



(10) 申请公布号 CN 117693339 A

(43) 申请公布日 2024.03.12

(21) 申请号 202280032797.6

(22) 申请日 2022.05.03

(30) 优先权数据

63/183,249 2021.05.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/027389 2022.05.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/235613 EN 2022.11.10

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 P·史密斯 K·A·布朗

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

权利要求书1页 说明书33页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗结节性痒疹的JAK1途径抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及JAK1途径抑制剂及其治疗结节性痒疹的用途。

1. 一种用于治疗受试者的结节性痒疹的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐对JAK1的选择性高于JAK2、JAK3和Tyk2。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂是4-[3-(氰甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂是4-[3-(氰甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺磷酸盐。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂是{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂是{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约5mg至约95mg的日剂量施用。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约45mg或75mg的日剂量施用。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐与另外的治疗剂联合施用。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述另外的治疗剂是神经激肽1受体拮抗剂。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述神经激肽1受体拮抗剂是阿瑞匹坦。

12. 如权利要求9所述的方法,其中所述另外的治疗剂是抗IL-4/IL-13抗体。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述抗IL-4/IL-13抗体是度匹鲁单抗、来瑞组单抗或曲罗芦单抗。

14. 如权利要求9所述的方法,其中所述另外的治疗剂是抗IL-5抗体。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述抗IL-5抗体是贝那利珠单抗、美泊利珠单抗或瑞利珠单抗。

16. 如权利要求9所述的方法,其中所述另外的治疗剂是抗IL-31抗体。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述抗IL-31抗体是萘莫利珠单抗。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述施用包括施用所述JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

用于治疗结节性痒疹的JAK1途径抑制剂

[0001] 本申请要求2021年5月3日提交的美国临时申请号63/183,249的权益,所述申请以引用的方式整体并入本文。

[0002] 2021年5月3日提交的美国临时申请号63/183,225以及要求所述美国临时申请号63/183,225的优先权的2022年5月3日提交的名为“Ruxolitinib for the Treatment Of Prurigo Nodularis”的美国非临时申请以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及JAK1途径抑制剂及其治疗结节性痒疹的用途。

技术背景

[0004] 结节性痒疹(PN)是一种以大小在几毫米至几厘米范围内的坚硬、圆顶状、剧烈瘙痒结节为特征的慢性皮肤病。结节通常对称地分布在手臂和腿的伸肌表面以及躯干上。基于拥有健康保险的人,PN在美国的患病率估计为每100,000人中有72人。关于与男性相比,它在女性中是否更频繁出现或在男性和女性中同等地出现的报告各不相同。与皮肤色素沉着较浅或较少的患者相比,皮肤色素沉着较深或程度较高的人患有PN的可能性实质上要更大。特别地,一项研究发现,非裔美国患者患有PN的可能性是白种人患者的3.4倍。

[0005] PN会对生活质量产生很大负面影响。特别地,生活质量问题包括睡眠障碍、对工作表现的影响以及对社交活动的回避。此外,结节性痒疹的全身合并症的负担通常超过其他炎性皮肤病(例如,特应性皮炎或银屑病)。结节性痒疹与心理健康(特别是焦虑和抑郁)、内分泌、心血管和肾脏病症以及HIV和恶性肿瘤的发病率增加相关联。所有PN患者中有近似一半患者报告有特应性皮炎病史。

[0006] 临睡前施用第一代镇静抗组胺药(例如,羟嗪、苯海拉明)的药物疗法可能在控制夜间瘙痒方面是有用的。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和三环抗抑郁药两者也可被采用于慢性瘙痒,尤其是在存在抑郁的组成部分时。

[0007] 超强效局部用皮质类固醇被认为是一线疗法。患有广泛传播疾病的患者可接受光疗。顽固性PN患者可接受全身治疗,包括全身性免疫抑制剂、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)和抗惊厥药。这些治疗与潜在的显著毒性相关联,并且它们对顽固性PN患者的功效尚未确定。因此,需要开发用于治疗结节性痒疹的新疗法。本申请满足了这种需求和其他需求。

附图说明

[0008] 图1绘示了用于JAK1介导的PN病理生理学药理学抑制的皮肤穿刺活检的表示。

[0009] 图2绘示了使用JAK1抑制剂化合物1的JAK1介导的PN病理生理学药理学抑制的图形表示。

[0010] 图3绘示了对化合物1的功效和安全性的2期随机化、双盲、安慰剂对照剂量范围研究的概况。

发明内容

[0011] 本文提供了用于治疗有需要的受试者的结节性痒疹的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0012] 本文提供了一种JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗有需要的受试者的结节性痒疹。

[0013] 本文提供了JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐在制造用于治疗有需要的受试者的结节性痒疹的药物中的用途。

具体实施方式

[0014] 本发明尤其提供一种治疗有需要的受试者的结节性痒疹的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0015] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐对JAK1的选择性高于JAK2、JAK3和Tyk2。

[0016] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂是4-[3-(氰甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺(化合物1)或其药学上可接受的盐。

[0017] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂是4-[3-(氰甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺磷酸盐。

[0018] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂是{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0019] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂是{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0020] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约5mg至约95mg的日剂量施用。

[0021] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约15mg、约45mg、75mg或约90mg的日剂量施用。

[0022] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约45mg或约75mg的日剂量施用。

[0023] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐与另外的治疗剂联合施用。

[0024] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是神经激肽1受体拮抗剂。在一些实施方案中,神经激肽1受体拮抗剂是阿瑞匹坦(aprepitant)。

[0025] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗IL-4/IL-13抗体。在一些实施方案中,抗IL-4/IL-13抗体是度匹鲁单抗(dupilumab)、来瑞组单抗(lebrikizumab)或曲罗芦单抗(tralokinumab)。

[0026] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗IL-5抗体。在一些实施方案中,抗IL-5抗体

是贝那利珠单抗 (benralizumab)、美泊利珠单抗 (mepolizumab) 或瑞利珠单抗 (reslizumab)。

[0027] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗IL-31抗体。在一些实施方案中,抗IL-31抗体是奈莫利珠单抗 (nemolizumab)。

[0028] 在一些实施方案中,施用包括施用JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0029] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于研究者总体评定 (IGA) 而确定。在一些实施方案中,IGA-TS (研究者总体评定治疗成功) 被定义为0或1的IGA评分,相对于基线改善 ≥ 2 级。如果通过评估在指定时间点 (例如,第16周) 取得IGA-TS (IGA为0或1,降低2点) 的受试者比例,可确定功效。

[0030] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于瘙痒数值评级量表 (瘙痒NRS) 而确定。在一些实施方案中,功效可通过 (例如,在第16周) 取得预设比例的在瘙痒NRS中取得至少2或4点改善的受试者来证明。在一些实施方案中,功效可通过观察在瘙痒NRS中相对于基线改善 ≥ 2 点或 ≥ 4 点的时间来证明。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂 (例如,化合物1) 和/或使用方法导致相对于基线,受试者的瘙痒NRS反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂 (例如,化合物1) 和/或使用方法导致相对于基线,受试者的瘙痒NRS反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0031] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于峰值瘙痒NRS而确定。峰值瘙痒数值评级量表 (NRS) 被开发来在针对中度至重度AD患者开发的药物的临床试验中评定瘙痒的一个参数或维度。峰值瘙痒NRS是一种患者报告的结果测试,其被设计来度量过去24小时内的峰值瘙痒或‘最严重’瘙痒。例如,该测试是基于以下问题:‘对于0至10的量表,0表示“不瘙痒”,而10表示“可想象的最严重瘙痒”,您会如何评价您在过去24小时内最糟糕时刻的瘙痒?’ 在一些实施方案中,功效可通过 (例如,在第16周) 取得预设比例的在峰值瘙痒NRS中取得至少2或4点改善的受试者来证明。在一些实施方案中,功效可通过观察在峰值瘙痒NRS中相对于基线改善 ≥ 2 点或 ≥ 4 点的时间来证明。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂 (例如,化合物1) 和/或使用方法导致相对于基线,受试者的峰值瘙痒NRS反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂 (例如,化合物1) 和/或使用方法导致相对于基线,受试者的峰值瘙痒NRS反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于结节评定而确定。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂 (例如,化合物1) 和/或使用方法导致相对于基线,受试者的PAS反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂 (例如,化合物1) 和/或使用方法导致相对于基线,受试者的PAS反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于受影响区域的摄影而确定。访视时将获得受PN影响的身体区域的摄影。所有场所都将使用2维摄影来拍摄含有PN结节的身体区域。

[0033] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于患者报告结果 (PRO) 而确定。在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于皮肤病生活质量指数 (DLQI) 而

确定。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的DLQI反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的DLQI反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0034] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于患者总体印象变化(PGIC)而确定。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的PGIC反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的PGIC反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0035] 在一些实施方案中,可基于受试者的医院焦虑和抑郁量表(HADS)的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的HADS反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的HADS反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0036] 在一些实施方案中,可基于受试者的慢性疾病疗法的功能评定-疲劳量表(FACIT-疲劳量表)的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的FACIT-疲劳量表反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的FACIT-疲劳量表反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0037] 在一些实施方案中,可基于受试者的PROMIS睡眠量表的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的PROMIS睡眠量表反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的PROMIS睡眠量表反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0038] 在一些实施方案中,可基于受试者的EQ-5D-5L问卷的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的EQ-5D-5L问卷反应有所改善。在一些实施方案中,本文所述的JAK1抑制剂(例如,化合物1)和/或使用方法导致相对于基线,受试者的EQ-5D-5L反应改善约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%。

[0039] 本文所述的方法利用JAK1途径抑制剂,特别是JAK1选择性抑制剂。JAK1选择性抑制剂是相对于其他Janus激酶优先抑制JAK1活性的化合物。JAK1在许多细胞因子和生长因子信号转导途径中起着核心作用,这些途径在失调时会导致或造成疾病状态。在自身免疫疾病和癌症中,活化JAK1的炎性细胞因子的全身水平升高也可能造成疾病和/或相关症状。因此,患有如结节性痒疹的自身免疫相关疾病的患者可能会受益于JAK1抑制。JAK1的选择性抑制剂可能是有效的,同时避免抑制其他JAK激酶的不必要和潜在不期望的影响。与健康对照相比,在PN患者中,活化的T细胞已显示出增加的IL-22细胞因子表达(Belzberg等人, *J Invest Dermatol*, 141(9):2208-2218.e14(2021))。

