(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115942933 A
(43)申请公布日 2023.04.07

(21)申请号 202180051106.2
(22)申请日 2021.08.20
(30)优先权数据
20382764.7 2020.08.21 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/073133 2021.08.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/038261 EN 2022.02.24
(71)申请人 帕罗生物制药有限公司
地址 西班牙,巴塞罗纳
(72)发明人 J·卡斯特罗-帕洛米诺拉里亚
J·卡马乔戈麦斯
N·卡斯特罗-帕洛米诺拉里亚
A·阿里萨阿尔瓦雷斯
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 丁秀云
(51)Int.Cl.
A61K 31/426(2006.01)

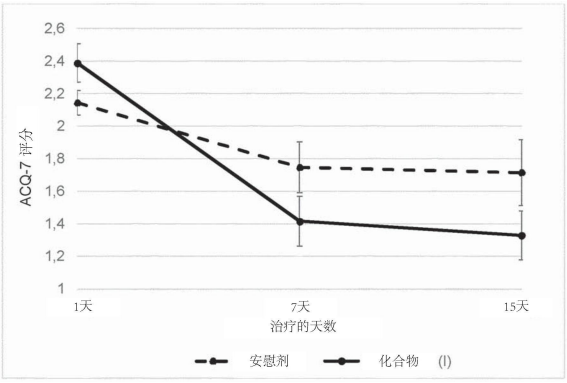
权利要求书3页 说明书20页 附图5页

(54)发明名称

用于治疗气道疾病的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸及其衍生物

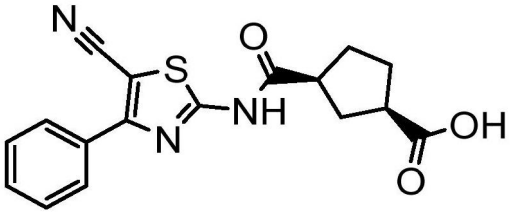
(57)摘要

本发明涉及(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐及其共晶并且涉及包含所述化合物的药物组合物,用于治疗周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的对象的气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎等,涉及所述化合物在制备用于治疗周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的对象的气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎等的药物中的用途,以及涉及通过施用所述化合物治疗周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的对象的气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎等的方法。



CN 115942933 A

1.式(I)化合物：



(I)

其用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病中的用途，所述治疗包括向所述对象施用治疗有效量的所述化合物。

2.根据权利要求1所述的供使用的化合物，其中嗜酸性粒细胞气道疾病选自过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停和过敏性鼻炎。

3.根据权利要求2所述的供使用的化合物，其中所述过敏性哮喘选自轻度、中度和重度哮喘。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的供使用的化合物，其中所述化合物通过口服途径施用。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的供使用的化合物，其中所述化合物一天施用一次或两次。

6.根据权利要求5所述的供使用的化合物，其中所述化合物一天施用一次。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的供使用的化合物，其中所述化合物以5-40mg之间的剂量施用。

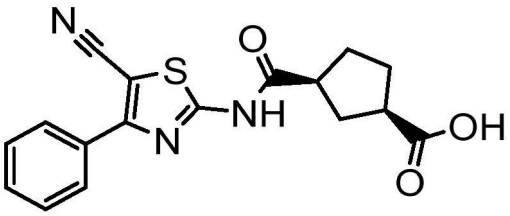
8.根据权利要求7所述的供使用的化合物，其中所述化合物以5-20mg之间的剂量施用。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的供使用的化合物，其中化合物(I)的施用使周围血嗜酸性粒细胞水平相对基线降低5%-30%之间。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的供使用的化合物，其中化合物(I)的施用使谷FEV1增加110-200mL之间。

11.根据权利要求1所述的供使用的化合物，其中化合物(I)存在于组合产品中，所述组合产品包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶，和一种或多种选自下列的剂：皮质类固醇，如布地奈德、氟替卡松、倍氯米松、莫米松；支气管扩张剂，如沙美特罗和福莫特罗；和生物产品，其选自度匹鲁单抗、瑞利珠单抗、美泊利单抗、伊马替尼、瑞组单抗、AK002、贝那珠单抗、曲罗芦单抗；以及抗纤维变性药物，如吡非尼酮和尼达尼布。

12.式(I)化合物：



(I)

在制备用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的

人类对象的气道疾病的药物中的用途，所述治疗包括向所述对象施用治疗有效量的所述化合物。

13.根据权利要求12所述的用途，其中嗜酸性粒细胞气道疾病选自过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停和过敏性鼻炎。

14.根据权利要求13所述的用途，其中所述过敏性哮喘选自轻度、中度和重度哮喘。

15.根据权利要求12至14中任一项所述的用途，其中所述化合物通过口服途径施用。

16.根据权利要求12至15中任一项所述的用途，其中所述化合物一天施用一次或两次。

17.根据权利要求16所述的用途，其中所述化合物一天施用一次。

18.根据权利要求12至17中任一项所述的用途，其中所述化合物以5-40mg之间的剂量施用。

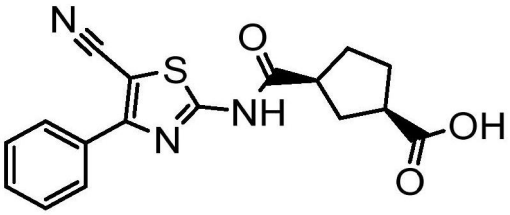
19.根据权利要求18所述的用途，其中所述化合物以5-20mg之间的剂量施用。

20.根据权利要求12至19中任一项所述的用途，其中化合物(I)的施用使周围血嗜酸性粒细胞水平相对基线降低5%-30%之间。

21.根据权利要求12至20中任一项所述的用途，其中化合物(I)的施用使谷FEV1增加110-200mL之间。

22.根据权利要求12所述的用途，其中化合物(I)存在于组合产品中，所述组合产品包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶，和一种或多种选自下列的剂：皮质类固醇，如布地奈德、氟替卡松、倍氯米松、莫米松；支气管扩张剂，如沙美特罗和福莫特罗；和生物产品，其选自度匹鲁单抗、瑞利珠单抗、美泊利单抗、伊马替尼、瑞组单抗、AK002、贝那珠单抗、曲罗芦单抗；以及抗纤维变性药物，如吡非尼酮和尼达尼布。

23.用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病的方法，所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的式(I)化合物：



(I)。

24.根据权利要求23所述的方法，其中嗜酸性粒细胞气道疾病选自过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停和过敏性鼻炎。

25.根据权利要求24所述的方法，其中所述过敏性哮喘选自轻度、中度和重度哮喘。

26.根据权利要求23至25中任一项所述的方法，其中所述化合物通过口服途径施用。

27.根据权利要求23至26中任一项所述的方法，其中所述化合物一天施用一次或两次。

28.根据权利要求27所述的方法，其中所述化合物一天施用一次。

29.根据权利要求23至28中任一项所述的方法，其中所述化合物以5-40mg之间的剂量施用。

30.根据权利要求29所述的方法，其中所述化合物以5-20mg之间的剂量施用。

31.根据权利要求23至30中任一项所述的方法，其中化合物(I)的施用使周围血嗜酸性粒细胞水平相对基线降低5%-30%之间。

32.根据权利要求23至31中任一项所述的方法，其中化合物(I)的施用使谷FEV1增加110-200mL之间。

33.根据权利要求1所述的方法，其中化合物(I)存在于组合产品中，所述组合产品包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶，和一种或多种选自下列的剂：皮质类固醇，如布地奈德、氟替卡松、倍氯米松、莫米松；支气管扩张剂，如沙美特罗和福莫特罗；和生物产品，其选自度匹鲁单抗、瑞利珠单抗、美泊利单抗、伊马替尼、瑞组单抗、AK002、贝那珠单抗、曲罗芦单抗；以及抗纤维变性药物，如吡非尼酮和尼达尼布。

用于治疗气道疾病的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸及其衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐及其共晶(co-crystal),以及涉及包含所述化合物的药物组合物,用于治疗周围血中嗜酸性粒细胞(嗜酸性细胞,eosinophil)水平升高的对象的气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎等。

[0002] 本发明的其它目的是提供通过向周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的对象施用式(I)化合物,或通过施用包含式(I)化合物的药物组合物或组合产品来治疗疾病的方法。

背景技术

[0003] 嗜酸性粒细胞增多是一种有时与气道疾病如哮喘、COPD、过敏性鼻炎等相关的状况。许多此类疾病采用皮质类固醇(局部或全身)治疗,皮质类固醇靶向嗜酸性粒细胞和其它免疫细胞,如可能是激发细胞群的淋巴细胞。(Kuang,F.L,Approach to Patients with Eosinophilia,Med Clin N Am 104(2020)1-14)。

[0004] 具体而言,血液嗜酸性粒细胞已被广泛描述为气道炎症的替代生物标志物,是特定对象哮喘和COPD表型的特征。近年来,已研究了周围血细胞中同时期嗜酸性粒细胞增多的测量,其作为支气管和/或肺部炎症的潜在替代标志物。在大多数研究中,300cel/uL的截止血液嗜酸性粒细胞值(cut-off blood eosinophils value)被认为将哮喘患者归类为患有嗜酸性粒细胞哮喘。(Kostikas,K et al,Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD,Curr Drug Targets.2018Dec;19(16):1882-1896)。

[0005] 目前,已显示嗜酸性粒细胞靶向疗法可减少疾病发作(flares),其中一些在严重嗜酸性粒细胞哮喘和伴有多血管炎的嗜酸细胞肉芽肿病中获得政府批准。上述疗法与生物产品(biologics products)如单克隆抗体的使用有关。很少有小分子药物在各种嗜酸性粒细胞相关状况中得到评估。(Klion,A.D et al,Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease,Annu.Rev.Pathol.Mech.Dis.2020.15:179-209)。

