



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202237614 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：110146196

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 10 日

(51) Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30) 優先權：2020/12/11 中國大陸

202011458342.X

(71) 申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：廖 成 LIAO, CHENG (US) ; 粟璐 SU, LU (CN) ; 林侃 LIN, KAN (CN) ; 張敬楊 ZHANG, JINGYANG (CN)

(74) 代理人：洪蘭心

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：11 共 18 頁

(54) 名稱

JAK 抑制劑在腎臟疾病中的應用

(57) 摘要

本公開涉及 JAK 抑制劑在腎臟疾病中的應用。具體而言，提供一種 JAK 抑制劑在製備治療或預防腎臟疾病中的藥物中的用途。

The disclosure relates to an application of JAK inhibitors in kidney disease. Specifically, a use of the JAK inhibitors in preparing medicines for treating or preventing the kidney disease is provided.



【發明摘要】

【中文發明名稱】 JAK抑制劑在腎臟疾病中的應用

【英文發明名稱】 APPLICATION OF JAK INHIBITORS IN KIDNEY DISEASE

【中文】

本公開涉及 JAK 抑制劑在腎臟疾病中的應用。具體而言，提供一種 JAK 抑制劑在製備治療或預防腎臟疾病中的藥物中的用途。

【英文】

The disclosure relates to an application of JAK inhibitors in kidney disease. Specifically, a use of the JAK inhibitors in preparing medicines for treating or preventing the kidney disease is provided.

【指定代表圖】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 JAK抑制劑在腎臟疾病中的應用

【英文發明名稱】 APPLICATION OF JAK INHIBITORS IN KIDNEY DISEASE

【技術領域】

【0001】本申請要求申請日為2020/12/11的中國專利申請202011458342.X的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】本公開屬於醫藥領域，涉及JAK抑制劑在腎臟疾病中的應用。

【先前技術】

【0003】在改善全球腎臟病預後組織（KDIGO）指南中，急性腎損傷（AKI）定義為腎功能在7天內急進性下降，引起血中含氮產物堆積，伴或不伴尿量減少。AKI標準是：48 h內血肌酐(Scr)增高 $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ ；或Scr增高至 \geq 基礎值的1.5倍，且明確或經推斷其發生在前7d之內；或持續6h尿量 $< 0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。慢性腎臟病（CKD）則定義為腎病損害持續超過90天。AKI和CKD在某些時候相互聯繫，是同一疾病的連續進程。依據*Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257 定義，從AKI到CKD的過渡階段稱為急性腎臟病（AKD）。

【0004】AKI、AKD和CKD可以看成是一個連續的過程。初始的腎臟損害可以導致持續的腎臟損害，最終導致CKD。對於已存在CKD的患者，AKI將加重CKD患者的病情，在CKD基礎上引起AKD並很可能導致腎臟病進展。（見圖1）

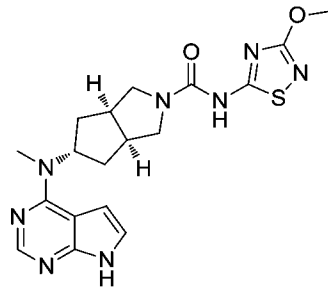
【0005】JAK-STAT通路傳遞信號來自細胞外配體，包括許多細胞因子和趨化因子。這些反應在淋巴樣細胞中最為明顯，它們也出現在腎細胞，如足

細胞、血管膜細胞和腎小管細胞中。JAK1、JAK2 和 STAT3 的表達增強和活性增強可促進糖尿病腎病，其抑制作用可減輕疾病。另外 JAK-STAT 信號在常染色體顯性多囊腎病中的活化可能在囊腫生長中起重要作用（參見 *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24(1): 88 - 95）。

【0006】例如，JAK1/2 抑制劑，巴瑞替尼的臨床證實其對慢性糖尿病腎病有一定療效（NCT01683409），但目前尚無批准用於治療或預防腎臟疾病的 JAK 抑制劑的藥物。

【0007】迄今為止，尚無評估 JAK 抑制劑在預防或治療急性腎臟疾病（AKD）或急性腎損傷（AKI）發生中的作用。

【0008】(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺，Janus 激酶亞型 1 抑制活性優於 Janus 激酶亞型 2 或 Janus 激酶亞型 3，對 Janus 激酶亞型 1 具有特性性選擇，與泛 JAK 抑制劑相比，能提供更好的安全性和有效性，



