- [0291] 4. 对HAE发作的常规发作治疗的获取和使用能力。
- [0292] 5. 如下文所定义的适当器官功能：
- [0293] a. 在正常范围内的血红蛋白；
- [0294] b. 国际标准化比率 (INR)  $<1.2$ ；
- [0295] c. 活化部分凝血活酶时间 (aPTT)  $\leq$  正常值上限 (ULN) ；
- [0296] d. 肌酐 $<1 \times$ ULN；
- [0297] e. 肌酐清除 (CrCl)  $\geq 60$ mL/分钟；
- [0298] f. 丙氨酸转氨酶 (ALT)  $\leq 2 \times$ ULN；
- [0299] g. 天冬氨酸转氨酶 (AST)  $\leq 2 \times$ ULN；
- [0300] h. 总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN；
- [0301] i. 白细胞 $\leq 1.5 \times$ ULN；
- [0302] j. 血小板 $\leq 1.5 \times$ ULN。
- [0303] 6. 具有生育能力的女性必须同意从筛选访问直至试验随访程序结束使用高度有效的节育。
- [0304] 高度有效的节育方法包括：
- [0305] a. 与排卵抑制相关的仅孕激素的激素避孕：经口/可注射/可植入。
- [0306] (根据排除准则3排除含有雌激素的激素避孕)。
- [0307] b. 子宫内装置 (IUD)。
- [0308] c. 子宫内激素释放系统 (IUS)。
- [0309] d. 双侧输卵管闭塞。
- [0310] e. 输精管切除的配偶 (条件是配偶为具有生育能力的女性受试者的唯一性配偶，并且输精管切除的配偶已接受手术成功的医疗评定)。
- [0311] f. 性禁欲 (该方法在瑞士为不可接受的)。
- [0312] 注意：如果其被定义为避免与异性性交时，性禁欲将仅被视为一种高度有效的方法。需要关于临床试验的持续时间和受试者的优选和常见生活方式评估性禁欲的可靠性。
- [0313] 7. 不具有生育能力的女性在研究期间不需要避孕，不具有生育能力定义为手术绝育 (子宫切除、两侧卵巢切除或两侧输卵管结扎后的状态) 或绝经后至少12个月。
- [0314] 8. 女性配偶具有生育能力的男性必须同意禁欲，或者从筛选访问直至试验随访程

序结束使用如纳入标准6中所定义的高度有效的节育方法。

[0315] 9. 提供签名的知情同意书并且愿意且能够遵从研究需求和程序。

[0316] 排除准则:

[0317] 1. 另一形式的慢性血管性水肿的任何伴随诊断, 诸如后天性C1抑制剂缺乏、具有正常C1-INH的HAE (也称为III型HAE)、特发性血管性水肿或与风疹相关的血管性水肿。

[0318] 2. 目前使用C1INH、雄激素、拉那鲁单抗或氨甲环酸用于HAE预防。

[0319] 3. 在初始研究治疗之前93天内使用血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂或具有全身吸收性的任何含雌激素药物 (诸如经口避孕药或激素替代疗法)。

[0320] 4. 在初始研究治疗之前30天内使用雄激素 (例如康力龙 (stanozolol)、达那唑 (danazol)、氧雄龙 (oxandrolone)、甲基睾丸素 (methyltestosterones)、睾固酮 (testosterone)) 或抗纤维蛋白溶解剂。

[0321] 5. 在初始研究治疗之前10周内使用拉那鲁单抗。

[0322] 6. 在参与试验期间使用强CYP3A4/CYP2C9抑制剂和诱导剂。

[0323] 注意: 这些药物包括但不限于以下: 可比司他 (cobicistat)、考尼伐坦 (conivaptan)、伊曲康唑 (itraconazole)、酮康唑 (ketoconazole)、泊沙康唑 (posaconazole)、伏立康唑 (voriconazole)、利托那韦 (ritonavir)、波普瑞韦 (boceprevir)、特拉匹韦 (telaprevir)、醋竹桃霉素 (troleandomycin)、克拉霉素 (clarithromycin)、卡马西平 (carbamazepine)、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、米托坦 (mitotane)、苯妥英 (phenytoin)、苯巴比妥 (phenobarbital)、氟康唑 (fluconazole)、异烟肼 (isoniazid)、甲硝哒唑 (metronidazole)、帕罗西汀 (paroxetine)、磺胺甲基异噁唑 (sulfamethoxazole)、利福平 (rifampicin)、圣约翰草 (St. John's Wort)、地尔硫卓 (diltiazem)、艾代拉里斯 (idelalisib)、奈法唑酮 (nefazodone) 和奈非那韦 (nelfinavir)。

[0324] 7. 在第1次访问和在第2次访问给药前临床上显著的异常心电图 (ECG)。这包括但不限于: QTcF > 470 msec (对于女性) 或 > 450 msec (对于男性), PR > 220 msec 或心室和/或心房过早收缩比偶发更频繁和/或在分组中成对或更高出现。

[0325] 8. 心绞痛、心肌梗塞、晕厥、临床上显著的心律不整、左心室肥大、心肌病或任何其他心脏血管异常的任何临床上显著的病史。

[0326] 9. 研究者认为将通过参与试验而危害受试者安全的任何其他全身性功能异常 (例如, 肠胃、肾、呼吸道、心血管) 或显著的疾病或病症。

[0327] 10. 如研究者所确定, 将干涉研究完成的药物滥用或药物依赖的病史。

[0328] 11. 已知的乳糖过敏或不耐受性。

[0329] 12. 已知对化合物或安慰剂或对赋形剂中的任一者过敏。

[0330] 13. 在初始研究治疗之前在研究性药物的最后给药93天内或在5个半衰期内 (以较长者为准) 参与干预研究性临床研究。

[0331] 14. 任何怀孕或哺乳受试者。

[0332] 评定:

[0333] 部分1: 将在以下时间点收集用于PK和PD测量的血液样品: 给药前 (0小时), 给药后15分钟、30分钟、45分钟、1小时、1.5小时、2小时、3小时和4小时。将在给药前 (0小时)、给药

后1小时和4小时测量生命体征(收缩血压[SBP]、舒张血压[DBP]、脉搏率[PR]、呼吸速率[RR]和体温)。将用4小时PK/PD样品取用治疗后安全性实验室评定的样品。

[0334] 部分2:在研究药物摄入之后,将进行总体HAE发作严重程度和HAE发作严重程度的改变的受试者评定,持续48小时时间段,如以上表3中所记录。

[0335] 功效变量:

[0336] 将评定使用常规发作治疗的时间。受试者日记将捕获包括使用常规发作治疗的时间和HAE发作严重程度的功效终点。

[0337] 将在5点李克特量表(5LS)上评定总体HAE发作严重程度,评分为无、轻度、中度、严重和极严重。

[0338] HAE发作严重程度的改变将使用7点转变问题(7TQ)评定,评分为好得多/较好/略好/无变化/略差/较差/差得多。

[0339] HAE发作症状的类型(腹痛、皮肤疼痛和皮肤肿胀)将各自在100mm目视模拟量表(VAS)上评定,所述量表在0(无)和100(极严重)下锚定。

[0340] 安全性变量:

[0341] ●AE,包括严重不良事件(SAE)。

[0342] ●实验室测试结果(临床化学、血液学、凝血和尿分析)。

[0343] ●生命体征(SBP、DBP、PR、RR、体温)。

[0344] ●身体检查发现。

[0345] ●ECG结果。

[0346] ●妊娠测试(具有生育能力的女性受试者)。

[0347] 评估功效的准则

[0348] 主要功效终点:

[0349] ●使用常规发作治疗的时间。

[0350] 次要功效终点:

[0351] ●在5LS上以一个或多个水平进展或在研究药物12小时内需要常规发作治疗的HAE发作的比例。

[0352] ●治疗与(1)在5LS上总体发作严重程度以一个或多个水平进展或(2)使用常规发作治疗(无论在12小时内哪个首先到来)之间的时间。

[0353] 探索性终点:

[0354] ●研究药物后在5LS上的累积总体发作严重程度,表示为化合物600mg相对于安慰剂的曲线下面积(AUC)。

[0355] ●需要常规发作治疗的HAE发作的比例。

[0356] ●在TQ上评定为“较差”或“差得多”的HAE发作的比例。

[0357] ●在TQ上评定为“较好”或“好得多”的HAE发作的比例。

[0358] ●在总体发作严重程度量表(5LS)上施用研究药物以完成HAE发作消退(评级为无)的时间。

[0359] ●在TQ上评定为较差或差得多的HAE发作的时间。

[0360] ●在TQ上评定为较好或好得多的HAE发作的时间。

[0361] 一般统计方法和分析类型

[0362] 分析组：

[0363] ●安全性组 (SAF)：已服用至少一个剂量的研究药物 (包括部分1中的研究药物剂量) 的受试者。

[0364] ●全分析组 (用于功效) (FAS)：在部分2中接受两种剂量的研究药物的所有随机分组受试者。

[0365] ●符合方案组 (用于功效) (PPS)：在部分2中接受化合物两种剂量的研究药物并且不具有主要方案偏离的部分2中的随机分组受试者。

[0366] ●PK/PD分析组：在第1部分中获取PK/PD样品的所有受试者。

[0367] 样本尺寸：

[0368] 提议50名受试者 (每个顺序25名) 的样本尺寸为在5% $\alpha$ 水平 (2侧) 下测试使用常规发作治疗的时间的主要终点提供90%功率。该样品尺寸已基于40%受试者将在对照臂上使用常规发作治疗而10%将在实验臂上使用常规发作治疗并且在受试者数据内具有极小相关性的假设而推导的。极小相关性的假设应为关于样本尺寸的保守假设。约60名受试者将参与以确保50名受试者完成研究。

[0369] 提议20% (10名受试者) 的超取样以考虑由于不频繁或不符合条件的HAE发作而无法完成两个治疗期的受试者或由于任何原因早期中断试验的受试者。因此, 研究登记将视为足以在50名受试者已完成两个治疗期之后解决主要功效假定。由于不需要进一步暴露并且可以视为不必要的, 因此将要求未完成两个周期的进行中的受试者返回至研究点, 并且完成第4次访问 (早期中断访问)。将在安全性组中分析来自所有受试者的数据 (完全和不完全)。

[0370] 一般考虑因素：

[0371] 个别受试者数据将呈现于受试者数据清单中。将针对连续和分类数据计算适当的描述性统计并且以表格格式概述。

[0372] 样品分析：

[0373] AE将使用监管活动医学词典 (MedDRA) 词典 (v21.0以上) 来编码并且通过优选术语和系统器官类别 (SOC) 分类。治疗引发的不良事件 (TEAE)、严重TEAE和引起过早中断的TEAE的列表将由顺序组提供, 并且进一步通过TEAE严重程度和与研究药物的关系分类。

[0374] 功效分析：

[0375] 主要终点

[0376] 主要终点, 即使用常规发作治疗的时间, 将使用由Feingold和Gillespie (1996) 所提议的葛氏 (Gehan) 试验的一般化 (Crossover trials with censored data., Statistics in Medicine 1996;15 (10) :953-967) 来分析, 以反映各受试者上的重复测量。如果在研究药物12小时内不发生恶化, 则受试者将视为经检查。

[0377] 次要终点

[0378] 将使用普瑞 (Prescott) 测试 (1981) 分析在5LS上恶化一个或多个水平或在研究药物12小时内需要常规发作治疗的HAE发作的比例 (The comparison of success rates in cross-over trials in the presence of an order effect. Applied Statistics 1981; 30:9-15) 以比较数据臂。

[0379] 将遵循与用于主要终点的方法类似的方法, 用于分析研究药物与在5LS上以一个

或多个水平的HAE发作恶化或使用常规发作治疗(无论在12小时内哪个首先到来)之间的时间。除了上文所述的测试以外,主要、次要和探索性终点将呈现描述性统计,在每个情况下比较化合物与安慰剂,诸如:

[0380] ●研究药物后5LS上的累积总体发作严重程度,表示为化合物600mg相对于安慰剂的AUC。

[0381] ●需要常规发作治疗的HAE发作的比例。

[0382] ●在TQ上评定为“较差”或“差得多”的HAE发作的比例。

[0383] ●在TQ上评定为“较好”或“好得多”的HAE发作的比例。

[0384] ●在总体发作严重程度量表(5LS)上施用研究药物以完成HAE发作消退(评级为无)的时间。

[0385] ●在TQ上评定为较差或差得多的HAE发作的时间。

[0386] ●在TQ上评定为较好或好得多的HAE发作的时间。

[0387] PK分析:

