



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115443136 A

(43) 申请公布日 2022.12.06

(21) 申请号 202180029932.7

(22) 申请日 2021.04.21

(30) 优先权数据

63/013,784 2020.04.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/028381 2021.04.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/216696 EN 2021.10.28

(71) 申请人 普林斯匹亚生物制药公司

地址 美国

(72) 发明人 C·朗格里什 D·托马斯

S·沃尔夫

(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 31/495 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

权利要求书6页 说明书34页 附图11页

(54) 发明名称

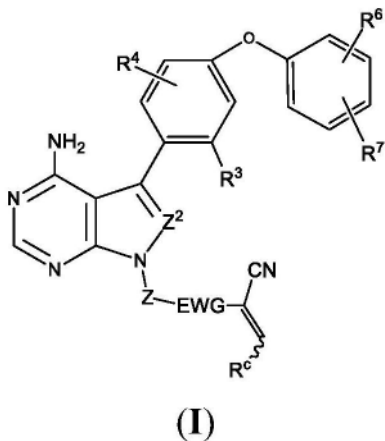
使用BTK抑制剂对急性呼吸窘迫综合征和涉及细胞因子风暴的其他障碍的治疗

(57) 摘要

公开了使用治疗有效量的小分子BTK抑制剂治疗哺乳动物的选自以下的疾病的方法:急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、弥漫性肺泡损伤、巨噬细胞活化综合征、继发性噬血细胞淋巴组织细胞增生症、细胞因子释放综合征、和全身炎症反应综合征。

1. 一种治疗选自以下的疾病的方法：急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、弥漫性肺泡损伤、巨噬细胞活化综合征、继发性噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症、细胞因子释放综合征、和全身炎症反应综合征，所述方法包括向需要这种治疗的哺乳动物施用包含布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物，其中所述BTK抑制剂是小分子。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述BTK抑制剂是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：

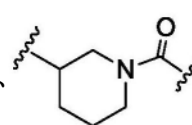
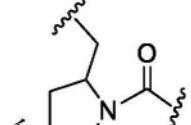


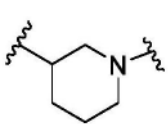
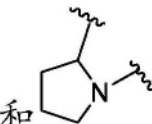
其中：

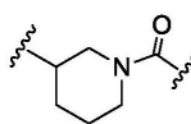
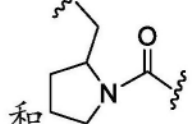
$Z^2$  是 -N- 或  $CR^2$ ，其中  $R^2$  选自氢和烷基；

$R^3$  和  $R^4$  独立地选自氢、甲基、氯、氟、环丙基、羟基、甲氧基、氰基、三氟甲基、和三氟甲氧基；

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、和氰基；

-Z-EWG- 选自 -亚烷基-NR' CO-、-亚烷基-NR' SO<sub>2</sub>-、、，其中：

 和  中的每一个独立地被 0、1、或 2 个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代；

-亚烷基-NR' CO-、-亚烷基-NR' SO<sub>2</sub>-、、 中的羰基或磺酰基

与 -C(CN) = CHR<sup>c</sup> 附接；并且

$R^1$  独立地选自氢和烷基；

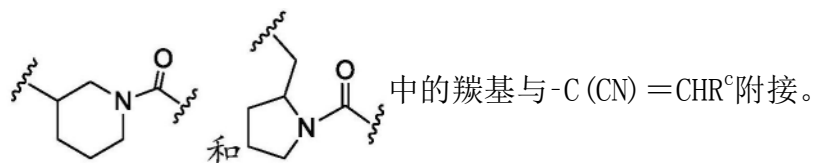
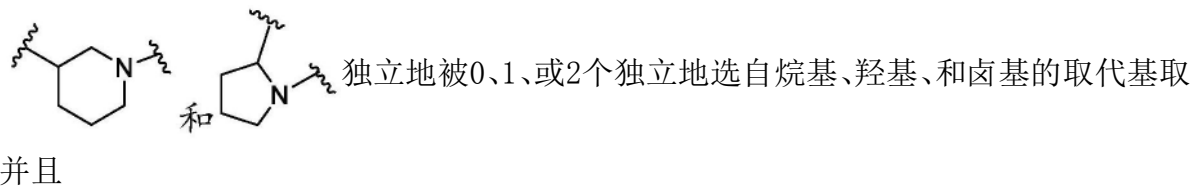
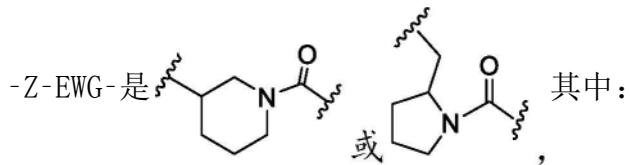
$R^c$  选自烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、环亚烷基-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、和环亚烷基-亚烷基-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>；以及

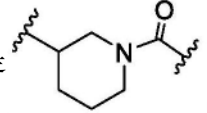
$R^d$  和  $R^e$  独立地选自氢、烷基、环烷基、和 3 至 6 元饱和单环杂环基，其中：

所述杂环基包含一个或两个独立地选自N、O、和S的杂原子；并且  
所述杂环基被0、1、或2个独立地选自羟基、烷基和氟的取代基取代。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法，其中Z<sup>2</sup>是-N-。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法，其中：



5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法，其中-Z-EWG-是 。

6. 根据权利要求5所述的方法，其中所述BTK抑制剂选自以下的 (E) 异构体、(Z) 异构体、和 (E) 与 (Z) 异构体的混合物：

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并-[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

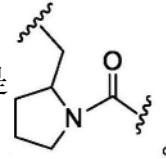
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;和

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

或前述化合物中的任一个的药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中-Z-EWG-是



8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述BTK抑制剂选自以下的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物:

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

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

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

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

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

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

2-((S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

2-((R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

2-((S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

2-((S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(2-甲氧基乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-吗啉代-戊-2-烯腈;

2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-吗啉代-戊-2-烯腈;

2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-哌啶基)戊-2-烯腈;

2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-哌啶基)戊-2-烯腈;和

2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)丙-2-烯腈;

或前述化合物中的任一个的药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中R<sup>c</sup>是烷基。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中R<sup>c</sup>是叔丁基。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述BTK抑制剂选自以下的(E)异构体、(Z)异构体和(E)与(Z)异构体的混合物:(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈(化合物(IA)),和/或前述化合物中的任一个的药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述化合物是(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈(化合物(IA))的基本上纯的(E)或(Z)异构体,和/或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中至少约85%w/w的(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈或至少约85%w/w的(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的药学上可接受的盐是(E)异构体。

14. 根据权利要求5所述的方法,其中R<sup>c</sup>是取代的烷基。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中:

R<sup>c</sup>是-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(4-R<sup>8</sup>-哌嗪-1-基);

R<sup>8</sup>选自氢、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、和氧杂环丁烷-3-基;并且

所述哌嗪基环另外任选地并且独立地被一个或两个烷基取代。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述BTK抑制剂选自以下的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物:

2-[[ (3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基]-哌啶-1-基]羰基]-4-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)戊-2-烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(哌嗪-1-基)戊-2-烯腈;

2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)戊-2-烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈;

(R)-4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;和

(R)-4-(5-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

或前述化合物中的任一个的药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中R<sup>8</sup>是氧杂环丁烷-3-基。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述BTK抑制剂选自2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(化合物(IB))的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物;和/或前述化合物中的任一个的药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求17所述的方法,其中所述BTK抑制剂是2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-

基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(化合物(1B))的基本上纯的(E)或(Z)异构体,或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中至少约85%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈或至少约85%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的药学上可接受的盐是(E)异构体。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物替代皮质类固醇疗法来施用。

22. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与皮质类固醇疗法组合施用。

23. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与非皮质类固醇免疫抑制剂和/或抗炎剂组合施用。

24. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与皮质类固醇维持疗法组合施用。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物是人类。

26. 根据权利要求1-25中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与选自以下的活性药物成分组合施用:干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、环磷酰胺、他克莫司、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、达普松、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20剂、抗TN $\alpha$ 剂、针对配体或其受体的抗IL6剂、针对配体或其受体的抗IL17剂、针对配体或其受体的抗IL1剂、针对配体或其受体的抗IL2剂、抗CD2剂、抗CD3剂、抗CD80/86剂、抗鞘氨醇-1-磷酸酯受体剂、抗C5剂、抗mTOR剂、抗钙调磷酸酶剂、抗BAFF/BlyS剂、来氟米特、和特立氟胺。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与以下组合施用:利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗、或维妥珠单抗、或前述中的任一种的生物仿制形式。

28. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物与至少一种抗病毒剂组合施用。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述抗病毒剂包含至少一种选自以下的药剂:进入抑制剂、脱壳抑制剂、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、转录抑制剂、和蛋白酶抑制剂。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述抗病毒剂包含瑞德西韦。

## 使用BTK抑制剂对急性呼吸窘迫综合征和涉及细胞因子风暴的其他障碍的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年4月22日提交的美国临时申请号63/013,784的优先权,将其内容通过引用出于所有目的并入本文。

### 发明内容

[0003] 本文公开了治疗选自以下的疾病的方法:急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、弥漫性肺泡损伤(DAD)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、继发性噬血细胞淋巴组织细胞增生症(sHIH)、细胞因子释放综合征(CRS)、和全身炎症反应综合征(SIRS),所述方法包括向有需要的哺乳动物施用包含布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂(BTKi)和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物,其中所述BTKi是小分子。在一些实施方案中,所述疾病是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0004] 出现的临床数据表明,在许多严重的COVID-19患者中发生炎症免疫反应调节异常。严重的COVID-19患者展现出当血液凝块通过纤维蛋白溶解降解时产生静脉血栓形成并发症、补体活化、和高水平的D二聚体、小蛋白片段(Thachil 2020);这些因素与高死亡率密切相关。此外,一些COVID-19患者患有“细胞因子风暴”(Mehta 2020),所述细胞因子风暴可能导致发生急性肺损伤(ALI)和呼吸窘迫综合征(ARDS)(Murphy 2020)。

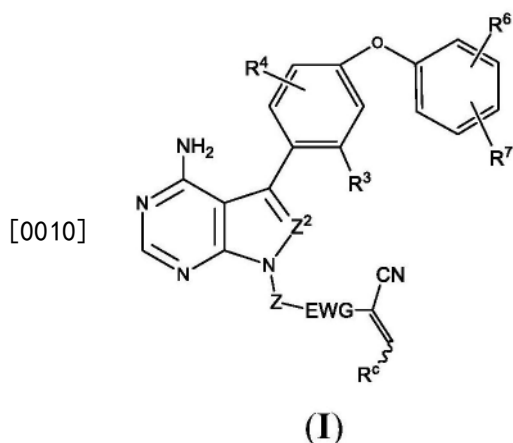
[0005] 嗜中性粒细胞向肺的迁移的显著增加是ARDS的特征性特征。多项研究指示,肺泡腔中的嗜中性粒细胞的数量与ARDS疾病的严重程度之间相关(Krupa 2014)。在COVID-19患者中,嗜中性粒细胞计数、和嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率的增加显现指示疾病严重程度较高和临床预后较差(Cao 2020)。驻留的肺泡的和募集的巨噬细胞也显现在ARDS患者中发生的炎症反应过程中起重要作用(Huang 2018),并且越来越多的证据牵涉单核细胞/巨噬细胞的过度活化和相关的伴有严重COVID-19疾病相关并发症的细胞因子风暴(Zhang 2020)。

[0006] 因此,对于治疗由COVID-19引起或与COVID-19相关的疾病(例如ARDS、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、DAD、巨噬细胞活化综合征MAS、sHIH、CRS、和SIRS)的新型方法存在需要。

[0007] BTK酶是Tec家族非受体酪氨酸激酶的成员。BTK是在大多数造血细胞(包括B细胞)和先天免疫细胞(诸如嗜中性粒细胞、巨噬细胞、和肥大细胞)中表达的免疫靶标。所述酶还在参与炎症反应的血小板中表达,从而支持补体生成并且促进细胞因子释放、凝血、和嗜中性粒细胞NET形成(Busygina 2018)。BTK在B细胞的形成和活化中起作用,并且通过多种信号传导通路调节免疫细胞功能,所述信号传导通路包括涉及B细胞受体、Fc受体、整合素、Toll样受体、和趋化因子受体的信号传导通路(Rip 2018)。此外,BTK在受损组织中的嗜中性粒细胞的脱粒、迁移和保留中(Herter 2018)以及在单核细胞/巨噬细胞活化和分化过程中(Rip 2018)起重要作用。BTK抑制导致在不耗尽免疫细胞的情况下调节各种炎症免疫细胞活动(诸如增殖、分化和细胞因子产生)(Rip 2018)。

[0008] 不希望受理论束缚, BTK抑制剂可以用于治疗ARDS、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、DAD、巨噬细胞活化综合征MAS、sHIH、CRS、和SIRS, 因为所述BTK抑制剂具有调节各种免疫反应的潜力。BTK抑制在ALI和ARDS的啮齿动物模型中具有保护作用, 其中在用BTK抑制剂给药的啮齿动物中观察到肺病理、炎症、和肺功能异常的减弱。在肺中, BTKi治疗减少了肺泡巨噬细胞和全身性嗜中性粒细胞活化, 并且大大减少了单核细胞和嗜中性粒细胞的进一步流入。BTK抑制还防止促炎性细胞因子的释放、嗜中性粒细胞NET形成和基质金属蛋白酶, 所述促炎性细胞因子的释放、嗜中性粒细胞NET形成和基质金属蛋白酶在急性肺损伤中是致病性的 (Florence 2018; Huang 2018; DePorto 2019)。在肝模型中, BTKi治疗能够抑制嗜中性粒细胞活化和迁移, 并且逆转在组织炎症和损伤部位嗜中性粒细胞累积的潜在有害作用 (Herter 2018)。由于促炎性血小板机制受到抑制, 在BTK抑制后还观察到抗血栓形成作用; 偶然地, BTK抑制保留了正常的止血血小板功能 (Busygina 2018)。

[0009] 本文公开了治疗选自以下的疾病的方法: ARDS、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、DAD、巨噬细胞活化综合征MAS、sHIH、CRS、和SIRS, 所述方法包括向有需要的哺乳动物施用包含BTK抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物, 其中所述BTK抑制剂是小分子。在本公开文本的一些实施方案中, 所述BTK抑制剂是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

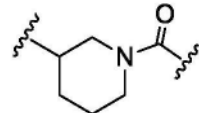


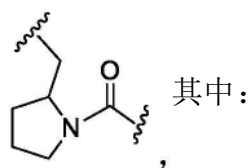
[0011] 其中:

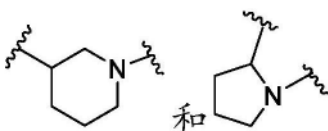
[0012]  $Z^2$  是 -N- 或  $CR^2$ , 其中  $R^2$  选自氢和烷基;

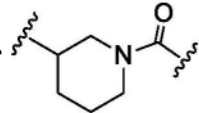
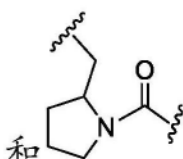
[0013]  $R^3$  和  $R^4$  独立地选自氢、甲基、氯、氟、环丙基、羟基、甲氧基、氰基、三氟甲基、和三氟甲氧基;

[0014]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、和氰基;

[0015] -Z-EWG- 选自 -亚烷基-NR'CO-、-亚烷基-NR'SO<sub>2</sub>-、、或



[0016]  中的每一个独立地被0、1、或2个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代；

[0017] -亚烷基-NR' CO-、-亚烷基-NR' SO<sub>2</sub>-、、 中的羰基或磺酰基与-C(CN)=CHR<sup>c</sup> 附接；并且