【發明內容】

【0009】本公開（the disclosure）提供了在製備治療或預防腎臟疾病的藥物中的用途，所述腎臟疾病選自急性腎臟疾病（AKD）或急性腎損傷（AKI）。

【0010】在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自托法替布（tofacitinib）、巴瑞替尼（baricitinib）、培非替尼（peficitinib）、蘆可替尼（Ruxolitinib）、迪高替尼（Delgocitinib）、菲卓替尼（fedratinib）、烏帕替尼（upadacitinib）、

非戈替尼 (filgotinib)、帕瑞替尼 (pacritinib)、阿布替尼 (abrocitinib)、PF-06651600、伊他替尼 (Itacitinib)、Lestaurtinib、PF-06826647、PF-06700841、傑克替尼 (Jaktinib)、NS-018、BMS-9115443、Gandotinib、INCB-054707、ASN-002、AZD-4205、Cerdulatinib、WXFL10203614、CS12192 或以上藥物的可藥用鹽。

【0011】 在另一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑的 JAK 1 活性優於 JAK 2 活性和/或 JAK 3 抑制活性，並且低於 50%、40%、30%、20%、10% 或 5% 的 JAK 2 和/或 JAK 3 活性被抑制。

【0012】 在另一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其可藥用鹽。

【0013】 本公開所述可藥用鹽選自但不限於硫酸氫鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、醋酸鹽、二氟醋酸鹽、延胡索酸鹽、檸檬酸鹽、枸橼酸鹽、蘋果酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽以及磷酸鹽。

【0014】 在另一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽。

【0015】 基於血肌酐水平 (Serum creatinine, Scr) 考慮，急性腎臟疾病 (AKD) 分為 0 期、1 期、2 期或 3 期。AKD 0 期代表 AKI 後的不完全恢復狀態；AKD 0C 期代表患者的血肌酐水平超過其基線水平，但未達到基線水平的 1.5 倍；AKD 0B 期包括血肌酐水平恢復到基線水平，但仍有腎臟損傷的證據或腎臟儲備功能下降；AKD 0A 期包括已發生 AKI，無腎臟結構或損傷標誌物，但存在遠期不良風險的狀態；那些血肌酐沒有回復到基線水平，但有腎臟結構或損傷標誌物存在的患者，歸入 AKD 0B/C 期 (參見 Nat Rev

第 3 頁，共 11 頁(發明說明書)

Nephrol. 2017;13(4):241-257)。另外，AKD 1 期包括血肌酐水平是基線水平 1.5~1.9 倍；AKD 2 期包括血肌酐水平是基線水平 22.9 倍；AKD 3 期包括血肌酐水平是基線水平 3.0 倍，或血肌酐水平超過 353.6 μ mol/L (≥ 4.0 , mg/dL) **，或正在需要腎臟替代治療。

【0016】 基於血肌酐水平考慮，急性腎損傷 (AKI) 也四期，分為 0 期、1 期、2 期或 3 期。其中 AKI 1 期包括血肌酐水平是基線水平 1.5~1.9 倍；AKI 2 期包括血肌酐水平是基線水平 22.9 倍；AKI 3 期包括血肌酐水平是基線水平 3.0 倍，或血肌酐水平超過 353.6 μ mol/L (≥ 4.0 , mg/dL) **，或正在需要腎臟替代治療 (參見 *Am J Kidney Dis. Jul;72(1):136-148*)。

【0017】 在一些實施方案中，所述急性腎損傷 (AKI) 患者屬於 3 期以下。在一些實施方案中，所述急性腎損傷 (AKI) 患者屬於 2 期以下。在一些實施方案中，所述急性腎損傷 (AKI) 患者屬於 1 期以下。

【0018】 在一些實施方案中，所述急性腎臟疾病 (AKD) 患者屬於 3 期以下。在一些實施方案中，所述急性腎臟疾病 (AKD) 患者屬於 2 期以下。在一些實施方案中，所述急性腎臟疾病 (AKD) 患者屬於 1 期以下。

【0019】 另外，一些實施方案提供的用途中所述腎臟疾病選自但不限於急性腎小球腎炎、急性間質性腎炎、特發性急性腎小管間質性腎炎、急性腎功能衰竭、膿毒血症導致的腎損傷、藥物腎損傷或手術腎損傷。

【0020】 藥物腎損傷或藥物導致 AKI/AKD，作用機制包括：腎臟灌注不足，中毒性和/或缺血性急性腎小管壞死，過敏性急性間質性腎炎，內皮損傷，自身免疫性腎小球腎炎和藥物結晶梗阻。

【0021】 在本公開可選的實施方案中，其中所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量選自 0.5-20mg，包括但不限於 0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、