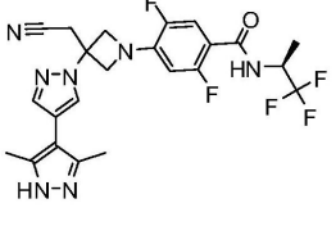
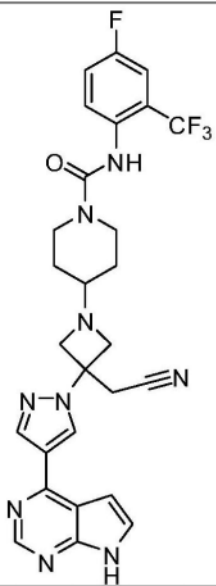
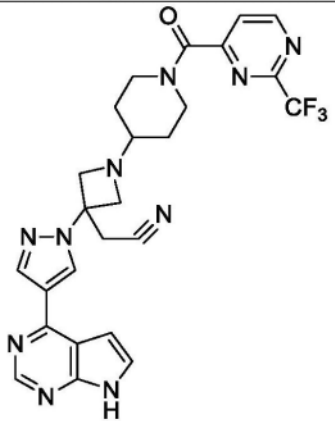
[0040] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐对JAK1的选择性高于

JAK2、JAK3和TYK2(即,JAK1选择性抑制剂)。例如,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐相对于JAK2、JAK3和TYK2中的一者或多者优先抑制JAK1。在一些实施方案中,所述化合物相对于JAK2优先抑制JAK1(例如,JAK2/JAK1 IC_{50} 比率 >1)。在一些实施方案中,所述化合物或盐对JAK1的选择性比对JAK2的选择性高约10倍。在一些实施方案中,如通过测量在1mM ATP下的 IC_{50} 来计算的,所述化合物或盐对JAK1的选择性比对JAK2的选择性高约3倍、约5倍、约10倍、约15倍或约20倍(例如,参见实施例A)。

[0041] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂是表1的化合物或其药学上可接受的盐。表1中的化合物是选择性JAK1抑制剂(选择性优于JAK2、JAK3和TYK2)。通过实施例A的方法在1mM ATP下获得的 IC_{50} 值示出于表1中。

[0042] 表1的化合物可通过例如在以下各者中描述的合成程序来制备:2011年3月9日提交的美国专利公布号2011/0224190、2014年5月16日提交的美国专利公布号2014/0343030、2013年10月31日提交的美国专利公布号2014/0121198、2010年5月21日提交的美国专利公布号2010/0298334、2010年8月31日提交的美国专利公布号2011/0059951、2011年11月18日提交的美国专利公布号2012/0149681、2011年11月18日提交的美国专利公布号2012/0149682、2012年6月19日提交的美国专利公布2013/0018034、2012年8月17日提交的美国专利公布号2013/0045963和2013年5月17日提交的美国专利公布号2014/0005166,所述专利公布中的每一者以引用的方式整体并入本文。

[0043] 表1

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
1	US 2014/03 43030 (实施例 7)	4-[3-(氟甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺		+++	>10
2	US 2011/022419 0 (实施例 154)	4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺		+	>10
3	US 2011/022419 0 (实施例 85)	[3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]-1-(1-{2-(三氟甲基)咪啉-4-基}羰基)氮杂环丁烷-3-基]乙腈		+	>10

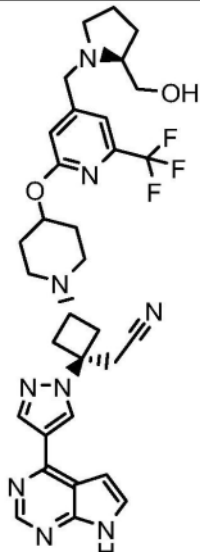
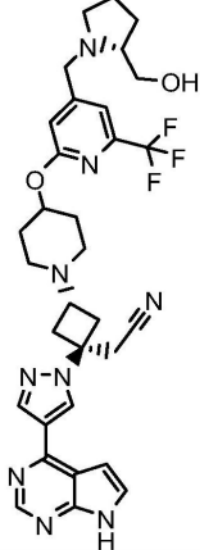
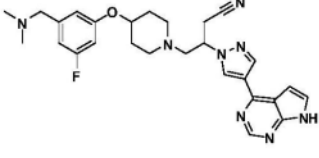
[0044]

[0045]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
4	US 2011/0224190 (实施例 1)	{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]吡啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
5	US 2014/0121198 (实施例 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-羟乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈		++	>10
6	US 2010/0298334 (实施例 2) ^a	3-[1-(6-氯吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	>10
7	US 2010/0298334 (实施例 13c)	3-(1-[1,3]恶唑并[5,4-b]吡啶-2-基)吡咯啉-3-基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈		+	>10
8	US 2011/0059951 (实施例 12)	4-[(4-{3-氟基-2-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	>10

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
9	US 2011/005995 1 (实施例 13)	4-[(4-{3-氟基-2-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡咯-1-基]丙基}哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯甲腈		+	>10
10	US 2012/014968 1 (实施例 7b)	[反式-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(4-{2-(三氟甲基)咪啉-4-基}羰基)哌嗪-1-基)环丁基]乙腈		+	>10
11	US 2012/014968 1 (实施例 157)	{反式-3-(4-{4-[3-(羟基氨基杂环丁烷-1-基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

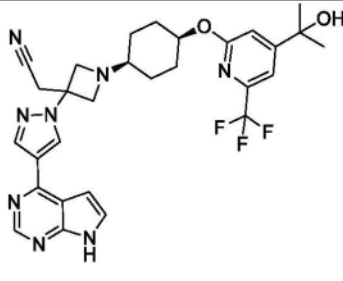
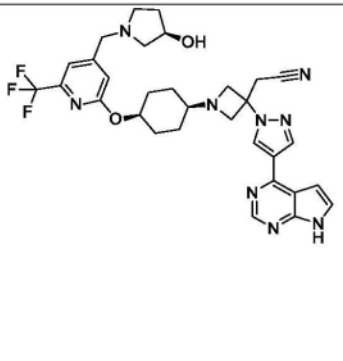
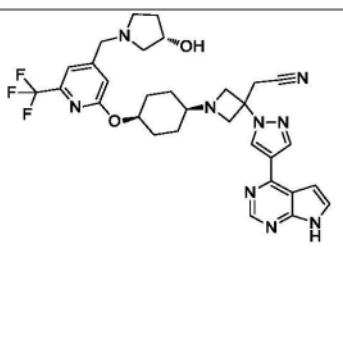
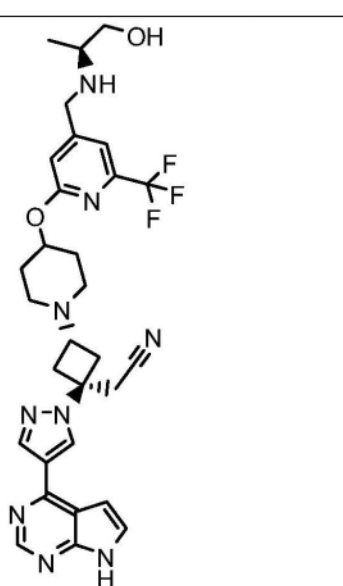
[0046]

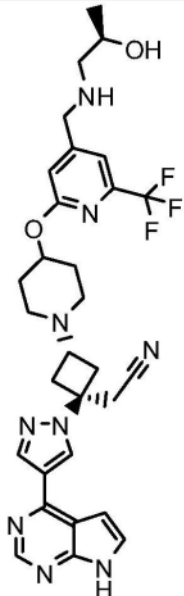
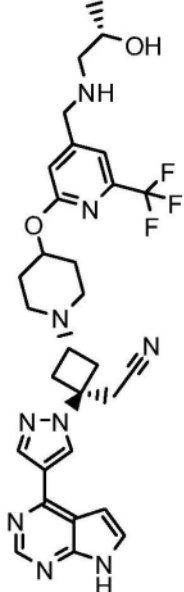
化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
1 2	US 2012/ 014968 1 (实施 例 161)	{ 反 式 -3-(4-{[4-{[(2S)-2-(羟 甲基)吡咯啉-1-基]甲 基}-6-(三氟甲基)吡 啶-2-基]氧基}哌啶 -1-基)-1-[4-(7H-吡咯 并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-1H-吡唑-1-基]环 丁基}乙腈		+	>10
[0047] 1 3	US 2012/ 014968 1 (实施 例 162)	{ 反 式 -3-(4-{[4-{[(2R)-2-(羟 甲基)吡咯啉-1-基]甲 基}-6-(三氟甲基)吡 啶-2-基]氧基}哌啶 -1-基)-1-[4-(7H-吡咯 并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-1H-吡唑-1-基]环 丁基}乙腈		+	>10
1 4	US 2012/ 014968 2 (实施 例 20) ^b	4-(4-{3-[(二甲氨基) 甲基]-5-氟苯氧基}哌 啶-1-基)-3-[4-(7H-吡 咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-1H-吡唑-1-基]丁 腈		+	>10

[0048]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
15	US 2013/0018034 (实施例 18)	5-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-异丙基吡嗪-2-甲酰胺		+	>10
16	US 2013/0018034 (实施例 28)	4-{3-(氟甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺		+	>10
17	US 2013/0018034 (实施例 34)	5-{3-(氟甲基)-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-异丙基吡嗪-2-甲酰胺		+	>10
18	US 2013/0045963 (实施例 45)	{1-(顺式-4-{[6-(2-羟乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
19	US 2013/0045963 (实施例 65)	{1-(顺式-4-{[4-[(乙氨基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10

[0049]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
20	US 2013/0045963 (实施例 69)	{1-(顺式-4-{4-(1-羟基-1-甲基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
21	US 2013/0045963 (实施例 95)	{1-(顺式-4-{4-[(3R)-3-羟基吡咯啉-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
22	US 2013/0045963 (实施例 95)	{1-(顺式-4-{4-[(3S)-3-羟基吡咯啉-1-基]甲基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}环己基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈		+	>10
23	US 2014/0005166 (实施例 1)	{反式-3-(4-{4-[(1S)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
24	US 2014/0005166 (实施例 14)	{ 反式 -3-(4-{[4-({[(2R)-2-羟丙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10
25	US 2014/0005166 (实施例 15)	{ 反式 -3-(4-{[4-({[(2S)-2-羟丙基]氨基}甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

