

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391982** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.03.05

(54) **ИНГИБИТОРЫ ПУТЕЙ JAK1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ
АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКИХ**

(31) **62/814,085**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.03.05**

Шауб Ричард Л., О'Хэйер Кевин (US)

(33) **US**

(74) Представитель:

(62) **202192426; 2020.03.05**

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(57) Данное изобретение относится к ингибиторам пути JAK1 и их применению для лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата, такой как, например, синдром облитерирующего бронхиолита.

A1

202391982

202391982

A1

ИНГИБИТОРЫ ПУТЕЙ JAK1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКИХ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное раскрытие относится к ингибиторам пути JAK1 и их применению для лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата, *например*, синдрома облитерирующего бронхиолита.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аллогенная трансплантация легких представляет собой эффективную терапию для лечения различных заболеваний легких в терминальной стадии, включая ХОБЛ, ИЗЛ, муковисцидоз и другие. В 2016 году во всем мире было выполнено более 4000 трансплантаций легких, из них около 2300 - в США. (Реестр OPTN/SRTR 2018 г.). Хотя показатели выживаемости в течение 1 и 3 лет после трансплантации улучшились, показатели долгосрочной выживаемости после трансплантации остались неизменными со средней общей выживаемостью 6,1 года (Chambers, D. et al. *JHLT*, 2017, Vol. 36, No. 10). Наиболее частой причиной смерти от трансплантата легкого через 1 год после операции является хроническая дисфункция аллотрансплантата легкого (CLAD); наиболее частой разновидностью CLAD является синдром облитерирующего бронхиолита (BOS). BOS после трансплантации легких поражает около 50% пациентов, которые выживают по прошествии 5 лет, и является основной причиной смерти для тех, которые выживают по прошествии 1 года после трансплантации (Chambers, D. et al. *JHLT*, 2017, Vol. 36, No. 10). BOS после трансплантации легких характеризуется алло-реактивным иммунным инфильтратом, который в конечном итоге приводит к прогрессирующей бронхиолярной эктазии, фиброзу и, в конечном итоге, органной недостаточности (Boehler, A. et al. *Eur. Respir. J.* Vol 22., No. 6 1007-1018, 2003). Несмотря на профилактическую терапию иммунодепрессантами, частота BOS после трансплантации легких остается неизменной. Существует несколько терапевтических исследований BOS после трансплантации легких, и в настоящее время FDA не одобрило никаких агентов для профилактики или лечения BOS после трансплантации легких. Вмешательства, которые были исследованы при лечении BOS после трансплантации легких, включающие азитромицин, изменение иммуносупрессивных режимов, эверолимус, монтелукаст, циклоспорин в аэрозольной форме, такролимус в аэрозольной форме, алемтузумаб, тотальное лимфоидное облучение, фотоферез и, в конечном итоге, повторную трансплантацию. Из них единственной эффективной терапией прогрессирующего BOS для тех, кто соответствует критериям включения, является повторная трансплантация легкого. Выживаемость после второй трансплантации значительно ниже, чем после первичной трансплантации, в 2,6 года (Thomas, M. et al., *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100:452-7).

Соответственно, существует необходимость в разработке новых видов терапии для профилактики и лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата, *например*, синдрома облитерирующего бронхиолита. Данная заявка разрешает вопросы,

касающиеся этой и других потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе представлены способы лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата (*например*, синдрома облитерирующего бронхиолита) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе предложен ингибитор пути JAK1 для лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата (*например*, синдрома облитерирующего бронхиолита) у субъекта, нуждающегося в этом.

В данном документе предложено применение ингибитора пути JAK1 для производства лекарственного средства для применения при лечении хронической дисфункции легочного аллотрансплантата (*например*, синдрома облитерирующего бронхиолита) у нуждающегося в этом субъекта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение обеспечивает, *среди прочего*, способ лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата, *например*, синдрома облитерирующего бронхиолита, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1, *например*, ингибитора JAK1/2 или ингибитора JAK1, или его фармацевтически приемлемой соли.

Диагноз BOS после трансплантации легкого может быть поставлен клинически и может быть определен по стойкому снижению функции легких, согласно FEV₁ (ОФВ₁). Для того, чтобы сделать диагностику BOS после трансплантации легких, другие причины снижения после трансплантации, включая острое отторжение, инфекцию, проблемы с легкими присущие реципиентам с одним легким, чрезмерное увеличение веса реципиента, дисфункцию анастомоза, дисфункцию дыхательных мышц, выпот или технические проблемы, такие как ошибочные измерения из-за дисфункции устройства, а также другие могут быть исключены как причина дисфункции легочного трансплантата. (Meyer, K. C., et al. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479-1503).

Схема классификации BOS, принятая система классификации для BOS после трансплантации легкого, может быть основана на спирометрической оценке стойкого снижения FEV₁ до $\leq 80\%$ от исходного уровня FEV₁ после трансплантации. Исходный уровень может быть определен как среднее из двух лучших значений FEV₁ (или FEF_{25-75%}) с интервалом ≥ 3 недели после функционального восстановления и стабилизации после трансплантации легкого. Последнее обновление, представленное ниже, включает новую классификацию Grade 0p, которая была добавлена для обеспечения ранней диагностики BOS после трансплантации легких. (Meyer, K. C., et al. *Eur. Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479-1503). Таблица 1 взята из Meyer, K. C., et al. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479-1503, которая полностью включен в данный документ посредством ссылки. FEV₁: Объем форсированного выдоха за 1 секунду; FEF_{25-75%}: Форсированный поток выдоха при 25-

75% форсированной жизненной емкости легких.

Таблица 1. Схема классификации BOS

BOS Степени	Определение
0	$FEV_1 > 90\%$ и $FEF_{25-75\%} > 75\%$
0p	$FEV_1 81-90\%$ и $FEF_{25-75\%} \leq 75\%$
1	$FEV_1 66-80\%$
2	$FEV_1 51-65\%$
3	$FEV_1 \leq 50\%$

Не существует стандарта ведения или согласованного алгоритма лечения для терапии BOS, и существует несколько высококачественных рандомизированных исследований, которые демонстрируют явную пользу для пациентов с BOS (Meyer, K.C., et al. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479-1503).

В описанных в данном документе способах используются ингибиторы пути JAK1, в частности селективные ингибиторы JAK1/2 и JAK1. JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, нарушение регуляции которых может приводить к болезненным состояниям или способствовать их возникновению. Было показано, что JAK1 взаимодействует с другими JAK, опосредуя передачу сигналов ряда воспалительных цитокинов, связанных со многими воспалительными заболеваниями.

Итацитиниб, селективный ингибитор пути JAK1, в настоящее время проходит клинические исследования для лечения как острой, так и хронической GVHD (РТПХ) после HSCT (ТГСК). Хроническая GVHD может поражать любой орган тела, наиболее распространенными из которых являются кожа, печень и кишечник. Хроническая GVHD также может поражать легкие и имеет клиническую картину, почти идентичную BOS после трансплантации легких. Корреляция между сGVHD легкого и BOS после трансплантации легкого была впервые описана в 1995 году, когда клинические данные и ткани были собраны у 9 пациентов с сGVHD легкого и BOS после трансплантации легкого. Обе группы имели схожие признаки и симптомы, включая прогрессирующую одышку и необратимую обструкцию, а также аналогичные результаты и гистологию, включая диффузное воспаление, приводящее к эктазии больших бронхов (Philit et al., *Eur. Respir. J.* 1995, 8:551-558).

Легочная сGVHD инициируется во время процесса трансплантации через развитие повреждения нормальной ткани, которое приводит к ответу на повреждение ткани, характеризующемуся высвобождением цитокинов, агонистов толл-подобных рецепторов, нейтрофилов, тромбоцитов и сосудистого воспаления (Cooke et al, *Biol. Blood Marrow Transplant* 2017, 23:211-234). Клетки CD4 и CD8, а также клетки Th17 рекрутируются в этот участок, однако из-за повреждения или дисфункции тимуса нарушается отрицательный отбор этих клеток, и сохраняются аутореактивные клоны Т-клеток. Кроме того, необходимые режимы иммуносупрессии, используемые при сGVHD, включая CN1, приводят к истощению T_{reg} . В конечном итоге начальный Т-клеточный ответ приводит к

активации множества врожденных и адаптивных иммунных клеток, включая Т-, В и НК-клетки, а также APC в этом сайте, что приводит к усилению регуляции провоспалительных цитокинов TGF β , PDGF α , TNF α и IL17. Это хроническое воспаление и рекрутирование фибробластов заканчивается отложением коллагена в органе-мишени и продолжающейся дисфункцией, фиброзом (Cooke et al, *Biol. Blood Marrow Transplant* 2017, 23:211-234).