酰基与-C(CN)=CHR<sup>c</sup> 附接；并且

[0018] R' 独立地选自氢和烷基；

[0019] R<sup>c</sup> 选自烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、环亚烷基-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、和环亚烷基-亚烷基-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>；并且

[0020] R<sup>d</sup>和R<sup>e</sup>独立地选自氢、烷基、环烷基、和3至6元饱和单环杂环基，其中：

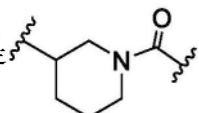
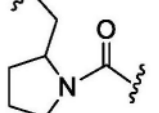
[0021] 所述杂环包含一个或两个独立地选自N、O、和S的杂原子；并且

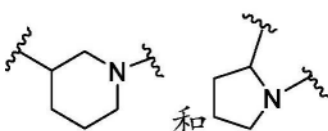
[0022] 所述杂环被0、1、或2个独立地选自羟基、烷基、和氟的取代基取代。

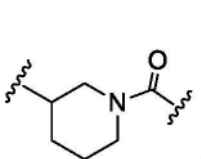
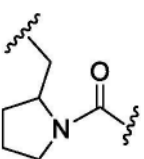
[0023] 式(I)的化合物公开于PCT/US 2012/038092(公开为WO 2012/158764)和PCT/US 2013/058614(公开为WO 2014/039899)中。

[0024] 在一些实施方案中，BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中Z<sup>2</sup>是-N-。

[0025] 在一些实施方案中，BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0026] -Z-EWG-是 或 ，其中：

[0027]  独立地被0、1、或2个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代，并且

[0028]  或  中的羰基与-C(CN)=CHR<sup>c</sup> 附接。

[0029] 在一些实施方案中，BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0030] Z<sup>2</sup>是-N-；并且

[0031] -Z-EWG-是。

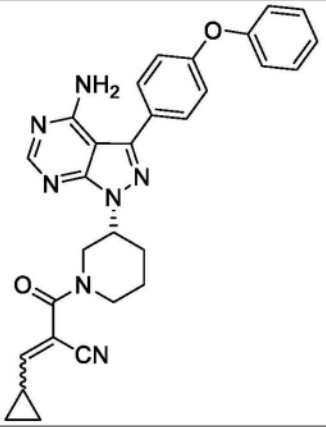
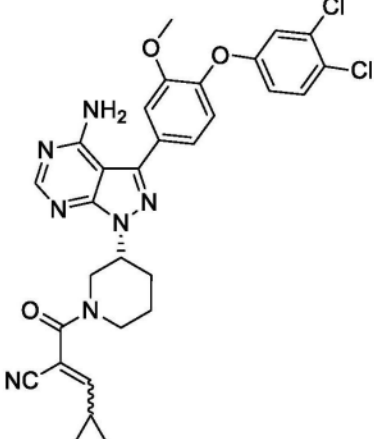
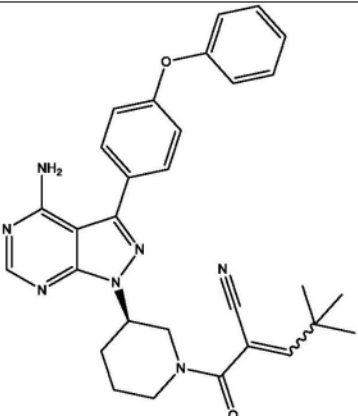
[0032] 在一些实施方案中，BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0033] Z<sup>2</sup>是-N-；并且

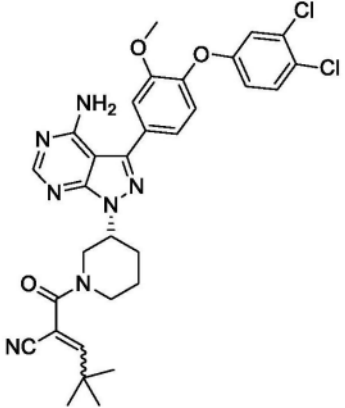
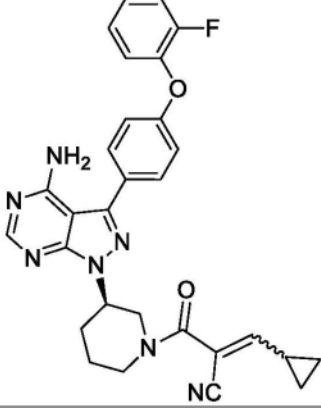
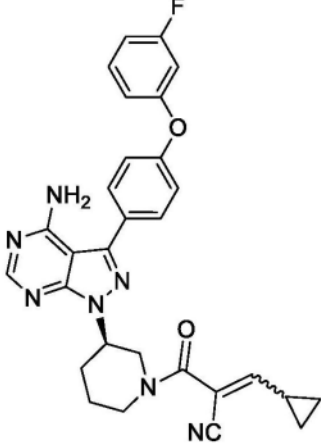


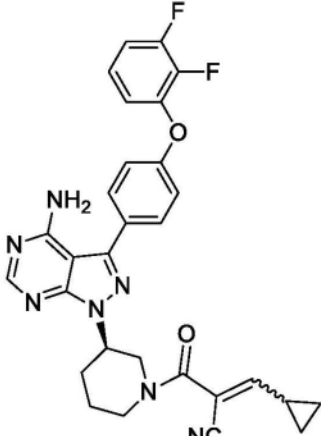
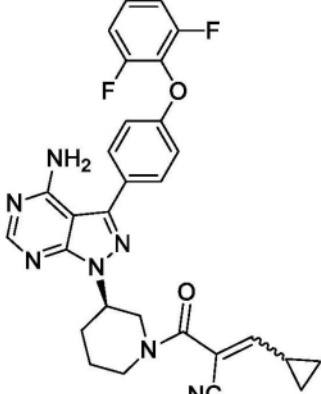
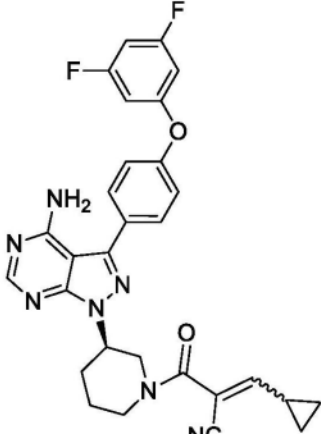
[0035] 在一些实施方案中, BTK抑制剂选自下表1中所示的化合物中的任一种的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物、或前述中的任一种的药学上可接受的盐:

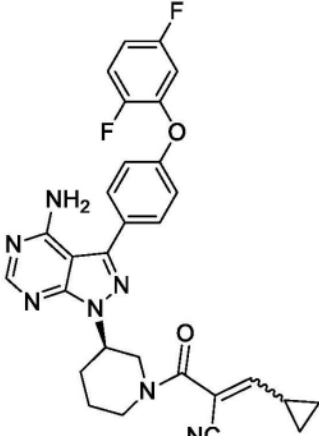
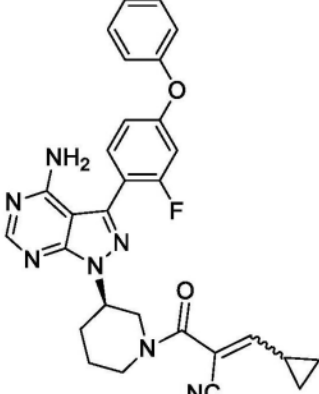
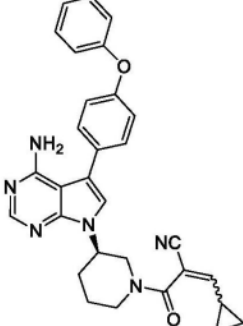
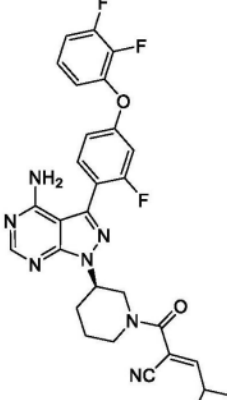
[0036] 表1

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的 实施例编号
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		1
2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		2
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈		3

[0037]

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]咪啉-1-基)哌啉-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈		8
[0038] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]咪啉-1-基)哌啉-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		16
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]咪啉-1-基)哌啉-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		17

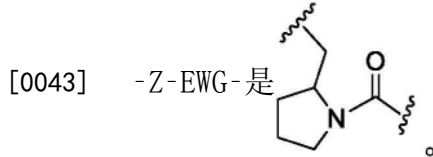
化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的 实施例编号
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		18
[0039] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		19
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		20

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		21
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		22
(R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		27
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈		32

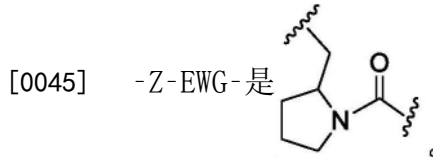
[0040]

[0041] 在一些实施方案中, BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0042]  $Z^2$ 是-N-;并且

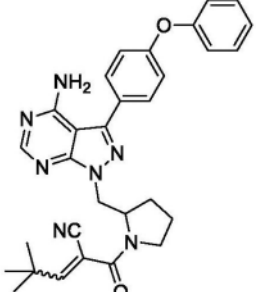
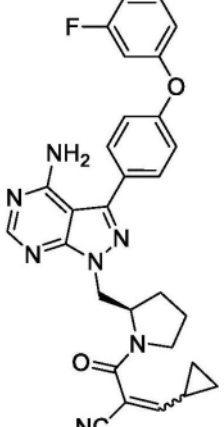


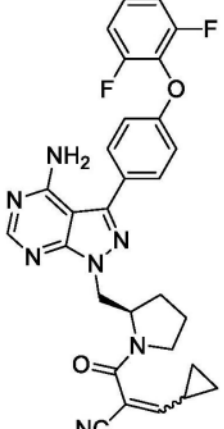
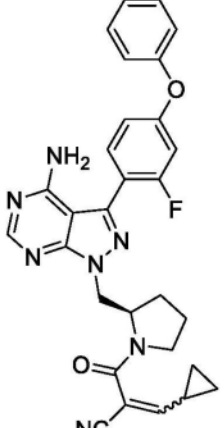
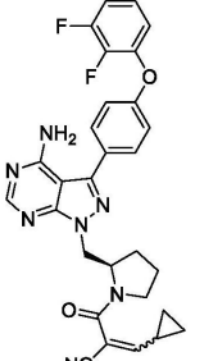
[0044] 在一些实施方案中,BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $Z^2$ 是-N-;并且



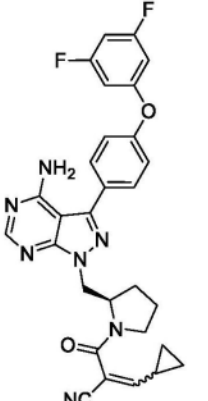
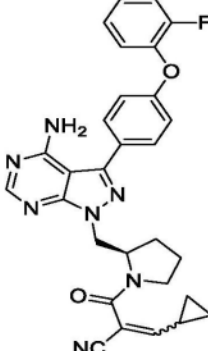
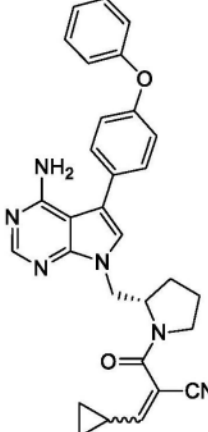
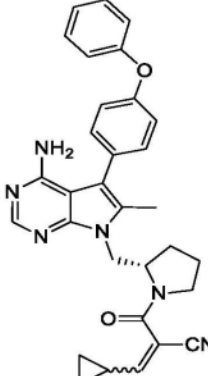
[0046] 在一些实施方案中,BTK抑制剂选自下表2中所示的化合物中的任一种的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物、或前述中的任一种的药学上可接受的盐:

[0047] 表2

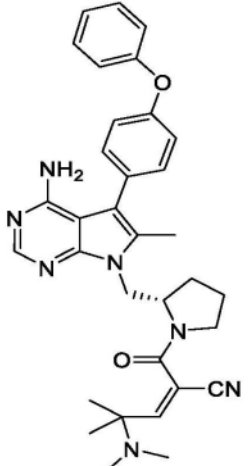
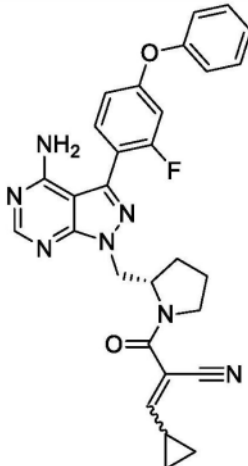
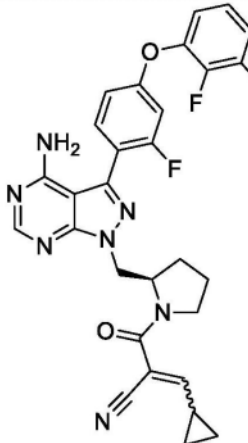
化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈		4
[0048] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈		11

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈		12
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈		13
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈		14

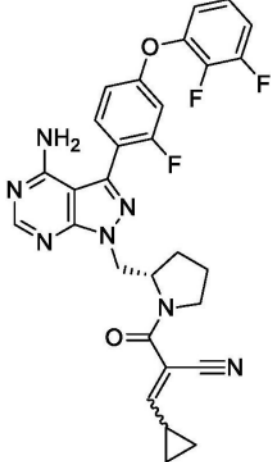
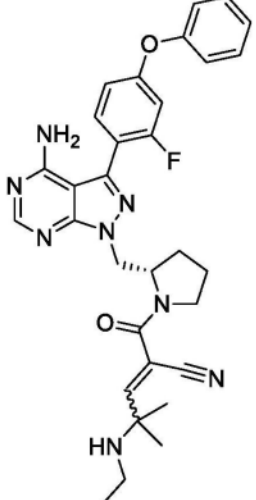
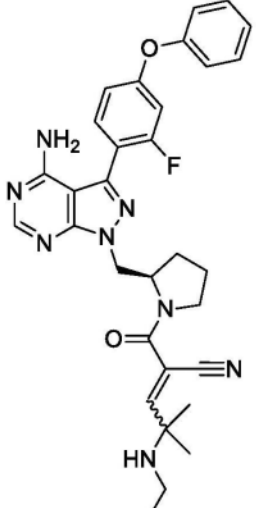
[0049]

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		15
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		23
(S)-2-{2-[4-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羰基}-3-环丙基-丙烯腈		28
(S)-2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		29

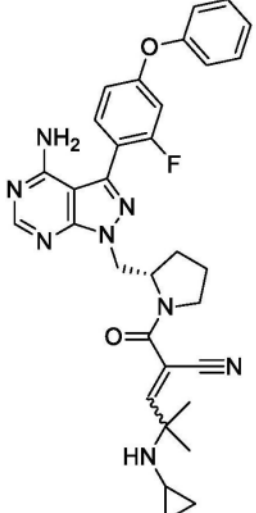
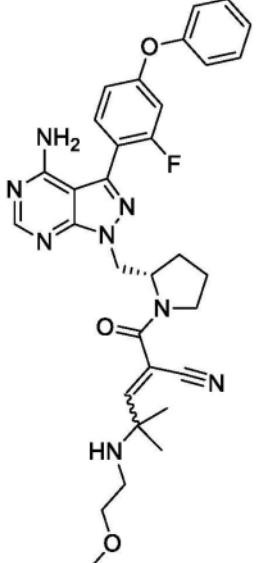
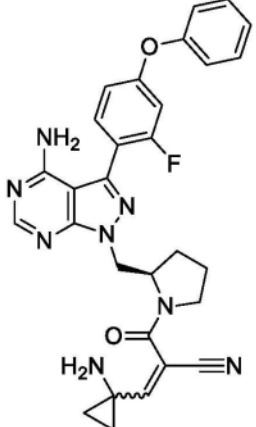
[0050]