[0050]

化合物编号	制备	名称	结构	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JA K2/JA K1
[0051] 26	US 2014/000516 6 (实施例 20)	{反式-3-(4-{[4-(2-羟乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)-1-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁基}乙腈		+	>10

[0052] +表示<10nM(关于测定条件参见实施例A)

[0053] ++表示≤100nM(关于测定条件参见实施例A)

[0054] +++表示≤300nM(关于测定条件参见实施例A)

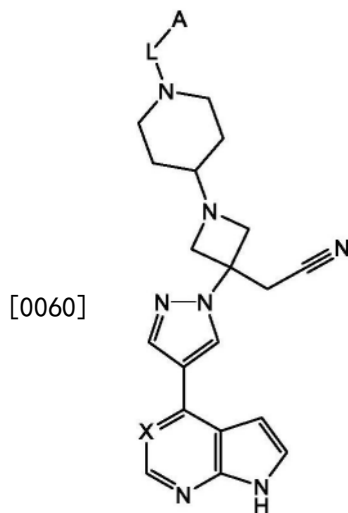
[0055] ^a对映体1的数据

[0056] ^b对映体2的数据

[0057] 在一些实施方案中, JAK1途径抑制剂是4-[3-(氰甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺(化合物1)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, JAK1途径抑制剂是4-[3-(氰甲基)-3-(3',5'-二甲基-1H,1'H-4,4'-联吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-2,5-二氟-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]苯甲酰胺磷酸盐。化合物1及其盐可通过例如2014年5月16日提交的US 9,382,231(参见例如实施例7)中描述的程序来制备,所述专利以引用的方式整体并入本文。

[0058] 在一些实施方案中, JAK1途径抑制剂选自以下各者中描述的化合物或其药学上可接受的盐:2011年3月9日提交的美国专利公布号2011/0224190、2014年5月16日提交的美国专利公布号2014/0343030、2013年10月31日提交的美国专利公布号2014/0121198、2010年5月21日提交的美国专利公布号2010/0298334、2010年8月31日提交的美国专利公布号2011/0059951、2011年11月18日提交的美国专利公布号2012/0149681、2011年11月18日提交的美国专利公布号2012/0149682、2012年6月19日提交的美国专利公布2013/0018034、2012年8月17日提交的美国专利公布号2013/0045963和2013年5月17日提交的美国专利公布号2014/0005166,所述专利公布中的每一者以引用的方式整体并入本文。

[0059] 在一些实施方案中, JAK1途径抑制剂是具有式I的化合物



I

[0061] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0062] X为N或CH;

[0063] L为C(=O)或C(=O)NH;

[0064] A为苯基、吡啶基或嘧啶基,其中每一者任选地被1或2个独立选择的 R^1 基团取代;并且

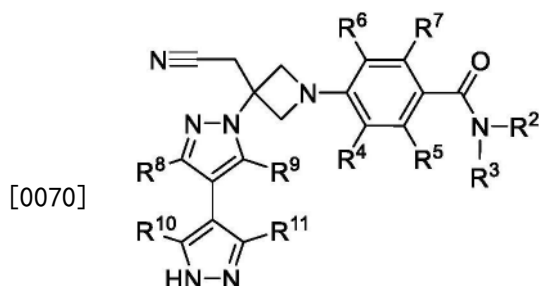
[0065] 每个 R^1 独立地为氟或三氟甲基。

[0066] 在一些实施方案中,具有式I的化合物是{1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0067] 在一些实施方案中,具有式I的化合物是4-{3-(氰甲基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

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

[0069] 在一些实施方案中,JAK1途径抑制剂是具有式II的化合物



II

[0071] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0072] R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基、

C₃₋₆环烷基和C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自氟、-CF₃和甲基的取代基取代；

[0073] R³为H或甲基；

[0074] R⁴为H、F或Cl；

[0075] R⁵为H或F；

[0076] R⁶为H或F；

[0077] R⁷为H或F；

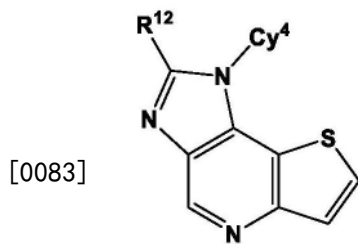
[0078] R⁸为H或甲基；

[0079] R⁹为H或甲基；

[0080] R¹⁰为H或甲基；并且

[0081] R¹¹为H或甲基。

[0082] 在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂是具有式III的化合物



III,

[0084] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0085] Cy⁴为四氢-2H-吡喃环，其任选地被1或2个独立地选自以下各者的基团取代：CN、OH、F、Cl、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基、氰基-C₁₋₃烷基、HO-C₁₋₃烷基、氨基、C₁₋₃烷基氨基和二(C₁₋₃烷基)氨基，其中所述C₁₋₃烷基和二(C₁₋₃烷基)氨基任选地被1、2或3个独立地选自F、Cl、C₁₋₃烷基氨基磺酰基和C₁₋₃烷基磺酰基的取代基取代；并且

[0086] R¹²为-CH₂-OH、-CH(CH₃)-OH或-CH₂-NHSO₂CH₃。

[0087] 在一些实施方案中，具有式III的化合物是((2R, 5S)-5-{2-[(1R)-1-羟乙基]-1H-咪唑并[4,5-d]噻吩并[3,2-b]吡啶-1-基}四氢-2H-吡喃-2-基)乙腈或其药学上可接受的盐。

[0088] 在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约10mg至约100mg的剂量施用。因此，在一些实施方案中，选择性JAK1途径抑制剂以基于游离碱为约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg的剂量施用。在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约1mg至约100mg的剂量施用。在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约10mg至约80mg的剂量施用。在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约90mg的剂量施用。在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约75mg的剂量施用。在一些实施方案中，JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐以基于游离碱为约45mg的剂量施用。

[0089] 术语“约”表示“近似”（例如，加或减指示值的近似10%）。

[0090] 在一些实施方案中, JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐作为一种或多种缓释剂型施用, 每种缓释剂型包含JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0091] 在一些实施方案中, JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐是经口施用。

[0092] 本文所述的实施方案意图以任何合适的组合来组合, 如同这些实施方案是多项从属权利要求一般(例如, 与选择性JAK1途径抑制剂及其剂量相关的实施方案、与本文公开的化合物的任何盐形式相关的实施方案、与各个类型的细胞因子相关疾病或病症相关的实施方案以及与组合物和/或施用相关的实施方案可以任何组合来组合)。

[0093] 仅为了简洁起见, 在本文中未单独列出所有可能的组合。

[0094] 本文所述的化合物可为不对称的(例如, 具有一个或多个立体中心)。除非另有指示, 否则诸如对映体和非对映体等所有立体异构体都是预期的。含有不对称取代的碳原子的化合物可以光学活性或外消旋形式分离。关于如何由非光学活性起始材料制备光学活性形式的方法在本领域中是已知的, 诸如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中, 并且所有此类稳定异构体都包含在本发明中。本发明化合物的顺式和反式几何异构体被描述为异构体的混合物或分离的异构体形式, 并且可分离为异构体的混合物或分离的异构体形式。

[0095] 在一些实施方案中, 所述化合物具有(R)-构型。在一些实施方案中, 所述化合物具有(S)-构型。

[0096] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过本领域中已知的许多方法中的任一者来进行。示例方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶, 所述手性拆分酸是光学活性成盐有机酸。适合于分级重结晶方法的拆分剂是例如光学活性酸, 诸如D和L形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸, 诸如 β -樟脑磺酸。适合于分级结晶方法的其他拆分剂包括 α -甲基苄胺的立体异构纯形式(例如, S和R形式, 或非对映纯形式)、2-苯甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0097] 外消旋混合物的拆分也可通过在装有光学活性拆分剂(例如, 二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的管柱上进行洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组合物可由本领域技术人员确定。

[0098] 本文所述的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移所产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体, 其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环形形式, 例如1H-和3H-咪唑, 1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑, 1H-和2H-异吲唑, 以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡或通过适当的取代而空间锁定为一种形式。

[0099] 本文所述的化合物也可包括同位素标记的本公开化合物。“同位素”或“放射性标记的”化合物是本公开的化合物, 其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常存在(即, 天然存在)的原子质量或质量数的原子替代或取代。可并入本公开化合物中的合适的放射性核素包括但不限于 ^2H (也写为D, 指代氘)、 ^3H (也写为T, 指代氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。例如, 本公开化合物中的一个或多个氢原子可被氘原子替代(例如, 式(I)、(II)或(III)或表1化合物的 C_{1-6} 烷基的一个或多个氢原子可任选地被氘原子取代, 诸如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。如本文所用, 术

语“化合物”意在包括所绘示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素,除非该名称指示特定立体异构体。除非另有指明,否则本文通过名称或结构标识为一种特定互变异构形式的化合物意图包括其他互变异构形式。

[0100] 所有化合物及其药学上可接受的盐可与诸如水和溶剂等其他物质一起存在(例如,水合物和溶剂合物),或可分离。

[0101] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其盐是基本上分离的。“基本上分离的”意指化合物与形成或检测到所述化合物的环境至少部分地或基本上分离。部分分离可包括例如富含本文所述的化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%、或至少约99重量%本文所述的化合物或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法在本领域中是例行的。

[0102] 短语“药学上可接受”在本文中被采用来指在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0103] 如本文所用,表述“环境温度”和“室温”或“rt”在本领域中是理解的,并且通常是指约为进行反应的房间温度的温度(例如,反应温度),例如约20°C至约30°C的温度。

[0104] 本发明还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式来改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐、酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐等。本发明的药学上可接受的盐包括母体化合物的例如由无毒无机酸或有机酸形成的常规无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规的化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,非水性介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)是优选的。合适盐的列表可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),其中每一者以引用的方式整体并入本文。

[0105] 如本文所用,可互换使用的术语“受试者”、“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选地为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选地为人类。在一些实施方案中,“受试者”、“个体”或“患者”需要所述治疗。

[0106] 在一些实施方案中,抑制剂以治疗有效量施用。如本文所用,短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中引发由研究者、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物或医学反应的活性化合物或药剂的量。

