

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393074 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.29

(22) Дата подачи заявки
2022.05.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПУТИ JAK1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВАТОЙ ПОЧЕСУХИ

(31) 63/183,249

(32) 2021.05.03

(33) US

(86) PCT/US2022/027389

(87) WO 2022/235613 2022.11.10

(71) Заявитель:

ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Смит Пол, Браун Курт Эндрю (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам пути JAK1 и их применению при лечении узловой чесотки.

202393074 A1

202393074

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579614EA/061

ИНГИБИТОРЫ ПУТИ JAK1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОЙ ПОЧЕСУХИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/183,249, поданной 3 мая 2021 г., содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Предварительная заявка США № 63/183,225, поданная 3 мая 2021 г., и обычная заявка США под названием «Руксолитиниб для лечения узловой чесотки», поданная 3 мая 2022 г., испрашивающие приоритет по указанной предварительной заявке США № 63/183,225, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам пути JAK1 и их применению при лечении узловой чесотки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Узловая чесотка (УП) представляет собой хроническое заболевание кожи, характеризующееся наличием плотных, куполообразных, сильно зудящих узелков размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Узелки часто располагаются симметрично на разгибательных поверхностях рук и ног, а также на туловище. Распространенность УП в США оценивается в 72 случая на 100 000 человек, исходя из данных по людям, имеющим медицинскую страховку. Имеются разные данные о том, встречается ли она чаще у женщин по сравнению с мужчинами или в равной степени у мужчин и женщин. У людей с более темной или более выраженной пигментацией кожи вероятность развития УП значительно выше, чем у пациентов со светлой или менее выраженной пигментацией кожи. В частности, в одном из исследований было установлено, что вероятность развития УП у афроамериканских пациентов в 3,4 раза выше, чем у пациентов европеоидной расы.

УП может оказывать существенное негативное влияние на качество жизни. В частности, проблемы качества жизни включают нарушение сна, влияние на работоспособность и отказ от социальной активности. Кроме того, бремя системных сопутствующих заболеваний при узловой чесотке часто превышает таковое при других воспалительных заболеваниях кожи (например, атопическом дерматите или псориазе). Узловая чесотка ассоциируется с повышением частоты психических (в частности, тревоги и депрессии), эндокринных, сердечно-сосудистых и почечных расстройств, а также ВИЧ и злокачественных новообразований. Примерно у половины пациентов с УП в анамнезе имеется атопический дерматит.

Фармакологическая терапия седативными антигистаминными препаратами первого поколения (например, гидроксизин, дифенгидрамин), принимаемыми перед сном, может быть полезна для купирования ночного зуда. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты также применяются для лечения хронического зуда, особенно при наличии депрессивного компонента.

Сверхмощные топические кортикостероиды считаются терапией первой линии. Пациентам с распространенным заболеванием может быть назначена фототерапия. Пациентам с резистентной УП может быть назначено системное лечение, включая системные иммунодепрессанты, талидомид, леналидомид и противосудорожные препараты. Эти способы лечения связаны с потенциальной значительной токсичностью, и их эффективность у пациентов с резистентной УП не установлена. Соответственно, существует потребность в разработке новых способов лечения узловой чесухи. В этой заявке удовлетворяется эта и другие потребности.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **ФИГ.1** представлено изображение биопатов кожи, используемых для фармакологического ингибирования патофизиологии УП, опосредованной JAK1.

На **ФИГ. 2** представлено графическое изображение фармакологического ингибирования патофизиологии УП, опосредованной JAK1 с использованием соединения 1-ингибитора JAK1.

На **ФИГ. 3** представлена схема рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 2 фазы с определением диапазона доз эффективности и безопасности соединения 1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены способы лечения узловой чесухи у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе предложен ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения узловой чесухи у субъекта, нуждающегося в этом.

В данном документе предложено применение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для применения при лечении узловой чесухи у субъекта, нуждающегося в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен, *среди прочего*, способ лечения узловой чесухи у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и Tyk2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-

ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор пути JAK1 представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин)-4-ил]-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соль адипиновой кислоты {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 95 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 15 мг, около 45 мг, 75 мг и около 90 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 45 мг или около 75 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антагонист рецептора нейрокина 1. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора нейрокина 1 представляет собой апрепитант.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело к IL-4 /IL-13. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-4/IL-13 представляет собой дупилумаб, лебрикизумаб или тралокинумаб.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное лекарственное средство представляет собой антитело к IL-5. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-5 представляет собой бенрализумаб, меполизумаб или реслизумаб.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело к IL-31. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-31 представляет собой немолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления введение включает введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основе общей оценки исследователя (IGA). В некоторых вариантах осуществления IGA-TS (глобальная оценка успеха лечения исследователем) определяется как балл IGA, равный 0 или 1, с

улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем. Эффективность может быть установлена путем оценки доли субъектов, достигших IGA-TS (IGA 0 или 1 со снижением на 2 балла) в определенный момент времени (например, на 16-й неделе).

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основе числовой рейтинговой шкалы зуда (NRS зуда). В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть продемонстрирована путем достижения заданной доли субъектов, достигших улучшения зуда по шкале NRS по меньшей мере на 2 или 4 балла (например, на 16 неделе). В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть продемонстрирована путем наблюдения за временем достижения улучшения на ≥ 2 балла или ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем зуда по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1(например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта на зуд по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта на зуд по шкале NRS на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, можно установить на основании пикового значения зуда по шкале NRS. Числовая рейтинговая шкала пикового зуда (NRS) была разработана для оценки одного параметра или измерения зуда в клинических исследованиях разрабатываемых препаратов для пациентов с умеренной и тяжелой формой АД. Пиковый зуд по шкале NRS представляет собой тест основанный на отзывах пациентов и предназначенный для измерения пикового зуда или «самого сильного» зуда за предыдущие 24 часа. Тест основан, например, на следующем вопросе: «По шкале от 0 до 10, где 0 означает «нет зуда», а 10 - «самый сильный зуд, который только можно себе представить», как бы вы оценили свой зуд в самый худший момент в течение предыдущих 24 часов?» В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть продемонстрирована достижением заданной доли субъектов, достигших по меньшей мере 2- или 4-балльного улучшения пикового зуда по шкале NRS (например, на 16 неделе). В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть продемонстрирована путем наблюдения за временем улучшения показателя пикового зуда по шкале NRS на ≥ 2 балла или ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1(например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта на пиковый зуд по шкале NRS по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта на пиковый зуд по шкале NRS

на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, можно установить на основании оценки состояния узелков. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 (например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по шкале PAS по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по шкале PAS на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, можно установить на основании фотографии пораженных участков. Во время посещений будут сделаны фотографии участков тела, пораженных УП. Во всех центрах будет использоваться двухмерная фотография для фотографирования участков тела, содержащих узелки УП.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании результатов, сообщаемых пациентами (PRO). В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании индекса качества жизни при дерматологических заболеваниях. (DLQI). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 (например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по DLQI по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта по DLQI на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании общего впечатления пациента об изменении состояния (PGIC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 (например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по PGIC по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта по PGIC на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения по госпитальной шкале тревоги и депрессии у субъекта (HADS). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1(например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по HADS по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта по HADS на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать по улучшению показателей функциональной оценки терапии хронических заболеваний - шкалы усталости (FACIT-шкала усталости). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1(например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по шкале усталости FACIT по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по шкале усталости FACIT на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения показателей сна субъекта по шкале нарушений сна PROMIS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1(например, соединение 1), и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по шкале нарушений сна PROMIS по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по шкале нарушений сна PROMIS на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения оценки субъекта по опроснику EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по опроснику EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, соединение 1, и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа субъекта по опроснику EQ-5D-5L на около 5%, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40%, на около 50%, на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90% или на около 95% по сравнению с исходным уровнем.

В описанных в данном документе способах используются ингибиторы пути JAK1, в частности селективные ингибиторы JAK1. Селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение, которое ингибирует активность JAK1 предпочтительно по сравнению с другими киназами Janus. JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, нарушение регуляции которых может приводить к болезненным состояниям или способствовать их возникновению. При аутоиммунных заболеваниях и раке повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать заболеванию и/или ассоциированным с ним симптомам. Следовательно, ингибирование JAK1 может помочь пациентам с аутоиммунными заболеваниями, такими как узловатая чесуца. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными, избегая при этом ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других киназ JAK. Активированные Т-клетки продемонстрировали повышенную экспрессию цитокина IL-22 у пациентов с УП по сравнению со здоровыми людьми (Belzberg, et al., J Invest Dermatol, 141(9):2208-2218.e14 (2021)).

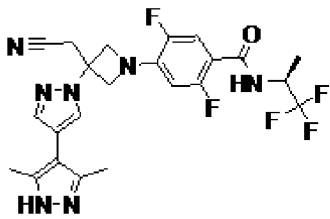
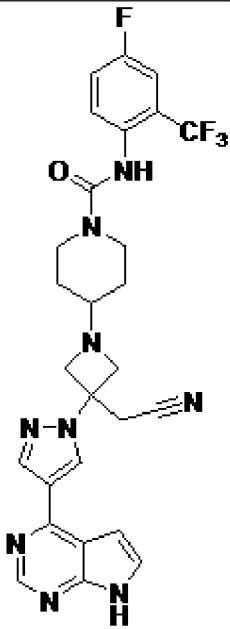
В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2 (т.е. селективным ингибитором JAK1). Например, описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одним или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибируют JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеют соотношение JAK2/JAK1 IC₅₀ >1). В некоторых вариантах осуществления соединения или соли в около 10 раз более селективны в отношении JAK1, чем JAK2. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли в около 3 раза, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективны в отношении JAK1, чем JAK2, как рассчитано путем измерения IC₅₀ при 1 мМ АТФ (например, см. Пример А).