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
(S)-2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈		30
(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		34
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		37

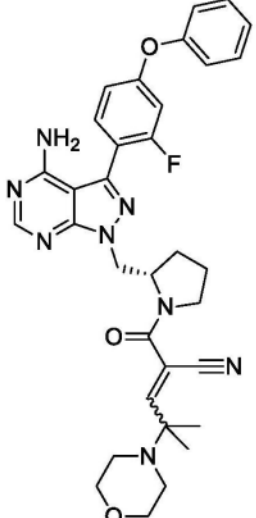
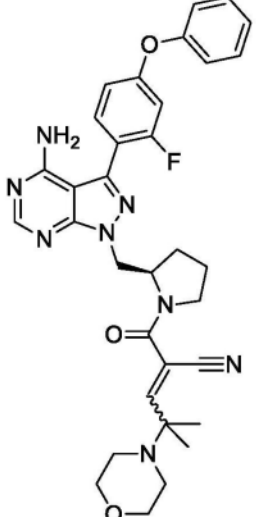
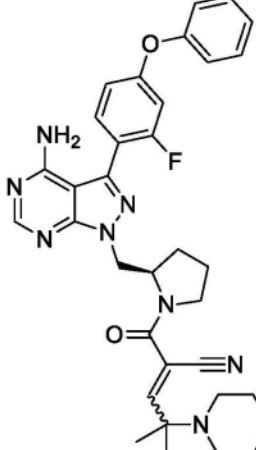
[0051]

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈		38
2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈		40
2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈		41

[0052]

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈		42
2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(2-甲氧基乙基氨基)-4-甲基戊-2-烯腈		43
(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈		45

[0053]

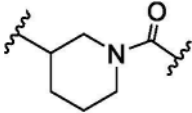
化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-吗啉代-戊-2-烯腈		46
2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-吗啉代-戊-2-烯腈		47
2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-哌啶基)戊-2-烯腈		48

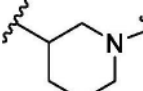
[0054]

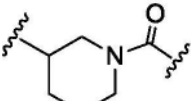
化合物名称	化合物结构	来自 WO 2012/158764 的实施例编号
[0055] 2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-哌啶基)戊-2-烯腈		49
2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)丙-2-烯腈		54

[0056] 在一些实施方案中, BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0057]  $Z^2$ 是-N-;

[0058] -Z-EWG-是  其中:

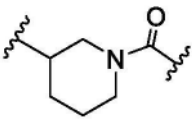
[0059]  被0、1、或2个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代; 并且

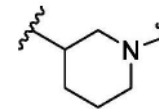
[0060]  中的羰基与-C(CN)=CHR<sup>c</sup> 附接; 并且

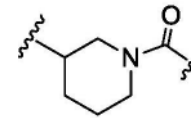
[0061] R<sup>c</sup>是烷基。

[0062] 在一些实施方案中, BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0063]  $Z^2$ 是-N-;

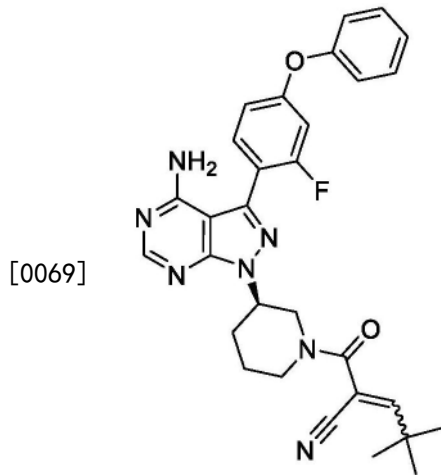
[0064] -Z-EWG-是  其中：

[0065]  被0、1、或2个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代；并且

[0066]  中的羰基与  $-C(CN)=CHR^c$  附接；并且

[0067]  $R^c$  是叔丁基。

[0068] 在本公开文本的一些实施方案中，BTK抑制剂选自 (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈(化合物(IA))的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物、或前述中的任一种的药学上可接受的盐。化合物(IA)的非氟化的类似物公开于WO 2012/158764的实施例3中。化合物(IA)具有以下结构：

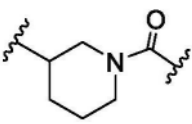


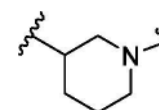
化合物 (IA)。

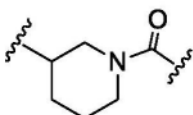
[0070] 在一些实施方案中，BTK抑制剂是基本上纯的 (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈(化合物(IA))的(E)或(Z)异构体、或其药学上可接受的盐。

[0071] 在一些实施方案中，BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0072]  $Z^2$  是 -N-；

[0073] -Z-EWG-是  其中：

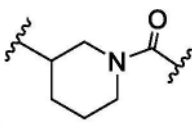
[0074]  被0、1、或2个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代；并且

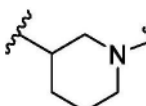
[0075]  中的羰基与  $-C(CN)=CHR^c$  附接; 并且

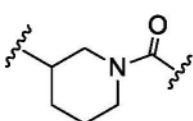
[0076]  $R^c$  是取代的烷基。

[0077] 在一些实施方案中, BTK抑制剂是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0078]  $Z^2$  是  $-N-$ ;

[0079]  $-Z-EWG-$  是  其中:

[0080]  被 0、1、或 2 个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代; 并且

[0081]  中的羰基与  $-C(CN)=CHR^c$  附接; 并且

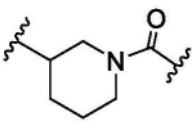
[0082]  $R^c$  是  $-C(CH_3)_2-(4-R^8\text{-哌嗪-1-基})$ , 其中:

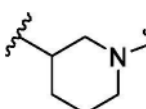
[0083]  $R^8$  选自氢、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、和氧杂环丁烷-3-基; 并且

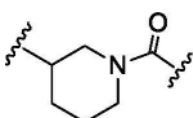
[0084] 哌嗪基环另外任选地被一个或两个独立选择的烷基取代。

[0085] 在一些实施方案中, BTK抑制剂是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0086]  $Z^2$  是  $-N-$ ;

[0087]  $-Z-EWG-$  是  其中:

[0088]  被 0、1、或 2 个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代;

[0089]  中的羰基与  $-C(CN)=CHR^c$  附接; 并且

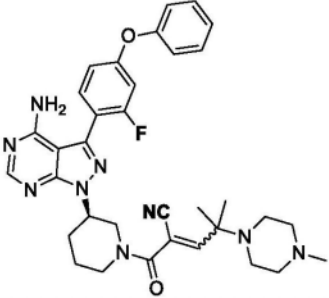
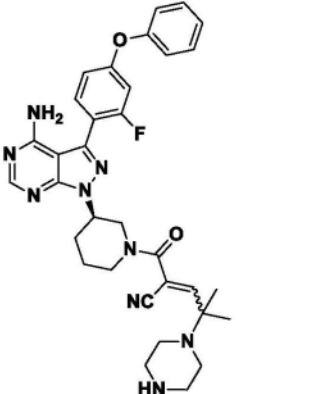
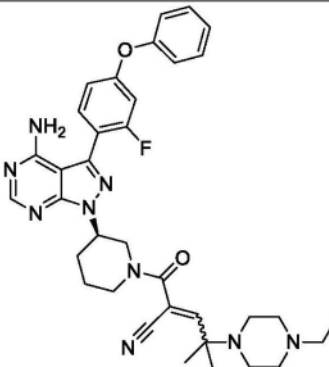
[0090]  $R^c$  是  $-C(CH_3)_2-(4-R^8\text{-哌嗪-1-基})$ , 其中:

[0091]  $R^8$  选自氢、烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、和氧杂环丁烷-3-基; 并且

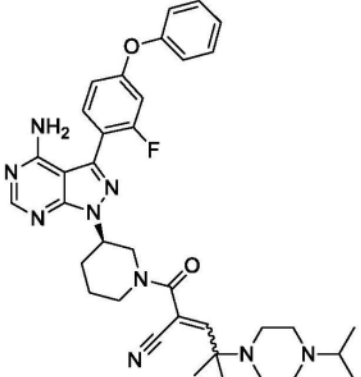
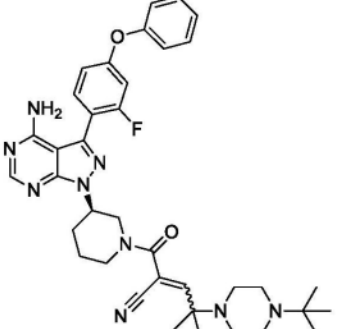
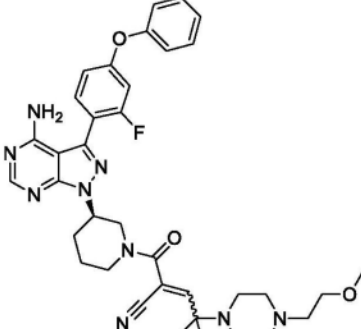
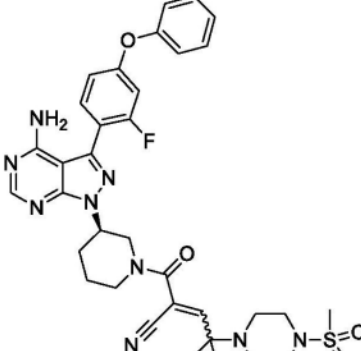
[0092] 哌嗪基环另外任选地被一个或两个独立选择的烷基取代。

[0093] 在一些实施方案中, BTK抑制剂选自下表 3 中所示的化合物中的任一种的 (E) 异构体、(Z) 异构体、和 (E) 与 (Z) 异构体的混合物、或前述中的任一种的药学上可接受的盐:

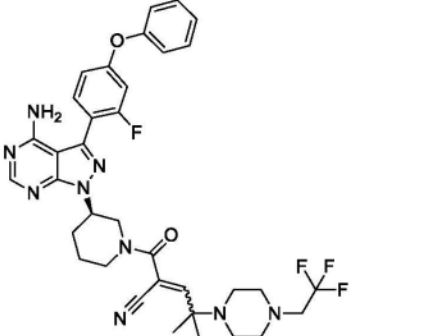
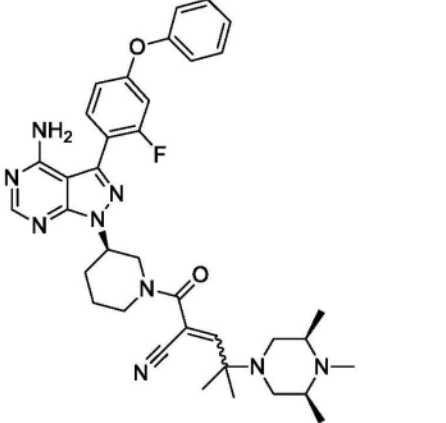
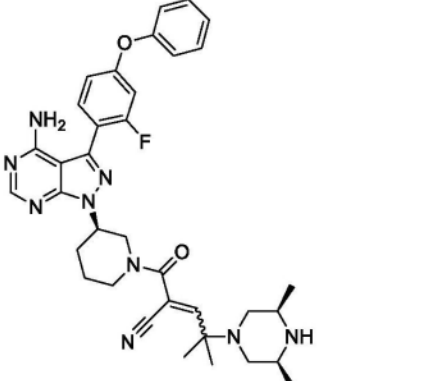
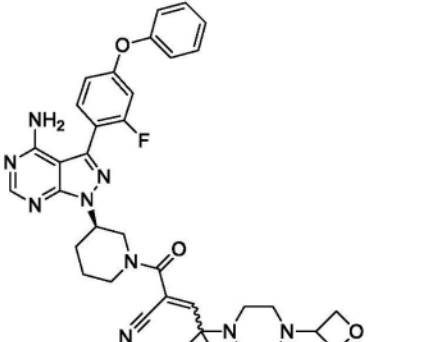
[0094] 表 3

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2014/039899 的实施例编号
2-[[[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]咪唑-1-基]-哌啶-1-基]羰基]-4-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)戊-2-烯腈		4
2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]咪唑-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(哌嗪-1-基)戊-2-烯腈		6
2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]咪唑-1-基]哌啶-1-羰基]-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲基-戊-2-烯腈		20

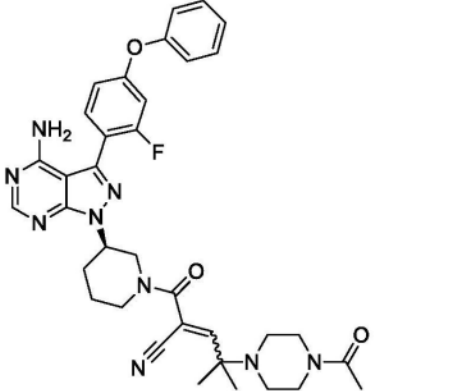
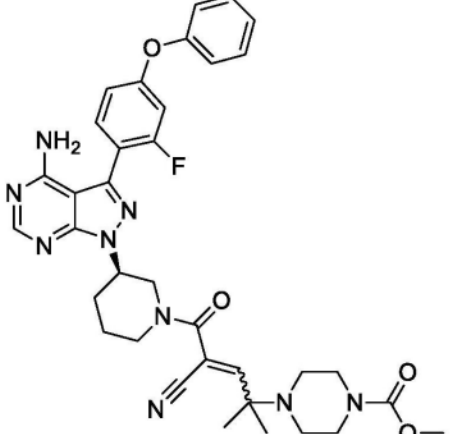
[0095]

化合物名称	化合物结构	来自 WO 2014/039899 的实施例编号
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		21
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		22
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		23
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈		25

[0096]

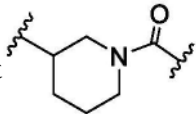
化合物名称	化合物结构	来自 WO 2014/039899 的实施例编号
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈		26
2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)戊-2-烯腈		27
2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈		28
(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)戊-2-烯腈		31

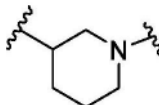
[0097]

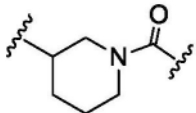
化合物名称	化合物结构	来自 WO 2014/039899 的实施例编号
[0098] (R)-4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈		32
(R)-4-(5-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-氟基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基)哌嗪-1-甲酸甲酯		33

[0099] 在一些实施方案中, BTK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0100]  $Z^2$ 是-N-;

[0101] -Z-EWG-是  其中:

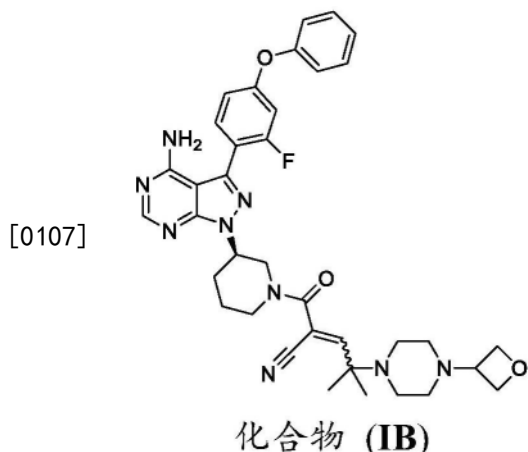
[0102]  被0、1、或2个独立地选自烷基、羟基、和卤基的取代基取代; 并且


[0103]  中的羰基与-C(CN)=CHR<sup>c</sup> 附接; 并且

[0104] R<sup>c</sup>是-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(4-R<sup>8</sup>-哌嗪-1-基), 其中R<sup>8</sup>是氧杂环丁烷-3-基。

