



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118557580 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 30

(21) 申请号 202410646741.0

A61K 31/4155 (2006.01)

(22) 申请日 2019.02.14

A61K 31/437 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 37/00 (2006.01)

62/710,446 2018.02.16 US

62/631,825 2018.02.18 US

(62) 分案原申请数据

201980024450.5 2019.02.14

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 M·奥尼尔蒙哥马利 A·奈玛

S·斯诺德格拉斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

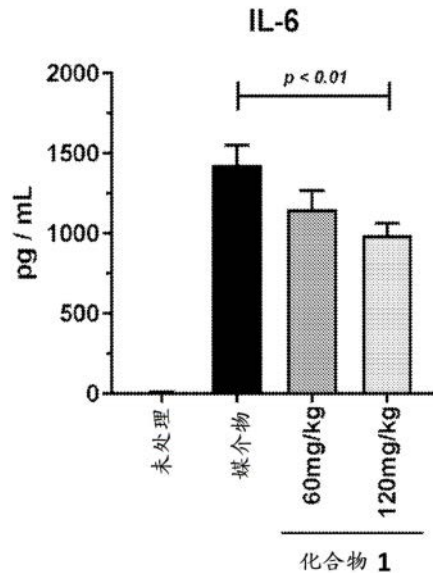
权利要求书1页 说明书31页 附图8页

(54) 发明名称

用于治疗细胞因子相关的病症的JAK1通路抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及JAK1通路抑制剂和其治疗细胞因子相关的疾病或病症,例如细胞因子释放综合征(CRS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、巨噬细胞活化综合征(MAS)和CAR-T细胞相关性脑病综合征(CRES)的用途。



1. JAK1选择性通路抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH)、巨噬细胞活化综合征 (MAS) 和CAR-T细胞相关性脑病综合征 (CRES) 的药物中的用途,其中所述JAK1选择性通路抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述JAK1选择性通路抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH)。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为巨噬细胞活化综合征 (MAS)。

5. 如权利要求4所述的用途,其中所述巨噬细胞活化综合征 (MAS) 与全身型幼年特发性关节炎有关。

6. 如权利要求1所述的用途,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为CAR-T细胞相关性脑病综合征 (CRES)。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的用途,还包括向所述受试者施用托珠单抗。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的用途,还包括向所述受试者施用皮质类固醇。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的用途,还包括向所述受试者施用泼尼松。

10. 如权利要求1-6中任一项所述的用途,还包括向所述受试者施用托珠单抗和皮质类固醇。

11. 根据权利要求1所述的用途,其中所述{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐作为单一疗法向所述受试者施用。

12. 根据权利要求2所述的用途,其中所述{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐作为单一疗法向所述受试者施用。

用于治疗细胞因子相关的病症的JAK1通路抑制剂

[0001] 本申请是申请号为2019800244505的中国专利申请(申请日:2019年2月14日,发明名称:用于治疗细胞因子相关的病症的JAK1通路抑制剂)的分案申请

技术领域

[0002] 本公开涉及JAK1通路抑制剂和其治疗细胞因子相关的疾病或病症的用途。

背景技术

[0003] 细胞因子相关的疾病或病症的特征在于过度免疫活化并且包括细胞因子释放综合征(CRS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、巨噬细胞活化综合征(MAS)和CAR-T细胞相关性脑病综合征(CRES)。

[0004] 细胞因子释放综合征(CRS)是由超生理水平的免疫活化所引起的炎性细胞因子过度产生的直接结果,并且显现为一系列临床症状,包括发烧、恶心、疲劳、肌痛、不适、低血压、缺氧、毛细血管渗漏,导致潜在的多器官毒性。

[0005] CRS是例如用于例如癌症的重病的基于免疫的疗法的有害副作用。可引起CRS的基于免疫的疗法包括针对癌症,施用单克隆抗体(mAb)和近年来施用过继性T细胞疗法。Lee等人Blood.2014,124(2):188-195。举例来说,嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法使用改变的T细胞来靶向癌症并且已经获得FDA批准,用于某些形式的难治性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)和儿科复发性淋巴母细胞性白血病(ALL)。

[0006] 与CRS有关的细胞因子概况涵盖两种主要细胞来源:T淋巴细胞衍生的细胞因子,包括干扰素- γ (IFN)- γ 、IL-2、IL-6、可溶性IL-6受体(IL-6R)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);和主要由单核细胞和/或巨噬细胞分泌的细胞因子,例如IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-18和肿瘤坏死因子(TNF)- α 。Xu XJ,Tang YM.Cancer Lett.2014;343:172-8。Zhang Y.等人,Sci China Life Sci.2016;59:379-85。Brentjens R.等人,Mol Ther.2010;18:666-8。

[0007] 对引起CRS的放大的细胞因子反应的调节可提供显著的临床益处。举例来说,托珠单抗(tocilizumab)是一种针对IL-6受体(IL-6R)的抗体,它降低了严重CRS的比率并且经FDA批准用于CRS。然而,托珠单抗的作用机制被限制在仅仅抗IL-6R上。

[0008] 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是免疫活化过度或不受控制的另一综合征,其主要发生在出生至18月龄的婴儿,并且也可能发生在成人中。HLH可以是原发性(家族性)或继发性的,这意味着其发生在其它感染性、恶性、风湿性或代谢疾患的背景下。HLH症状包括血细胞减少、肝脾肿大和发烧。Schram,A.和Berliner,N.Blood.2005.125(19),2908-2914。

[0009] 巨噬细胞活化综合征(MAS)在临床上呈现的方式类似于HLH(且甚至视为继发性或获得性HLH)并且是与感染、风湿性疾病或恶性病相关的炎症增加事件。Borgia,R.E.等人Arthritis Rheumatol.,2018,doi:10.1002/art.40417,公布前。MAS最初被描述为与幼年特发性关节炎相关,并且也逐渐被公认为是例如幼年发作型全身性红斑狼疮(cSLE)的其它

疾病的并发症。Shimizu M.等人, Clin Immunol. 2013年2月;146(2):73-6。MAS发展的特征是多促炎性细胞因子大幅度增加,即细胞因子风暴。Borgia, R.E.等人 Arthritis Rheumatol., 2018, doi:10.1002/art.40417, 公布前。MAS是危及生命的高死亡率疾患:一般在儿科自身免疫性疾病中达8%-22%,并在MAS并发cSLE中达10%-22%。Borgia, R.E.等人 Arthritis Rheumatol., 2018, doi:10.1002/art.40417, 公布前。

[0010] CAR-T细胞相关性脑病综合征(CRES)是CRS之后与CAR-T细胞疗法相关的第二最常见的不良事件。CRES通常特征在于中毒性脑病状态,伴有意识模糊和谵妄以及偶然发作和脑水肿的症状。CRES的显现可为双相的,症状在细胞免疫疗法后的开始5天和/或3-4周内出现。相信病理生理学机制涉及细胞因子被动扩散至经CAR-T细胞疗法治疗的患者的脑中。此机制的减少或消除可有益于这类患者。Neelapu等人, Nat Rev Clin Oncol. 2018, 15(1)47-62。

[0011] 因此,需要发展用于治疗细胞因子相关的疾病或病症的新疗法。本申请解决了这个需求和其它需求。

附图说明

[0012] 图1描绘了在抗CD3抗体诱发的细胞因子释放综合征期间在施用化合物1后血液腔内IL-6浓度的剂量依赖性抑制(参见实施例B)。

[0013] 图2A-2C描绘了在伴刀豆凝集素A诱发的细胞因子释放综合征期间在施用化合物1后T细胞衍生的细胞因子(即IL-6、IFN γ 和GM-CSF)的剂量依赖性抑制(参见实施例C)。图2A示出IL-6的抑制。图2B示出IFN γ 的抑制。图2C示出GM-CSF的抑制。

[0014] 图3A-3C描绘了在伴刀豆凝集素A诱发的细胞因子释放综合征期间在施用化合物1后单核细胞和/或巨噬细胞衍生的细胞因子(即IL-12、IL-1 β 和IL-18)的剂量依赖性抑制(参见实施例C)。图3A示出IL-12的抑制。图3B示出IL-1 β 的抑制。图3C示出IL-18的抑制。

[0015] 图4示出在伴刀豆凝集素A诱发的细胞因子释放综合征期间细胞因子IL-5不受化合物1治疗的影响(参见实施例C)。

发明内容

[0016] 本文提供了用于治疗有需要的受试者的细胞因子相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0017] 本文提供了一种JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐,所述JAK1通路抑制剂用于治疗有需要的受试者的细胞因子相关的疾病或病症。

[0018] 本文提供了一种JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐的用途,所述JAK1通路抑制剂用于制造用以治疗有需要的受试者的细胞因子相关的疾病或病症的药剂。

具体实施方式

[0019] 本发明尤其提供了一种治疗有需要的受试者的细胞因子相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0020] 本文所述的方法利用JAK1通路抑制剂,尤其是JAK1选择性抑制剂。JAK1选择性抑

制剂是一种相比于其它Janus激酶, 优先抑制JAK1活性的化合物。JAK1在失调时可引起或造成疾病病况的许多细胞因子和生长因子信号传导通路中起重要作用。举例来说, 在类风湿性关节炎中IL-6水平升高, 类风湿性关节炎是一种已表明具有不利影响的疾病 (Fonesca等人, *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009)。因为IL-6至少部分地经由JAK1传导信号, 所以IL-6可间接经由抑制JAK1而产生潜在临床益处 (Guschin等人, *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen等人, *Lancet* 371:987, 2008)。此外, 在一些癌症中, JAK1突变, 引起组成上不希望的肿瘤细胞生长和存活 (Mullighan, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:9414-8, 2009; Flex, *J Exp Med*. 205:751-8, 2008)。在其它自身免疫性疾病和癌症中, 全身升高水平的活化JAK1的炎性细胞因子也会引起所述疾病和/或相关症状。因此, 这类疾病的患者可得益于JAK1抑制。JAK1的选择性抑制剂可为有效的, 同时避免抑制其它JAK激酶的不必要和可能不良的作用。

[0021] JAK1通路抑制剂、特别是化合物1 (即 {1- {1- [3-氟-2- (三氟甲基) 异烟酰基] 哌啶-4-基} -3- [4- (7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基) -1H-吡唑-1-基] 氮杂环丁烷-3-基} 乙腈, 参见表1) 实现了对CRS相关性炎性细胞因子高效的剂量依赖性调节 (参见例如实施例B和C和图1、2A-2C和3A-3C)。意外地, 治疗概况涵盖多种致病性细胞因子, 而且不仅仅局限于IL-6/IL-6R轴 (不同于例如托珠单抗)。通过抑制与CRS发病机理高度临床关联的衍生自T细胞和单核细胞/巨噬细胞的细胞因子实现功效。此外, 本文中呈现的与JAK1抑制剂化合物1有关的数据表明在无广泛细胞因子免疫抑制下实现治疗益处 (如通过未改变的IL-5水平所证明) (图4)。

[0022] 在一些实施方案中, 细胞因子相关的疾病或病症为细胞因子释放综合征 (CRS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH)、巨噬细胞活化综合征 (MAS) 和CAR-T细胞相关性脑病综合征 (CRES)。

[0023] 在一些实施方案中, 细胞因子相关的疾病或病症为细胞因子释放综合征 (CRS)。

[0024] 在一些实施方案中, 细胞因子相关的疾病或病症为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH)。

[0025] 在一些实施方案中, 细胞因子相关的疾病或病症为巨噬细胞活化综合征 (MAS)。在一些实施方案中, 巨噬细胞活化综合征与全身型幼年特发性关节炎有关。在一些实施方案中, 巨噬细胞活化综合征与儿科全身性红斑狼疮有关。

[0026] 在一些实施方案中, 细胞因子相关的疾病或病症为CAR-T细胞相关性脑病综合征 (CRES)。

[0027] 在一些实施方案中, 本申请提供一种治疗受试者的细胞因子释放综合征的方法, 所述方法包括向所述受试者施用CAR-T细胞疗法和JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 治疗为改善或抑制。在一些实施方案中, 治疗为预防。

