

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390648 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.18(51) Int. Cl. A61K 31/426 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.08.20

(54) (1R,3S)-3-((5-ЦИАНО-4-ФЕНИЛТИАЗОЛ-2-ИЛ)КАРБАМОИЛ)ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

(31) 20382764.7

(32) 2020.08.21

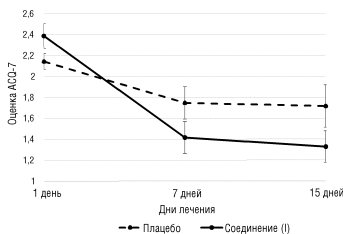
(33) EP

(86) PCT/EP2021/073133

(87) WO 2022/038261 2022.02.24

(71) Заявитель:
ПАЛОБИОФАРМА, С.Л. (ES)(72) Изобретатель:
Кастро-Паломино Лария Хулио,
Камачо Гомес Хуан, Кастро-Паломино
Лария Нахоми, Ариоса Альварес
Алина (ES)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоте, ее фармацевтически приемлемым солям и их сокристаллам и к фармацевтическим композициям, включающим указанное соединение, для применения в лечении заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, среди прочих, у субъектов, имеющих повышенные уровни эозинофилов в периферической крови, к применению указанного соединения для получения лекарственного средства для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, среди прочих, у субъектов, имеющих повышенные уровни эозинофилов в периферической крови, и к способу лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, среди прочих, у субъектов, имеющих повышенные уровни эозинофилов в периферической крови, путем введения указанного соединения.



A1

202390648

202390648

A1

(1R,3S)-3-((5-ЦИАНО-4-ФЕНИЛТИАЗОЛ-2-ИЛ)КАРБАМОИЛ)ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоте, ее фармацевтически приемлемым солям и их сокристаллам, а также к фармацевтическим композициям, включающим указанное соединение для применения в лечении заболеваний дыхательных путей, таких как, например, аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, у субъектов, имеющих повышенные уровни эозинофилов в периферической крови.

Другие цели настоящего изобретения состоят в обеспечении способов для лечения заболеваний путем введения субъектам, имеющим повышенные уровни эозинофилов в периферической крови, соединения формулы (I) или путем введения фармацевтической композиции или комбинированного продукта, включающего соединение формулы (I).

Предшествующий уровень техники

Эозинофилия представляет собой состояние, которое иногда связано с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, ХОБЛ, аллергический ринит и др. Многие из этих заболеваний лечат кортикостероидами (местными или системными), которые нацелены как на эозинофилы, так и на другие иммунные клетки, такие как лимфоциты, которые могут быть стимулирующей клеточной популяцией. (Kuang, F. L, *Approach to Patients with Eosinophilia*, Med Clin N Am 104 (2020) 1-14).

В частности, эозинофилы крови были подробно описаны в качестве суррогатного биомаркера воспаления дыхательных путей, являющегося особенностью фенотипов астмы и ХОБЛ у конкретных субъектов. Измерение одновременной эозинофилии в клетках периферической крови было исследовано в последние годы в качестве потенциального суррогатного маркера воспаления бронхов и/или легких. В большинстве исследований считается, что пороговое значение эозинофилов в крови 300 клеток/мкл классифицирует пациентов с астмой как страдающих эозинофильной астмой. (Kostikas, K et al, *Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD*, Curr Drug Targets. 2018 Dec; 19(16): 1882-1896).

В настоящее время показано, что направленная на эозинофилы терапия снижает обострения заболевания, некоторые такие методы получили одобрение правительства при тяжелой эозинофильной астме и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом. Вышеуказанные методы лечения связаны с использованием биологических препаратов, таких как моноклональные антитела. Несколько низкомолекулярных лекарственных средств в настоящее время оцениваются при различных состояниях, связанных с

эозинофилами. (Klion, A. D et al, *Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease*, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2020.15:179-209).

Хотя эозинофилия встречается при многих различных заболеваниях, эозинофилия крови, вторичная по отношению к атопии, распространена из-за частоты атопии в популяции в целом. Считается, что тканевые эозинофилы способствуют фиброзу и повреждению органов-мишеней при неконтролируемом атопическом воспалении при таких заболеваниях, как астма и эозинофильные желудочно-кишечные расстройства. Периферическая эозинофилия от легкой до умеренной степени обычно наблюдается при атопических заболеваниях; однако эозинофилы при атопических расстройствах обычно не инфильтрируют дополнительные ткани помимо первоначально пораженных атопическим расстройством. Появляется все больше доказательств того, что количество эозинофилов в периферической крови потенциально может использоваться в качестве биомаркера, который может коррелировать с активностью заболевания при некоторых атопических расстройствах. (Cafone, J et al, *The Role of Eosinophils in Immunotherapy*, Current Allergy and Asthma Reports (2020) 20:1).

Астма

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется респираторными симптомами в анамнезе, такими как свистящее дыхание, одышка, чувство стеснения в груди и кашель, которые варьируются с течением времени, а также по интенсивности, вместе с различным ограничением скорости выдоха. Эти изменения часто вызываются такими факторами, как воздействие аллергена или раздражителя, вирусные респираторные инфекции, физические упражнения или изменение погоды.

Альтернативное лечение аллергической астмы основано на специфической иммунотерапии, т.е. на регулярном введении возрастающих доз аллергенов для индукции гипочувствительности и, следовательно, уменьшения симптомов при последующем воздействии указанного аллергена. Известно, что эффективность иммунотерапии остается ограниченной и сильно варьируется среди пациентов.

Другая альтернатива лечения аллергической астмы связана с применением биологических препаратов, таких как моноклональные антитела, которые в большинстве случаев вводят парентерально/внутривенно. Сами антитела представляют собой белки, поэтому их введение иногда может вызывать эффекты наподобие аллергической реакции или другие побочные эффекты, связанные с антигенами, на которые они нацелены. Кроме того, они могут быть связаны с высокой стоимостью, сложностью их дозирования и обращения с ними, и не везде в мире доступны.

В последнее время одним из антител, которые были одобрены для лечения неконтролируемой астмы, является реслизумаб, представляющий собой анти-IL-5 антитело, для лечения эозинофильной астмы средней и тяжелой степени (обычно с кортикостероидами или другим лекарственным средством). Реслизумаб блокирует пролиферацию и/или продукцию эозинофилов. Патентная заявка WO 2016/040007 A1

раскрывает лечение пациентов с астмой с повышенным уровнем эозинофилов в крови (> 400 клеток/мкл), демонстрируя, что эффективность этого антитела связана с исходным уровнем эозинофилов в крови (ниже 400 клеток/мкл не была показана статистически значимая эффективность).

Другим недавно одобренным антителом является дупилумаб, который является антагонистом альфа-рецептора интерлейкина-4 (IL-4). Это человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулинов G4, которое ингибирует передачу сигналов IL-4 и интерлейкина-13 (IL-13) путем специфического связывания с альфа-субъединицей рецептора IL-4, которая является общей для IL-4 и IL-13 рецепторных комплексов. Однако, в отличие от других биологических препаратов, воздействующих на эозинофилы, эффективность дупилумаба наблюдали не только в подгруппе пациентов с ≥ 300 клеток/мкл, но также количественное и/или значительное снижение частоты тяжелых обострений и улучшение FEV1 и сообщаемых пациентами результатов лечения наблюдали в общей популяции, а также в подгруппе с количеством эозинофилов < 300 клеток/мкл (Kostikas K. et al, Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD, Curr Drug Targets. 2018;19(16):1882-1896).

Теofilлин, относящийся к низкомолекулярным соединениям, представляет собой производное ксантина, которое используется для лечения астмы уже более 60 лет, показывающее значительные побочные эффекты в дозах, необходимых для бронходилатации. Теофиллин является слабым неселективным антагонистом аденозина и, кроме того, ингибитором различных семейств фосфодиэстераз. Таким образом, он показывает низкий терапевтический индекс, и уровни препарата необходимо тщательно контролировать. (Scheiff A. B. et al, *2-Amino-5-benzoyl-4-phenylthiazoles: Development of potent and selective adenosine A1 receptor antagonists*, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 2195-2203).

Несколько соединений-антагонистов рецептора аденозина A1, которые являются селективными и не являются производными ксантина, достигли стадий клинических испытаний на людях в связи с признаками сердечной недостаточности и почечной дисфункции, но ни одно из них не подтвердило эффективность указанного лечения. Другие соединения того же класса были предложены для других показаний, таких как фиброз/стеатоз печени, сепсис, нейродегенеративные и двигательные расстройства (соединение с двойной антагонистической активностью A2A/A1), но не достигли стадий клинических испытаний. (Giorg I et al, *Adenosine A1 modulators: a naming update (2008 to present)*, Expert Opin. Ther. Patents (2013) 23(9)).

L-97-1 представляет собой антагонист рецептора аденозина A1, который был описан несколько лет назад, но так и не достиг фаз клинических испытаний. Указанное соединение исследовали на модели аллергической астмы у кроликов для оценки ранней и поздней аллергической реакции, а также гиперреактивности бронхов на гистамин и воспаления дыхательных путей после заражения домашними пылевыми клещами (HDM). В указанном исследовании L-97-1 снижал количество эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного

лаважа (BALF) животных только в течение 6 часов после заражения HDM (Nadeem A. et al, Adenosine A1 receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation, European Journal of Pharmacology 551 (2006) 116-124). В этом ссылочном документе нет никаких указаний или предположений о способности L-97-01 снижать уровни эозинофилов в крови.

ХОБЛ

Существуют и другие хронические заболевания легких, которые могут быть связаны у некоторых пациентов с эозинофильным воспалением дыхательных путей, например, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Два наблюдательных исследования показали, что количество эозинофилов в крови является важным биомаркером обострения ХОБЛ, связанного с повышенным количеством эозинофилов в мокроте и положительным ответом на преднизолон. (Pavord, I. D., *Blood Eosinophil-directed Management of Airway Disease: The Past, Present and Future*, AJRCCM Articles in Press. Published May 01, 2020).

Международные руководства по диагностике и лечению не содержат рекомендаций по лечению аллергии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Отсутствие рекомендаций во многом связано с недостаточностью знаний о роли атопии в патогенезе и исходе ХОБЛ. Тем не менее, сообщалось, что около 18% пациентов с ХОБЛ страдают атопией и что атопия является возможным фактором риска развития ХОБЛ. Поэтому растет интерес к поиску связи между атопией и ХОБЛ и ее последствиями для исхода заболевания.