[0006] 尽管嗜酸性粒细胞增多的差异较大,但由于特应性在广大人群中的频率,因此继发于特应性的血液嗜酸性粒细胞增多较为常见。组织嗜酸性粒细胞被认为促成在如哮喘和嗜酸性粒细胞性胃肠障碍的疾病中非受控的特应性炎症的终末器官纤维变性和损伤。轻中度周围嗜酸性粒细胞增多是特应性疾病中常见的发现;然而,特应性障碍的嗜酸性粒细胞通常不浸润除主要受特应性障碍影响的那些组织之外的其它组织。越来越多的证据表明,周围血嗜酸性粒细胞计数可潜在地用作生物标志物,其可能与某些特应性障碍的疾病活动性相关。(Cafone,J et al,The Role of Eosinophils in Immunotherapy,Current Allergy and Asthma Reports(2020)20:1)。

[0007] 哮喘

[0008] 哮喘是一种异质性疾病,其特征通常为慢性气道炎症。其通过下列定义:呼吸症状史,如喘息、气促(shortness of breath)、胸闷和咳嗽,随时间和强度变化,以及可变呼气气流受限。这些变化通常由诸如过敏原或刺激物暴露、病毒性呼吸感染、锻炼或天气变化等因素引发。

[0009] 过敏性哮喘的一种替代治疗基于特异性免疫疗法,即重复施用增加剂量的过敏原以诱导低敏感性,并因此在发生另一次后续暴露于所述过敏原时减轻症状。已知免疫疗法的功效在患者中仍然有限且高度可变。

[0010] 过敏性哮喘的另一种替代治疗与生物制剂(biologics)如单克隆抗体的使用有关,其在大多数情况下是通过肠胃外/静脉内施用的。抗体本身是蛋白质,所以它们的给予有时可引起某些情况(something)如过敏反应,或与它们靶向的抗原相关的其它副作用。此外,它们可能代表了高成本、复杂的给药和管理,并且在世界各地并不广泛使用。

[0011] 最近,已批准用于治疗非受控哮喘的抗体之一是瑞利珠单抗(reslizumab),它是一种抗IL5抗体,用于治疗中度至重度嗜酸性粒细胞哮喘(通常与皮质类固醇或其它药物一起)。瑞利珠单抗阻断嗜酸性粒细胞的增殖和/或产生。专利申请WO2016/040007A1公开了一种对血液嗜酸性粒细胞水平升高(>400个细胞/μL)的哮喘患者的治疗,证明了该抗体的有效性与基线血液嗜酸性粒细胞水平相关(在400个细胞/μL以下未显示出具有统计学意义的功效)。

[0012] 另一种最近批准的抗体是度匹鲁单抗(dupilumab),其是一种白细胞介素-4(IL-4)受体α拮抗剂。它是免疫球蛋白G4亚类的人单克隆抗体,通过与IL-4和IL-13受体复合物共有的IL-4受体α亚单位特异性结合来抑制IL-4和白细胞介素-13(IL-13)信号传导。然而,与靶向嗜酸性粒细胞的其它生物制剂不同,不仅在≥300个细胞/μl的患者亚组中观察到了度匹鲁单抗的功效,而且在FEV1上严重恶化的数值和/或显著减少以及改善方面也观察到了其功效,并且在总群体以及嗜酸性粒细胞计数<300个细胞/μl的亚组中观察到了患者报告的结果(Kostikas K.et al,Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD,Curr Drug Targets.2018;19(16):1882-1896)。

[0013] 茶碱与小分子有关,是一种黄嘌呤衍生物,已用于哮喘治疗超过60年,在支气管扩张所需剂量下显示出显著的副作用。茶碱是一种弱的非选择性腺苷拮抗剂,也是不同磷酸二酯酶家族的抑制剂。因此,它显示出较低的治疗指数,并且必须密切监测药物水平。(Scheiff A.B.et al,2-Amino-5-benzoyl-4-phenylthiazoles:Development of potent and selective adenosine A1 receptor antagonists,Bioorg.Med.Chem.18(2010)2195-2203)。

[0014] 作为具有选择性且是非黄嘌呤衍生物的几种化合物腺苷A1受体拮抗剂已在人类中达到临床开发阶段,与心力衰竭和肾功能障碍的适应症相关,但它们都没有证实所述治疗的功效。针对其它适应症如肝纤维变性/脂肪变性、脓毒症、神经变性和运动障碍等提出了其它同类化合物(具有双重活性拮抗作用的化合物A_{2A}/A_1),但未达到临床开发阶段。(Giorg I et al,Adenosine A1 modulators:a patent update(2008to present),Expert Opin.Ther.Patents(2013)23(9))。

[0015] L-97-1是腺苷A1受体拮抗剂,几年前已有描述,但从未达到临床开发阶段。在过敏性兔哮喘模型中研究了所述化合物,以评估屋尘螨(HDM)攻击后的早期和晚期过敏反应,以

及对组胺和气道炎症的支气管高反应性。在所述研究中,L-97-1仅在HDM攻击后上至6小时就降低了动物的支气管肺泡灌洗液(BALF)中的嗜酸性粒细胞计数(Nadeem A.et al,Adenosine A1 receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation,European Journal of Pharmacology 551(2006)116-124)。该参考文献中未指出或暗示有关L-97-01降低血液嗜酸性粒细胞水平的潜力的内容。

[0016] COPD

[0017] 有一些其他慢性肺病可能与某些嗜酸性粒细胞气道炎症例如慢性阻塞性肺病(COPD)患者有关。两项观察性研究显示,血液嗜酸性粒细胞计数是COPD恶化(与痰嗜酸性粒细胞计数升高和对泼尼松龙反应阳性相关)的突出生物标志物。(Pavord,I.D.,Blood Eosinophil-directed Management of Airway Disease:The Past,Present and Future,AJRCCM Articles in Press.Published May 01,2020)。

[0018] 在慢性阻塞性肺病(COPD)中,国际诊断和治疗指南未纳入过敏治疗建议。缺乏建议的主要原因是对特应性在COPD发病机制和结果中的作用认识不足。然而,据报道,约18%的COPD患者是特应性的,而特应性是发展为COPD的一个可能风险因素。因此,人们对寻找特应性与COPD之间的联系及其对疾病结果的影响越来越感兴趣。

[0019] 欧洲慢性阻塞性肺病呼吸学会(European Respiratory Society on Chronic Obstructive Pulmonary Disease,EUROSCOP)开展了一项大型的多中心研究,旨在评估吸入布地奈德的3年治疗对吸烟COPD患者肺功能下降的影响,并得出结论:COPD患者存在特应性,并且其与较高的呼吸症状的患病率和发生率相关。研究指出,在COPD的常规检查中不应忘记特应性状态。(Fattahi,F.et al,Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients:results from the EUROSCOP study,Respiratory Research 2013,14:10)。

[0020] 专利申请US2015/0104447A1公开了一种靶向IL5-受体α链的人源化、非岩藻糖基化(afucosylated)单克隆抗体,贝那珠单抗(Benralizumab)。贝那珠单抗经由活化的自然杀伤细胞诱导嗜酸性粒细胞凋亡,通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性耗竭嗜酸性粒细胞。

[0021] 在基线痰嗜酸性粒细胞升高(≥3%)的COPD患者中使用抗IL5R抗体贝那珠单抗进行的一项初步研究显示,恶化率、SGRQ-C和自填式慢性呼吸问卷(self-administered Chronic Respiratory Questionnaire,CRQ-SAS)评分以及FEV1在数值上有所改善;然而,这些改善没有统计学意义。(Kostikas K.et al,Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD,Current Drug Targets,2018,19,1882-1896)。

[0022] 同样,在基线嗜酸性粒细胞升高的COPD患者中,与安慰剂相比,另一种抗IL-5单克隆抗体美泊利单抗(mepolizumab)显著减少了痰和血液嗜酸性粒细胞计数,但同样,这些差异并未转化为肺功能参数、恶化率和健康相关生活质量的组间显著差异(Kostikas K.et al,Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD,Current Drug Targets,2018,19,1882-1896)。

[0023] 从小分子角度看,长效的口服PDE-4抑制剂罗氟司特(Roflumilast)对嗜酸性粒细胞和中性粒细胞产生的炎症、气道重塑和支气管收缩具有显著影响,并且在治疗COPD和哮

喘患者方面取得了良好效果(Zhang X.et al,Pharmacological mechanism of roflumilast in the treatment of asthma-COPD overlap,Drug Des Devel Ther.2018;12:2371-2379)。

[0024] 在一项评估口服施用的罗氟司特(roflumilast)抗炎潜力的研究中,测定了棕色挪威大鼠(Brown Norway rats)支气管肺泡灌洗液中抗原诱导的细胞浸润、总蛋白和TNF浓度。罗氟司特抑制大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)嗜酸性粒细胞增多并且消除脂多糖(LPS)诱导的循环TNFα,表明其代表着一种潜在的治疗哮喘和慢性阻塞性肺病的新药。但同样,仍然没有表明罗氟司特在降低血液嗜酸性粒细胞水平方面的潜力。(BUNDSCHUH D.S.et al,In Vivo Efficacy in Airway Disease Models of Roflumilast,a Novel Orally Active PDE4Inhibitor,The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics(JPET)297:280-290,2001)。

[0025] 然而,ROBERT(Roflumilast Biopsy European Research Trial;NCT01509677)的研究表明,痰和支气管活检样品中的嗜酸性粒细胞显著减少,但血液嗜酸性粒细胞中没有,这为仅通过调节肺嗜酸性粒细胞数量发挥作用提供了证据(Rabe K.F.et al,Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease(ROBERT):a 16-week,randomised,placebo-controlled trial,The Lancet:Respiratory Medicine,第6卷,第11期,2018年11月,第827-836页)。

[0026] IPF

[0027] 特发性肺纤维变性(IPF病)包括一组间质性肺病,是全球重要人群的死亡原因。关于痰嗜酸性粒细胞增多与特发性肺纤维变性的关系,仅有少数已发表的研究。有研究表明,IPF患者(2.1%)的痰嗜酸性粒细胞平均百分比高于正常个体(0.3%;$p<0.001$),但与COPD患者的水平相似。此外,发现嗜酸性阳离子蛋白在IPF(1.1mg/ml)中高于正常对象(0.2mg/ml),甚至高于COPD(0.4mg/ml),这表明炎症是活性的,并给出了IPF嗜酸性炎症与咳嗽之间的可能关系。其它研究报告称,嗜酸性粒细胞在进行性IPF中很重要,并且与不利的结果相关。(Eltboli O.et al,Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease,Expert Rev.Respir.Med.7(1),(2013))。