[0028] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐与CAR-T细胞疗法同时施用。

[0029] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐在CAR-T细胞疗法施用后施用。

[0030] 在一些实施方案中, CAR-T细胞疗法为阿西斯罗 (axicabtagene ciloleucel)。

[0031] 在一些实施方案中, CAR-T细胞疗法为替萨来赛 (tisagenlecleucel)。

[0032] 在一些实施方案中,受试者罹患B细胞恶性病。

[0033] 在一些实施方案中,受试者罹患弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、高级B细胞淋巴瘤、发生转化的滤泡性淋巴瘤或急性成淋巴细胞性白血病。

[0034] 在一些实施方案中,相比于JAK2、JAK3和TYK2,JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐对JAK1具有选择性(即JAK1选择性抑制剂)。举例来说,相比于JAK2、JAK3和TYK2中的一种或多种,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐优先抑制JAK1。在一些实施方案中,相比于JAK2,化合物优先抑制JAK1(例如JAK2/JAK1 IC_{50} 比率 >1)。在一些实施方案中,化合物或盐对JAK1的选择性是对JAK2的选择性的约10倍。在一些实施方案中,如通过在1mM ATP下测量 IC_{50} (例如参见实施例A)所计算,化合物或盐对JAK1的选择性是对JAK2的选择性的约3倍、约5倍、约10倍、约15倍或约20倍。

[0035] 在一些实施方案中,JAK1通路抑制剂为表1的化合物或其药学上可接受的盐。表1中的化合物为选择性JAK1抑制剂(相比于JAK2、JAK3和TYK2,具选择性)。在1mM ATP下通过实施例A的方法获得的 IC_{50} 值示出于表1中。

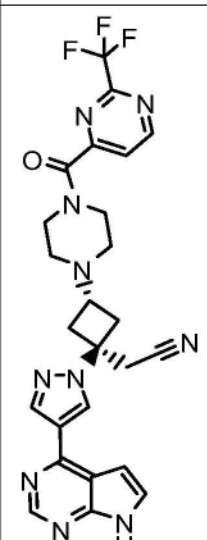
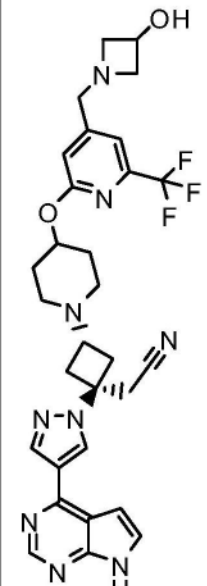
[0036] 表1

[0037]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
1	US 2011/022 4190 (实施例 1)	{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
2	US 2011/022 4190 (实施例 154)	4-{3-(氟基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺		+	>10
3	US 2011/022 4190 (实施例 85)	[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{2-(三氟甲基)咪啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10

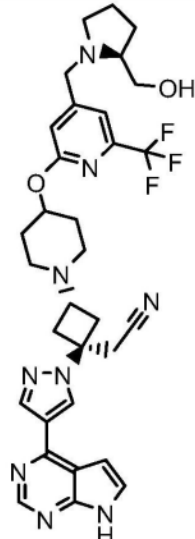
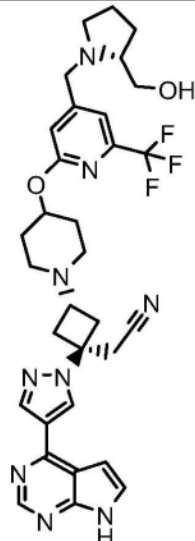
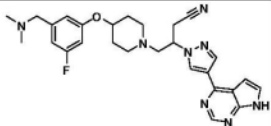
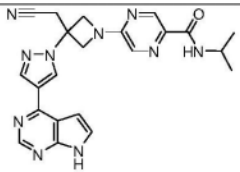
[0038]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
4	US 2014/034 3030 (实施例 7)	4-[3-(氟基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺		+++	>10
5	US 2014/012 1198 (实施例 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈		++	>10
6	US 2010/029 8334(实施例 2) ^a	3-[1-(6-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	>10
7	US 2010/029 8334(实施例 13c)	3-(1-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	>10
8	US 2011/005 9951 (实施例 12)	4-[(4-{3-氟基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	>10
9	US 2011/005 9951 (实施例 13)	4-[(4-{3-氟基-2-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	>10

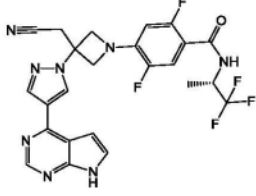
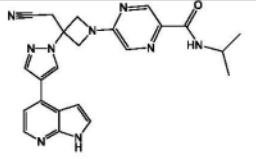
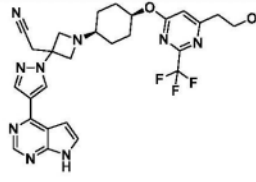
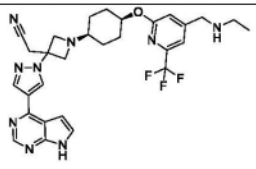
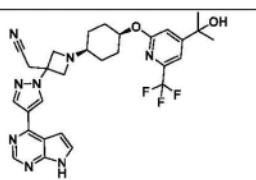
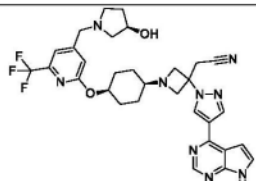
化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
10	US 2012/014 9681 (实施例 7b)	[反式-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(4-{2-(三氟甲基)嘧啶-4-基}羰基)哌嗪-1-基)环丁基]乙腈		+	>10
11	US 2012/014 9681 (实施例 157)	{反式-3-(4-{4-[3-羟基氮杂环丁烷-1-基]甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

[0039]

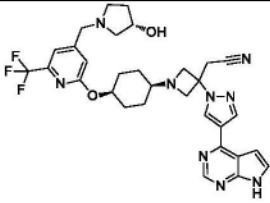
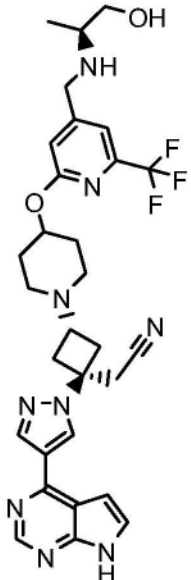
[0040]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
12	US 2012/014 9681 (实施例 161)	{ 反式 -3-(4-{[4-{{(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基}甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10
13	US 2012/014 9681 (实施例 162)	{ 反式 -3-(4-{[4-{{(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基}甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10
14	US 2012/014 9682 (实施例 20) ^b	4-(4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-5-氟苯氧基}哌啶-1-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丁腈		+	>10
15	US 2013/001 8034 (实施例 18)	5-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-异丙基吡嗪-2-甲酰胺		+	>10

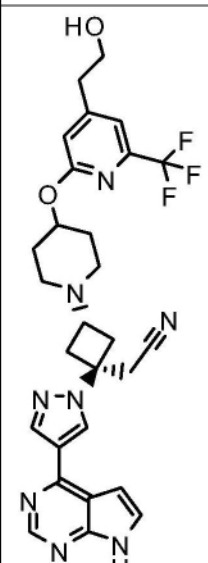
[0041]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/JAK1
16	US 2013/001 8034 (实施例 28)	4-{3-(氟基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺		+	>10
17	US 2013/001 8034 (实施例 34)	5-{3-(氟基甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-异丙基吡嗪-2-甲酰胺		+	>10
18	US 2013/004 5963 (实施例 45)	{1-(顺式-4-{6-(2-羟基乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
19	US 2013/004 5963 (实施例 65)	{1-(顺式-4-{4-[(乙基氨基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
20	US 2013/004 5963 (实施例 69)	{1-(顺式-4-{4-(1-羟基-1-甲基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
21	US 2013/004 5963 (实施例 95)	{1-(顺式-4-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10

[0042]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
		吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈			
22	US 2013/004 5963 (实施例 95)	{1-(<i>顺</i> 式-4-{[4-{{(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基}甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
23	US 2014/000 5166 (实施例 1)	{ <i>反</i> 式-3-(4-{[4-{{(1S)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
24	US 2014/000 5166 (实施例 14)	{ 反式 -3-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基丙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10
[0043]					
25	US 2014/000 5166 (实施例 15)	{ 反式 -3-(4-{[4-({[(2S)-2-羟基丙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
[0044] 26	US 2014/000 5166 (实施例 20)	{反式-3-(4-{4-(2-羟基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

[0045] +意指<10nM(测定条件参见实施例A)

[0046] ++意指≤100nM(测定条件参见实施例A)

[0047] +++意指≤300nM(测定条件参见实施例A)

[0048] ^a对映异构体1的数据

[0049] ^b对映异构体2的数据

[0050] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0051] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0052] {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈和其己二酸盐的合成和制备可见于例如2011年3月9日提交的美国专利公布No. 2011/0224190、2012年9月6日提交的美国专利公布No. 2013/0060026和2014年3月5日提交的美国专利公布No. 2014/0256941, 各以引用的方式整体并入本文中。

[0053] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂为4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0054] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂为4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺磷酸盐。

[0055] 4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺和其磷酸盐的合成和制备可见于例如2014年5月16日提交的美国专利公布No.2014/0343030,所述专利公布以引用的方式整体并入本文中。

[0056] 在一些实施方案中,JAK1通路抑制剂为((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈或其药学上可接受的盐。

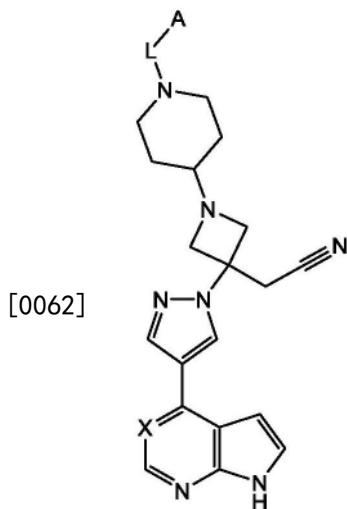
[0057] 在一些实施方案中,JAK1通路抑制剂为((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈单水合物。

[0058] ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈的合成和其无水和单水合物形式的表征描述于2013年10月31日提交的美国专利公布No.2014/0121198和2015年4月29日提交的美国专利公布No.2015/0344497,各以引用的方式整体并入本文中。

[0059] 在一些实施方案中,表1化合物通过以下中所述的合成程序来制备:2011年3月9日提交的美国专利公布No.2011/0224190、2014年5月16日提交的美国专利公布No.2014/0343030、2013年10月31日提交的美国专利公布No.2014/0121198、2010年5月21日提交的美国专利公布No.2010/0298334、2010年8月31日提交的美国专利公布No.2011/0059951、2011年11月18日提交的美国专利公布No.2012/0149681、2011年11月18日提交的美国专利公布No.2012/0149682、2012年6月19日提交的美国专利公布2013/0018034、2012年8月17日提交的美国专利公布No.2013/0045963和2013年5月17日提交的美国专利公布No.2014/0005166,各以引用的方式整体并入本文中。

[0060] 在一些实施方案中,JAK1通路抑制剂选自以下中的化合物或其药学上可接受的盐:2011年3月9日提交的美国专利公布No.2011/0224190、2014年5月16日提交的美国专利公布No.2014/0343030、2013年10月31日提交的美国专利公布No.2014/0121198、2010年5月21日提交的美国专利公布No.2010/0298334、2010年8月31日提交的美国专利公布No.2011/0059951、2011年11月18日提交的美国专利公布No.2012/0149681、2011年11月18日提交的美国专利公布No.2012/0149682、2012年6月19日提交的美国专利公布2013/0018034、2012年8月17日提交的美国专利公布No.2013/0045963和2013年5月17日提交的美国专利公布No.2014/0005166,各以引用的方式整体并入本文中。

[0061] 在一些实施方案中,JAK1通路抑制剂为式I化合物



I

[0063] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0064] X为N或CH;

[0065] L为C(=O)或C(=O)NH;