[0388] 非隔室PK参数将包括血浆中的最大浓度(C<sub>max</sub>)、血浆中达到C<sub>max</sub>的时间(t<sub>max</sub>)和0时至最后一个样品的曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>)。隔室PK建模将描述化合物的PK并且产生基础C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC、表观清除率(CL/F)、表观分布体积(V<sub>d</sub>/F)和估计的最终消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)。

[0389] 将使用Phoenix WinNonlin由个别浓度相对于时间数据测定化合物的PK参数。在与理论时间偏差的情况下,将在导出的PK参数的计算中使用血液样品的实际时间。将针对每个治疗列出和概述血浆中化合物的个别浓度和导出PK参数。将在线性和半对数量表上绘制个别和几何平均浓度-时间数据。

[0390] PD分析:

[0391] 化合物对血浆激肽释放酶(PKa)活性的作用将使用血浆中PKa酶活性的两个探索性测量进行分析:

[0392] ●一种用以测定来自在接收化合物之前和之后获得的血浆样品的外源活化血浆激肽释放酶酶活性的抑制的测定。

[0393] ●一种用以测量高分子量激肽原(HK)底物(含于整个血浆中)免于血浆激肽释放酶酶活性裂解的保护水平的测定。

[0394] 将概述每个治疗的PD。将提供个别和平均数据作为位于最终临床研究报告的附件中的报告附录。

[0395] 来自研究的部分1的初步PK数据:

[0396] 在递交本申请时,已经对27名HAE患者的初步PK数据进行核对和分析,并且显示于表4和图15中。

[0397] 表4

[0398]	剂量	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b> <b>平均值(95% CI)</b> <b>n=27</b>
	600 mg	5907 (4913, 6901)

[0399] 因此,这些初步结果显示式A的化合物展现适合于HAE患者中的按需经口施用的药物动力学概况。所述研究在申请时正在进行。

[0400] 实施例7-健康成年受试者中的1期多剂量研究

[0401] 目的:为了评估在健康成年受试者中施用配制为100mg薄膜包衣片剂的化合物后的安全性、耐受性、药物动力学和QTc中从基线的变化。

[0402] 主要目标:

[0403] ●为了研究多个剂量的化合物的安全性和耐受性。

[0404] 次要目标:

[0405] ●为了研究多个剂量的化合物的药物动力学(PK)。

[0406] ●为了评估在向健康成年受试者施用化合物100mg薄膜包衣片剂(KalVista Pharmaceuticals)之后化合物对ECG参数(包括浓度-QTc关系)的作用。

[0407] 探测性目标:

[0408] ●为了研究多个剂量的化合物的药效学(PD)。

[0409] 方法:

[0410] 这是1期、双盲、安慰剂对照、多剂量多组研究,以评估在健康成年男性和女性受试者中化合物的安全性和耐受性以及配制为100mg薄膜包衣片剂的化合物的ECG作用。

[0411] 计划四(4)组用于评估。第1组、第2组和第3组将各自包括8名受试者。第4组将包括18名受试者。在各组中将进行每次尝试以包括相等数目的男性和女性受试者。

[0412] 在研究期间,600mg化合物作为薄膜包衣片剂(六个100mg片剂)或6个匹配安慰剂片剂的经口剂量将每8小时(第1组)、每4小时(第2组)或每2小时(第3组和第4组)向健康成人男性和女性受试者施用一次,直到1800mg的总剂量。在第1组、第2组和第3组中,6名受试者将接受作为100mg薄膜包衣片剂的化合物并且2名受试者将接受安慰剂,每组总共8名受试者。在第4组中,12名受试者将接受作为100mg薄膜包衣片剂的化合物并且6名受试者将接受安慰剂,总共18名受试者。

[0413] 第1组至第2组以及第2组至第3组的进展将发生在审查第1组和第2组进行期间所获取的安全性数据(实验室、生命体征、安全性ECG和不良事件)之后。第4组的进展将发生在审查来自第3组的安全性数据和药物动力学数据之后。将审查来自第3组的药物动力学数据以确保第3剂量的C<sub>max</sub>足够高以支持评估QTc间隔相对于基线的变化。

[0414] 动态心电图监测仪将连接至每个受试者以便连续记录ECG。监测仪将在第一剂量之前1小时连接并且将保持连接直至最终血液样品收集之后。用于动态心电图监测仪的电极将由临床工作人员的成员以适当间隔检查以确保其连接。

[0415] 将在各组中在给药前、在第一剂量之后的间隔和在最终(第三)剂量之后24小时内的间隔(第1组中为自初始给药的40小时,第2组中为自初始给药的32小时,第3组和第4组中

为自初始给药的28小时),收集血液样品。在给药之前至少10小时直至在各研究组中进行最终血液样品收集之后,将受试者限制于临床设施,并且将在最终剂量之后5至7天返回至诊所进行安全性评估。

[0416] 化合物的药物动力学将通过充分验证的分析程序测量,并且对血浆激肽释放酶抑制酶活性的药效学作用将通过探索性药效学评定来评估。

[0417] 将进行统计分析以评估测试制剂的血浆药物浓度与ECG作用中自基线的变化之间的关系。

[0418] 治疗施用

[0419] 第1组

[0420] 受试者将在直接观察下根据双重治疗随机化时间表接受每8小时且历经16小时时间段的测试或安慰剂治疗(3次施用:在0、8和16小时的 $6 \times 100\text{mg}$ 的化合物(以 $100\text{mg}$ 薄膜包衣片剂的形式)或安慰剂剂量施用,总剂量为 $1800\text{mg}$ 化合物或安慰剂)。各剂量将与 $240\text{mL}$ 室温水一起施用。将指示受试者无需咀嚼或啃咬而吞咽整个片剂。啃咬或咀嚼片剂的任何受试者将退出研究。紧接在给药之后,将进行口腔检查

[0421] 第2组

[0422] 受试者将在直接观察下根据双重治疗随机化时间表接受每4小时且历经8小时时间段的测试或安慰剂治疗(3次施用:在0、4和8小时的 $6 \times 100\text{mg}$ 的化合物(以 $100\text{mg}$ 薄膜包衣片剂的形式)或安慰剂剂量施用,总剂量为 $1800\text{mg}$ 化合物或安慰剂)。各剂量将与 $240\text{mL}$ 室温水一起施用。将指示受试者无需咀嚼或啃咬而吞咽整个片剂。啃咬或咀嚼片剂的任何受试者将退出研究。紧接在给药之后,将进行口腔检查以确保在未咀嚼或啃咬的情况下吞咽整个片剂。

[0423] 第3组和第4组

[0424] 受试者将在直接观察下根据双重治疗随机化时间表接受每2小时且历经4小时时间段的测试或安慰剂治疗(3次施用:在0、2和4小时的 $6 \times 100\text{mg}$ 的化合物(以 $100\text{mg}$ 薄膜包衣片剂的形式)或安慰剂剂量施用,总剂量为 $1800\text{mg}$ 化合物或安慰剂)。各剂量将与 $240\text{mL}$ 室温水一起施用。将指示受试者无需咀嚼或啃咬而吞咽整个片剂。啃咬或咀嚼片剂的任何受试者将退出研究。紧接在给药之后,将进行口腔检查以确保在未咀嚼或啃咬的情况下吞咽整个片剂。

[0425] 在第一次给药之前,所有受试者将禁食(除水以外)至少8小时。在初始给药之后,受试者将继续禁食直至第一次给药之后至少6小时。

[0426] 将受试者分配至治疗组的方法:

[0427] 第1组、第2组和第3组

[0428] 受试者将经随机分组以使得6名受试者将接受测试产物并且2名受试者将接受安慰剂。作为安全性测量,各组将并入标记剂量方案,其中一名受试者将接受测试产物并且一名受试者将接受安慰剂产物,随后是各组的其余部分。

[0429] 第4组

[0430] 受试者将经随机分组以使得12名受试者接受测试产物并且6名受试者接受安慰剂。

[0431] 随机化时间表将在第一给药组之前使用SAS<sup>®</sup>(版本9.4以上)产生。

[0432] 结果:

[0433] 在研究期间未报告严重不良事件并且无受试者由于AE而停止。所有报告的不良事件在严重程度上视为“轻度”并且在研究结束时具有“恢复/消退”的结果。

[0434] 未鉴别出对所研究的ECG参数的临床上相关作用。

[0435] 图16A显示各组的初始给药之后的式A的化合物的平均血浆浓度。

[0436] 图16B显示各组的式A的化合物的平均血浆浓度(半对数量表)。

[0437] 这些数据表明,当以多个剂量施用,式A的化合物具有适合于经口施用的药物动力学概况。结果进一步表明,式A的化合物可以以定期间隔安全地给药。

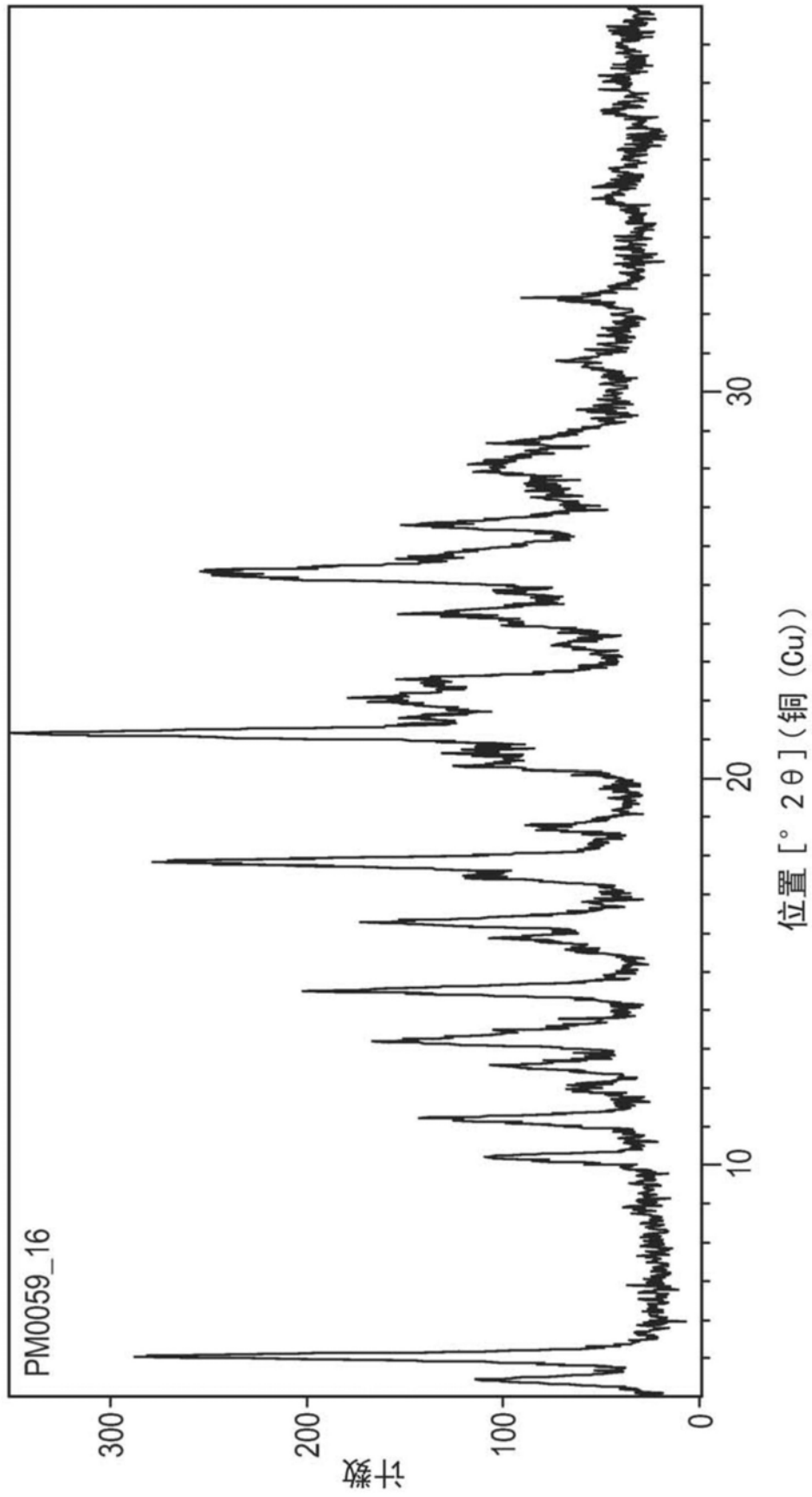


图1

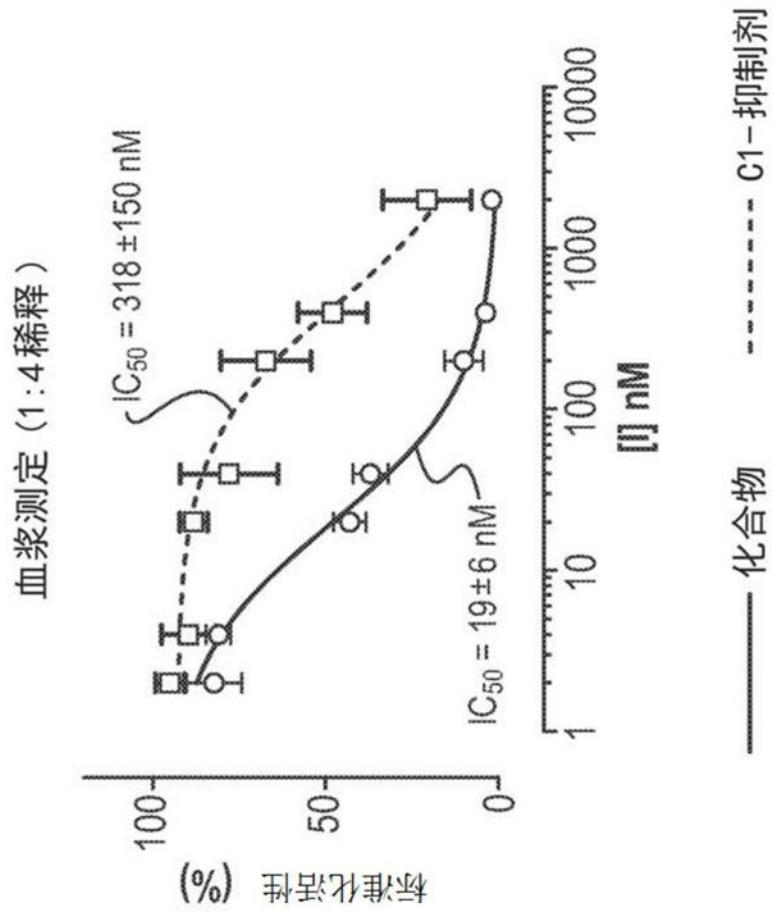


图2A

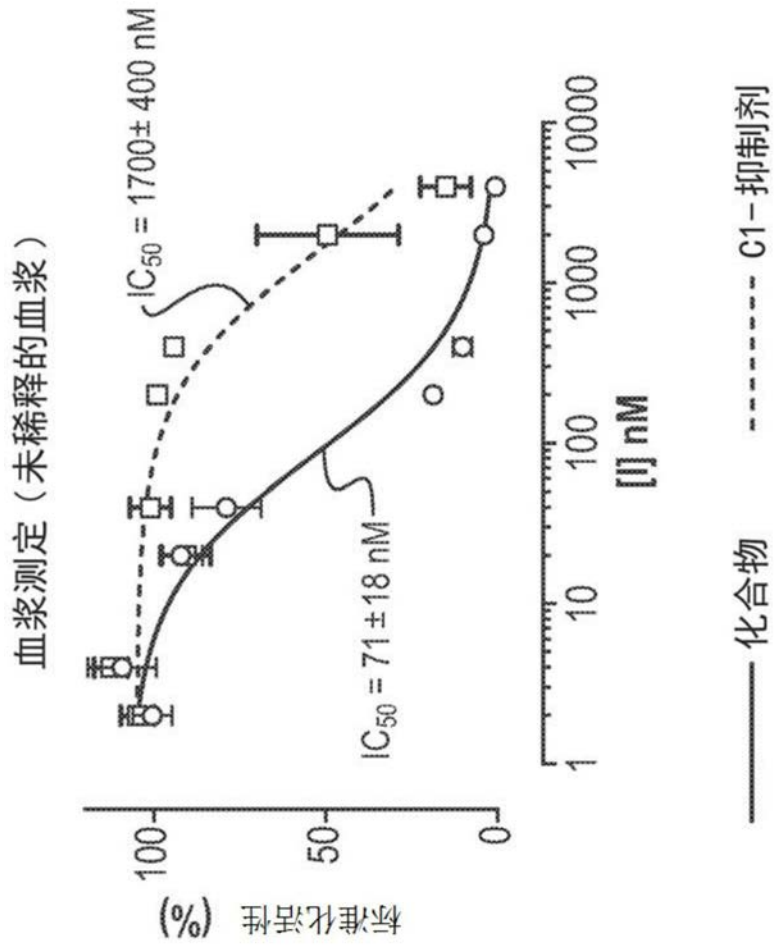


图2B

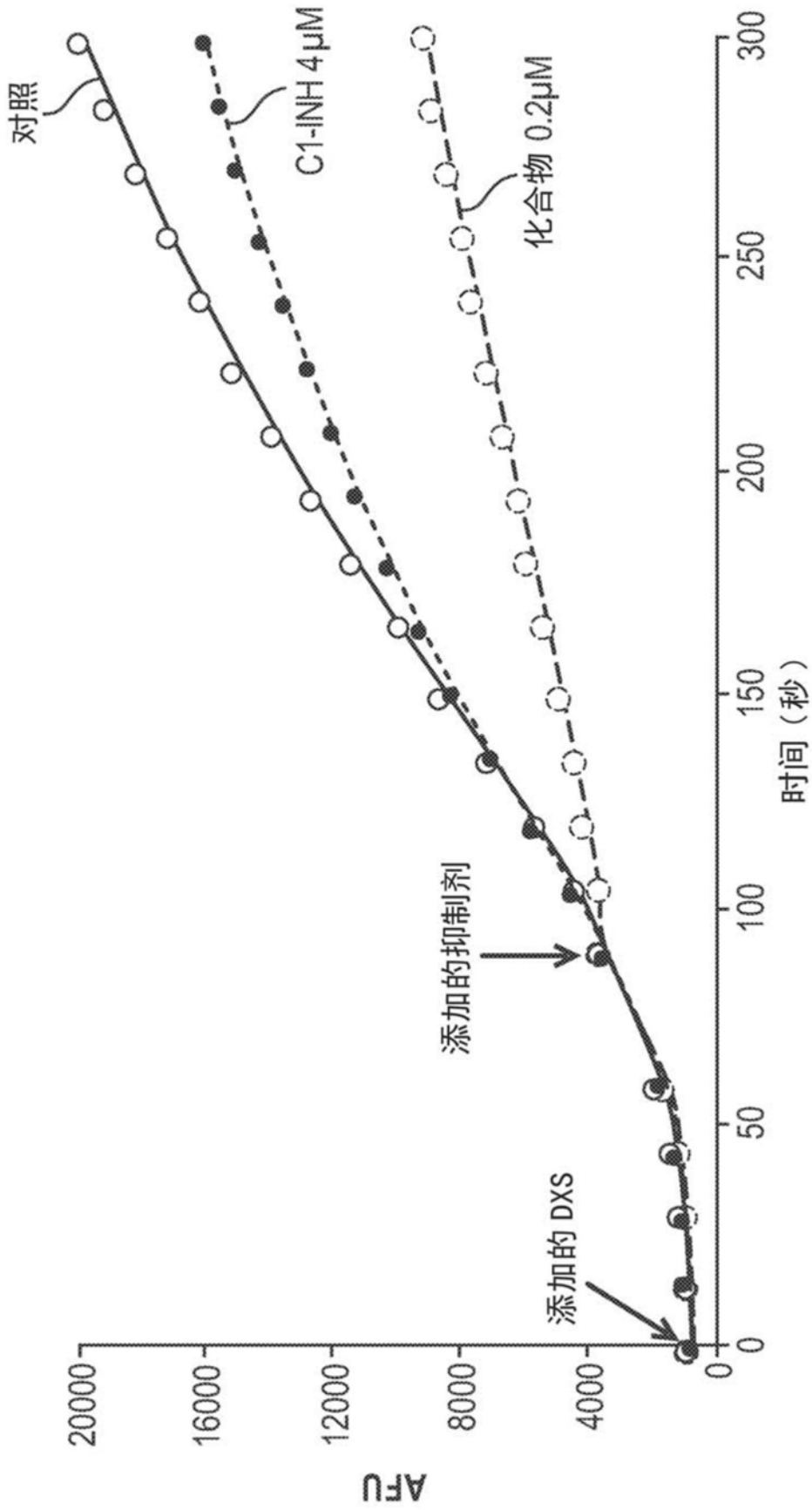


图3A

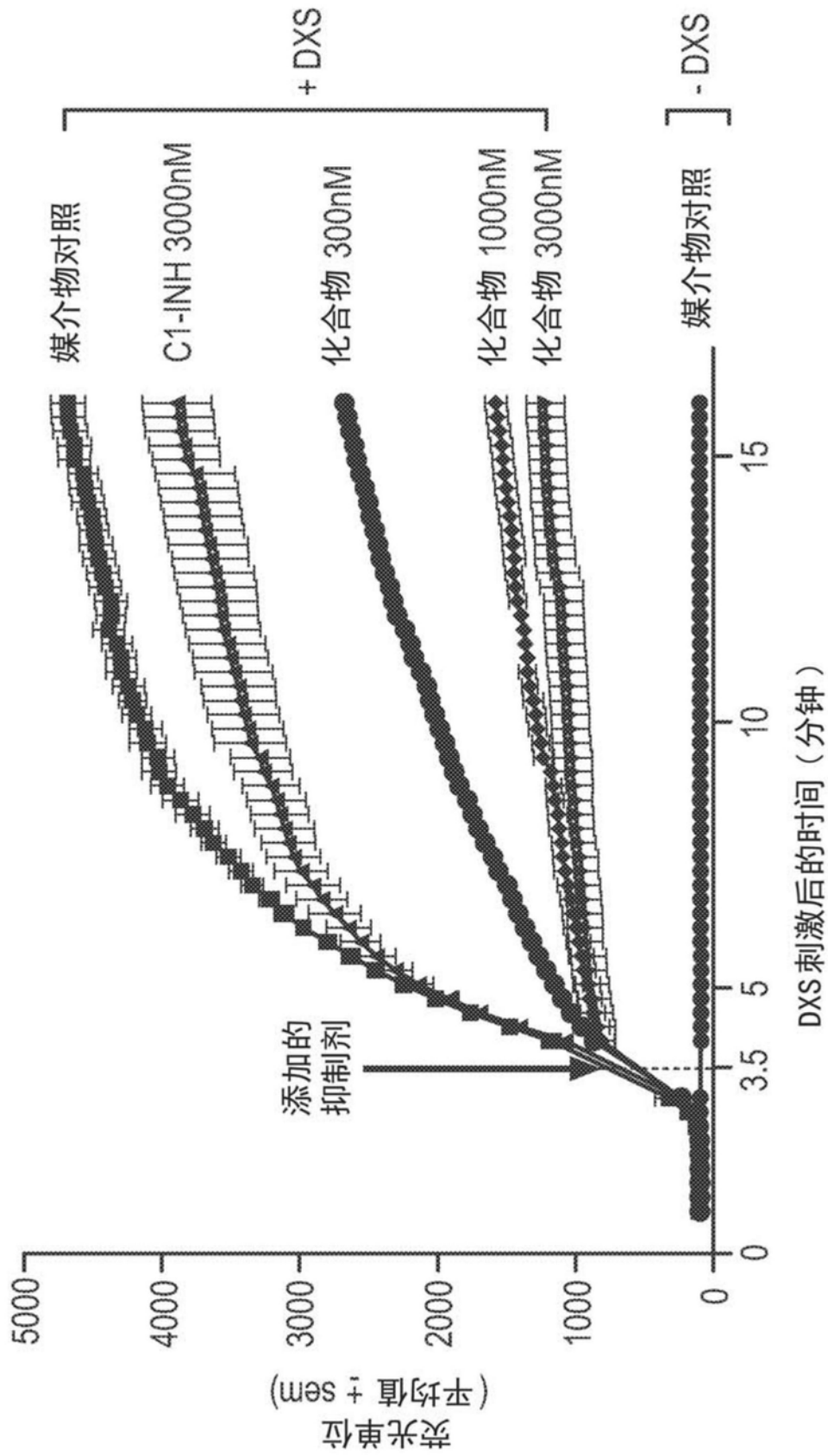


图3B

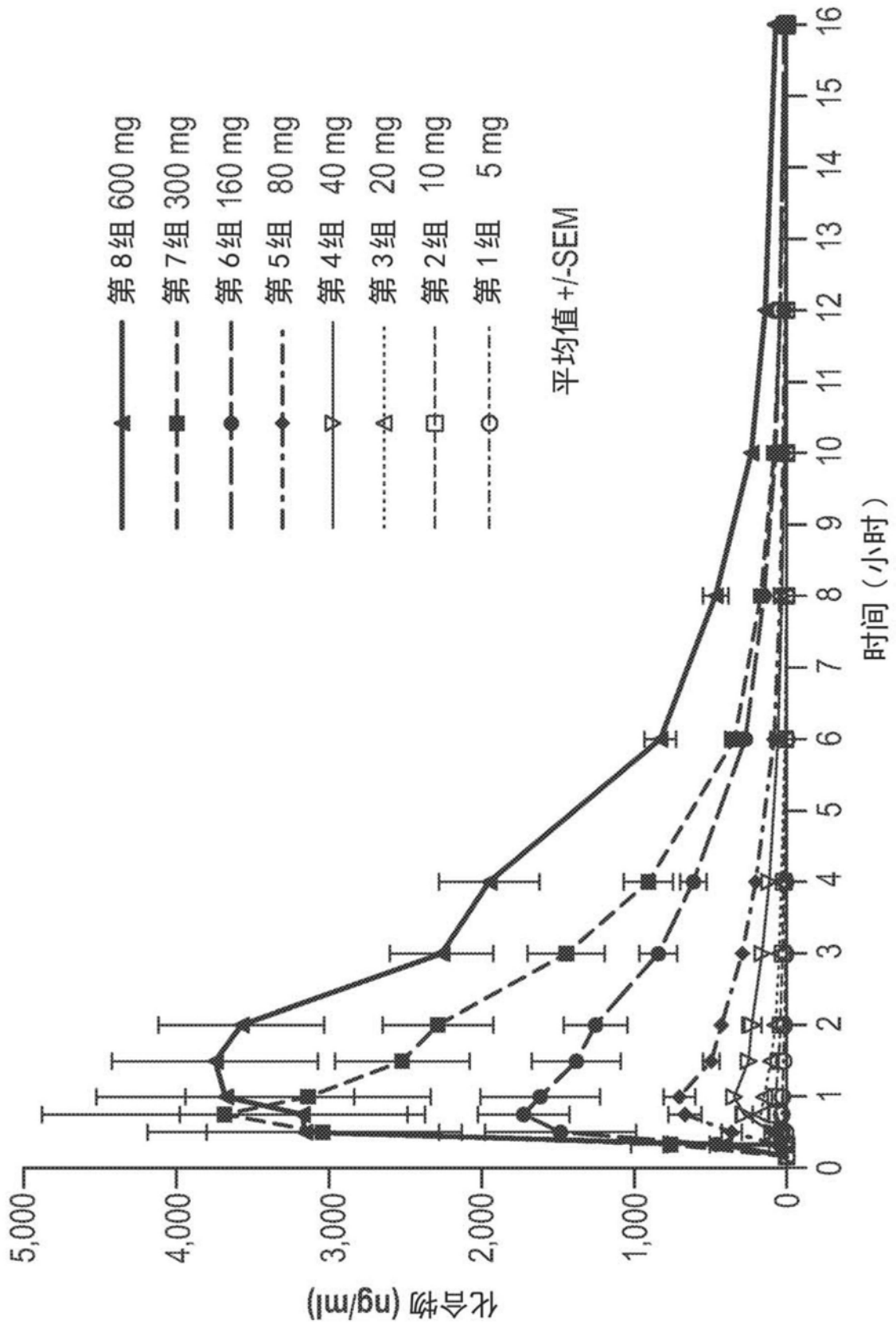


图4A

表 2: 化合物 SAD PK 参数	
剂量 (mg)	$C_{\max}$ (ng/mL) 平均值 (95% CI)
5	38.7 (28.3, 52.9)
10	80.7 (59.0, 110)
20	169 (124, 231)
40	357 (261, 488)
80	684 (500, 935)
160	1,970 (1440, 2700)
300	3,910 (2860, 5340)
600	4,830 (3530, 6610)