[0107] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指以下各者中的一者或多者:(1)抑制疾病;例如,抑制正经历或表现出疾病、疾患或病症的病状或症状的个体的该疾病、疾患或病症(即,遏制病状和/或症状进一步发展);(2)改善疾病;例如,改善正经历或表现出疾病、疾患或病症的病状或症状的个体的该疾病、疾患或病症(即,逆转病状和/或症状),诸如降低疾病的严重程度。

[0108] 在一些实施方案中,JAK1抑制剂可预防可能易患疾病的个体的结节性痒疹。术语

“预防”是指阻止可能易患疾病但尚未经历或表现出疾病的病状或症状的患者发生该疾病。

[0109] 联合疗法

[0110] 本文所述的方法还可包括施用一种或多种额外治疗剂。一种或多种额外治疗剂可同时或依次向患者施用。可使用不同的方法(例如,局部)施用一种或多种额外治疗剂。

[0111] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自JAK抑制剂。额外的JAK抑制剂可包括ATI-50002(JAK1/3选择性)。额外的JAK抑制剂可包括PF-06651600(JAK3选择性)。额外的JAK抑制剂可包括PF06700841(JAK1/TYK2选择性)。额外的JAK抑制剂可包括巴瑞克替尼(baricitinib)(JAK1/JAK2选择性)。额外的JAK抑制剂可包括TYK2选择性抑制剂。

[0112] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自抗氧化剂。抗氧化剂可选自假过氧化氢酶、维生素E、维生素C、泛醌、硫辛酸、白绒水龙骨(*Polypodium leucotomos*)、过氧化氢酶/超氧化物歧化酶组合和银杏(*Ginkgo biloba*)。在一些实施方案中,抗氧化剂还可与光疗联合施用。在光疗期间或之前施用抗氧化剂旨在于抵消由UV辐射本身引起的氧化应激,从而提高光疗效果。

[0113] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括抗组胺。

[0114] 在一些实施方案中,额外治疗剂是抗代谢物。抗代谢物可包括5-氟尿嘧啶。

[0115] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自局部用皮质类固醇、免疫调节剂、钙调神经磷酸酶抑制剂和光疗。在一些实施方案中,额外疗法是全身性类固醇或免疫抑制剂。

[0116] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括类固醇(例如,经口施用类固醇),包括全身性类固醇。类固醇治疗可包括经口类固醇微脉冲疗法(例如,使用倍他米松(betamethasone)和/或地塞米松(dexamethasone))。

[0117] 在一些实施方案中,局部用皮质类固醇选自增效的二丙酸倍他米松、丙酸氯倍他索、二乙酸二氟拉松、丙酸卤倍他索安西奈德(halobetasol propionate amcinonide)、戊酸倍他米松、去羟米松、二乙酸二氟拉松、氟轻松、哈西奈德(halcinonide)和曲安奈德。

[0118] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括免疫调节剂。免疫调节剂可包括抗IL15疗法(例如,AMG 714单克隆抗体)。免疫调节剂可包括抗IL36疗法(例如,伊西多利单抗(imsidolimab)和司柏索利单抗(spesolimab))。免疫调节剂可包括抗TNF α 疗法(例如,依那西普(etanercept)和英利昔单抗(infliximab))。

[0119] 在一些实施方案中,免疫调节剂选自阿普斯特、克立硼罗、阿法诺肽(afamelanotide)、米诺环素、锌、托法替尼、AMG 714单克隆抗体、伊西多利单抗、司柏索利单抗环孢菌素、依那西普、英利昔单抗、环磷酰胺、环孢素、甲氨蝶呤和氧代-二氢-吡啶乙酸钠(ODHAA)。

[0120] 在一些实施方案中,钙调神经磷酸酶抑制剂选自他克莫司(tacrolimus;FK-506)和吡美莫司(pimecrolimus)。

[0121] 在一些实施方案中,光疗包括暴露于紫外线(例如,准分子灯或激光器)。

[0122] 在一些实施方案中,额外治疗剂是Janus激酶抑制剂。在一些实施方案中,Janus激酶抑制剂是局部施用。

[0123] 在一些实施方案中,额外治疗剂是神经激肽1受体拮抗剂(例如,阿瑞匹坦)。

[0124] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括抗IL-4/IL-13抗体。在一些实施方案中,抗IL-4/IL-13抗体选自度匹鲁单抗、来瑞组单抗和曲罗芦单抗。

[0125] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括抗IL-5抗体。在一些实施方案中,抗IL-5抗体选自贝那利珠单抗、美泊利珠单抗和瑞利珠单抗。

[0126] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括抗IL-31抗体。在一些实施方案中,抗IL-31抗体包括荼莫利珠单抗。

[0127] 在一些实施方案中,额外治疗剂是IL-6拮抗剂或受体拮抗剂。在一些实施方案中,IL-6受体拮抗剂是托珠单抗(tocilizumab)。

[0128] 药物制剂和剂型

[0129] 当用作药物时,JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐可以药物组合物的形式施用。这些组合物可以制药领域中熟知的方式制备,并且取决于是需要局部治疗还是全身治疗以及待治疗的区域,可通过多种途径施用。施用可为局部施用(包括透皮、表皮、眼部和粘膜施用,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部施用(例如,通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器;气管内或鼻内施用)、经口或肠胃外施用。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或注射或输注;或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。肠胃外施用可呈单次丸剂剂量的形式,或可例如通过连续灌注泵来进行。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、霜剂、凝胶、滴剂、栓剂、喷剂、泡沫、液体和粉末。常规的药物载体、水性、粉末或油性基体、增稠剂等可能是必要或期望的。

[0130] 本发明还包括药物组合物,所述药物组合物含有作为活性成分的本文所述的JAK1途径抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)的组合。在一些实施方案中,所述组合物适合于局部施用。在制备组合物时,活性成分通常与赋形剂混合、由赋形剂稀释、或包封在这种载体内,所述载体是呈例如胶囊、药囊、纸或其他容器的形式。当赋形剂充当稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其用作活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(作为固体或处于液体介质中)、含有例如高达10重量%活性化合物的软膏剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0131] 在制备制剂时,可研磨活性化合物以提供适当粒度,之后将其与其他成分组合。如果活性化合物基本上不溶,则可将其研磨成小于200目的粒度。如果活性化合物基本上可溶于水,则可通过研磨来调整粒度,以在制剂中提供基本上均匀的分布,例如约40目。

[0132] 可使用已知的诸如湿磨的研磨程序来研磨JAK1途径抑制剂,以获得适合于片剂形成和其他制剂类型的粒度。可通过本领域中已知的工艺制备JAK1选择性抑制剂的细分(纳米颗粒)制剂,例如参见国际申请号WO 2002/000196。

[0133] 组合物可被配制为单位剂型,每个剂量含有一定量的呈游离形式或盐形式的活性成分。术语“单位剂型”是指作为单位剂量适合于人类受试者和其他哺乳动物的物理离散单位,每个单位含有经计算以联合合适的药物赋形剂一起产生期望的治功效果的预定量的活性材料。

[0134] 在本发明的方法和用途中,可使用相似剂量的本文所述的化合物。

[0135] 活性化合物可在宽剂量范围内有效,并且通常以药学上有效的量施用。然而,应当理解,实际施用的化合物的量通常由医师根据相关情况确定,所述相关情况包括待治疗的疾患、选择的施用途径、所施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0136] 为了制备诸如片剂的固体组合物,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称为均质时,活性成分通常均匀地分散在组合物中,使得该组合物可容易地细分成同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。然后将这种固体预制剂细分为上文所述类型的含有例如约0.1至约1000mg本发明的活性成分的单位剂型。

[0137] 可将本发明的片剂或丸剂包衣或以其他方式混配以提供具有延长作用优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者是呈在前者之上的包膜的形式。两种组分可由肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并且准许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括多种聚合酸和聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0138] 可掺入本发明化合物和组合物以经口施用或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和具有诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等食用油的调味乳液、以及酞剂和类似药物媒介物。

[0139] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液、以及粉末。液体或固体组合物可含有如前所述合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用以产生局部或全身效果。组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化溶液可直接从雾化装置吸入,或者雾化装置可附接到面罩、帷罩或间歇式正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0140] 局部制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏剂可含有水和一种或多种选自以下各者的疏水性载体:例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等。霜剂的载体组合物可基于水与甘油和一种或多种其他组分的组合,所述其他组分例如甘油单硬脂酸酯、PEG-甘油单硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇。可使用异丙醇和水,适当时与其他组分(例如像甘油、羟乙基纤维素等)组合来配制凝胶。

[0141] 向患者施用的化合物或组合物的量将根据施用什么药物、施用目的(诸如预防或治疗)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可以足以治愈或至少部分遏制疾病及其并发症的症状的量向已经罹患疾病的患者施用组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及主治医生根据诸如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素所作出的判断。

[0142] 向患者施用的组合物可呈上文所述药物组合物的形式。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或者可进行无菌过滤。可包装水溶液以按原样使用或将其冻干,将冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常在3与11之间,更优选地为5至9,且最优选地为7至8。应当理解,使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药用盐。

[0143] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如治疗欲取得的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康状况以及处方医师的判断而变化。本文所述的化合物在药物组合物中的比例或浓度可根据许多因素而变化,所述因素包括剂量、化学特性(例如,疏水性)和施用途径。剂量可能取决于诸如以下各者的变量:疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物学功效、赋形剂的配制及其施用途径。有效剂量可由来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线中推断出。

[0144] 本发明的组合物还可包含一种或多种额外药剂,诸如化学治疗剂、类固醇、抗炎化

合物或免疫抑制剂,在本文中列出了其实例。

[0145] 药盒

[0146] 本发明还包括可用于例如治疗和/或预防结节性痒疹的药用药盒,所述药用药盒包括一个或多个容器,所述一个或多个容器含有包含治疗有效量的本文所述的化合物的药物组合物。如果需要,此类药盒还可包括一种或多种不同的常规药用药盒组件,例如像具有 一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外容器等,如本领域技术人员容易显而易见的。药盒中还可包括作为插页或标签的说明书,所述说明书指示待施用的组分的量、施用指南和/或用于混合组分的指南。

[0147] 实施例

[0148] 本发明将通过具体实施例来进行更详细的描述。以下实施例出于说明目的而提供,而不意图以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易认识到,可改变或修改各种非临界参数来产生基本上相同的结果。根据本文所述的至少一种测定,已发现实施例的化合物为JAK抑制剂。