Многие из вышеупомянутых биологических принципов присущи BOS после трансплантации легких. Основное отличие состоит в том, что при cGVHD иммунный ответ является аберрантным и приводит к атаке трансплантированных стволовых клеток на ткань хозяина, тогда как при BOS после трансплантации легкого иммунный ответ является физиологически нормальным, хотя он по-прежнему приводит к плохим результатам для пациентов. При BOS после трансплантации легкого очевиден провоцирующий фактор для фазы аллореактивного острого воспаления, а именно, имплантат аллогенного трансплантата легкого; однако следует отметить, что, как и в случае cGVHD, у пациентов с событиями, приводящими к повреждению ткани трансплантата, включая эпизод острого отторжения после трансплантации, инфекцию CMV, а также другие явления повреждения тканей, такие как GERD и время холодной ишемии, с большей вероятностью разовьется BOS после трансплантации легкого (Meyer, K. S., et al. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479-1503). Дисфункция тимуса, наблюдаемая при cGVHD, не имеет отношения к BOS после трансплантации легкого, поскольку аллореактивные Т-клетки не могут быть отобраны отрицательно. Однако важно отметить, что роль раннего инфильтрата CD4, CD8 и Th17 клеток, а также последующее рекрутирование В-клеток, НК-клеток и APC хорошо задокументированы в BOS после трансплантации легкого, даже если они физиологически приемлемы (Boehler and Estenne, *Eur. Respir. J.* 2003, 22:1007-1018; Gupta et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017, 56:708-715; Fukami et al., *Am. J. Transplant*, 2012, 12:867-876; Hodge et al, *J. Heart Lung Transplant*, 2012, 31:888-895, Leonard et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 161:1349-1354). Подобно cGVHD, поддерживающие режимы иммуносупрессии используют CNI, что приводит к истощению и ингибированию T_{reg} (Meyer, K. S., et al. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479-1503). Наконец, каждый из известных цитокинов, включая TGF β , PDGF α , TNF α и IL-17, а также клеточные медиаторы аберрантной репарации ткани, имеют документально подтвержденное присутствие в BOS после трансплантации легких.

Кроме того, мышинные модели продемонстрировали, что профилактическое и терапевтическое введение итацитиниба привело к улучшению показателя GVHD либо в 60 мг/кг в день, либо в 120 мг/кг в день, что указывает на клиническую эффективность на модели аллореактивных мышей. Ингибиторы JAK руксолитиниб (ингибитор JAK1/2) и итацитиниб продемонстрировали клиническую эффективность при острой GVHD (aGVHD); кроме того, руксолитиниб продемонстрировал клиническую эффективность при хронической GVHD (cGVHD).

Следует отметить, что 4 из 5 пациентов в исследовании с cGVHD легких имели

ответы FEV₁, определяемые увеличением FEV₁ на $\geq 10\%$. Кроме того, исследование, в котором изучалось использование руксолитиниба у 5 педиатрических пациентов (4 оцениваемых) с cGVHD легких, продемонстрировало 2 ответа, при этом у 1 пациента было увеличение FEV₁ на 9%. Четверо из пяти пациентов смогли полностью отменить стероиды, а последний пациент смог снизить потребность в стероидах более чем на 50% (Schoettler et al, *Bone Marrow Transplantation*, 2019, 54:1158-1160. Помимо руксолитиниба, итацитиниб продемонстрировал значительную клиническую активность у пациентов с aGVHD. В недавнем исследовании оценивалась безопасность и эффективность 2 доз итацитиниба, 200 мг 1 раз в сутки и 300 мг 1 раз в сутки у пациентов с не получавшим лечения или стероидорезистентным aGVHD.

Соответственно, в данном документе представлены способы лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту ингибитора пути JAK1 (*например*, ингибитора JAK1/2 или селективного ингибитора JAK1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации хроническая дисфункция легочного аллотрансплантата представляет собой синдром облитерирующего бронхиолита.

В некоторых вариантах реализации субъект является реципиентом трансплантата легкого (*например*, реципиентом одного трансплантата легкого или реципиентом двойного трансплантата легкого).

В некоторых вариантах реализации субъект является реципиентом двойного трансплантата легкого.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 0, степени 0_p, степени 1, степени 2 или степени 3, как определено критериями Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT).

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 0_p, степени 1, степени 2 или степени 3, как определено критериями Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT).

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 1 или степени 2, как определено критериями Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT).

В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается частичное снижение FEV₁ до менее или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% исходного значения FEV₁ после трансплантации. Эти значения можно использовать для определения диапазона, например от около 50% до около 75%.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет значение FEF_{25-75%} больше, меньше или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. Эти значения можно использовать для определения диапазона, например, от около 60% до около 80%.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 0, при этом синдром облитерирующего бронхиолита степени 0 определяется как частичное снижение FEV₁ до менее 100%, но более 90% от исходного

значения FEV₁ после трансплантации и/или исходного уровня FEF_{25-75%} от более чем 75% от исходного уровня после трансплантации.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 0_p, при этом синдром облитерирующего бронхиолита степени 0_p определяется как частичное снижение FEV₁ до 81-90% от исходного значения FEV₁ после трансплантации и/или исходного значения FEF_{25-75%} менее чем или равного 75% от исходного значения после трансплантации.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 1, при этом синдром облитерирующего бронхиолита степени 1 определяется как частичное снижение FEV₁ до 66-80% от исходного значения FEV₁ после трансплантации.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 2, при этом синдром облитерирующего бронхиолита степени 2 определяется как частичное снижение FEV₁ до 51-65% от исходного значения FEV₁ после трансплантации.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 3, при этом синдром облитерирующего бронхиолита степени 3 определяется как частичное снижение FEV₁ до менее или равного 50% от исходного значения FEV₁ после трансплантации.

В некоторых вариантах реализации лечение синдрома облитерирующего бронхиолита включает около или больше около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% увеличения FEV₁ через около 4 недели, 8 недель, 12 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев после первого введения ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации лечение синдрома облитерирующего бронхиолита включает около или больше около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% увеличения FEV₁ через около 4 недели, 8 недель, 12 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев после первого введения ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации лечение синдрома облитерирующего бронхиолита включает около или более чем около 10% повышение FEV₁ через около 12 недель после первого введения ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации лечение синдрома облитерирующего бронхиолита включает около 10% или более увеличение FEV₁ через двенадцать недель после первого введения ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предлагается способ снижения риска синдрома облитерирующего бронхиолита у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предлагается способ снижения риска повторной трансплантации легких у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предлагается способ улучшения FEV₁ у субъекта с синдромом облитерирующего бронхиолита, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предлагается способ улучшения качества жизни субъекта с синдромом облитерирующего бронхиолита, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предлагается способ снижения смертности, уменьшения прогрессирующей бронхиолярной эктазии, уменьшения органной недостаточности, уменьшения снижения функции легких, увеличения восстановления и стабилизации после трансплантации легких, уменьшения количества госпитализаций, уменьшения обращения за медицинской помощью и/или снижения риска повторной трансплантации, а также другие потенциальные преимущества, описанные в данном документе, для субъекта, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации субъект соответствует одному или более критериям включения, перечисленным в Примере 1 *ниже*. В некоторых вариантах реализации субъект имеет один, два, три, четыре, пять или шесть критериев включения, перечисленных в Примере 1 *ниже*. В некоторых вариантах реализации субъект соответствует всем критериям включения, перечисленным в Примере 1 *ниже*.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет четыре, три, два, один или ни одного из критериев исключения, перечисленных в Примере 1 *ниже*. В некоторых вариантах реализации у субъекта нет ни одного из критериев исключения, перечисленных в Примере 1 *ниже*.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет все критерии включения и не имеет ни одного из критериев исключения, перечисленных в Примере 1 *ниже*.

В данном документе также предлагается способ снижения риска госпитализации субъекта, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом у указанного субъекта (а) диагностирован синдром облитерирующего бронхиолита; (b) была проведена трансплантация легкого в течение 1-5 лет до введения ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, и (c) не наблюдается снижение FEV₁, связанное с другой причиной, кроме синдрома облитерирующего бронхиолита.

Данное раскрытие в некоторых вариантах реализации может быть направлено на способ лечения синдрома облитерирующего бронхиолита, не связанного с

трансплантатом, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, *например*, ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль, или ингибитор JAK1, или его фармацевтически приемлемая соль.

В описанных в данном документе способах используются ингибиторы пути JAK1, то есть ингибиторы JAK1/2 или селективные ингибиторы JAK1 (любой из которых может быть в форме фармацевтически приемлемой соли).