Европейское респираторное общество по хронической обструктивной болезни легких (EUROSCOP) провело большое многоцентровое исследование для оценки эффекта 3-летнего лечения ингаляционным будесонидом на снижение функции легких у курящих пациентов с ХОБЛ и пришло к выводу, что атопия присутствует у пациентов с ХОБЛ и это связано с более высокой распространенностью и частотой респираторных симптомов. В исследовании отмечается, что при рутинном исследовании ХОБЛ нельзя забывать об атопическом статусе. (Fattahi, F. et al, *Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study*, Respiratory Research 2013, 14:10).

Патентная заявка US 2015/0104447 A1 раскрывает бенрализумаб, гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело, нацеленное на α -цепь IL5-рецептора. Бенрализумаб истощает эозинофилы за счет антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности посредством апоптоза эозинофилов, индуцированного активированными натуральными киллерными клетками.

Первоначальное исследование с использованием анти-IL5R-антитела, бенрализумаба, у пациентов с ХОБЛ с повышенным исходным уровнем эозинофилов в мокроте ($\geq 3\%$) продемонстрировало численное улучшение показателей частоты обострений, SGRQ-C и оценок на основании самостоятельно заполняемого опросника хронических респираторных заболеваний (CRQ-SAS) и FEV1; однако эти улучшения не были статистически значимыми. (Kostikas K. et al, Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD, Current Drug Targets, 2018, 19, 1882-1896).

Аналогичным образом, меполизумаб, другое анти-IL-5 моноклональное антитело,

значительно снижал количество эозинофилов в мокроте и крови по сравнению с плацебо у пациентов с ХОБЛ с повышенным исходным уровнем эозинофилов, но, опять же, эти различия не приводили к значительным межгрупповым различиям, что касается параметров функции легких, частоты обострений и качества жизни, связанного со здоровьем (Kostikas K. et al, Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD, Current Drug Targets, 2018, 19, 1882-1896).

Что касается малых молекул, рофлумиласт, пероральный ингибитор PDE-4 длительного действия, продемонстрировал значительный эффект на воспаление, вызываемое эозинофилами и нейтрофилами, ремоделирование дыхательных путей и бронхоконстрикцию и достиг хороших результатов при лечении пациентов с ХОБЛ и астмой (Zhang X. et al, Pharmacological mechanism of roflumilast in the treatment of asthma-COPD overlap, Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 2371-2379).

В исследовании, оценивающем противовоспалительный потенциал перорально вводимого рофлумиласта, определяли антиген-индуцированную клеточную инфильтрацию, общий белок и концентрацию TNF α в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у крыс Brown Norway. Рофлумиласт ингибировал эозинофилию жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) и подавлял липополисахарид(LPS)-индуцированный циркулирующий TNF-альфа у крыс, что позволяет предположить, что он представляет собой потенциальное новое лекарственное средство для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких. Но при этом также нет указаний на способность рофлумиласта снижать уровень эозинофилов в крови. (BUNDSCHUH D. S. et al, In Vivo Efficacy in Airway Disease Models of Roflumilast, a Novel пероральны Active PDE4 Inhibitor, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (JPET) 297:280-290, 2001).

Однако исследование ROBERT (Roflumilast Biopsy European Research Trial; NCT01509677) продемонстрировало значительное снижение эозинофилов в образцах биопсии мокроты и бронхов, но не эозинофилов в крови, что свидетельствует о действии только посредством модуляции числа эозинофилов в легких (Rabe K. F. et al, Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial, The Lancet: Respiratory Medicine, Volume 6, Issue 11, November 2018, Pages 827-836).

ИЛФ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) охватывает группу интерстициальных заболеваний легких и является причиной смерти значительного числа людей во всем мире. Имеется лишь несколько опубликованных исследований связи эозинофилии мокроты и идиопатического легочного фиброза. В некоторых исследованиях было показано, что средний процент эозинофилов в мокроте был выше у пациентов с ИЛФ (2,1%) по сравнению со здоровыми людьми (0,3%; $p < 0,001$), но сходен с уровнями у пациентов с ХОБЛ. Кроме того, эозинофильный катионный белок оказался выше при ИЛФ (1,1 мг/мл), чем у здоровых субъектов (0,2 мг/мл), и даже выше, чем при ХОБЛ (0,4 мг/мл), что свидетельствует об активном воспалении и о возможной связи между эозинофильным

воспалением при ИЛФ и кашлем. В другом исследовании сообщалось, что эозинофилы играют важную роль при прогрессирующем ИЛФ и коррелируют с неблагоприятным исходом. (Eltboli O. et al, *Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease*, Expert Rev. Respir. Med. 7(1), (2013)).

Аллергический ринит

Аллергический ринит может проявляться с легкой периферической эозинофилией. Периферическая эозинофилия превзошла уровни общего IgE в прогнозировании заболевания слизистой оболочки в этой когорте, с положительной прогностической значимостью 89% и отрицательной прогностической значимостью 99%. (Cafone, J et al, *The Role of Eosinophils in Immunotherapy*, Current Allergy and Asthma Reports (2020) 20:1).

Синдром обструктивного апноэ во сне

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) относится к повторяющимся эпизодам остановки дыхания во время сна, несмотря на постоянные попытки дышать. Клинически СОАС характеризуется чрезмерной дневной сонливостью, раздражающим храпом и ночной гипоксемией. Это состояние является распространенным расстройством дыхания во сне, которым страдают примерно 4,0% мужчин и 2,0% женщин среднего возраста в развитых странах. Многие исследования показали, что СОАС является важным источником заболеваемости и смертности; это связано с серьезными последствиями для здоровья, в основном затрагивающими сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы. Существуют исследования, демонстрирующие, что воспаление, связанное с аллергическим ринитом, может усугубить тяжесть синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). (Gadi, G et al, *The prevalence of allergic rhinitis and atopic markers in obstructive sleep apnea*, Journal of Epidemiology and Global Health Volume 7, Issue 1, March 2017, Pages 37-44).

Остается неудовлетворенная медицинская потребность в эффективном и безопасном лечении заболеваний дыхательных путей у субъектов, имеющих повышенные уровни эозинофилов в периферической крови, которое гарантировало бы контроль этих заболеваний у указанной группы субъектов и улучшение клинического состояния указанных пациентов и качества жизни, и все это вместе с простыми процедурами введения. Для этого лечение с пероральным введением и минимальными суточными дозами считается желаемой альтернативой.

Международная патентная заявка WO 2009/044250 A1 раскрывает группу 5-цианотиазол-2-илацетамидных производных в качестве антагонистов аденозиновых A₁ рецепторов и их применение в лечении состояний или заболеваний, которые можно облегчить посредством антагонизма указанного аденозинового рецептора. WO 2009/044250 A1 конкретно не раскрывает лечение заболеваний дыхательных путей у субъектов, имеющих повышенные уровни эозинофилов в периферической крови.

Принимая во внимание вышеизложенное, эксперты считают, что биопрепараты и малые молекулы обладают мощными и отчетливыми биохимическими, фармакологическими и клинически эффективными характеристиками, а также особенностями, ограничивающими их терапевтическую эффективность, и их можно

использовать вместе для создания высокоэффективных комбинаций.

Кроме того, стратификация пациентов признана предпосылкой для успешного целевого подхода, поскольку некоторые соединения оказались неэффективными на более поздних стадиях разработки, возможно, из-за отсутствия отбора пациентов на основе фенотипа. (Franziska Roth-Walter et al, Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper, *Allergy*. 2019;74:432-448).

Анализируя все вышеперечисленное, невозможно предсказать эффект, который будет иметь малая молекула на механизм действия конкретной мишени при таких сложных заболеваниях, как астма и ХОБЛ. Результаты, полученные на животных моделях, не являются однозначными и не позволяют прогнозировать эффекты в человеческой популяции, а тем более не дают информации о необходимой стратификации пациентов, чтобы их не лечили неадекватно или неэффективно.

В настоящее время ни один селективный лиганд аденозинового рецептора A1 не получил разрешения на продажу. Кроме того, ни один из них не прошел клинических испытаний на людях для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), обструктивное апноэ во сне, аллергический ринит и другие. Однако несколько антагонистов аденозина A1, такие как ролофиллин (номер CAS 136199-02-5), тонапофиллин (номер CAS 340021-17-2) или адентри (номер CAS 166374-48-7), были протестированы на людях для лечения сердечно-сосудистых и почечных показаний, таких как хроническая или острая сердечная недостаточность и почечная недостаточность. Насколько известно, нет сообщений, указывающих на какой-либо эффект или побочный эффект, вызываемый лечением указанными антагонистами аденозина A1 на эозинофилы крови.

В уровне техники нет прецедента, указывающего на то, что лечение антагонистом аденозина A1, а тем более соединением формулы (I), значительно снизит количество эозинофилов в крови и значительно улучшит функцию легких у людей, страдающих заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, у которых уровень эозинофилов в периферической крови равен или превышает 300 клеток/мкл.

Хотя есть один прецедент, когда лечение антагонистом аденозина A1 L-97-1 снижало количество эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у кроликов с аллергией (Nadeem A. et al, Adenosine A1 receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation, *European Journal of Pharmacology* 551 (2006) 116-124), исследования, проведенные с рофлумиластом (Rabe K. F. et al, Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial, *The Lancet: Respiratory Medicine*, Volume 6, Issue 11, November 2018, Pages 827-836) ясно показали, что снижение эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа не обязательно означает снижение эозинофилов в крови.

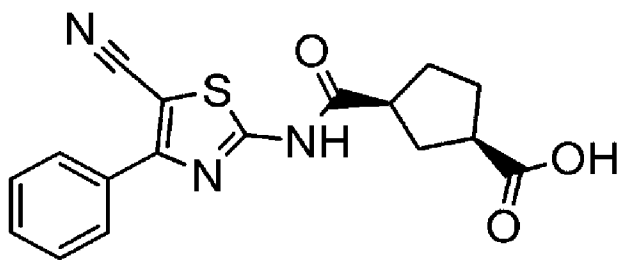
Кроме того, Nadeem A. et al показали только, что один специфический антагонист

аденозина A1 (L-97-1) обладает способностью снижать количество эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF), и это не дает эксперту оснований предполагать, что эффект L-97-1 может быть экстраполирован на весь класс антагонистов аденозина A1. Действительно, в той же статье также сообщается, что монтелукаст (который не является антагонистом аденозина A1, но является антагонистом лейкотриеновых рецепторов) также способен снижать количество эозинофилов в BALF, и это указывает на то, что способность снижать количество эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа не обязательно связана с антагонизмом к аденозину A1.