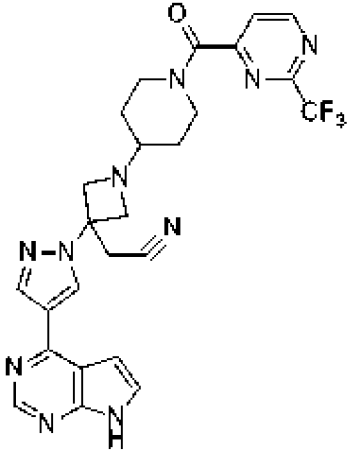
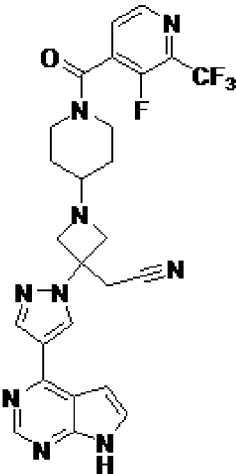
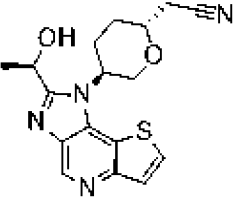
В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение из Таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения в таблице 1 являются селективными ингибиторами JAK1 (селективными по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2). Значения IC₅₀, полученные с помощью способа Примера А при 1 мМ АТФ, показаны в Таблице 1.

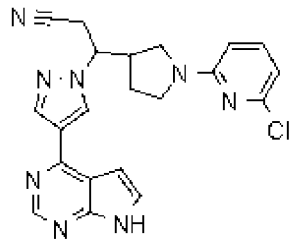
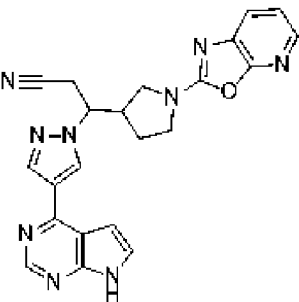
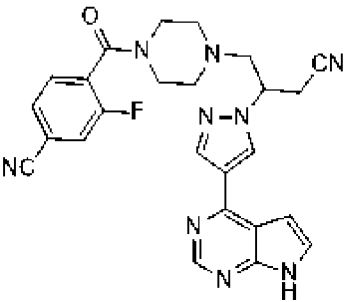
Соединения из таблицы 1 могут быть получены с помощью способов синтеза, описанных, например, в патентных публикациях США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентная публикация США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентная публикация США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентная публикация США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентная публикация США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентная публикация США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентная публикация США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентная публикация США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г.,

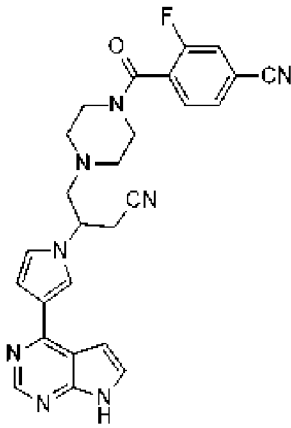
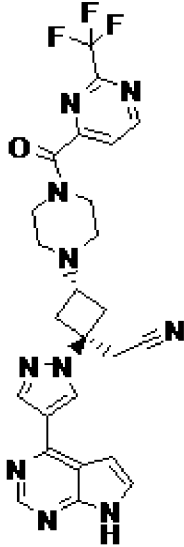
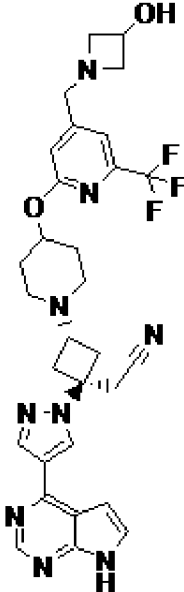
патентная публикация США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., патентная публикация США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

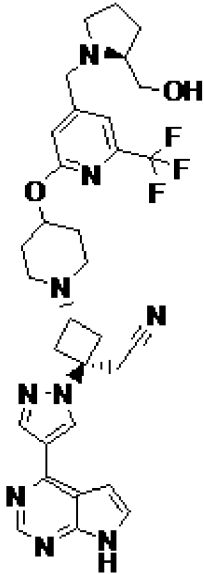
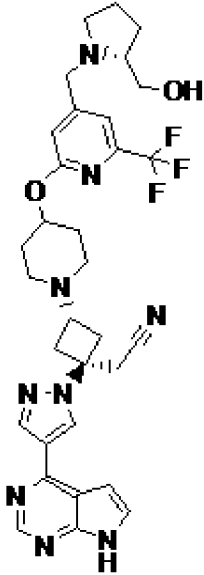
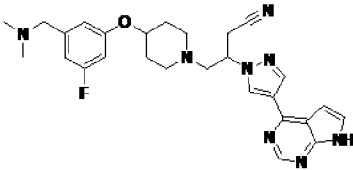
Таблица 1

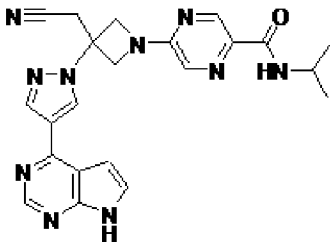
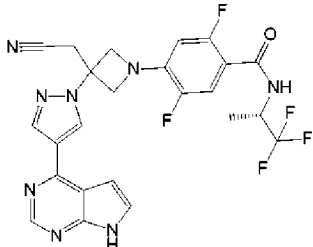
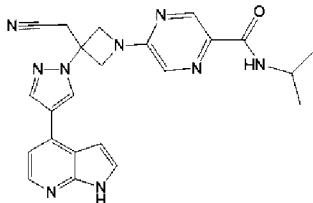
Соед. №	Получено	Название	Структура	JAK1 IC ₅₀ (нМ)	JAK2/JAK1
1	US 2014/0343030 (Пример 7)	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+++	>10
2	US 2011/0224190 (Пример 154)	4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид		+	>10

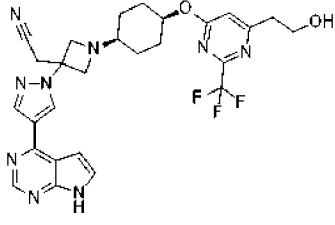
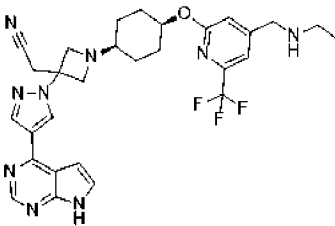
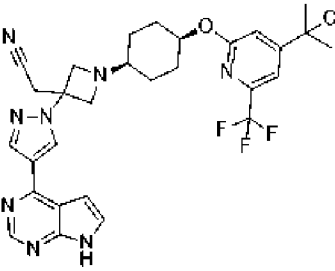
3	US 2011/ 0224190 (Пример 85)	[3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1Н-пиразол- 1-ил]-1-(1-{[2- (трифторметил)п иримидин-4- ил]карбонил}пип еридин-4- ил)азетидин-3- ил]ацетонитрил		+	>10
4	US 2011/ 0224190 (Пример 1)	{1-{1-[3-Фтор-2- (трифторметил)и зоникотиноил]пи перидин-4-ил}-3- [4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1Н-пиразол- 1-ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
5	US 2014/0121198 (Пример 20)	((2R,5S)-5-{2- [(1R)-1- гидроксиэтил]- 1Н-имидазо[4,5- d]тиено[3,2- b]пиридин-1- ил}тетрагидро- 2Н-пиран-2- ил)ацетонитрил		++	>10

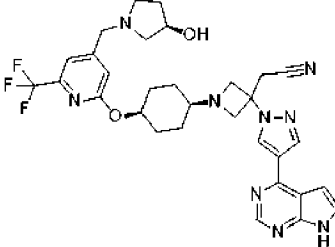
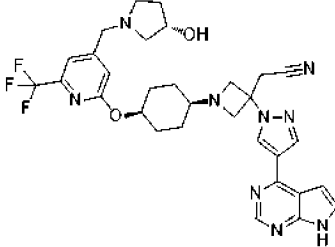
6	US 2010/ 0298334 (Пример 2) ^a	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
7	US 2010/ 0298334 (Пример 13с)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
8	US 2011/ 0059951 (Пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10

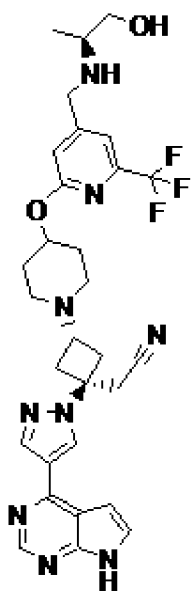
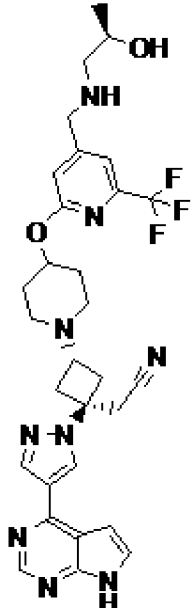
9	US 2011/ 0059951 (Пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10
10	US 2012/ 0149681 (Пример 7b)	[транс-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил		+	>10
11	US 2012/ 0149681 (Пример 157)	{транс-3-(4-{[4-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил		+	>10

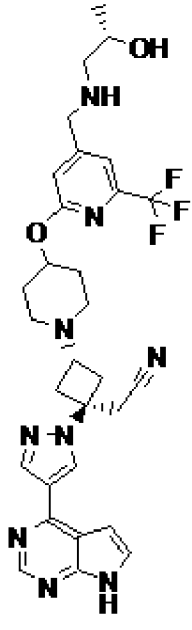
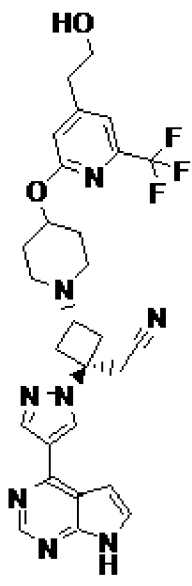
12	US 2012/ 0149681 (Пример 161)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {(2S)-2- (гидроксиметил) пирролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}пиперид ин-1-ил)-1-[4- (7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1H-пиразол- 1- ил]циклобутил}а цетонитрил		+	>10
13	US 2012/ 0149681 (Пример 162)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {(2R)-2- (гидроксиметил) пирролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}пиперид ин-1-ил)-1-[4- (7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1H-пиразол- 1- ил]циклобутил}а цетонитрил		+	>10
14	US 2012/ 0149682 (Пример 20) ^b	4-(4-{3- [(диметиламино) метил]-5- фторфенокси}пи перидин-1-ил)-3-		+	>10