[0105] 在本公开文本的一些实施方案中, BTK抑制剂选自2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(化合物(1B))的(E)异构体、(Z)异构体、和(E)与(Z)异构体的混合物; 和/或前述化合物中的任一个的药学上可接受的盐。

[0106] 化合物(1B)也称为PRN1008或利扎鲁替尼(rilzabrutinib), 并且具有以下化学结构:



[0108] 化合物 (IB) 中的烯碳处的  线表示化合物 (IB) 或其药学上可接受的盐可以是 (E) 异构体、(Z) 异构体、或 (E) 与 (Z) 异构体的混合物。

[0109] 化合物 (IB) 披露于2013年9月6日提交的并且公开为W0 2014/039899的PCT申请号PCT/US 2013/058614的实施例31中。所披露的合成提供了需要通过柱色谱法纯化并且在除去溶剂后得到泡沫(可以被粉碎以获得粉末)的化合物 (IB)。

[0110] 化合物 (IA)、化合物 (IB)、及任一种的药学上可接受的盐是有效的布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂。化合物 (IB) 是BTK通路的口服抑制剂。它是被设计用于从循环中快速清除的可逆共价抑制剂,并且在几天内恢复基线BTK活性(如通过占有率测量)。当前化合物 (IB) 在临床试验中用于治疗寻常型天疱疮 (PV) 和免疫性血小板减少症 (ITP)。

[0111] BTKi提供了一种用于治疗COVID-19患者的可替代的免疫调节方法。采用BTK抑制剂(例如,式 (I) 的化合物,例如,化合物 (IA) 或化合物 (IB)) 的免疫调节可能对COVID-19患者的ARDS和炎症的治疗有益处。BTKi可以提供一种抗炎方法来靶向肺中潜在的组织炎症以及有害的嗜中性粒细胞和巨噬细胞累积。BTKi还可以通过抑制促炎性血小板机制具有抗血栓形成作用,同时保留正常的止血血小板功能。

[0112] 在本公开文本的一些实施方案中,至少约80%w/w、至少约85%w/w、至少约90%w/w、至少约95%w/w、至少约96%w/w、至少约97%w/w、或至少约99%w/w的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 或任一种的药学上可接受的盐是 (E) 异构体。(E) 与 (Z) 异构体的比率可以通过本领域熟知的方法计算。一种这样的方法的非限制性例子是HPLC总面积归一化方法。

[0113] 在一些实施方案中,本公开文本提供了使用至少一种选自式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐的化合物作为皮质类固醇疗法的替代物用于治疗选自以下的疾病的方法:急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、弥漫性肺泡损伤 (DAD)、巨噬细胞活化综合征 (MAS)、继发性噬血细胞淋巴组织细胞增生症 (sHLH)、细胞因子释放综合征 (CRS)、和全身炎症反应综合征 (SIRS)。

[0114] 在一些实施方案中,本公开文本提供了使用至少一种选自式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐的化合物作为替代疗法用于治疗选自以下的疾病的方法:急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、弥漫性肺泡损伤 (DAD)、巨噬细胞活化综合征 (MAS)、继发性噬血细胞淋巴组织细胞增生症 (sHLH)、细胞因子释放综合征 (CRS)、和全身炎症反应综合征 (SIRS)。在一些实施方案中,皮质类固醇用作一线或二线疗法以用于治疗所述疾病。在一些实施方案中,所述至少一种化合物用于替代皮质类固醇。在一些实施方案

中,所述至少一种化合物与皮质类固醇组合使用。在一些实施方案中,皮质类固醇用作用于所述疾病的一线或二线维持疗法。在一些实施方案中,所述至少一种化合物用于替代皮质类固醇。在一些实施方案中,所述至少一种化合物与皮质类固醇组合使用。

[0115] 在一些实施方案中,本公开文本提供了消除或减少在治疗有需要的哺乳动物的选自以下的疾病的慢性维持疗法中使用的治疗剂量的皮质类固醇的方法:急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症、脓毒症诱导的急性肺损伤、弥漫性肺泡损伤(DAD)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、继发性噬血细胞淋巴组织细胞增生症(sH1H)、细胞因子释放综合征(CRS)、和全身炎症反应综合征(SIRS),所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的至少一种选自式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,所述皮质类固醇用作一线或二线治疗。在一些实施方案中,所述至少一种化合物用于替代皮质类固醇。在一些实施方案中,所述至少一种化合物与皮质类固醇组合使用。

[0116] 在本发明的一些实施方案中,将至少一种选自式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的化合物与非皮质类固醇免疫抑制剂和/或抗炎剂组合施用。在一些实施方案中,将所述至少一种化合物与选自以下的活性药物成分组合施用:干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、环磷酰胺、他克莫司、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、达普松、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20剂(例如,利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗、或维妥珠单抗、或前述中的任一种的生物仿制形式)、抗TN $\alpha$ 剂(例如,依那西普、英利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗、或培赛利珠单抗、或前述中的任一种的生物仿制形式)、针对配体或其受体的抗IL6剂(例如,托珠单抗、萨瑞鲁单抗、奥洛吉珠单抗、埃西鲁单抗(elsililumab)、或司妥昔单抗、或前述中的任一种的生物仿制形式)、针对配体或其受体的抗IL17剂(例如,瑟库吉努单抗、优特吉努单抗(ustekinumab)、布洛鲁单抗(brodalumab)、或艾塞吉珠单抗、或前述中的任一种的生物仿制形式)、针对配体或其受体的抗IL1剂(例如,利那西普、卡那单抗、或阿那白滞素、或前述中的任一种的生物仿制形式)、针对配体或其受体的抗IL2剂(例如,巴司利昔单抗或达克利珠单抗、或任一种的生物仿制形式)、抗CD2剂(例如,阿来西普或其生物仿制形式)、抗CD3剂(例如,莫罗单抗-cd3或其生物仿制形式)、抗CD80/86剂(例如,阿他西普或贝他西普、或任一种的生物仿制形式)、抗鞘氨醇-1-磷酸酯受体剂(例如,芬戈莫德或其生物仿制形式)、抗C5剂(例如,依库珠单抗或其生物仿制形式)、抗整合素 $\alpha$ 4剂(例如,那他珠单抗或其生物仿制形式)、抗 $\alpha_4\beta_7$ 剂(例如,维多利珠单抗或其生物仿制形式)、抗mTOR剂(例如,西罗莫司或依罗莫司)、抗钙调磷酸酶剂(例如,他克莫司)、抗BAFF/B1yS剂(例如,贝利木单抗、VAY736、或布利莫德、或前述中的任一种的生物仿制形式)、来氟米特、和特立氟胺。

[0117] 在本公开文本的一些实施方案中,将至少一种选自式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的化合物与至少一种抗病毒剂(例如,瑞德西韦)组合施用。抗病毒剂可以包括例如进入抑制剂、脱壳抑制剂、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、和蛋白酶抑制剂。

## 附图说明

[0118] 图1展示了用于研究采用PRN1008处理的抗GBM(抗肾小球基底膜)小鼠肾小球性肾炎模型中的剂量依赖性抑制的研究设计。小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型涉及抗体介导的自身免疫,并且所述模型在组织学和机械学上与人类的肾小球性肾炎相似。所述模型还包括靶向肾小球基底膜的免疫复合物(IC)的肾脏沉积。

[0119] 图2示出了在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中采用PRN1008处理的血清血尿素氮(BUN)水平的剂量依赖性抑制。BUN水平提供了肾脏功能的量度。

[0120] 图3示出了在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中采用PRN1008处理的严重蛋白尿的剂量依赖性抑制。

[0121] 图4示出了在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中采用PRN1008处理的情况下减少的蛋白尿。

[0122] 图5示出了在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中采用PRN1008处理的情况下肾脏重量增加的剂量依赖性抑制。肾脏重量增加是肾脏炎症的替代。

[0123] 图6显示了在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中,PRN1008显著降低肾脏病理,优于类固醇比较物(Dex)。

[0124] 在图1-6中,Dex是指地塞米松,其为类固醇激素的糖皮质激素类的有效合成成员。

[0125] 图7示出了BioMAP Diversity PLUS面板,其用于解释与生物通路相关的BioMAP生物标记物活性以及体内相关性和预测。

[0126] 图8描绘了PRN1008的BioMAP图谱。

[0127] 图9A显示了在受阻滞的爬行的细胞方面,与媒介物对照相比,用化合物(IA)处理的动物中嗜中性粒细胞的迁移活性严重降低。

[0128] 图9B示出了使用旋转圆盘时间序列显微术获得的热损伤后4h,募集到坏死区(碘化丙啶,红色)的嗜中性粒细胞(eGFP,绿色)的代表性显微照片。

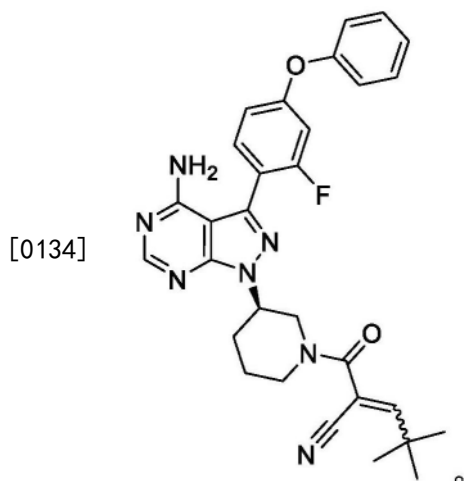
[0129] 定义:

[0130] 如本文所用,除非另有说明,“一个/一种(a或an)”实体是指一个或多个/一种或多种该实体,例如“一种化合物”是指一种或多种化合物或至少一种化合物。因此,术语“一个/一种(a(或an))”、“一个或多个/一种或多种(one or more)”以及“至少一个/至少一种(at least one)”在本文中可互换使用。

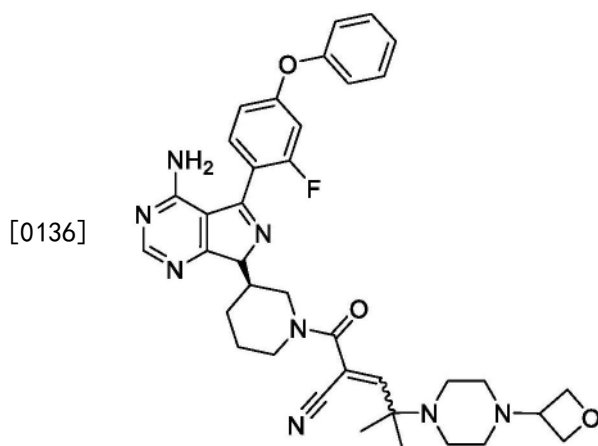
[0131] 如本文所用,术语“约”意指大约、在区域内、大概、或周围。当术语“约”联合数字范围使用时,其通过扩展所述数值上下的边界来修饰所述范围。通常,术语“约”在本文中用于以10%的差异修饰高于和低于所述值的数值。

[0132] 如本文所用,“小分子”是指分子量小于500g/mol的有机化合物,其中所述化合物的原子包括碳、氢、氧、氮、磷、和硫。


[0133] 如本文所用,“化合物(IA)”是指(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体、或(E)与(Z)异构体的混合物,所述化合物具有以下结构:



[0135] 如本文所用,“化合物 (IB)”是指2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体、或(E)与(Z)异构体的混合物,所述化合物具有以下结构:



[0137] 或其药学上可接受的盐。

[0138] 化合物 (IA) 或化合物 (IB) 中的烯碳处的  线表示化合物 (IA) 或化合物 (IB) 或任一种的药学上可接受的盐可以是 (E) 异构体、(Z) 异构体、或 (E) 与 (Z) 异构体的混合物。

[0139] 化合物 (IA) 和化合物 (IB) 的所有多晶型形式和水合物都在本公开文本和所附权利要求要求的范围内。

[0140] 本领域普通技术人员将理解,当化合物表示为 (R) 异构体时,所述化合物可以含有作为杂质的相应的 (S) 立体异构体,即按wt计小于约1%的 (S) 立体异构体,反之亦然。

[0141] 如本文所用,关于几何形式或异构体形式的“基本上纯的”是指化合物,诸如化合物 (IA) 或化合物 (IB),其中按重量计多于70%的化合物以给定的异构体形式存在。例如,短语“化合物 (IA) 是基本上纯的 (E) 异构体”是指具有按重量或摩尔计至少70%的 (E) 异构体形式的化合物 (IA),并且短语“化合物 (IA) 是基本上纯的 (Z) 异构体”是指具有按重量或摩尔计至少70%的 (Z) 异构体形式的化合物 (IA)。前述同样适用于化合物 (IB)。在一些实施方案中,按重量或摩尔计至少80%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (E) 形式或按重量或摩尔计至少80%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (Z) 形式。在一些实施方案中,按重量或摩尔计至少85%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (E) 形式或按重量或摩尔计至少85%的化合物 (IA) 或化

合物 (IB) 呈 (Z) 形式。在一些实施方案中,按重量或摩尔计至少90%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (E) 形式或按重量或摩尔计至少90%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (Z) 形式。在一些实施方案中,按重量或摩尔计至少95%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (E) 形式或按重量或摩尔计至少95%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (Z) 形式。在一些实施方案中,按重量或摩尔计至少97%、或按重量或摩尔计至少98%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (E) 形式或按重量或摩尔计至少97%、或按重量或摩尔计至少98%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (Z) 形式。在一些实施方案中,按重量或摩尔计至少99%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (E) 形式或按重量或摩尔计至少99%的化合物 (IA) 或化合物 (IB) 呈 (Z) 形式。(E) 与 (Z) 异构体在固体混合物中的相对量可以根据本领域已知的标准方法和技术确定。

[0142] 如本文所用,“急性”意指具有快速发作和/或短病程的疾病。

[0143] 如本文所用,化合物的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受的并且具有母体化合物的所希望的药理活性的盐。此类盐包括但不限于:

[0144] 与无机酸形成或与有机酸形成的酸加成盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯代苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;或

[0145] 当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土离子或铝离子)替代;或与有机碱(诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等)配位时,形成的盐。应理解,药学上可接受的盐是无毒的。

[0146] 关于合适的药学上可接受的盐的另外的信息可以在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,宾夕法尼亚州伊斯顿,1985中发现,将其中涉及合适的药学上可接受的盐的部分通过引用并入本文。还参见Berge等人,Pharmaceutical Salts,Journal of Pharmaceutical Sciences,1,第66卷,第1期,1997年1月。

[0147] 治疗决定通常遵循正式或非正式的算法指南。治疗选项通常可以被排序或按重要性排列为多线疗法:一线疗法、二线疗法、三线疗法等。一线疗法是将尝试的第一疗法。它相对于其他选择的优先级通常是:(1) 基于临床试验证据正式推荐其功效、安全性和耐受性的最佳可获得的组合;或(2) 基于医师的临床经验选择。如果一线疗法无法解决问题或产生无法耐受的副作用,则可以用另外的(二线)疗法替代或添加到治疗方案中,然后是三线疗法,依此类推。因此,如本文所用,“一线”疗法意指当某人被诊断为患有特定疾病或病症时通常给出的疗法。一线疗法可以归类为标准治疗。

[0148] 如本文所用,“维持疗法”意指向患有疾病的患者施用初始疗法进程后施用的疗法、治疗方案、或疗法进程。维持疗法可以用于停止、减缓、或甚至逆转疾病的进展,以维持通过初始治疗实现的健康改善和/或增强通过初始疗法实现的增益。

[0149] “药学上可接受的载体或赋形剂”意指可以用于制备药物组合物的总体上安全、无毒并且不是生物学上或其他方面不希望的载体或赋形剂,并且包括兽用以及人类药物用途