[0149] 实施例A:体外JAK激酶测定

[0150] 根据Park等人,Analytical Biochemistry 1999,269,94-104中描述的以下体外测定来测试可用于治疗细胞因子相关疾病或病症的JAK1途径抑制剂对JAK靶标的抑制活性。使用昆虫细胞中的杆状病毒表达具有N端His标签的人类JAK1(a.a.837-1142)、JAK2(a.a.828-1132)和JAK3(a.a.781-1124)的催化域,并且加以纯化。通过测量生物素化肽的磷酸化来测定JAK1、JAK2或JAK3的催化活性。通过均相时间分辨荧光(HTRF)来检测磷酸化肽。在具有100mM NaCl、5mM DTT和0.1mg/mL(0.01%)BSA的50mM Tris(pH 7.8)缓冲液中含有酶、ATP和500nM肽的40 μ L反应物中,测量化合物对每种激酶的IC₅₀。对于1mM IC₅₀测量,反应物中的ATP浓度为1mM。使反应在室温下进行1小时,然后用测定缓冲液(Perkin Elmer, Boston,MA)中的20 μ L 45mM EDTA、300nM SA-APC、6nM Eu-Py20停止所述反应。与钕标记的抗体结合40分钟,并且在Fusion读板器(Perkin Elmer, Boston,MA)上测量HTRF信号。在这个测定中测试表1中的化合物,并且显示出其IC₅₀值也存在于表1中。

[0151] 实施例B:

[0152] JAK1介导的PN病理生理学药理学抑制

[0153] 获得活动性疾病,即未经治疗的结节性痒疹的全厚(4mm)皮肤活检物。对于每个病变,获得两(2)个4-mm穿刺活检物(参见图1)。将活检物纵向分成两块,总共四(4)个2-mm全厚切片,然后将其置于培养物中。图1绘示了用于JAK1介导的PN病理生理学药理学抑制的皮肤穿刺活检的表示。然后在媒介物对照(DMSO)或小分子JAK1抑制剂化合物(在此特定情况下为化合物1)的存在下将活检物培养8天。每2天收集一次上清液以用于细胞因子/蛋白质分析。分析所收集的上清液以量化通过培养物中的皮肤外植体分泌的趋化因子、细胞因子和生长因子。通过Procarta Multiplex Immunoassay(Thermo Fisher, Waltham,MA)在培养物上清液中检测和量化总共51种蛋白质。将上清液和标准品在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。在Luminex 200仪器(Luminex Corporation, Austin, TX)上读取测定板。从每种分析物的抗原标准曲线外推浓度。将每种分析物的抑制百分比确定为具有DMSO的培养物中的蛋白质浓度(C_D)与具有JAK1抑制剂(化合物1)的那些培养物中的蛋白质浓度(C_J)的差异,或(C_D-C_J)/C_D,参见图2。

[0154] 已显示化合物1能抑制关键疾病途径中涉及的关键趋化因子、细胞因子和生长因

子(参见表2和图2)。这些关键趋化因子、细胞因子和生长因子与炎症、瘙痒(发痒)或可能与PN相关联的病变发展有关。例如,当与非病变对照皮肤相比时,已显示PN病变皮肤的CXCL8、CXCL10和干扰素 γ 的水平增加(Tsoi等人,J Allergy Clin Immunol 149,1329-39 (2022))。

[0155] 此外,也已显示诸如IL-31和IL-17等其他细胞因子在PN中发挥着作用。例如,与非病变对照皮肤相比,已显示CD4+T细胞显著浸润病变PN皮肤(Wong等人,J Investigative Dermatology,140(3),702-706.e2(2020))。CD4+T细胞可表达白介素31(IL-31),所述白介素已显示为是瘙痒(PN的重要症状)的介导体(Ständer等人,N Engl J Med,382:706-716(2020))。所表达的IL-31也显示出在PN的发展中发挥着作用,其中通过萘莫利珠单抗抑制IL-31导致PN患者的瘙痒和皮肤病变有所改善(Ständer,同上)。当PN皮肤用萘莫利珠单抗(一种IL-31抑制剂)培养时,观察到病变皮肤中的IL-17水平的降低,从而表明抑制IL31R信号转导可影响IL-17表达(Tsoi,同上)。此外,与对照皮肤相比,PN病变皮肤真皮中表达IL-17的细胞增加(Wong,同上)。此外,IL-2对浸润性CD4+T细胞的发育、维持和功能至关重要(Furtado,J Exp Med,196(6):851-7(2002)),并且是一种强瘙痒介导体(Xie等人,J Dermatol,46(3),177-185 2019))。此外,已显示PN皮肤的表皮呈STAT6阳性,STAT6是诸如IL-5和IL-31等Th2细胞因子的标志物(Mullins等人,NLM,StatPearls Publishing,https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204),2021年9月14日)。最后,角质细胞与PN的发病机制有关,特别是在瘙痒周围(Zhong等人,Acta Dermato-Venereologica volume 99,579-586(2019年)5月)。在皮肤中,角质细胞产生IL-34。

[0156] 因此,化合物1已显示能抑制参与PN和/或与PN相关联的潜在炎症和瘙痒的多种关键趋化因子、细胞因子和生长因子。

[0157] 表2示出了由化合物1产生的抑制百分比

	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	**
[0158]	IL-34	24.98	29.61
	IL-18	26.35	**
	IFN γ	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 α (CTLA-8)	67.51	61.79

[0159] **未测量到抑制

[0160] 实施例C:化合物1的2期研究

[0161] 研究设计

[0162] 描述了JAK抑制剂化合物1治疗结节性痒疹患者的功效和安全性的2期随机化、双盲、安慰剂对照剂量范围研究。图3绘示了使用化合物1进行的用于治疗患有结节性痒疹的参与者的研究。该研究可包括患有结节性痒疹的参与者的24周双盲延长期。参与者可包括结节总计 ≥ 20 、结节在 ≥ 2 个不同身体区域、IGA ≥ 3 和严重瘙痒的患有结节性痒疹(例如,临床诊断达到至少3个月)的参与者。该研究可包括至少18岁的男性和女性。

[0163] 参与者将参与长达48周,包括长达4周的筛查、长达40周的治疗(安慰剂对照期16周和延长期24周)和4周的安全性随访。大约105名参与者将按1:1:1随机分配到3个治疗组中的1个(剂量A(45mg(例如,3个化合物1 15mg片剂和2个安慰剂片剂))、剂量B(75mg(例如,5个化合物1 15mg片剂))或安慰剂(例如,5个安慰剂片剂))。化合物1或匹配安慰剂将经口服用,每日一次。基于第16周时的功效反应,参与者将额外接受2个剂量的活性研究药物中的1个剂量,持续24周。例如,如果根据取得瘙痒NRS中 ≥ 4 点的降低(基于每周平均瘙痒评分)和IGA-TS(评分为0或1,相对于基线改善 ≥ 2 级),某人对治疗有所反应,则其为反应者,而如果其不符合反应者的定义,则其是无反应的。

[0164] 在一些实施方案中,参与者被包括在研究中的标准包括以下各者中的任一者: ≥ 18 岁或以上的男性和女性;临床诊断结节性痒疹达到至少3个月; ≥ 20 个结节;结节在 ≥ 2 个不同身体区域上;IGA ≥ 3 ;以及严重瘙痒。严重瘙痒可被定义为:筛查前一周平均瘙痒NRS评分 ≥ 5 ;并且第1天前一周的平均瘙痒NRS ≥ 5 (注意:参与者必须具有基线前7天中的至少4天瘙痒数据才能计算平均值并进行随机化)。在参与研究的持续时间内,参与者必须愿意采取适当、药学上可接受的避孕措施,以避免妊娠或生育孩子。另外,女性参与者在筛查时必须具有阴性血清妊娠试验,并且在第1天随机化之前具有阴性尿妊娠试验。

[0165] 在表3和表4中分别呈现了安慰剂对照期和延长期的活动时间表的实施方案。

[0166] 表3

[0167]	访视日(范围)	筛查	安慰剂对照治疗	安全性随访	注意
--------	---------	----	---------	-------	----

	前 28 天至 前 1 天	第 1 天 (基 线)	第 2 周 (远 程) (±3 天)	第 4 周 (± 3 天)	第 6 周 (远 程) (±3 天)	第 8 周 (± 3 天)	第 12 周 (±3 天)	第 16 周 /ET (±3 天)	最 后 一 个 剂 量 后 28 天 (+7 天)	参 与 者 必 须 先 完 成 第 16 周 评 定, 之 后 才 能 继 续 研 究。
行政程序										
知情同意	X									
I/E 标准审查	X	X								
人口统计学和病史	X									一般和特定疾病的病史。
先前/伴随用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
联系 IRT	X	X		X		X	X	X		
随机化		X						X*		*基于功效评定, 剂量可能变化。
分发提醒卡和日记		X		X		X	X	X		
访视时服用的研究药物										
分配研究药物		X		X		X	X	X		
收集研究药物并审查日记卡		X		X		X	X	X		
评定电子日记依从性		X		X		X	X	X		
评定研究药物依从性		X		X		X	X	X		
安全性评定										
AE 评定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	如果注意到 AE, 则应对该身体系统进行身体检查。
综合身体检查	X							X*		*仅在 ET 访视时进行综合身体检查。
身高	X									
体重	X							X		
生命体征	X	X		X		X	X	X	X	
12 导联 ECG	X							X		
功效评定										
IGA	X	X		X		X	X	X	X	

[0168]

访视日(范围)	筛查		安慰剂对照治疗						安全性随访	注意
	前28天至前1天	第1天(基线)	第2周(远程)(±3天)	第4周(±3天)	第6周(远程)(±3天)	第8周(±3天)	第12周(±3天)	第16周/ET(±3天)	最后一个剂量后28天(+7天)	参与者必须先完成第16周评定,之后才能继续研究。
结节评定	X	X		X		X	X	X	X	
瘙痒 NRS	从筛查到研究药物给药,每天晚上完成日记。									
摄影		X				X		X	X	
生活质量评定 注意: 应在任何其他评定之前进行。										
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 疲劳	X	X		X		X	X	X	X	
PROMIS 睡眠	X	X		X		X	X	X	X	
实验室评定 注意: 临床实验室测试的抽血必须视情况在诊所内服用研究药物之前进行。										
化学评定	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	*如果在第1天起的14天内进行筛查评定,则不需要。
血液学评定	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠试验	X	X		X		X	X	X	X	*WOCBP 将在筛查和随访时进行血清试验,并且在所有其他诊所内访视时进行尿液测试。阳性尿液测试必须通过血清试验来确认。
凝血	X					X		X		
验尿	X					X		X		
TB 筛查	X									
血清学	X									
甲状腺功能	X									
炎症标志物		X				X		X		
PK 抽血				X			X			访视待定
皮肤活检										访视待定