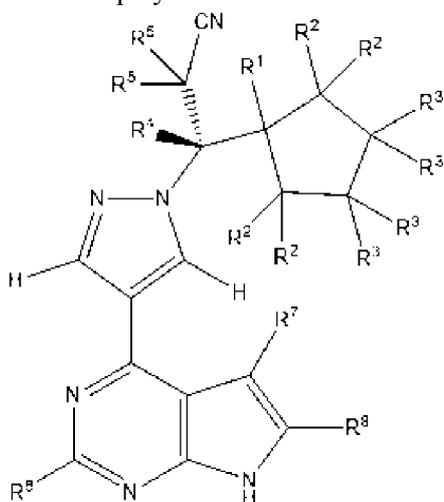
I. JAK1/2 ингибиторы:

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой барицитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль (см., *например*, патент США № 7598257, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах реализации соль представляет собой фосфат руксолитиниба (см., *например*, патент США №: 8722693, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в которой один или более атомов водорода заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой любое из соединений в патенте США 9249149 (который полностью включен в данный документ посредством ссылки) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой СТР-543 (Соединение 111) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 выбран из H и D;

каждый R^2 независимо выбран из H и D при условии, что каждый R^2 , присоединенный к общему атому углерода, является одинаковым;

каждый R^3 независимо выбран из H и D при условии, что каждый R^3 , присоединенный к общему атому углерода, является одинаковым;

R^4 выбран из H и D;

каждый R^5 одинаков и выбран из H и D; и

R^6 , R^7 , и R^8 каждый независимо выбран из H и D; при условии, что когда R^1 представляет собой H, каждый R^2 и каждый R^3 представляет собой H, R^4 представляет собой H, а каждый из R^6 , R^7 , и R^8 представляет собой H, тогда каждый R^5 представляет собой D.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой соединение Формулы I, выбранное из следующих соединений 100-130 в таблице ниже (где каждый из R^6 , R^7 , и R^8 представляет собой H), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 представляет собой соединение Формулы I, выбранное из следующих соединений 200-231 в таблице ниже (где каждый из R^6 , R^7 , и R^8 представляет собой D), или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение	R^1	Каждый R^2	Каждый R^3	R^4	Каждый R^5
100	H	H	H	D	H
101	H	H	H	H	D
102	H	H	H	D	D
103	H	H	D	H	H
104	H	H	D	D	H
105	H	H	D	H	D
106	H	H	D	D	D
107	H	D	H	H	H
108	H	D	H	D	H
109	H	D	H	H	D
110	H	D	H	D	D
111	H	D	D	H	H
112	H	D	D	D	H
113	H	D	D	H	D
114	H	D	D	D	D

115	D	H	H	H	H
116	D	H	H	D	H
117	D	H	H	H	D
118	D	H	H	D	D
119	D	H	D	H	H
120	D	H	D	D	H
121	D	H	D	H	D
122	D	H	D	D	D
123	D	D	H	H	H
124	D	D	H	D	H
125	D	D	H	H	D
126	D	D	H	D	D
127	D	D	D	H	H
128	D	D	D	D	H
129	D	D	D	H	D
130	D	D	D	D	D
200	H	H	H	D	H
201	H	H	H	H	D
202	H	H	H	D	D
203	H	H	D	H	H
204	H	H	D	D	H
205	H	H	D	H	D
206	H	H	D	D	D
207	H	D	H	H	H
208	H	D	H	D	H
209	H	D	H	H	D
210	H	D	H	D	D
211	H	D	D	H	H
212	H	D	D	D	H

213	H	D	D	H	D
214	H	D	D	D	D
215	D	H	H	H	H
216	D	H	H	D	H
217	D	H	H	H	D
218	D	H	H	D	D
219	D	H	D	H	H
220	D	H	D	D	H
221	D	H	D	H	D
222	D	H	D	D	D
223	D	D	H	H	H
224	D	D	H	D	H
225	D	D	H	H	D
226	D	D	H	D	D
227	D	D	D	H	H
228	D	D	D	D	H
229	D	D	D	H	D
230	D	D	D	D	D
231	H	H	H	H	H

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1/2 представляет собой барицитиниб, в котором один или более атомов водорода заменены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 представляет собой любое из соединений в патенте США 9540367 (который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки) или его фармацевтически приемлемую соль.

II. Селективные ингибиторы JAK1

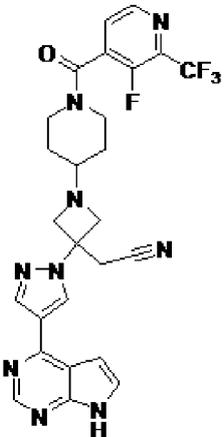
В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2 (т.е. селективный ингибитор JAK1). Пациентам с синдромом облитерирующего бронхиолита может быть полезно избирательное ингибирование JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными, избегая при этом ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других киназ JAK. В частности, угнетение ингибирования JAK2 может снизить риск цитопении у пациентов с BOS после трансплантации легких после лечения

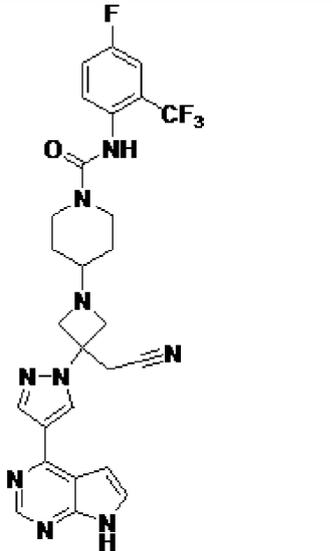
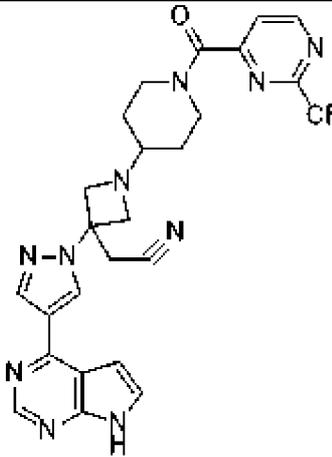
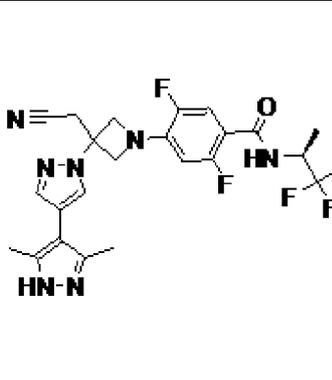
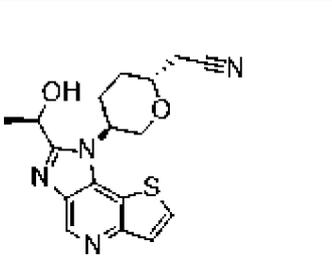
селективным ингибитором JAK1, таким как Соединение 1.

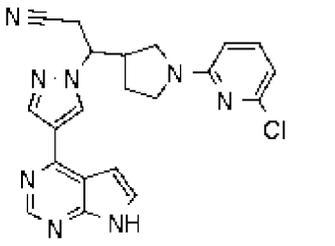
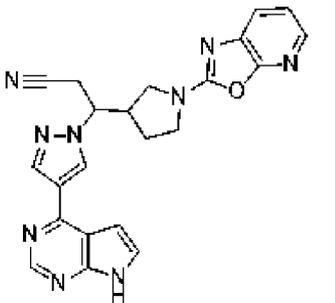
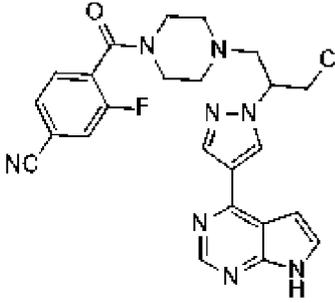
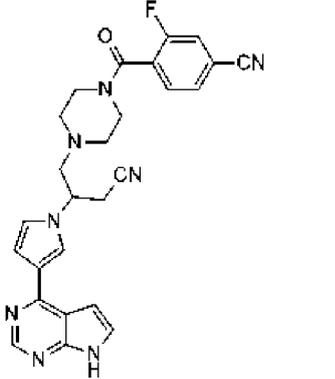
Например, описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одной или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах реализации соединения ингибируют JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (*например*, имеют соотношение $IC_{50} \text{ JAK2/JAK1} > 1$). В некоторых вариантах реализации соединения или соли в около 10 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2. В некоторых вариантах реализации соединения или соли в около 3 раза, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, как рассчитано путем измерения IC_{50} при 1 мМ АТФ (*например*, см. Пример А).

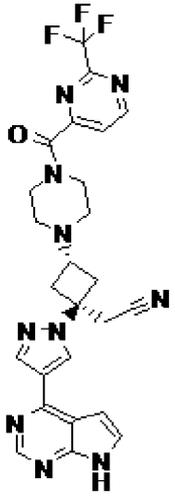
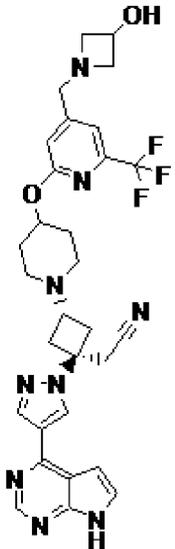
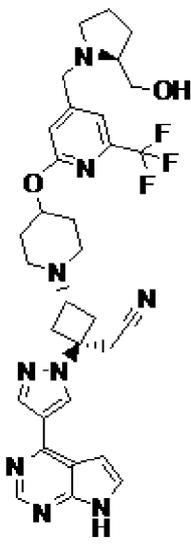
В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение из Таблицы 2 или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения в Таблице 2 являются селективными ингибиторами JAK1 (т.е. ингибиторами пути JAK1, которые являются селективными по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2). Значения IC_{50} , полученные методом Примера А при 1 мМ АТФ, показаны в Таблице 2.

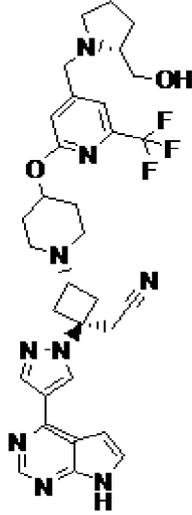
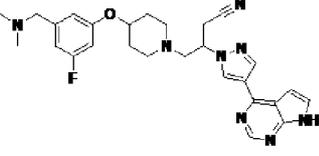
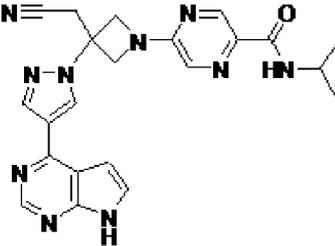
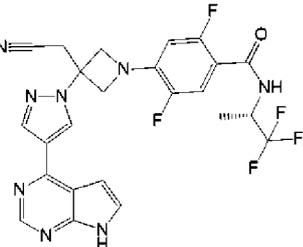
Таблица 2.