5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg、10.0mg、10.5mg、11.0mg、11.5mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、13.5mg、14.0mg、14.5mg、15.0mg、15.5mg、16.0mg、16.5mg、17.0mg、17.5mg、18.0mg、18.5mg、19.0mg、19.5mg 或 20.0mg，優選 1-5mg。

【0022】在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 1mg。在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 2mg。在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 4mg。

【0023】施藥的頻率會隨疾病的類型和嚴重性而變化，在本公開可選的實施方案中，其中所述 JAK 抑制劑的給藥頻次為一日一次，一日兩次或一日三次。

【0024】在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 1mg，一日一次。

【0025】在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 2mg，一日一次。

【0026】在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 4mg，一日一次。

【0027】在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑在人類受試者中的施用劑量 1mg，一日兩次。

【0028】本披露所述聯合的給藥途徑選自經口給藥、胃腸外給藥、經皮給藥，所述胃腸外給藥包括但不限於靜脈注射、皮下注射、肌肉注射。

【0029】在一些實施方案中，本公開所述 JAK 抑制劑給藥途徑為口服。

【0030】另一方面，本公開還提供一種用於治療或預防腎臟疾病的方法，包括向急性腎臟疾病或急性腎損傷患者施用有效量的 JAK 抑制劑。在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-

基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其可藥用鹽。

【0031】在另一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽。

【0032】本公開還提供一種用於治療或預防腎臟疾病的 JAK 抑制劑，所述腎臟疾病選自急性腎臟疾病（AKD）或急性腎損傷（AKI）。在一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其可藥用鹽。在另一些實施方案中，所述 JAK 抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽。

【0033】術語

本公開中所述「有效量」或「有效治療量」包含足以改善或預防醫學病症的症狀或病症的量。有效量還意指足以允許或促進診斷的量。用於特定患者或獸醫學受試者的有效量可依據以下因素而變化：如待治療的病症、患者的總體健康情況、給藥的方法途徑和劑量以及副作用嚴重性。有效量可以是避免顯著副作用或毒性作用的最大劑量或給藥方案。

【圖式簡單說明】

【0034】

圖 1：腎臟損害後的 AKI、AKD 和 CKD 連續進程。

圖 2：實施例 1 中實驗流程。

圖 3：實施例 3 中實驗流程。

第 6 頁，共 11 頁(發明說明書)

圖 4：實施例 4 中實驗流程。

圖 5：缺血再灌注造模後小鼠的體重曲線（左）及造模後第二天各組小鼠體重（右）。

圖 6：缺血再灌注造模 48 小時後各組小鼠的腎臟重量（左）及腎臟/體重比值（右）。

圖 7：缺血再灌注模型中各劑量組化合物 A 給藥後小鼠腎臟/體重比值。

圖 8：缺血再灌注模型中小鼠血液肌酐（左）和尿素氮水平（右）。

圖 9：缺血再灌注模型中各組小鼠腎臟 HE 病理評分散點圖（左）及病理評分動物數目分佈圖（右）。

圖 10：LPS 誘導的急性腎損傷模型中小鼠血液肌酐(左)和尿素氮水平(右)。

圖 11：順鉑誘導的急性腎損傷模型中小鼠血液肌酐(左)，血液尿素氮(中)及尿液中白蛋白/肌酐比值(右)。

【實施方式】

【0035】以下結合實施例用於進一步描述本公開，但這些實施例並非限制本公開的範圍。

【0036】化合物 A：(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

化合物 B：巴瑞替尼

【0037】實施例 1：缺血再灌注模型

動物到達後適應性飼養 7 天，隨機分組，除對照組外均需造模。第-1 天時，各組小鼠一天兩次（BID）灌胃給藥。手術當天（第 0 天），各鼠在上午給藥後進行手術。第 1 天繼續給藥，第 2 天進行終點處理。小鼠於手術 24 小

時及 48 小時後取血，終點處理時取腎臟固定於福馬林溶液中，用於後續 HE 病理檢測。具體實驗流程如圖 2 所示。

【0038】缺血再灌注手術具體步驟如下：4%水合氯醛麻醉小鼠（10ml/kg，ip），小鼠俯位固定，背部切口，分離右腎，不要傷到腎上腺和輸尿管，結紮腎動脈和腎靜脈，切除右腎。分離左腎，小心游離腎動脈和靜脈束，使用微型動脈夾夾閉30min，然後鬆開。針線逐層縫合皮膚放入籠中恢復。