[0028] 过敏性鼻炎

[0029] 过敏性鼻炎可表现为轻度周围嗜酸性粒细胞增多。在该队列中,周围嗜酸性粒细胞增多在预测粘膜疾病方面优于总IgE水平,阳性预测值为89%,阴性预测值为99%。(Cafone,Jet al,The Role of Eosinophils in Immunotherapy,Current Allergy and Asthma Reports(2020)20:1)。

[0030] 阻塞性睡眠呼吸暂停

[0031] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是指尽管持续努力呼吸,但在睡眠期间呼吸停止的反复发作。临床上,OSA的特征为白天过度嗜睡、破坏性打鼾和夜间低血氧症。这种状况是一种常见的睡眠呼吸障碍,在发达国家影响了大约4.0%的中年男性和大约2.0%的中年女性。许多研究表明,OSA是发病率和死亡率的重要源头;它与严重的健康后果有关,主要影响心血管和脑血管系统。有研究表明,过敏性鼻炎相关炎症可能会加重阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的严重程度。(Gadi,G et al,The prevalence of allergic rhinitis and atopic markers in obstructive sleep apnea,Journal of Epidemiology and Global Health

第7卷,第1期,2017年3月,第37-44页)。

[0032] 对周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的对象的气道疾病的有效且安全的治疗——其确保对所述对象组中这些疾病的控制以及所述患者的临床状况及其生活质量的改善——存在未满足的医疗需求,所有这些都伴随有简单的施用程序。为此,口服治疗和最小日剂量被认为是理想的替代方案。

[0033] 国际专利申请WO 2009/044250 A1公开了一组作为腺苷A_1受体的拮抗剂的5-氰基噻唑-2-基乙酰胺衍生物及其在治疗易于通过所述腺苷受体的拮抗作用改善的状况或疾病中的用途。WO 2009/044250 A1中未具体列举周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的对象的气道疾病治疗。

[0034] 考虑到上述情况,专家认为生物制剂和小分子具有强大而不同的生物化学、药理学和临床有效特性,以及限制其治疗性能的特征,并且它们可以一起使用以产生强大的组合。

[0035] 此外,患者分层被认为是一条成功靶向途径的先决条件,因为数个化合物在后期开发阶段失败,可能是由于缺乏基于表型的患者选择。(Franziska Roth-Walter et al, Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases:An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper, Allergy.2019;74:432-448)。

[0036] 分析以上所有情况,无法预测在如哮喘和COPD一样复杂的疾病中,小分子会对特定靶标的作用机制产生的影响。在动物模型中获得的结果不是结论性的,并且不允许预测对人类群体的影响,更不用说提供必要的患者分层信息使得他们不会被不充分或无效治疗。

[0037] 目前,尚无选择性腺苷A_1受体配体获得市场授权。此外,它们均未在治疗气道疾病如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎等的人类临床试验中进行测试。然而,已在人体内测试了几种腺苷A1拮抗剂,如Rolofylline(CAS编号136199-02-5)、Tonapofylline(CAS编号340021-17-2)或Adentri(CAS编号166374-48-7)用于治疗心血管和肾脏适应症,如慢性或急性心力衰竭和肾功能不全。据我们所知,尚无报告表明所述腺苷A1拮抗剂治疗对血液嗜酸性粒细胞产生任何影响或副作用。

[0038] 在现有技术中没有先例表明在患有气道疾病如哮喘的人类对象(周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL)中用腺苷A1拮抗剂治疗,更不用说用式(I)化合物治疗,将显著降低血液嗜酸性粒细胞计数,也没有表明显著改善肺功能。

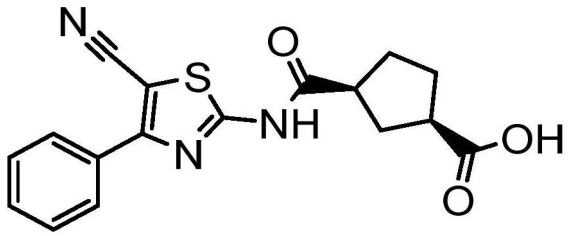
[0039] 尽管有一个使用腺苷A1受体拮抗剂L-97-1的治疗减少过敏的兔中支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞的先例(Nadeem A.et al,Adenosine A1 receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation,European Journal of Pharmacology 551(2006)116-124),但使用罗氟司特进行的研究(Rabe K.F.et al,Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT):a 16-week,randomised,placebo-controlled trial,The Lancet:Respiratory Medicine,第6卷,第11期,2018年11月,第827-836页)清楚地表明,支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞的减少不一定意味着血液嗜酸性粒细胞的减少。

[0040] 此外,Nadeem A.等人仅表明一种特定的腺苷A1拮抗剂(L-97-1)具有降低支气管肺泡灌洗液(BALF)中嗜酸性粒细胞计数的能力,但未向专家提供任何理由假定L-97-1的作用可外推至整个腺苷A1拮抗剂类别。实际上,同一篇文章还报道了孟鲁司特(其不是腺苷A1拮抗剂,而是白三烯受体拮抗剂)也能降低BALF中的嗜酸性粒细胞计数,这表明降低支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞计数的能力不一定与腺苷A1拮抗作用相关。

[0041] 本专利申请的发明人已经研究了化合物(I)在治疗气道疾病中,具体是在轻中度过敏性哮喘患者中的有效性,并且已经出乎意料地发现,用化合物(I)治疗15天的人类对象实践了(experiment)周围血嗜酸性粒细胞计数显著降低以及谷用力呼气量(trough forced expiratory volume)(谷FEV1)和相应的FEV1 $AUC_{30min-23h\ 30min}$显著增加,以及哮喘控制问卷-7(Asthma Control Questionnaire-7,ACQ-7)评分改善。这种改善在周围血中嗜酸性粒细胞水平升高的患者中,特别是在周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的患者中尤其显著。

[0042] 因此,开发每日口服一次的药物以进一步简化气道疾病的治疗方案并提高患者依从性一直是兴趣所在。

[0043] 本发明的发明人现已惊奇地发现式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸

[0044] 

(I)

[0045] 对在人类对象中产生周围血嗜酸性粒细胞计数显著降低的气道疾病的治疗特别有效,所述人类对象在所述治疗之前周围血中的嗜酸性粒细胞水平升高,特别是周围血中的嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL。

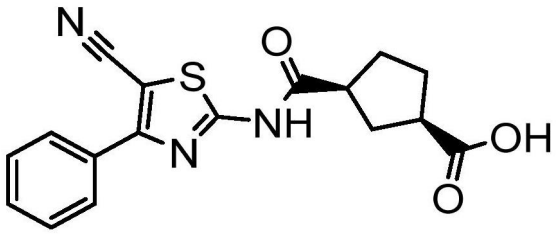
[0046] 一方面,本发明提供了式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐及其共晶,用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病。式(I)化合物具有降低血液嗜酸性粒细胞计数的能力。另一个优点由所述化合物在人体中测试的、与用于治疗气道嗜酸性粒细胞疾病的其它药物如类皮质激素和生物产品以及本领域已知的其它腺苷A_1拮抗剂相比优异的毒性特征(profile)给出。另一个区别点是可以口服施用。

发明内容

[0047] 本发明涉及(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐及其共晶、涉及包含所述化合物的药物组合物以及涉及所述化合物与一种或多种剂的组合,用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平升高,特别是周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎等。

具体实施方式

[0048] 一方面，本发明涉及式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸(化合物(I))

[0049] 

(I)

[0050] 其药学上可接受的盐或其共晶，用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎。

[0051] 另一方面，本发明涉及式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸(化合物(I))、其药学上可接受的盐或其共晶在制备用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎的药物中的用途。

[0052] 又另一方面，本发明涉及包含式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰-基4-基苯噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐或其共晶的药物组合物用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎的用途。

[0053] 再另一方面，本发明及涉组合产品，其包含式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐或其共晶和一种或多种剂，用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎。

[0054] 又一方面，本发明涉及如前段所述的组合，其用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎。

[0055] 在本发明的又一个方面中，涉及用于治疗气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎的方法，所述方法通过向在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象施用下列来进行：

[0056] -式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶，或

[0057] -药物组合物，包含式(I)化合物或

[0058] -其药学上可接受的盐或共晶，或

[0059] -组合产品，包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶。

[0060] 如前所述，本发明的式(I)化合物用于治疗气道疾病，如过敏性哮喘、慢性阻塞性

肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎。

[0061] 因此,本发明的式(I)化合物及其药学上可接受的盐或共晶、包含此类化合物和/或其盐或共晶的药物组合物以及包含此类化合物、其盐或共晶的组合产品可用于治疗气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎的方法中,所述方法包括向有所述治疗需要的在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象施用有效量的本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶。

[0062] 在优选的实施方式中,式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸、其药学上可接受的盐或其共晶、包含所述化合物和一种或多种剂的组合,用于治疗在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象的气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎。

[0063] 在优选的实施方式中,以治疗有效量将式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸施用于在所述治疗之前周围血中嗜酸性粒细胞水平等于或大于300cel/μL的人类对象,以治疗气道疾病,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维变性(IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停、过敏性鼻炎,其中血液嗜酸性粒细胞水平在施用后被降低。

[0064] 一些实施方式涉及治疗特征在于人类对象中周围嗜酸性粒细胞水平升高的状况的方法,所述方法包括向有需要的人类对象施用治疗有效量的式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸或其药学上可接受的盐,其中血液嗜酸性粒细胞水平被降低。

[0065] 在优选的实施方式中,施用式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸以治疗特征在于血液嗜酸性粒细胞水平升高的状况。在更优选的实施方式中,嗜酸性粒细胞疾病的特征在于周围血中嗜酸性粒细胞的升高水平等于或大于300个细胞/μL。