		[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил			
15	US 2013/0018034 (Пример 18)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид		+	>10
16	US 2013/0018034 (Пример 28)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+	>10
17	US 2013/0018034 (Пример 34)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-		+	>10

		ил}-N- изопропилпирази н-2-карбоксамид			
18	US 2013/ 0045963 (Пример 45)	{1-(<i>цис</i> -4-{[6-(2- гидроксиэтил)-2- (трифторметил)п иримидин-4- ил]окси}циклоге ксил)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1Н-пиразол- 1-ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
19	US 2013/ 0045963 (Пример 65)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4- [(этиламино)мет ил]-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}циклоге ксил)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1Н-пиразол- 1-ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
20	US 2013/ 0045963 (Пример 69)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-(1-- гидрокси-1- метилэтил)-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}циклоге ксил)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-		+	>10

		ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил			
21	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4- {(3R)-3- гидроксипирролидин-1-ил]метил}- 6-((трифторметил)п иридин-2- ил]окси}циклоге ксил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1H-пиразол- 1-ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4- {(3S)-3- гидроксипирролидин-1-ил]метил}- 6-((трифторметил)п иридин-2- ил]окси}циклоге ксил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1H-пиразол- 1-ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	>10

23	US 2014/ 0005166 (Пример 1)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ({(1 <i>S</i>)-2- гидрокси-1- метилэтил]амино }метил)-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}пиперид ин-1-ил)-1-[4- (7 <i>H</i> -пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1 <i>H</i> -пиразол- 1- ил]циклобутил}а цетонитрил		+	>10
24	US 2014/ 0005166 (Пример 14)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ({(2 <i>R</i>)-2- гидроксипропил] амино}метил)-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}пиперид ин-1-ил)-1-[4- (7 <i>H</i> -пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1 <i>H</i> -пиразол- 1- ил]циклобутил}а цетонитрил		+	>10

25	US 2014/ 0005166 (Пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- ({(2 <i>S</i>)-2- гидроксипропил] амино}метил)-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}пиперид ин-1-ил)-1-[4- (7 <i>H</i> -пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1 <i>H</i> -пиразол- 1- ил]циклобутил}а цетонитрил		+	>10
26	US 2014/ 0005166 (Пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- (2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)п иридин-2- ил]окси}пиперид ин-1-ил)-1-[4- (7 <i>H</i> -пирроло[2,3- d]пиримидин-4- ил)-1 <i>H</i> -пиразол- 1- ил]циклобутил}а цетонитрил		+	>10

+ означает <10 нМ (условия анализа см. в Примере А)

++ означает ≤100 нМ (условия анализа см. в Примере А)

+++ означает ≤300 нМ (условия анализа см. в Примере А)

^aДанные для энантиомера 1

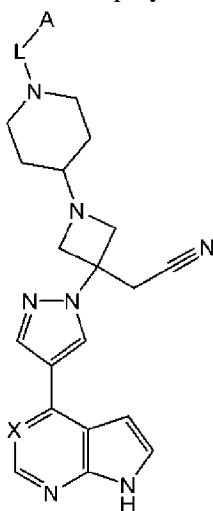
^bДанные для энантиомера 2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1*H*,1'*H*-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-*N*-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор

пути JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида. Соединение 1 и его соли могут быть получены с помощью процедур, описанных в, например, в заявке США 9382231 (см., например, пример 7), поданной 16 мая 2014 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 выбран из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в патентных публикациях США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентная публикация США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентная публикация США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентная публикация США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентная публикация США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентная публикация США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентная публикация США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентная публикация США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., патентная публикация США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., патентная публикация США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение Формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

L представляет собой C(=O) или C(=O)NH;

A представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R¹; и

каждый R¹ независимо представляет собой фтор или трифторметил.

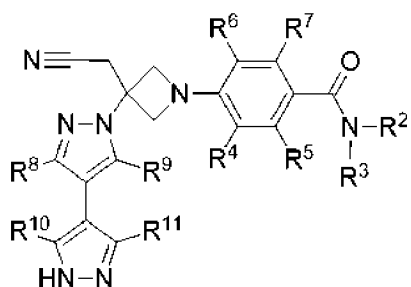
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7H-пирроло[2,3-

d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой [3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-(1-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение Формулы II



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из фтора, $-CF_3$ и метила;

R^3 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой H или F;

R^7 представляет собой H или F;

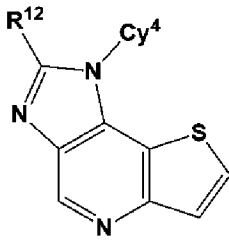
R^8 представляет собой H или метил;

R^9 представляет собой H или метил;

R^{10} представляет собой H или метил; и

R^{11} представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение Формулы III



III,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy⁴ представляет собой тетрагидро-2H-пирановое кольцо, которое необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из CN, OH, F, Cl, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино, причем указанный C₁₋₃ алкил и ди(C₁₋₃ алкил)амин необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, C₁₋₃ алкиламиносульфонила и C₁₋₃ алкилсульфонила; и

R¹² представляет собой -CH₂-OH, -CH(CH₃)-OH или -CH₂-NHSO₂CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы III представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 100 мг в пересчете на свободное основание. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 вводят в суточной дозе около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг или около 100 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 100 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 80 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 90 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 75 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 45 мг в пересчете на свободное основание.

Термин «около» означает «приблизительно» (например, плюс или минус приблизительно 10% от указанного значения).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, каждая из которых содержит ингибитор пути JAK1 или

его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

Варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены для объединения в любую подходящую комбинацию, как если бы варианты осуществления являлись множественно зависимыми пунктами (например, варианты осуществления, относящиеся к селективному ингибитору пути JAK1 и его дозам, варианты осуществления, относящиеся к любым солевым формам соединений, раскрытых в данном документе, варианты осуществления, относящиеся к отдельным типам заболеваний или нарушений, и варианты осуществления, относящиеся к композиции и/или введению, могут быть объединены в любой комбинации).

Все возможные комбинации в данном документе отдельно не перечислены только с целью краткости изложения.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предусмотрены, если не указано иное. Соединения, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны *цис* и *транс*-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (*R*)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (*S*)-конфигурацию.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими средствами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β-камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящую композицию элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

Соединения, описанные в данном документе, также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Описанные в данном документе соединения могут также включать изотопно меченные соединения по данному изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение по данному изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно находящихся в природе (т. е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для трития), ^{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 и ^{131}I . Например, один или несколько атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или несколько атомов водорода C_{1-6} алкильной группы формул (I), (II) или (III) или соединение таблицы 1 может быть необязательно замещено атомами дейтерия, например - CD_3 может быть замещено на - CH_3). Подразумевается, что термин «соединение», в контексте данного документа, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур, если название не указывает на конкретный стереоизомер. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенное» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в

значительной степени отделено от окружения, в котором оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную описанными в данном документе соединениями. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе описанных в данном документе соединений или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются рутинными в данной области техники.

Фраза «фармацевтически приемлемый» употребляется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», или «к. т.», как использовано в данном документе, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, например, температуре реакции, которая является близкой к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20 °C до около 30 °C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли», в контексте данного документа, относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано посредством преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены приведением в контакт свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей можно найти в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*,

66, 2 (1977), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В контексте данного документа, термин «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматам, и наиболее предпочтительно к людям. В некоторых вариантах осуществления «субъект», «индивидуум» или «пациент» нуждается в указанном лечении.

В некоторых вариантах осуществления изобретению ингибиторы вводят в терапевтически эффективном количестве. В контексте данного документа фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, семейным врачом или другим клиницистом.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или у которого наблюдаются патологические или симптоматические признаки заболевания, патологического состояния или расстройства (т. е. прекращение дальнейшего развития патологических и/или симптоматических признаков); (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или у которого наблюдаются патологические или симптоматические признаки заболевания, патологического состояния или расстройства (т. е. обратное развитие патологических и/или симптоматических признаков), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления, JAK1 ингибиторы могут предотвращать узловатую чесуху у субъекта предрасположенного к этому заболеванию. Термин «предотвращение» относится к блокированию возникновения заболевания у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики заболевания.

Комбинированные терапии

Описанные в данном документе способы могут дополнительно включать введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Одно или более дополнительных терапевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно. Одно или более дополнительных терапевтических средств можно вводить с использованием различных способов, (например, местно).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибиторов JAK. Дополнительные ингибиторы JAK могут включать АТI-50002 (селективный JAK1/3). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать PF-06651600 (селективный JAK3). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать

PF06700841 (селективный JAK1/ТYK2). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать барицитиниб (селективный JAK1/JAK2). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать селективные ингибиторы ТYK2.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из антиоксидантов. Антиоксиданты могут быть выбраны из псевдокаталазы, витамина Е, витамина С, убихинона, липоевой кислоты, полиподиума лейкотомного, комбинации каталазы/супероксиддисмутазы и гинко билоба. В некоторых вариантах осуществления, антиоксиданты можно дополнительно вводить в комбинации с фототерапией. Введение антиоксидантов во время или перед фототерапией направлено на предотвращение окислительного стресса вызванного УФ радиацией как таковой, увеличивая эффективность фототерапии.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает антитела .

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антиметаболит. Антиметаболиты могут включать 5-фторурацил.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из из кортикостероидов местного применения, иммуномодуляторов, ингибиторов кальциневрина и фототерапии. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой системные стероиды или иммунодепрессанты.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает стероиды (например, стероиды, вводимые перорально), включая системные стероиды. Лечение стероидами может включать пероральную стероидную минимпульсную терапию (например, с использованием бетаметазона и/или дексаметазона).