[0066] A为苯基、吡啶基或嘧啶基,每一个任选地经1个或2个独立选择的 R^1 基团取代;并且

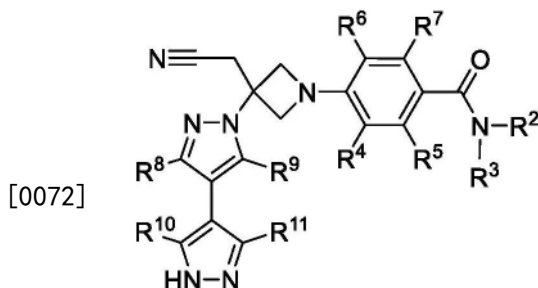
[0067] 每个 R^1 独立地为氟或三氟甲基。

[0068] 在一些实施方案中,式I化合物为{1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0069] 在一些实施方案中,式I化合物为4-{3-(氰基甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0070] 在一些实施方案中,式I化合物为[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]乙腈或其药学上可接受的盐。

[0071] 在一些实施方案中,JAK1通路抑制剂为式II化合物



II

[0073] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0074] R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基、

C₃₋₆环烷基和C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基各任选地经1个、2个或3个独立选自氟、-CF₃和甲基的取代基取代；

[0075] R³为H或甲基；

[0076] R⁴为H、F或Cl；

[0077] R⁵为H或F；

[0078] R⁶为H或F；

[0079] R⁷为H或F；

[0080] R⁸为H或甲基；

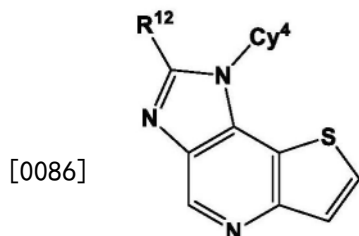
[0081] R⁹为H或甲基；

[0082] R¹⁰为H或甲基；并且

[0083] R¹¹为H或甲基。

[0084] 在一些实施方案中，式II化合物为4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0085] 在一些实施方案中，JAK1通路抑制剂为式III化合物



III,

[0087] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0088] Cy⁴为四氢-2H-吡喃环，其任选地经1个或2个独立选自CN、OH、F、Cl、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基、氰基-C₁₋₃烷基、HO-C₁₋₃烷基、氨基、C₁₋₃烷基氨基和二(C₁₋₃烷基)氨基的基团取代，其中所述C₁₋₃烷基和二(C₁₋₃烷基)氨基任选地经1个、2个或3个独立选自F、Cl、C₁₋₃烷基氨基磺酰基和C₁₋₃烷基磺酰基的取代基取代；并且

[0089] R¹²为-CH₂-OH、-CH(CH₃)-OH或-CH₂-NHSO₂CH₃。

[0090] 在一些实施方案中，式III化合物为((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈或其药学上可接受的盐。

[0091] 在一些实施方案中，JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约100mg至约600mg的日总量施用。因此，在一些实施方案中，选择性JAK1通路抑制剂以按游离碱计约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg或约600mg的日总量施用。

[0092] 在一些实施方案中，JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约200mg的日总量施用。

[0093] 在一些实施方案中，JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约300mg的日总量施用。

[0094] 在一些实施方案中，JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约

400mg的日总量施用。

[0095] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约500mg的日总量施用。

[0096] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约600mg的日总量施用。

[0097] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约200mg的量每日施用一次。

[0098] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约300mg的量每日施用一次。

[0099] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约400mg的量每日施用一次。

[0100] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约500mg的量每日施用一次。

[0101] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐以按游离碱计约600mg的量每日施用一次。

[0102] 在一些实施方案中, JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐呈各包含JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种持续释放剂型施用。

[0103] 本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的细胞因子相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用按游离碱计约100mg至600mg的日剂量的JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐, 其中所述JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐呈包含JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种持续释放剂型施用。

[0104] 本文所述的实施方案意图呈任何合适的组合进行组合, 如同所述实施例为多重依赖性权利要求一样(例如关于选择性JAK1通路抑制剂和其剂量的实施方案、关于本文公开的化合物的任何盐形式的实施方案、关于细胞因子相关的疾病或病症的个别类型的实施方案和关于组合物和/或施用的实施方案可以呈任何组合进行组合)。

[0105] 举例来说, 本文提供了一种用于治疗受试者的细胞因子相关的疾病或病症的方法, 所述细胞因子相关的疾病或病症选自自由以下组成的组: 细胞因子释放综合征(CRS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、巨噬细胞活化综合征(MAS)或CAR-T细胞相关性脑病综合征(CRES), 所述方法包括向所述受试者施用按游离碱计约200mg的每日一次剂量的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐, 其中所述剂量包含一种或多种各包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的持续释放剂型。

[0106] {1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐(表1, 化合物1)的持续释放剂型可见于2014年8月6日提交的美国公布No. 2015/0065484, 所述公布以引用的方式整体并入本文中。

[0107] 仅仅是为了简洁, 本文中不单独列出所有可能组合。

[0108] 本文所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立构中心)。除非另外指

示,否则意图例如对映异构体和非对映异构体的所有立体异构体。含有经不对称取代的碳原子的化合物可以呈光学活性或消旋形式分离。本领域中已知由光学上不活跃的起始物质制备光学活性形式的方法,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中,并且本发明中涵盖所有这类稳定异构体。描述本发明化合物的顺式与反式几何异构体并且可以呈异构体混合物或呈分开的异构体形式分离。

[0109] 在一些实施方案中,化合物具有(R)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(S)-构型。

[0110] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域中已知的许多方法中的任一种进行。一示例方法包括使用作为光学活性的成盐有机酸的手性拆分酸进行分步结晶。适用于分步结晶法的拆分剂为例如光学活性酸,例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或多种光学活性樟脑磺酸,例如 β -樟脑磺酸的D和L形式。其它适合于分级结晶法的拆分剂包括 α -甲基苯甲胺的立体异构纯形式(例如S和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等等。

[0111] 外消旋混合物的拆分还可以通过填充光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组成可由本领域的技术人员决定。

[0112] 本文所述的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换同时伴随质子迁移产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,它们是具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和环状形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡中或通过适当取代而在空间上锁定成一种形式。

[0113] 本文所述的化合物还可以包括同位素标记的本公开化合物。“同位素”或“放射性标记”化合物为其中一个或多个原子经原子质量或质量数不同于在自然界中通常发现(即天然存在)的原子质量或质量数的原子置换或取代的本公开化合物。可掺入本公开化合物中的合适放射性核素包括但不限于 ^2H (氘又写成D)、 ^3H (氚又写成T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。举例来说,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可经氘原子置换(例如式(I)、(II)或(III)或表1化合物的 C_{1-6} 烷基的一个或多个氢原子可任选地经氘原子取代,例如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。除非名称指示特定立体异构体,否则如本文所用的术语“化合物”意指包括所描绘的结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另作说明,否则本文中通过名称或结构确定为一种特定互变异构形式的化合物意图包括其它互变异构形式。

[0114] 可发现所有化合物和其药学上可接受的盐与例如水和溶剂的其它物质(例如水合物和溶剂化物)在一起,或可分离。

[0115] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其盐基本上分离。“基本上分离”意指化合物至少部分或基本上与形成或检测到它的环境分离。部分分离可包括例如富集本文所述的化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重

量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%本文所述的化合物或其盐的组合物。分离化合物和其盐的方法为本领域中的常规方法。

[0116] 本文中短语“药学上可接受”用以指在合理医学判断范围内,适合与人类和动物的组织接触使用,无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理利益/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0117] 如本文所用的表述“周围温度”和“室温”或“rt”为本领域中所了解,并且一般是指温度,例如反应温度约为进行反应的房间的温度,例如约20℃至约30℃。

[0118] 本发明还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过将所存在的酸或碱部分转变成其盐形式而改质。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)例如胺的碱性残基的无机酸盐或有机酸盐;例如羧酸的酸性残基的碱盐或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般来说,这类盐可以通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量的适当碱或酸在水中或有机溶剂中或两者的混合物中反应来制备;一般来说,非水性介质,如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)为优选的。合适盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),各以引用的方式整体并入本文中。

[0119] 如本文所用,术语“受试者(subject/individual)”或“患者(patient)”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,且最优选为人类。在一些实施方案中,“受试者”或“患者”需要所述治疗。

[0120] 在一些实施方案中,抑制剂以治疗有效量施用。如本文所用,短语“治疗有效量”是指活性化合物或药剂引起由研究员、兽医、医学博士或其它临床医师在组织、系统、动物、受试者或人类中所寻求的生物或医学反应的量。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐施用于患者或受试者的剂量为约1mg至约2g、约1mg至约1000mg、约1mg至约500mg、约1mg至约200mg、约1mg至约100mg、约1mg至50mg或约50mg至约500mg。在一些实施方案中,化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约200mg。

[0121] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指以下中的一或多者:(1)抑制疾病;例如抑制正经历或展示疾病、疾患或病症的病变或症状的受试者中的疾病、疾患或病症(即阻止病变和/或症状进一步发展);和(2)改善疾病;例如,改善正经历或展示疾病、疾患或病症的病变或症状的受试者中的疾病、疾患或病症(即逆转病变和/或症状),例如降低疾病的严重度;或(3)预防易患所述疾病、疾患或病症但尚未经历或展现出疾病的病变或症状的受试者中的疾病、疾患或病症。在一些实施方案中,治疗是指抑制或改善疾病。在一些实施方案中,治疗是预防疾病。

[0122] 组合疗法

[0123] 本文所述的方法还可包括施用一种或多种其它治疗剂。一种或多种其它治疗剂可同时或依次施用患者。

[0124] 在一些实施方案中,其它治疗剂为IL-6拮抗剂或受体拮抗剂。在一些实施方案中,IL-6受体拮抗剂为托珠单抗。

[0125] 在一些实施方案中,其它治疗剂为MCP-1抑制剂。在一些实施方案中,其它治疗剂为MIP1B抑制剂。在一些实施方案中,其它治疗剂为IL-2R抑制剂。在一些实施方案中,其它治疗剂为IL-1R抑制剂。在一些实施方案中,其它治疗剂为TNF- α 抑制剂。

[0126] 在一些实施方案中,其它治疗剂为抗CD25抗体。在一些实施方案中,抗CD25抗体为达利珠单抗(daclizumab)。

[0127] 在一些实施方案中,其它治疗剂为IL-1 β 拮抗剂。

[0128] 在一些实施方案中,其它治疗剂为IL1受体拮抗剂(IL1Ra)。在一些实施方案中,IL1受体拮抗剂(IL1Ra)为阿那白滞素(anakinra)。

[0129] 在一些实施方案中,其它治疗剂为皮质类固醇。在一些实施方案中,皮质类固醇为泼尼松(prednisone)。

[0130] 在一些实施方案中,前述其它治疗剂中的任一种进一步与皮质类固醇(例如泼尼松)组合使用。

[0131] 在一些实施方案中,其它治疗剂包含托珠单抗和皮质类固醇。在一些实施方案中,其它治疗剂包含托珠单抗和泼尼松。

[0132] 药物制剂和剂型

[0133] 当用作医药时,JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐可呈药物组合物形式施用。这些组合物可以通过制药领域众所周知的方式制备,并且可通过多种途径施用,视需要局部还是全身治疗和待治疗的区域而定。施用可为局部(包括经皮、表皮、经眼和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器;气道内或鼻内)、经口或不经肠。不经肠施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉内施用或注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。不经肠施用可呈单个推注剂量形式,或可例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾、液体和粉剂。常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等等可为需要或合乎需要的。

[0134] 本发明还包括药物组合物,所述药物组合物含有本文所述的JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐作为活性成分,与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)组合。在一些实施方案中,组合物适合于局部施用。在制造组合物时,活性成分通常与赋形剂混合,由赋形剂稀释,或装入这类载体内,呈例如胶囊、药囊、纸剂或其它容器形式。当赋形剂充当稀释剂时,其可为固体、半固体或液体物质,充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可呈片剂、丸剂、粉剂、糖锭、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如至多10重量%活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉剂的形式。

[0135] 在制备制剂时,活性化合物在与其它成分组合前可进行研磨,以提供适当粒度。如果活性化合物基本上不溶,那么其可以研磨至小于200目的粒度。如果活性化合物基本上溶于水,那么粒度可以通过研磨来调整以提供制剂中基本上均匀分布,例如约40目。