[0066] 在一个实施方式中,本发明的方法提供了治疗效果使得患者在开始治疗的4周内,优选在2周内实现周围嗜酸性粒细胞计数减少5%-30%。

[0067] 在优选的实施方式中,气道疾病是选自下列的哮喘:特应性哮喘、过敏性哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、嗜酸性粒细胞哮喘及其组合。在优选的实施方式中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶用于治疗哮喘,其中过敏性哮喘选自轻度、中度和重度哮喘。

[0068] 在优选的实施方式中,状况是COPD。

[0069] 在优选的实施方式中,状况是IPF。

[0070] 在优选的实施方式中,用于治疗气道疾病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶通过口服途径施用。

[0071] 在优选的实施方式中,用于治疗过敏性哮喘的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶一天施用一次或两次。在更优选的实施方式中,式(I)化合物一天施用一次。

[0072] 在优选的实施方式中,用于治疗气道疾病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶以5mg-40mg之间的剂量施用。在更优选的实施方式中,式(I)化合物以5mg-20mg之间

的剂量施用。

[0073] 在优选的实施方式中，药物组合物包含有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶以及药学上可接受的媒介物(vehicle)或载体。

[0074] 在优选的实施方式中，组合产品包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或共晶，以及一种或多种选自下列的剂：皮质类固醇，如布地奈德、氟替卡松、倍氯米松、莫米松；支气管扩张剂(支气管扩张药，bronchodilator)，如沙美特罗(salmetherol)和福莫特罗；和选自度匹鲁单抗、瑞利珠单抗、美泊利单抗、伊马替尼(Imatinib)、瑞组单抗(Lebrikizumab)、AK002、贝那珠单抗、曲罗芦单抗(Tralokinumab)的生物产品；以及抗纤维变性药物，如吡非尼酮和尼达尼布(Nintedanib)。组合产品的组分在同一制剂中或在单独的制剂中。

[0075] 在本发明的一个实施方式中，用于治疗过敏性哮喘的式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其共晶以及剂形成同一组合物的部分。

[0076] 在本发明的另一个实施方式中，用于治疗过敏性哮喘的式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其共晶以及剂形成同时或顺序施用的单独组合物的部分。

[0077] 在优选的实施方式中，治疗过敏性哮喘的方法具有可通过任何合适的度量测量的效果，所述度量选自周围嗜酸性粒细胞计数和1秒内谷用力呼气量(FEV1)。测量周围嗜酸性粒细胞计数和谷FEV1的方法是本领域已知的。这些和其它测定治疗对患者的效果的方法可以单独使用或组合使用。

[0078] 嗜酸性粒细胞计数。周围血嗜酸性粒细胞计数获自在参与研究的每个中心所完成的标准全血计数。例如，通过在Beckman Coulter LH系列分析仪上使用标准化方法(Beckman Coulter Ltd,Brea,CA,USA)，Negewo,N.A.et al,Peripheral blood eosinophils:a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD,Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.2016;11:1495-1504)。

[0079] 以S.I为单位(10^9/L)的嗜酸性粒细胞将以cel/μL进行换算，换算系数(conversion factor)为1×10^9/L＝1000cel/μL。基于根据血液学访视(visit)V1时的嗜酸性粒细胞(cel/μL)值(低<300cel/μL，高>＝300cel/μL)，将对符合方案人群(Per Protocol Population)的主要功效分析分层为2个亚组。第16天(+4天偏差(余地，leeway))的谷FEV1按治疗组(治疗臂，treatment arm)和访视V1时的嗜酸性粒细胞值进行汇总。拟合了第16天的FEV1测量值(给药后23h 15min和23h 45min)的混合模型，其包含治疗组和嗜酸性粒细胞层作为固定效应、地点(site)作为随机效应，以访视V5时的基线FEV1作为协变量。

[0080] FEV1。简而言之。将使用符合或超过ATS/ERS标准的最低性能建议的肺量测定设备进行肺量测定测量(Miller M.R et al,Standardisation of spirometry,Eur Respir J 2005;26:319-338)。校准和质量控制应在现场启动(site initiation)前进行：

[0081] a.将使用3L注射器验证肺量计的精确度。

[0082] b.应认证过去12个月内注射器的精确度，且精确度应为±15ml。

[0083] c.使用前，应将注射器保持在与肺量计相同的温度下，以确保体积(量，volume)稳定性。

[0084] d.对于体积式肺量计，必须在每次试验阶段前根据制造商的指南进行校准和泄漏检查。需要一份存储在现场源文件中的校准报告，以确认遵守指南。试验中使用的肺量测定

设备的示例是:Jaeger和ERT Spirosphere。

[0085] 本发明用于人类对象。

附图说明

[0086] 图1.研究设计。研究包括:筛查访视(V1);哮喘维持疗法的断药方案(weaning protocol)(访视V2至V4);双组(双臂,two-arm)治疗期(访视V5至V7,其中V5为随机访视,R);和随访(V8,FU)。对象进入筛选,并根据纳入研究时其哮喘药物,通过3种可选途径(A、B或C)经历哮喘治疗断药期。a1、b1和c1:分别在途径A、B和C中的访视V1。接受中剂量ICS+至少一种以上哮喘控制药物的对象通过途径A,按下列步骤经历断药期:(a2)访视V2时停用(撤出,withdrawal)非ICS药物(LABA,LTRA);(a3)访视V3时ICS减少至低剂量;和(a4)访视V4时低剂量ICS停用。接受低剂量ICS+至少一种以上哮喘控制药,或中剂量ICS作为哮喘单一疗法的对象如下经历途径B:(b2)停用非ICS药物(LABA,LTRA),或在适用时将ICS单一疗法从中剂量减至低剂量;和(b3)停用低剂量ICS。这些对象跳过访视V4并且直接从V3(步骤b3)进入到随机化。进入低剂量ICS单一疗法研究的对象经历途径C,其中在访视V2时停用其ICS(单一步骤c2),并跳过访视V3和V4前进到随机化。在适用的情况下,对所有对象在访视V2时中断鼻炎/鼻窦炎鼻内药物。随机化(R)前的时间间隔指的是访视间的距离。对于访视V5(随机化)、V6和V7,绘制了确切的访视日及其偏差(*访视V5潜伏期(等待时间,latency):访视V5必须先在途径A的访视V4、途径B的访视V3或途径C的访视V2后7天(±2天)约定。对于不符合第10号肺量测定纳入标准的那些对象,可以中断访视V5程序,而后续计划外访视最多可在7天内约定肺量测定随访。第一次V5中断后最多可在14天后重新安排一次完整的访视V5,其间最少有1次随访。表现访视V7到V8(FU,随访)的时间间隔也适用于停药期后的PSW(对象提前停药)访视。途径A:进入研究的对象接受中剂量ICS+至少一种以上哮喘控制药物(例如LABA或LTRA)。所有断药访视:V1→V4。途径B:进入研究的对象接受低剂量ICS+至少一种以上哮喘控制药物,或中剂量ICS作为哮喘单一疗法。断药访视V1→V3(无V4)。途径C:进入研究的对象接受低剂量ICS作为哮喘单一疗法。在访视V2时停用ICS(无V3和V4)。抢救药物:在整个研究期间,对象可使用短效β2-肾上腺素能抢救性支气管扩张药。

[0087] 图2.化合物(I)的施用对嗜酸性粒细胞计数的效果。V5/D0:第0天第5次访视。V7/D15:第15天第7次访视。V8/FU:第8次随访。

[0088] 图3.化合物(I)/安慰剂治疗15天后FEV1相对于基线的差异(连续肺量测定)。

[0089] 图4.施用15天后FEV1的AUC。

[0090] 图5.化合物(I)/安慰剂治疗后ACQ-7评分相对于基线降低。

[0091] 图6.按照每名患者的系统器官类别和首选术语(preferred term)最差等级列出的相关不良事件汇总(安全人群)。

[0092] 如本文件中所用,术语过敏性哮喘用于表示当人在某些触发物(过敏原)周围时引起症状的哮喘类型。这些过敏原导致免疫系统反应,影响肺部并使呼吸困难。(https://www.medicalnewstoday.com/articles/324476)。

[0093] 如本文件中所用,术语特应性哮喘,与过敏性哮喘一样,通常与对所吸入的过敏原的免疫反应增强有关。

[0094] 如本文件中所用,术语轻度哮喘用于指通过常规每日低剂量ICS和按需SABA的治

疗而得到良好控制的哮喘，有效减轻哮喘症状并降低哮喘相关恶化、住院和死亡的风险，但ICS的依从性差。此外，在患有轻度哮喘的成人和青少年中，与仅使用SABA的治疗相比，按需使用低剂量ICS-福莫特罗的治疗将严重恶化的风险降低约三分之二，且在严重恶化方面不亚于每日低剂量ICS。(2020年全球哮喘管理和预防战略(Global Strategy for Asthma Management and Prevention.2020)。可从下列网站获得:www.ginasthma.org)。

[0095] 如本文件中所用，术语中度哮喘用于指通过组合低剂量ICS-LABA作为维持治疗，按需SABA作为缓解剂，以及低剂量ICS-福莫特罗作为维持和缓解治疗的治疗而得以控制的哮喘。此外，中度哮喘的另一种治疗方案包括中剂量ICS+按需SABA或低剂量组合ICS-LABA+按需SABA。(2020年全球哮喘管理和预防战略。可从下列网站获得:www.ginasthma.org)。

[0096] 如本文件中所用，术语重度哮喘用于指尽管进行了GINA步骤4或5的治疗但仍未得到控制的哮喘，或需要此类治疗以维持良好的症状控制并减少恶化的哮喘。大约3-10％的哮喘患者患有重度哮喘。(2020年全球哮喘管理和预防战略。可从下列网站获得:www.ginasthma.org)。

[0097] 如本文所用，术语药学上可接受的盐用于表示与药学上可接受的碱如碱金属(例如钠或钾)、碱土金属(例如钙或镁)氢氧化物和有机碱例如烷基胺、芳基烷基胺和杂环胺的盐。