[0169]

[0170] 表4

[0171]

访视日 (范围)	延长治疗								安全性随 访	注意
	第 18 周 (远 程)(±3 天)	第 20 周(± 3天)	第 22 周 (远 程)(±3 天)	第 24 周(± 3天)	第 28 周(± 3天)	第 32 周(± 3天)	第 36 周(± 3天)	第 40 周 /ET(±3 天)	最 后 一 个 剂 量 后 28 天 (+7 天)	
行政程序										
先前/伴随 用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
联系 IRT		X		X	X	X	X	X		
分发提醒 卡		X		X	X	X	X	X		
访视时服 用的研究 药物										
分配研究 药物		X		X	X	X	X			
收集研究 药物并审 查日记		X		X	X	X	X	X		
评定电子 日记依从 性		X		X	X	X	X	X		
评定研究 药物依从 性		X		X	X	X	X	X		
安全性评定										
AE 评定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	如果注意到 AE, 则应对该 身体系统进行 身体检查。
综合身体 检查								X		
体重					X			X		
生命体征		X		X	X	X	X	X	X	
12 导联 ECG								X		
功效评定										
IGA		X		X	X	X	X	X	X	
瘙痒 NRS	从筛查到研究药物给药, 每天晚上完成日记。									
结节评定		X		X	X	X	X	X	X	
摄影										也许在延长期 中根本没有。
生活质量评定 注意: 应在任何其他评定之前进行。										
DLQI		X		X	X	X	X	X	X	

访视日 (范围)	延长治疗								安全性随访	注意
	第18周 (远程) (±3天)	第20周 (±3天)	第22周 (远程) (±3天)	第24周 (±3天)	第28周 (±3天)	第32周 (±3天)	第36周 (±3天)	第40周 /ET (±3天)	最后一个 剂量后28 天 (+7天)	
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	
FACIT-疲劳		X		X	X	X	X	X	X	
PROMIS睡眠		X		X	X	X	X	X	X	
实验室评定 注意: 临床实验室测试的抽血必须视情况在诊所内服用研究药物之前进行。										
[0172] 化学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠		X		X	X	X	X	X		*WOCBP: 在筛查和随访时进行血清试验, 并且在所有其他诊所内访视时进行尿液测试。阳性尿液测试必须通过血清试验来确认。
凝血				X				X		
验尿				X				X		
甲状腺功能										
炎症标志物				X				X		
药代动力学				X						访视待定

[0173] 在一些实施方案中, 参与者被排除在研究之外的标准包括以下各者中的任一者: 由于除结节性痒疹以外的疾患 (例如, 诸如疥疮、昆虫叮咬、慢性单纯性苔藓、银屑病、痤疮、毛囊炎、习惯性抓挠、淋巴瘤样丘疹病、慢性光化性皮炎、疱疹样皮炎、孢子丝菌病、大疱病、表皮剥脱综合征) 所致的慢性瘙痒; 神经性和心因性瘙痒 (例如, 感觉异常性瘙痒、肱桡部瘙痒、小纤维神经病、皮肤抓挠综合征或寄生虫妄想症); 以及其他疾病的并发疾患和病史。其他疾病的并发疾患和病史可包括: 血小板减少症、凝血病、血小板功能异常或血栓事件史; 免疫功能低下 (例如, 淋巴瘤、获得性免疫缺陷综合征、Wiskott-Aldrich综合征) 或基线前5年内有恶性疾病史; 在基线访视前2周内需要用全身性抗生素、抗病毒药、抗寄生虫药、抗原虫药或抗真菌剂治疗的慢性或急性感染; 基线访视前1周内活动性急性细菌、真菌或病毒性皮肤感染 (例如, 单纯疱疹、带状疱疹、水痘、临床感染的特应性皮炎、脓疱疮); 研究者认为

可能干扰PN病变评估或功效评定或损害参与者安全的任何其他伴随皮肤病(例如,全身性红斑病,诸如Netherton综合征)、色素沉着或大面积疤痕;当前带状疱疹感染、播散性单纯疱疹病史、或带状疱疹病史;第1天前5年内有恶性肿瘤病史,包括黑色素瘤、淋巴瘤和白血病,但成功治疗的非转移性皮肤鳞状细胞癌、基底细胞癌或宫颈局部原位癌除外;以及白化病。

[0174] 在一些实施方案中,在基线访视前所指示的冲洗期内对参与者排除任何以下治疗的标准:目前使用抗凝剂或已知会引起血小板减少症的药物;4周-全身性皮质类固醇或促肾上腺皮质激素类似物、环孢菌素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤或其他全身性免疫抑制剂或免疫调节剂(例如,霉酚酸酯或他克莫司)(注意:允许使用皮质类固醇吸入剂和鼻内喷剂,而对于非皮肤疾患(例如,哮喘加重、支气管炎),允许使用经口皮质类固醇不超过7天,如果研究者和赞助者认为可接受);2周-全身性抗生素和免疫接种;镇静抗组胺药,除非是长期稳定疗程(准许使用非镇静抗组胺药)(注意:在研究过程中不推荐使用活疫苗);1周-使用任何PN局部治疗(温和润肤剂除外),诸如皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、PDE4抑制剂、煤焦油(洗发水)、局部抗生素、抗菌清洁沐浴露/肥皂(除非是长期稳定疗程);对于任何局部或全身性JAK或TYK2抑制剂,<12周或5个半衰期(如果已知),以较长者为准;对于任何研究性或实验性治疗,<12周或5个半衰期(如果已知),以较长者为准;对于全身性免疫抑制或免疫调节生物药物,<12周或5个半衰期(如果已知),以较长者为准;对于活疫苗,<6周,或计划在研究过程期间或最后一剂研究药物后6周内接受活疫苗;对于任何经口或局部PDE-4抑制剂(例如,阿普斯特、克立硼罗),<3周;对于强效和适中的全身性CYP3A4抑制剂和强效全身性CYP3A4诱导剂,<2周或5个半衰期(如果已知),以较长者为准;以及对于抗血小板药物,<1周,注意:研究者酌情准许低剂量乙酰水杨酸($\leq 100\text{mg QD}$)以用于心血管预防的目的。

[0175] 在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括如由研究者所确定的筛查时不受控制的甲状腺功能(注意:如果参与者有甲状腺疾病病史并且正在接受治疗,则参与者必须在第1天前的至少3个月内处于稳定甲状腺疗程中)。在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括表5中定义的筛查时的实验室值:

[0176] 表5

实验室参数		排除标准
血液学		
a	血小板	$< 150 \times 10^9/L$
b	血红蛋白	$< 10 \text{ g/L}$
c	ANC	$< 1.5 \times 10^9/L$
d	WBC	$\leq 3.0 \times 10^9/L$
肝		
e	ALT	$\geq 2 \times \text{ULN}$
f	AST	$\geq 2 \times \text{ULN}$
[0177] g	结合(直接)胆红素/总胆红素	$\geq 1.2 \times \text{ULN} / \geq 1.5 \times \text{ULN}$ (注意: 除非临床诊断为吉尔伯特综合征(Gilbert's syndrome))
h	碱性磷酸酶	$\geq 2 \times \text{ULN}$
肾		
j	eGFR	$\leq 70 \text{ mL/min}$, 基于 Cockcroft-Gault 公式
凝血		
l	PT	$> \text{ULN}$
m	INR	$> \text{ULN}$

[0178] 在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括HBV或HCV感染的证据或再活化的风险。参与者不能呈B型肝炎表面抗原、抗B型肝炎核心抗体或HCV抗体阳性;参与者也不能呈HBV DNA或HCV RNA阳性,以防需要进行这些反射性评定(先前没有HBV感染史,已接种疫苗抵抗HBV且对HBsAg有阳性抗体(B型肝炎表面抗体)作为先前暴露的唯一证据的参与者可参与研究;并且有HCV感染史,抗体阳性且已成功治疗>12周而不具有可检测的HCV RNA的参与者允许进入研究)。在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括已知的HIV感染。

[0179] 在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括如以下所定义的结核分枝杆菌(即,TB)的活动性或潜伏性或未充分治疗感染的证据:在第1天前的12周时或之内进行的阳性QFT-GIT或阳性Mantoux/PPD结核菌素皮肤测试是排除性的;未治疗或未充分治疗的潜伏性或活动性TB感染史;如果参与者先前接受过针对潜伏性TB感染或活动性TB感染的适当疗程,则不需要进行QFT-GIT或Mantoux/PPD结核菌素皮肤测试,但需要在第1天起的3个月内取得胸部x光或其他适当诊断图像;以及目前正在接受活动性TB感染治疗的参与者将被排除在外。

[0180] 在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括对化合物1或化合物1的赋形剂的已知超敏反应或严重反应。在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括妊娠或哺乳期参与者,或考虑妊娠的那些参与者。在一些实施方案中,参与者被排除在研究之外的标准包括在筛查前1年内有酗酒或药物成瘾史,或目前有酒精或药物使用情况,研究者认为这会干扰参与者遵守施用方案和研究评定的能力。在一些实施方案中,参与者

被排除在研究之外的标准包括研究人员认为,参与者不能或不可能遵守给药方案和研究评估。

[0181] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于研究者总体评定 (IGA) 而确定。IGA是0至4的总体严重程度评级,如表6所提及。在一些实施方案中,IGA-TS (研究者总体评定治疗成功) 被定义为0或1的IGA评分,相对于基线改善 ≥ 2 级。如果通过评估在指定时间点 (例如,第16周) 取得IGA-TS (IGA为0或1,降低2点) 的参与者比例,可确定功效。

[0182] 表6

等级	严重程度	状况
0	清除	无结节(0个结节)
1	几乎清除	极少的扁平病变,有不超过5个圆顶状可触知结节(约1-5个结节)
2	轻度	少数、大部分为扁平的病变,有少量圆顶状可触知结节(约6-19个结节)
3	中度	许多病变,部分为扁平且呈圆顶状的可触知结节(约20-100个结节)
4	重度	大量病变,大多数为圆顶状可触知结节(超过100个结节)