Авторы настоящей патентной заявки изучили эффективность соединения (I) при лечении заболеваний дыхательных путей, в частности, при аллергической астме легкой и средней степени тяжести, и неожиданно обнаружили, что субъекты, получавшие лечение соединением (I) в течение 15 дней эксперимента, имели значительное снижение количества эозинофилов в периферической крови и значительное увеличение минимального объема форсированного выдоха (минимальный FEV1) и соответствующего значения FEV1 AUC_{30мин-23ч30мин}, а также улучшение оценки по Опроснику контроля астмы-7 (ACQ-7). Улучшение особенно заметно у пациентов с повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови, в частности, при уровне эозинофилов в периферической крови, равном или превышающем 300 клеток/мкл.

Таким образом, существует постоянный интерес к разработке пероральных препаратов для приема один раз в день для дальнейшего упрощения схем лечения заболеваний дыхательных путей и улучшения комплаентности пациентов.

Авторы настоящего изобретения к удивлению обнаружили, что (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновая кислота формулы (I)



(I)

особенно эффективна для лечения заболеваний дыхательных путей, обеспечивая значительное снижение количества эозинофилов в периферической крови у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения повышенный уровень эозинофилов в периферической крови, в частности уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновую кислоту формулы (I), ее фармацевтически приемлемые соли и их сокристаллы для применения в лечении заболеваний дыхательных путей у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения

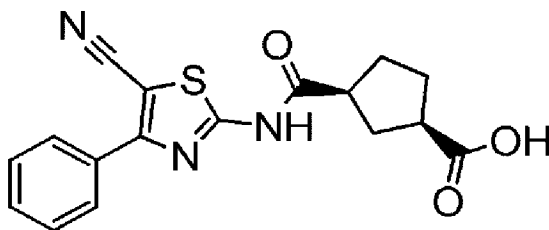
уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл. Соединение формулы (I) обладает способностью снижать количество эозинофилов в крови. Другое преимущество дает отличный профиль токсичности указанного соединения, испытанного на людях, по сравнению с другими лекарственными средствами для лечения эозинофильных заболеваний дыхательных путей, такими как кортикоиды и биопрепараты и другие антагонисты аденозина A_1 , известные из уровня техники. Еще одной отличительной особенностью является возможность перорального введения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоте, ее фармацевтически приемлемым солям и их сокристаллам, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, и к комбинациям указанных соединений с одним или несколькими средствами, полезными для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как, аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, среди прочих, у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения повышенный уровень эозинофилов в периферической крови, в частности уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоте формулы (I) (Соединение (I))



(I)

ее фармацевтически приемлемым солям или их сокристаллам для применения в лечении заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоты формулы (I) (Соединение (I), ее фармацевтически приемлемых солей или их сокристаллов для получения лекарственного средства для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический

легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, включающей (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновую кислоту формулы (I), ее фармацевтически приемлемую соль или их сокристаллы, для применения в лечении заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, включающему (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновую кислоту формулы (I), ее фармацевтически приемлемые соли или их сокристаллы и одно или несколько средств, полезных для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации, как описано в предыдущем подразделе, для применения в лечении заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, у субъекта-человека, имеющего до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, путем введения субъекту-человеку, имеющему до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл:

- соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов, или
- фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы, или
- комбинированного продукта, включающего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристаллы.

Как указано выше, соединение формулы (I) по изобретению полезно для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром

обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит.

Соответственно, соединение формулы (I) по настоящему изобретению и его фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы, фармацевтические композиции, включающие такое соединение и/или его соли или сокристаллы, и комбинированные продукты, включающие такое соединение, его соли или сокристаллы, можно использовать в способе лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, который включает введение субъекту-человеку, имеющему до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества соединения формулы (I) по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сокристалла.

В предпочтительном варианте осуществления (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновую кислоту формулы (I), ее фармацевтически приемлемую соль или их сокристаллы, комбинации, включающие указанные соединения и одно или несколько средств, полезных для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, применяют для субъекта-человека, имеющего до указанного лечения уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл.

В предпочтительном варианте осуществления (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновую кислоту формулы (I) вводят субъекту-человеку, имеющему, до указанного лечения, уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл, в терапевтически эффективном количестве, для лечения заболеваний дыхательных путей, таких как аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), синдром обструктивного апноэ во сне, аллергический ринит, при этом после введения уровень эозинофилов в крови снижается.

Некоторые варианты осуществления направлены на способы лечения состояния, характеризующегося повышенными уровнями эозинофилов в периферической крови у субъекта-человека, включающие введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоты формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли, при этом уровень эозинофилов в крови снижается.

В предпочтительном варианте осуществления (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновую кислоту формулы (I) вводят для лечения состояния, характеризующегося повышенными уровнями эозинофилов в крови. В более предпочтительных вариантах осуществления эозинофильное заболевание характеризуется повышенными уровнями эозинофилов в периферической крови, равными или превышающими 300 клеток/мкл.

В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает терапевтический эффект, заключающийся в достижении снижения числа эозинофилов в периферической крови у пациента на 5% - 30% в течение 4 недель, предпочтительно в течение 2 недель после начала лечения.

В предпочтительном варианте осуществления заболевание дыхательных путей представляет собой астму, выбранную из atopической астмы, аллергической астмы, легкой астмы, умеренной астмы, тяжелой астмы, эозинофильной астмы и их комбинаций. В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сокристаллы предназначены для применения в лечении астмы, где аллергическая астма выбрана из легкой, умеренной и тяжелой формы астмы.

В предпочтительном варианте осуществления состояние представляет собой ХОБЛ.

В предпочтительном варианте осуществления состояние представляет собой ИЛФ.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сокристаллы для применения в лечении заболеваний дыхательных путей предназначены для введения пероральным путем.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристаллы для применения в лечении аллергической астмы вводят один раз или два раза в день. В более предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) вводят один раз в день.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристаллы для применения в лечении заболеваний дыхательных путей вводят в дозе в пределах 5 мг - 40 мг. В более предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) вводят в дозе в пределах 5 мг - 20 мг.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сокристалла и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.

В предпочтительном варианте осуществления комбинированный продукт включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из кортикостероидов, таких как будесонид, флутиказон, беклометазон, мометазон, бронходилататоров, таких как салметерол и формотерол, и биологических препаратов, выбранных из дупилумаба, реслизумаба, меполизумаба, иматиниба, лебрикизумаба, АК002, бенрализумаба, тралокинумаба, и антифиброзных лекарственных средств, таких как пирфенидон и нинтеданиб. Компоненты комбинированного продукта находятся в одной и той же композиции или в разных композициях.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или его сокристаллы и средства, полезные для

лечения аллергической астмы, составляют часть одной и той же композиции.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли или его сокристаллы и средства, полезные для лечения аллергической астмы, составляют часть отдельных композиций для одновременного или последовательного введения.

В предпочтительном варианте осуществления способ лечения аллергической астмы имеет эффект, который можно измерить на основании любого подходящего показателя, выбранного из количества эозинофилов в периферической крови и минимального объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1). Способы измерения количества периферических эозинофилов и минимального FEV1 известны в данной области. Эти и другие способы определения эффекта лечения у пациента можно использовать по отдельности или в комбинации.

Число эозинофилов. Число эозинофилов в периферической крови получали на основании результатов стандартных полных анализов крови, которые осуществляли в каждом центре, участвующем в исследовании. Например, с использованием стандартизированных методов на анализаторе серии Beckman Coulter LH (Beckman Coulter Ltd, Brea, CA, USA), Negewo, N. A. et al, *Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD*, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1495-1504).

Эозинофилы в единицах СИ ($10^9/\text{л}$) можно преобразовать в количество клеток/мкл с коэффициентом преобразования $1 \times 10^9/\text{л} = 1000$ клеток/мкл. Первичный анализ эффективности на Популяции по Протоколу был стратифицирован на 2 подгруппы на основании значения эозинофилов (клеток/мкл) при визите V1 из общего анализа крови (низкое <300 клеток/мкл и высокое ≥ 300 клеток/мкл). Минимальный FEV1 на 16-й день (допустимое отклонение ± 4 дня) обобщали по группе лечения и значению эозинофилов при визите V1. Была подобрана смешанная модель с измерениями FEV1 на 16-й день (23 часа 15 минут и 23 часа 45 минут после введения дозы), включающая группу лечения и страты эозинофилов в качестве фиксированных эффектов, исследовательский центр в качестве случайного эффекта, с исходным уровнем FEV1 при визите V5 в качестве ковариаты.

FEV1. Вкратце. Спирометрические измерения осуществляют с использованием спирометрического оборудования, которое соответствует или превосходит минимальные рекомендации по эксплуатации ATS/ERS стандартов (Miller M. R et al, *Standardization of spirometry*, Eur Respir J 2005; 26: 319-338). Калибровка и контроль качества должны быть выполнены до начала работ в исследовательском центре:

- a. 3-л шприц будет использоваться для проверки точности спирометра.
- b. Точность шприца должна быть сертифицирована в течение последних 12 месяцев, и он должен иметь точность ± 15 мл.
- c. Перед использованием шприц следует поддерживать при той же температуре, что и спирометр, чтобы обеспечить стабильность объема.
- d. Для объемных спирометров и калибровка и проверка герметичности должны выполняться перед каждым сеансом тестирования в соответствии с рекомендациями

изготовителя. Отчет о калибровке, хранящийся в исходных документах исследовательского центра, необходим для подтверждения соблюдения рекомендаций. Пример оборудования для спирометрии, используемого в исследовании: Jaeger и ERT Spirosphere.

Настоящее изобретение применяют для субъекта-человека.