[0136] JAK1通路抑制剂可以使用已知的研磨程序,例如湿磨来研磨,以获得适合于形成片剂和其它制剂类型的粒度。JAK1选择性抑制剂的细粉状(奈米粒子)制剂可以通过本领域

中已知的方法制备,例如参见国际申请第W0 2002/000196号。

[0137] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、褐藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如甲基羟基-苯甲酸酯和丙基羟基-苯甲酸酯;甜味剂;以及调味剂。本发明的组合物可以通过采用本领域中已知的程序被配制成使活性成分在施用患者后快速、持续或延迟释放。

[0138] 组合物可以呈单位剂型配制,每个剂量含有约5至约1000mg (1g),更通常约100至约500mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合呈单一剂量用于人类受试者和其它哺乳动物的物理离散单元,每个单元含有经过计算以产生所需治疗效果的预定量的活性物质以和合适医药赋形剂。

[0139] 在一些实施方案中,本发明的组合物含有约5至约50mg活性成分。本领域的一般技术人员将了解,此具体化为含有约5至约10mg、约10至约15mg、约15至约20mg、约20至约25mg、约25至约30mg、约30至约35mg、约35至约40mg、约40至约45mg或约45至约50mg活性成分的组合物。

[0140] 在一些实施方案中,本发明的组合物含有约50至约500mg活性成分。本领域的一般技术人员将了解,此具体化为含有约50至约100mg、约100至约150mg、约150至约200mg、约200至约250mg、约250至约300mg、约350至约400mg或约450至约500mg活性成分的组合物。

[0141] 在一些实施方案中,本发明的组合物含有约500至约1000mg活性成分。本领域的一般技术人员将了解,此具体化为含有约500至约550mg、约550至约600mg、约600至约650mg、约650至约700mg、约700至约750mg、约750至约800mg、约800至约850mg、约850至约900mg、约900至约950mg或约950至约1000mg活性成分的组合物。

[0142] 本文所述的化合物的类似剂量可用于本发明的方法和用途中。

[0143] 活性化合物可在宽剂量范围上有效,且一般以药学上有效量施用。然而,应了解,化合物事实上施用的量通常将由医师根据相关情况来决定,包括待治疗的疾患、所选施用途径、实际施用的化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重度等等。

[0144] 为制备例如片剂的固体组合物,主要活性成分与医药赋形剂混合,形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当称这些预配制组合物为均质时,活性成分通常均匀分散在组合物中,以便组合物容易再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。接着这个固体预制剂再分成含有例如约0.1至约1000mg本发明的活性成分的上述类型的单位剂型。

[0145] 本发明的片剂或丸剂可以包覆包衣或以另外方式混配,得到提供长期作用的优点的剂型。举例来说,片剂或丸剂可以包含内部配药组分和外面配药组分,后者呈在前者上的包膜形式。两种组分可以由肠溶层分离,肠溶层用于对抗在胃中崩解,并允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放。多种物质可用于这类肠溶层或包衣,这类物质包括许多聚合酸和聚合酸与例如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的物质的混合物。

[0146] 可并入本发明的化合物和组合物以经口施用或注射的液体形式包括水溶液、经适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和经食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液,以及酞剂和类似药物媒介物。

[0147] 用于吸入或吹入的组合物包括药学上可接受的水性或有机溶剂或它们的混合物中的溶液和悬浮液和粉剂。液体或固体组合物可含有如上所述的合适药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用以实现局部或全身作用。组合物可通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可直接从雾化装置呼吸,或雾化装置可连接至面罩、帐(tent)或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉剂组合物可经口或经鼻从以适当方式递送制剂的装置施用。

[0148] 局部制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏可含有水和一种或多种选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等疏水性载体。乳膏的载体组合物可基于水与甘油和一种或多种其它组分(例如单硬脂酸甘油酯、PEG-单硬脂酸甘油酯和鲸蜡硬脂醇)组合。凝胶可使用异丙醇和水,适当地与例如甘油、羟乙基纤维素和其类似物的其它组分组合来配制。在一些实施方案中,局部制剂含有至少约0.1wt%、至少约0.25wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约2wt%或至少约5wt%本文所述的化合物。局部制剂可例如以100g适当包装在管内,管任选地与关于治疗例如牛皮癣或其它皮肤疾患的所选适应症的说明书相连。

[0149] 化合物或组合物施用于患者的量将视所施用的物质、施用目的(例如预防或治疗)、患者状态、施用方式等而变。在治疗应用中,组合物可以足以治愈或至少部分阻止疾病症状和其并发症的量施用于已罹患疾病的患者。有效剂量将取决于所治疗的疾患以及主治临床医师的判断,视例如疾病严重度、患者年龄、体重和整体状况等因素而定。

[0150] 向患者施用的组合物可以呈上述药物组合物形式。这些组合物可以通过常规灭菌技术来灭菌,或者可以无菌过滤。水溶液可以原样包装使用,或冻干,冻干制剂在施用前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH值通常将在3与11之间,更优选5至9且最优选7至8。应了解某些上述赋形剂、载体或稳定剂的使用将形成医药盐。

[0151] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况和处方医师的判断变化。药物组合物中本文所述的化合物的比例或浓度可视包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径的许多因素而变化。举例来说,本文所述的化合物可提供于含有约0.1至约10%w/v化合物的水性生理缓冲溶液中,以不经肠施用。一些典型剂量范围为每日每公斤体重约1 μ g至约1g。在一些实施方案中,剂量范围为每日每公斤体重约0.01mg至约100mg。剂量可能取决于例如疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的整体健康状态、所选化合物的相对生物效力、赋形剂的配制和其施用途径的变量。可从来源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推有效剂量。

[0152] 本发明的组合物还可包括一种或多种其它药剂,例如化学治疗剂、类固醇、消炎化合物或免疫抑制剂,所述药剂的实例列于本文中。

[0153] 药盒

[0154] 本发明还包括药盒,所述药盒可用于例如治疗和/或预防细胞因子相关的疾病或病症,例如CRS,所述药盒包括一个或多个含有包含治疗有效量的本文所述化合物的药物组合物的容器。必要时,这类药盒还可以包括多种常规药盒组件中的一种或多种,例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、其它容器等,如本领域的技术人员所显而易见。作为插页或作为标签的指示待施用组分的量的说明书、施用指南和/或组分混合指南也可以包括于药盒中。

[0155] 实施例

[0156] 本发明将借助于特定实施例更详细地描述。提供以下实施例以达成说明的目的，且不意图以任何方式限制本发明。本领域的技术人员将容易识别多个非关键参数，这些参数可变化或修改，得到基本上相同结果。根据本文所述的至少一种测定，已发现实施例的化合物为JAK抑制剂。

[0157] 实施例A: 体外JAK激酶测定

[0158] 根据Park等人, *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104中描述的以下体外测定, 测试可用于治疗细胞因子相关的疾病或病症的JAK1通路抑制剂对JAK标靶的抑制活性。在昆虫细胞中使用杆状病毒表达具有N端His标签的人类JAK1 (a.a. 837-1142)、JAK2 (a.a. 828-1132) 和JAK3 (a.a. 781-1124) 的催化结构域并纯化。通过测量生物素化肽的磷酸化来测定JAK1、JAK2或JAK3的催化活性。磷酸化肽通过均相时间分辨荧光 (HTRF) 检测。在含有酶、ATP和500nM肽于具有100mM NaCl、5mM DTT和0.1mg/mL (0.01%) BSA的50mM Tris (pH 7.8) 缓冲液中的40微升反应物中测量化合物针对每种激酶的 IC_{50} 。对于1mM IC_{50} 测量, 反应物中的ATP浓度为1mM。反应在室温下进行1小时, 并接着用测定缓冲液 (Perkin Elmer, Boston, MA) 中20 μ L 45mM EDTA、300nM SA-APC、6nM Eu-Py20终止。与钕标记的抗体的结合进行40分钟, 并在Fusion平板读取器 (Perkin Elmer, Boston, MA) 上测量HTRF信号。在这个测定中测试表1中的化合物并显示具有也在表1中发现的 IC_{50} 值。

[0159] 实施例B: BALB/c小鼠中抗CD3抗体诱发的细胞因子释放综合征

[0160] 根据Ferran, C. 等人 *Clin. Exp. Immunol.* 1991, 86, 537-543中描述的体内测定, 可以测试JAK1通路抑制剂针对CRS的功效。特定来说, 这项研究可测试化合物减少或改善BALB/c小鼠中抗CD3抗体诱发的细胞因子释放综合征 (CRS) 的能力。抗体克隆145-2C11是对CD3鼠科分子的 ϵ 链具有特异性的免疫球蛋白G (IgG) 仓鼠MoAb (Léon, O. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 34, 1374)。用145-2C11治疗在脾T细胞表面上诱发高亲和力IL-2受体, 并引起例如肿瘤坏死因子 (TNF- α)、IL-2、IL-3、IL-6和干扰素- γ (IFN- γ) 的一些细胞因子的释放 (Ferran等人, *Eur. J. Immunol.* 1990, 20, 509-515和Algre, M. 等人, *Eur. J. Immunol.*, 1990, 707)。这些细胞因子的释放引起动物的行为变化 (例如不活动、立毛等)。

[0161] A. 材料与方法

[0162] 物种/品系: 小鼠: 雄性BALB/c

[0163] 生理状态: 正常

[0164] 研究开始时年龄/体重范围: 6-8周龄

[0165] 动物供货商: Charles River Laboratories

[0166] 动物数目/性别: 总共32只雄性小鼠

[0167] 随机化: 在研究开始前小鼠随机化成四 (4) 组, 每组八 (8) 只小鼠。

[0168] 合理性: 文献中已显示注射抗CD3抗体 (克隆

[0169] 145-2C11) 诱发细胞因子释放综合征并用作测试潜在疗法的功效的模型。

[0170] 替换在研究过程中不替换动物。

[0171] 抗CD3 ϵ

[0172] 身份和批号: 抗CD3 ϵ 克隆145-2C11

[0173] 来源:BioXCell

[0174] 存储条件:4°C

[0175] 媒介物:无菌盐水

[0176] 剂量:10 μ g

[0177] 给药途径/体积IV,每只动物100 μ L

[0178] 化合物:化合物1 (Jak1抑制剂)^A

[0179] 存储条件:室温(管式旋转仪上室温配制)

媒介物:0.5%甲基纤维素

[0180] 剂量:60mg/kg和120mg/kg

[0181] 给药途径/体积PO,0.1mL/20g (5mL/kg)

[0182] 频率和给药持续时间:第0天QD

[0183] ^A表1的化合物1或{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈和其己二酸盐的合成和制备可见于例如2011年3月9日提交的美国专利公布No.2011/0224190、2012年9月6日提交的美国专利公布No.2013/0060026和2014年3月5日提交的美国专利公布No.2014/0256941,各以引用的方式整体并入本文中。

[0184] B. 实验设计

[0185] 这项研究的主要目标是测试JAK1通路抑制剂(例如化合物1)减少或改善BALB/c小鼠中抗CD3抗体诱发的细胞因子释放综合征(CRS)的能力。总共三十二(32)只BALB/c小鼠用于这项一天研究。在测试物品给与前将动物称重,并在整个实验时期内进行监测。在第0天,在施用抗CD3抗体前一小时(1),经由口腔管饲法(PO)以单一剂量向第2-4组中的动物给与媒介物(0.5%甲基纤维素)或化合物1,如表1A中所详述。第1组用作未处理对照且不进行处理。在用媒介物或化合物1预处理1小时后,经由静脉内注射(IV)向第2-4组中的动物施用10 μ g抗CD3 ϵ 抗体(克隆145-2C11)以诱发CRS。在施用抗CD3后1.5小时经由吸入CO₂对所有动物处以安乐死。经由心脏穿刺将全血收集至K₂EDTA管中并存储在冰上,直至进行血浆加工。收集血浆并存储在-80°C下,直至进行细胞因子多路分析。