上可接受的载体或赋形剂。如本文所用,“药学上可接受的载体或赋形剂”意指一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0150] 如本文所用,疾病的“治疗(treating、treat、或treatment)”包括:

[0151] (1) 抑制疾病,即阻滞或减轻疾病或其临床症状的发展;或

[0152] (2) 缓解疾病,即引起疾病或其临床症状消退。

[0153] 如本文所用,“治疗有效量”意指当施用于哺乳动物(例如人类)以治疗疾病时足以实现对疾病的这种治疗的本公开文本的化合物的量。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病及其严重程度和待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0154] 如本文所用,“QD”意指每天一次。

[0155] 如本文所用,“BID”意指每天两次。

[0156] 如本文所用,“哺乳动物”意指诸如犬、猫、和人类的动物。

[0157] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是特征在于呼吸短促、呼吸急促、和/或发蓝的皮肤颜色的病症。它是包括肺部炎症的一种呼吸衰竭类型。ARDS损害了肺部交换氧气和二氧化碳的能力。ARDS的病因可包括脓毒症、胰腺炎、创伤、肺炎、和误吸。在本公开文本的一些实施方案中,ARDS是由冠状病毒疾病2019(COVID-19)引起的或与COVID-19相关。由COVID-19引起的ARDS是感染COVID-19病毒的患者死亡的主要原因(Mehta 2020;Ryan 2020)。

[0158] 继发性噬血细胞淋巴组织细胞增生症(sHLH)是高炎症综合征,其特征在于暴发性(即严重并且突然发作)和致命性高细胞因子血症(一种在细胞因子与免疫细胞之间具有正反馈环路的免疫反应,具有高度升高水平的各种细胞因子),伴有多器官衰竭(Mehta 2020)。sHLH是由感染、恶性肿瘤、自身免疫疾病、或其他免疫激发触发的噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)的获得性形式。患有sHLH的重症护理患者的症状是发热、器官功能异常、淋巴结病和潜在的肝肿大和/或脾肿大。在本公开文本的一些实施方案中,sHLH是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0159] 脓毒症(也称为败血症和血液中毒)是由感染触发的炎性免疫反应。它是当机体在对感染做出反应时对其自身组织和器官造成伤害时存在的危及生命的病症。感染可能是由细菌(最常见)、真菌、病毒、和原生动植物引起的。脓毒症的症状可包括发热、心率加快、低血压、呼吸频率增加和意识错乱。在本公开文本的一些实施方案中,脓毒症是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0160] 全身炎症反应综合征(SIRS),也称为急性炎性综合征,是一种影响全身的炎性病症。SIRS是机体对感染性攻击或非感染性攻击的反应。SIRS具有促炎性组分和抗炎性组分二者。SIRS与全身性炎症、器官功能异常和器官衰竭相关,并且是其中存在各种细胞因子的异常调节的细胞因子风暴的子集。它也与脓毒症密切相关,其中患者满足SIRS标准并且具有怀疑的感染或证实的感染。SIRS的并发症可能包括急性肾损伤、休克、和多器官功能异常综合征。SIRS的原因可包括微生物感染、疟疾、创伤、烧伤、胰腺炎、局部缺血、出血、手术并发症、肾上腺功能不全、肺栓塞、主动脉动脉瘤、心脏压塞、过敏反应和药物过量。在本公开文本的一些实施方案中,SIRS是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0161] 细胞因子释放综合征(CRS)或细胞因子风暴综合征(CSS)是SIRS的一种形式,并且可以由多种因素(诸如感染和某些药物)触发。当由于药物施用而发生时,CRS也称为输注相关反应(IRR)或输注反应。当大量白血细胞被活化并且释放炎性细胞因子,进而活化更多的

白血细胞时,则发生所述综合征。CRS可能是一些单克隆抗体药物以及过继T细胞疗法的不良反应。CRS的症状可包括发热、疲劳、食欲不振、肌肉和关节疼痛、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、呼吸加快、心跳加快、低血压、癫痫、头痛、意识错乱、谵妄、幻觉、震颤和协调丧失。在本公开文本的一些实施方案中,CRS是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0162] 脓毒症诱导的急性肺损伤(ALI)的特征在于水肿、炎性细胞浸润、和气体交换受损。患者的病症可能由于低氧症而加重,并且可能导致多器官功能衰竭。大约40%的脓毒症患者发展为ALI。在本公开文本的一些实施方案中,脓毒症诱导的ALI是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0163] 弥漫性肺泡损伤(DAD)是对肺组织损伤的反应。它由肺泡内渗出液(通常描述为透明膜)连同可能是细胞学多形性的II型肺细胞增生组成(King2007)。在死于AIDS/HIV-1感染的那些的尸检中观察到DAD,在死于AIDS/HIV-1感染的那些中可能的病因可能包括病毒感染或机会性感染(例如,*P. jirovecii*)、成人呼吸窘迫综合征、和氧中毒。临床上,所述DAD的特征在于呼吸窘迫和弥漫性肺浸润(Kattan等人2012)。在死后检查和肺部活检中,DAD被认为是ARDS的金标准病理发现(Maley等人2020)。在本公开文本的一些实施方案中,DAD是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。

[0164] 巨噬细胞活化综合征(MAS)是与风湿病病症相关的噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)的形式。它的特征在于噬红细胞作用和细胞因子的过量产生,这是由T淋巴细胞和巨噬细胞的活化和不受控制的增殖导致的(Manappallil 2016)。在本公开文本的一些实施方案中,MAS是由COVID-19引起的或与COVID-19相关。严重的COVID-19相关的肺炎患者可能展现出在巨噬细胞活化综合征(MAS)或细胞因子风暴的涵盖性术语下指定的全身性高炎症(也称为继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(sHLH))的特征。这与称为原发性HLH的免疫缺陷状态相关的HLH不同-在两种情况下均具有根本不同的疗法策略。具有MAS的COVID-19感染通常发生在患有成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的受试者中,并且从历史上看,ARDS的非存活与持续的IL-6和IL-1升高相关(McGonagle等人2020)。

[0165] 如本文所用,“酰基”是指-COR基团,其中R选自烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、和杂环基烷基,并且进一步其中芳基、杂芳基、或杂环基环它们单独的或作为另一个基团(例如,芳烷基)的一部分任选地被一个、两个、或三个独立地选自以下的取代基取代:烷基、烷氧基、卤基、卤代烷氧基、羟基、羧基、或烷氧基羰基(诸如乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、或吡啶基羰基)。当R是烷基时,则所述基团在本文中也称为烷基羰基。

[0166] 如本文所用,“烷基”是指一至六个碳原子的线性饱和单价烃基团或三至六个碳原子的支链饱和单价烃基团,诸如例如,甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有的异构体形式)、或戊基(包括所有的异构体形式)。

[0167] 如本文所用,“亚烷基”是指一至六个碳原子的线性饱和二价烃基团或三至六个碳原子的支链饱和二价烃基团,诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、或亚戊基。

[0168] 如本文所用,“烷硫基”是指其中R是烷基的-SR基团,诸如甲硫基或乙硫基。

[0169] 如本文所用,“烷基磺酰基”是指其中R是烷基的-SO<sub>2</sub>R基团,诸如甲基磺酰基或乙基磺酰基。

[0170] 如本文所用,“烷氧基”是指其中R是烷基的-OR基团,诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、或叔丁氧基。

[0171] 如本文所用,“烷氧基烷基”是指被至少一个烷氧基(例如,一个或两个烷氧基)取代的一至六个碳原子的线性单价烃基团或三至六个碳的支链单价烃基团,诸如2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、或3-甲氧基丙基、或2-乙氧基乙基。

[0172] 如本文所用,“烷氧基羰基”是指其中R是烷基的-C(O)OR基团,诸如甲氧基羰基或乙氧基羰基。

[0173] 如本文所用,“芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是芳基。

[0174] 如本文所用,“芳基”是指6至10个环原子的单价单环或双环芳族烃基团,诸如苯基或萘基。

[0175] 如本文所用,“羧基”是指-COOH。

[0176] 如本文所用,“环烷基”是指三至十个碳原子(其中一个或两个碳原子可被氧代基替代)的环状饱和单价烃基团,诸如环丙基、环丁基、环戊基、或环己基。

[0177] 如本文所用,“环烷基烷基”是指其中R是环烷基的-(亚烷基)-R基团,诸如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基乙基、或环己基甲基。

[0178] 如本文所用,“环亚烷基”是指三至十个碳原子(其中一个或两个碳原子可被氧代基替代)的环状饱和二价烃基团,诸如环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基、或环亚己基。

[0179] 如本文所用,“卤基”是指氟、氯、溴、或碘。

[0180] 如本文所用,“卤代烷基”是指如上所定义的烷基基团,所述烷基基团被一个或多个卤素原子(例如,一至五个卤素原子,诸如氟或氯)取代,包括被不同的卤素取代的那些,诸如-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、或-CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0181] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指-OR基团,其中R是卤代烷基。

[0182] 如本文所用,“杂芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是杂芳基。

[0183] 如本文所用,“杂芳基”是指5至10个环原子的单价单环或双环芳族基团,其中一个或多个(例如,两个或三个)环原子是独立地选自N、O、和S的杂原子,剩余的环原子是碳。非限制性例子包括吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、和四唑基。

[0184] 如本文所用,“杂环基”是指4至8个环原子的饱和或不饱和单价单环基团,其中一个或两个环原子是独立地选自N、O、和S(O)<sub>n</sub>(其中n是从0至2的整数)的杂原子,剩余的环原子是C。杂环基环任选地与一个芳基环或杂芳基环稠合,条件是所述芳基环和杂芳基环是单环。与单环的芳基环或杂芳基环稠合的杂环基环在本文中也称为“双环杂环基”环。此外,所述杂环基环中的一个或两个环碳原子可以任选地被-CO-基团替代。杂环基的非限制性例子包括吡咯烷代(pyrrolidino)、哌啶代(piperidino)、同哌啶代(homopiperidino)、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉代、哌嗪代、四氢吡喃基、和硫代吗啉代基团。当杂环基环不饱和时,它可以含有一个或两个环双键,条件是所述环不是芳族的。当杂环基含有至少一个氮原子时,所述杂环基在本文中也称为杂环氨基并且是所述杂环基的子集。当杂环基是饱和环并且不是如上所述的与芳基环或杂芳基环稠合时,所述杂环基在本文中也称为饱和单环杂环基。

[0185] 如本文所用,“杂环基烷基”是指其中R是杂环基的-(亚烷基)-R基团,诸如四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、或吗啉基乙基。

[0186] 如本文所用,“羟基烷基”是指被一个或两个羟基取代的一至六个碳原子的线性单价烃基团或三至六个碳的支链单价烃基团,条件是如果存在两个羟基时,它们不在相同的碳原子上。非限制性例子包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基,优选2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基、和1-(羟基甲基)-2-羟基乙基。

[0187] 如本文所用,“氧代基”或“羰基”是指C=O基团。

[0188] 如本文所用,“取代的烷基”是指被一个、两个、或三个独立地选自以下的取代基取代的烷基:羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基磺酰基、卤基、-CONRR、-NRR、和杂环基(例如,杂环氨基),其中:

[0189] 每个R独立地选自氢、烷基、环烷基、羟基烷基、和烷氧基烷基;

[0190] 每个R'独立地选自氢、烷基、和环烷基;

[0191] 杂环基任选地被一个或两个独立地选自以下的基团取代:酰基、烷基、烷硫基、烷基磺酰基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、卤基、卤代烷基、杂环基、羟基、和-CONR\*R”;

[0192] R\*选自氢、烷基、环烷基、和羟基烷基;并且

[0193] R”选自氢、烷基、和环烷基。

[0194] 配制品和施用:

[0195] 通常,将通过用于具有类似效用的药剂的任何接受的施用模式(例如,口服施用)以治疗有效量施用本公开文本的化合物。本公开文本的化合物的治疗有效量可以在每天约0.01至约500mg/kg患者体重的范围内,所述治疗有效量可以以单剂量或多剂量施用。合适的剂量水平可以是每天约0.1至约250mg/kg,诸如每天约0.5至约100mg/kg。

[0196] 合适的剂量水平还可以是每天约0.01至约250mg/kg,诸如每天约0.05至约100mg/kg,并且进一步诸如每天约0.1至约50mg/kg。在此范围内,剂量可以是每天约0.05至约0.5,诸如约0.5至约5,并且进一步诸如约5至约50mg/kg。对于口服施用,可以将所述组合物以含有约1至约1000毫克活性成分(特别地约1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性成分)的片剂的形式提供。本公开文本的化合物(即活性成分)的待施用的实际量将取决于多种因素,诸如待治疗的疾病的严重程度、患者的年龄和相对健康、正在使用的化合物的效力、施用途径和形式、和其他因素。

[0197] 通常,将通过以下途径中的任一种以药物组合物施用本公开文本的化合物:口服施用、全身性(例如,透皮、鼻内或通过栓剂)施用、或肠胃外(例如,肌内、静脉内或皮下)施用。优选的施用方式是使用便利的每日剂量方案(可以根据痛苦程度进行调整)进行口服。组合物可以采用片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、缓释配制品、溶液、悬浮液、酞剂、气溶胶、或任何其他合适的组合物的形式。

[0198] 配制品的选择取决于各种因素,诸如药物施用模式(例如,对于口服施用,呈片剂、丸剂或胶囊形式的配制品(包括肠溶包衣或延迟释放的片剂、丸剂或胶囊)是优选的)和药物物质的生物利用度。最近,已经基于可以通过增加表面积(即减小粒度)来增加生物利用度的原则,尤其针对显示生物利用度差的药物开发了药物配制品。例如,美国专利号4,107,

288描述了具有尺寸范围为从10至1,000nm的颗粒的药物配制品,其中活性材料被支持在交联的大分子基质上。美国专利号5,145,684描述了药物配制品的产生,其中在表面改性剂的存在下,将药物物质粉碎为纳米颗粒(平均粒度为400nm),并且然后分散于液体介质中以得到展现出显著高生物利用度的药物配制品。将两项专利的与药物配制品相关的部分通过引用并入本文。

[0199] 通常,所述组合物包含本公开文本的化合物与药学上可接受的赋形剂的组合。药学上可接受的赋形剂是无毒的、辅助施用,并且不会对本公开文本的化合物的治疗益处产生不利影响。此类赋形剂可以是任何固体、液体、半固体,或在气溶胶组合物的情况下,是本领域技术人员通常可获得的气态赋形剂。

[0200] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油,包括石油、动物油、植物油、或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体,特别是用于可注射溶液的液体载体,包括水、盐水、水性右旋糖和二醇。

[0201] 压缩气体可以用于以气溶胶形式分散本公开文本的化合物。适用于此目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

[0202] 其他合适的药物赋形剂和它们的配制品描述于Remington's Pharmaceutical Sciences,由E.W.Martin编辑(Mack Publishing Company,第20版,2000)中,将关于药物赋形剂和它们的配制品的内容通过引用并入本文。

[0203] 配制品中化合物的水平可以在本领域技术人员采用的全部范围内变化。典型地,以基于总配制品的重量百分比(wt.%)为基础,所述配制品将含有从约0.01-99.99wt.%的本公开文本的化合物,其中余量是合适的药物赋形剂。例如,所述化合物以约1-80wt.%的水平存在。关于数值范围0.01-99.99,“约”表示小于0.01%。关于数值范围1至80,“约”表示关于1的0.05和关于80的10,因此覆盖从0.05至90wt.%的范围。