В некоторых вариантах осуществления кортикостероиды для местного применения выбраны из усиленного бетаметазона дипропионата, клобетазола пропионата, дифлоразона диацетата, галобетазола пропионата, амцинонида, бетаметазона валерата, дезоксиметазона, дифлоразона диацетата, флуоцинолона ацетонида, галцинонида и триамцинолона ацетонида.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает иммуномодуляторы. Иммуномодуляторы могут включать анти-IL15 терапию (например, моноклональное антитело AMG 714). Иммуномодуляторы могут включать анти-IL-36 терапию (например, имсидолимаб и спесолимаб). Иммуномодуляторы могут включать анти-TNFальфа терапию (например, этанерцепт и инфликсимаб).

В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторы выбраны из апремиласта, крисаборола, афамеланотида, миноциклина, цинка, тофацитиниба, моноклональных антител AMG 714, имсидолимаба, спесолимабциклоспорина, этанерцепта, инфликсимаба, циклофосамида, циклоспорина, метотрексата и оксо-дигидро-акридинилацетата натрия (ODHAA).

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы кальциневрина выбраны из такролимуса (FK-506) и пимекролимуса.

В некоторых вариантах осуществления фототерапия включает воздействие ультрафиолета (например, эксимерных ламп или лазеров).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор Янус-киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Янус-киназы вводят местно.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антагонист рецептора нейрокинина 1 (например, апрепитант).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитела к IL-4 /IL-13. В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-4/IL-13 выбраны из дупилумаба, лебрикизумаба или тралокинумаба.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает антитела к IL-5. В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-5 выбраны из бенрализумаба, меполизумаба и реслизумаба.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает антитела к IL-31. В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-31 включают немолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антагонист IL-6 или антагонист рецептора. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора IL-6 представляет собой тоцилизумаб.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

При использовании в качестве фармацевтических препаратов ингибиторы пути JAK1 или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармацевтики, и можно вводить различными способами в зависимости от того, какое лечение необходимо - местное или системное, а также в зависимости от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (например, путем ингаляции или вдвухания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение можно осуществлять в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, пены, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента ингибитор пути JAK1, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Ингибиторы пути JAK1 можно измельчать с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, для получения размера частиц, подходящего для формования таблеток и для других типов составов. Мелкодисперсные (наночастицы) препараты селективных ингибиторов JAK1 можно получать способами, известными в данной области техники, например, см. International App. № WO 2002/000196.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая лекарственная форма содержит установленное количество активного ингредиента в свободной форме или в форме соли. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Аналогичные дозировки соединений, описанных в данном документе, можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в

соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и т. п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Если указано, что эти предварительно составленные композиции гомогенные, то активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться с задержкой. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают в себя водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назально-дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным

давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или назально, с помощью устройств, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например, глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и т.п.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения, описанного в данном документе, в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно

экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных на основе тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

Композиции по данному изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, при лечении и/или профилактике узловатой чесотки, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе. Такие наборы могут дополнительно включать, если желательно, один или несколько различных компонентов традиционных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

ПРИМЕРЫ

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые можно менять или модифицировать для достижения практически тех же результатов. Было обнаружено, что соединения из примеров являются ингибиторами JAK согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

Пример А. Анализ киназы JAK *in vitro*

Ингибиторы пути JAK1, которые можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, связанных с цитокинами, тестируют на ингибирующую активность JAK-мишеней согласно следующему анализу *in vitro*, описанному в Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (а.а. 837-1142), JAK2 (а.а. 828-1132) и JAK3 (а.а. 781-1124) с N-концевой меткой His экспрессируют с использованием бакуловируса в клетках насекомых и очищают. Каталитическую активность JAK1, JAK2 или JAK3 анализировали путем измерения фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид детектировали с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений измеряли для каждой киназы в реакциях объемом 40 мкл, содержащих фермент, АТФ и 500 нМ пептид в 50 мМ Трис (рН 7,8) буфере с 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) БСА. Для измерений IC₅₀ 1 мМ концентрация АТФ в реакциях составляет 1 мМ. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем останавливали с

помощью 20 μ л 45 мМ ЭДТК, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в буфере для анализа (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Связывание с антителом, меченным европием, происходило в течение 40 минут, и сигнал HTRF измеряли на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Соединения в Таблице 1 были протестированы в этом анализе, и было показано, что они имеют значения IC₅₀, также указанные в Таблице 1.

Пример В:

JAК1-опосредованное фармакологическое ингибирование патофизиологии УП

Были получены биоптаты кожи на всю толщину (4 мм) активного нелеченого заболевания узловой почесухи. Из каждого очага поражения были взяты две (2) 4-миллиметровые панч-биопсии (см. фиг. 1). Биопсии делили в продольном направлении на две части для получения в общей сложности четырех (4) срезов полной толщины 2-мм, которые затем помещали в культуру. На фиг. 1 изображены панч-биопсии кожи, использованные для фармакологического ингибирования патофизиологии УП, опосредованной JAК1. Затем биопсии культивировали в присутствии контрольного носителя (ДМСО) или низкомолекулярного соединения-ингибитора JAК1 (в данном конкретном случае соединения 1) в течение 8 дней. Каждые 2 дня супернатант собирали для анализа цитокинов/белков. Собранные супернатанты анализировали для количественного определения хемокинов, цитокинов и факторов роста, секретируемых эксплантатами кожи в культуре. В общей сложности 51 белок был обнаружен и количественно оценен в культуральных супернатантах с помощью иммуноанализа Procarta Multiplex (Thermo Fisher, Waltham, MA). Супернатанты и стандарты инкубировали при 4°C в течение ночи. Считывание данных с аналитических планшетов проводили на приборе Luminex 200 (Luminex Corporation, Остин, Техас). Концентрацию экстраполировали из стандартной кривой антигена каждого аналита. Процент ингибирования определяли для каждого аналита как разницу в концентрации белка в культурах с ДМСО (C_D) и культурах с ингибитором JAК1, соединением 1 (C_I) или (C_D - C_I)/C_D, см. фигуру 2.

Было показано, что соединение 1 ингибирует ключевые хемокины, цитокины и факторы роста, участвующие в ключевых путях заболевания (см. таблицу 2 и фиг. 2). Эти ключевые хемокины, цитокины и факторы роста участвуют в воспалении, почесухе (зуде) или развитии поражений, которые могут быть связаны с УП. Например, было показано, что пораженная УП кожа имеет повышенные уровни CXCL8, CXCL10 и гамма-интерферона по сравнению с контрольной кожей без поражений (Tsoi et al., J Allergy Clin Immunol 149, 1329-39 (2022)).

Кроме того, было показано, что другие цитокины, такие как IL-31 и IL-17, также играют роль в УП. Например, было показано, что CD4⁺ Т-клетки значительно инфильтрируют поврежденную УП кожу по сравнению с контрольной кожей без поражений (Wong, et al., J Investigative Dermatology, 140(3), 702-706.e2 (2020)). CD4⁺ Т-клетки могут экспрессировать интерлейкин 31(IL-31), который, как было показано,

является медиатором зуда - важного симптома УП (Ständer, et al., N Engl J Med, 382:706-716 (2020)) Также было показано, что экспрессируемый IL-31 играет роль в развитии УП, при этом ингибирование IL-31 немоллизумабом приводит к уменьшению зуда и поражений кожи у пациентов с УП (Ständer, см. *выше*). Когда кожу ПН культивировали с немоллизумабом (ингибитором IL-31), наблюдалось снижение уровня IL-17 в пораженной коже, что позволяет предположить, что ингибирование передачи сигналов IL31R может влиять на экспрессию IL-17 (Tsoi, см. *выше*). Кроме того, количество клеток, экспрессирующих IL-17, увеличивается в дерме пораженной УП кожи по сравнению с контрольной кожей (Wong, см. *выше*). Кроме того, IL-2 имеет решающее значение для развития, поддержания и функционирования инфильтрирующих CD4+ Т-клеток (Furtado, J Exp Med, 196(6):851-7 (2002)) и является сильным медиатором зуда (Xie, et al., J Dermatol, 46(3), 177-185 2019)). Кроме того, было показано, что эпидермис кожи с УП является положительным по STAT6, маркеру цитокинов Th2, таких как IL-5 и IL-31 (Mullins и др., NLM, StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204>), 14 сентября 2021 г.)). Наконец, кератиноциты вовлечены в патогенез УП, в частности, в процесс зуда (Zhong et al, Acta Dermato-Venereologica volume 99, 579-5861 May (2019)). В коже кератиноциты вырабатывают IL-34.

Таким образом, было показано, что соединение 1 ингибирует множество ключевых хемокинов, цитокинов и факторов роста, вовлеченных в УП и/или лежащее в их основе воспаление и зуд, связанные с УП.

Таблица 2 показывает процент ингибирования, обусловленный соединением 1.

HGF	1,46	22,65
IP-10 (CXCL10)	8,53	54,12
IL-22	11,16	**
VEGF-A	16,92	7,79
FGF-2	17,17	8,70
SCF	18,98	8,85
IL-5	20,25	**
IL-34	24,98	29,61
IL-18	26,35	**
IFN-ГАММА	26,98	23,67
IL-2	31,63	17,75
IL-8 (CXCL8)	32,51	4,38
IL-1RA	33,82	30,75
EGF	34,30	**
IL-10	36,18	21,91
IL-17 АЛЬФА (CTLA-8)	67,51	61,79

** отсутствие измеримого ингибирования

Пример С: Фаза 2 исследования соединения 1

Дизайн исследования

Описано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на фазе 2с целью определения оптимальной дозы, эффективности и безопасности лечения соединением 1-ингибитором JAK пациентов с узловой чесухой. На фигуре 3 представлено исследование, проведенное с использованием соединения 1 для лечения участников с узловой чесухой. Исследование может включать 24-недельный период лечения в двойном слепом режиме участников с узловой чесухой. В число участников могут входить лица с узловой чесухой (например, клинически диагностированные в течение не менее 3 месяцев), у которых имеется в общей сложности ≥ 20 узелков, расположенных на ≥ 2 различных участках тела, IGA ≥ 3 и сильный зуд. В исследование могут быть включены мужчины и женщины не моложе 18 лет.