[0186] 表1A. 研究设计

组	动物数目	测试物品预处理(PO)	给药时程	抗 CD3 (10 μ g, (IV))	处死时程/收集	终点
1	8 只/雄性	未处理	抗 CD3 前 60 分 钟	-	施用抗 CD3 后 1.5 小时 全血经由心 脏 穿 刺 (K ₂ EDTA 管)	收 集 血 浆 用 于 多 路 细 胞 因 子 分 析
2	8 只/雄性	媒介物		+		
3	8 只/雄性	化合物 1 (60 mg/kg)		+		
4	8 只/雄性	化合物 1 (120 mg/kg)		+		

[0188] C. 实验程序

[0189] I. 测试物品预处理

[0190] 在第0天,给与动物媒介物或测试物品或化合物1,如表1A中所示。第2组经由P0以0.1mL/20g接受单剂媒介物(0.5%甲基纤维素)。第3组经由P0以0.1mL/20g接受单剂60mg/kg化合物1。第4组经由P0以0.1mL/20g接受单剂120mg/kg化合物1。第1组用作未处理对照且不进行处理。

[0191] II. 抗CD3 ϵ 抗体施用

[0192] 在施用测试物品后—(1)小时,经由IV注射向第2-4组施用抗CD3 ϵ 抗体(克隆145-2C11)。第2-4组中的每只动物接受0.1mL中10 μ g抗CD3 ϵ 抗体。

[0193] III. 终生监测

[0194] 在施用抗CD3抗体后,密切监测动物由所产生的全身性炎症反应引起的痛苦征象。将不能恢复正常、触摸时冰冷或濒死的动物处以安乐死。通过吸入CO₂对濒死动物处以安乐死,并经由心脏穿刺收集血液且保留血浆。

[0195] IV. 处死

[0196] 在施用抗CD3抗体后一点五(1.5)小时,通过吸入CO₂对所有动物处以安乐死。

[0197] V. 样品收集

[0198] 处死后,经由心脏穿刺将全血从每只动物收集至K₂EDTA管中。将血液离心并将血浆收集于冷冻小瓶中。将血浆冷冻并存储于-80°C下进行下游细胞因子多路分析。

[0199] VI. 细胞因子多路分析

[0200] 使血浆样品在冰上解冻并根据制造商方案(ThermoFisher)用于细胞因子多路分析。

[0201] D. 结果

[0202] 化合物1剂量依赖性地抑制血液腔内的IL-6浓度(图1)。这用作对在以下实施例C中所述的Con A临床前模型中观察到的生物活性的证实。使用GraphPad Prism(4.00版; GraphPad Software, San Diego California, USA)进行合并了西达克多检验比较(Sidak's multiple test comparison)的未配对单因子变异数分析(ANOVA)。p值<0.05视为显著的。

[0203] 实施例C: 伴刀豆凝集素A诱发的细胞因子释放综合征

[0204] 伴刀豆凝集素A(Con A)是一种引起广泛炎性细胞因子释放和CD4和CD8 T细胞增殖的选择性T淋巴细胞有丝分裂原。文献中已显示注射Con-A诱发细胞因子释放综合征并用作测试细胞因子释放综合征疗法的功效的模型(Gantner, F. 等人Hepatology, 1995, 21, 190-198)。有丝分裂原反应取决于T细胞受体的表达。动物展现出行为变化,例如发烧、不适、低血压、缺氧、毛细血管渗漏和潜在的多器官毒性。

[0205] A. 材料与方法物种/品系: 小鼠: 雌性BALB/c

[0206] 生理状态: 正常研究开始时年龄/体重范围: 6-8周龄动物供货商: Taconic

[0207] 动物数目/性别: 总共40只小鼠随机化: 在研究开始前小鼠随机化成五(5)组,

[0208] 每组八(8)只小鼠。

[0209] 合理性: 文献中已显示注射Con-A诱发细胞因子释放综合征并用作测试潜在疗法的功效的模型。

[0210] B. 实验设计

[0211] 详细地说,这项研究可测试选择性JAK1抑制剂(例如表1化合物1)减少或改善BALB/c小鼠中Con A诱发的细胞因子释放综合征(CRS)的能力。总共四十(40)只BALB/c小鼠

用于这项一天研究。在测试物品给与前将动物称重,并在整个实验时期内进行监测。在第0天,在施用Con A前六十(60)分钟,经由口腔管饲法(PO)以单一剂量向第2-4组中的动物给与媒介物(0.5%甲基纤维素)或化合物1(60和120mg/kg),如表2A中所详述。第1组用作未处理对照且不进行处理。在用媒介物或化合物1预处理45分钟后,经由静脉内注射(IV)向第2-4组中的动物施用20mg/kg Con A以诱发CRS。在施用Con A后两小时经由吸入CO₂对所有动物处以安乐死。经由心脏穿刺将全血收集至K₂EDTA管中并存储在冰上,直至进行血浆加工。收集血浆并存储在-80°C下,直至进行细胞因子多路分析。

[0212] 表2A. 研究设计

组	动物数目	预处理(PO)	给药时程	Con-A (IV)	处死时程/收集	终点	
[0213]	1	10	未处理	Con A 前	-	施用 Con A 后 2 小时	收集血浆用于
	2	10	媒介物		+		
	3	10	化合物 1		+		
[0214]	4	10	(60 mg/kg) 化合物 1 (120 mg/kg)	60 分钟	+	全血经由心脏穿刺	多路细胞因子分析

[0215] C. 实验程序

[0216] 第-1天

[0217] 将动物称重并计算Con-A剂量(20mg/kg)。

[0218] 制备对应剂量的媒介物和化合物1。

[0219] 第0天

[0220] I. 测试物品预处理

[0221] 在第0天,给与动物媒介物或化合物1,如表2A中所示。第1组用作未处理对照且不进行处理。第2组经由PO以0.1mL/20g接受单剂媒介物(0.5%甲基纤维素)。第3组经由PO以0.1mL/20g接受单剂60mg/kg化合物1。第4组经由PO以0.1mL/20g接受单剂120mg/kg化合物1。

[0222] II. Con-A施用

[0223] 在施用测试物品后六十(60)分钟,Con-A经由IV注射施用第2-4组。第2-4组中的各动物接受0.2mL中20mg/kg Con-A。

[0224] III. 终生监测

[0225] 在施用Con-A后,密切监测动物由所产生的全身性炎症反应引起的痛苦征象。

[0226] IV. 处死

[0227] 在施用Con-A后两小时,通过吸入CO₂对所有动物处以安乐死。

[0228] V. 样品收集

[0229] 处死后,经由心脏穿刺将全血从每只动物收集至K₂EDTA管中。将血液离心并血浆收集于冷冻小瓶中。将血浆冷冻并存储于-80°C下进行下游细胞因子多路分析。

[0230] VI. 细胞因子多路分析

[0231] 使血浆样品在冰上解冻并根据制造商方案 (ThermoFisher) 用于细胞因子多路分析。

[0232] D. 结果

[0233] 化合物1剂量依赖性地抑制血液腔内的IL-6浓度(图2A)。这种细胞因子是介导CRS病理生理学的关键。T细胞衍生的IFN γ 和GM-CSF细胞因子也显著地受到抑制,这表明化合物1具有超过托珠单抗的受限作用机制(仅仅抗IL-6R)的治疗潜能(图2B和2C)。

[0234] 单核细胞和/或巨噬细胞衍生的细胞因子也减少。观察到统计上显著的剂量依赖性IL-12减少(图3A),以及对IL-1 β (图3B)和IL-18(图3C)的治疗作用的趋势,这表明JAK1特异性抑制在与CRS病变相关的免疫细胞类型中具有治疗潜能。

[0235] 重要地,细胞因子IL-5(图4)不受化合物1处理影响,是非JAK1依赖性的,并且与CRS病变无关。这个数据表明基于化合物1的功效并非经由广泛的非特定的免疫抑制介导。

[0236] 使用GraphPad Prism(4.00版;GraphPad Software,San Diego California,USA)进行合并了西达克多检验比较的未配对单因子变异数分析(ANOVA)。 p 值 <0.05 视为显著的。

[0237] 实施例D:制备化合物1的持续释放制剂

[0238] 包含化合物1的持续释放片剂用下表中所示的量的赋形剂制备。方案A用于SR1片剂,方案B用于SR2片剂,方案C用于SR3片剂和25mg SR片剂,且方案D用于SR4片剂。这些程序在美国专利公布No.2015/0065484中公开,所述专利公布是针对化合物1的持续释放剂型。

[0239] 方案A:

[0240] 步骤1.将化合物1的己二酸盐、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素(Methocel K100 LV和Methocel K4M)和乳糖单水合物个别地过筛。

[0241] 步骤2.将来自步骤1的过筛物质转移至合适掺合机并混合。

[0242] 步骤3.将来自步骤2的掺合物转移至合适的造粒机并混合。

[0243] 步骤4.在混合的同时加入净化水。

[0244] 步骤5.将来自步骤4的颗粒转移至合适的干燥器中并干燥,直至LOD少于3%。

[0245] 步骤6.将来自步骤5的颗粒过筛。

[0246] 步骤7.在合适的掺合机中将过筛的硬脂酸镁与步骤6中的颗粒混合。

[0247] 步骤8.在合适的旋转式压片机上压缩步骤7中的最终掺合物。

[0248] 方案B:

[0249] 步骤1.将化合物1的己二酸盐、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素和预胶凝淀粉个别地过筛。

[0250] 步骤2.将来自步骤1的筛选物质转移至合适的掺合机并混合。

[0251] 步骤3.将来自步骤2的掺合物转移至合适的造粒机并混合。

[0252] 步骤4.在混合的同时加入净化水。

[0253] 步骤5.将来自步骤4的颗粒转移至合适的干燥器中并干燥,直至LOD少于3%。

[0254] 步骤6.将来自步骤5的颗粒过筛。

[0255] 步骤7.将polyox、丁基化羟基甲苯和胶状二氧化硅个别地过筛。

[0256] 步骤8.将来自步骤6的颗粒和来自步骤7的物质转移至合适的掺合机中并混合。

[0257] 步骤9.将过筛的硬脂酸镁加入至步骤8中的物质并继续掺合。

[0258] 步骤10.在合适的旋转式压片机上压缩步骤9中的最终掺合物。

[0259] 方案C:

[0260] 步骤1. 经由合适的筛将乳糖单水合物、化合物1的己二酸盐、微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素个别地过筛。

[0261] 步骤2. 将来自步骤1的过筛物质转移至合适的掺合机并混合。

[0262] 步骤3. 将来自步骤2的掺合物转移至合适的造粒机并混合。

[0263] 步骤4. 在混合的同时加入净化水。

[0264] 步骤5. 经由合适筛将湿颗粒过筛。

[0265] 步骤6. 将来自步骤5的颗粒转移至合适的干燥器中并干燥, 直至LOD少于3%。

[0266] 步骤7. 研磨来自步骤6的颗粒。

[0267] 步骤8. 在合适的掺合机中将过筛的硬脂酸镁与步骤7中的颗粒混合。

[0268] 步骤9. 在合适的旋转式压片机上压缩步骤8中的最终掺合物。

[0269] 方案D:

[0270] 步骤1. 经由合适筛将预胶凝淀粉、化合物1的己二酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分所需微晶纤维素个别地过筛。

[0271] 步骤2. 将来自步骤1的过筛物质转移至合适的掺合机并混合。

[0272] 步骤3. 将来自步骤2的掺合物转移至合适的造粒机并混合。

[0273] 步骤4. 在混合的同时加入净化水。

[0274] 步骤5. 经由合适筛将湿颗粒过筛。

[0275] 步骤6. 将来自步骤5的颗粒转移至合适的干燥器中并干燥, 直至LOD少于3%。

[0276] 步骤7. 研磨来自步骤6的颗粒。

[0277] 步骤8. 将微晶纤维素的剩余部分和一半碳酸氢钠过筛。

[0278] 步骤9. 将来自步骤7的经研磨颗粒和来自步骤8的过筛物质转移至合适的掺合机中并混合。

[0279] 步骤10. 将碳酸氢钠的剩余部分过筛并与步骤9中的掺合物混合。

[0280] 步骤11. 将硬脂酸镁过筛并与步骤10中的掺合物混合。

[0281] 步骤12. 在合适的旋转式压片机上压缩步骤11中的最终掺合物。

[0282] SR1:100mg持续释放片剂的组成

	组分	功能	重量(毫克/片剂)	组成(wt%)
[0283]	化合物 1 的己二酸盐 ^a	活性剂	126.42 ^a	21.1

组分	功能	重量(毫克/片剂)	组成(wt%)
微晶纤维素	填充剂	60.0	10.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100LV)	释放控制剂	60.0	10.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K4M)	释放控制剂	60.0	10.0
乳糖单水合物	填充剂	290.58	48.4
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
净化水 ^c	造粒液体	足量	--
总共		600.0	100