Описание чертежей

Фиг. 1. План исследования. Исследование включает: скрининговый визит (V1); протокол отмены поддерживающей терапии при астме (визиты V2-V4); период лечения с двумя параллельными группами (визиты V5-V7, где V5 - визит рандомизации, R); и визит последующего наблюдения (V8, FU). Субъекты проходят скрининг и затем проходят период отмены лечения астмы по 3 альтернативным путям (А, В или С) в зависимости от их медикаментозного лечения астмы на момент включения в исследование. a1, b1 и c1: визит V1 по путям А, В и С, соответственно. Субъекты, принимающие средние дозы ICS плюс по меньшей мере еще один препарат для контроля астмы, проходят период отмены по Пути А, включающему следующие стадии: (a2) отмена препаратов, не относящихся к ICS (LABA, LTRA), при визите V2; (a3) уменьшение приема ICS до низкой дозы при визите V3; и (a4) отмена низкой дозы ICS при визите V4. Субъекты, принимающие ICS в низкой дозе плюс по меньшей мере еще одно контролирующее астму средство, или ICS в средней дозе в качестве монотерапии астмы, проходят Путь В следующим образом: (b2) отмена препаратов, не относящихся к ICS (LABA, LTRA), или снижение дозы ICS монотерапии со средней до низкой, в зависимости от ситуации; и (b3) отмена низкой дозы ICS. Эти субъекты пропускают визит V4 и переходят непосредственно от визита V3 (стадия b3) к рандомизации. Субъекты, вступившие в исследование на монотерапии низкими дозами ICS, проходят Путь С, где их ICS отменяются на визите V2 (одна стадия c2) и переходят к рандомизации, минуя визиты V3 и V4. Интраназальное лечение ринита/риносинусита прекращается на визите V2 для всех субъектов, где это применимо. Временные интервалы до рандомизации (R) относятся к промежуткам между визитами. Для визитов V5 (рандомизация), V6 и V7 указаны точный день визита и допустимое отклонение (*Отклонение для визита V5: визит V5 должен быть назначен через 7 дней (± 2 дня) после визита V4 для Пути А, визита V3 для Пути В или визита V2 для Пути С. Для тех субъектов, которые не соответствуют спирометрическому критерию включения №10, процедуры визита V5 могут быть прерваны, а последующие внеплановые визиты могут быть назначены максимум через 7 дней для спирометрического наблюдения. Полный визит V5 может быть перенесен максимум на 14 дней после прерывания первого V5 с минимум 1 последующим визитом между ними). Временной интервал, представленный от визита V7 до V8 (FU, визит для последующего наблюдения), также применим к визиту PSW (досрочное прекращение участия субъекта в исследовании) после даты исключения. ПУТЬ А: Субъекты, которые вступают в исследование, принимая средние дозы ICS плюс по меньшей мере еще один препарат для контроля астмы (например, LABA или LTRA). Все визиты для отмены препаратов: V1 → V4. ПУТЬ В: Субъекты, которые вступают в исследование, принимая низкие дозы ICS плюс по меньшей мере еще один препарат для

контроля астмы, или средние дозы ICS в качестве монотерапии астмы. Визиты для отмены препаратов V1 → V3 (без V4). ПУТЬ С: Субъекты, которые вступают в исследование, принимая средние дозы ICS в качестве монотерапии астмы. ICS отменяются на визите V2 (нет ни V3, ни V4). Средство экстренной терапии: β 2-адренергический бронходилататор короткого действия, доступный для субъектов на протяжении всего исследования.

Фиг. 2. Эффект введения соединения (I) на количество эозинофилов. V5/D0: Визит 5, день 0. V7/D15: Визит 7, день 15. V8/FU: Визит 8, Последующее наблюдение.

Фиг. 3. Разница в FEV1 относительно исходного уровня после 15 дней лечения Соединением (I)/Плацебо (последовательные спирометрии).

Фиг. 4. AUC FEV1 после 15 дней введения.

Фиг. 5. Снижение ACQ-7 оценки относительно исходного уровня после лечения Соединением(I)/Плацебо.

Фиг. 6. Сводная информация о связанных с лечением нежелательных явлениях по системно-органным классам и предпочтительному термину с наихудшей оценкой на пациента (популяция для оценки безопасности).

В контексте настоящей заявки термин "аллергическая астма" используется для обозначения типа астмы, которая вызывает симптомы, когда человек находится рядом с определенными возбудителями (аллергенами). Эти аллергены вызывают реакцию иммунной системы, которая влияет на легкие и затрудняет дыхание. (<https://www.medicalnewstoday.com/articles/324476>).

В контексте настоящей заявки термин "атопическая астма", как и термин "аллергическая астма", обычно связан с повышенным иммунным ответом на вдыхаемые аллергены.

В контексте настоящей заявки термин "легкая астма" используется для обозначения астмы, которая хорошо контролируется при лечении регулярными ежедневными низкими дозами ICS, с применением SABA по мере необходимости, эффективными для уменьшения симптомов астмы и снижения риска связанных с астмой обострений, госпитализации и смерти, но комплаентность при применении ICS низкая. Кроме того, у взрослых и подростков с легкой формой астмы лечение низкими дозами ICS-формотерола по мере необходимости снижает риск тяжелых обострений примерно на две трети по сравнению с лечением только SABA, и оно не хуже ежедневных низких доз ICS при тяжелых обострениях. (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020. Доступно на сайте: www.ginasthma.org).

В контексте настоящей заявки термин "умеренная астма" используется для обозначения астмы, которая контролируется лечением с использованием комбинации низкой дозы ICS-LABA в качестве поддерживающего лечения с использованием по мере необходимости SABA в качестве облегчающего лечения, а также низкой дозы ICS-формотерола в качестве как поддерживающего, так и облегчающего лечения. Кроме того, другая схема лечения умеренной астмы включает среднюю дозу ICS плюс SABA по мере необходимости или низкую комбинацию ICS-LABA плюс SABA по мере необходимости.

(Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Доступно на сайте: www.ginasthma.org).

В контексте настоящей заявки термин "тяжелая астма" используется для обозначения астмы, которая не контролируется, несмотря на лечение на этапе 4 или 5 по GINA, или которая требует такого лечения для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения обострений. Приблизительно 3-10% людей с астмой имеют тяжелую астму. (Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Доступно на сайте: www.ginasthma.org).

В контексте настоящей заявки термин «фармацевтически приемлемая соль» используется для обозначения солей с фармацевтически приемлемым основанием, таким как гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Другими предпочтительными солями в соответствии с изобретением являются соединения четвертичного аммония, в которых эквивалент аниона (X^-) связан с положительным зарядом атома N. X^- может быть анионом различных минеральных кислот, таким как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анионом органической кислоты, таким как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и толуолсульфонат. X^- предпочтительно представляет собой анион, выбранный из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата.

В контексте настоящей заявки термин "сокристаллы" используется для обозначения кристаллических веществ, состоящих из двух или более молекул в одной и той же кристаллической решетке, более конкретно сокристаллов, образованных молекулой (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоты формулы (I) и фармацевтически приемлемым коформером.

Пример

Пример 1. Испытание для исследования эффекта антагониста аденозинового A_1 рецептора, (1R,3S)-3-((5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил)циклопентан-1-карбоновой кислоты, на объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) у пациентов с персистирующей атопической астмой от легкой до умеренной формы

Цель

Настоящее исследование представляет собой поисковое исследование, направленное на оценку безопасности, переносимости и эффективности 15-дневного введения 10 мг соединения (I) один раз в сутки субъектам с персистирующей атопической астмой от легкой до умеренной степени тяжести. Что касается исследования эффективности, основная цель этого исследования состоит в том, чтобы определить, улучшает ли соединение (I) FEV1 по сравнению с плацебо, а также предоставить сравнительные данные по безопасности для этой популяции астматиков. Измерения, сделанные в этом исследовании, также будут использоваться для определения того,

улучшает ли это лечение другие переменные, связанные с контролем астмы и функцией легких.

Критерии включения

1. Письменное информированное согласие должно быть получено до проведения любых оценок исследования. Субъекты должны иметь возможность беспрепятственного общения с исследователем и персоналом, чтобы они могли понять и соблюдать требования исследования.

2. Субъекты мужского и женского пола в возрасте 18-70 лет.

3. Субъекты с персистирующей аллергической астмой легкой и средней степени тяжести в анамнезе, у которых заболевание диагностировано в соответствии с рекомендациями GINA 2017, и у которых на этапах лечения 2-3 имеет место ограничение ICS до низких/средних доз, или на этапе 4 ограничение до средних доз ICS плюс LABA и/или антагонист лейкотриенов в качестве поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия при астме должна быть стабильной в течение по меньшей мере трех месяцев до включения в исследование. Субъекты, получавшие интраназальные препараты для лечения аллергического ринита или хронического риносинусита с назальным полипозом или без него, допускаются к участию в исследовании. Использование пероральных антигистаминных препаратов в качестве неотложной помощи при аллергическом рините разрешено с соблюдением установленных протоколом периодов вымывания.

4. Положительный кожный прик-тест или специфический сывороточный IgE к аэроаллергенам, таким как клещи домашней пыли, пыльца деревьев или трав, перхоть домашних животных или антигены тараканов. Кроме того, могут быть включены любые аллергены, характерные для страны/местности. Кожные прик-тесты в анамнезе или результаты анализа на сывороточный IgE в течение 12 месяцев до скрининга являются приемлемыми (подтверждаются исходной документацией), за исключением субъектов, которые получали специфическую иммунотерапию в течение последних 12 месяцев (см. критерий исключения № 18). У таких субъектов положительный результат кожного прик-теста на аэроаллерген или специфический сывороточный IgE должен быть получен при визите V1.

5. Женщины с детородным потенциалом должны согласиться использовать эффективную контрацепцию с визита 1 до визита FU, если они не являются хирургически стерильными (т.е. двусторонняя перевязка труб, двусторонняя оофорэктомия или полная гистерэктомия), находятся в постменопаузе не менее 2 лет или практикуют воздержание. Приемлемыми методами контрацепции являются оральные, трансдермальные или имплантированные контрацептивы, внутриматочные средства, женский презерватив со спермицидом, диафрагма со спермицидом или использование половым партнером презерватива со спермицидом. Субъекты женского пола, сообщающие о хирургической стерилизации, должны были пройти процедуру по меньшей мере за 6 месяцев до первоначального введения исследуемого препарата. Процедуры хирургической стерилизации должны быть подтверждены клинической документацией, доступной

спонсору исследования.

6. Все женщины должны иметь отрицательные результаты теста на беременность при скрининге и на исходном уровне.

7. Мужчины должны согласиться использовать два приемлемых метода контрацепции (например, спермицидный гель плюс презерватив) в течение всего периода исследования и до визита по завершении исследования, а также воздерживаться от зачатия ребенка в течение трех месяцев после последнего приема исследуемого препарата. Периодическое воздержание и абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции.