化合物的平均 PK 参数，在每个 SAD 组中 n=6

图4B

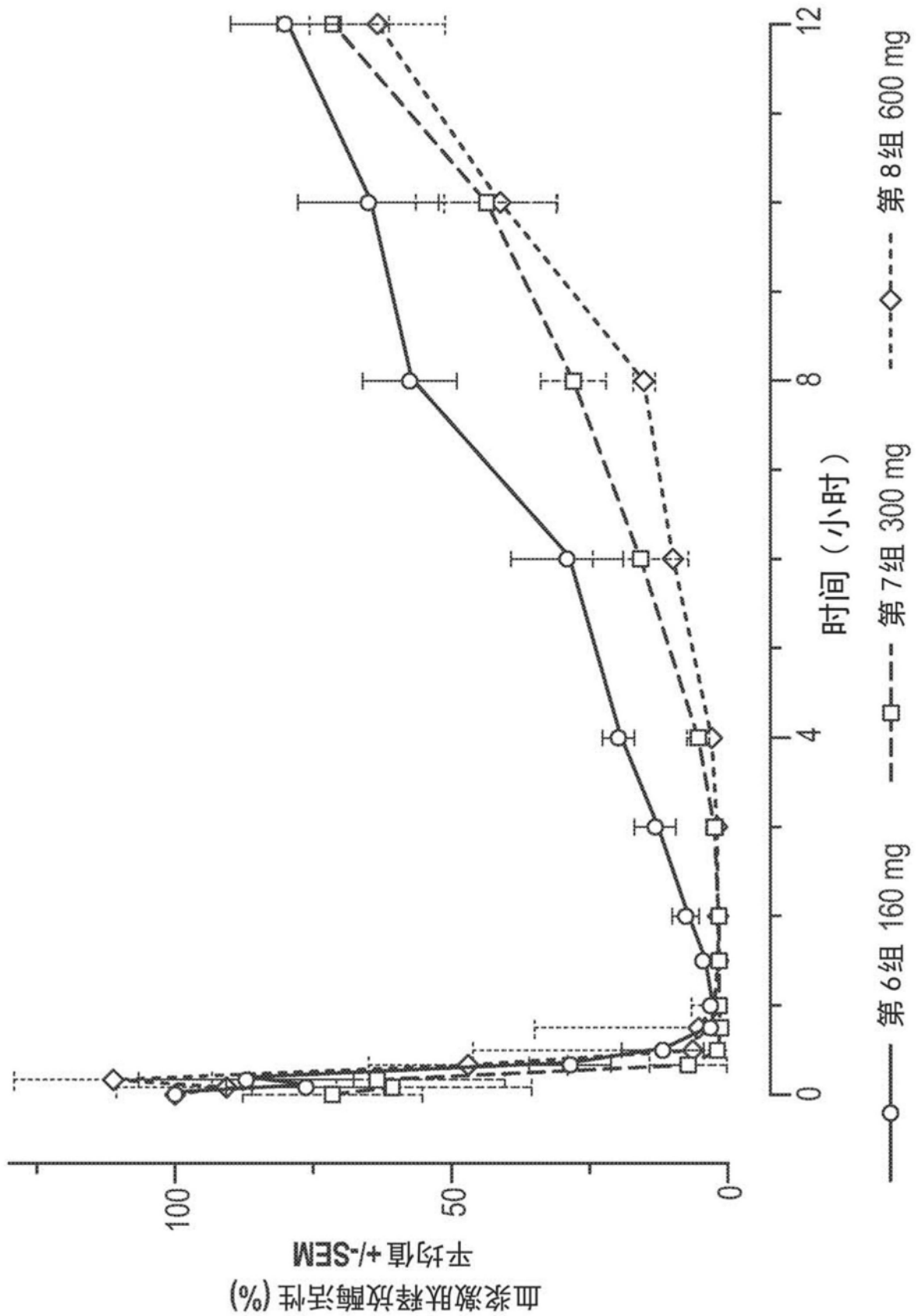


图5A

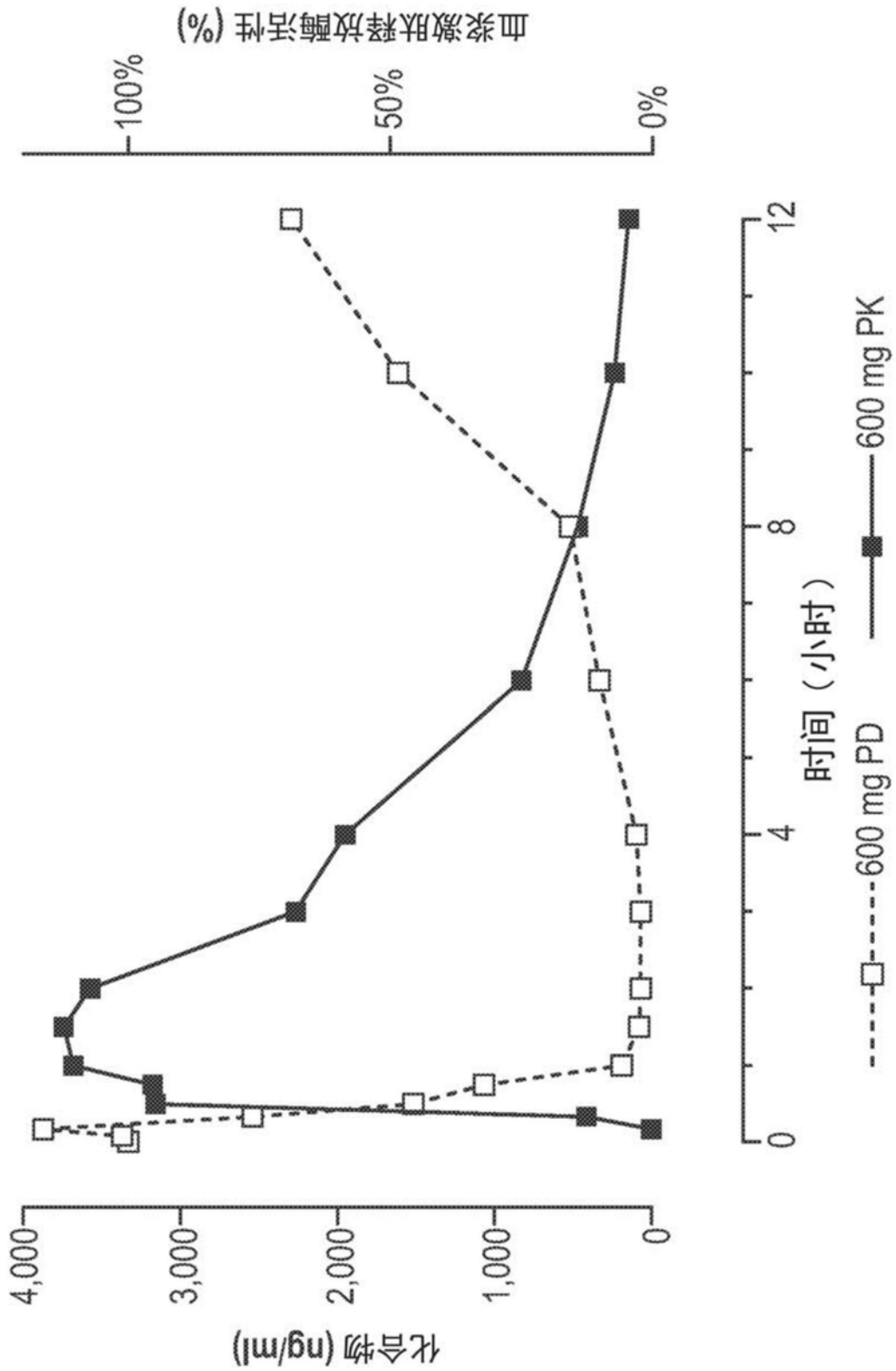


图5B

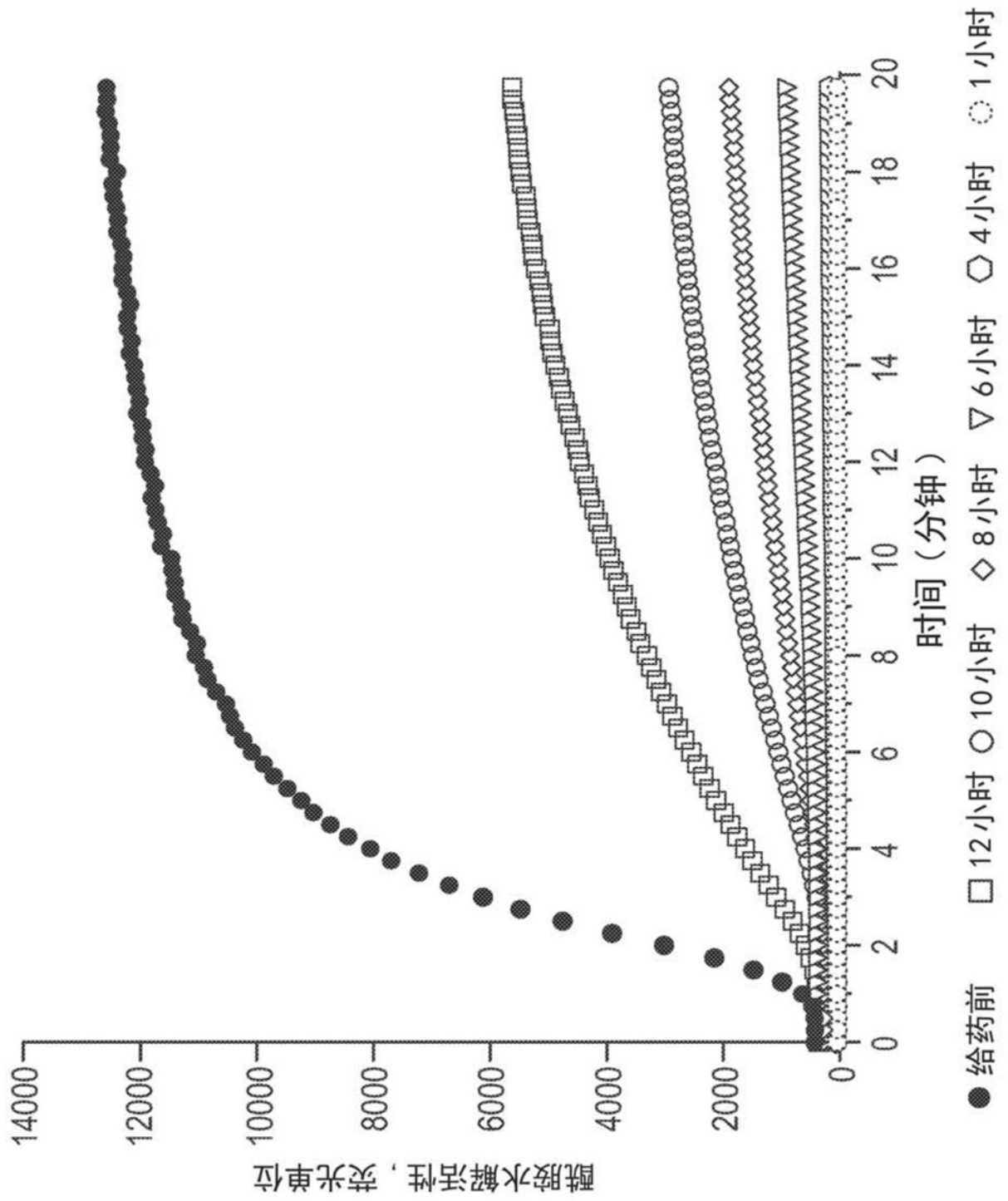


图6A