【0039】通過以下給藥方案給藥小鼠，觀察各組的小鼠體重、腎臟、血液肌酐和尿素氮等指標以及小鼠的死亡率，進而評估化合物對腎臟的作用。

組別	數（隻）	劑量	途徑	頻率
空白組	6	10 mg/kg	口服	一天兩次
模型組	12	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	12	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物B	12	10 mg/kg	口服	一天兩次

【0040】缺血再灌注造模後導致腎臟代償性肥大，升高血液肌酐及尿素氮水平。在體重方面，10mg/Kg(mpk) 化合物A給藥組的小鼠體重下降幅度小，化合物A對缺血再灌注導致的體重降低有保護作用，且強於同劑量的化合物B給藥組（圖5）。結合缺血再灌注造模後導致腎臟代償性肥大情況，給藥組減輕小鼠腎臟/體重的比值，說明化合物A和化合物B可以改善缺血再灌注造模後導致腎臟代償性肥大，且相比於化合物B，化合物A對小鼠腎臟/體重比值有一定優勢（圖6）。

【0041】在腎臟HE病理評分方面，0-3分表示病理分級程度依次加重，化合物A與化合物B顯著改善缺血再灌注小鼠模型的腎臟HE病理評分（圖9）。

【0042】實施例2：缺血再灌注模型

按照實施例1方法建立缺血再灌注模型，通過以下給藥方案給藥小鼠，觀察小鼠不同劑量組下的小鼠腎臟、血液肌酐及尿素氮等指標

組別	數(隻)	劑量	途徑	頻率
空白組	3	10 mg/kg	口服	一天兩次
模型組	8	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	7	2.5 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	7	5 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	7	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物B	7	5 mg/kg	口服	一天兩次

【0043】各個劑量組化合物A（2.5mpk、5mpk和10mpk）均能降低缺血再灌注導致的腎臟肥大，且5mpk化合物A給藥組與模型組相比有顯著性差異（圖7）。

【0044】在血液肌酐及尿素氮等方面，各個劑量組化合物A（2.5mpk、5mpk和10mpk）均改善了缺血再灌注導致的血液肌酐和尿素氮升高。與模型組相比，5mpk和10mpk化合物給藥組有顯著性差異。且化合物A給藥組的腎臟保護作用優於同劑量化合物B（圖8）。

【0045】總的來說，與模型組相比，給藥組的小鼠死亡、腎臟肥大、血生化升高以及腎臟病理得到明顯改善，說明化合物A和化合物B表現出腎臟保護作用。同時，與化合物B相比，化合物A的腎臟保護作用更為優異。

【0046】實施例3：LPS（脂多糖）誘導的急性腎病模型

動物到達後適應性飼養7天，隨機分組，除對照組外均需腹腔注射LPS造模。第-2天至第0天，各組小鼠BID灌胃給藥。造模當天（第0天），動物在上午

給藥後，腹腔注射LPS（12mpk）。24h後採血檢測肌酐和尿素氮。具體實驗流程如圖3所示。

【0047】通過以下給藥方案給藥小鼠，觀察各組的小鼠血液肌酐和尿素氮等指標，進而評估化合物對腎臟的作用。

組別	數(隻)	劑量	途徑	頻率
空白組	5	10 mg/kg	口服	一天兩次
模型組	10	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	10	2.5 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	10	5 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	10	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物B	10	5 mg/kg	口服	一天兩次

【0048】血液肌酐和尿素氮水平方面，不同劑量組化合物 A 顯著降低 LPS 誘導的血液肌酐和尿素氮水平升高，與模型組相比，均表現出顯著差異。與 2.5mpk 化合物 A 給藥組相比，5mpk 和 10mpk 化合物給藥組的腎臟保護功能更強（圖 10）。同時化合物 B 與模型組相比也表現出顯著差異。

【0049】實施例4：順鉑誘導的急性腎病模型

動物到達後適應性飼養7天，隨機分組，除對照組外均需腹腔注射順鉑造模。第-3天至第0天，各自小鼠BID給藥。造模當天（第0天），動物在上午給藥後，腹腔注射15mg/kg順鉑注射液，繼續給藥至第7天。造模完成後，分別在第4天和第7天取動物血清及尿液樣本，用於血液肌酐、尿素氮，尿白蛋白/肌酐（UACR）的檢測。具體實驗流程如圖4所示。

【0050】通過以下給藥方案給藥小鼠，觀察各組的小鼠血液肌酐和尿素氮等指標以及小鼠死亡率，進而評估化合物對腎臟的作用。

組別	數(隻)	劑量	途徑	頻率
空白組	5	10 mg/kg	口服	一天兩次
模型組	10	10 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	10	1.25 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	10	2.5 mg/kg	口服	一天兩次
化合物A	10	5 mg/kg	口服	一天兩次
化合物B	10	2.5 mg/kg	口服	一天兩次