8. Субъекты должны весить не менее 45 кг и иметь индекс массы тела (BMI) ≥ 17 кг/м².

9. Субъекты должны продемонстрировать увеличение FEV1 на $\geq 12\%$ И ≥ 200 мл по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика в течение 30 минут после ингаляции в общей сложности 400 мкг сальбутамола (тест на обратимость). Обратимость может быть определена на скрининге или в период отмены лечения вплоть до визита V5. Альтернативно, субъекты, которые не показали положительный "тест на обратимость", но имели до ингаляции бронхолитика снижение FEV1 на ≥ 200 мл от их исходного уровня FEV1 на визите V1, также имеют право на участие в исследовании.

10. На визите V5, после завершения отмены поддерживающей терапии при астме, субъекты должны иметь FEV1 до ингаляции бронхолитика $\geq 60\%$ и $\leq 90\%$ от их прогнозируемого нормального значения после завершения отмены LABA и ICS на визите V5. Альтернативно, у субъектов, показывающих FEV1 до ингаляции бронхолитика $\geq 90\%$ на визите V5, должно было наблюдаться снижение FEV1 до ингаляции бронхолитика на ≥ 200 мл по сравнению с их исходным уровнем FEV1 на визите V1.

11. Субъекты должны иметь ACQ-7 оценку $\geq 1,5$ после завершения отмены LABA и ICS на визите V5.

12. Субъекты должны соблюдать комплаентность на $\geq 80\%$ с регистрацией утром и вечером электронных/PEF-метрических показаний во время отмены поддерживающей терапии при астме (т.е. от визита V2 до визита V5).

13. Отмена поддерживающей терапии при астме (т.е. с визита V2 до визита V5).

Критерии исключения

1. Использование других исследуемых препаратов на время зачисления в исследование или в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения после зачисления, в зависимости от того, что дольше.

2. В анамнезе гиперчувствительность к исследуемому препарату или препаратам сходных химических классов (антагонисты аденозиновых рецепторов A1).

3. В анамнезе клинически значимые отклонений ЭКГ или недавний случай вегетативной дисфункции (например, повторяющиеся эпизоды обморока, аритмии и т.д.).

4. В анамнезе злокачественное заболевание любой системы органов (кроме локализованной базальноклеточной карциномы кожи), леченное или нелеченное, в течение

последних 5 лет.

5. Беременные или кормящие женщины.

6. Курильщики, определяемые как курящие в течение предшествующих 6 месяцев или имеющие историю курения более 10 пачка-лет, при этом пачка-год определяется как эквивалентный выкуриванию 20 сигарет (пачки) в день в течение 1 года.

7. Субъекты с тяжелой персистирующей астмой, получающие лечение на этапе терапии по GINA 4 (за исключением ограниченного допуска в критерии включения 3) или 5 в соответствии с рекомендациями GINA 2017. Этот критерий включает пациентов, получавших высокие дозы ICS, системных кортикостероидов, тиотропия бромида, теофиллина или биологических препаратов на основе моноклональных антител, таких как омализумаб, меполизумаб, реслизумаб и т.д. Исключаются субъекты, которых лечили любым иммуносупрессантом или системными кортикостероидами от любого состояния, отличного от астмы. Также исключаются субъекты, нуждающиеся в ежедневном приеме антигистаминных препаратов.

8. Использование в настоящем или в прошлом биологических препаратов (например, моноклональных антител) для лечения астмы. Использование биопрепарата для любого другого состояния в течение последних 6 месяцев.

9. Использование системных кортикостероидов для лечения обострения астмы или любого другого состояния в течение 4 недель до визита V1.

10. Угрожающая жизни астма в анамнезе, определяемая как эпизод астмы, который требовал интубации и/или был связан с гиперкапнией, остановкой дыхания и/или гипоксическими судорогами. Обострения астмы в анамнезе, которые требовали госпитализации в палату или пребывания в отделении интенсивной терапии более 48 часов в течение 5 лет до визита 1.

11. Любое заболевание или болезнь, кроме астмы, которое может потребовать применения системных кортикостероидов в течение периода исследования.

12. Любое связанное с профессией воздействие аллергенов/раздражителей, которое может ухудшить симптомы астмы во время исследования.

13. Инфекция дыхательных путей, требующая применения антибиотиков в течение 4 недель до визита V1, или пневмония в течение 6 месяцев до визита V1.

14. Обострение астмы, требующее лечения или использования любых медицинских ресурсов в течение 4 недель до визита V1. Это включает обострения астмы, требующие временного увеличения регулярной поддерживающей терапии, применяемой субъектом при астме, и обострения, с которыми субъект справляется сам с использованием «плана действий».

15. Субъекты с любыми другими сопутствующими заболеваниями, которые могут поставить под угрозу безопасность или повлиять на результаты эффективности (например, туберкулез, клинически значимые бронхоэктазы, диффузное интерстициальное заболевание легких, легочная гипертензия, эмфизема, хронический бронхит, дефицит α -1-антитрипсина, системные иммунные расстройства).

16. Применение рецептурных или безрецептурных препаратов подлежит ограничениям, установленным протоколом (неразрешенные препараты).

17. Любое хирургическое или медицинское состояние, которое может значительно изменить абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение лекарств или может поставить под угрозу субъекта в случае участия в исследовании. Исследователь должен определить это с учетом анамнеза субъекта и/или клинических или лабораторных данных, подтверждающих следующие состояния, включая, но не ограничиваясь этим: воспалительное заболевание кишечника; язвы пищеварительного тракта; желудочно-кишечное или ректальное кровотечение; обширные операции на желудочно-кишечном тракте, такие как гастрэктомия или резекция кишечника; повреждение поджелудочной железы или панкреатит; заболевание печени или повреждение печени, о чем свидетельствуют аномальные показатели функции печени, такие как SGOT (AST), SGPT (ALT), γ -GT или щелочная фосфатаза.

18. Субъекты, получающие или получавшие в течение последних 5 лет специфическую иммунотерапию.

План исследования

Фаза II, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами для исследования эффекта антагониста рецептора аденозина A₁, Соединения (I), на объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) у пациентов с легкой до среднетяжелой персистирующей атопической астмой.

Основная цель состоит в том, чтобы продемонстрировать улучшение минимального FEV1 после 15-дневного лечения Соединением (I) по сравнению с плацебо у субъектов с астмой от легкой до умеренной степени тяжести, которые на момент включения в исследование проходят этапы 2-3 терапии GINA (за исключением применения высоких доз ингаляционных кортикостероидов -ICS-) или этап 4 с ограничением до средней дозы ICS плюс β 2-агонистический (LABA) бронходилататор длительного действия и/или антагонист лейкотриеновых рецепторов (LTRA) в качестве поддерживающей терапии. Вторичные цели включают определение площади под кривой (AUC) FEV1, оценку FEV1 до и после применения бронходилататора, а также результаты, о которых сообщают пациенты (PRO), включая Опросник контроля астмы-7 (ACQ-7) и Стандартизированный опросник качества жизни при астме (AQLQ(S)).

Исследование включает: (i) минимум 5-дневный скрининговый период, в течение которого будет оцениваться клиническая стабильность субъекта и общая пригодность для участия в исследовании; (ii) фазу постепенной отмены, когда постепенное снижение дозы лекарства от астмы будет осуществляться через 7-дневные периоды; (iii) период рандомизированного лечения в параллельных группах; и (iv) контрольный визит в конце исследования. Период отмены лекарств от астмы включает три возможных пути визитов, чтобы скорректировать терапию астмы для каждого субъекта при включении в исследование. Исследование включает популяцию первичного анализа из 58 субъектов со

стабильной астмой, которых лечили, как описано для целей исследования, которые соответствуют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения и предоставляют полный достоверный набор данных для первичной переменной. На Фиг. 1 показан план испытания.

Анализ данных. Распределения первичных переменных и вторичных показателей эффективности будут проанализированы путем лечения с использованием модели повторных измерений, где это уместно. Другие анализы будут включать наборы данных, полученные на основе исходных характеристик и оценок безопасности, фармакокинетики и дискреционных анализов для оценки влияния исходных и клинических ковариат на первичную переменную. Субанализ с учетом факторов может выполняться в соответствии с планом адаптивного анализа данных.

Полученные результаты

Из 107 прошедших скрининг субъектов 63 (58,9%) соответствовали критериям отбора и были рандомизированы. Из 63 рандомизированных пациентов 63 (100%) завершили исследование (32 и 31 в группах, получавших Соединение (I) и плацебо, соответственно). Нежелательных явлений, требующих отмены препарата, не было. Популяция для оценки безопасности включала 63 человека (плацебо: n=31 и Соединение (I): n=32). Результаты основаны на популяции по протоколу (плацебо: n=27 и соединение (I): n=31).

Демографические и исходные характеристики пациентов популяции для оценки безопасности представлены в Таблице 1.

Таблица 1

	Соединение (I) 10 мг N= 32	Плацебо N= 31	Всего N= 63
Возраст			
Среднее значение (SD)	35,4 (11,7)	34,6 (10,0)	
Медианное значение	35,0	33,0	
Пол			
Женский n (%)	19 (59,4)	17 (54,8)	36
Мужской n (%)	13 (40,6)	14 (45,2)	27
ВМІ (кг/м ²) Среднее значение (SD)	25,8 (6,4)	27,1 (7,0)	
Раса			
Белая n (%)	31 (96,9)	29 (93,5)	60
Черная n (%)	1 (3,1)	0 (0,0)	1
Монголоидная n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	1
остальные	0 (0,0)	1 (3,2)	1

- Изменение от исходного уровня числа эозинофилов в крови

Общее изменение от исходного уровня числа эозинофилов в крови ($10^9/\text{л}$) после 15 дней лечения показало разницу в лечении (снижение количества эозинофилов в крови) для

группы введения Соединения (I) по сравнению с плацебо. Таблица 2 и Фиг. 2.