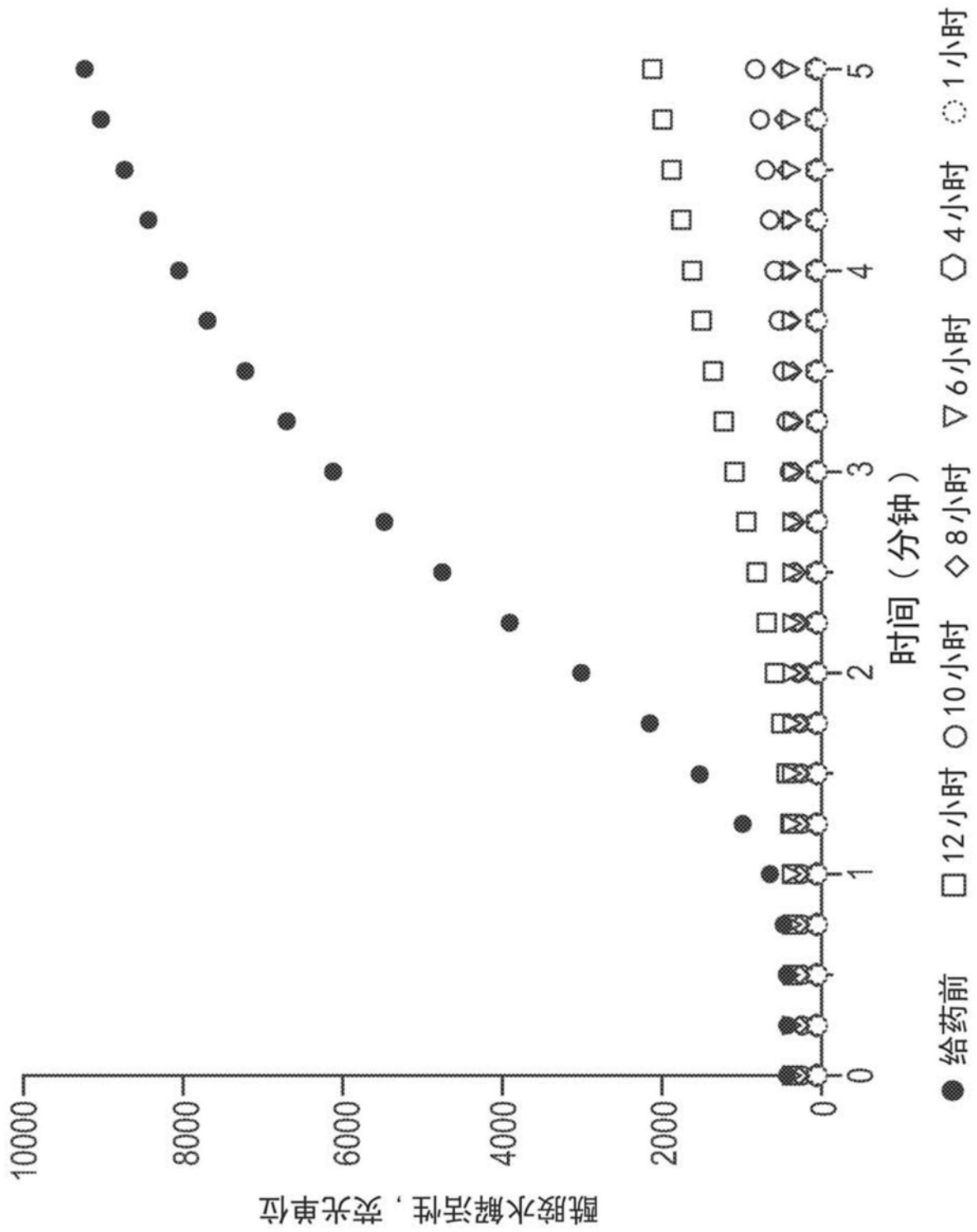


图6B

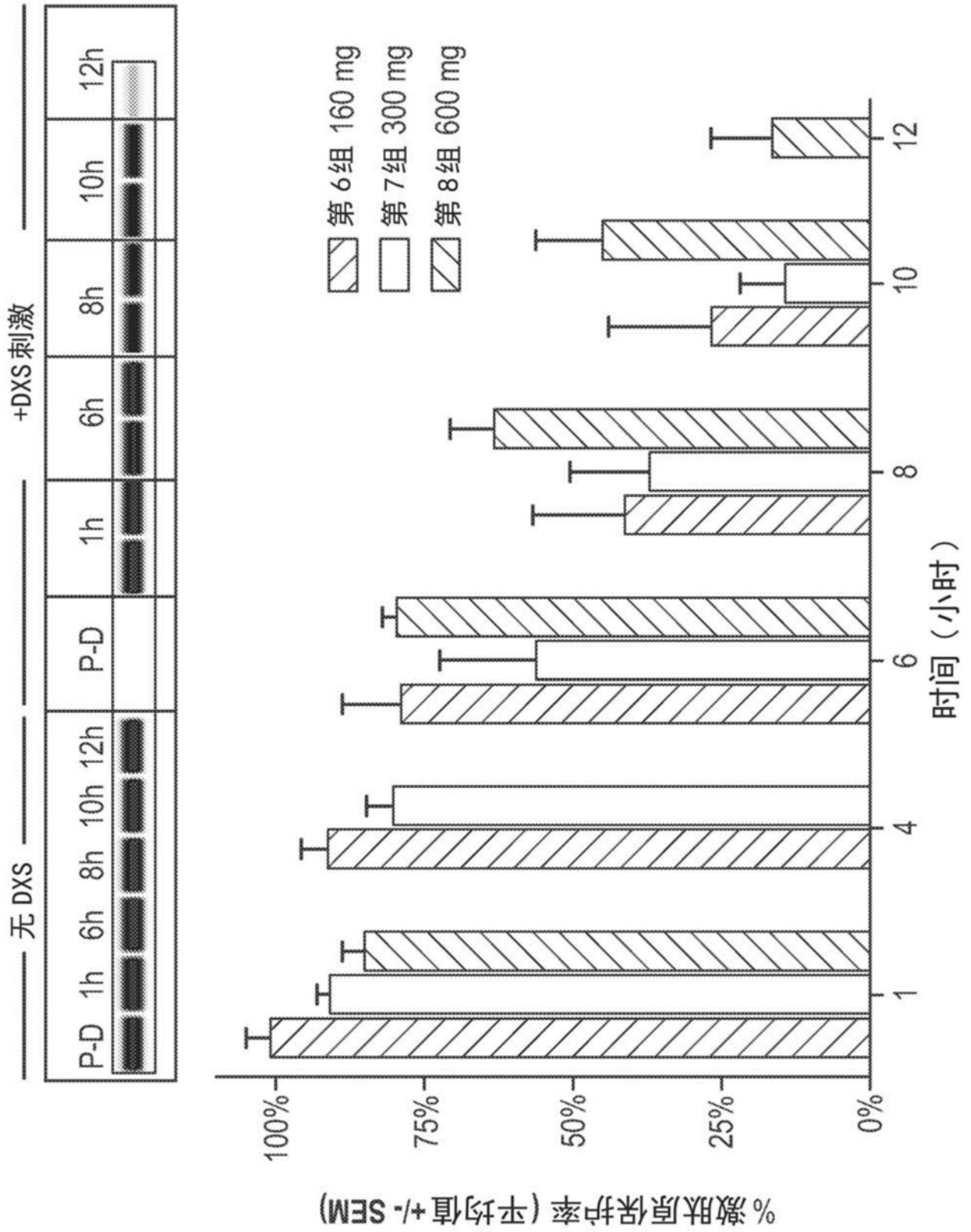


图7

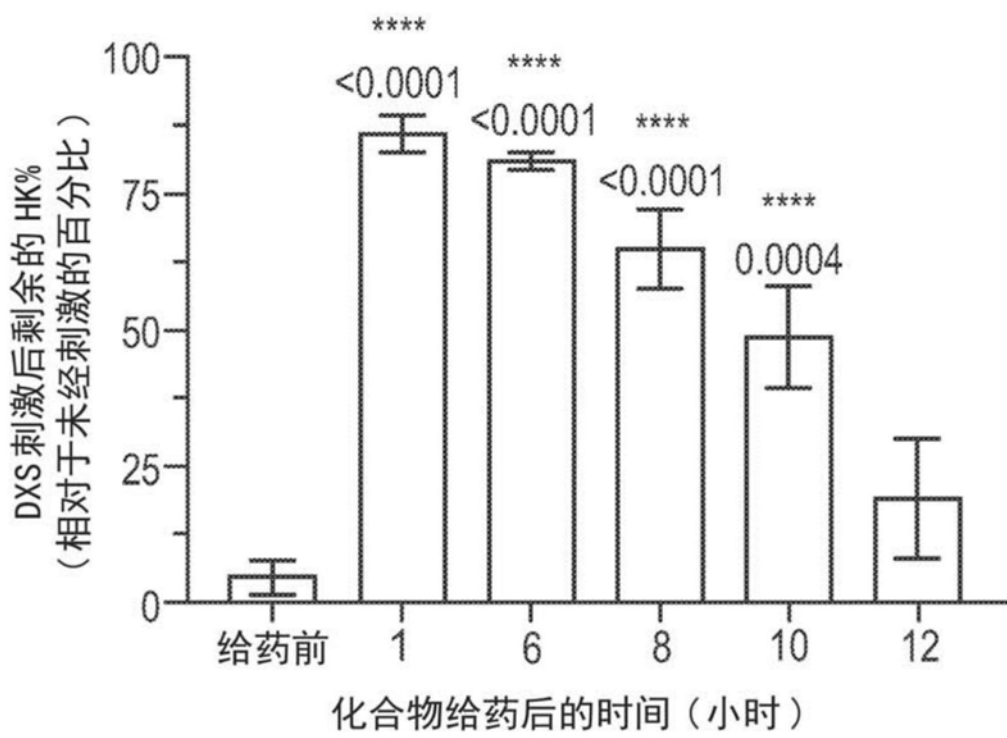
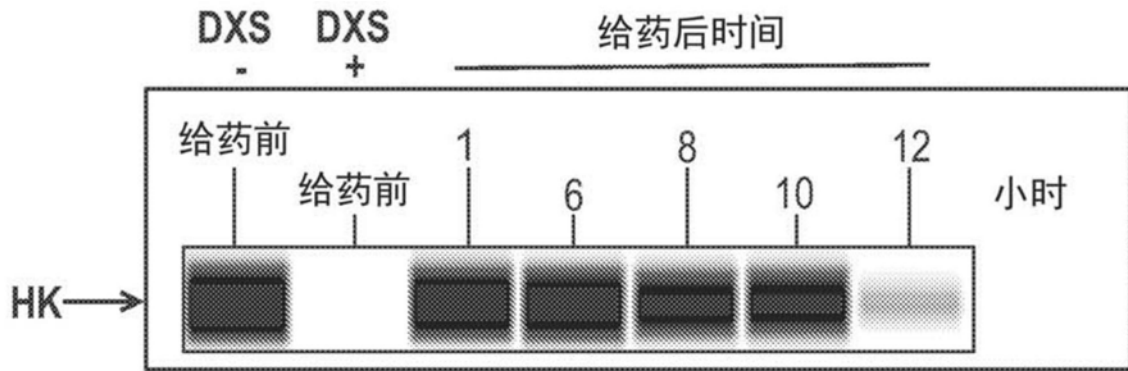