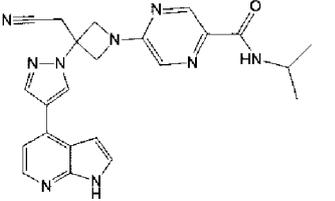
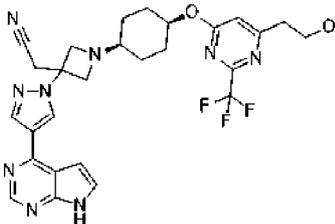
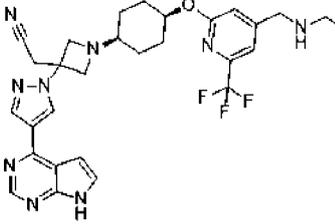
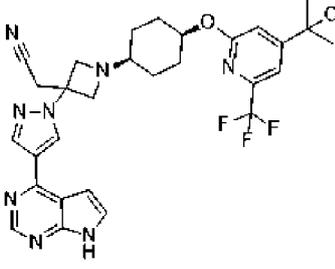
Соед. №	Преп.	Название	Структура	JAK1 IC_{50} (нМ)	JAK2 / JAK1
1	US 2011/0224190 (Пример 1)	{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10

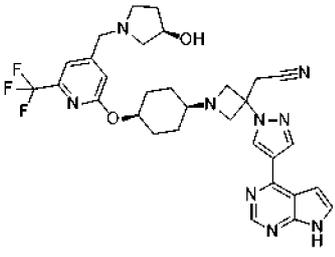
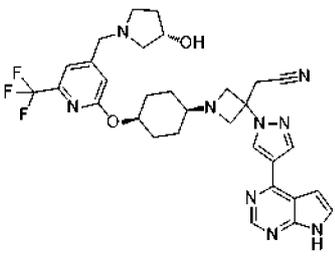
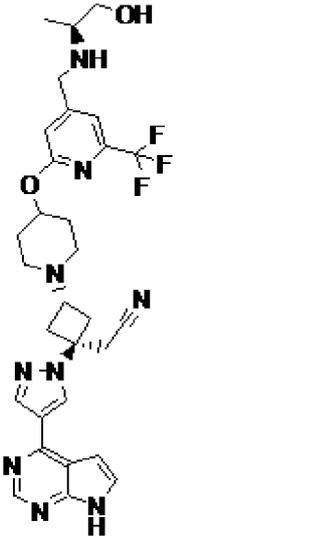
2	US 2011/0224190 (Пример 154)	4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид		+	>10
3	US 2011/0224190 (Пример 85)	[3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил		+	>10
4	US 2014/0343030 (Пример 7)	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+++	>10
5	US 2014/0121198 (Пример 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетонитрил		++	>10

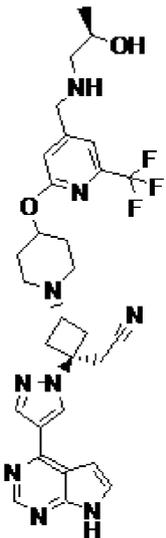
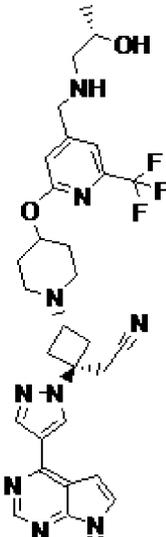
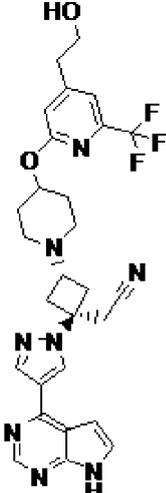
6	US 2010/ 0298334 (Пример 2) ^a	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
7	US 2010/ 0298334 (Пример 13с)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил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

10	US 2012/0149681 (Пример 7b)	[<i>транс</i> -1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил		+	>10
11	US 2012/0149681 (Пример 157)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил		+	>10
12	US 2012/0149681 (Пример 161)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-{(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил		+	>10

13	US 2012/ 0149681 (Пример 162)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-{[(2R)- 2-((гидроксиметил)пиррол идин-1-ил]метил}-6-((трифторметил)пиридин -2-ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1H- пиразол-1- ил]циклобутил}ацетони трил		+	>10
14	US 2012/ 0149682 (Пример 20) ^b	4-(4-{3- [(диметиламино)метил]- 5- фторфенокси}пипериди н-1-ил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1H- пиразол-1- ил]бутаннитрил		+	>10
15	US 2013/ 0018034 (Пример 18)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил) -1H- пиразол-1-ил]азетидин- 1-ил}-N- изопропилпиразин-2- карбоксамид		+	>10
16	US 2013/ 0018034 (Пример 28)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1H- пиразол-1-ил]азетидин- 1-ил}-2,5-дифтор-N- [(1S)-2,2,2-трифтор-1- метилэтил]бензамид		+	>10

17	US 2013/ 0018034 (Пример 34)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид		+	>10
18	US 2013/ 0045963 (Пример 45)	{1-(цис-4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10
19	US 2013/ 0045963 (Пример 65)	{1-(цис-4-{[4-[(этиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10
20	US 2013/ 0045963 (Пример 69)	{1-(цис-4-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10

21	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-{[(3R)-3- гидроксипирролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)пиридин -2- ил]окси}циклогексил)- 3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин- 3-ил} ацетонитрил		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-{[(3S)-3- гидроксипирролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)пиридин -2- ил]окси}циклогексил)- 3-[4-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1-ил]азетидин- 3-ил} ацетонитрил		+	>10
23	US 2014/ 0005166 (Пример 1)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-({[(1S)- 2-гидрокси-1- метилэтил]амино}метил)-6- (трифторметил)пиридин -2-ил]окси}пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1- ил]циклобутил} ацетони трил		+	>10

24	US 2014/ 0005166 (Пример 14)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-({[(2R)- 2- гидроксипропил]амино} метил)-6- (трифторметил)пиридин -2-ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1H- пиразол-1- ил]циклобутил}ацетони трил		+	>10
25	US 2014/ 0005166 (Пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-({[(2S)- 2- гидроксипропил]амино} метил)-6- (трифторметил)пиридин -2-ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]циклобутил}ацетони трил		+	>10
26	US 2014/ 0005166 (Пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)пиридин -2-ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1H- пиразол-1- ил]циклобутил}ацетони трил		+	>10

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

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

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

^aДанные для энантиомера 1

^b Данные для энантиомера 2

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

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

Синтез и получение {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила и его соли адипиновой кислоты можно найти, *например*, в публикации патента США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации США № 2013/0060026, поданной 6 сентября 2012 г., и публикации патента США № 2014/0256941, поданной 5 марта 2014 г., каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

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

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

Синтез и получение 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н, 1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S) -2,2,2-трифтор-1-метилэтил] бензамида и его соли фосфорной кислоты можно найти, *например*, в публикации патента США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

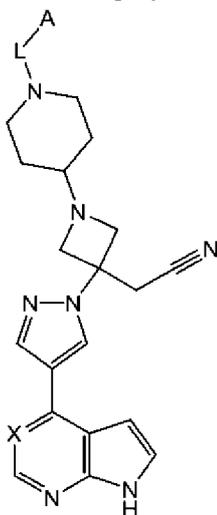
В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетонитрил моногидрат.

Синтез ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетонитрила и характеристики его безводной и моногидратной форм описаны в патентной публикации США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., и в патентной публикации США № 2015/0344497, поданной 29 апреля 2015 г., каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации соединения Таблицы 2 получают способами синтеза, описанными в патентной публикации США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., патентной публикации США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации США №. 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 выбран из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, указанных в публикации патента США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации США № 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., патентной публикации США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации США №. 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение Формулы I.



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

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

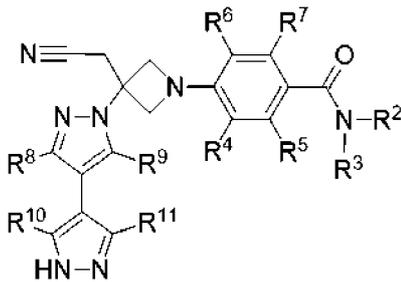
А представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R¹ группами; и каждый R¹ независимо представляет собой фтор или трифторметил.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I представляет собой {1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3 [4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

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

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

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



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил или C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкил, где указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил и C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из фтора, -CF₃ и метила;

R³ представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой H, F или Cl;

R⁵ представляет собой H или F;

R⁶ представляет собой H или F;

R⁷ представляет собой H или F;

R⁸ представляет собой H или метил;

R⁹ представляет собой H или метил;

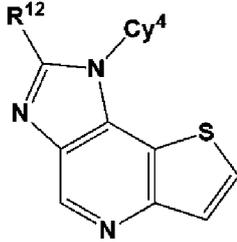
R¹⁰ представляет собой H или метил; и

R¹¹ представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы II представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-

N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

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



III,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

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

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

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

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой меченное изотопом соединение или его фармацевтически приемлемую соль. «Изотопно» или «радиоактивно меченое» соединение представляет собой соединение согласно раскрытию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т. е. , встречающиеся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, ²H (также обозначаемый D для дейтерия), ³H (также обозначаемый T для трития), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I и ¹³¹I. Например, один или более атомов водорода в соединении данного раскрытия могут быть заменены атомами дейтерия, например -CD₃ заменен на -CH₃).