Таблица 2

Переменная (единицы)	Статистика	Соединение (I) 10 мг N=31	Плацебо N=27	p-значение
Исходное количество эозинофилов (клеток/мкл) на визите V5	Среднее значение	392,9	382,6	
	SD	203,5	200,5	
	Среднее значение (95% CI)	250,0 (467,5)	210,0 (461,9)	
	Медианное значение	370,0	380,0	
	мин., макс.	100,0, 980,0	90,0, 1010,0	
		N=30	N=27	
Количество эозинофилов (клеток/мкл) на визите V7 (день 15)	Среднее значение	218	431,9	
	SD	250,9	206,5	
	Среднее значение (95% CI)	60,1 (311,7)	260,0 (513,6)	
	Медианное значение	150,0	400,0	
	мин., макс.	0,0, 1250,0	60,0, 870,0	
Абсолютное изменение от исходного уровня	Среднее значение	-184,7	49,3	
	SD	204,5	136,5	
	Среднее значение (95% CI)	-261,0 (-108,3)	-4,7 (103,3)	
	Медианное значение	-195,0	30,0	
	мин., макс.	-700,0, 270,0	-220,0, 350,0	
Средняя разница vs Плацебо (90% CI)	-	-233,9 (-Inf, -174,6)	-	
Относительное изменение от исходного уровня	Среднее значение	-46,8	21,2	

	SD	44,8	48,5	
	Среднее значение (95% CI)	-63,5, -30,0	2,0, 40,4	
	Медианное значение	-64,9	5,5	
	мин., макс.	-100,0, 66,7		
	Средняя разница vs плацебо (90% CI)	-68,0 (-Inf, -51,95)		
				<0,0001

Как можно видеть из таблицы выше, снижение числа эозинофилов у субъектов, которых лечили Соединением (I), было статистически и клинически значимым и связано с улучшенными клиническими результатами во время испытания.

Введение Соединения (I) снижает уровень эозинофилов в периферической крови на 5% - 30% от исходного уровня.

- Анализ уровня эозинофилов в периферической крови по подгруппам пациентов.

Таблица 3. Значения оцененных по категориям эозинофилов (клеток/мкл) при визите V1 (на популяцию по протоколу).

Таблица 3

	Соединение (I) 10 мг N= 31	Плацебо N= 27	Всего N= 58
Эозинофилы (клеток/мкл) при визите V1			
Низкая категория n (%)	13 (41,9)	16 (59,3)	29 (50)
Высокая категория n (%)	18 (58,1)	11 (40,7)	29 (50)

Низкая ≤ 300 клеток/мкл;

Высокая > 300 клеток/мкл

Таблица 4. Смешанная модель с использованием первичной конечной точки эффективности (FEV1 в л) при разных категориях эозинофилов (клеток/мкл) при визите V1 (на популяцию по протоколу).

Таблица 4

LS средние значения	Оценка (SE)	Оценка (CI 90)	p-значение
Группа исследования* Категория эозинофилов Соединение (I)* Высокая	3,06 (0,11)	2,89, 3,24	< 0,0001
Группа исследования* Категория эозинофилов Соединение (I)* Низкая	3,04 (0,12)	2,83, 3,24	< 0,0001
Группа исследования* Категория эозинофилов Плацебо* Высокая	2,69 (0,14)	2,45, 2,92	< 0,0001

Группа исследования* Категория эозинофилов Плацебо* Низкая	2,99 (0,11)	2,80, 3,19	< 0,0001
Разница LS средних значений в группе исследования			
Группа исследования Соединение (I) vs Плацебо	0,21 (0,11)	0,05, Inf	0,0596
Разница LS средних значений			
Группа исследования* Категория эозинофилов Высокая* (СОЕДИНЕНИЕ (I) - Плацебо)	0,38 (0,15)	0,12, 0-63	0,0164
Группа исследования* Категория эозинофилов Низкая* (СОЕДИНЕНИЕ (I) - Плацебо)	0,04 (0,15)	-0,20, 0,29	0,7778

LS: метод наименьших квадратов

Как можно видеть из Таблицы 4, у пациентов с высоким уровнем эозинофилов при V1 (≥ 300 клеток/мкл) лечение приводило к статистически значимому улучшению минимального FEV1 (0,38 л; $p=0,0164$) по сравнению с соответствующей группой, получавшей плацебо. Напротив, у пациентов с низким уровнем эозинофилов при V1 (< 300 кл/мкл) лечение приводило к улучшению минимального FEV1, которое не было статистически значимым, на 0,04 л ($p=0,7778$) по сравнению с соответствующей группой плацебо.

- Изменение минимального FEV1 от исходного уровня

Анализ первичной переменной эффективности, общего изменения минимального FEV1 от исходного уровня за 15 дней лечения показал значительное улучшение (увеличение) у пациентов в группе, получавшей Соединение (I), по сравнению с плацебо (Таблица 5 и Фиг. 3). Была подобрана смешанная модель с измерениями FEV1 в день 16 (23 часа 15 минут и 23 часа 45 минут после введения дозы), включающая группу лечения в качестве фиксированного эффекта, исследовательский центр в качестве случайного эффекта, с исходным уровнем FEV1 на визите V5 в качестве ковариаты. Эффект лечения был больше для группы введения Соединения (I) по сравнению с группой, получавшей плацебо, с повышением FEV1 на 180 мл ($p=0,0816$).

Таблица 5

Переменная (единицы)	Статистика	Соединение (I) 10 мг N=31	Плацебо N=27	p-значение
Исходный уровень FEV1 (литры) V5	Среднее значение	2,7	2,9	
	SD	0,7	0,8	
	95% CI	2,5, 3,0	2,6, 3,2	
	Медианное значение	2,8	2,9	
	мин., макс,	1,3, 4,3	1,7, 4,2	

Минимальный FEV1 день 16 (допустимое отклонение +4 дня)	LS среднее значение	3,1	2,9	
	SE среднего LS	0,09	0,10	
	90% CI	2,87, 3,25	2,66, 3,10	
	LS средняя разница (SE) vs Плацебо	0,18	-	
	SE разницы	0,11	-	
	90% CI	0,02, Inf	-	
		-		0,0816

FEV1: объем форсированного выдоха за 1 секунду; SD: стандартное отклонение; SE: стандартная погрешность; мин.: минимальный; макс.: максимальный; LS: метод наименьших квадратов; CI: доверительный интервал. Минимальный FEV1 в день 16 (допустимое отклонение +4 дня), определенный как среднее значение измерений FEV1, осуществляемых через 23ч15мин и 23ч45мин после введения дозы.

В частности, введение соединения (I) увеличивает минимальный FEV1 на 110-200 мл.

- Изменение по сравнению с исходным уровнем FEV1 $AUC_{30\text{мин}-23\text{ч}30\text{мин}}$ после введения дозы через 15-16 дней

Анализ вторичной переменной эффективности, общего изменения от исходного уровня FEV1 $AUC_{30\text{мин}-23\text{ч}30\text{мин}}$ после введения через 15-16 дней после начала лечения, показал значительное улучшение (увеличение) у пациентов в группе введения Соединения (I) по сравнению с группой введения плацебо (Таблица 6) и Фиг. 4.

Таблица 6

Переменная (единицы)	Статистика	Соединение (I) 10 мг N=31	Плацебо N=27	p-значение
FEV1 $AUC_{30\text{мин}-23\text{ч}30\text{мин}}$ после введения, через 15-16 дней	Среднее значение	4,9	1,2	
	SD	7,4	8,4	
	95% CI	2,2, 7,6	-2,1, 4,5	
	Медианное значение	5,7	1,4	
	мин., макс,	-9,1, 20,7	-14,5, 26,6	
	Средняя разница vs Плацебо (90% CI)	3,6 (0,96)	-	
				0,0435

Изменение от исходного уровня согласно Опроснику контроля астмы-7 (ACQ-7)

Анализ общего среднего изменения от исходного уровня ACQ-7 оценки через 15 дней лечения показал улучшение (снижение) для пациентов в группе введения Соединения (I) по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p=0,0430$). Таблица 7 и Фиг. 5. Аналогичная тенденция наблюдалась при сравнении Визита и Группы Исследования* Визита в качестве ковариаты.

Таблица 7

Переменная		p-значение	Средняя разница Плацебо vs (90% CI)	Комментарии
Смешанная модель с определениями общей оценки по ACQ-7 в дни 8 (допустимое отклонение +/- 1 день) и 15 (допустимое отклонение +/- 4 дня), включающая группу лечения и визит в качестве фиксированного эффекта, исследовательский центр в качестве случайного эффекта, с исходной общей оценкой по ACQ-7 на визите V5 в качестве ковариаты	Эффект: Лечение	0,0430	-0,28	Значимое

- Профиль безопасности

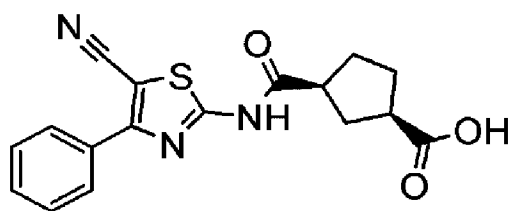
В соответствии с данными, вышеприведенными выше, Соединение (I) показывает очень хороший профиль безопасности у страдающих аллергической/атопической астмой. Данные подчеркивают потенциал антагониста рецептора аденозина A1, Соединения (I), в качестве многообещающего перорального средства для лечения астмы. См. Фиг. 6. Группа для оценки безопасности включала всех рандомизированных пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу любого исследуемого препарата.

В целом, 63 пациента завершили исследование (популяция оценки безопасности), и 58 пациентов были оценены в популяции по протоколу (pp), что исключало некомплаентных субъектов. Наблюдалась существенная разница между Соединением (I) и плацебо, что касается количества эозинофилов в периферической крови, минимального объема форсированного выдоха за 1 сек (FEV1) и оценки по Опроснику контроля астмы-7 (ACQ-7) в pp популяции. У пациентов, получавших Соединение (I), наблюдалось значительное улучшение минимального FEV1 по сравнению с получавшими плацебо, а после 15-дневного лечения наблюдалось заметное снижение эозинофилов в крови.

Большинство нежелательных явлений (АЕ) были легкими/умеренными в обеих группах, сообщений о серьезных АЕ не было. Соединение (I) показало очень хороший профиль безопасности у субъектов с аллергической/атопической астмой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

для применения в лечении заболеваний дыхательных путей у субъекта-человека, имеющего, до указанного лечения, уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл, включающем введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества указанного соединения.

2. Соединение для применения по п. 1, где эозинофильное заболевание дыхательных путей выбрано из аллергической астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), синдрома обструктивного апноэ во сне и аллергического ринита.

3. Соединение для применения по п. 2, где аллергическая астма выбрана из легкой, умеренной и тяжелой астмы.