图8

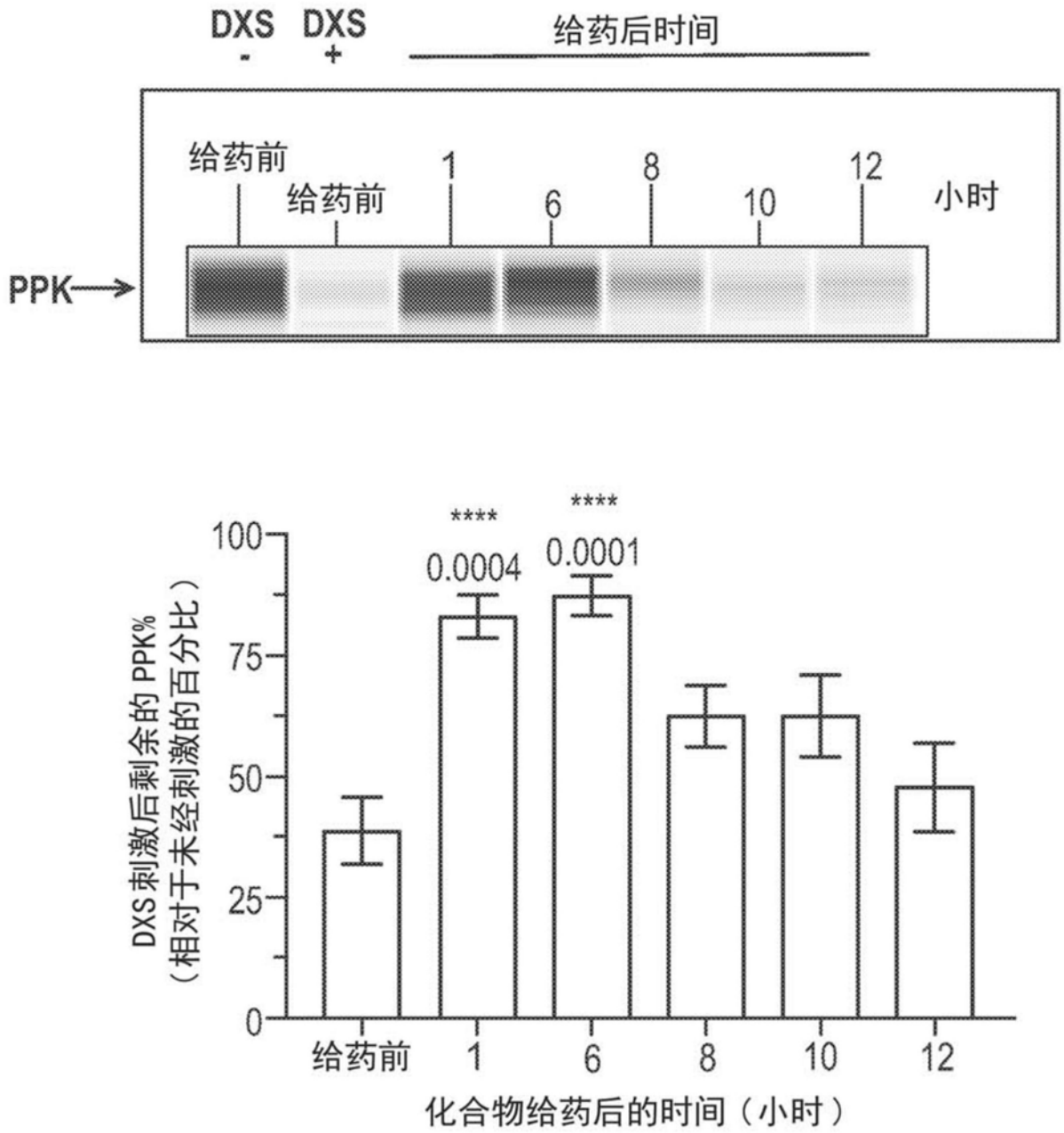


图9

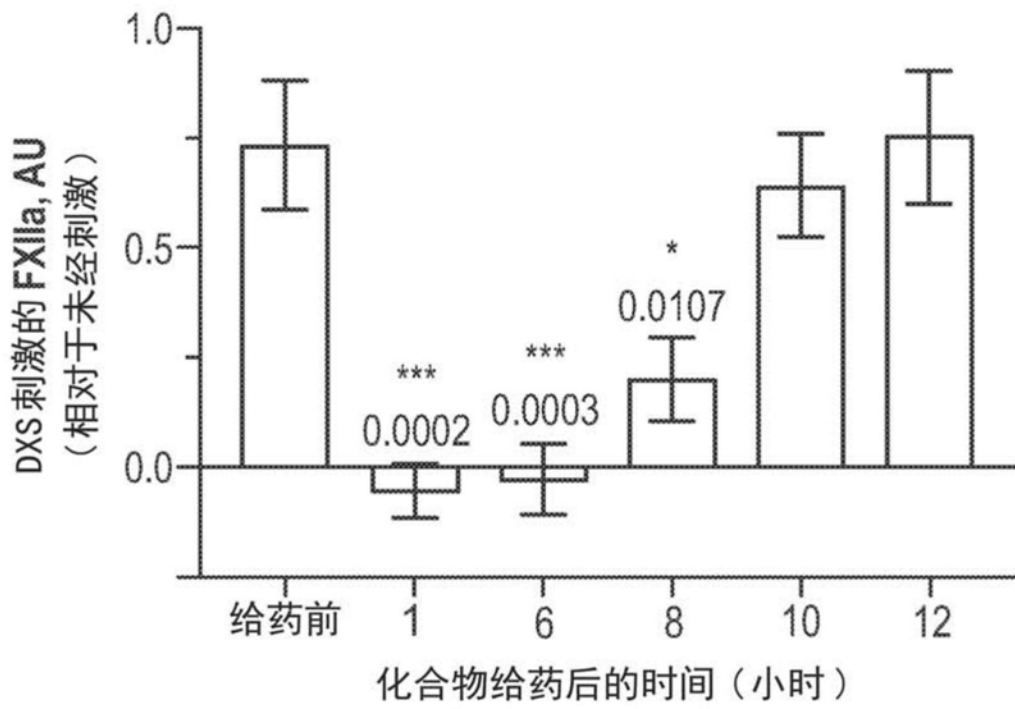


图10

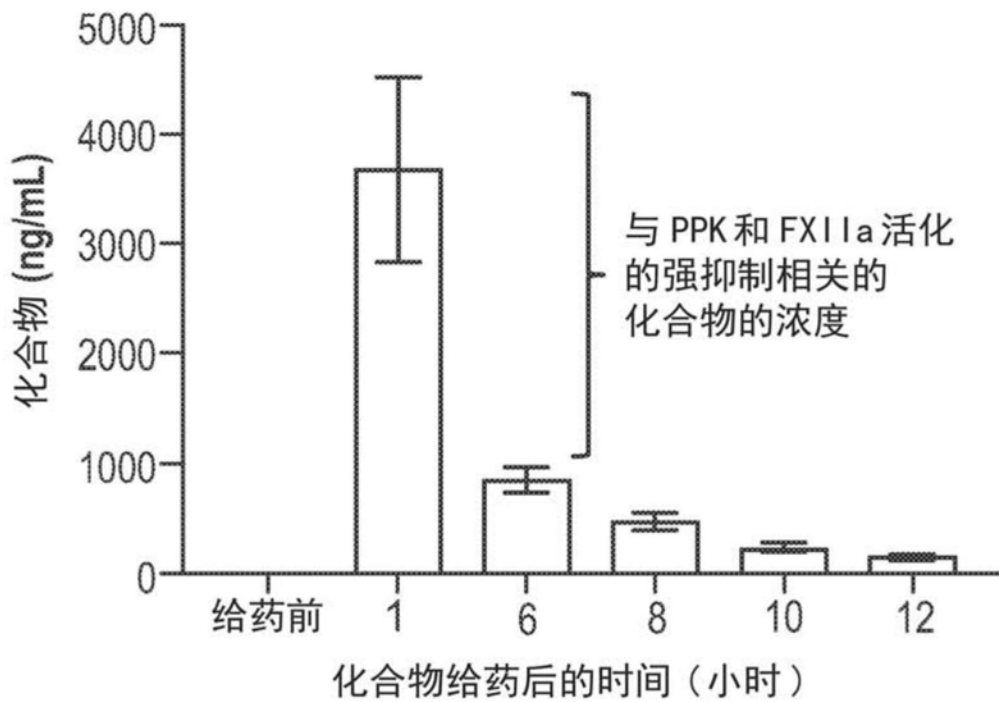


图11

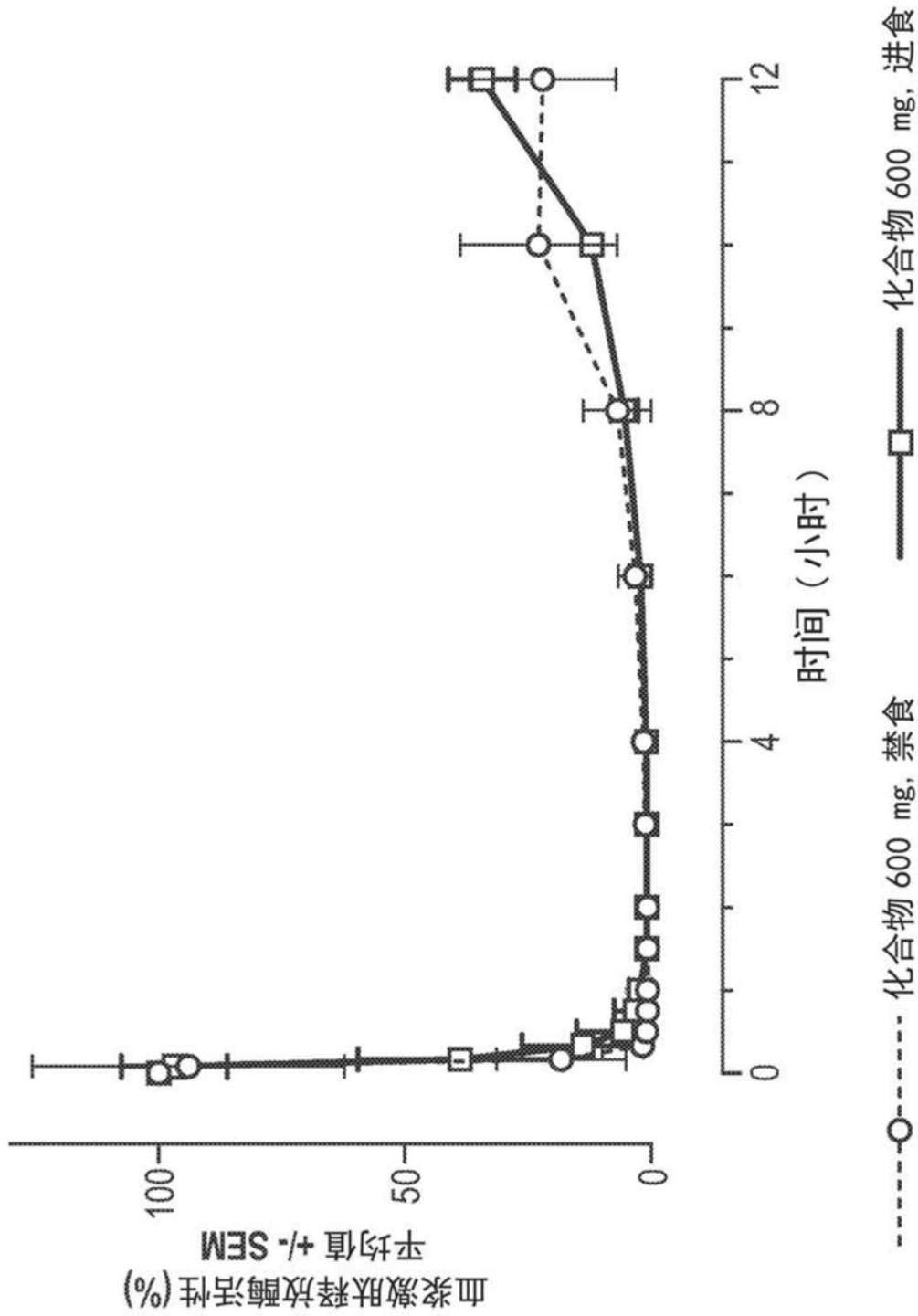