【0051】血液肌酐、血液尿素氮、及尿液中白蛋白/肌酐比值方面，化合物 A 劑量依賴地降低順鉑誘導的血液肌酐升高和尿蛋白，2.5mpk 和 5mpk 給藥組體現出顯著性差異。與化合物 B 相比，化合物 A 在順鉑模型中的腎臟保護功能更強（圖 11）。

【0052】小鼠生存率方面，順鉑誘導模型組小鼠在造模後第六天全部死亡（100%，10/10），不同劑量的化合物 A 顯著降低小鼠死亡率。在造模後第七天，化合物 A 給藥組的小鼠死亡率低於同劑量的化合物 B 給藥組（40%（4/10） vs 80%（8/10））。

【0053】雖然以上描述了本發明的具體實施方式，但是本領域的技術人員應當理解，這些僅是舉例說明，在不背離本發明的原理和實質的前提下，可以對這些實施方式做出多種變更或修改。因此，本發明的保護範圍由所附申請專利範圍限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種JAK抑制劑在製備治療或預防腎臟疾病的藥物中的用途，所述腎臟疾病選自急性腎臟疾病（AKD）或急性腎損傷（AKI）。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中所述JAK抑制劑選自托法替布、巴瑞替尼、培非替尼、蘆可替尼、迪高替尼、菲卓替尼、烏帕替尼、非戈替尼、帕瑞替尼、阿布替尼、PF-06651600、伊他替尼、Lestaurtinib、PF-06826647、PF-06700841、傑克替尼、NS-018、BMS-9115443、Gandotinib、INCB-054707、ASN-002、AZD-4205、Cerdulatinib、WXFL10203614、CS12192或以上藥物的可藥用鹽。

【請求項3】 如請求項1所述之用途，其中所述JAK抑制劑選自(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺或其可藥用鹽。

【請求項4】 如請求項1所述之用途，其中所述JAK抑制劑的JAK 1活性優於JAK 2活性和/或JAK 3抑制活性，並且低於50%、40%、30%、20%、10%或5%的JAK 2和/或JAK 3活性被抑制。

【請求項5】 如請求項2或3所述之用途，其中所述可藥用鹽選自硫酸氫鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、醋酸鹽、二氟醋酸鹽、延胡索酸鹽、檸檬酸鹽、枸橼酸鹽、蘋果酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽以及磷酸鹽。

【請求項6】 如請求項1-5任一項所述之用途，其中所述腎臟疾病選自急性腎小球腎炎、急性間質性腎炎、特發性急性腎小管間質性腎炎、急性腎功能衰竭、藥物腎損傷或手術腎損傷。

【請求項7】 如請求項1-6任一項所述之用途，其中所述腎臟疾病選自急性腎損傷（AKI）患者屬於3期以下或急性腎臟疾病（AKD）患者屬於3期以下。

【請求項8】 如請求項1-7任一項所述之用途，其中所述JAK抑制劑在人類受試者中的施用劑量為0.5-20mg，優選1-5mg，例如，1mg、2mg或4mg。

【請求項9】 如請求項1-8任一項所述之用途，其中所述JAK抑制劑給藥途徑為口服或靜脈注射。

【請求項10】 如請求項1-9任一項所述之用途，其中所述JAK抑制劑給藥頻率為一日一次，一日兩次或一日三次。

【請求項11】 一種用於治療或預防腎臟疾病的方法，包括向急性腎臟疾病或急性腎損傷患者施用有效量的JAK抑制劑。

【請求項12】 一種用於治療或預防腎臟疾病的JAK抑制劑，所述腎臟疾病選自急性腎臟疾病（AKD）或急性腎損傷（AKI）。

(發明圖式)