Участники будут участвовать в исследовании до 48 недель, включая до 4 недель для скрининга, до 40 недель для лечения (16 недель в плацебо-контролируемом периоде и 24 недели в пролонгированном периоде) и 4 недели для наблюдения за безопасностью. Примерно 105 участников будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из 3 групп лечения (доза А (45 мг (например, 3 таблетки соединения 1 по 15 мг и 2 таблетки плацебо)), доза В (75 мг (например, 5 таблеток соединения 1 по 15 мг)), или плацебо (например, 5 таблеток плацебо)). Соединение 1 или соответствующее плацебо будут приниматься перорально один раз в сутки (QD). В зависимости от ответа на эффективность на 16 неделе, участники получают 1 из 2 доз активного исследуемого препарата в течение дополнительных 24 недель. Например, считается ответившим на лечение, если он реагирует на лечение путем достижения снижения зуда на ≥ 4 балла по шкале зуда NRS (на основе среднего показателя зуда за неделю) и IGA-TS (оценка 0 или 1 с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем) и не отвечает на лечение, если он не соответствует определению ответившего на лечение.

В некоторых вариантах осуществления критерии включения участников в исследование включают любое из следующих: мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет или старше; клинический диагноз узловой чесухи в течение не менее 3 месяцев; ≥ 20 узелков; узелки на ≥ 2 разных участках тела; IGA ≥ 3 ; и сильный зуд. Тяжелый зуд может определяться средним баллом по шкале зуда NRS ≥ 5 за неделю, предшествующую скринингу, и средним баллом по шкале зуда NRS ≥ 5 за неделю до дня 1 (примечание: для расчета среднего балла и рандомизации участники должны иметь данные о зуде не менее чем за 4 из 7 дней до исходного уровня). Участники должны быть готовы принять соответствующие, приемлемые с медицинской точки зрения меры контрацепции, чтобы избежать беременности или рождения ребенка на время участия в исследовании. Кроме того, женщины-участницы должны иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке крови при скрининге и отрицательный результат теста на беременность в моче перед рандомизацией в день 1.

Варианты графиков мероприятий для плацебо-контролируемого и пролонгированного периодов представлены в таблице 3 и таблице 4, соответственно.

Таблица 3.

День посещения (диапазон)	Скрининг								Последующее наблюдение для оценки безопасности	Примечания
	Дни -28 по -1	День 1 (исходный уровень)	Неделя 2 (дистанционно) (± 3 дн)	Неделя 4 (± 3 дн)	Неделя 6 (дистанционно) (± 3 дн)	Неделя 8 (± 3 дн)	Неделя 12 (± 3 дн)	Неделя 16 /ET(± 3 дн)		
Плацебо-контролируемое лечение										
Административные процедуры										
Информированное согласие	X									
Обзор критериев I/E	X	X								
Демография и история болезни	X									Общий и специфический анамнез заболевания
Предшествующий/сопутствующий лекарственный препарат	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Контакт с IRT	X	X		X		X	X	X		
Рандомизация		X						X*		* Возможное

										изменение дозы по результатам оценки эффективности.
Раздать карточки-напоминания и дневники		X		X		X	X	X		
Исследуемый препарат, принятый во время визита										
Выдача исследуемого препарата		X		X		X	X	X		
Сбор исследуемого препарата и просмотр карточек дневника		X		X		X	X	X		
Оценка соответствия электронному дневнику		X		X		X	X	X		
Оценка соблюдения схемы приема исследуемого препарата		X		X		X	X	X		
Оценки безопасности										
Оценки НЯ (нежелательных явлений)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Если отмечено НЯ, необходимо

										провести физическое обследование этих систем организма.
Комплексное физическое обследование	X							X*		*Комплексное физическое обследование проводится только при ЕТ посещениях.
Рост	X									
Масса тела	X							X		
Основные показатели жизнедеятельности	X	X		X		X	X	X	X	
ЭКГ в 12 отведениях	X							X		
Оценки эффективности:										
IGA	X	X		X		X	X	X	X	
Оценка узелков	X	X		X		X	X	X	X	
Зуд по шкале NRS	<i>Дневник заполняется каждый вечер, начиная со скрининга и заканчивая приемом исследуемого препарата.</i>									
Фотоснимок		X				X		X	X	
Оценка качества жизни <i>Примечание: Следует проводить перед любыми другими оценками.</i>										
DLQI	X	X		X		X	X	X	X	
EQ-5D	X	X		X		X	X	X	X	
PGIC				X		X	X	X	X	

HADS	X	X		X		X	X	X	X	
FACIT утомляемость	X	X		X		X	X	X	X	
PROMIS Сон	X	X		X		X	X	X	X	
Лабораторные исследования <i>Примечание: забор крови для клинических лабораторных исследований необходимо проводить до приема исследуемого препарата в клинике, при необходимости.</i>										
Химические оценки	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	*Не требуется, если
Гематологические оценки	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	скринингова я оценка проведена в течение 14 дней после дня 1.
Тест на беременность	X	X		X		X	X	X	X	*WOCBP будут сдавать анализ сыворотки крови при скрининге и последующе м наблюдении , а также анализ мочи при всех других посещениях клиники. Положитель ный анализ мочи

										должен быть подтвержде н анализом сыворотки крови.
Коагуляция	X					X		X		
Анализ мочи	X					X		X		
Скрининг на туберкулез	X									
Серология	X									
Функция щитовидной железы	X									
Маркер воспаления		X				X		X		
РК забор крови				X			X			Посещения TBD
Биопсия кожи										Посещения TBD

Таблица 4.

День посещения (диапазон)	Пролонгированное лечение							Последующее наблюдение для оценки безопасности	Примеч ания
	Неделя 18 (дистанционно) (\pm 3 дн)	Неделя 20 (\pm 3 дн)	Неделя 22 (дистанционно) (\pm 3 дн)	Неделя 24 (\pm 3 дн)	Неделя 28 (\pm 3 дн)	Неделя 32 (\pm 3 дн)	Неделя 36 (\pm 3 дн)		

Оценка соответствия электронному дневнику		X		X	X	X	X	X		
Оценка соблюдения схемы приема исследуемого препарата		X		X	X	X	X	X		
Оценки безопасности										
Оценки НЯ (нежелательных явлений)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Если отмечено НЯ, необходимо провести физическое обследование этих систем организма.
Комплексное физическое обследование								X		
Масса тела					X			X		

Основные показатели жизнедеятельности		X		X	X	X	X	X	X	
ЭКГ в 12 отведениях								X		
Оценки эффективности:										
IGA		X		X	X	X	X	X	X	
Зуд по шкале NRS	<i>Дневник заполняется каждый вечер, начиная со скрининга и заканчивая приемом исследуемого препарата.</i>									
Оценка узелков		X		X	X	X	X	X	X	
Фотоснимок										Может быть вообще нет в пролонгации
Оценка качества жизни <i>Примечание: Следует проводить перед любыми другими оценками.</i>										
DLQI		X		X	X	X	X	X	X	
EQ-5D-5L		X		X	X	X	X	X	X	
PGIC		X		X	X	X	X	X	X	
HADS		X		X	X	X	X	X	X	
Шкала FACIT по показателю утомляемости		X		X	X	X	X	X	X	
PROMIS Сон		X		X	X	X	X	X	X	

Беременность		X		X	X	X	X	X		<p>*WOCB Р будут сдавать анализ сыворотки крови при скрининге и последующем наблюдении, а также анализ мочи при всех других посещениях клиник и. Положительный анализ мочи должен быть подтвержден анализом сыворотки крови.</p>
--------------	--	---	--	---	---	---	---	---	--	---

Коагуляци я				X				X		
Анализ мочи				X				X		
Функция щитовидно й железы										
Маркер воспаления				X				X		
Фармакоки нетика				X						Посеще ния TBD

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают любое из следующих: хронический зуд, вызванный состоянием, отличным от узловой чесотки (например, таким как чесотка, укусы насекомых, простой хронический лишай, псориаз, акне, фолликулит, привычное ковыряние, лимфоматоидный папулез, хронический актинический дерматит, герпетиформный дерматит, споротрихоз, буллезная болезнь, синдром эксфолиации); невропатический и психогенный зуд (например, парестетическая ноталгия, брахиорадиальный зуд, нейропатия мелких волокон, синдром ковыряния кожи или дерматозойный бред); и сопутствующие состояния и наличие в анамнезе других заболеваний. Сопутствующие состояния и другие заболевания в анамнезе могут включать: тромбоцитопению, коагулопатию, дисфункцию тромбоцитов или тромботические события в анамнезе, ослабленный иммунитет (например, лимфома, синдром приобретенного иммунодефицита, синдром Вискотта-Олдрича) или иметь в анамнезе злокачественные заболевания в течение 5 лет до исходного уровня; хроническая или острая инфекция, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными средствами, противопротозойными или противогрибковыми средствами в течение 2 недель до основного визита; активная острая бактериальная, грибковая или вирусная инфекция кожи (например, простой герпес, опоясывающий герпес, ветряная оспа, клинически инфицированный атопический дерматит, импетиго) в течение 1 недели до исходного визита; любое другое сопутствующее заболевание кожи (например, генерализованная эритродермия, такая как синдром Нетертона), пигментация или обширные рубцы, которые, по мнению исследователя, могут помешать оценке поражений УП или оценке эффективности или поставить под угрозу безопасность участника; текущая инфекция опоясывающего герпеса, диссеминированный простой герпес в анамнезе или опоясывающий герпес в анамнезе; наличие злокачественных новообразований в анамнезе, включая меланому, лимфому и лейкоз в течение 5 лет до 1-го дня, за исключением

успешно вылеченного неметастатического плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака или локализованного рака шейки матки *in situ*; и альбинизм.