Один или более составляющих атомов соединений, описанных в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов природного или не природного содержания. В некоторых вариантах реализации соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах реализации соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах реализации соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации все атомы водорода в соединении могут быть заменены атомами дейтерия.

Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения можно использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. (см., например, A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al., *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более участках метаболизма может дать одно или несколько терапевтических преимуществ.

Соответственно, в некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение, в котором один или более атомов водорода в соединении заменены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве от около 50 мг до около 600 мг в пересчете на свободное основание. Соответственно, в некоторых вариантах реализации селективный ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг или около 600 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 50 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 100 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 200 мг в пересчете на свободное основание

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 300 мг в пересчете на свободное основание

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 400 мг в пересчете на свободное основание

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 500 мг в пересчете на свободное основание

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в суточном количестве около 600 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 50 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 100 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 200 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 300 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 400 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 500 мг в пересчете на свободное основание.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в сутки в количестве около 600 мг в пересчете на свободное основание.

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

В данном документе предложен способ лечения синдрома облитерирующего бронхолита у субъекта, нуждающегося в этом, у субъекта, включающий введение субъекту суточной дозы от около 50 мг до около 600 мг в пересчете на свободное основание ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, содержащих ингибитор пути JAK1, или его фармацевтически приемлемую соль.

В данном документе предложен способ лечения синдрома облитерирующего бронхолита у субъекта, нуждающегося в этом, у субъекта, включающий введение

субъекту суточной дозы от около 100 мг до около 600 мг в пересчете на свободное основание ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением, содержащих ингибитор пути JAK1, или его фармацевтически приемлемую соль.

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

Лекарственные формы с замедленным высвобождением {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрила или его фармацевтически приемлемой соли (Таблица 2, Соединение 1) можно найти в публикации патента США № 2015-0065484, поданной 6 августа 2014 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. См. также Пример В *ниже*.

В данном документе предложен способ лечения синдрома облитерирующего бронхиолита у субъекта, нуждающегося в этом, у субъекта, включающий введение субъекту однократной суточной дозы от около 100 мг до около 600 мг в пересчете на свободное основание {1- {1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль, где {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной или более лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Варианты реализации, описанные в данном документе, предназначены для объединения в любую подходящую комбинацию, как если бы варианты реализации являются множественно зависимыми пунктами формулы изобретения (*например*, варианты реализации, относящиеся к селективному ингибитору пути JAK1 и его дозам, варианты реализации, относящиеся к любым солевым формам соединений, раскрытых в данном документе, и варианты осуществления, относящиеся к композиции и/или введению, можно комбинировать в любой комбинации). Все возможные комбинации в данном документе отдельно не перечислены только для краткости.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предназначены, если не указано иное. Соединения, содержащие асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать

в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. *Цис* и *транс* геометрические изомеры соединений данного изобретению описаны и могут быть выделены как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет (*R*)-конфигурацию. В некоторых вариантах реализации соединения имеет (*S*)-конфигурацию.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных методов, известных в данной области. Метод, описанный в примере, включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы *S* и *R* или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицина, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана, и тому подобное.

Разделение рацемических смесей можно также проводить элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области.

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

Описанные в данном документе соединения могут также включать изотопно-меченые соединения согласно раскрытию. «Изотопно» или «радиоактивно меченое» соединение представляет собой соединение согласно раскрытию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т. е., встречающиеся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут

быть включены в соединения по данному раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также обозначаемый D для дейтерия), ^3H (также обозначаемый T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или несколько атомов водорода в соединении данного раскрытия могут быть заменены атомами дейтерия (*например*, один или несколько атомов водорода C₁-алкильной группы Формулы (I), (II) или (III) или соединения из Таблицы 2 может быть необязательно замещено атомами дейтерия, например -CD₃, заменяющее -CH₃).

Термин «соединение», используемый в данном документе, предназначен для включения всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур, если в названии не указан конкретный стереоизомер. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, или их соли представляют собой по существу изолированные. Под «по существу изолированным» подразумевается, что соединение, по меньшей мере, частично или по существу отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную описанными в данном документе соединениями. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере, около 99% по массе соединений, описанных в данном документе, или их соли. Способы выделения соединений и их солей представляют собой широко используемые в данной области

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если четко не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

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

Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли

описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной части в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; основные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную составляющую, обычными химическими методами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух из них; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, *Berge et al., J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19, и в *Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, включают формы *N*-оксидов.

Термины «индивидуум», «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

Термин «лечение» или «терапия» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т.е.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчения болезни; *например*, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т.е.*, обращение патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания. В одном варианте реализации лечение или терапия включает предотвращение или снижение риска развития заболевания; *например*, предотвращение или снижение риска развития синдрома облитерирующего бронхолита у человека,

который может быть предрасположен к синдрому облитерирующего бронхиолита (*например*, после одинарной или двойной трансплантации легкого), но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики заболевания.

Для терминов «например» и «такой как» и их грамматических эквивалентов, фраза «и без ограничений» понимается, чтобы следовать, если явно не указано иное.

Используемые в данном документе формы единственного числа включают в себя множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Используемый в данном документе термин «около» означает «приблизительно» (*например*, плюс или минус приблизительно 10% от указанного значения).

Комбинированная терапия

Описанные в данном документе способы могут дополнительно включать введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Эти терапевтические агенты включают противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты или терапевтические антитела.

Пациенты с диагнозом впервые возникшего после трансплантации легких BOS проходят обследование, чтобы убедиться, что они получают оптимальную иммуносупрессию, включая соблюдение предписанных лекарств и используемых иммунодепрессантов. Для пациентов, принимающих циклоспорин, есть данные, указывающие на то, что переход с циклоспорина на такролимус приводит к снижению потери прогнозируемого FEV₁ (ОФВ₁) (Sarahrudhi, K. et al. *JTCS*, April 2004, Vol. 127, No. 4). После того, как режим иммуносупрессии оптимизирован, остается несколько вариантов лечения с какой-либо продемонстрированной эффективностью. Варианты включают:

Азитромицин: Азитромицин продемонстрировал улучшение функции легких, что определяется увеличением FEV₁ на ≥ 10 , примерно у 35-40% пациентов в нескольких исследованиях. Этот ответ, по-видимому, коррелирует с наличием нейтрофилии в жидкость бронхоальвеолярного лаважа (Vos, R. et al. *JHLT*, 2010, Vol. 29, No. 12). Пациенты с ответом FEV₁ на азитромицин имели общее преимущество в выживаемости при приеме азитромицина по сравнению с пациентами, у которых этого не было. Кроме того, рандомизированное исследование профилактического применения азитромицина по сравнению с плацебо при BOS после трансплантации легких привело к меньшему количеству случаев BOS, однако общая выживаемость не изменилась (Vos, R. et al. *Eur. Respir. J.* 2011, Vol. 37).

Экстракорпоральный фотоферез (ЕСР): ЕСР продемонстрировал умеренную активность в ряде исследований, проведенных отдельными учреждениями, в крупнейшем из которых участвовал 51 пациент. В этом исследовании у 61% пациентов было длительное стабильное заболевание, определяемое по FEV₁ от -5 до +5 от исходного уровня ЕСР, поддерживаемого в течение 6 месяцев (Benden, E.C. et al. 2008 *Transplantation*, Vol. 86, № 11).

Монтелукаст: 30 пациентов были рандомизированы в группы монтелукаст и плацебо. Монтелукаст не оказал влияния на снижение функции легких в общей когорте. Однако в ретроспективном субанализе пациентов со степенью BOS 1 монтелукаст уменьшал дальнейшее снижение FEV₁ в течение периода исследования как абсолютного, так и прогнозируемого FEV₁ (Ruttens, D. et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: A randomized controlled trial. PLOS One April 6th 2018).

Соответственно, в некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и циклоспорина или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и азитромицина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации азитромицин вводят в суточной дозе около 500 мг в течение одного или двух дней.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и экстракорпоральный фотоферез.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и монтелукаста или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации монтелукаст вводят в суточной дозе от около 4 мг до около 10 мг (*например*, суточная доза составляет около 4 мг, около 5 мг или около 10 мг).

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и такролимуса или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации такролимус вводят в суточной дозе от около 0,075 мг/кг/день до около 0,2 мг/кг/день.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и микофенолят мофетил или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации микофенолят мофетил или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 500 до 1500 мг, *например*, в суточной дозе от около 1440 мг.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в настоящем документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и алемтузумаба. В некоторых вариантах реализации алемтузумаб вводят в качестве первого курса лечения и второго курса лечения через двенадцать месяцев после первого курса лечения, при этом первый курс лечения включает введение около 12 мг/день в течение пяти последовательных дней и второй курс лечения включает введение около 12 мг/день в течение трех последовательных дней.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и метотрексата или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации метотрексат вводят еженедельно в количестве от около 7,5 мг до около 30 мг (*например*, около 7,5 мг, около 10 мг, около 12,5 мг, около 15 мг, около 17,5 мг, около 20 мг, около 22,5 мг, около 25 мг, около 27,5 мг или около 30 мг).