圖 1

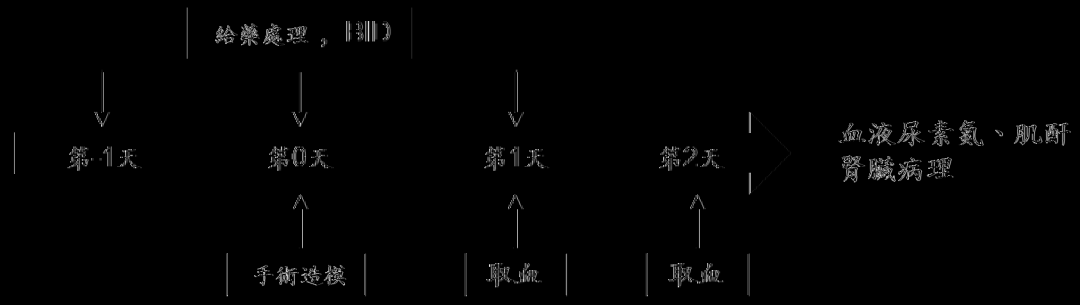


圖 2

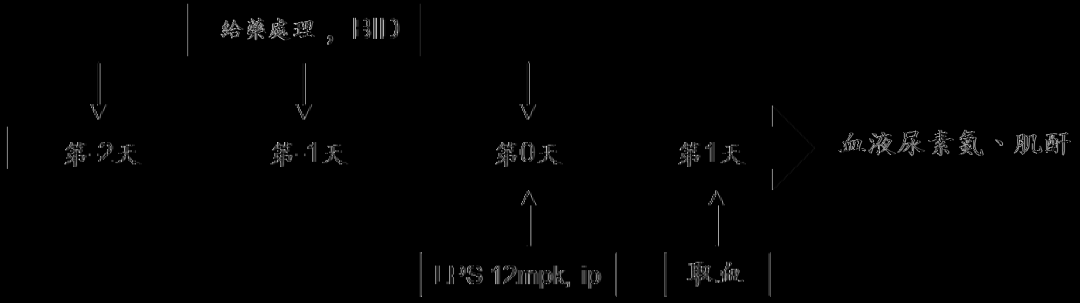


圖 3

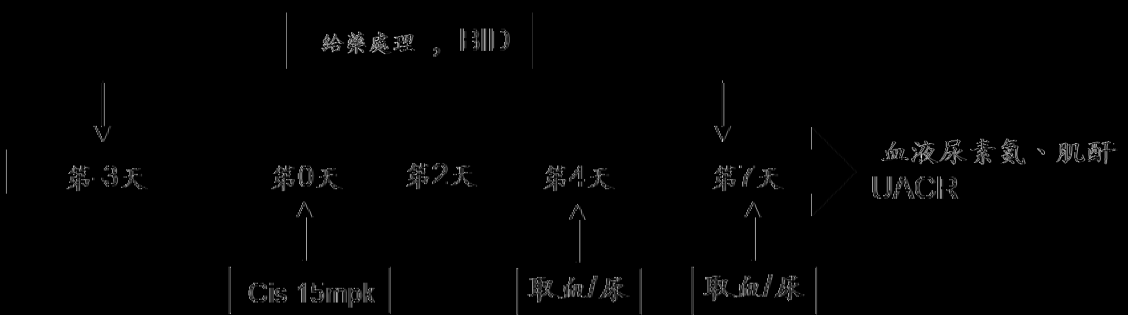