[0204] 本公开文本的化合物可以与一种或多种其他药物组合用于治疗本公开文本的化合物或其他药物可能具有效用的疾病或病症。因此可以将一种或多种此类其他药物通过通常使用的途径和量与本公开文本的化合物同时施用(诸如固定剂量组合)或顺序施用。当同时使用本公开文本的化合物与一种或多种其他药物时,优选的是含有此类其他药物和本公开文本的化合物(即固定剂量化合物)的呈单位剂型的药物组合物。然而,组合疗法还可以包括如下疗法,在所述疗法中将本公开文本的化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表或甚至非重叠时间表施用。还考虑了将出现这种情况:当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本公开文本的化合物和其他活性成分可以以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[0205] 本文提及的所有出版物和专利均通过引用以其整体特此并入,如同每个单独的出版物或专利被明确并且单独地指示通过引用并入一样,除非所述披露的某一部分被明确并入。

[0206] 除非上下文明确指示相反或其他含义,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、用于或以其他方式关联于给定产品或方法,则包括一组的至少一个成员之间的“或”或“和/或”的权利要求或说明被视为满意的。本公开文本包括如下实施方案,在所述实施方

案中组中的恰好一个成员存在于、用于或以其他方式关联于给出的产品或方法。本公开文本包括如下实施方案,在所述实施方案中多于一个或所有的组成员存在于、用于或以其他方式关联于给出的产品或方法。

[0207] 此外,本公开文本涵盖所有变化、组合和排列,其中来自所列的权利要求中的至少一个权利要求的至少一个限制、要素、条款和描述性术语被引入到另一个权利要求中。例如,可以修改从属于另一权利要求的任何权利要求,以包括在从属于相同基础权利要求的任何其他权利要求中发现的至少一个限制。在要素被呈现为列表,例如以马库什群组形式的情况下,还公开了所述要素的每个子组,并且可以从所述群组中移除一种或多种任何要素。应当理解,通常,在本公开文本或本公开文本的多方面被称为包括特定要素和/或特征的情况下,本公开文本的实施方案或本公开文本的多方面由此类要素和/或特征组成或基本上由其组成。出于简化的目的,这些实施方案在本文的这些词语中没有明确阐述。在给出范围时,端点被包括在内。此外,除非根据上下文和本领域普通技术人员的理解另有指示或有其他明确含义,否则在本公开文本的不同实施方案中表示为范围的值可假定所述范围内的任何具体值或子范围,精确至所述范围的下限单位的十分之一(除非上下文明确指示其他含义)。

[0208] 本领域普通技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文所述的本公开文本的具体实施方案的许多等同方案。此类等同方案旨在被以下权利要求涵盖。

## 实施例

[0209] 以下实施例旨在是说明性的,并且不意在以任何方式限制本公开文本的范围。

[0210] 实施例1:小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型

[0211] 根据图1中所示的设计,在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中测试了化合物(1B)(也称为PRN1008)相对于皮质类固醇地塞米松(Dex)的功效。简言之,为了诱导肾小球性肾炎,将小鼠用绵羊IgG/FCA预致敏(研究第-5天)。5天后(研究第0天),使小鼠接受抗GBM绵羊IgG。在研究第-1天(注射抗GBM绵羊IgG的前一天)开始用媒介物、化合物(1B)、或Dex以各种剂量方案(化合物(1B):10mg/kg、20mg/kg、或40mg/kg QD或20mg/kg BID;Dex:1mg/kg QD;媒介物:QD或BID)处理。继续处理直到研究第10天,总共处理十一天。在研究第-6、-4、-1、1、3、6、8、和10天进行尿蛋白分析。研究第10天之后,将小鼠血清BUN水平进行分析作为肾功能的量度,并且进行肾脏组织学检查。在小鼠抗GBM肾小球性肾炎模型中,观察到血清BUN水平(图2)、严重蛋白尿(图3)和肾脏重量增加(肾脏炎症的替代)(图5)的剂量依赖性抑制。此外,用化合物(1B)处理导致在研究期间蛋白尿减少(图4),并且化合物(1B)减少肾脏病理(图6),这提供了相对于Dex的有利的结果。

[0212] 实施例2:BioMAP Diversity PLUS面板

[0213] BioMAP Diversity Plus面板(图7)为药物活性剂提供了广泛的表型图谱。所述面板使用12个单独的基于BioMAP人类原代细胞的共培养系统来预测性地模拟药物对多种组织和疾病状态的作用,这提供了148种临床相关的生物标记物读出。由BioMAP图谱(图8)展示的PRN1008的一些关键活性包括抗增殖活性、炎症相关活性、免疫调节活性、组织重塑活性、止血相关活性和降低的LDLR。LDLR基因与低密度脂蛋白受体相关,所述低密度脂蛋白受体结合血液中携带胆固醇的低密度脂蛋白。关于内皮细胞、T细胞、B细胞、冠状动脉平滑肌

细胞、和成纤维细胞的抗增殖活性由灰色箭头指示。降低的MCP-1、sTNF $\alpha$ 、嗜酸性粒细胞趋化因子-3、ICAM-1、IL-1 $\alpha$ 、和IL-8以及升高的sPGE2与PRN1008的炎症相关活性相关。降低的CD38、sIgG、sIL-17A、sIL-2、sIL-6、和M-CSF以及升高的CD69与PRN1008的免疫调节活性相关。降低的MMP-9、uPA、和PAI-I与PRN 1008的组织重塑活性相关。降低的凝血调节蛋白(TM)和调节的组织因子(TF)与PRN1008的止血相关活性相关。因此,针对PRN1008的BioMAP Diversity Plus面板数据支持其抗炎和细胞因子抑制机制。

[0214] 实施例3:嗜中性粒细胞迁移研究

[0215] 在贴壁后增强之后,嗜中性粒细胞在血管壁的血管侧上进行Mac-1(整合素)依赖性迁移活动,之后跨膜迁移(Herter和Zarbock 2013)。先前的研究强调了此步骤对于成功募集嗜中性粒细胞的重要性(Phillipson等人2006)。为了研究Btk抑制对白细胞募集级联反应这一步骤的影响,研究了fMLP(N-甲酰甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸)介导的体内阻滞后的腔内爬行。

[0216] 使用活体显微术,如前所述检查嗜中性粒细胞的血管内爬行(Phillipson等人2006)。简言之,在实验之前,经由插管的颈动脉注射用Alexa Fluor 488(Molecular Probes,美国俄勒冈州尤金)标记的抗Gr-1抗体(克隆RB6-8C5)。制备和外置后,将提睾肌用fMLP(10 $\mu$ M)浇盖,并且进行时间序列显微术2h。确定贴壁细胞的数量。

[0217] 在受阻滞的爬行细胞方面,与媒介物对照相比,用化合物(IA)处理的动物中嗜中性粒细胞的迁移活性严重降低(图9A)。还发现化合物(IA)消除了无菌性肝损伤后的嗜中性粒细胞募集(图9B)。图9B示出了使用旋转圆盘时间序列显微术获得的热损伤后4h,募集到坏死区(碘化丙啶,红色)的嗜中性粒细胞(eGFP,绿色)的代表性显微照片。

[0218] 参考文献

[0219] Busygina K, et al. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors selectively block atherosclerotic plaque-triggered thrombus formation in humans. *Blood*. 2018. 131 (24) :2605-2616.

[0220] <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-808808>

[0221] Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>

[0222] DePorto AP, et al. Btk inhibitor ibrutinib reduces inflammatory myeloid cell responses in the lung during murine pneumococcal pneumonia. *Mol Med*. 2019. 25 (3) .

[0223] <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0069-7>

[0224] Florence JM, et al. Inhibiting Bruton's tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018. 315 (1) :L52-L58. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00047.2018>

[0225] Herter JM, et al. PRN473, an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, inhibits neutrophil recruitment via inhibition of macrophage antigen-1 signalling. *Br J Pharmacol*, 2018, 175 (3) :429-439.

[0226] <https://doi.org/10.1111/bph.14090>

[0227] Herter JM, et al. (2013). Integrin regulation during leukocyte

recruitment. *J Immunol* 190:4451-4457.

[0228] Huang X, et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1264913>

[0229] Kattan M, et al. "Respiratory Disorders in Pediatric HIV Infection" in *Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children (Eighth Edition)*, 2012

[0230] King T, "Respiratory Tract and Pleura" in *Elsevier's Integrated Pathology*, 2007

[0231] Krupa A, et al. Silencing Bruton's tyrosine kinase in alveolar neutrophils protects mice from LPS/immune complex-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 307(6):L435-L448, 2014.

[0232] Manappallil R, "A Case of Macrophage Activation Syndrome with Acute Respiratory Distress Syndrome" *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Sep, Vol-10(9):OD11-OD12

[0233] McGonagle D, et al. "The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease." *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 3:102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.10.2537

[0234] Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020. 395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

[0235] Murphy S, et al. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Insights*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>

[0236] Phillipson M et al. (2006). Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade. *J Exp Med* 203:2569-2575.

[0237] Rip J, et al. The role of Bruton's Tyrosine Kinase in immune cell signaling and systemic autoimmunity. *Crit Rev Immunol*, 38(1):17-62, 2018. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2018025184>.

[0238] Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Hemostasis*. 2020. <https://doi.org/10.1111/JTH.14810>

[0239] Zhang D, et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042655>

[0240] Jason H. Maley, B. Taylor Thompson, "ARDS: Are the current definitions useful?", in *Evidence-Based Practice of Critical Care (Third Edition)*, 2020.

组	药物	剂量 (mg/kg)
1	无疾病	-
2	媒介物	QD
3	PRN1008	10, QD
4	PRN1008	20, QD
5	PRN1008	40, QD
6	Dex	1, QD
7	媒介物	BID
8	PRN1008	20 BID