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и кортикостероида или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации способы, представленные в данном документе, включают введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли и эверолимуса или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации эверолимус вводят в суточной дозе от около 2,5 мг до около 20 мг (*например*, суточная доза составляет около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг или около 20 мг).

Когда субъекту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, последовательно или в комбинации (*например* для более чем двух агентов).

Композиции

Соединения можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно приготовить способом, хорошо известным в фармацевтике, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

Фармацевтические композиции могут содержать в качестве активного ингредиента соединения или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах реализации композиция подходит для местного

применения. При изготовлении композиций активный ингредиент обычно смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% от массы активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении препарата активное соединение может быть измельчено для получения частиц подходящего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по существу равномерного распределения в составе, *например*, около 40 меш.

Соединения могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, для получения размера частиц, подходящего для формования таблеток и для других типов составов. Мелкодисперсные (наночастицы) препараты соединений по изобретению могут быть получены способами, известными в данной области, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; и подсластители и ароматизаторы. Композиции по изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области.

Компоненты, используемые для приготовления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по существу не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по крайней мере, национального качества еды, обычно по крайней мере аналитического качества и, чаще, по крайней мере фармацевтического класса). В частности, для потребления человеком композиция предпочтительно производится или формулируется в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, подходящие составы

могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, которое необходимо лечить, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Терапевтическая доза соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. При упоминании этих предварительных составов композиций как гомогенных, активный ингредиент обычно равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такую твердую предварительную композицию затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, *например*, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент внутренней дозы и компонент внешней дозы, причем последний находится в форме оболочки, покрывающей первый. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения дезинтеграции в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстной кишке неповрежденным или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данному изобретению могут быть включены для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло,

кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Количество соединения или композиции, вводимой пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. В терапевтических целях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от болезненного состояния, которое лечат, а также от заключения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать обычными методами стерилизации или можно стерилизовать фильтрованием. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. рН препаратов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Наборы

Данная заявка также включает полезные фармацевтические наборы, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, или любой из его вариантов реализации. Такие наборы могут дополнительно включать в себя один или несколько различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т.д.*, что будет очевидно для специалистов в данной области. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов.

ПРИМЕРЫ

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

Пример А. Анализ киназы JAK *in vitro*

Ингибиторы пути JAK1, которые можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, связанных с цитокинами, тестируют на ингибирующую активность в отношении мишеней JAK согласно следующему анализу *in vitro*, описанному в Park *et al.*,

Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (а.о. 837-1142), JAK2 (а.о. 828-1132) и JAK3 (а.о. 781-1124) с N-концевой меткой His экспрессируются с использованием бакуловируса в клетках насекомых и очищаются. Каталитическую активность JAK1, JAK2 или JAK3 анализировали путем измерения фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид детектировали с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений измеряется для каждой киназы в реакциях объемом 40 мкл, содержащих фермент, АТФ и 500 нМ пептид в 50 мМ Трис (pH 7,8) буфере с 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) BSA. Для измерений IC₅₀ 1 мМ концентрация АТФ в реакциях составляет 1 мМ. Реакции проводят при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем останавливают с помощью 20 мкл 45 мМ EDTA, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в буфере для анализа (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Связывание с антителом, меченым европием, происходит в течение 40 минут, и сигнал HTRF измеряют на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Соединения в Таблице 2 были протестированы в этом анализе, и было показано, что они имеют значения IC₅₀ в Таблице 2.

Пример В: Приготовление составов с замедленным высвобождением Соединения 1

Таблетки с замедленным высвобождением, содержащие Соединение 1, были приготовлены с эксципиентами в количествах, указанных в таблицах ниже. Протокол А использовался для таблеток SR1, Протокол В использовался для таблеток SR2, Протокол С использовался для таблеток SR3 и таблеток SR на 25 мг, а протокол D использовался для таблеток SR4. Эти процедуры раскрыты в публикации патента США № 2015/0065484, который относится к лекарственным формам с замедленным высвобождением Соединения 1.

Протокол А

Этап 1. Индивидуально просеивают соль адипиновой кислоты Соединения 1, микрокристаллическую целлюлозу, гипромеллозу (Methocel K100 LV и Methocel K4M) и моногидрат лактозы.

Этап 2. Переносят просеянный материал из Этапа 1 в подходящий блендер и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на Этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Переносят гранулы из этапа 4 в подходящую сушилку и сушат, пока LOD не станет менее 3%.

Этап 6. Просеивают гранулы из Этапа 5.

Этап 7. Смешивают просеянный стеарат магния с гранулами в Этапе 6 в подходящем блендере.

Этап 8. Прессуют конечную смесь, полученную на Этапе 7, на подходящем

роторном таблеточном прессе.

Протокол В:

Этап 1. Индивидуально просеивают соль адипиновой кислоты соединения Формулы I, микрокристаллическую целлюлозу, гипромеллозу и прежелатинизированный крахмал.

Этап 2. Переносят просеянный материал из Этапа 1 в подходящий блендер и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на Этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Переносят гранулы из Этапа 4 в подходящую сушилку и сушат, пока LOD не станет менее 3%.

Этап 6. Просеивают гранулы из Этапа 5.

Этап 7. Индивидуально просеянные полиокс, бутилированный гидрокситолуол и коллоидный диоксид кремния.

Этап 8. Переносят гранулы из Этапа 6 и материал из Этапа 7 в подходящий блендер и перемешивают.

Этап 9. Добавляют просеянный стеарат магния к материалу в Этапе 8 и продолжают смешивание.

Этап 10. Полученную на этапе 9 смесь прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе.

Протокол С:

Этап 1. Индивидуально просеивают моногидрат лактозы, соль адипиновой кислоты соединения Формулы I, микрокристаллическую целлюлозу и гипромеллозу через подходящее сито.

Этап 2. Переносят просеянный материал из Этапа 1 в подходящий блендер и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на Этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Просеивают влажные гранулы через подходящее сито.

Этап 6. Переносят гранулы из Этапа 5 в подходящую сушилку и сушат, пока LOD не станет менее 3%.

Этап 7. Измельчают гранулы из Этапа 6.

Этап 8. Смешивают просеянный стеарат магния с гранулами в Этапе 7 в подходящем блендере.

Этап 9. Полученную на этапе 8 смесь прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе.

Протокол D:

Этап 1. Индивидуально просеивают прежелатинизированный крахмал, соль

адипиновой кислоты соединения Формулы I, гипромеллозу и часть необходимой микрокристаллической целлюлозы через подходящее сито.

Этап 2. Переносят просеянный материал из Этапа 1 в подходящий блендер и перемешивают.

Этап 3. Переносят смесь, полученную на Этапе 2, в подходящий гранулятор и перемешивают.

Этап 4. Добавляют очищенную воду при перемешивании.

Этап 5. Просеивают влажные гранулы через подходящее сито.

Этап 6. Переносят гранулы из Этапа 5 в подходящую сушилку и сушат, пока LOD не станет менее 3%.

Этап 7. Измельчают гранулы из Этапа 6.

Этап 8. Просеивают оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы и половину бикарбоната натрия.

Этап 9. Переносят гранулы из Этапа 7 и материал из Этапа 8 в подходящий блендер и перемешивают.

Этап 10. Просеивают оставшуюся часть бикарбоната натрия и смешивают со смесью в Этапе 9.

Этап 11. Просеивают стеарат магния и смешивают со смесью в Этапе 10.

Этап 12. Полученную на этапе 11 смесь прессуют на подходящем роторном таблеточном прессе.

SRI: Композиция таблеток с замедленным высвобождением 100 мг.

Компонент	Функция	Масса (мг/таблетка)	Состав (мас.%)
Соль адипиновой кислоты Соединения 1 ^a	Активное вещество	126,42 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	60,0	10,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль при выпуске	60,0	10,0
Гипромеллоза (Methocel K4M)	Контроль при выпуске	60,0	10,0
Моногидрат лактозы	Наполнитель	290,58	48,4
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая	q.s.	--

	жидкость		
Всего		600,0	100

^a Коэффициент перевода соли адипата в свободное основание составляет 0,7911

^b Добавлен после гранулирования

^c Удалено во время обработки

SR2 Композиция таблеток с замедленным высвобождением 100 мг.

Компонент	Функция	Масса (мг/таблетка)	Состав (мас.%)
Соль адипиновой кислоты Соединения 1 ^a	Активное вещество	126,4 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	180,0	30,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Связывающее вещество	6,0	1,0
Оксид полиэтилена (Polyox WRS 1105) ^b	Контроль при выпуске	180,0	30,0
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	101,6	16,9
Коллоидный диоксид кремния ^b	Вещество, способствующее скольжению	3,0	0,5
Бутилированный гидрокситолуол ^b	Антиоксидант	0,012	0,002
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	q.s.	--
Всего		600,0	100,0

^a Коэффициент перевода соли адипата в свободное основание составляет 0,7911

^b Добавлен после гранулирования

^c Удалено во время обработки

SR3 (100 мг): Композиция таблеток с замедленным высвобождением 100 мг.