4. Соединение для применения по любому из пп. 1-3, где соединение вводят пероральным путем.

5. Соединение для применения по любому из пп. 1-4, где соединение вводят один раз или два раза в день.

6. Соединение для применения по п. 5, где соединение вводят один раз в день.

7. Соединение для применения по любому из пп. 1-6, где соединение вводят в дозе в пределах 5-40 мг.

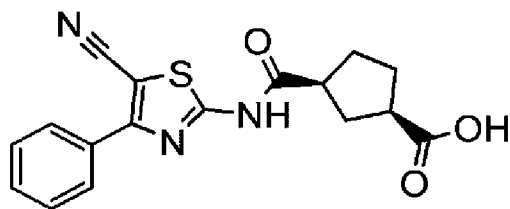
8. Соединение для применения по п. 7, где соединение вводят в дозе в пределах 5-20 мг.

9. Соединение для применения по любому из пп. 1-8, где введение соединения (I) снижает уровень эозинофилов в периферической крови на 5%-30% от исходного уровня.

10. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где введение соединения (I) увеличивает минимальный FEV1 на 110-200 мл.

11. Соединение для применения по п. 1, где соединение (I) присутствует в комбинированном продукте, включающем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из кортикостероидов, таких как будесонид, флутиказон, беклометазон, мометазон, бронходилататоров, таких как салметерол и формотерол, и биологических препаратов, выбранных из дупилумаба, реслизумаба, меполизумаба, иматиниба, лебрикизумаба, АК002, бенрализумаба, трафокинумаба, и антифиброзных лекарственных средств, таких как пирфенидон и нинтеданиб.

12. Применение соединения формулы (I):



(I)

для получения лекарственного средства для лечения заболеваний дыхательных путей у субъекта-человека, имеющего, до указанного лечения, уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл, включающее введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества указанного соединения.

13. Применение по п. 12, где эозинофильное заболевание дыхательных путей выбрано из аллергической астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), синдрома обструктивного апноэ во сне и аллергического ринита.

14. Применение по п. 13, где аллергическая астма выбрана из легкой, умеренной и тяжелой астмы.

15. Применение по любому из пп. 12-14, где соединение вводят пероральным путем.

16. Применение по любому из пп. 12-15, где соединение вводят один раз или два раза в день.

17. Применение по п. 16, где соединение вводят один раз в день.

18. Применение по любому из пп. 12-17, где соединение вводят в дозе в пределах 5-40 мг.

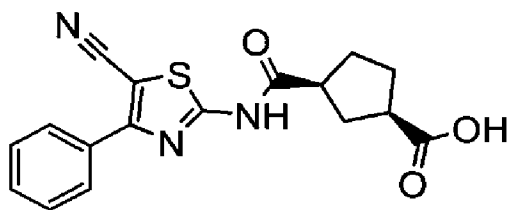
19. Применение по п. 18, где соединение вводят в дозе в пределах 5-20 мг.

20. Применение по любому из пп. 12-19, где введение соединения (I) снижает уровень эозинофилов в периферической крови на 5%-30% от исходного уровня.

21. Применение по любому из пп. 12-20, где введение соединения (I) увеличивает минимальный FEV1 на 110-200 мл.

22. Применение по п. 12, где соединение (I) присутствует в комбинированном продукте, включающем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из кортикостероидов, таких как будесонид, флутиказон, беклометазон, мометазон, бронходилататоров, таких как салметерол и формотерол, и биологических препаратов, выбранных из дупилумаба, реслизумаба, меполизумаба, иматиниба, лебрикизумаба, АК002, бенрализумаба, тралокинумаба, и антифиброзных лекарственных средств, таких как пирфенидон и нинтеданиб.

23. Способ лечения заболеваний дыхательных путей у субъекта-человека, имеющего, до указанного лечения, уровень эозинофилов в периферической крови, равный или превышающий 300 клеток/мкл, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



(I).

24. Способ по п. 23, где эозинофильное заболевание дыхательных путей выбрано из аллергической астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), синдрома обструктивного апноэ во сне и аллергического ринита.

25. Способ по п. 24, где аллергическая астма выбрана из легкой, умеренной и тяжелой астмы.

26. Способ по любому из пп. 23-25, где соединение вводят пероральным путем.

27. Способ по любому из пп. 23-26, где соединение вводят один раз или два раза в день.

28. Способ по п. 27, где соединение вводят один раз в день.

29. Способ по любому из пп. 23-28, где соединение вводят в дозе в пределах 5-40 мг.

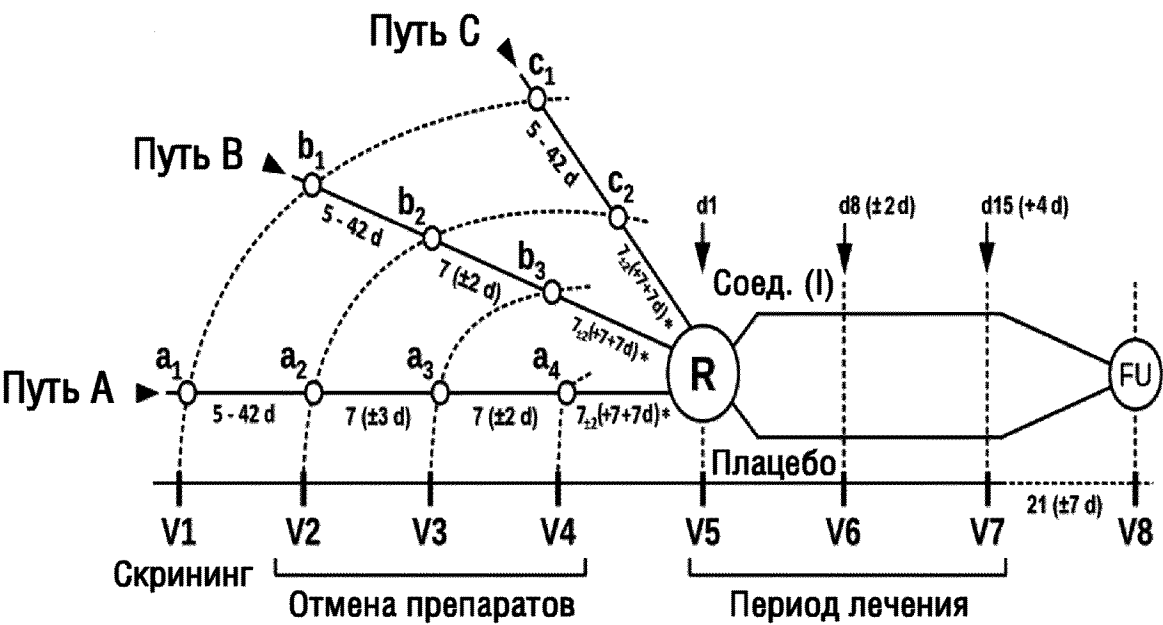
30. Способ по п. 29, где соединение вводят в дозе в пределах 5-20 мг.

31. Способ по любому из пп. 23-30, где введение соединения (I) снижает уровень эозинофилов в периферической крови на 5%-30% от исходного уровня.

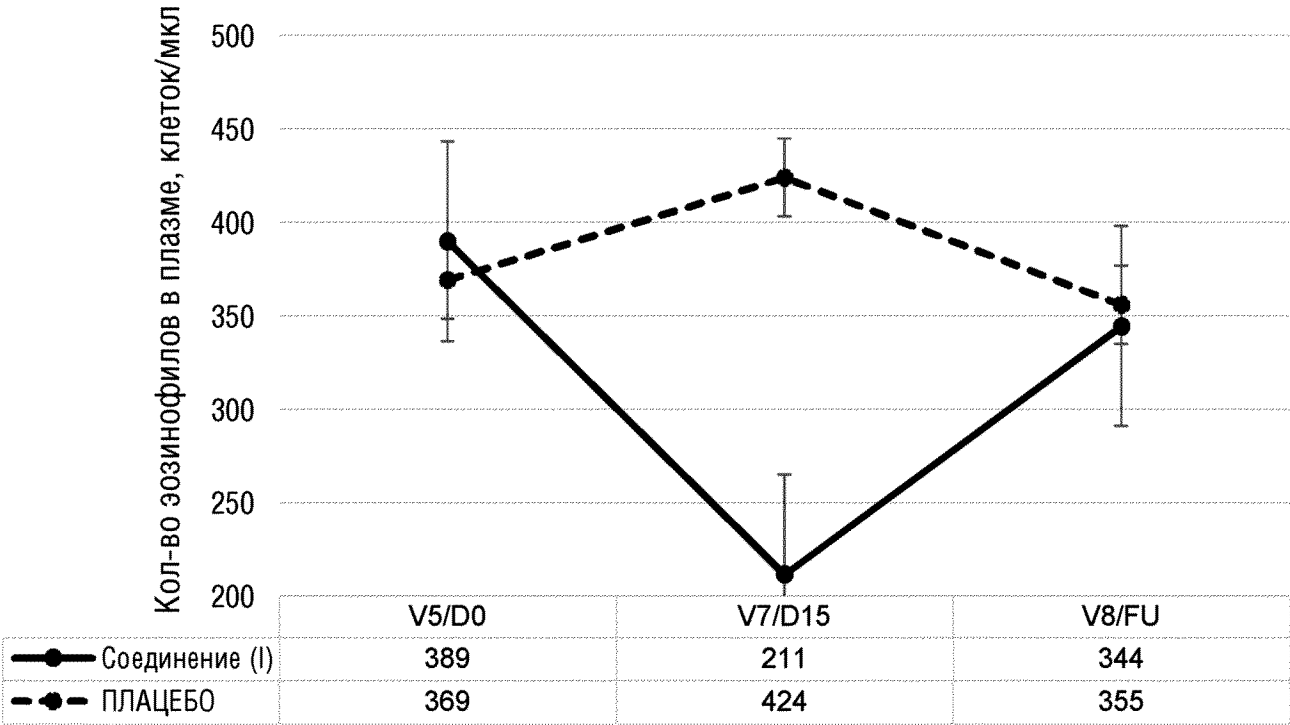
32. Способ по любому из пп. 23-31, где введение соединения (I) увеличивает минимальный FEV1 на 110-200 мл.