[0098] 根据本发明，其它优选的盐是季铵化合物，其中阴离子(X^-)的当量与N原子的正电荷结合。X^-可以是各种无机酸的阴离子，诸如，例如氯根、溴根、碘根、硫酸根、硝酸根、磷酸根，或有机酸的阴离子，诸如，例如乙酸根、马来酸根、富马酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根。X^-优选是选自下列的阴离子:氯根、溴根、碘根、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根。

[0099] 如本文所用，术语共晶用于表示由相同晶格中的两个或更多个分子组成的晶体材料，更具体地，由式(I)的(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸分子和药学上可接受的助形成剂(coformer)形成的共晶。

[0100] 实施例

[0101] 实施例1.探究腺苷A_1受体拮抗剂(1R,3S)-3-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环戊烷-1-羧酸对轻中度持续性特应性哮喘患者1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second)(FEV1)的作用的研究

[0102] 目标

[0103] 本试验是一项探索性研究，旨在评估持续性轻中度特应性哮喘对象每日一次施用10mg化合物(I)15天的安全性、耐受性和功效。就探索性功效而言，本研究的主要目的是确定与安慰剂相比化合物(I)是否改善了FEV1，以及提供来自该哮喘患者群体的比较安全性数据。本研究中的测量结果还将用于确立该治疗是否改善了与哮喘控制和肺功能相关的其它变量。

[0104] 纳入标准

[0105] 1.进行任何研究评估之前，必须获得书面知情同意。对象必须能够与研究者和工作人员良好沟通，使得他们能够理解并遵守研究要求。

[0106] 2.18-70岁的男性和女性对象。

[0107] 3.有轻中度持续性过敏性哮喘病史的对象，根据GINA 2017指南得到诊断，并在作为维持疗法的治疗步骤2-3(ICS限于低/中剂量)或步骤4(限于中剂量ICS+LABA和/或白三烯拮抗剂)中得到管理。在纳研入究前，哮喘维持疗法必须稳定至少三个月。允许因过敏性鼻炎或慢性鼻窦炎伴有或不伴有鼻息肉而接受鼻内药物治疗的对象进入研究。允许使用口服抗组胺药作为过敏性鼻炎的抢救药物，但须遵守方案规定的洗脱期。

[0108] 4.皮肤点刺试验阳性或对空气过敏原如屋尘螨、树或草花粉、宠物皮屑或蟑螂抗原有特异性的血清IgE。此外，还可包括该国家/地区特异的任何过敏原。筛选前12个月内的历史皮肤点刺试验或血清IgE结果可接受(有来源文件支持)，过去12个月内接受过特异性免疫疗法的对象除外(参见排除标准第18号)。对于此类对象，必须在访视V1时获得空气过敏原皮肤点刺试验阳性或特异性血清IgE。

[0109] 5.有生育潜力的妇女必须同意从访视1至FU访视采取有效避孕，除非她们经过手术绝育(即双侧输卵管结扎、双侧卵巢切除术或全子宫切除术)、绝经至少2年或实施了禁欲。可接受的避孕程序有口服、经皮或植入避孕措施、宫内节育器、含杀精子剂的女用避孕套、含杀精子剂的隔膜，或性伙伴使用含杀精子剂的避孕套。移植(repotting)手术绝育的女性对象必须在研究药物首次给药前至少6个月完成程序。手术绝育程序必须由研究申办者可获得的临床文件支持。

[0110] 6.所有女性对象在筛选和基线时的妊娠测试结果必须为阴性。

[0111] 7.男性对象必须同意在整个研究期间直至研究完成访视期间使用两种可接受的避孕方法(例如杀精凝胶+避孕套)，并且在最后一次施用研究药物后的三个月内不得生育。定期禁欲和停药是不可接受的避孕方法。

[0112] 8.对象体重必需至少45kg且体重指数(BMI)≥17kg/m^2。

[0113] 9.对象必须证明，在总共吸入400μg沙丁胺醇(可逆性试验)后30min内，在其支气管扩张剂前值(prebronchodilator value)中FEV1增加≥12％，且≥200mL。可逆性可在筛选时或在访视V5前的断药期过程中确定。可选地，未表现出阳性“可逆性试验”但在访视V1时支气管扩张剂前FEV1自其基础FEV1下降≥200mL的对象也同等合格。

[0114] 10.在访视V5时，在哮喘维持疗法断药完成后，对象必须在LABA和ICS断药完成后的V5访视时其支气管扩张剂前FEV1为其预测的正常值的≥60％且≤90％。可选地，在访视V5时支气管扩张剂前FEV1≥90％的对象在访视V1时支气管扩张剂前FEV1自其基础FEV1下降≥200mL。

[0115] 11.在访视V5时，在LABA和ICS断药完成后，对象的ACQ-7评分必须≥1.5。

[0116] 12.对象在其哮喘维持疗法断药期间(即从访视V2到访视V5)必须满足早晚电子/PEF计记录≥80％的依从性。

[0117] 13.其哮喘维持疗法断药(即从访视V2到访视V5)。

[0118] 排除标准

[0119] 1.招募时或招募后30天或5个半衰期内(以较长者为准)使用其它研究药物。

[0120] 2.对研究药物或类似化学类别药物(A1腺苷受体拮抗剂)的超敏史。

[0121] 3.临床上显著的ECG异常史或近期自主神经功能障碍史(例如晕厥、心律失常等反复发作)。

[0122] 4.过去5年内接受过治疗或未接受治疗的任何器官系统恶性肿瘤史(局限性皮肤

基底细胞癌除外)。

[0123] 5.孕妇或哺乳期(泌乳期)妇女。

[0124] 6.吸烟者,定义为在之前6个月内吸烟或有超过10包年(packs-years)的吸烟史,包年的定义为每天吸烟当量为20支香烟(一包)达一年。

[0125] 7.重度持续性哮喘对象根据GINA 2017指南在GINA治疗步骤4(纳入标准3中的受限豁免除外)或5中受到管理。该标准包括用高剂量ICS、全身性皮质类固醇、噻托溴铵(tiotropium bromide)、茶碱或基于单克隆抗体的生物疗法(如奥马珠单抗(omalizumab)、美泊利单抗、瑞利珠单抗等)治疗的对象。用任何免疫抑制药物治疗的对象,或因哮喘以外的任何状况而用全身性皮质类固醇治疗的对象不包括在内。需要每日使用抗组胺药物的对象也不包括在内。

[0126] 8.目前或过去使用生物制剂(例如单克隆抗体)治疗哮喘。过去6个月内,因任何其它状况使用生物剂。

[0127] 9.在访视V1前4周内使用全身性皮质类固醇治疗哮喘恶化或任何其它状况。

[0128] 10.危及生命的哮喘史,定义为需要插管的哮喘发作和/或与高碳酸血症、呼吸骤停和/或低氧性癫痫发作相关的哮喘。在第1次访视前的5年内有哮喘恶化史,需要在病房住院或在急诊室停留超过48小时。

[0129] 11.除哮喘外,在研究期可能需要使用全身性皮质类固醇的任何疾病或病症。

[0130] 12.试验期间任何可能导致哮喘症状恶化的过敏原/刺激物职业暴露。

[0131] 13.需要在访视V1前4周内使用抗生素的呼吸道感染,或在访视V1前6个月内有肺炎。

[0132] 14.在访视V1前4周内出现需要治疗或使用任何医疗保健资源的哮喘恶化。这包括通过瞬时加大对象的常规哮喘维持疗法来管理的哮喘恶化,以及采用“行动计划”的自我管理的恶化。

[0133] 15.患有可能损害安全性或可能干扰功效结果的任何其它基础疾病的对象(例如,结核病、临床相关支气管扩张、弥漫性肺间质疾病、肺动脉高压、肺气肿、慢性支气管炎、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症、全身性免疫驱动障碍)。

[0134] 16.处方药或非处方药的使用受方案规定的限制(非允许的药物)。

[0135] 17.任何可能显著改变药物的吸收、分布、代谢或排泄,或可能危及参与研究的对象的手术状况或医学状况。研究者必须考虑对象的医疗史和/或以下状况的临床或实验室证据来对此确定,包括但不限于:炎性肠病;消化道溃疡;胃肠道或直肠出血;重大胃肠道手术如胃切除或肠切除;胰腺损伤或胰腺炎;肝功能分析物如SGOT(AST)、SGPT(ALT)、γ-GT或碱性磷酸酶异常所指示的肝病或肝损伤。

[0136] 18.正在接受或在过去5年内接受过特异性免疫疗法的对象。

[0137] 研究设计

[0138] 一项II期、双盲、随机、平行组、安慰剂对照的多中心研究,旨在探究腺苷A_1受体拮抗剂化合物(I)对轻中度持续性特应性哮喘患者1秒内用力呼气量(FEV1)的作用。

[0139] 主要目标是为了证明在轻中度哮喘患者中用化合物(I)治疗15天后,与安慰剂相比,谷FEV1得到改善,在研究开始时这些哮喘患者在作为维持疗法的GINA治疗步骤2-3(使用高剂量吸入的皮质类固醇-ICS除外)或步骤4(限于中剂量ICS+长效β2-激动剂(LABA)支

气管扩张剂和/或白三烯受体拮抗剂(LTRA))中得到管理。次要目标包括测定FEV1曲线下面积(AUC)、评估支气管扩张剂前后FEV1以及患者报告结局(PRO),包括哮喘控制问卷-7(ACQ-7)和标准化哮喘生活质量问卷(Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire,AQLQ(S))。

[0140] 研究包括:(i)最少5天的筛选期,在此期间将评估对象的临床稳定性和研究的总体合格性;(ii)断药阶段,其中哮喘药物的逐步减量(tapering)将在7天期间完成;(iii)随机平行组治疗期;和(iv)研究结束随访。哮喘药物断药期包括三种可能的访视途径,以便在研究开始时针对每名对象的哮喘疗法进行调整。研究包括58名稳定的哮喘对象的主要分析人群,其按目标所述进行管理,他们符合所有纳入标准并且不具有排除标准,并完成了主要变量的完整、有效的数据集。图1显示了试验设计。