图12

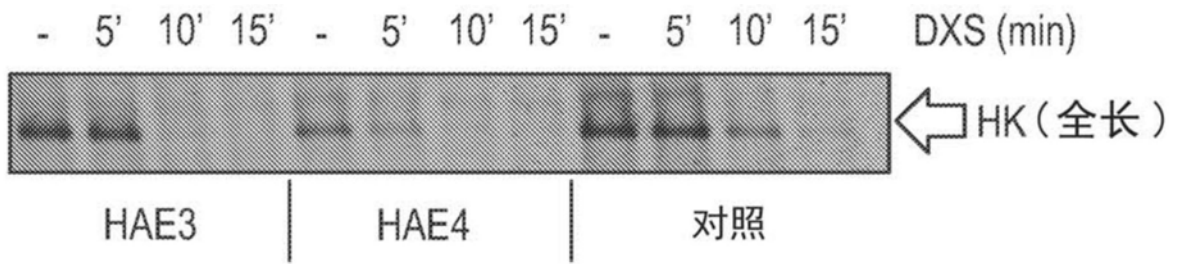


图13A

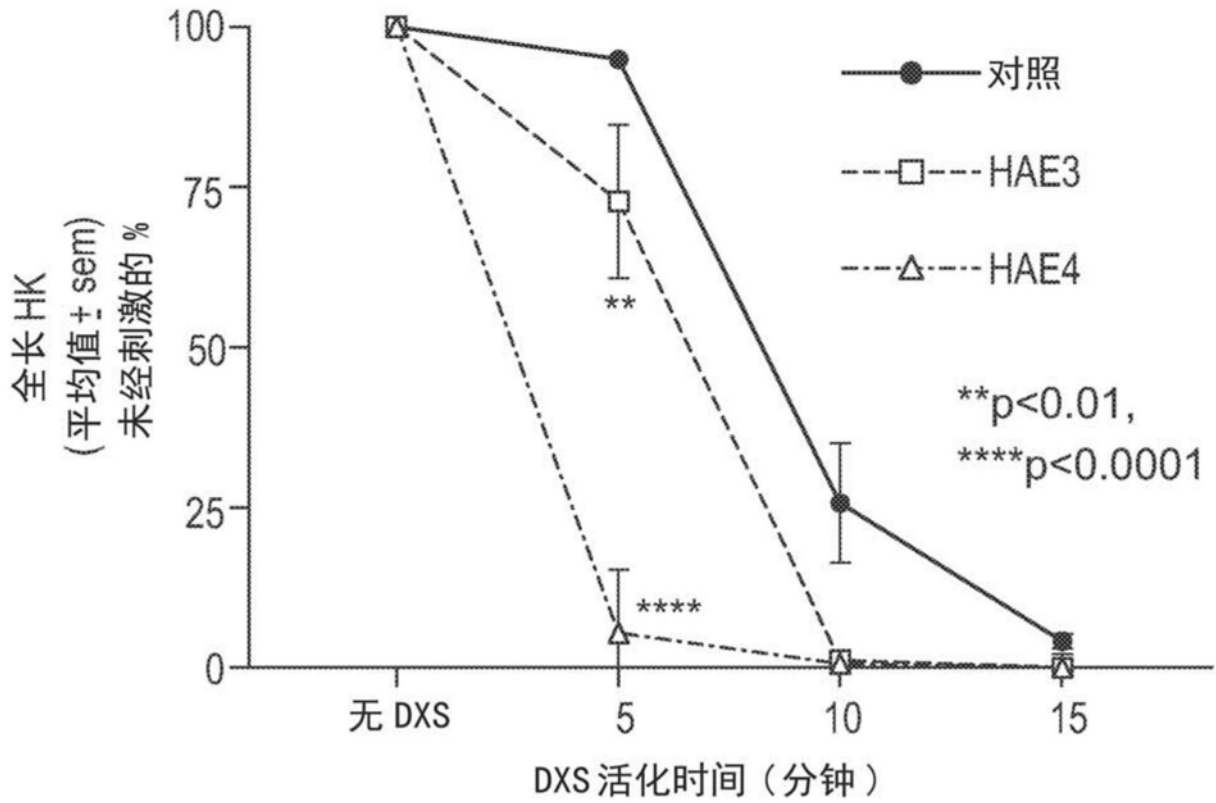


图13B

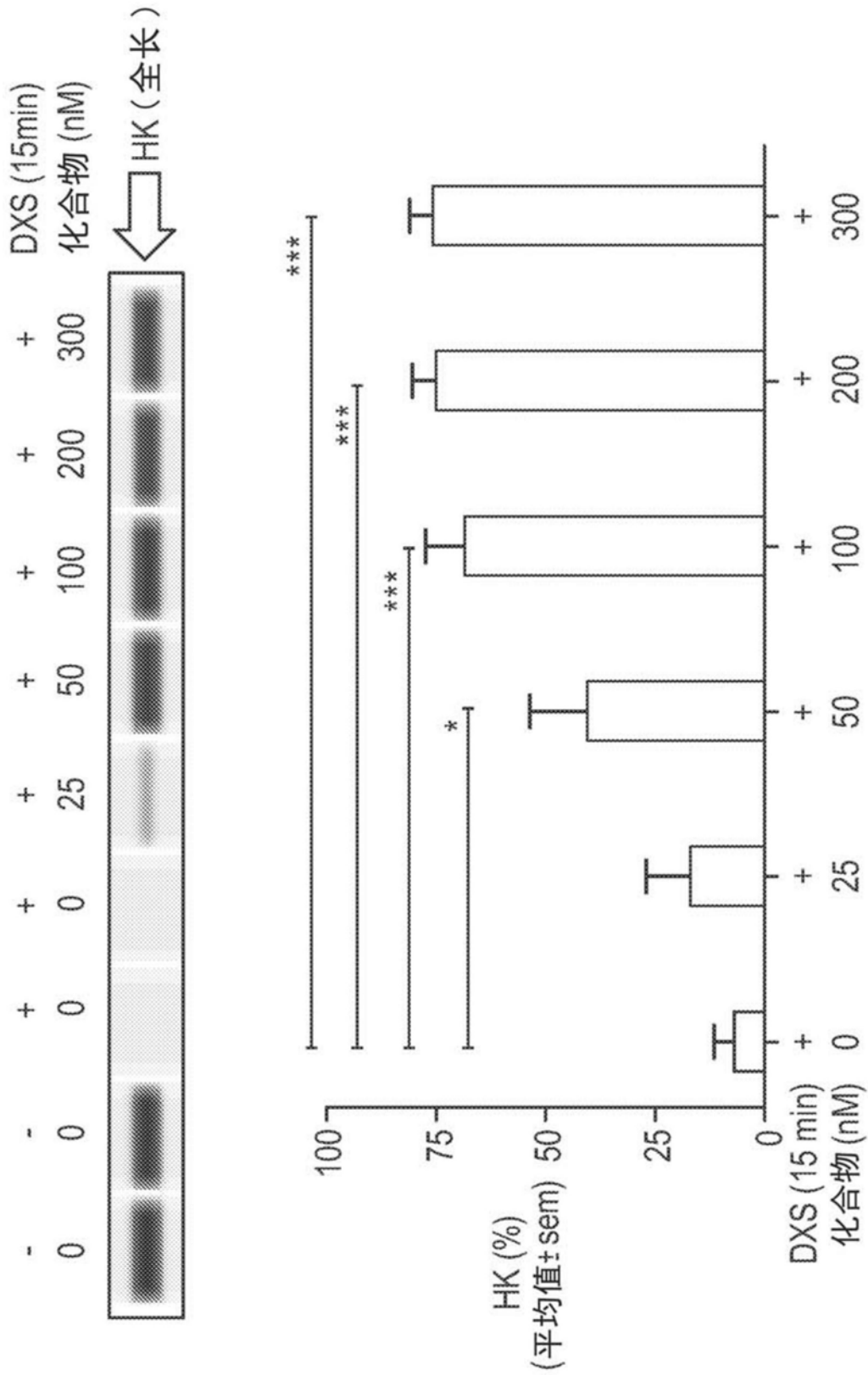


图14A