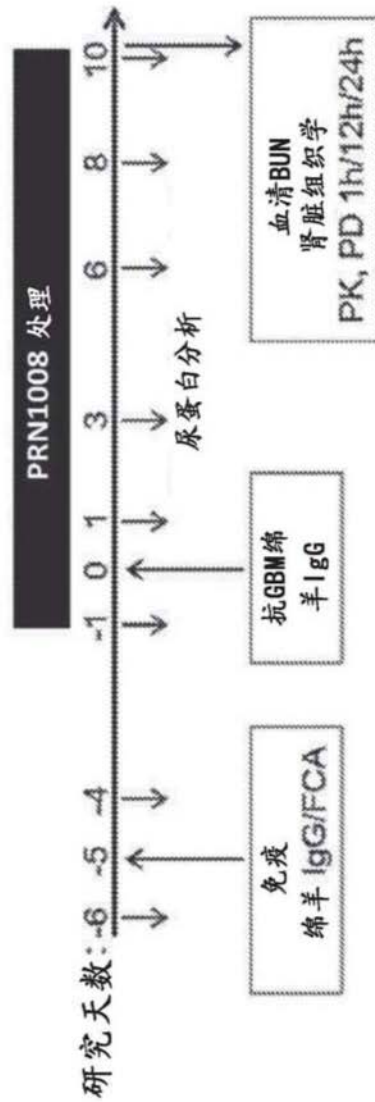


FIG.1

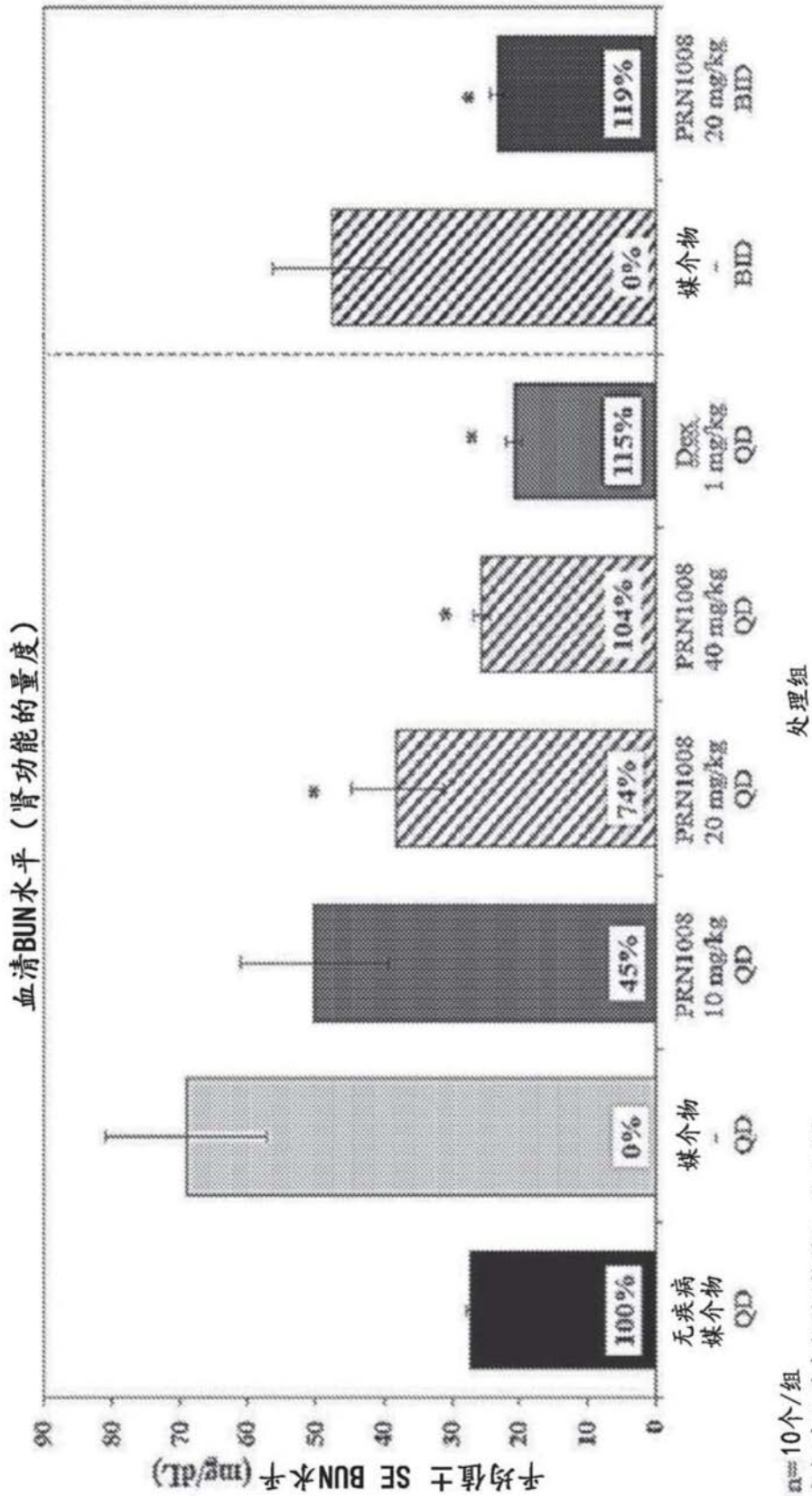


FIG.2

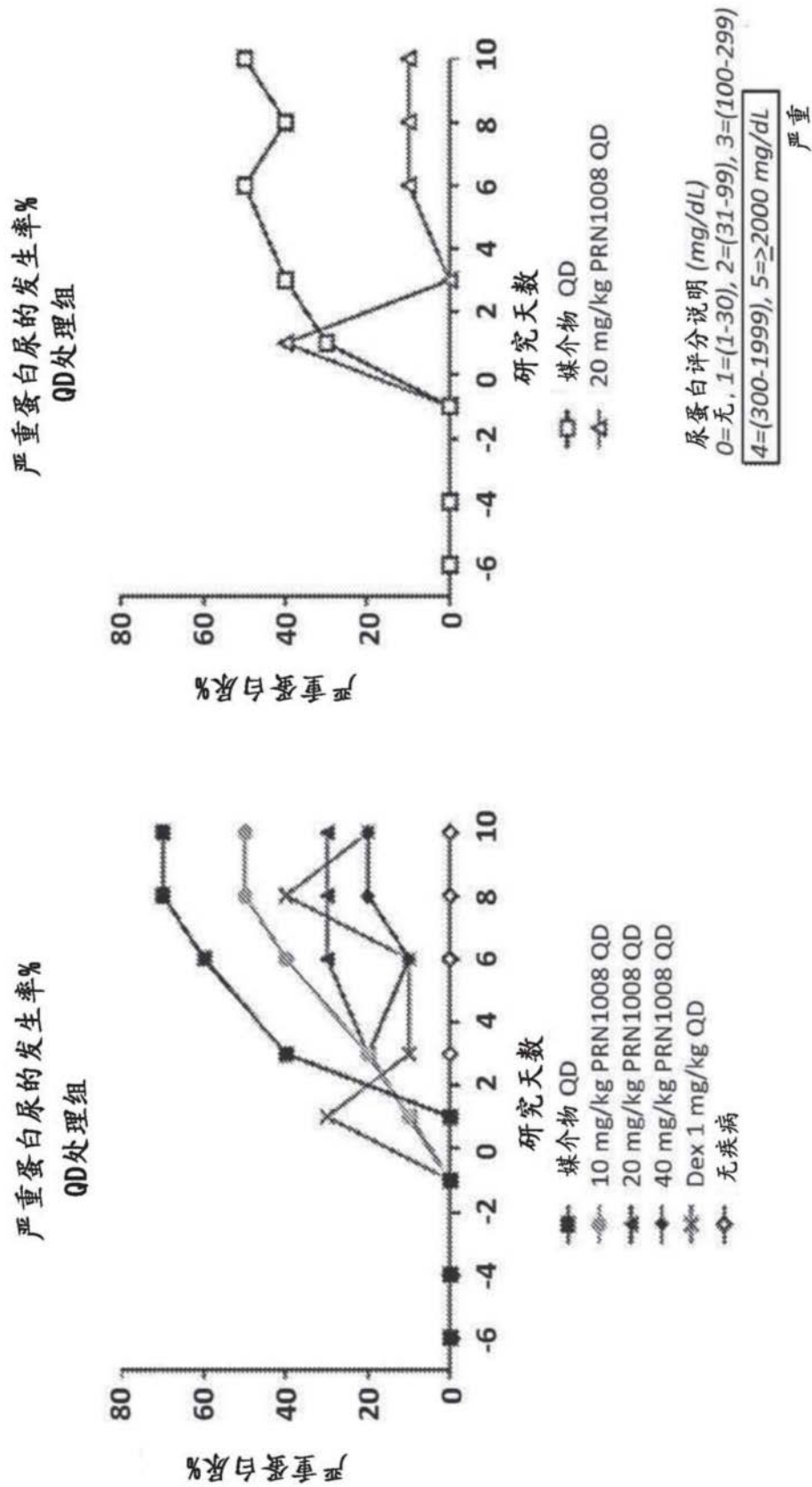


FIG.3

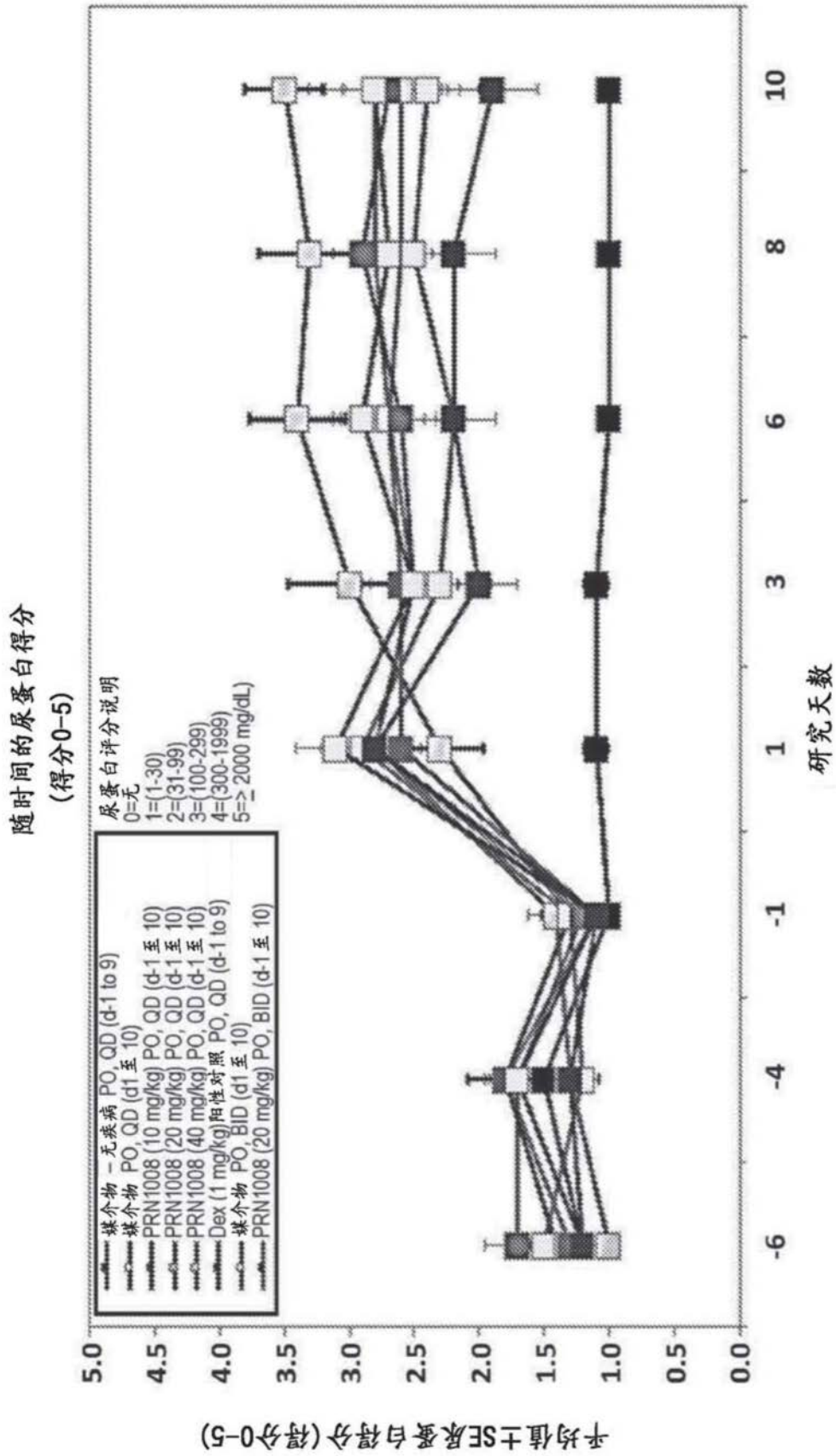


FIG.4

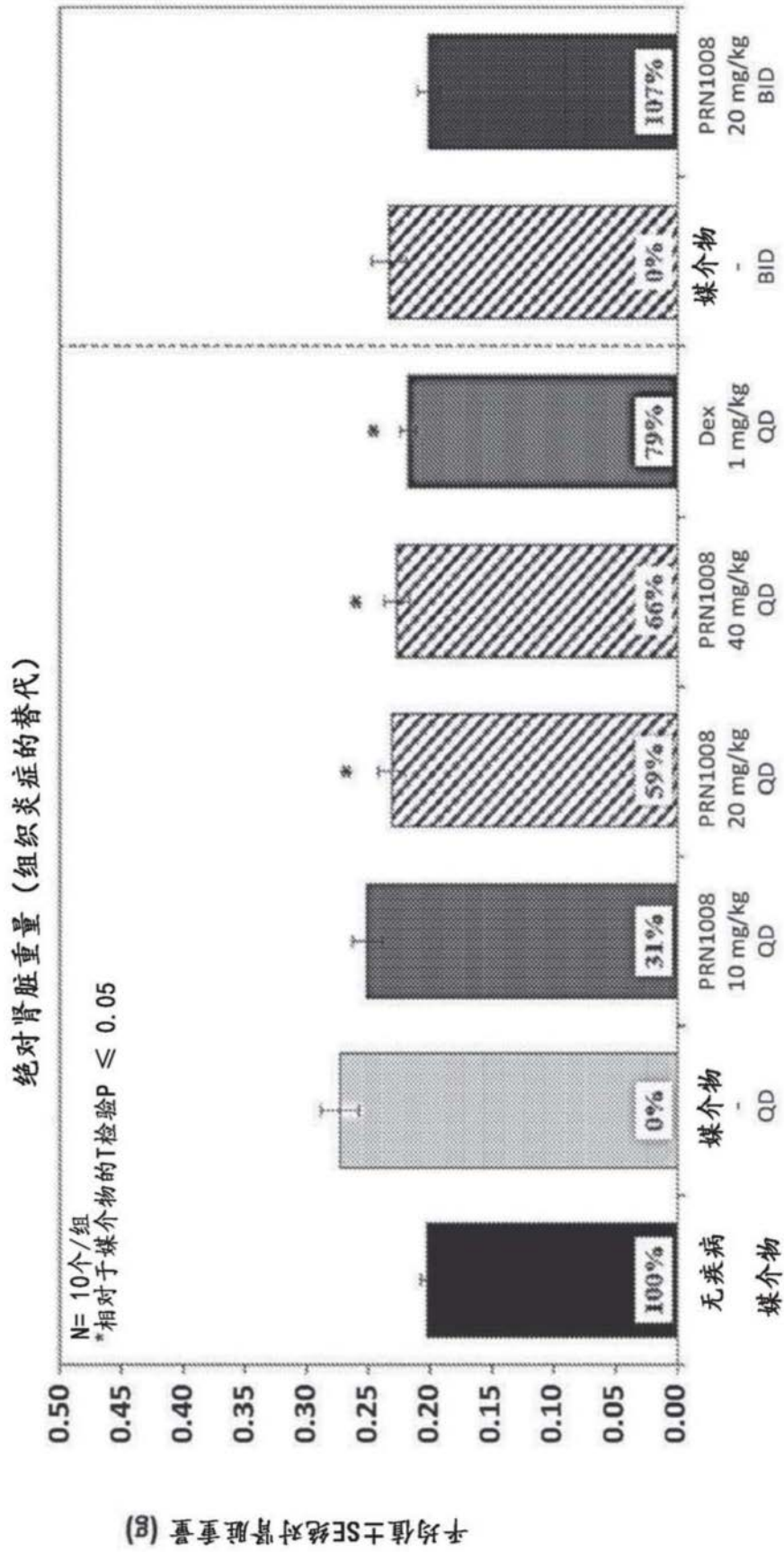


FIG. 5

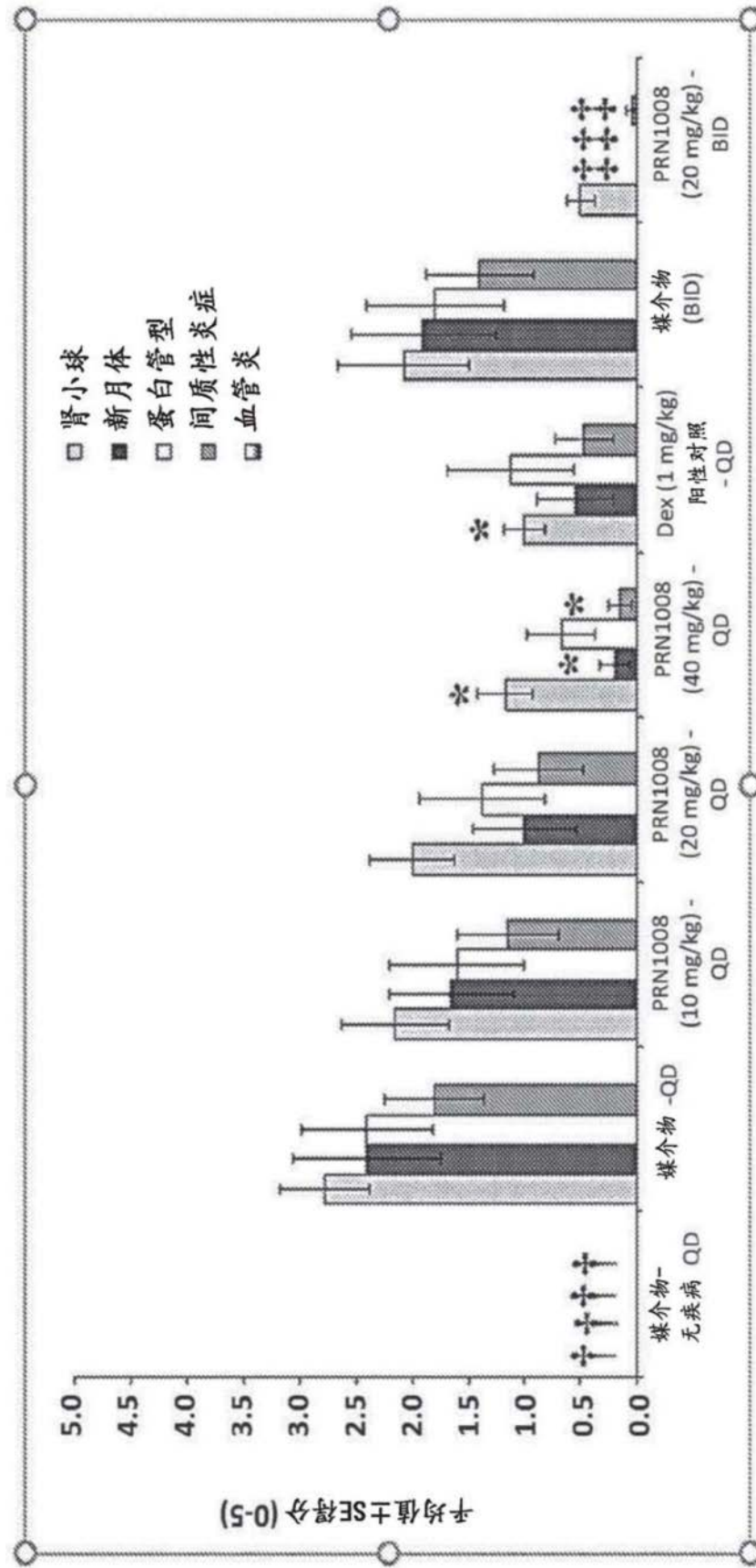


FIG.6

系统	原代人细胞类型	疾病/组织相关性	生物标记物终点
3C	小静脉内皮细胞	心血管疾病、慢性炎症	MCP-1, VCAM-1, TM, TF, ICAM-1, E-选择素, uPAR, IL-8, MIG, IILA DR, 增殖, SRB
4N	小静脉内皮细胞	哮喘、过敏、肿瘤学	MCP-1, l-otaxin-3, VCAM-1, P-选择素, uPAR, SRB, VI-GI-RII
LPS	外周血单核细胞+小静脉内皮细胞	心血管疾病、慢性炎症	MCP-1, VCAM-1, TM, TF, CD40, E-选择素, CD69, IL-8, IL-1 $\alpha$ , M-CSF, sPEG2, SRB, sRNFA
SAG	外周血单核细胞+小静脉内皮细胞	自身免疫疾病、慢性炎症	MCP-1, CD38, CD40, E-选择素, CD69, IL-8, MIG, PBMC细胞毒性, Proliferation, SRB
BT	B细胞+外周血单核细胞	哮喘、过敏、肿瘤学、自身免疫性	B细胞增殖, PBMC Cytotoxicity 分泌的 IgG, sIL-17A, sIL-17F, sIL-2, sIL-6, sRNFA
BF4T	支气管上皮细胞+皮肤成纤维细胞	哮喘、过敏、纤维化、肺	MCP-1, 嗜酸性粒细胞趋化因子-3, VCAM-1, ICAM-1, CD90, IL-8, IL-1 $\alpha$ , 角蛋白8/18, MMP-1, MMP-3, MMP-9, PAI-1, SRB, tPA, uPA
BE3C	支气管上皮细胞	COPD、肺部炎症	ICAM-1, uPAR, IP-10, I-TAC, IL-8, MIG, EGFR, HLA-DR, IL-1 $\alpha$ , 角蛋白8/18, MMP-1, MMP-9, PAI-1, SRB, tPA, uPA
CASM3C	冠状动脉平滑肌细胞	心血管炎症、再狭窄	MCP-1, VCAM-1, TM, TF, uPAR, IL-8, MIG, HLA-DR, IL-6, LDLR, M-CSF, PAI-1, 增殖, SAA, SRB
HDF3CGF	皮肤成纤维细胞	纤维化、慢性炎症	MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, 胶原蛋白1, IP-10, I-TAC, IL-8, MIG, EGFR, M-CSF, MMP-1, PAL-1, 增殖, 72hr, SRB, TIMP-1, TIMP-2
KF3CT	角化细胞+皮肤成纤维细胞	银屑病、皮炎、皮肤	MCP-1, ICAM-1, IP-10, IL-8, MIG, IL-1 $\alpha$ , MMP-9, PAI-1, SRB, TIMP-2, uPA
MyoF	肺成纤维细胞	纤维化、慢性炎症	$\alpha$ -SM肌动蛋白, bFGF, VCAM-1, 胶原蛋白1, 胶原蛋白111, 胶原蛋白IV, IL-8, 纤维蛋白原, MMP-1, PAI-1, SRB, TIMP-1
SMphg	小静脉内皮细胞+M1巨噬细胞	心血管炎症、再狭窄、慢性炎症	MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , VCAM-1, CD40, E-选择素, CD69, IL-8, IL-1 $\alpha$ , M-CSF, sIL-10, SRB, SRB-Mphg