В некоторых вариантах осуществления критериями исключения участников, являются любой из следующих видов лечения в течение указанного периода вымывания до базового визита: текущее использование антикоагулянтов или лекарств, которые, как известно, вызывают тромбоцитопению; 4 недели - системные кортикостероиды или аналоги адренкортикотропного гормона, циклоспорин, метотрексат, азатиоприн или другие системные иммунодепрессанты или иммуномодулирующие средства (например, микофенолат или такролимус) (примечание: разрешено использование кортикостероидных ингаляторов и интраназальных спреев, а также применение пероральных кортикостероидов при недерматологических заболеваниях). (например, обострение астмы, бронхит) допускается на срок не более 7 дней, если исследователь и спонсор сочтут это приемлемым); 2 недели - системные антибиотики и прививки; седативные антигистаминные препараты, за исключением случаев длительного стабильного режима (разрешены неседативные антигистаминные препараты) (примечание: живая вакцина не рекомендуется в ходе исследования); 1 неделя - использование любых средств местного лечения УП (кроме мягких смягчающих средств), таких как кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы ФДЭ4, каменноугольная смола (шампунь), местные антибиотики, антибактериальные очищающие средства для мытья тела/мыло (за исключением случаев длительного стабильного режима лечения); < 12 недель или 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что дольше, для любого местного или системного ингибитора JAK или TYK2; < 12 недель или 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что больше, для любого исследовательского или экспериментального лечения; < 12 недель или 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что дольше, для системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующих биологических препаратов; < 6 недель для живой вакцины или планирование получения живой вакцины в ходе исследования или в течение 6 недель после последней дозы исследуемого препарата; < 3 недель для любого перорального или местного ингибитора ФДЭ-4 (например, апремиласта, крисаборола); < 2 недель или 5 периодов полувыведения (если известно), в зависимости от того, что дольше, для сильных и умеренных системных ингибиторов CYP3A4 и сильных системных индукторов CYP3A4; и < 1 недели для антитромбоцитарных препаратов, примечание: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (< 100 мг один раз в день) разрешены с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по усмотрению исследователя.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают неконтролируемую функцию щитовидной железы при скрининге, как это определено исследователем (примечание: если у участника в анамнезе имеется заболевание щитовидной железы и он находится на лечении, участник должен получать стабильный режим лечения щитовидной железы в течение как минимум 3 месяцев до Дня

1). В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают лабораторные показатели при скрининге, определенные в таблице 5.

Таблица 5

Лабораторный показатель		Критерий исключения
Гематология		
a	Тромбоциты	$< 150 \times 10^9/\text{л}$
b	Гемоглобин	$< 10 \text{ г/л}$
c	ANC	$< 1,5 \times 10^9/\text{л}$
d	WBC	$\leq 3,0 \times 10^9/\text{л}$
Печень		
e	ALT	$\geq 2 \times \text{ULN}$
f	AST	$\geq 2 \times \text{ULN}$
g	Конъюгированный (прямой) билирубин/общий билирубин	$\geq 1.2 \times \text{ULN} / \geq 1.5 \times \text{ULN}$ (Примечание: при отсутствии клинического диагноза синдрома Жильбера)
h	Щелочная фосфатаза	$\geq 2 \times \text{ULN}$
Почки		
j	eGFR	$\leq 70 \text{ мл/мин}$ по формуле Кокрофта-Голта.
Коагуляция		
l	PT	$> \text{ULN}$
m	INR	$> \text{ULN}$

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают признаки инфицирования HBV или HCV или риск реактивации. Участники не могут иметь положительный результат на поверхностный антиген гепатита В, антитело к сердцевинному антигену гепатита В или антитело к HCV; участники также не могут быть положительными на ДНК HBV или РНК HCV в случае, если необходимо провести эти рефлексивные оценки (участники, у которых ранее не было инфицирования HBV, которые были вакцинированы против HBV и имеют положительные антитела (поверхностные антитела против гепатита В) против HBsAg в качестве единственного доказательства предшествующего контакта могут участвовать в исследовании; и участники с инфекцией HCV в анамнезе, положительные по антителам и успешно прошедшие лечение > 12 недель назад и не имеющие выявляемой РНК HCV, допускаются к участию в исследовании). В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают известную ВИЧ-инфекцию.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают признаки активной, латентной или неадекватно леченной

инфекции *Mycobacterium tuberculosis* (т.е, ТБ), что определяется следующим образом: положительный результат теста QFT-GIT или положительный результат туберкулиновой кожной пробы Манту/PPD, проведенной в течение 12 недель до дня 1 или в течение этого срока; наличие в анамнезе нелеченной или неадекватно леченной латентной или активной туберкулезной инфекции; если участник ранее получал адекватный курс лечения латентной или активной туберкулезной инфекции, то не требуется ни QFT-GIT, ни туберкулиновая кожная проба Манту/PPD, но требуется рентгенограмма(и) грудной клетки или другое соответствующее диагностическое изображение, выполненное в течение 3 месяцев после Дня 1; участник, который в настоящее время проходит лечение от активной туберкулезной инфекции, исключается.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают известную гиперчувствительность или тяжелую реакцию на соединение 1 или вспомогательные вещества соединения 1. В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают беременных или кормящих участниц, а также тех, кто рассматривает возможность беременности. В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают историю алкоголизма или наркомании в течение 1 года до скрининга или текущее употребление алкоголя или наркотиков, которое, по мнению исследователя, будет препятствовать способности участника соблюдать график введения препарата и проводить оценку результатов исследования. В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают неспособность или нежелание участника соблюдать график дозирования и оценки исследования, по мнению исследователя.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основе общей оценки исследователя (IGA). IGA - это общая оценка серьезности по шкале от 0 до 4, как указано в табл. 6. В некоторых вариантах осуществления IGA-TS (глобальная оценка успеха лечения исследователем) определяется как балл IGA, равный 0 или 1, с улучшением на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем. Эффективность может быть установлена путем оценки доли субъектов, достигших IGA-TS (IGA 0 или 1 со снижением на 2 балла) в определенный момент времени (например, на 16-й неделе).

Таблица 6

Балл	Тяжесть	Статус
0	Чистая кожа	Отсутствие узелков (0 узелков)
1	Почти чистая кожа	Редкие, уплощенные очаги поражения, не более 5 куполообразных пальпируемых узелков (около 1-5 узелков)
2	Легкая	Немногочисленные, преимущественно уплощенные очаги поражения, с небольшим количеством куполообразных пальпируемых узелков (около 6-19 узелков)

3	Умеренная	Множество поражений, частично уплощенные и куполообразные пальпируемые узелки (около 20-100 узелков)
4	Тяжелая	Обильные поражения, большинство из них представляют собой куполообразные пальпируемые узелки (более 100 узелков).

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании числовой рейтинговой шкалы зуда (NRS зуда). Участникам может быть выдано портативное устройство (электронный дневник) для ежедневных оценок. Участника инструктируют заполнять дневник в определенные моменты времени, необходимые для каждой оценки, начиная со дня скрининга и до установленной конечной точки (например, 40-й недели) или прекращения лечения. В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть продемонстрирована путем достижения заданной доли участников, достигших улучшения по меньшей мере на 2 или 4 балла по шкале зуда NRS (например, на 16 неделе). В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть продемонстрирована путем наблюдения за временем достижения улучшения на ≥ 2 балла или ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на NRS по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, можно установить на основании оценки состояния узелков. В некоторых вариантах осуществления количество узелков подсчитывается при каждом визите в клинику, а активность заболевания оценивается по PAS. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на PAS по сравнению с исходным уровнем. PAS (показатель активности зуда) оценивает активность заболевания с точки зрения процента зудящих поражений с эскориациями/корками сверху (отражающих активное расчесывание), а процент заживших зудящих поражений измеряется по подпункту «Активность» PAS для количественной оценки изменений поражения кожи при узловатой почесухе.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, можно установить на основании фотосъемки пораженных участков. Фотографии участков тела, пораженных УП будут сделаны во время посещений. Во всех центрах будет использоваться двухмерная фотография для фотографирования участков тела, содержащих узелки УП.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании результатов, сообщаемых пациентами (PRO). В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании

индекса качества жизни при дерматологических заболеваниях.(DLQI). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на DLQI по сравнению с исходным уровнем. DLQI представляет собой утвержденный опросник (например, из 10 вопросов), позволяющий оценить, насколько проблема с кожей повлияла на участника за предыдущие 7 дней, как указано в SoAs. Участник отвечает на вопросы анкеты либо (1) очень много, (2) много, (3) немного, либо (4) совсем нет. Опросник можно проанализировать по 6 разделам: симптомы и ощущения; повседневная деятельность; досуг; работа и учеба; личные отношения; лечение.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способа лечения, раскрытого в данном документе, может быть установлена на основании общего впечатления пациента об изменении состояния (PGIC). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на PGIC по сравнению с исходным уровнем. PGIC представляет собой инструмент для самооценки участников, отражающий их уверенность в эффективности лечения. PGIC представляет собой 7-балльную шкалу, отражающую оценку участником общего улучшения, которая будет фиксироваться во время посещения объекта. Например, участник ответит на следующие вопросы: «С начала лечения, которое Вы получали в рамках данного исследования, состояние Вашей УП в областях, обрабатываемых исследуемым препаратом: (1) очень сильно улучшилось, (2) сильно улучшилось, (3) минимально улучшилось, (4) без изменений, (5) минимально ухудшилась, (6) значительно ухудшилась и (7) очень сильно ухудшилась».