[0184] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于瘙痒数值评级量表 (瘙痒NRS) 而确定。可向参与者发放用于每日评定的手持装置 (电子日记)。可指示参与者在从筛查当天开始到设定端点 (例如,第40周) 或治疗中止的每次评定所需的特定时间点期间完成日记。在一些实施方案中,功效可通过 (例如,在第16周) 取得预设比例的在瘙痒NRS中取得至少2或4点改善的参与者来证明。在一些实施方案中,功效可通过观察在瘙痒NRS中相对于基线改善 ≥ 2 点或 ≥ 4 点的时间来证明。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的NRS反应有所改善。

[0185] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于结节评定而确定。在一些实施方案中,将在每次诊所内访视时对结节的数量进行计数,并且将经由PAS评定疾病活动。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的PAS反应有所改善。PAS (痒疹活动评分) 根据顶部有表皮剥脱/结痂 (反映主动抓挠) 的痒疹性病变的百分比来评定疾病活动,并且通过PAS的“活动”子项来测量治愈的痒疹性病变的百分比,以便量化结节性痒疹皮肤病变的变化。

[0186] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于受影响区域的摄影而确定。访视时将获得受PN影响的身体区域的摄影。所有场所都将使用2维摄影来拍摄含有PN结节的身体区域。

[0187] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于患者报告结果 (PRO) 而确定。在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于皮肤病生活质量指数 (DLQI) 而确定。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的DLQI反应有所改善。DLQI是经过验证的问卷 (例如,10个问题),其用于度量在过去7天内,皮肤问题对参与者的影响程度,如在SoA中所概述。参与者可用 (1) 非常多, (2) 很多, (3) 很少,

或(4)完全没有来回答问卷。问卷可在6个标题下进行分析:症状和感受;日常活动;闲暇;工作和上学;个人关系;以及治疗。

[0188] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法的功效可基于患者总体印象变化(PGIC)而确定。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的PGIC反应有所改善。PGIC是参与者的自我报告测量,其反映了他们对治疗功效的看法。PGIC是描述参与者对整体改善评级的7点量表,并且在现场访视期间记录。例如,参与者将回答以下问题:“自从您在本研究中接受治疗以来,在接受研究药物治疗的区域中,您的PN为:(1)极大地改善,(2)大为改善,(3)稍微改善,(4)无变化,(5)稍微恶化,(6)大为恶化,以及(7)极大地恶化。”

[0189] 在一些实施方案中,可基于参与者的医院焦虑和抑郁量表(HADS)的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的HADS反应有所改善。HADS是14项问卷,其评定个人目前正在经历的焦虑和抑郁程度。存在各自用于测量焦虑和用于测量抑郁的7个问题,其中每个问题有4种可能回答(回答被评分为0、1、2或3)。计算焦虑和抑郁的单独评分。

[0190] 在一些实施方案中,可基于参与者的慢性疾病疗法的功能评定-疲劳量表(FACIT-疲劳量表)的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的FACIT-疲劳量表反应有所改善。FACIT-疲劳量表是具有13项问卷的经过验证的工具,所述问卷最初被设计来以7天回忆期评定慢性病患者的疲劳。每一项使用从“4=完全没有”到“0=非常多”范围的5点量表。FACIT-疲劳总评分的范围为0(最大疲劳)至52(无疲劳)。参与者应在现场人员进行任何临床评定之前以及与现场人员进行任何互动,以避免对参与者的反应产生偏见之前完成问卷。

[0191] 在一些实施方案中,可基于参与者的PROMIS睡眠量表的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的PROMIS睡眠量表反应有所改善。在PROMIS睡眠量表下,将使用PROMIS:简表睡眠相关障碍和睡眠干扰中的2个来评定睡眠。PROMIS简表-睡眠相关障碍问卷评定了自我报告的在平常清醒时间内对警觉性、嗜睡和疲倦的感知,以及在失眠期间所感知到的与睡眠问题或警觉性受损相关联的功能障碍。问卷有8个问题,使用5点量表进行评定。评分的范围为8至40,评分越高指示睡眠相关障碍的严重程度越高。PROMIS简表-睡眠干扰问卷评定自我报告的对睡眠质量、睡眠深度和与睡眠相关联的恢复的感知。睡眠干扰不聚焦于特定睡眠障碍的症状,并且不提供睡眠量(例如,睡眠总量、入睡时间、睡眠期间的失眠量)的主观估计。睡眠干扰简表是通用的,而不是疾病特定的。问卷有8个问题,并且使用5点量表进行评定。评分的范围为8至40,评分越高指示睡眠干扰的严重程度越高。

[0192] 在一些实施方案中,可基于参与者的EQ-5D-5L问卷的改善而评估功效。在一些实施方案中,本文所述的化合物1和/或使用方法导致相对于基线,参与者的EQ-5D-5L问卷反应有所改善。EQ-5D-5L问卷是标准化的经过验证的工具,以用作健康结果的量度。EQ-5D-5L问卷将提供用于经济模型和分析的数据,包括开发健康效用或质量调整寿命年(QALY)。EQ-5D-5L问卷由以下2个部分组成:EQ-5D描述系统和EQ VAS。描述系统包括五个维度:活动能力、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。

[0193] 每个维度有5个等级:1级为“没有问题”,2级为“轻微问题”,3级为“中度问题”,4级

为“严重问题”，并且5级为“极端问题”。EQ-5D-5L问卷的这个部分提供了可用于生成健康状况概况的描述性概况。例如，处于“健康状况12345”的参与者在活动能力方面没有问题、在自我护理（洗涤或穿衣）方面有轻微问题、在进行日常活动方面有中度问题、有严重疼痛或不适以及极度焦虑或抑郁。基于健康状况的社会偏好权重，可潜在为每个健康状态分配一个汇总指数评分。这些权重（有时被称为效用）通常用于计算QALY以用于健康经济分析。健康状态指数评分的范围通常为小于0（其中0为相当于死亡的健康状态值；负值表示比死亡更糟糕的值）至1（完全健康值）的范围内，评分越高指示健康效用越高。健康状态偏好通常代表国家或地区值，并且因此可能因国家/地区而异。EQ VAS在垂直视觉模拟量表（0至100）上记录参与者的自评健康状况，其中端点被标记为“您能够想象到的最佳健康状况”（100评分）和“您能够想象到的最差健康状况”（0评分）。

[0194] 将分析若干群体。在一些实施方案中，将分析意向治疗（ITT）。ITT群体包括所有随机参与者。这个群体的治疗组将根据随机化时的治疗分配进行定义。在一些实施方案中，将分析安全群体。安全群体包括接受至少1剂研究药物的所有参与者。这个群体的治疗组将根据参与者在第1天接受的实际治疗来确定。在一些实施方案中，将分析PK/PD可评估群体。PK/PD可评估群体包括接受至少1剂研究药物（化合物1和/或安慰剂）并提供至少1次给药后PK/PD样品/评定的参与者。研究药代动力学家将审查参与者施用和样品记录的数据列表，以鉴别将排除在分析之外的参与者。

[0195] 统计分析

[0196] 在一些实施方案中，初步分析将基于ITT群体。将使用精确逻辑回归测试主要替代假设（在第16周取得瘙痒NRS方面4点改善的参与者（反应者）比例方面，化合物1组与安慰剂组相比有优势）。这个模型将包括治疗组和分层因子。每个化合物1组与安慰剂组之间的未调整p值将与预先指定的显著性水平进行比较。也将提供优势比和相应95%置信区间。安慰剂对照期中的所有无反应者，以及所有缺少基线后值的参与者都将被定义为无反应者插补分析的无反应者。

[0197] 在一些实施方案中，将对ITT群体进行二次功效分析。所有二次功效变量都将使用描述性统计进行汇总。对于二元端点，即在第16周取得IGA-TS（IGA为0或1，降低2点）的参与者比例，汇总统计数据将包括样品量、频率和百分比。对于事件发生时间端点，即在瘙痒NRS方面的相对于基线改善 ≥ 2 点的时间，将按治疗组呈现Kaplan-Meier曲线。参与者的数量、事件的数量和审查的数量将按治疗组进行汇总。中位时间的KM估计将以其95%CI呈现。

[0198] 在一些实施方案中，将对安全群体进行安全分析。TEAE是第一次报告的任何AE，或者在第一剂研究药物后直至最后一剂研究药物后28天内早先存在事件的恶化。AE分析将限于TEAE，但数据列表将包括所有AE，而不管其相对于研究药物施用的时间如何。不良事件将按MedDRA优选项和系统器官类别制成表格。AE的严重程度将基于国家癌症研究所CTCAE v5.0（使用1至5级）。

[0199] 研究者认为与研究药物有关系的AE子集将被视为治疗相关AE。如果研究者未指定AE与研究药物的关系，则AE将被视为与治疗相关。AE和治疗相关AE的发生率将被制成表格。

[0200] 临床实验室数据将使用汇总统计进行分析；没有计划进行正式治疗组比较。将基于临床参考实验室的正常范围而评定超出正常范围的实验室测试值的严重程度。异常实验室值的发生率和相对于基线的偏移表将被制成表格。将在每个评定时间确定生命体征（血

压、脉搏、呼吸率和体温)的描述性统计数据 and 相对于基线的平均变化。将在每个评定时间为每个ECG参数确定描述性统计数据 and 相对于基线的平均变化。

[0201] 在一些实施方案中,将使用描述性统计数据汇总所有探索性功效变量。对于分类测量,汇总统计数据将包括样品量、频率和百分比。对于连续测量,汇总统计数据将包括样品量、平均值、中位数、标准偏差、最小值和最大值。如果适用,将为基线、每次访视时的实际测量以及每次访视时相对于基线的变化和百分比变化提供连续测量的汇总统计数据。对于事件发生时间端点,参与者的数量、事件的数量和审查的数量将按治疗组进行汇总。中位时间的KM估计将以其95%CI呈现。