33. Способ по п. 1, где соединение (I) присутствует в комбинированном продукте, включающем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из кортикостероидов, таких как будесонид, флутиказон, беклометазон, мометазон, бронходилататоров, таких как салметерол и формотерол, и биологических препаратов, выбранных из дупилумаба, реслизумаба, меполизумаба, иматиниба, лебрикизумаба, АК002, бенрализумаба, тралокинумаба, и антифиброзных лекарственных средств, таких как пирфенидон и нинтеданиб.

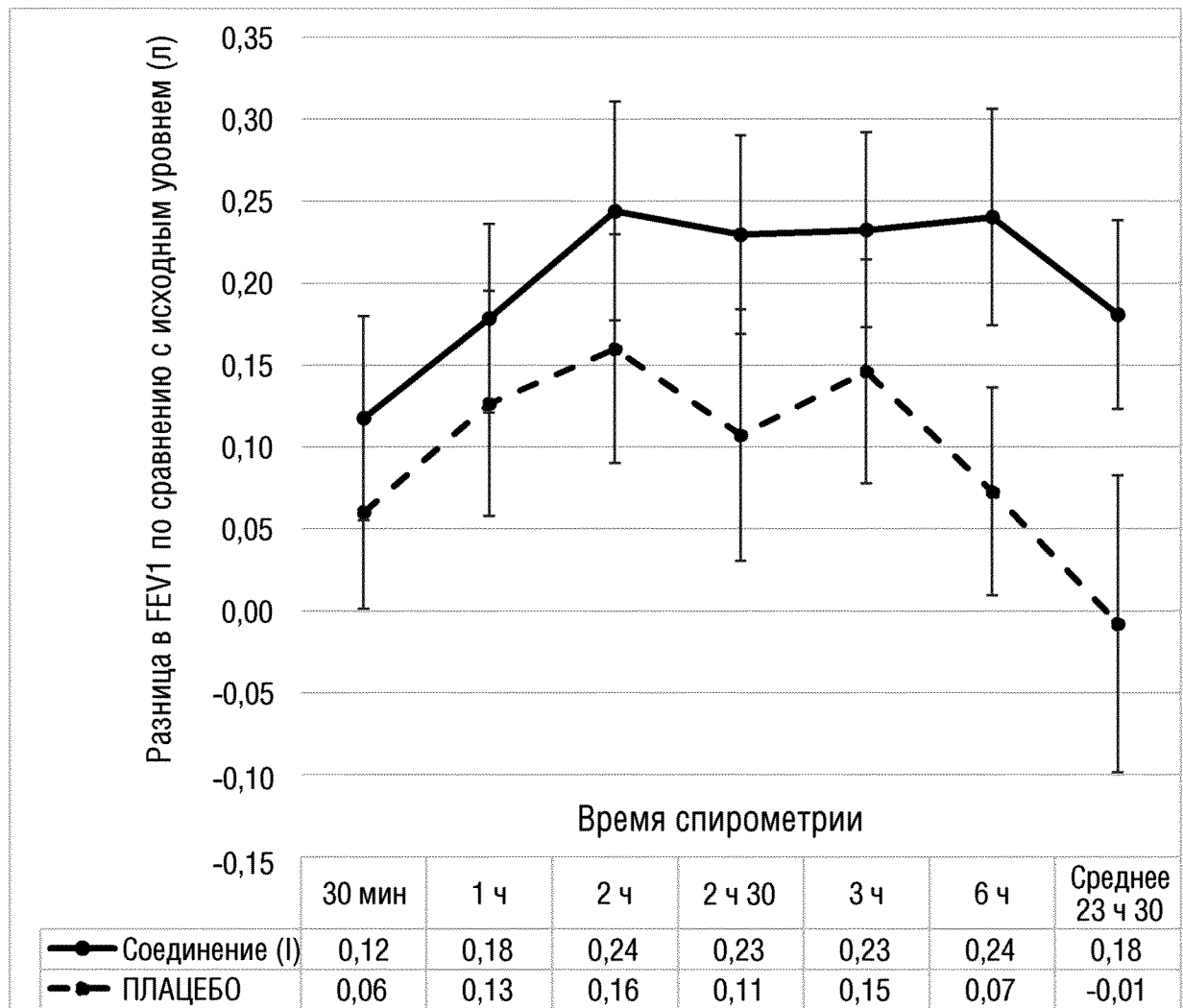
ФИГ.1



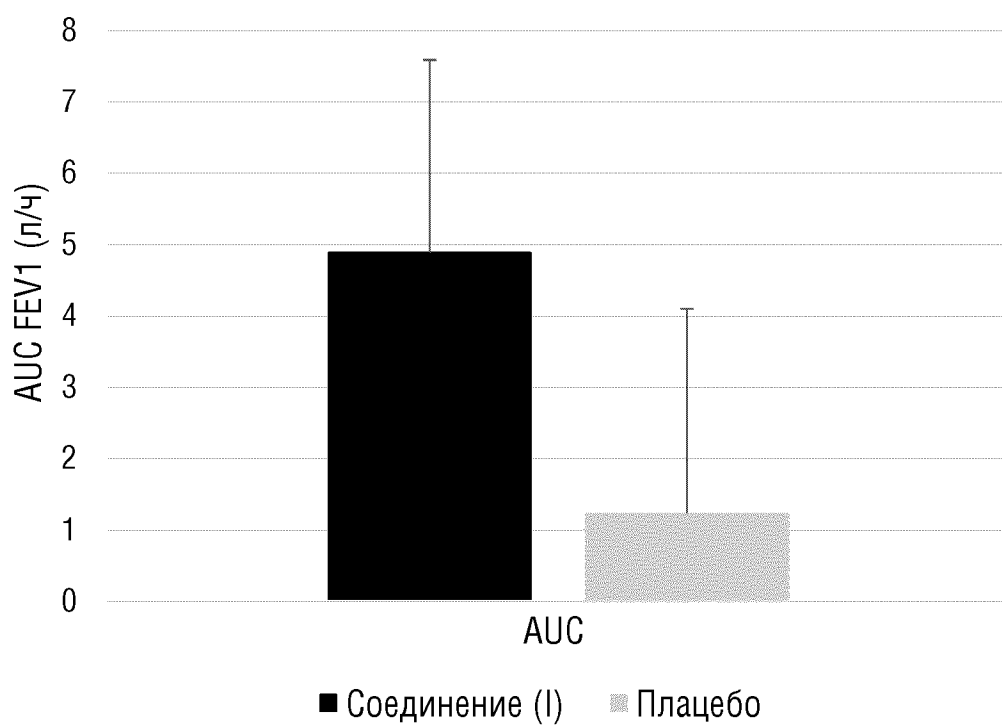
ФИГ.2



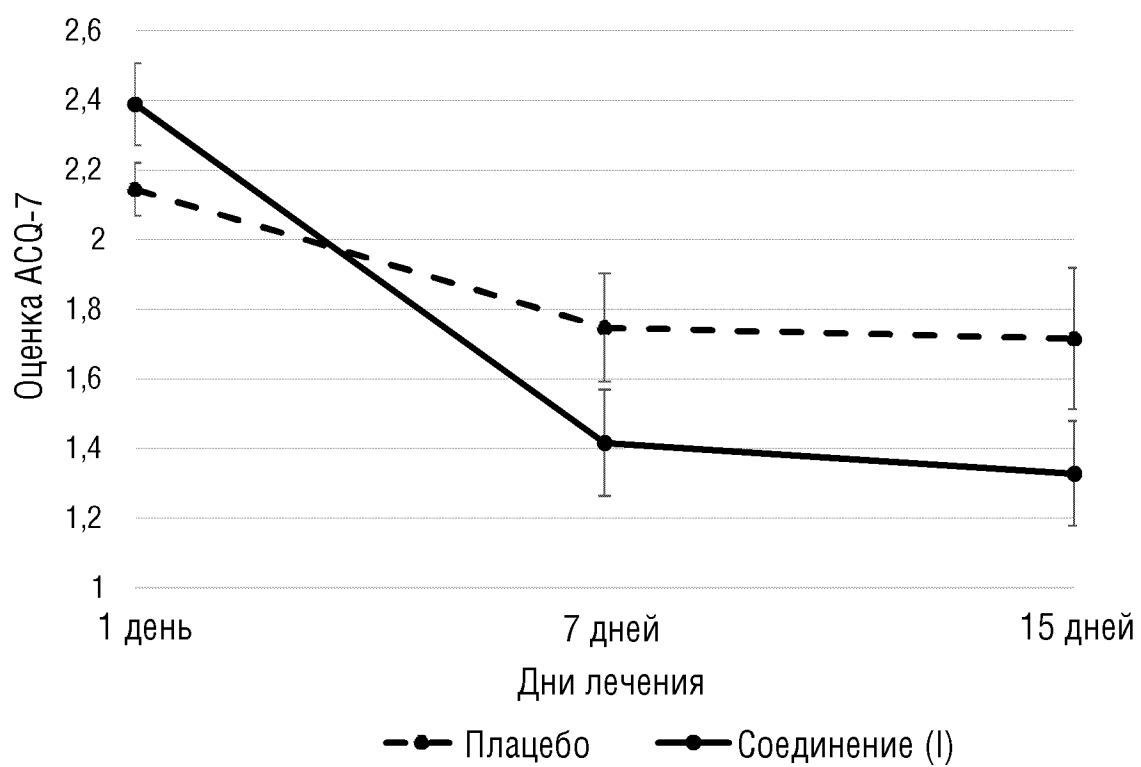
ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6

Системно-органный класс/ предпочтительный термин	Соединение (I) (N=32)				Плацебо (N=31)			
	Легкая степень		Умеренная степень		Легкая степень		Умеренная степень	
	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)	
Общее состояние	2	(6.25)	3	(9.37)	1	(3.22)	0	(0.00)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Лейкоцитоз	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Моноцитоз	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Нейтрофилия	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Желудочно-кишечные расстройства	2	(6.25)	1	(3.12)	1	(3.22)	0	(0.00)
Вздутие живота	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Боль в верхней части живота	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
Аномальный стул	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Запор	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Сухость во рту	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)

ФИГ.6 (продолжение)

Измерения	2	(6.25)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
рН желудка понижен	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Масса тела увеличена	1	(3.12)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
Нарушения питания и обмена веществ	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Повышенный аппетит	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
Скелетно-мышечные и связанные с соединит. тканью расстройства	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
Мышечные спазмы	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
Расстройства нервной системы	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
Головная боль	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
Психические расст-ва	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
Тревожное расстройство	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)