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения по госпитальной шкале тревоги и депрессии у участника (HADS). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на HADS по сравнению с исходным уровнем. HADS представляет собой опросник из 14 пунктов, по которому оценивают уровни тревоги и депрессии, которые человек испытывает в настоящее время. Для измерения тревожности и депрессии предусмотрено по 7 вопросов с 4 возможными ответами на каждый вопрос (ответы оцениваются как 0, 1, 2 или 3). Отдельные баллы рассчитываются для оценки тревоги и депрессии.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать по улучшению показателей функциональной оценки участника терапии хронических заболеваний - шкалы усталости (FACIT-шкала усталости). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы его применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на шкалу усталости FACIT по сравнению с исходным уровнем. Шкала FACIT-Fatigue представляет собой утвержденный инструмент, представляющий собой опросник из 13-пунктов, первоначально разработанный для оценки утомляемости у пациентов с хроническими заболеваниями в виде 7-дневного периода оценки. По каждому пункту используется 5-балльная шкала от

«4=совсем нет» до «0=очень сильно». Общий балл FACIT-Fatigue варьируется от 0 (максимальная утомляемость) до 52 (отсутствие утомляемости). Участник должен заполнить опросник до того, как персонал учреждения проведет какую-либо оценку клиники и до того, как произойдет какое-либо взаимодействие с персоналом учреждения, чтобы избежать предвзятости в ответе участника.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения показателей сна участника по шкале PROMIS. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы его применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника на шкалу сна PROMIS по сравнению с исходным уровнем. С помощью шкалы сна PROMIS сон будет оцениваться с использованием двух критериев PROMIS: краткосрочное ухудшение сна и нарушения сна. PROMIS Short Form представляет собой опросник нарушений, связанных со сном и оценивает самооценку восприятия бодрости, сонливости и усталости в обычные часы бодрствования, а также воспринимаемые функциональные нарушения во время бодрствования, связанные с проблемами сна или нарушением бодрствования. Опросник состоит из 8 вопросов, которые оцениваются по 5-балльной шкале. Количество баллов варьируется от 8 до 40, причем более высокие баллы свидетельствуют о большей выраженности нарушений, связанных со сном. Опросник PROMIS Short Form - Нарушение сна оценивает самооценку качества сна, глубину сна и восстановление, связанное со сном. Нарушение сна не фокусируется на симптомах конкретных нарушений сна и не дает субъективных оценок количества сна (например, общего количества сна, времени засыпания, количества бодрствований во время сна). Краткая форма оценки нарушения сна носит общий, а не специфичный для заболевания характер. Опросник состоял из 8 вопросов и оценивался по 5-балльной шкале. Количество баллов варьируется от 8 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую выраженность нарушений сна.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения оценки участника по опроснику EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и/или способы его применения, описанные в данном документе, приводят к улучшению ответа участника по опроснику EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем. Опросник EQ-5D-5L представляет собой стандартизированный, утвержденный инструмент для использования в качестве меры оценки состояния здоровья. Опросник EQ-5D-5L предоставит данные для использования в экономических моделях и анализах, включая разработку услуг здравоохранения или показатель продолжительности жизни, скорректированный на качество (QALYs). Опросник EQ-5D-5L состоит из следующих 2-х разделов: описательной системы EQ-5D и EQ VAS. Описательная система включает пять признаков: мобильность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия.

Каждый признак имеет 5 уровней: Уровень 1 - «нет проблем», уровень 2 - «незначительные проблемы», уровень 3 - «умеренные проблемы», уровень 4 - «серьезные

проблемы» и уровень 5 - «экстремальные проблемы». Эта часть опросника EQ-5D-5L содержит описательный профиль, который можно использовать для создания профиля состояния здоровья. Например, у участника с «состоянием здоровья 12345» не будет проблем с передвижением, незначительные проблемы с уходом за собой (умывание или одевание), умеренные проблемы с выполнением обычных действий, сильная боль или дискомфорт и чрезвычайно сильная тревога или депрессия. Каждому состоянию здоровья потенциально может быть присвоен суммарный индексный балл, основанный на весовых коэффициентах социальных предпочтений для состояния здоровья. Эти веса, иногда называемые полезностями, часто используются для расчета QALY для использования в экономическом анализе здравоохранения. Индекс состояния здоровья обычно варьируется от менее 0 (где 0 - состояние здоровья, эквивалентное смерти; отрицательные значения означают состояние хуже смерти) до 1 (состояние полного здоровья), причем более высокие баллы свидетельствуют о более высокой полезности для здоровья. Предпочтения в отношении состояния здоровья часто представляют собой национальные или региональные ценности и поэтому могут отличаться в разных странах/регионах. EQ VAS регистрирует самооценку здоровья участника по вертикальной визуальной аналоговой шкале (от 0 до 100), где конечные точки помечены как «наилучшее здоровье, которое вы можете себе представить» (100 баллов) и «наихудшее здоровье, которое вы можете себе представить» (0 баллов).

Будет проанализировано несколько популяций. В некоторых вариантах осуществления проводится анализ выборки пациентов, которым назначено лечение (intent-to-treat - ИТТ). Популяция ИТТ включает всех рандомизированных участников. Группы лечения для этой популяции определяются в соответствии с назначением лечения при рандомизации. В некоторых вариантах осуществления анализируется популяция безопасности. Популяция безопасности включает всех участников, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Группы лечения для этой популяции будут определены в соответствии с фактическим лечением, которое участник получал в день 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализируется популяция, поддающаяся оценке РК/PD. Популяция, подлежащая оценке РК/PD, включает участников, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (соединение 1 и/или плацебо) и предоставили по меньшей мере 1 образец/оценку РК/PD после приема дозы. Фармакокинетик, проводящий исследование, изучит списки данных о вводе препарата и записи о пробах, чтобы определить участников, которых необходимо исключить из анализа.

Статистический анализ

В некоторых вариантах осуществления первичный анализ будет основан на популяции ИТТ. Первичная альтернативная гипотеза (превосходство групп, получивших соединение 1, по сравнению с группой плацебо по доле участников, достигших 4-балльного улучшения по шкале зуда NRS на 16 неделе (респонденты)) будет проверена с использованием точной логистической регрессии. Эта модель будет включать группы

лечения и факторы стратификации. Нескорректированные значения p между каждой группой, получающей соединения 1 по сравнению с группой плацебо будут сравниваться с заранее установленным уровнем значимости. Также будет предоставлено соотношение шансов и соответствующий 95% доверительный интервал. Все неответившие в плацебо-контролируемый период, а также все участники, у которых отсутствуют значения после исходного уровня, будут определены как неответившие на условный анализ неответивших.

В некоторых вариантах осуществления вторичный анализ эффективности будет проводиться на популяции ИТТ. Все вторичные переменные эффективности будут обобщены с помощью описательной статистики. Для бинарной конечной точки - доли участников, достигших IGA-TS (IGA 0 или 1 со снижением на 2 балла) на 16 неделе, сводная статистика будет включать размер выборки, частоту и процентное соотношение. Для конечной точки «время-событие» - времени улучшения показателя по шкале зуда NRS на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем будут представлены кривые Каплана-Мейера по группам лечения. Количество участников, количество событий и количество цензурированных будет суммировано по группам лечения. Оценка медианы времени КМ будет представлена с 95%-ным CI.

В некоторых вариантах осуществления будет проведен анализ безопасности в популяции безопасности. ТЕАЕ представляет собой любое нежелательное явление (НЯ), либо впервые зарегистрированное, либо ухудшение ранее существовавшего после приема первой дозы исследуемого препарата в течение 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата. Анализ НЯ будет ограничен ТЕАЕ, но списки данных будут включать все НЯ, независимо от времени их возникновения после введения исследуемого препарата. Нежелательные явления будут сведены в таблицу по предпочтительному термину MedDRA и классу систем органов. Тяжесть НЯ будет определена по шкале СТСАЕ v5.0 Национального института рака с использованием градации от 1 до 5.

Подмножество НЯ, которые, по мнению исследователя, имеют отношение к исследуемому препарату, будет считаться НЯ, связанными с лечением. Если исследователь не уточнит связь НЯ с исследуемым препаратом, то НЯ будет считаться связанным с лечением. Частота возникновения НЯ и НЯ, связанных с лечением, будет представлена в виде таблицы.

Клинико-лабораторные данные будут проанализированы с помощью сводной статистики; формальных сравнений групп лечения не планируется. Результаты лабораторных тестов, выходящие за пределы нормального диапазона, будут оценены по степени тяжести на основе нормальных диапазонов для клинической референс-лаборатории. Частота отклонений лабораторных показателей и таблицы сдвигов сравнению с исходным уровнем будут сведены в таблицу. Описательная статистика и среднее изменение по сравнению с исходным уровнем будут определяться для жизненно важных показателей (артериального давления, пульса, частоты дыхания и температуры тела) в каждый момент оценки. Описательная статистика и среднее изменение по

сравнению с исходным уровнем будут определены для каждого параметра ЭКГ в каждый момент оценки.

В некоторых вариантах осуществления все переменные исследовательской эффективности будут обобщены с помощью описательной статистики. Для категориальных измерений сводная статистика будет включать размер выборки, частоту и процентное соотношение. Для непрерывных измерений сводная статистика будет включать размер выборки, среднее значение, медиану, стандартное отклонение, минимум и максимум. Сводная статистика для непрерывных измерений будет предоставлена для исходного уровня, фактических измерений при каждом посещении, а также изменений и процентных изменений по сравнению с исходным уровнем при каждом посещении, если применимо. Для конечной точки «время-событие» количество участников, количество событий и количество цензурированных будет суммировано по группам лечения. Оценка медианы времени КМ будет представлена с 95%-ным CI.

В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический анализ будет проведен в популяции, поддающейся оценке ФК. Данные о концентрации соединения 1 в плазме будут проанализированы с помощью подхода популяционного ФК-моделирования. Такие данные можно объединять с данными других исследований в рамках программы клинических разработок для разработки или уточнения популяционных ФК-моделей, в которых популяции здоровых участников, участников с гнойным гидраденитом и/или участников с витилиго будут оценены и включены в модель в качестве ковариаты, если она будет значимой. Эту модель можно использовать для оценки влияния внутренних и внешних ковариат на ФК соединения 1 и для определения показателей индивидуального воздействия в плазме (таких как равновесный пик, минимум и/или усредненные по времени концентрации). План анализа данных и результаты ФК анализа популяции будут представлены отдельно.

В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический/фармакодинамический анализ будет проведен в популяции, поддающейся оценке ФК/ФД. Будет проанализирован клинический ответ, такой как количество тромбоцитов и т. д. План анализа данных и результаты популяционного анализа ФК/ФД будут представлены отдельно.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения узловой почесухи у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, в котором ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и Tyk2.