圖 4

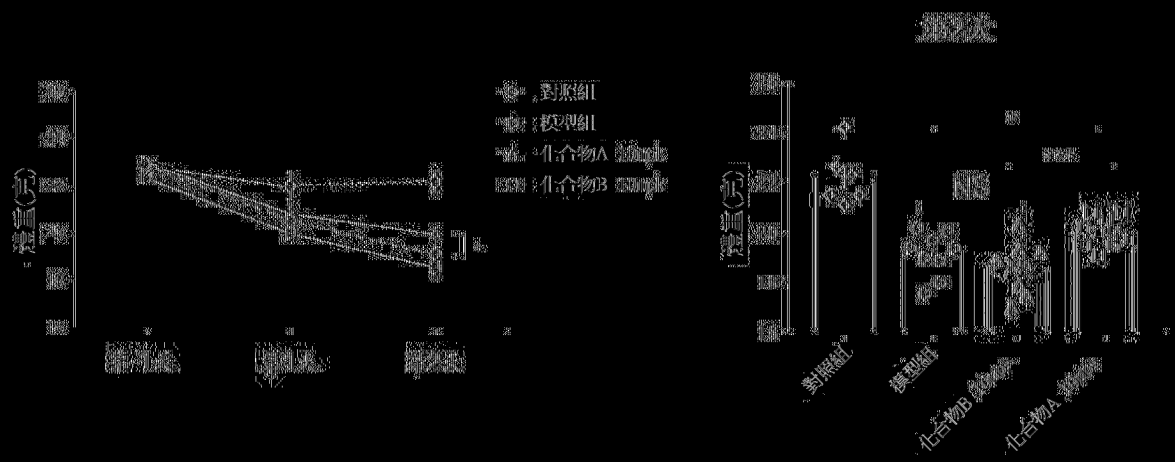


圖5

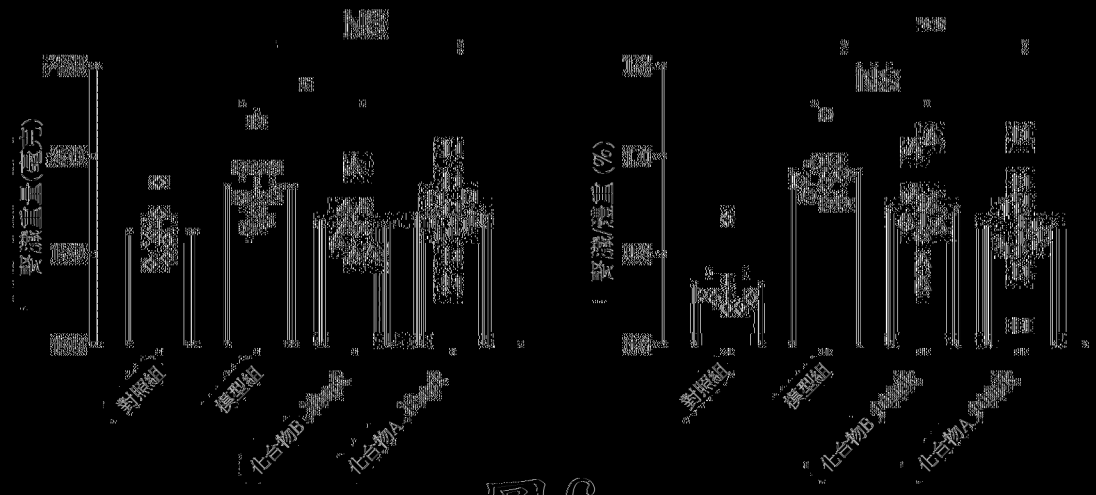


圖6

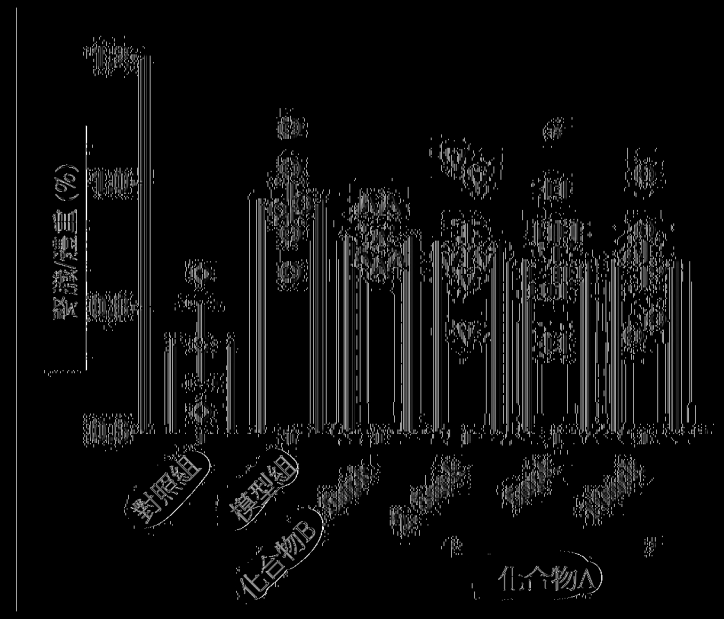


圖7