[0285] ^a己二酸盐至游离碱的转换因子为0.7911^b造粒后加入

[0286] ^c在加工期间去除

[0287] SR2:100mg持续释放片剂的组成

组分	功能	重量(毫克/片剂)	组成(wt%)
化合物 1 的己二酸盐 ^a	活性剂	126.4 ^a	21.1
微晶纤维素	填充剂	180.0	30.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100LV)	粘合剂	6.0	1.0
聚氧化乙烯 (Polyox WRS 1105) ^b	释放控制剂	180.0	30.0
预胶凝淀粉	填充剂	101.6	16.9
胶状二氧化硅 ^b	助流剂	3.0	0.5
丁基化羟基甲苯 ^b	抗氧化剂	0.012	0.002
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
净化水 ^c	造粒液体	足量	--
总共		600.0	100.0

[0289] ^a己二酸盐至游离碱的转换因子为0.7911^b造粒后加入

[0290] ^c在加工期间去除

[0291] SR3 (100mg) :100mg持续释放片剂的组成

组分	功能	重量(毫克/片剂)	组成 (wt%)
化合物 1 的己二酸盐 ^a	活性剂	126.4 ^a	21.1
微晶纤维素	填充剂	108.0	18.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100LV)	释放控制剂	42.0	7.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K4M)	释放控制剂	30.0	5.0
乳糖单水合物	填充剂	290.6	48.4
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
净化水 ^c	造粒液体	足量	--
总共		600.0	100.0

[0293] ^a己二酸盐至游离碱的转换因子为0.7911^b造粒后加入

[0294] ^c在加工期间去除

[0295] SR4:100mg持续释放片剂的组成

赋形剂	功能	重量(毫克/片剂)	组成 (wt%)
化合物 1 的己二酸盐 ^a	活性剂	126.4 ^a	21.1
微晶纤维素 ^d	填充剂	104.6	17.4
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100LV)	释放控制剂	210.0	35.0

[0296]

赋形剂	功能	重量(毫克/片剂)	组成 (wt%)
预胶凝淀粉	填充剂	60.0	10.0
碳酸氢钠 ^b	胃漂浮助剂	96.0	16.0
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
净化水 ^c	造粒液体	足量	--
总共		600.0	100.0

[0297]

[0298] ^a己二酸盐至游离碱的转换因子为0.7911^b造粒后加入

[0299] ^c在加工期间去除

[0300] ^d在造粒前部分加入和在造粒后部分加入25mg SR:25mg持续释放片剂的组成

组分	功能	重量(毫克/片剂)	组成 (wt%)
化合物 1 的己二酸盐 ^a	活性剂	31.6 ^a	12.6
微晶纤维素	填充剂	105.0	42.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100LV)	释放控制剂	25.0	10.0
羟丙基甲基纤维素 (Methocel K4M)	释放控制剂	25.0	10.0
乳糖单水合物	填充剂	62.15	24.9
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	1.25	0.5
净化水 ^c	造粒液体	足量	--
总共		250	100.0

[0302] ^a己二酸盐至游离碱的转换因子为0.7911^b造粒后加入

[0303] ^c在加工期间去除

[0304] 除本文中描述外,本领域的技术人员从以上描述将显而易见本发明的多种修改。这类修改也意图在随附权利要求书的范围内。本申请中引用的每个参考文献,包括所有专利、专利申请和公布,均以引用的方式整体并入本文中。

[0305] 综上所述,本发明包括但不限于以下项:

[0306] 1.一种用于治疗受试者的细胞因子相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0307] 2.如项1所述的方法,其中相比于JAK2、JAK3和Tyk2,所述JAK1通路抑制剂或其药学上可接受的盐对JAK1具有选择性。

[0308] 3.如项1或2所述的方法,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为细胞因子释放综合征(CRS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、巨噬细胞活化综合征(MAS)和CAR-T细胞相关性脑病综合征(CRES)。

[0309] 4.如项3所述的方法,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为细胞因子释放综合征(CRS)。

[0310] 5.如项3所述的方法,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)。

[0311] 6.如项3所述的方法,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为巨噬细胞活化综合征(MAS)。

[0312] 7.如项6所述的方法,其中所述巨噬细胞活化综合征(MAS)与全身型幼年特发性关节炎有关。

[0313] 8.如项3所述的方法,其中所述细胞因子相关的疾病或病症为CAR-T细胞相关性脑病综合征(CRES)。

[0314] 9.如项1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1通路抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三

氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0315] 10. 如项1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1通路抑制剂为{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0316] 11. 如项1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1通路抑制剂为4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0317] 12. 如项1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1通路抑制剂为4-[3-(氰基甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺磷酸盐。

[0318] 13. 如项1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1通路抑制剂为((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈或其药学上可接受的盐。

[0319] 14. 如项1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1通路抑制剂为((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈单水合物。

[0320] 15. 如项1-14中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用托珠单抗。

[0321] 16. 如项1-14中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用皮质类固醇。

[0322] 17. 如项1-14中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用泼尼松。

[0323] 18. 如项1-14中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用托珠单抗和皮质类固醇。