3. Способ по п. 1, в котором ингибитор пути JAK1 представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п. 1, в котором ингибитор пути JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензида.

5. Способ по п. 1, в котором ингибитор пути JAK1 представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п. 1, в котором ингибитор пути JAK1 представляет собой соль адипиновой кислоты {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 95 мг в пересчете на свободное основание.

8. Способ по любому из пп. 1-6, в котором ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 45 мг или 75 мг в пересчете на свободное основание.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством.

10. Способ по п. 9, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой антагонист рецептора нейрокина 1.

11. Способ по п. 10, в котором антагонист рецептора нейрокина 1 представляет собой апрепитант.

12. Способ по п. 9, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело к IL-4/IL-13.

13. Способ по п. 12, в котором антитело к IL-4/IL-13 представляет собой дупилумаб, лебрикизумаб или тралокинумаб.

14. Способ по п. 9, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело к IL-5.

15. Способ по п. 14, в котором антитело к IL-5 представляет собой бенрализумаб,

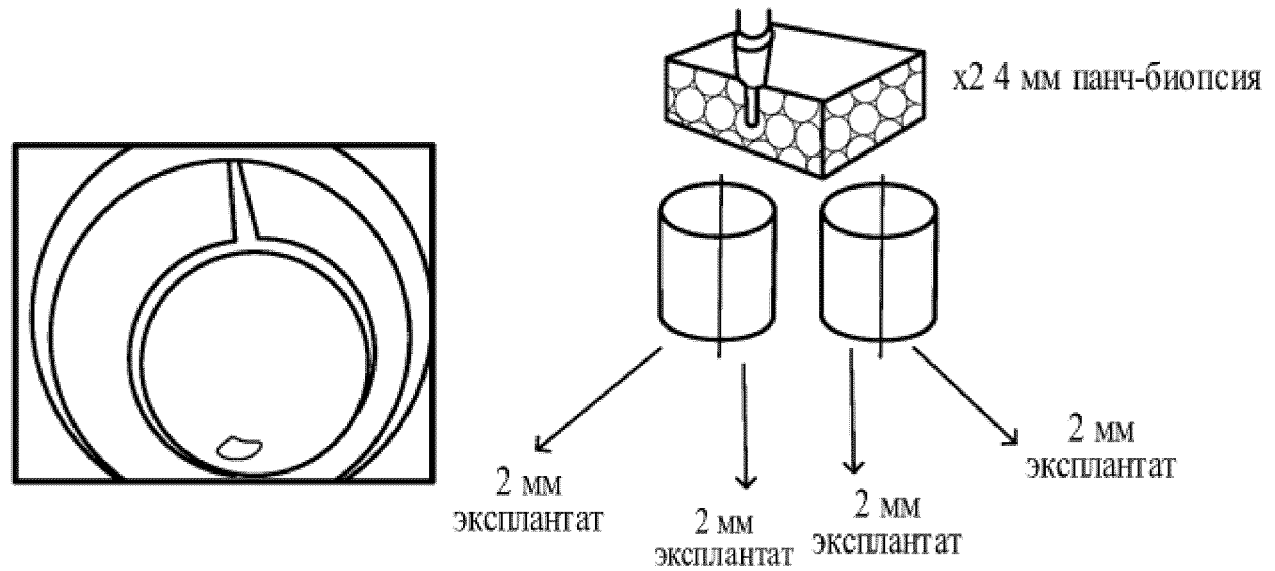
меполизумаб или реслизумаб.

16. Способ по п. 9, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело к IL-31.

17. Способ по п. 16, в котором антитело к IL-31 представляет собой меполизумаб.

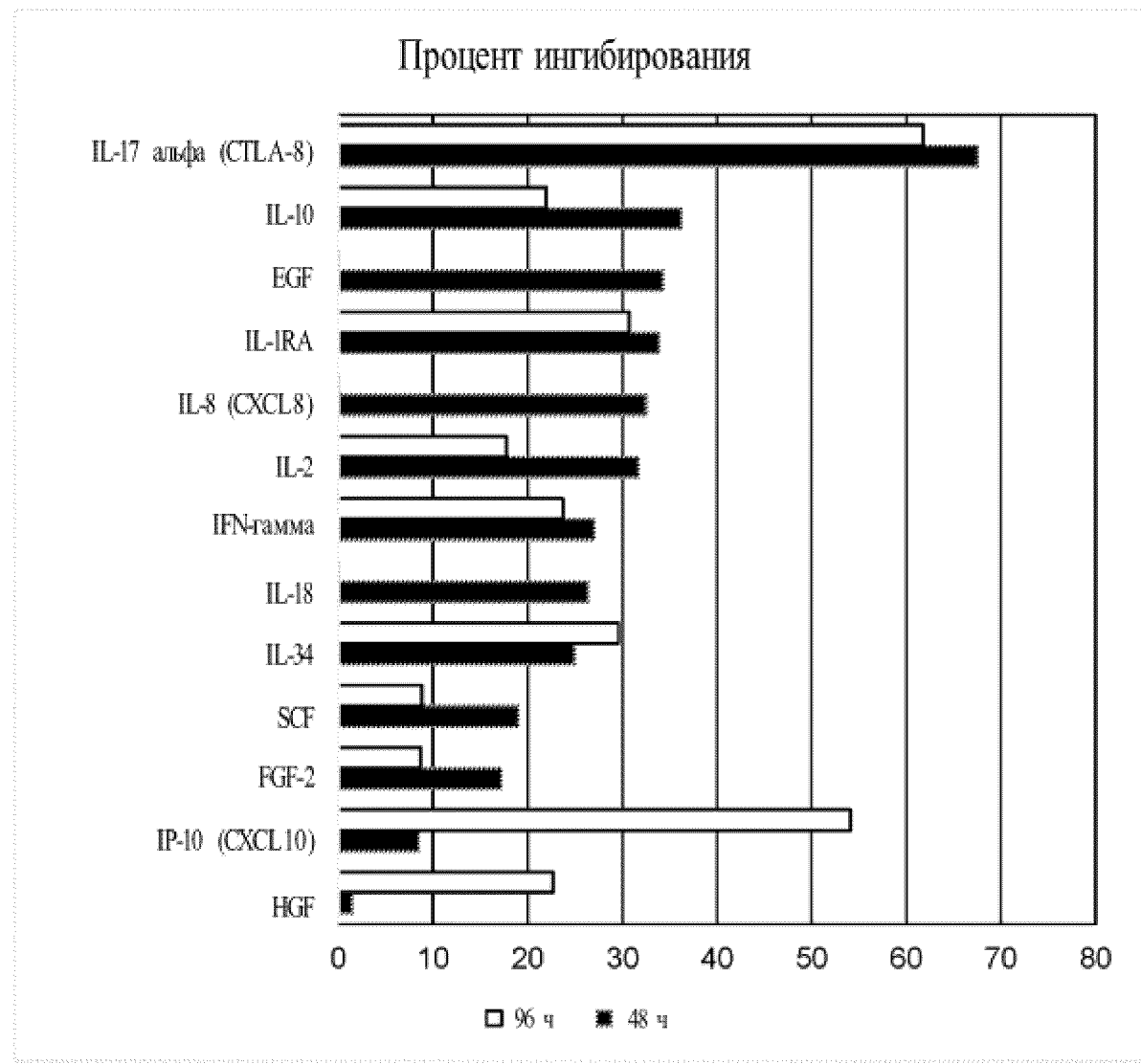
18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

По доверенности

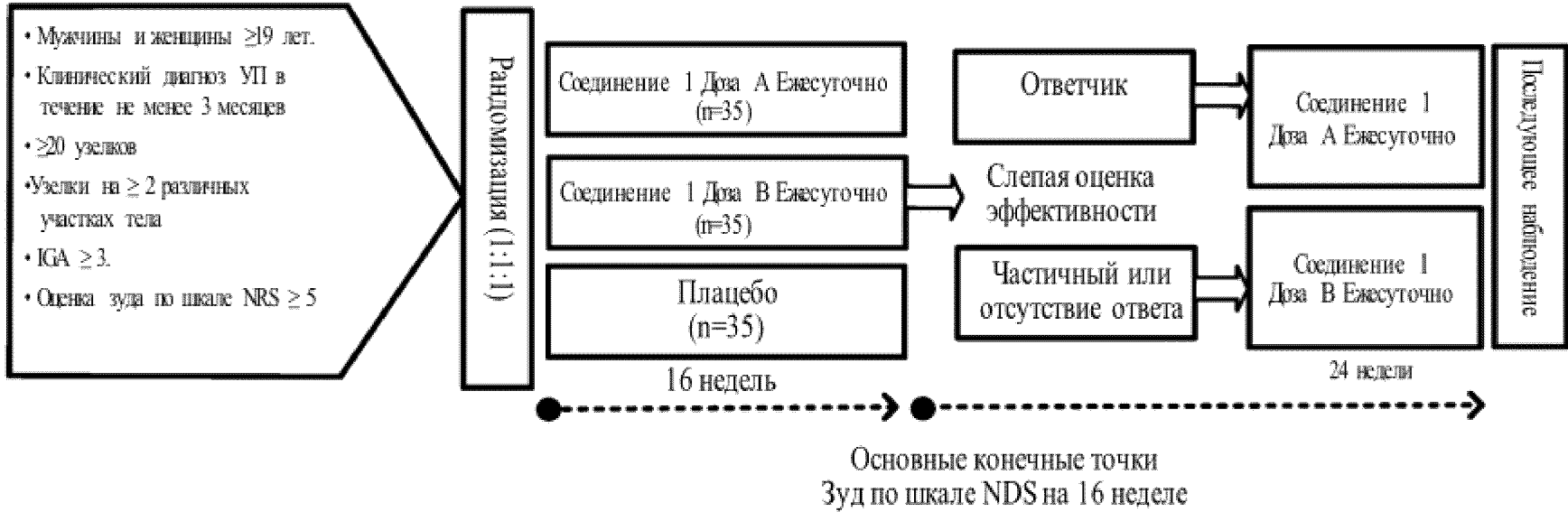


Культура *in vitro* и экстракция РНК

ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3