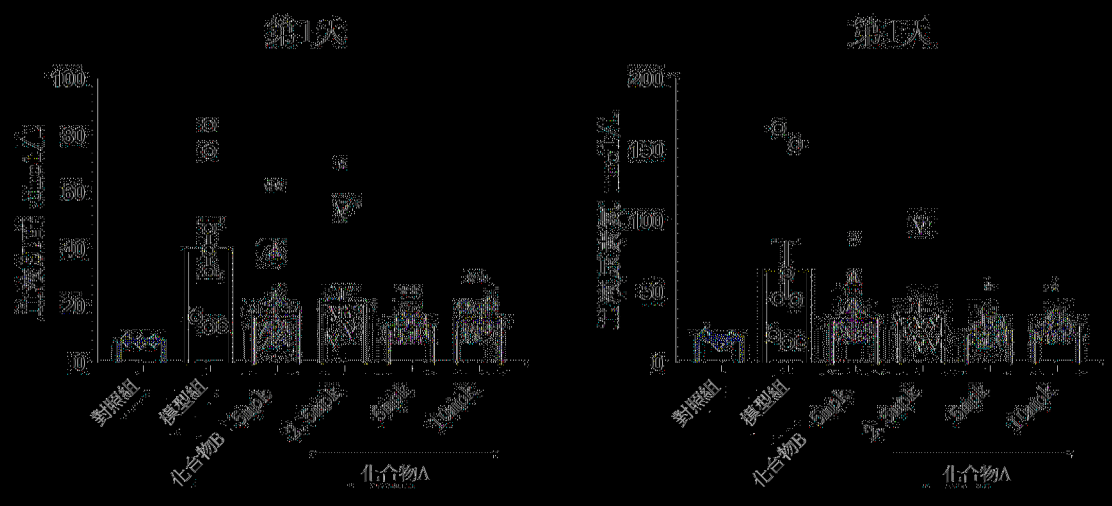


圖 8

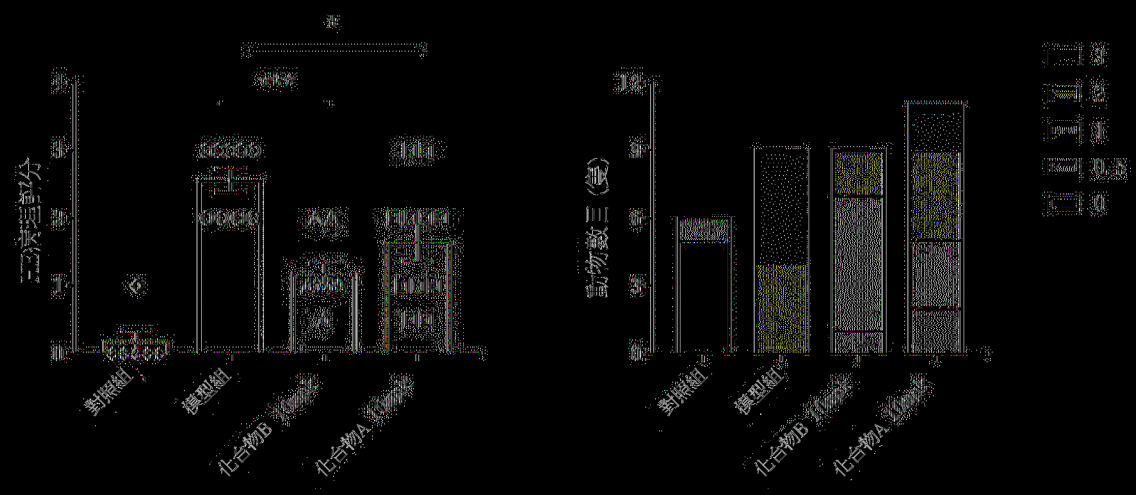


圖 9

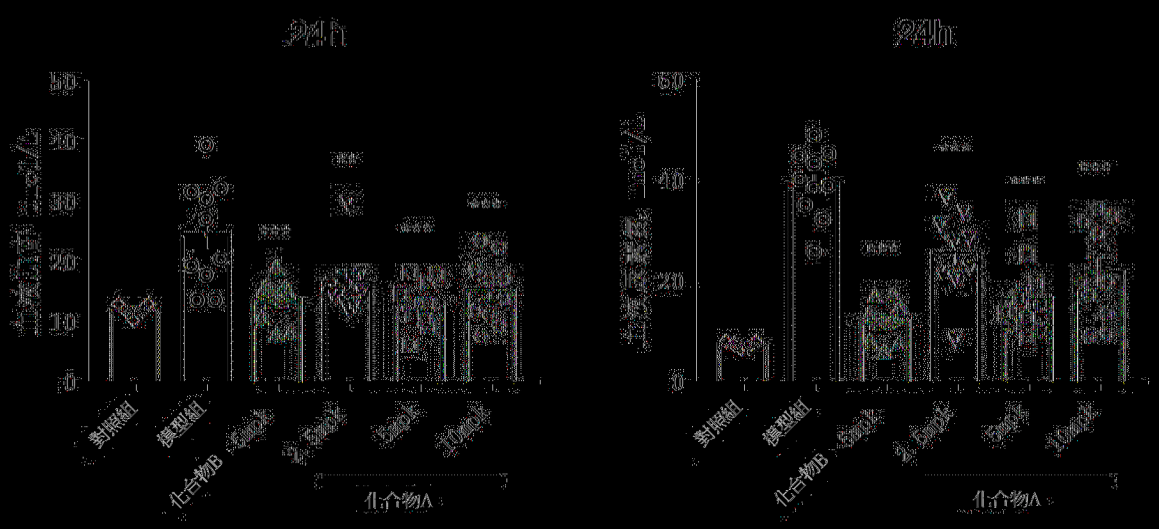


圖 10