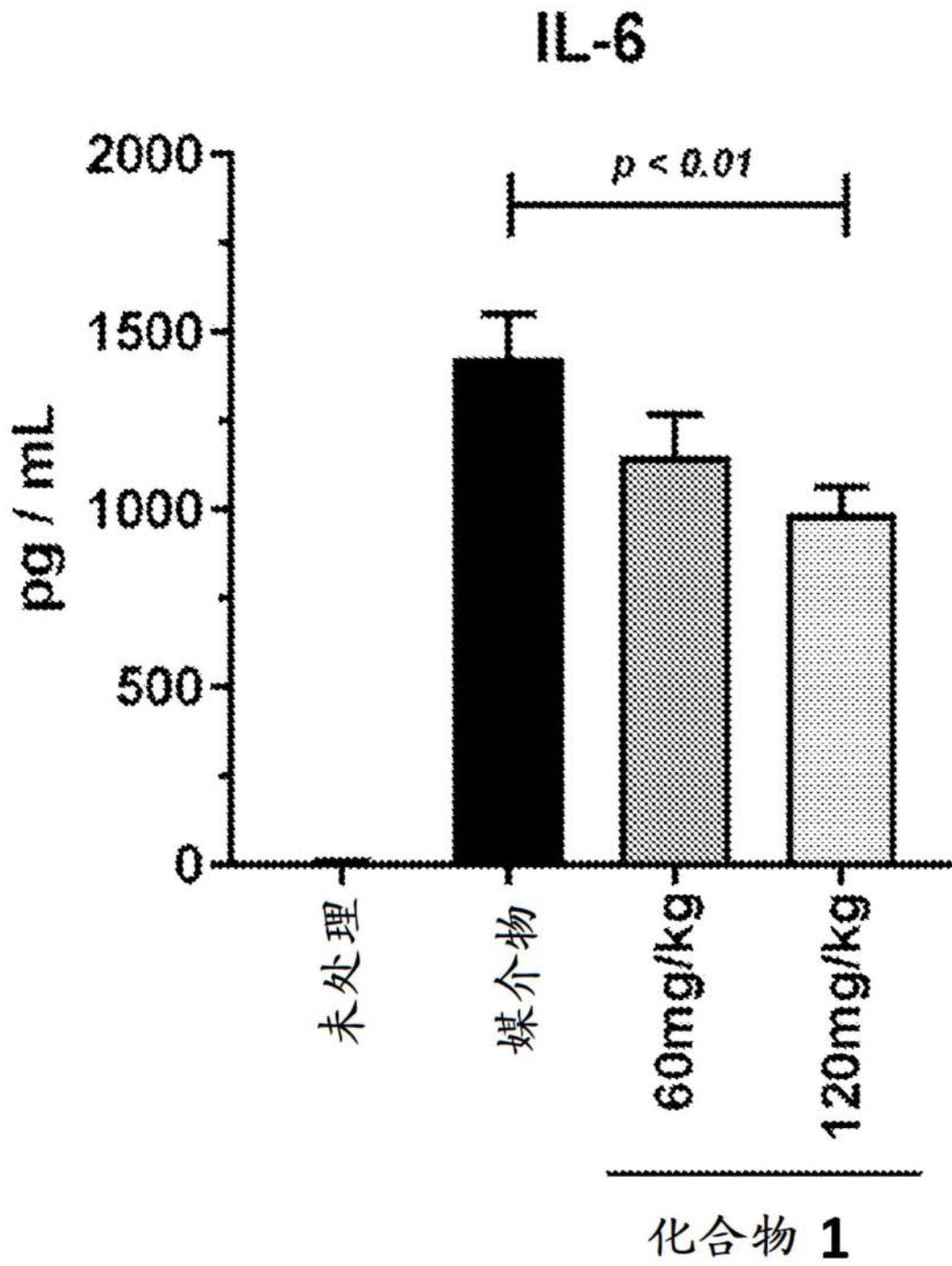


图1

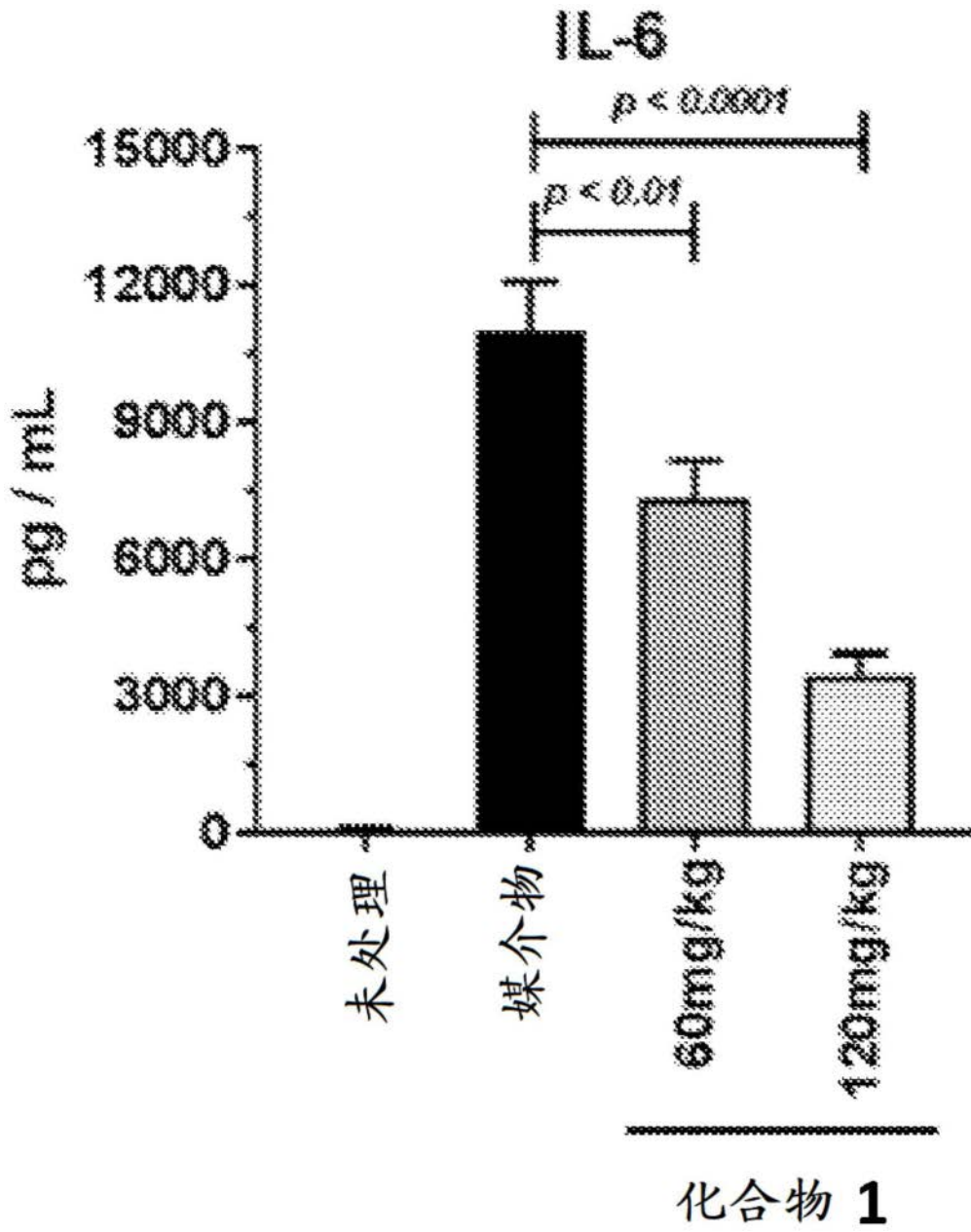


图2A

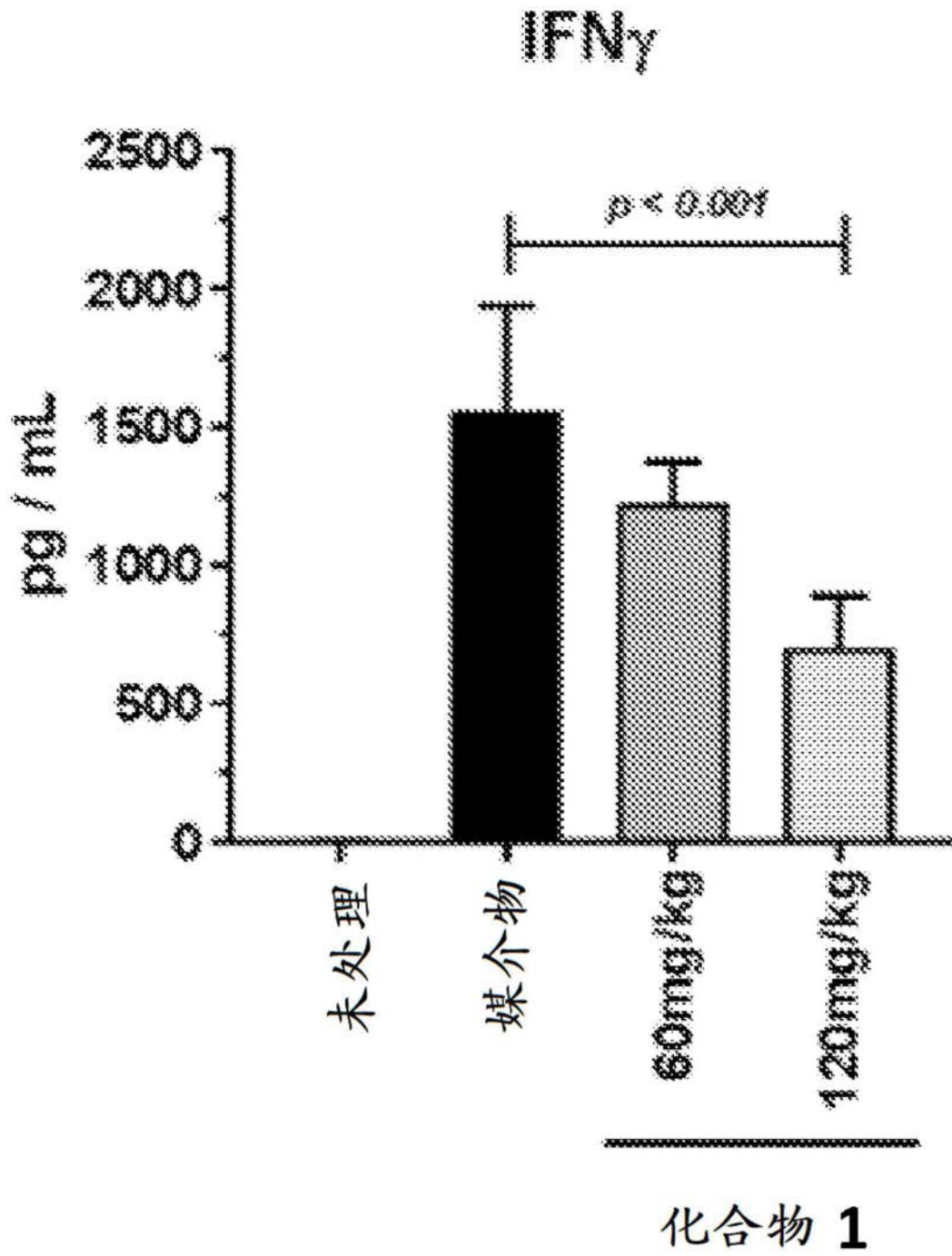


图2B

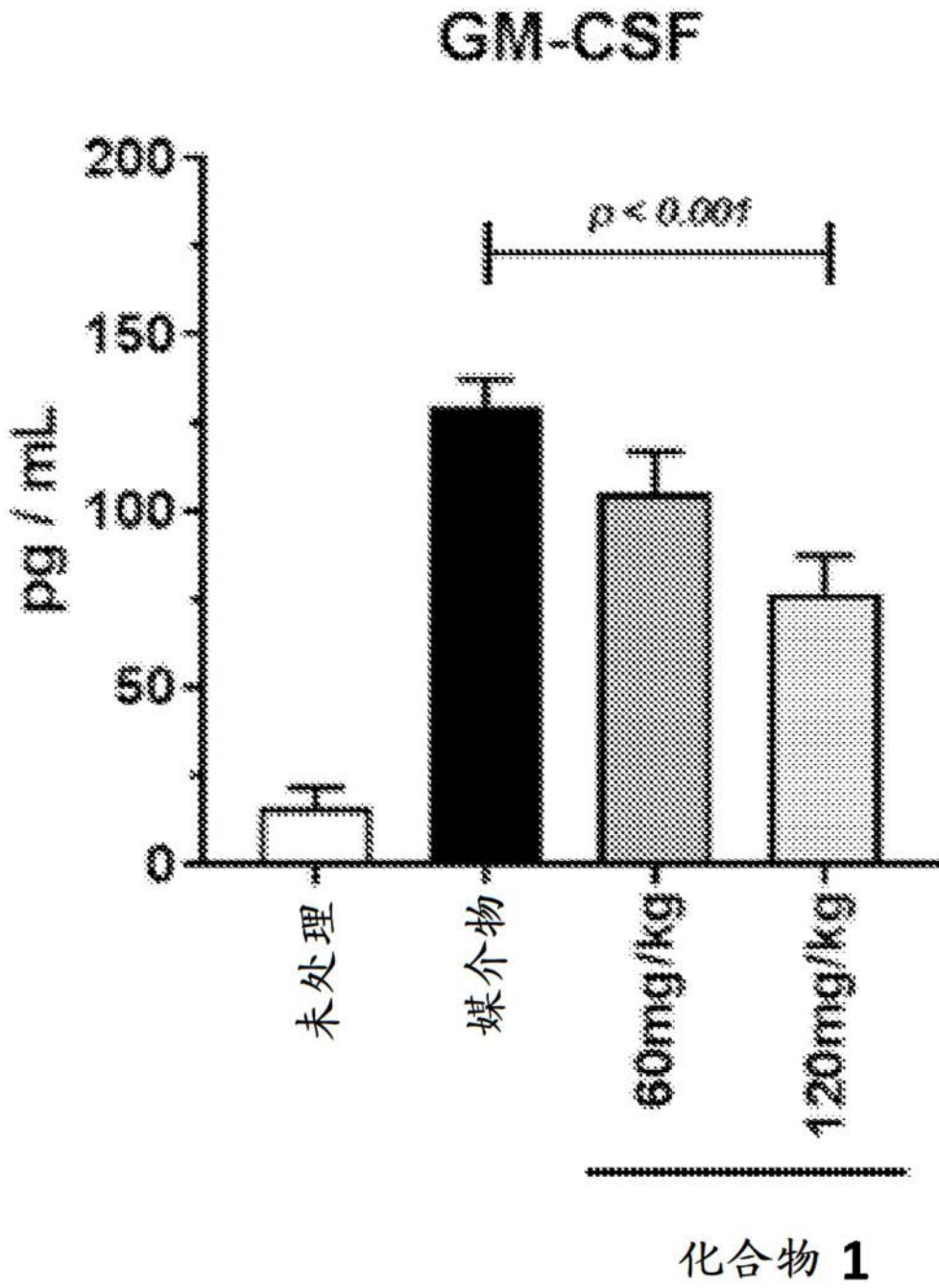


图2C