[0141] 数据分析。主要功效变量和次要结局分布将在适当情况下使用重复测量模型通过治疗进行分析。其它分析将包括由基线特性和安全性评估、药代动力学和自由裁量分析生成的数据集,以评估基线和临床协变量对主要变量的影响。可根据自适应数据分析计划进行因子定制(Factor-tailored)子分析。

[0142] 结果

[0143] 在筛选的107名对象中,63人(58.9%)符合资格标准并且被随机化。在63名随机化患者中,63人(100%)完成了研究(化合物(I)组和安慰剂组分别为32名和31名)。没有出现需要中断的不良事件。安全人群包括63人(安慰剂:n=31,化合物(I):n=32)。结果基于符合方案人群(安慰剂:n=27,化合物(I):n=31)。

[0144] 表1汇总了安全人群的患者人口统计学特性和基线特性。

[0145] 表1

[0146]

	化合物(I) 10 mg N= 32	**安慰剂 N= 31**	**总数 N= 63**
年龄			
平均值(SD)	35.4 (11.7)	34.6 (10.0)	
中位数	35.0	33.0	
性别			
女性 n (%)	19 (59.4)	17 (54.8)	36
男性 n (%)	13 (40.6)	14 (45.2)	27
BMI (kg/m^2)	25.8 (6.4)	27.1 (7.0)	

[0147]

平均值(SD)			
种族			
白人 n (%)	31 (96.9)	29 (93.5)	60
黑人 n (%)	1 (3.1)	0 (0.0)	1
亚洲人 n (%)	0 (0.0)	1 (3.2)	1
其余	0 (0.0)	1 (3.2)	1

[0148] -血液嗜酸性粒细胞计数相对基线的变化

[0149] 治疗15天后，血液嗜酸性粒细胞计数(10^9/L)相对基线的总体变化显示出化合物(I)组与安慰剂组相比的治疗差异(血液嗜酸性粒细胞计数减少)。表2和图2。

[0150] 表2

[0151]

变量(单位)	**统计数据**	**化合物(I) 10 mg N=31**	**安慰剂 N=27**	**p 值**
访视 V5 时的基线嗜酸性粒细胞计数 (cel/ μL)	平均值	392.9	382.6	
	SD	203.5	200.5	
	平均值(95% CI)	250.0 (467.5)	210.0 (461.9)	
	中位数	370.0	380.0	
	Min, max	100.0, 980.0	90.0, 1010.0	
		N=30	**N=27**	
访视 V7 (第 15 天) 时的嗜酸性粒细胞计数 (cel/ μL)	平均值	218	431.9	
	SD	250.9	206.5	
	平均值 (95% CI)	60.1 (311.7)	260.0 (513.6)	

[0152]

	中位数	150.0	400.0	
	Min, max	0.0, 1250.0	60.0, 870.0	
相对基线的绝对变化	平均值	-184.7	49.3	
	SD	204.5	136.5	
	平均值 (95% CI)	-261.0 (-108.3)	-4.7 (103.3)	
	中位数	-195.0	30.0	
	Min, max	-700.0, 270.0	-220.0, 350.0	
平均值差 vs 安慰剂 (90% CI)	-	-233.9 (-Inf, -174.6)	-	
相对基线的相对变化	平均值	-46.8	21.2	
	SD	44.8	48.5	
	平均值 (95% CI)	-63.5, -30.0	2.0, 40.4	
	中位数	-64.9	5.5	
	Min, max	-100.0, 66.7		
	平均值差 vs 安慰剂 (90% CI)	-68.0 (-Inf, -51.95)		
				<0.0001

[0153] 由上表可见,在用化合物(I)治疗的对象中,嗜酸性粒细胞计数降低在统计学和临床上显著,并且与试验期间临床结果的改善相关。

[0154] 化合物(I)的施用使周围血嗜酸性粒细胞水平相对基线下降5%-30%。

[0155] -按患者亚组的周围血嗜酸性粒细胞水平分析。

[0156] 表3.访视V1时归类的嗜酸性粒细胞值(cel/μL)的汇总(符合方案人群)。

[0157] 表3

[0158]

	化合物(I) 10 mg N= 31	安慰剂 N= 27	总数 N= 58
访视 V1 时的嗜酸性粒细胞(cel/μL)			
低 n (%)	13 (41.9)	16 (59.3)	29 (50)
高 n (%)	18 (58.1)	11 (40.7)	29 (50)

[0159] 低<=300cel/μL;高>300cel/μL。

[0160] 表4.访视V1时在不同的嗜酸性粒细胞(cel/μL)类别中使用主要功效终点(Primary Efficacy endpoint)(FEV1单位为L)的混合模型(符合方案人群)。

[0161] 表4

[0162]

LS 平均值	**估值(SE)**	**估值 (CI 90)**	**p 值**
研究组*嗜酸性粒细胞类别化合物(I)*高	3.06 (0.11)	2.89, 3.24	< 0.0001
研究组*嗜酸性粒细胞类别化合物(I)*低	3.04 (0.12)	2.83, 3.24	< 0.0001
研究组*嗜酸性粒细胞类别安慰剂*高	2.69 (0.14)	2.45, 2.92	< 0.0001
研究组*嗜酸性粒细胞类别安慰剂*低	2.99 (0.11)	2.80, 3.19	< 0.0001
研究组中的 LS 平均值差			
研究组 化合物(I) vs 安慰剂	0.21 (0.11)	0.05, Inf	0.0596
LS 平均值差			
研究组*嗜酸性粒细胞类别高* (化合物(I) -安慰剂)	0.38 (0.15)	0.12, 0-63	0.0164
研究组*嗜酸性粒细胞类别低* (化合物(I) -安慰剂)	0.04 (0.15)	-0.20, 0.29	0.7778

[0163] LS:最小二乘法(least-squares)。

[0164] 从表4中看出,与相应的安慰剂相比,在V1时嗜酸性粒细胞水平高(>=300cel/μL)的那些患者实践了谷FEV1的统计学显著的改善(0.38L;p=0.0164)。相反,与相应的安慰剂

相比，在V1时嗜酸性粒细胞水平低(<300cel/μL)的那些患者中，治疗导致的谷FEV1的非统计学显著的改善是0.04L(p＝0.7778)。

[0165] -谷FEV1相对基线的变化

[0166] 对主要功效变量——15天治疗内，谷FEV1相对基线的总体变化——的分析显示，与安慰剂相比，化合物(I)组患者改善(增加)显著(表5和图3)。拟合了第16天的FEV1测量值(给药后23h 15min和23h 45min)的混合模型，其包含治疗组作为固定效应、地点作为随机效应，以访视V5时的基线FEV1作为协变量。与安慰剂相比，化合物(I)组的治疗效果更大，FEV1增加180mL(p＝0.0816)。

[0167] 表5

[0168]

变量(单位)	**统计数据**	**化合物(I) 10 mg N=31**	**安慰剂 N=27**	**p 值**
基线 FEV1 (升) V5	平均值	2.7	2.9	
	SD	0.7	0.8	
	95% CI	2.5, 3.0	2.6, 3.2	
	中位数	2.8	2.9	
	Min, max	1.3, 4.3	1.7, 4.2	
第 16 天 (+4 天误差)的谷 FEV1	LS 平均值	3.1	2.9	
	LS 平均值的 SE	0.09	0.10	
	90% CI	2.87, 3.25	2.66, 3.10	
	LS 平均值差 (SE) vs. 安慰剂	0.18	-	
	差的 SE	0.11	-	
	90% CI	0.02, Inf	-	
		-		0.0816

[0169] FEV1:1秒内用力呼气量;SD:标准偏差;SE:标准误差;min:最小值;max:最大值;LS:最小二乘法;CI:置信区间。第16天(+4天偏差)的谷FEV1，定义为给药后在23h15min和23h45min时所取的FEV1测量值的平均值。

[0170] 具体而言，化合物(I)的施用使FEV1增加了110-200mL。

[0171] -经过了15至16天，给药后FEV1 $AUC_{30min-23h30min}$相对基线的变化

[0172] 对次要功效变量——经过了治疗后15至16天，给药后FEV1 $AUC_{30min-23h30min}$相对基线的总体变化——的分析显示，与安慰剂相比，化合物(I)组患者得到显著改善(增加)(表6)和图4。

[0173] 表6

[0174]

变量(单位)	**统计数据**	**化合物(I) 10 mg N=31**	**安慰剂 N=27**	**p 值**
经过了 15 至 16 天，给药后 FEV1 $AUC_{30min-23h30min}$	平均值	4.9	1.2	
	SD	7.4	8.4	
	95% CI	2.2, 7.6	-2.1, 4.5	
	中位数	5.7	1.4	
	Min, max	-9.1, 20.7	-14.5, 26.6	
	平均值差 vs 安慰剂 (90% CI)	3.6 (0.96)	-	
				0.0435

[0175] -哮喘控制问卷-7(ACQ-7)相对基线的变化

[0176] 对治疗15天内ACQ-7评分相对基线的总体平均变化分析显示，与安慰剂组相比，化合物(I)组患者得到改善(减少)(p＝0.0430)。表7和图5。在将访视和研究组*访视作为协变量进行比较时，观察到了类似的趋势。

[0177] 表7

[0178]

变量		**p 值**	**平均值差 vs 安慰剂 (90% CI)**	**评述**
第 8 天(+/-1 天偏差)和第 15	效果：	0.0430	-0.28	显著

[0179]

天(+/-4 天偏差)的 ACQ-7 总体评分测量值的混合模型，其包含治疗组和访视作为固定效应、地点作为随机效应，以访视 V5 时的基线 ACQ-7 总体评分作为协变量	治疗			

[0180] -安全特性(Safety Profile)

[0181] 结合上述数据，化合物(I)在过敏性/特应性哮喘患者中表现出非常好的安全特性。这些数据突出了腺苷A_1受体拮抗剂化合物(I)作为一种有前景的口服哮喘疗法的潜力。参见图6。该安全数据集囊括了所有接受过至少一剂任意研究药物的随机患者。