FIG. 7

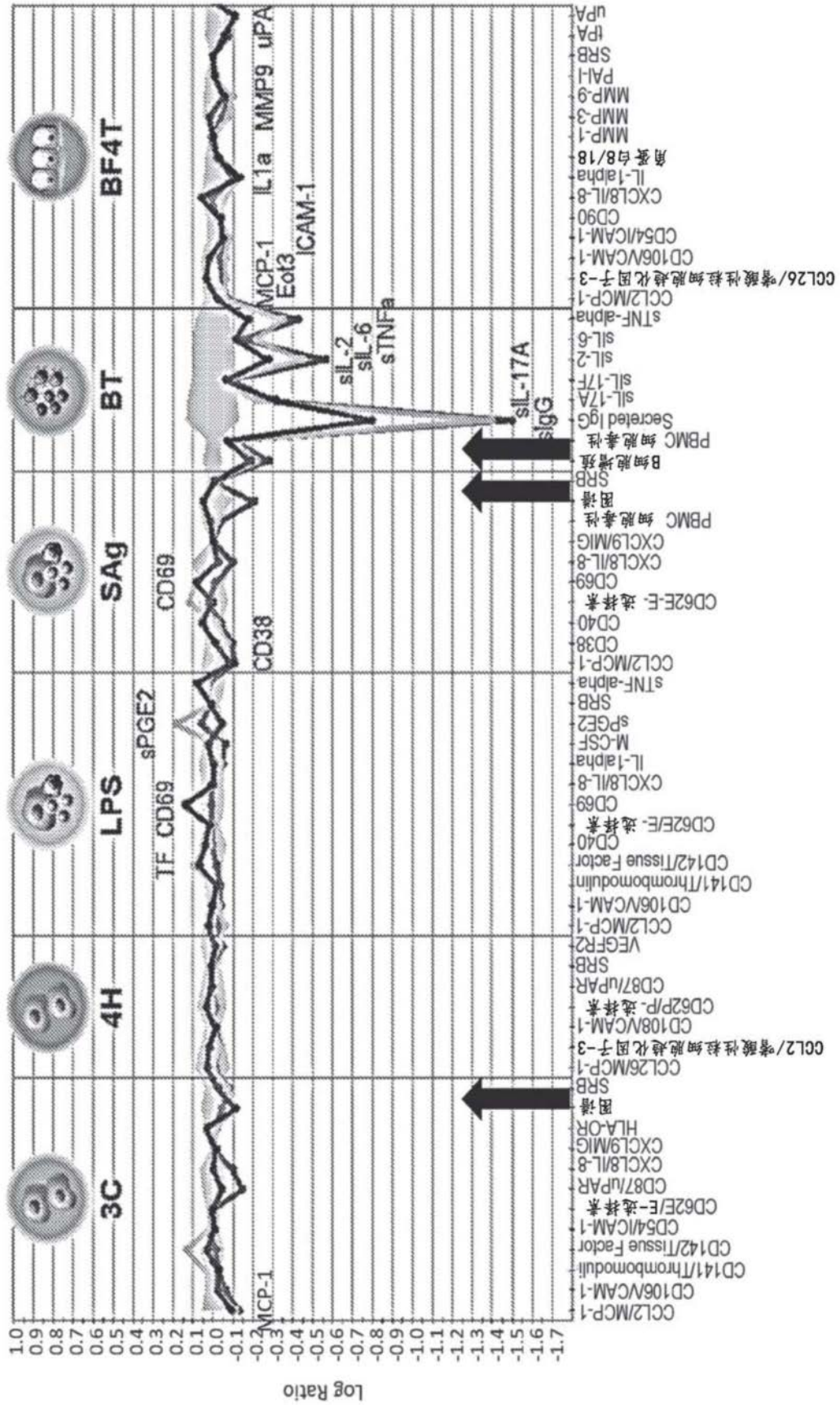


FIG. 8

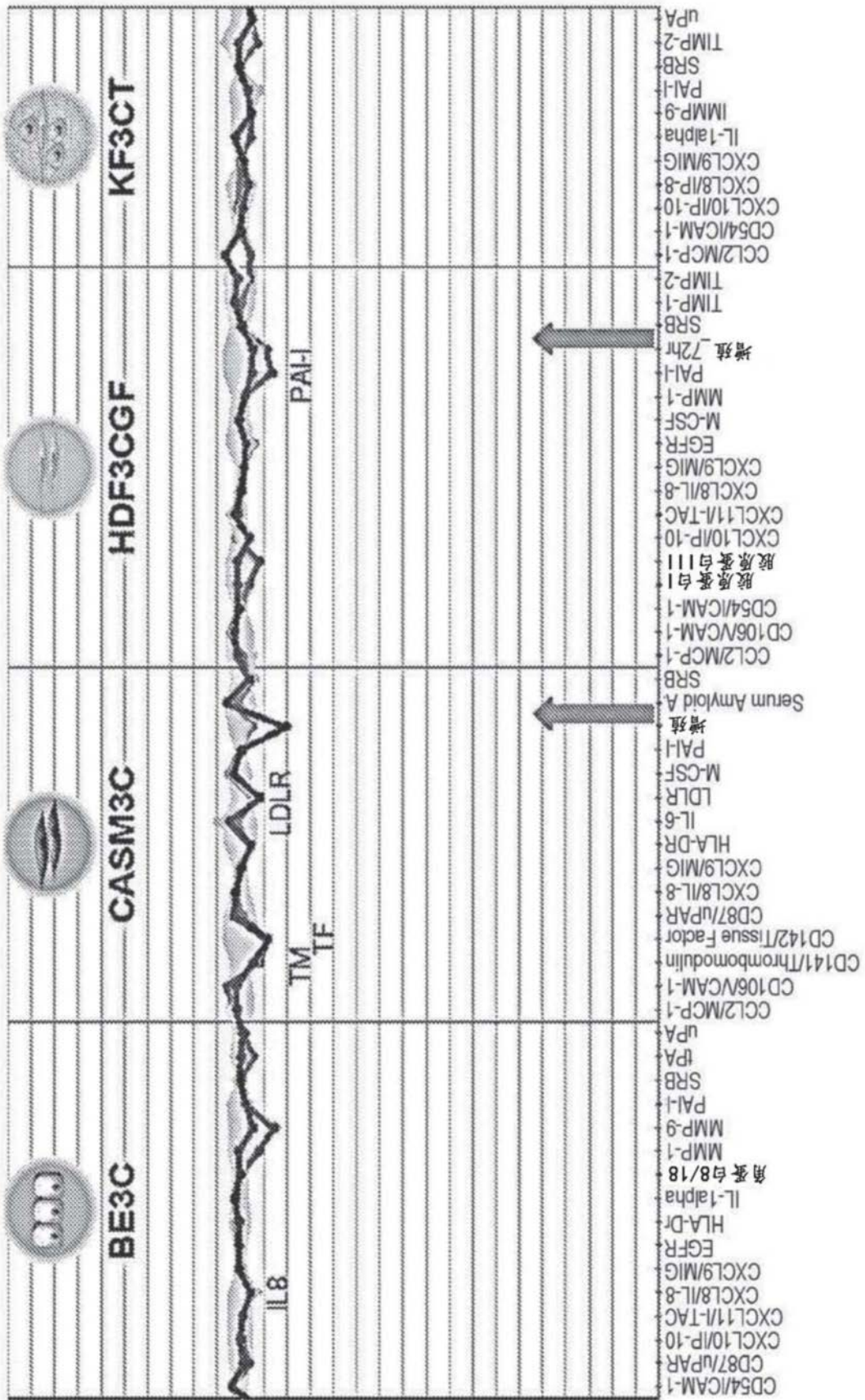


FIG.8 (续)

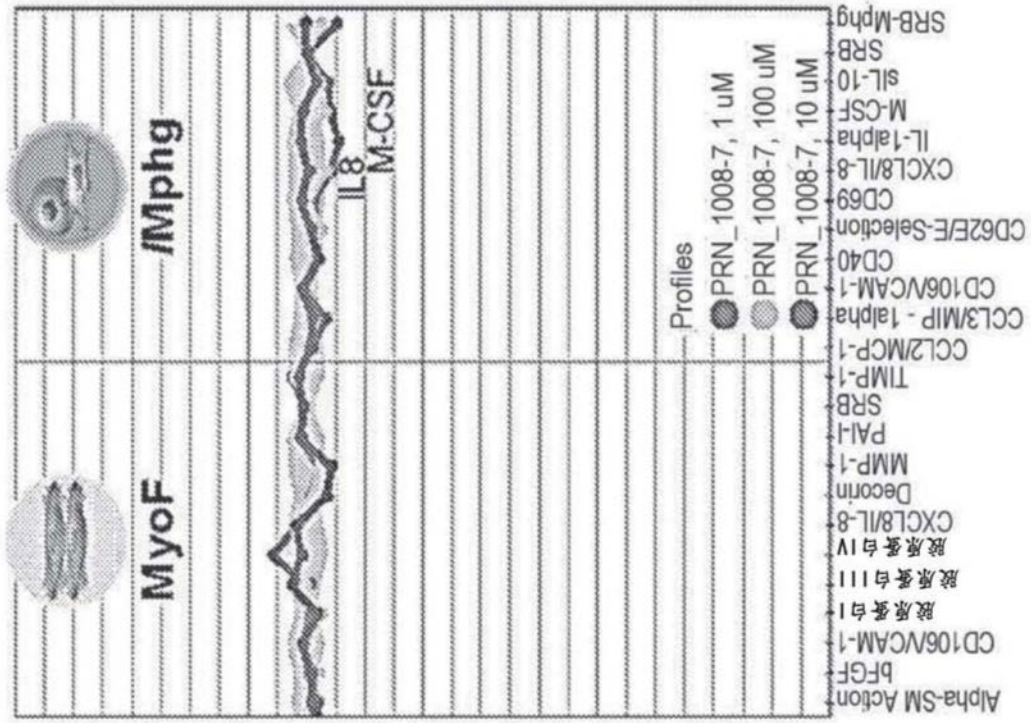


FIG.8 (续)

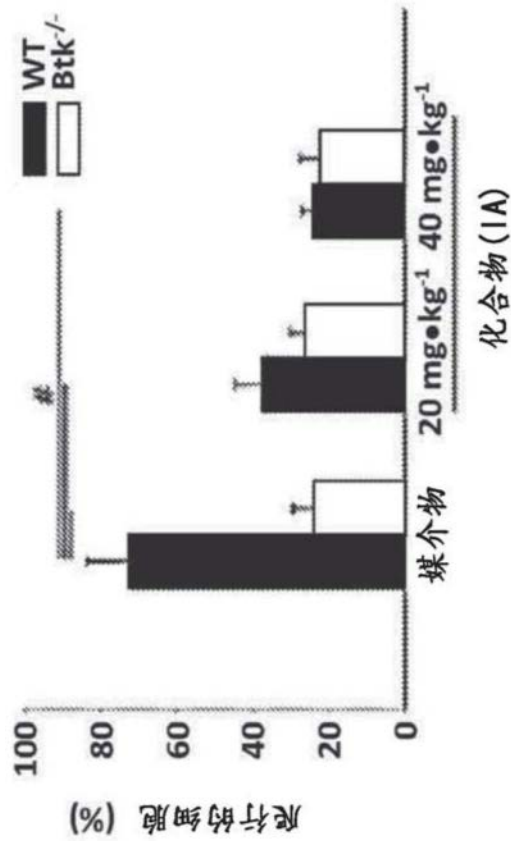


FIG.9A

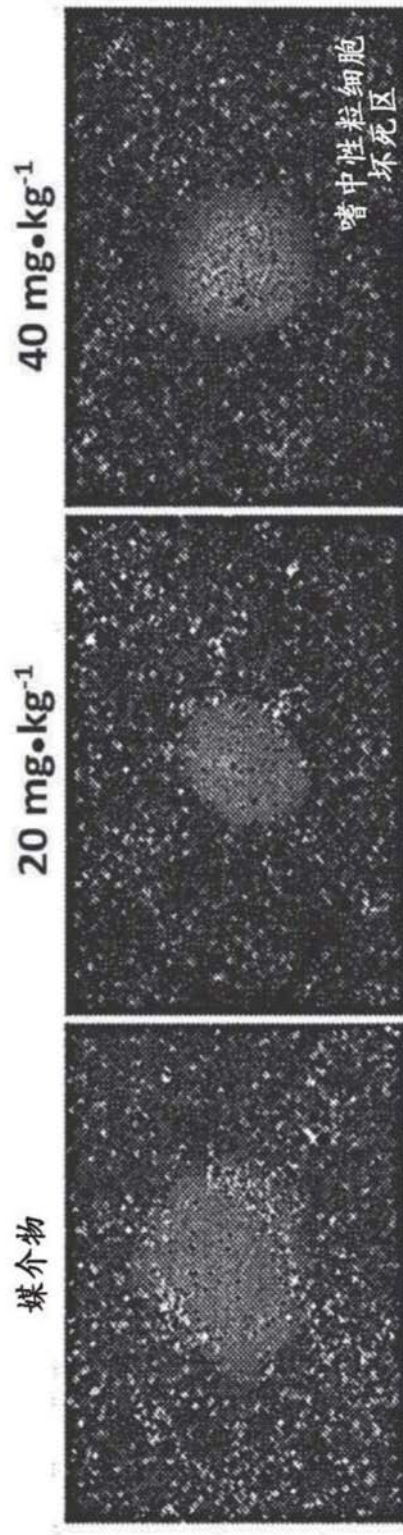


FIG. 9B