Компонент	Функция	Масса (мг/таблетка)	Состав (мас.%)
Соль адипиновой кислоты Соединения 1 ^a	Активное вещество	126,4 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	108,0	18,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль при выпуске	42,0	7,0
Гипромеллоза (Methocel K4M)	Контроль при выпуске	30,0	5,0
Моногидрат лактозы	Наполнитель	290,6	48,4
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	q.s.	--
Всего		600,0	100,0

^a Коэффициент перевода соли адипата в свободное основание составляет 0,7911

^b Добавлен после гранулирования

^c Удалено во время обработки

SR4 Композиция таблеток с замедленным высвобождением 100 мг.

Вспомогательное вещество	Функция	Масса (мг/таблетка)	Состав (мас.%)
Соль адипиновой кислоты Соединения 1 ^a	Активное вещество	126,4 ^a	21,1
Микрокристаллическая целлюлоза ^d	Наполнитель	104,6	17,4
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль при выпуске	210,0	35,0
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	60,0	10,0
Бикарбонат натрия ^b	Желудочное плавающее вспомогательное средство	96,0	16,0
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	3,0	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	q.s.	--

Всего	600,0	100,0
-------	-------	-------

^a Коэффициент перевода соли адипата в свободное основание составляет 0,7911

^b Добавлен после гранулирования

^c Удалено во время обработки

^d Частично добавлено до и частично добавлено после гранулирования

25 мг SR: Композиция таблеток с замедленным высвобождением 25 мг.

Компонент	Функция	Масса (мг/таблетка)	Состав (мас.%)
Соль адипиновой кислоты соединения Формулы I ^a	Активное вещество	31,6 ^a	12,6
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	105,0	42,0
Гипромеллоза (Methocel K100LV)	Контроль при выпуске	25,0	10,0
Гипромеллоза (Methocel K4M)	Контроль при выпуске	25,0	10,0
Моногидрат лактозы	Наполнитель	62,15	24,9
Стеарат магния ^b	Смазывающее вещество	1,25	0,5
Очищенная вода ^c	Гранулирующая жидкость	q.s.	--
Всего		250	100,0

^a Коэффициент перевода соли адипата в свободное основание составляет 0,7911

^b Добавлен после гранулирования

^c Удалено во время обработки

Пример 1: Исследование безопасности и эффективности Соединения 1 у участников с синдромом облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких (BOS).

Это исследование фазы 1/2 будет оценивать безопасность и эффективность Соединения 1 у участников с BOS после трансплантации легкого.

Таблица 3: Ключевые элементы планирования исследования

Фаза исследования	Фаза ½
Клинические показания	Синдром облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких (BOS)
Популяция (группа пациентов)	Мужчины и женщины в возрасте по крайней мере 18 лет, перенесшие двойную трансплантацию легких в течение 1-5 лет до скрининга и имеющие диагноз BOS степени 1 или 2.
Число участников	Фаза 1 - Приблизительно 30 участников, получавших 3

	различных дозы (n=10 каждый). Фаза 2 - Приблизительно до 43 участников
Дизайн исследования	Фаза 1 - рандомизированный, открытый Фаза 2 - несравнительный (одноручный), открытый

Фаза 1 представляет собой предварительный выбор дозы, который будет использовать частично рандомизированный, открытый, параллельный когортный дизайн для оценки безопасности, переносимости, ФК и ФД и для определения рекомендуемой дозы Соединения 1 в фазе 2 (RP2D) у участников с постлегочной трансплантацией BOS. Всего 30 участников с BOS степени 1 или 2 будут назначены для получения одного из трех уровней дозировки Соединения 1 (n=10 каждый); см. Таблицу 5 для дополнительных деталей относительно уровней доз Соединения 1. Участники, которые не принимали одновременно азол или азол, ингибирующий CYP3A4 от низкого до среднего (*например*, позакоазол или изовуконазол) в начале лечения, будут рандомизированы на уровень дозы 1 или 2. Участники, принимавшие итраконазол или вориконазол в начале лечения, получают уровень дозы 3. По завершении на этапе 1 будет проведен промежуточный анализ бесполезности для определения ORR (общая частота ответа) для всех участников, получавших лечение в течение ≥ 12 недель. Исследование перейдет к фазе 2, если при уровне дозы, выбранном в качестве RP2D, наблюдается ≥ 1 ответа (определяется как увеличение FEV₁ на $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное двумя последовательными спирометрическими оценками с интервалом ≥ 1 неделя). Выполнение спирометрических оценок описано в данной области техники; см., *например*, Miller, M.R. et al. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319-338.

Фаза 2 будет использовать открытый, одноручный дизайн, чтобы оценить эффективность и дополнительно охарактеризовать безопасность Соединения 1 на RP2D. Лечение Соединением 1 будет продолжаться до прогрессирования BOS (определяемого как снижение FEV₁ на $\geq 10\%$ от исходного уровня, подтвержденного двумя последовательными спирометрическими оценками с интервалом ≥ 3 недели), неприемлемой токсичности или отзыва согласия.

Информация об исследуемом лекарственном средстве и способе введения представлена ниже в Таблице 4.

Таблица 4: Информация об исследовании лечения

Название исследуемого лечения:	Соединение 1
Состав дозировки:	SR таблетка
Сила (ы) единичной дозы	Таблетка 100 мг (100 мг Соединения 1 на основе свободного основания)

Путь введения:	Пероральный
Инструкции по введению:	<p>Во время Фазы 1 участникам будет назначен 1 из 3 уровней доз, как указано в Таблице 5 ниже. Введение Соединения 1 будет продолжаться ежедневно в назначенной дозе до прекращения лечения. Соединение 1 можно принимать независимо от еды, за исключением ФК-дней.</p> <p>Пропущенные дозы можно принимать в течение 6 часов после назначенного времени приема; однако, если это окно не соблюдено, пропущенная доза будет задокументирована как не принятая, и будет введена следующая запланированная доза.</p>

Таблица 5: Уровни доз Соединения 1

Уровни доз Соединения 1 представлены в Таблице 5 ниже:

Уровень дозы Соединения 1:	Начальная доза (QD)	Снижение уровня дозы на одну дозу (QD)	Сопутствующий азол
Уровень дозы 1	200 мг	100 мг	Нет азола или позаконазола
Уровень дозы 2	400 мг	200 мг	Нет азола или позаконазола
Уровень дозы 3	100 мг	50 мг	вориконазол или итраконазол

В ходе лечения участникам могут быть снижены или изменены дозы на основании НЯ (нежелательных явлений), клинической оценки, изменения сопутствующих лекарств и лабораторных исследований.

ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Критерии включения в это исследование могут включать:

Мужчина или женщина, в возрасте 18 лет и старше

Письменное информированное согласие и согласие (при необходимости) в соответствии со стандартами учреждения и с соблюдением всех исследовательских визитов и процедур

Двойная трансплантация легких в течение 1-5 лет до скрининга

Документированный исходный уровень FEV₁ после трансплантации (среднее из двух самых высоких значений, измеренных с интервалом не менее 3 недель в соответствии с критериями ISHLT) после функционального восстановления и стабилизации после трансплантации легких.

Подтвержденный диагноз BOS степени 1 или 2 (согласно критериям ISHLT 2002),

диагностированный в течение 1 года после скрининга

BOS степени 1 можно определить как частичное снижение FEV₁ до 66-80% от исходного уровня FEV₁ после трансплантации.

BOS степени 2 можно определить как частичное снижение FEV₁ до 51-65% от исходного уровня FEV₁ после трансплантации.

Примечание: Степень BOS можно определить по среднему значению 2 измерений, проведенных с интервалом по крайней мере 3 недели, без использования пациентом ингаляционного бронходилататора.

Участники, принимающие азитромицин, могли начать лечение по крайней мере за 3 месяца до скрининга и должны получать стабильную дозу (например, 250 мг/день по крайней мере 3 раза в неделю).

Примечание. Участники должны иметь стабильный или ухудшающийся FEV₁ после введения азитромицина, по оценке с помощью двух спирометрических оценок с интервалом по крайней мере 3 недель до начала лечения Соединением 1.

Если участник лечится кортикостероидами, доза должна быть стабильной в течение 4 недель до скрининга.

Готовность избежать беременности или рождения детей обусловлены указанными критериями.

Критерии исключения для этого исследования могут включать:

История одной трансплантации легкого, трансплантации сердце-легкое, повторной трансплантации легкого или любой другой трансплантации твердых органов.

Участники с отрицательным результатом EBV (ВЭБ) (на момент трансплантации), получившие легкие с положительным результатом на IgG донора EBV.

Степень ≥ 3 BOS согласно диагностическим критериям ISHLT 2002

Снижение FEV₁, связанное с причинами, отличными от BOS, воспалительными осложнениями аллотрансплантата легкого, опосредованным антителами отторжением, инфекцией, дисфункцией дыхательных путей, компрессией аллотрансплантата, нарушением раздувания трансплантата, обструкцией сосудов, рецидивом заболевания, указывающим на трансплантат, организацией пневмонии и т. д.

Получал любое другое системное лечение от BOS (за исключением азитромицина), включая экстракорпоральный фотофорез, монтелукаст и алемтузумаб.

Имел какие-либо изменения в иммуносупрессивном режиме за 4 недели до скрининга.

Нелеченная и/или симптоматическая GERD (ГЭРБ).