[0182] 总体而言，63名患者完成了研究(安全人群)，并且58名患者按符合方案(pp)人群进行了评估，不依从的对象不包括在内。在pp人群中，化合物(I)与安慰剂之间有关周围嗜酸性粒细胞计数、1s内谷用力呼气量(FEV1)和哮喘控制问卷-7(ACQ-7)存在显著差异。与安慰剂相比，用化合物(I)治疗的患者在谷FEV1方面有显著改善，并且在15天治疗后所产生的血液嗜酸性粒细胞显著减少。

[0183] 两组中大多数不良事件(AE)为轻度/中度，无严重AE报告。化合物(I)在过敏性/特应性哮喘患者中表现出非常好的安全特性。

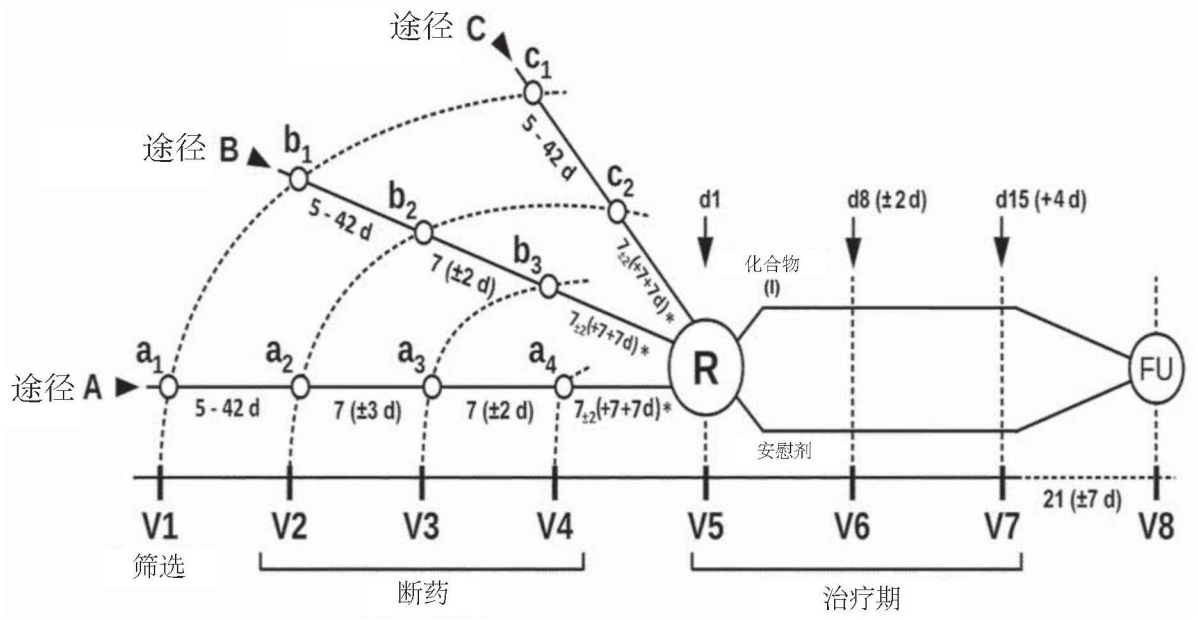

途径 C
c_1
5 - 42 d
c_2
途径 B
b_1
5 - 42 d
b_2
7 (±2 d)
b_3
$7_{\pm2}$(+7+7d)*
d1
d8 (±2 d)
d15 (+4 d)
化合物 (I)
途径 A
a_1
a_2
a_3
a_4
5 - 42 d
7 (±3 d)
7 (±2 d)
$7_{\pm2}$(+7+7d)*
R
FU
安慰剂
21 (±7 d)
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
V8
筛选
断药
治疗期

图1

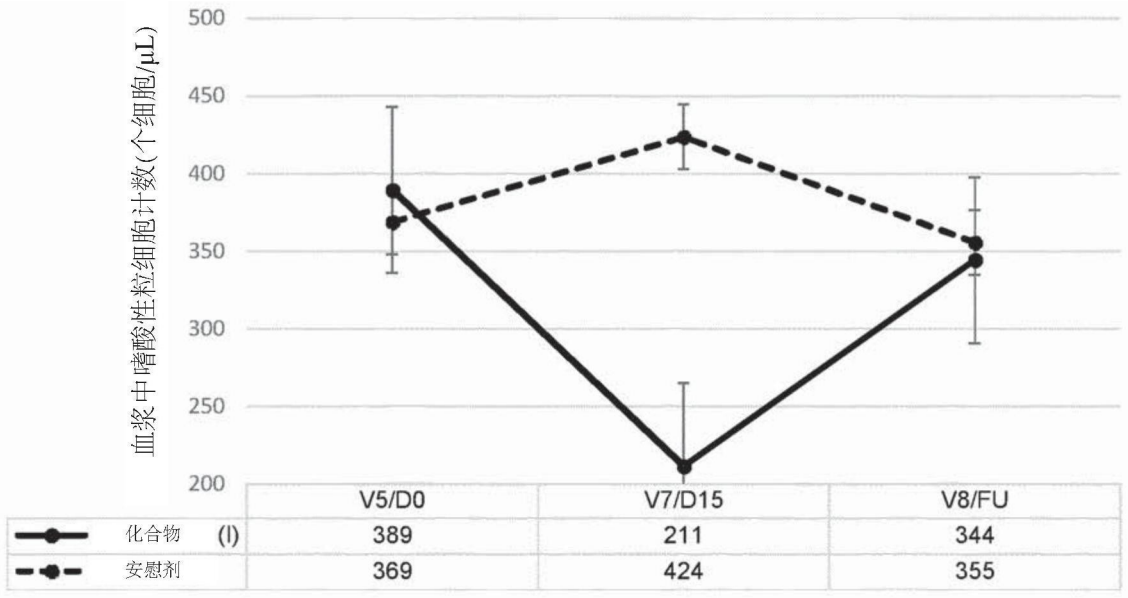
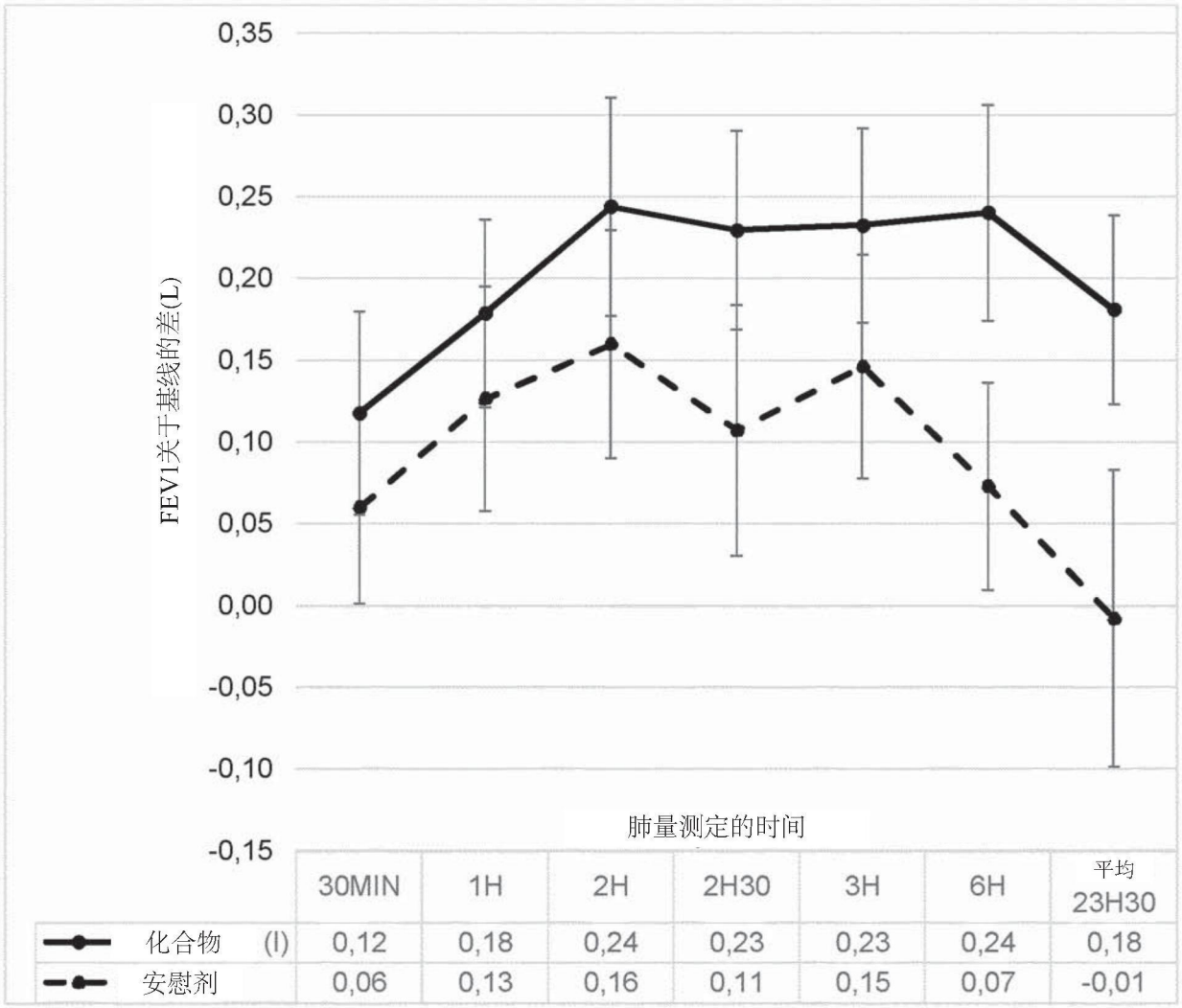

血浆中嗜酸性粒细胞计数(个细胞/μL)
500
450
400
350
300
250
200
V5/D0
V7/D15
V8/FU
化合物 (I)
389
211
344
安慰剂
369
424
355