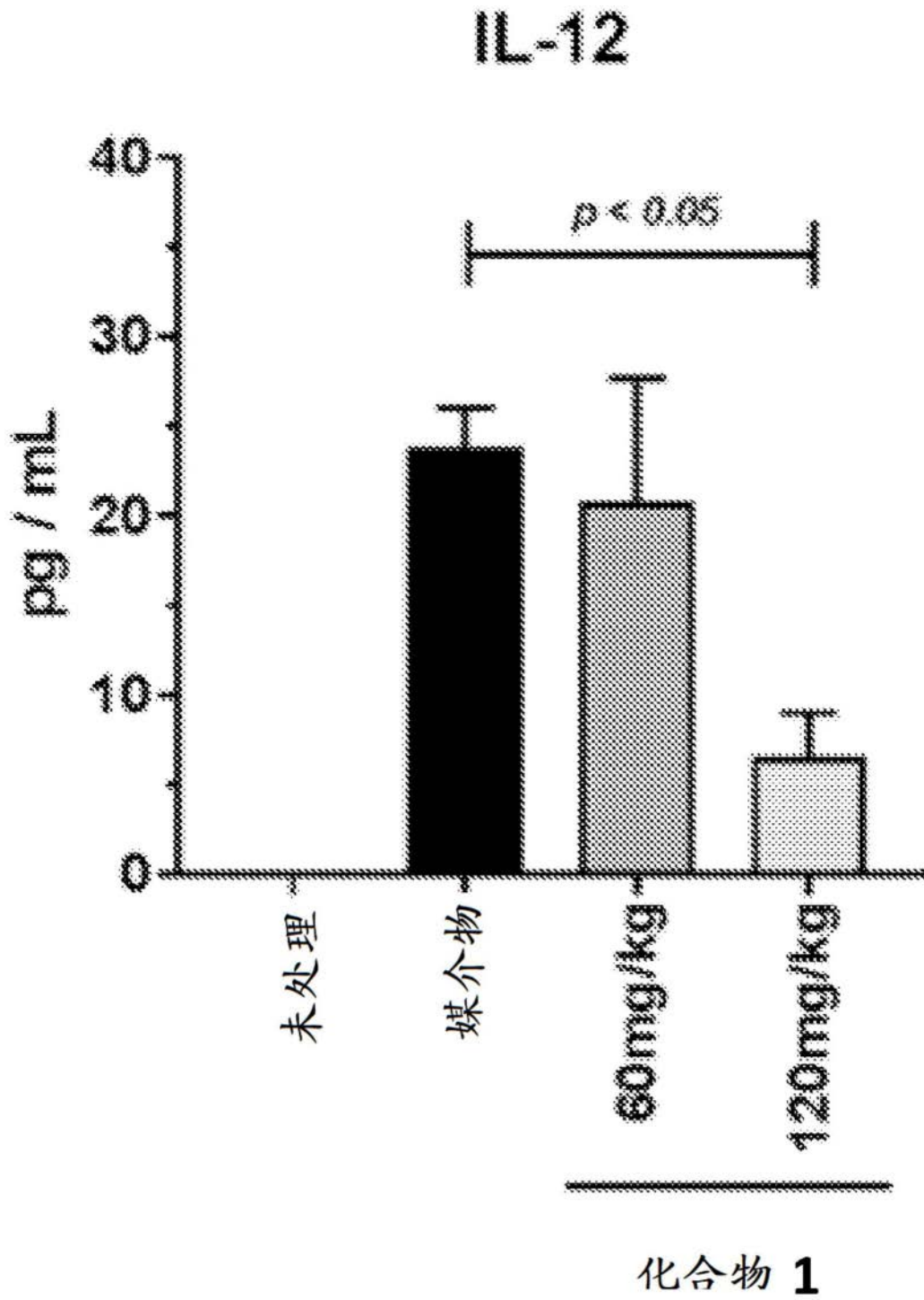


图3A

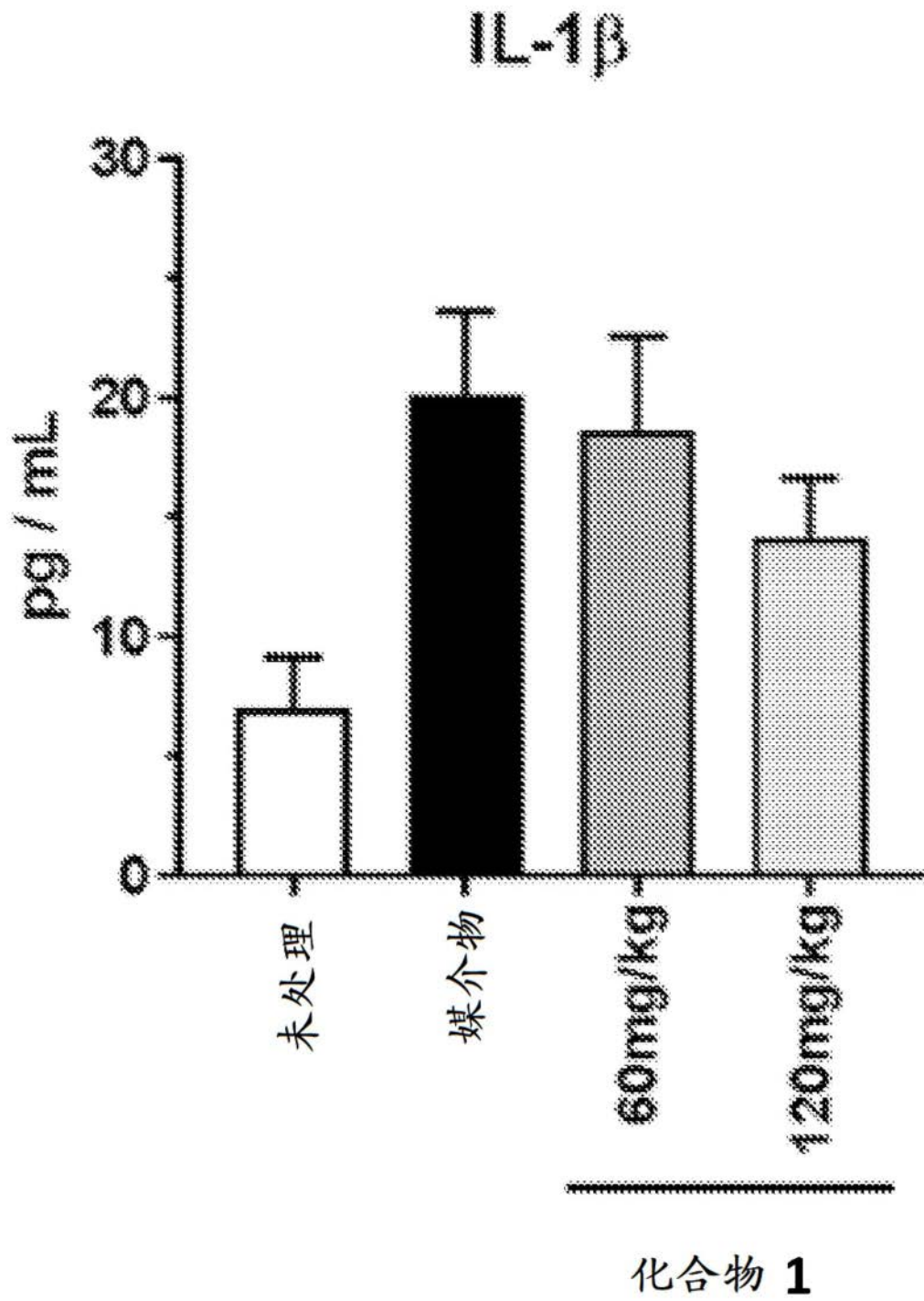


图3B

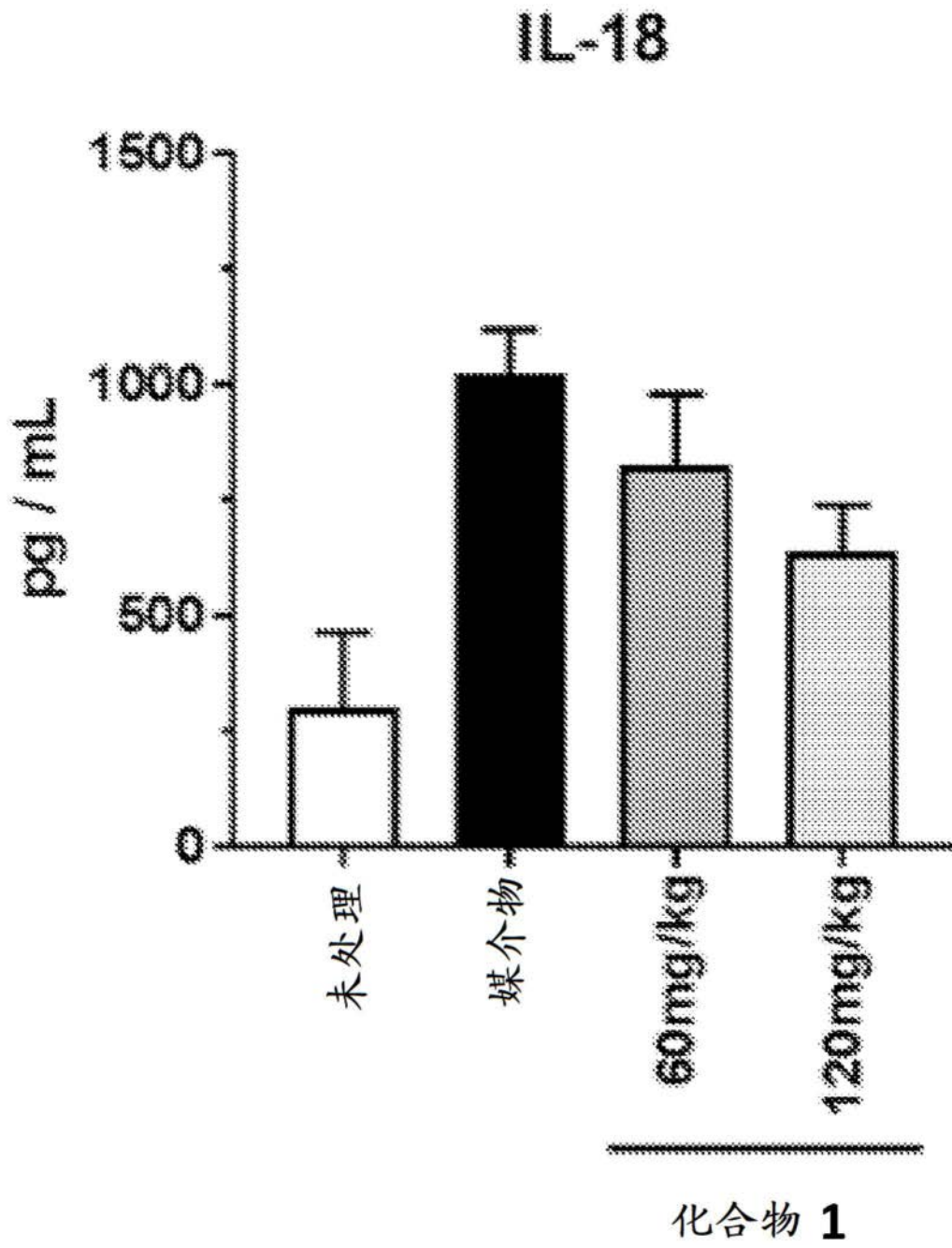


图3C

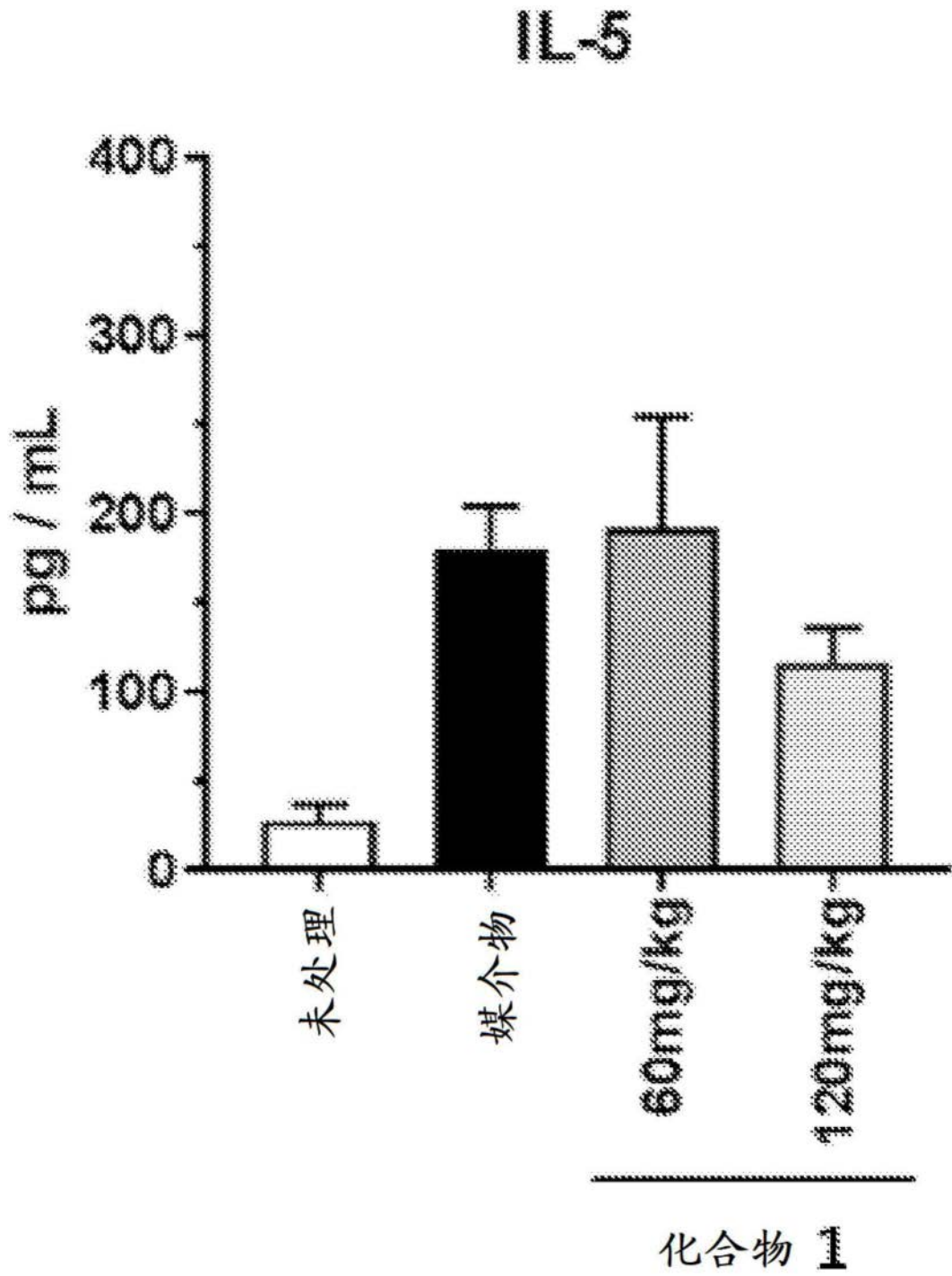


图4