Существенные сопутствующие заболевания, включая инвазивные грибковые заболевания, В. Сераσία, микобактерии, не связанные с туберкулезом, или туберкулез (ТВ).

В анамнезе диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК)

Текущее или предшествующее лечение ингибитором киназы Янус (JAK).

Участники с лабораторными показателями при скрининге, указанными в Таблице

6.

Таблица 6: Исключительные лабораторные показатели

Лабораторный параметр		Критерий исключения
a	ANC (АНК)	$\leq 1.5 \times 10^9/\text{л}$
b	Количество тромбоцитов	$< 150 \times 10^9/\text{л}$
c	Гемоглобин	$< 9.0 \text{ г/дл}$
d	АСТ или АЛТ	$\geq 2 \times \text{ULN}$
e	Билирубин	$\geq 1.5 \times \text{ULN}$, если не из-за синдрома Гилберта
f	Щелочная фосфатаза	$\geq 3 \times \text{ULN}$
g	Клиренс креатинина	$< 50 \text{ мл/мин}$
h	Альбумин	$< 3 \text{ мг/дл}$
i	INR	> 1.5

Активная инфекция HBV или HCV, требующая лечения или подверженная риску реактивации HBV (т. е. положительный HBsAg). Участники с отрицательным HBsAg и положительным полным антителом HBc могут быть включены, если ДНК HBV не обнаруживается во время скрининга. Участники с положительным результатом на антитела к вирусу гепатита С допускаются к участию только в случае отрицательного результата ПЦР на РНК вируса гепатита С. Участники с неизвестным или неопределенным иммунным статусом могут получить результаты, подтверждающие иммунный статус, до включения в исследование. Для определения соответствия критериям приемлемы предварительные результаты серологического исследования.

Известная ВИЧ-инфекция.

Наличие в анамнезе активного злокачественного новообразования в течение 3 лет после скрининга, за исключением поверхностного базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи и адекватного лечения карциномы *in situ* шейки матки.

Беременные или кормящие женщины.

Предполагаемая потребность в живых (в том числе аттенуированных) вакцинах в течение первого года исследования.

Лечение исследуемым агентом, процедурой или устройством в течение 30 дней после рандомизации или в течение 5 периодов полувыведения исследуемого продукта, в зависимости от того, что продолжительнее.

Известная аллергия, гиперчувствительность или непереносимость любого из исследуемых препаратов, вспомогательных веществ или аналогичных соединений.

По мнению исследователя, неспособность или маловероятность соблюдать участником график дозирования и оценки исследования.

Любое состояние, которое, по мнению исследователя, может помешать полноценному участию в исследовании, включая прием исследуемого препарата/лечения и посещение необходимых визитов для исследования; представлять значительный риск

для участника; или мешать интерпретации данных исследования.

Неспособность участника (или законного представителя) понять ICF (форма информированного согласия) или нежелание подписать ICF.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из предшествующего описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, процитированная в данной заявке, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения хронической дисфункции легочного аллотрансплантата у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту селективного ингибитора пути JAK1, который представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что хроническая дисфункция легочного аллотрансплантата представляет собой синдром облитерирующего бронхиолита.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что субъект является реципиентом трансплантата легкого.

4. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что субъект является реципиентом двойного трансплантата легкого.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что субъект страдает синдромом облитерирующего бронхиолита степени 0p, степени 1, степени 2 или степени 3, как определено критериями Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT).

6. Способ по п. 2, отличающийся тем, что лечение синдрома облитерирующего бронхиолита включает увеличение FEV₁ на около 10% или более через двенадцать недель после первого введения селективного ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что селективный ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и Tyk2.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что селективный ингибитор пути JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

9. Способ снижения риска синдрома облитерирующего бронхиолита у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту селективного ингибитора пути JAK1, который представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что субъект является реципиентом трансплантата легкого.

11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что субъект является реципиентом двойного трансплантата легкого.

12. Способ по любому из пп. 9-11, отличающийся тем, что селективный ингибитор пути JAK1 является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и Tyk2.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что селективный ингибитор пути JAK1 представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-

4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

14. Способ снижения риска повторной трансплантации легких у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту селективного ингибитора пути JAK1, который представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ снижения риска госпитализации субъекта, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества селективного ингибитора пути JAK1, который представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид, или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом у указанного субъекта (а) диагностирован синдром облитерирующего бронхолита; (b) была проведена трансплантация легкого в течение 1-5 лет до введения селективного ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, и (с) не наблюдается снижение FEV₁, связанное с другой причиной, кроме синдрома облитерирующего бронхолита.

16. Способ лечения синдрома облитерирующего бронхолита у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п. 16, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20443-0613WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2020/021088	International filing date (<i>day/month/year</i>) 5 March 2020 (05-03-2020)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 5 March 2019 (05-03-2019)
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/021088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/519 A61P37/06
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHOETTLER MICHELLE ET AL: "Ruxolitinib is an effective steroid sparing agent in children with steroid refractory/dependent bronchiolitis obliterans syndrome after allogenic hematopoietic cell transplantation", BONE MARROW TRANSPLANTATION, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 54, no. 7, 25 January 2019 (2019-01-25), pages 1158-1160, XP036825942, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/S41409-019-0450-3 [retrieved on 2019-01-25]	1,2,5-9, 12,15-17
Y	the whole document ----- -/--	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 26 May 2020	Date of mailing of the international search report 08/06/2020
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Baurand, Petra
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2020/021088

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHOETTLER MICHELLE ET AL: "Ruxolitinib and Steroid Refractory/Dependent Bronchiolitis Obliterans after Hematopoietic Cell Transplantation: A Steroid Sparing Agent That Also Resulted in Improved Lung Function in Children", BLOOD, vol. 132, no. Suppl. 1, 29 November 2018 (2018-11-29), page 3407, XP002799116, & 60TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 01 -04, 2018 abstract	1,2,5-9, 12,15-17
Y	-----	1-17
X	GOROSPE SARASUA L ET AL: "Radiological Improvement of Bronchiolitis Obliterans Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient Treated With Ruxolitinib", ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA 20181201 ELSEVIER DOYMA ESP, vol. 54, no. 12, 1 December 2018 (2018-12-01), pages 640-642, XP002799117, ISSN: 0300-2896	1,2,5-9, 12,15-17
Y	the whole document	1-17
Y	-----	1-17
Y	WO 2015/021153 A1 (INCYTE CORP [US]) 12 February 2015 (2015-02-12) page 3, line 16 - line 25	1-17
Y	-----	1-17
Y	WO 2015/131031 A1 (INCYTE CORP [US]) 3 September 2015 (2015-09-03) example 6 page 1, line 7	1-17
Y	-----	1-17
Y	WO 2018/099680 A1 (SANDOZ AG [CH]) 7 June 2018 (2018-06-07) claims 1,2 page 1, line 9	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/021088

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015021153	A1	12-02-2015	
		AU 2014305989 A1	10-03-2016
		AU 2019257368 A1	14-11-2019
		BR 112016002571 A2	01-08-2017
		CA 2920108 A1	12-02-2015
		CL 2016000292 A1	05-08-2016
		CN 105579032 A	11-05-2016
		CR 20160102 A	28-07-2016
		CR 20190343 A	02-10-2019
		DK 3030227 T3	20-04-2020
		EA 201690357 A1	29-07-2016
		EP 3030227 A1	15-06-2016
		JP 6334700 B2	30-05-2018
		JP 2016527315 A	08-09-2016
		JP 2018131452 A	23-08-2018
		KR 20160045081 A	26-04-2016
		PE 20160223 A1	27-04-2016
		PH 12016500243 A1	16-05-2016
		PH 12019502074 A1	24-02-2020
		SG 10201801069Q A	28-03-2018
		SG 10201912203X A	27-02-2020
		SG 11201600815W A	30-03-2016
		TW 201529099 A	01-08-2015
		TW 201943409 A	16-11-2019
		US 2015065484 A1	05-03-2015
		US 2017319487 A1	09-11-2017
		WO 2015021153 A1	12-02-2015

WO 2015131031	A1	03-09-2015	
		AU 2015222913 A1	29-09-2016
		CA 2940659 A1	03-09-2015
		CL 2016002144 A1	16-12-2016
		CN 106456773 A	22-02-2017
		CR 20160449 A	20-12-2016
		CY 1120857 T1	11-12-2019
		DK 3110409 T3	22-10-2018
		EA 201691745 A1	30-12-2016
		EP 3110409 A1	04-01-2017
		ES 2688553 T3	05-11-2018
		HR P20181661 T1	14-12-2018
		HU E041456 T2	28-05-2019
		JP 6576941 B2	18-09-2019
		JP 2017506659 A	09-03-2017
		KR 20160136323 A	29-11-2016
		LT 3110409 T	25-01-2019
		PE 20161388 A1	28-12-2016
		PL 3110409 T3	31-12-2018
		PT 3110409 T	07-11-2018
		SG 10201807952P A	30-10-2018
		SG 11201607083V A	29-09-2016
		SI 3110409 T1	30-11-2018
		US 2015246046 A1	03-09-2015
		US 2019111058 A1	18-04-2019
		WO 2015131031 A1	03-09-2015

WO 2018099680	A1	07-06-2018	
		EP 3327020 A1	30-05-2018
		WO 2018099680 A1	07-06-2018