图2



	30MIN	1H	2H	2H30	3H	6H	平均 23H30
化合物 (I)	0,12	0,18	0,24	0,23	0,23	0,24	0,18
安慰剂	0,06	0,13	0,16	0,11	0,15	0,07	-0,01

图3

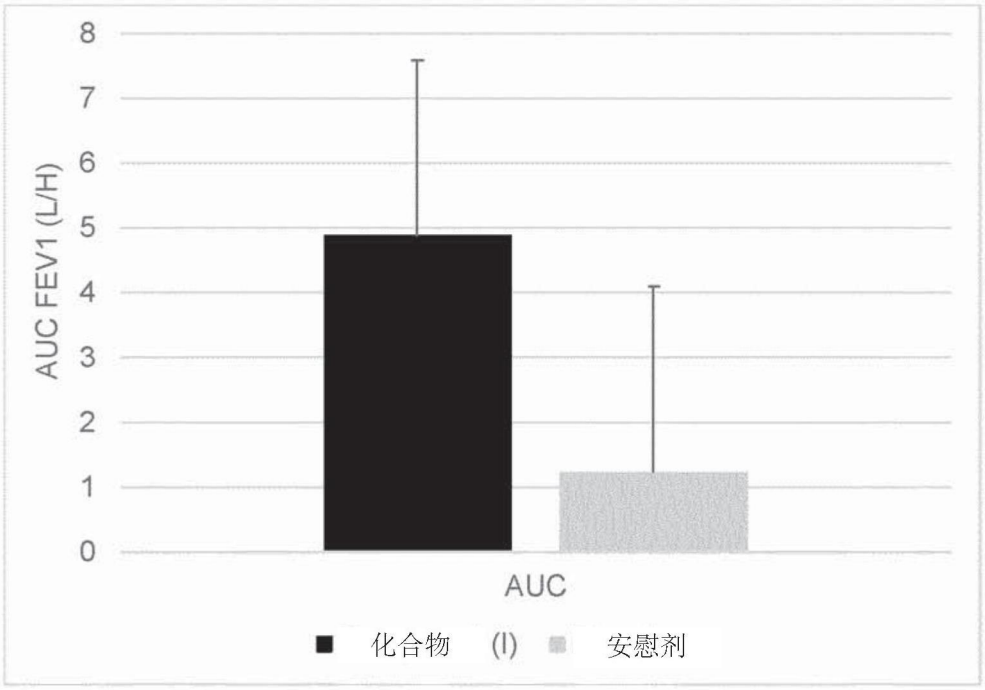

8
7
6
5
4
3
2
1
0
AUC FEV1 (L/H)
AUC
化合物 (I)
安慰剂

图4

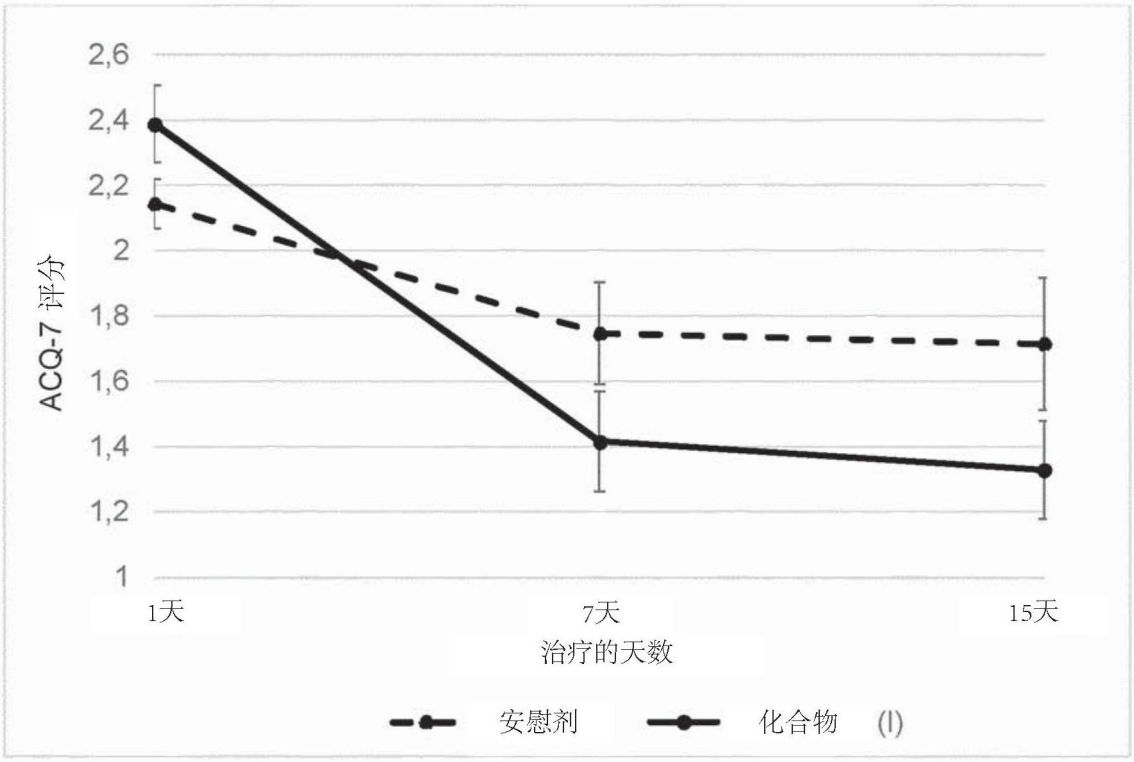
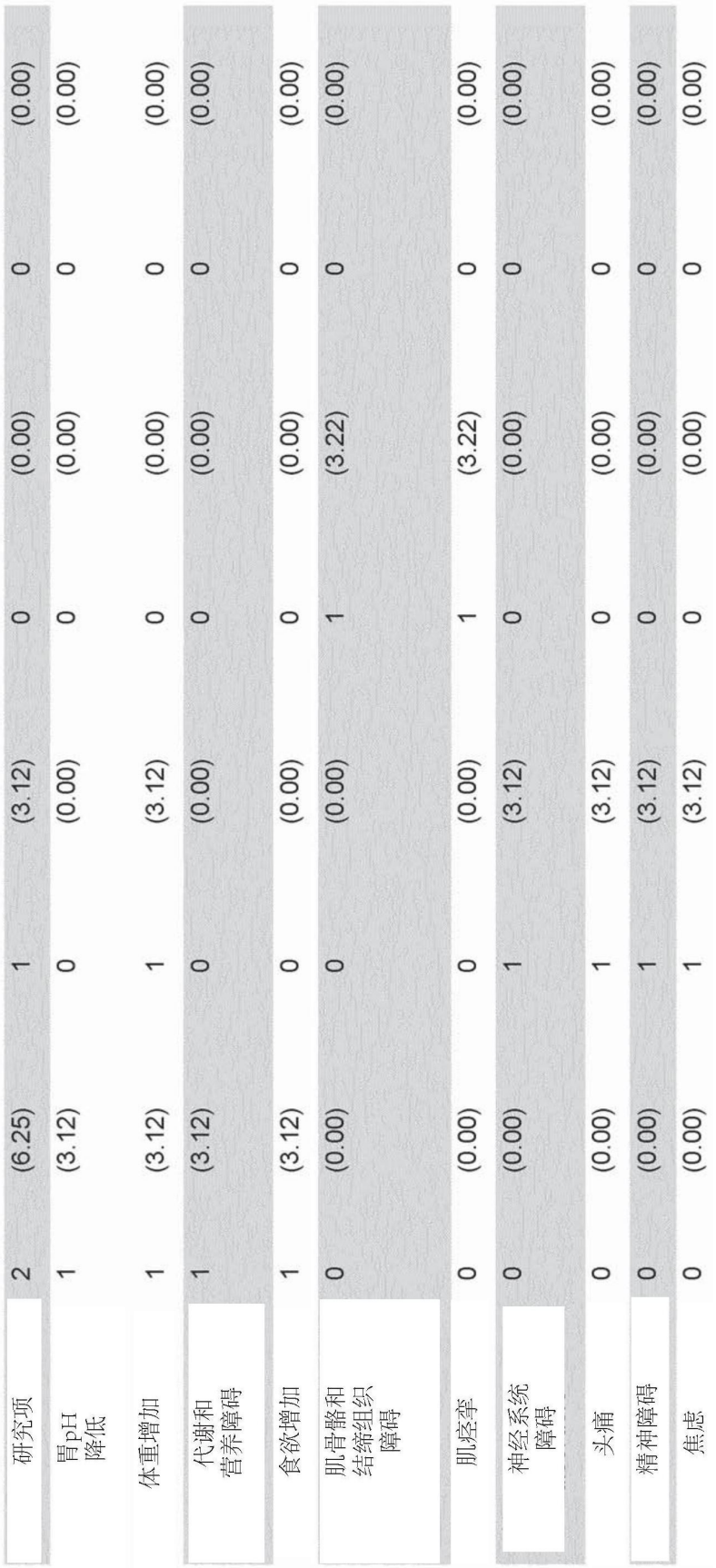

2,6
2,4
2,2
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
ACQ-7 评分
1天
7天
15天
治疗的天数
安慰剂
化合物 (I)

图5

系统器官类别 / 优选术语	化合物 (I) (N=32)				安慰剂 (N=31)			
	轻度		中度		轻度		中度	
	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)	
总体	2	(6.25)	3	(9.37)	1	(3.22)	0	(0.00)
血液和淋巴系统障碍	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
白细胞增多	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
单核细胞增多	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
中性白细胞增多症	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃肠障碍	2	(6.25)	1	(3.12)	1	(3.22)	0	(0.00)
腹胀	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腹痛	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
上部								
异常粪便	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
便秘	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
口干燥	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)

图6



研究项	2	(6.25)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃pH降低	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
体重增加	1	(3.12)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
代谢和营养障碍	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
食欲增加	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肌骨骼和结缔组织障碍	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
肌痉挛	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
神经系统障碍	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
头痛	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
精神障碍	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
焦虑	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)

图6(续)