[0202] 在一些实施方案中,药代动力学分析将在PK可评估群体中进行。化合物1血浆浓度数据将通过群体PK建模方法进行分析。此类数据可与来自临床开发项目中其他研究的数据相结合,以开发或完善群体PK模型,其中将评估健康参与者、化脓性汗腺炎参与者和/或白癜风参与者的群体,并且如果显著,则将其纳入模型作为协变量。这个模型可用于评估内在和外在协变量对化合物1的PK的影响,并且确定单独血浆暴露的测量值(例如稳态峰、谷和/或时间平均浓度)。将单独报告数据分析计划和群体PK分析结果。

[0203] 在一些实施方案中,将在PK/PD可评估群体中探索药代动力学/药效学分析。将分析诸如血小板计数等临床反应。将单独报告数据分析计划和群体PK/PD分析结果。

[0204] 本领域技术人员将从前述说明清楚明白本发明中除了本文所述的那些修改之外的各种修改。此类修改也意图落入所附权利要求的范围内。本申请中所引用的每个参考文献(包括所有专利、专利申请和公布)以引用的方式整体并入本文。

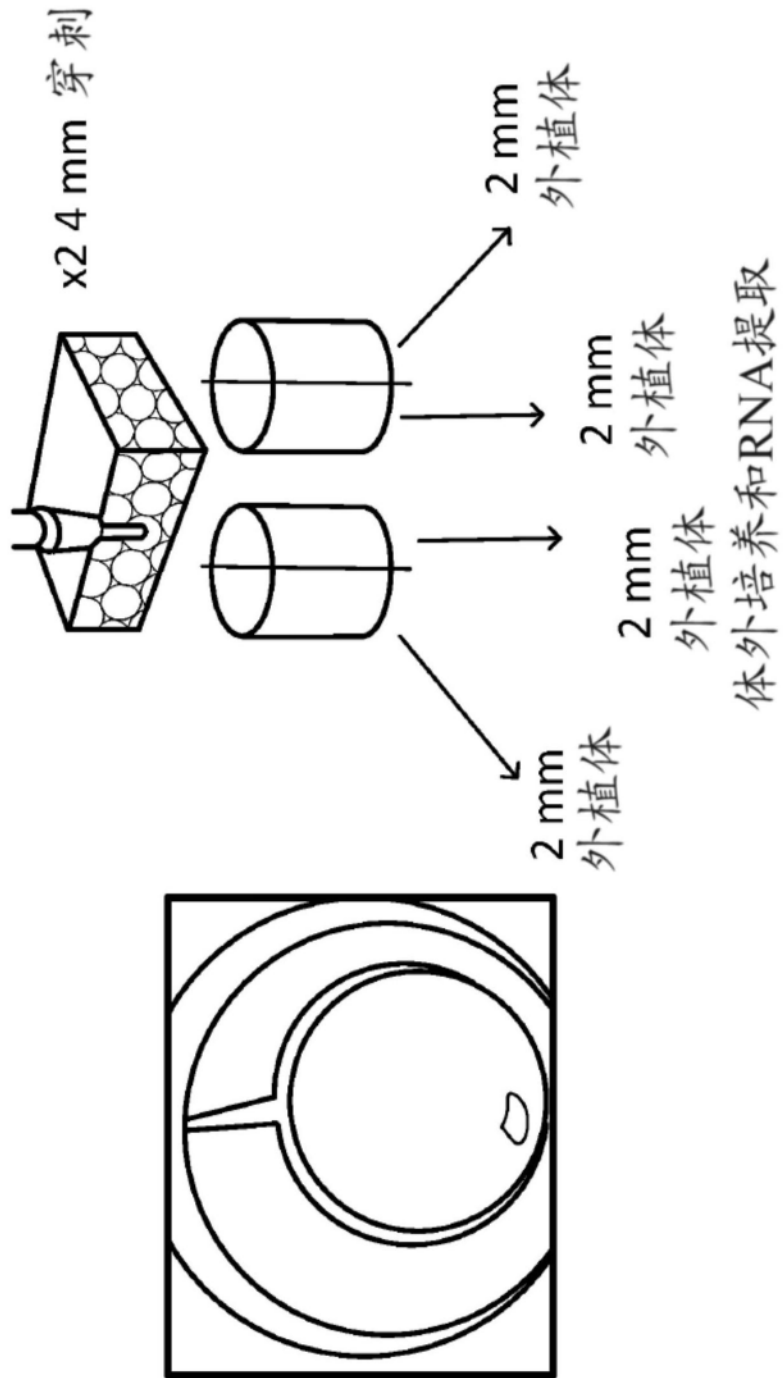


图1

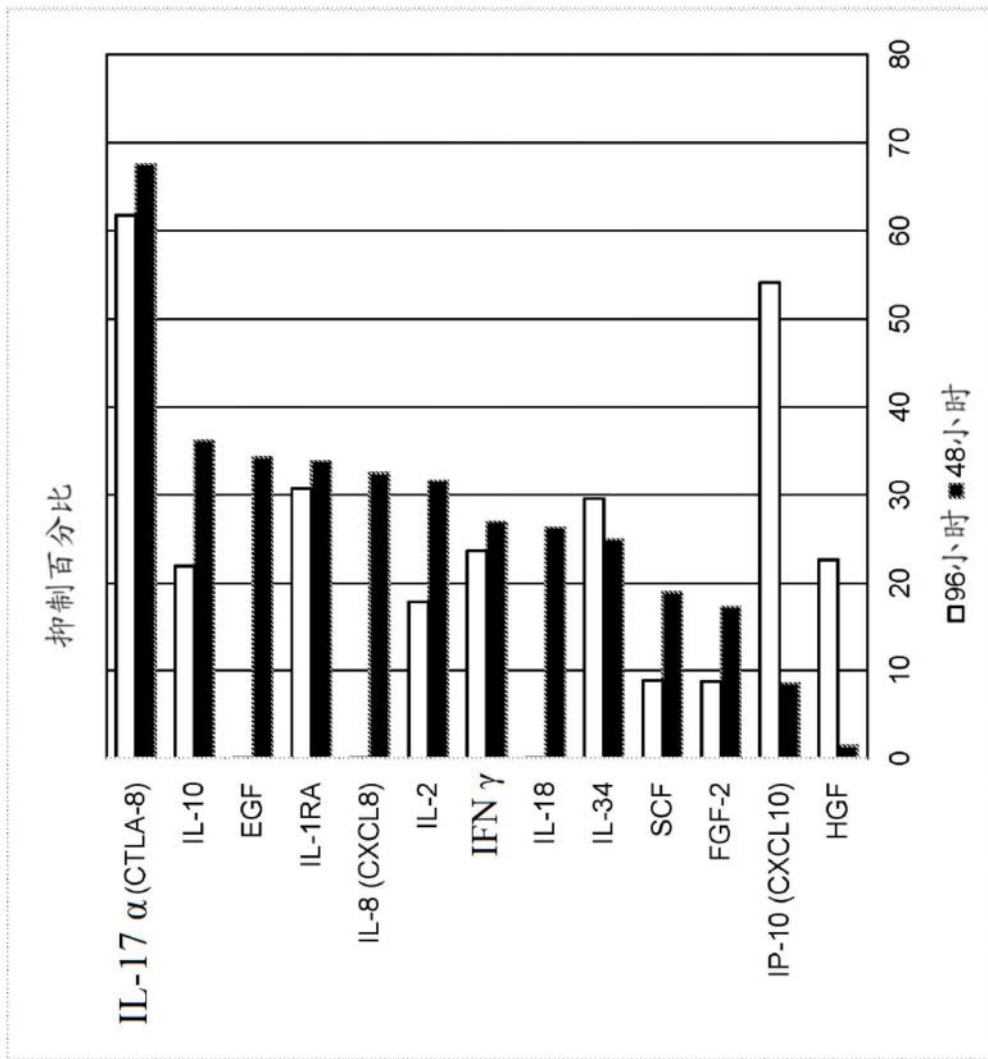


图2

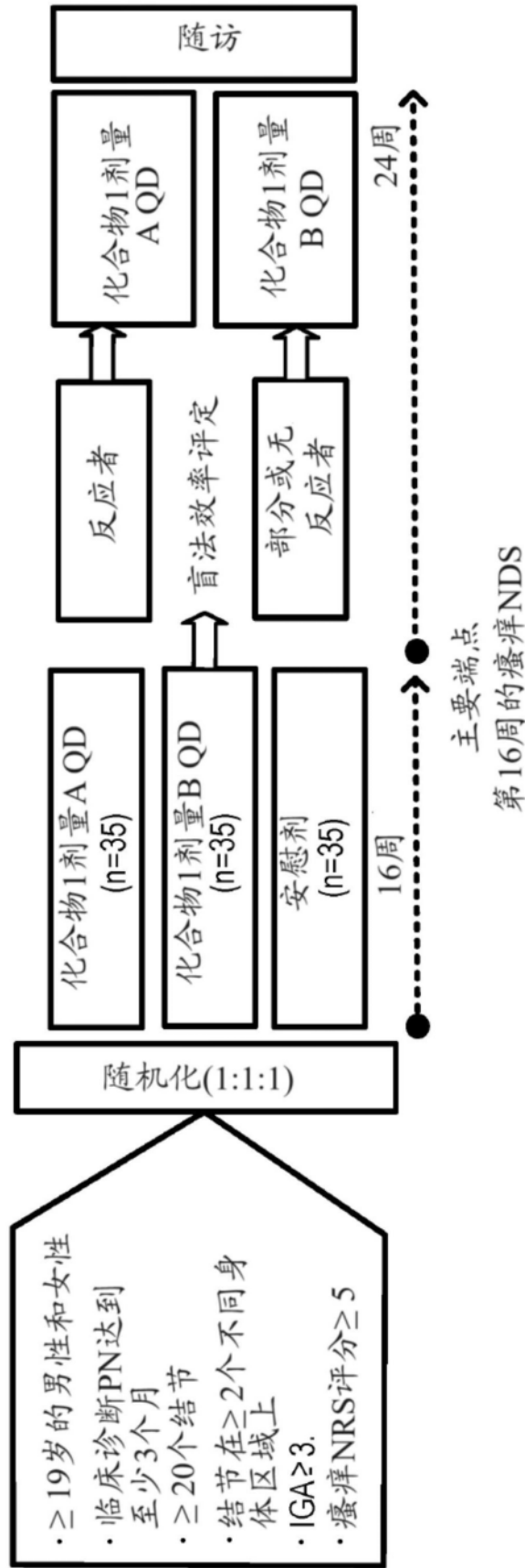


图3