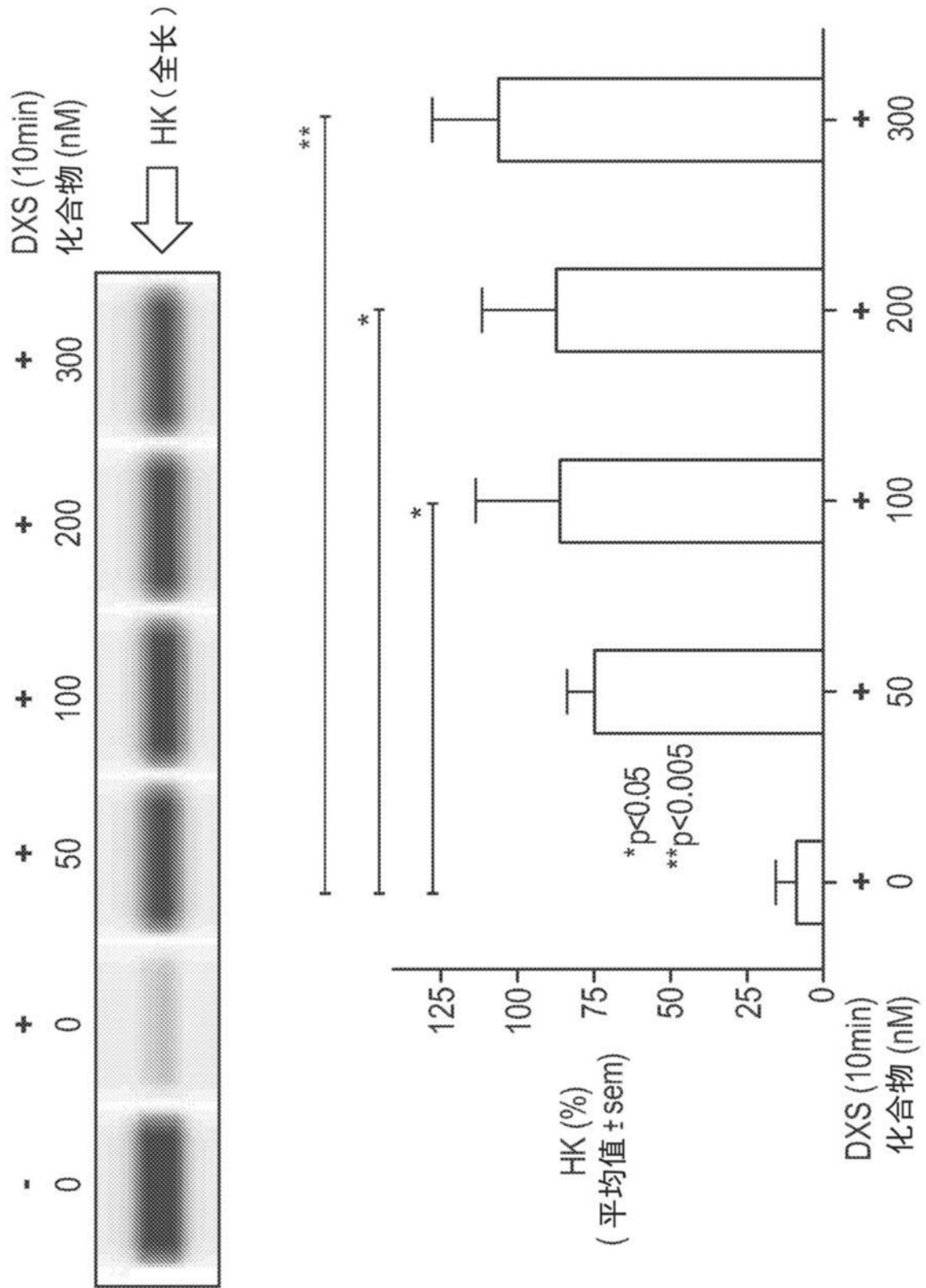


图14B

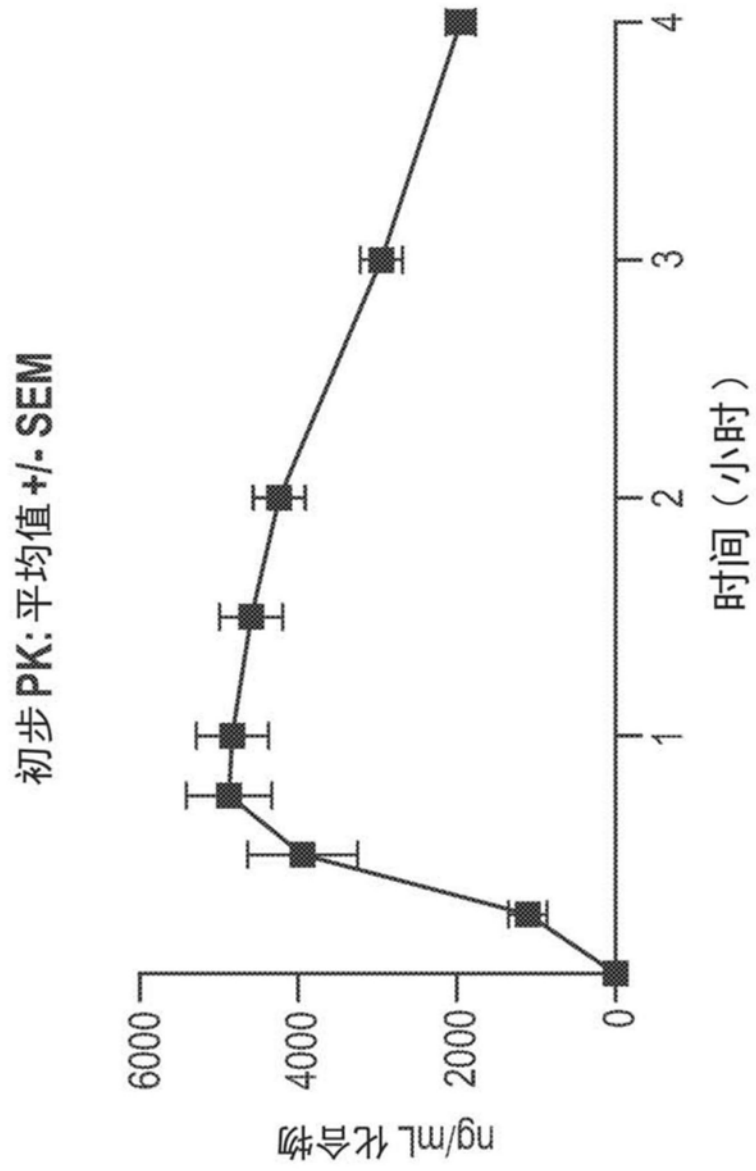


图15

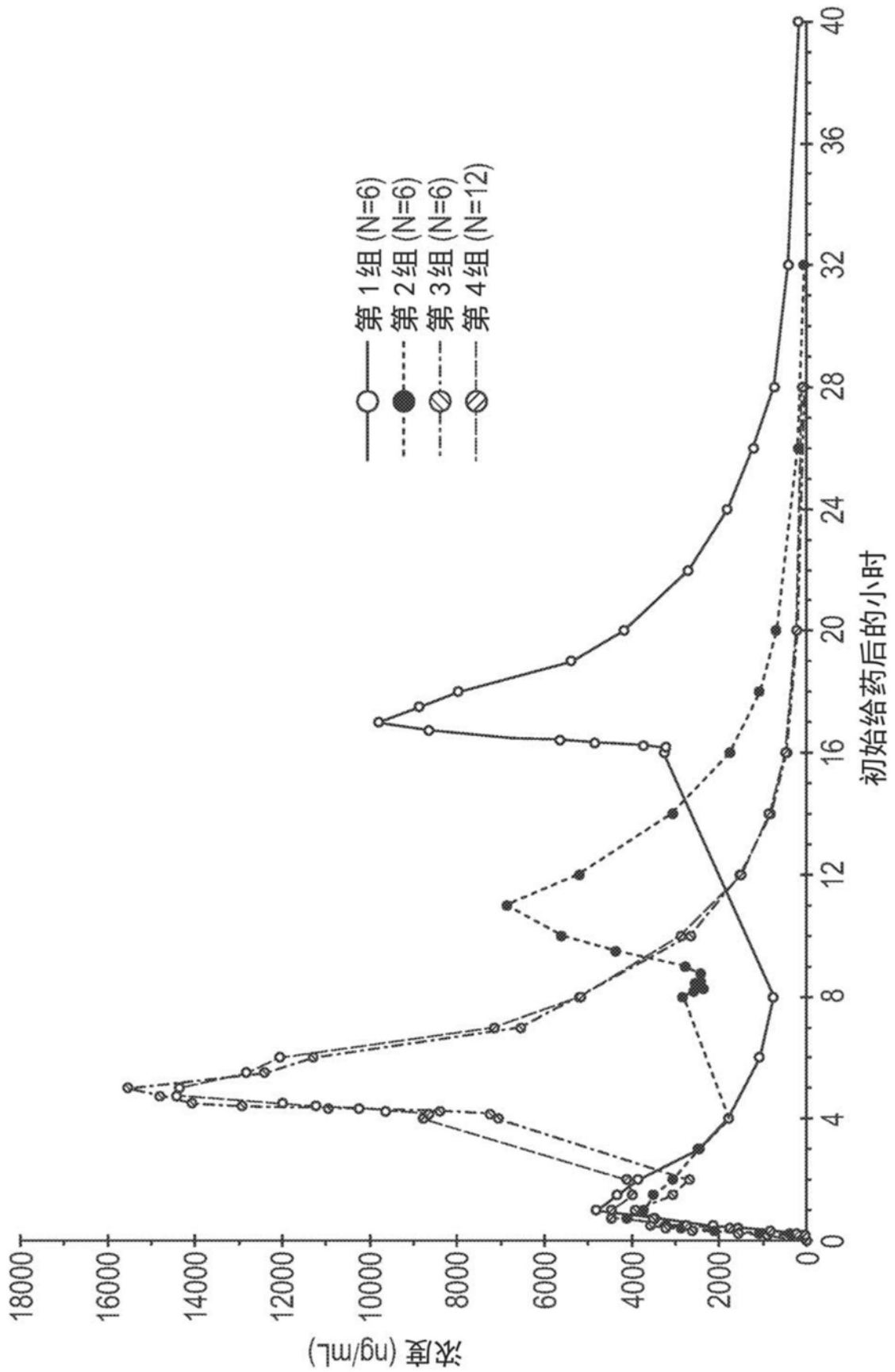


图16A

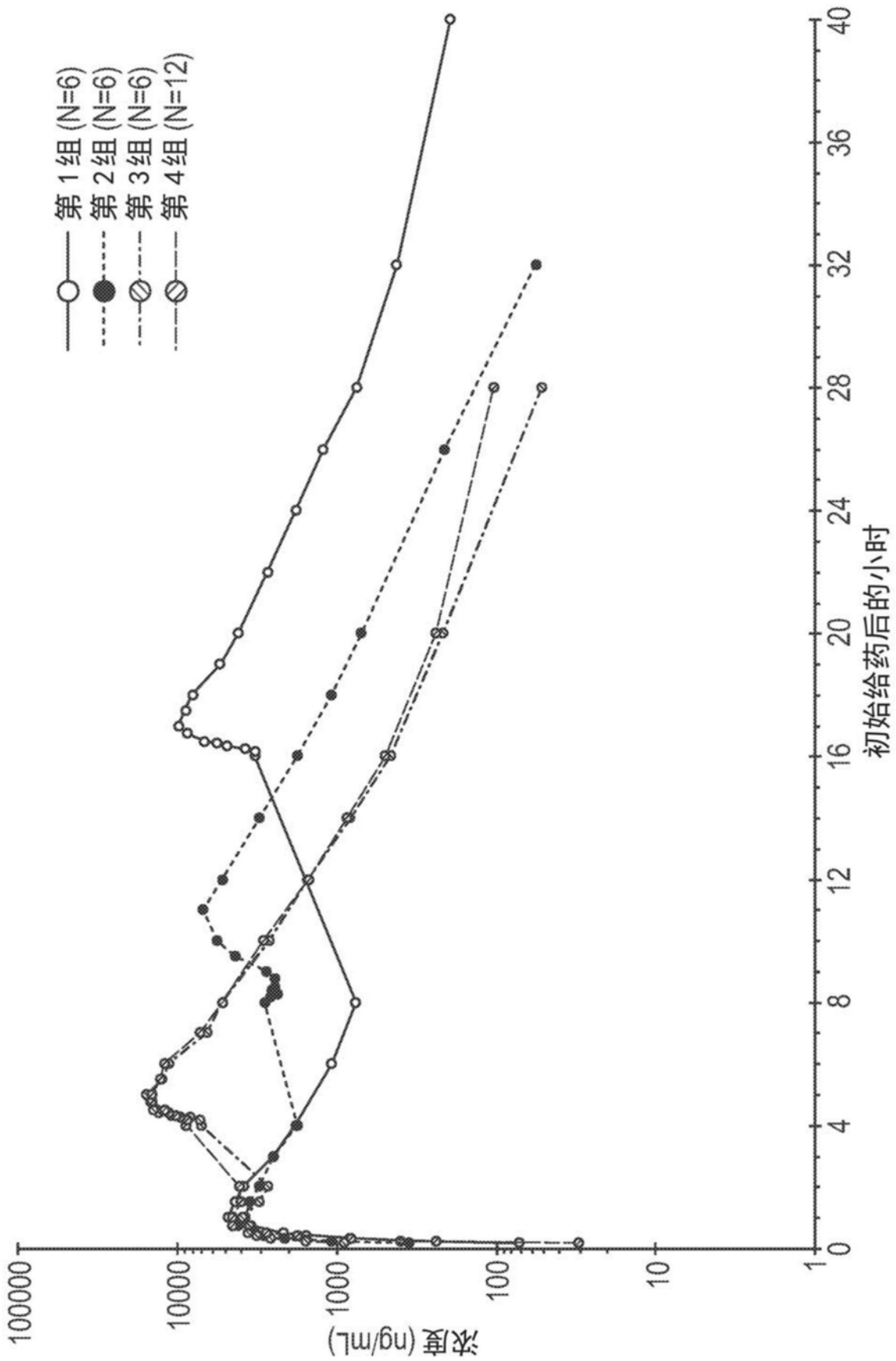


图16B