(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 046969 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.16

(21) Номер заявки
202092343

(22) Дата подачи заявки
2019.03.29

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ JAK

(31) **62/650,600**
(32) **2018.03.30**
(33) **US**
(43) **2021.01.20**
(86) **PCT/US2019/024998**
(87) **WO 2019/191684 2019.10.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Хауэлл Майкл Д., Смит Пол (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2017143014
HARUMI OCHI ET AL.: "The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore", CLINICAL, COSMETIC AND INVESTIGATIONAL DERMATOLOGY, vol. Volume 11, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 37-39, XP55600542, DOI: 10.2147/CCID.S136730, tables
WO-A1-2019090143

(57) В изобретении представлены способы лечения гнойного гидраденита у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует JAK1 и/или JAK2, или его фармацевтически приемлемой соли.

046969 B1

046969 B1

В данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/650600, поданной 30 марта 2018 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники

В данной заявке представлены способы лечения гнойного гидраденита (HS - англ.: hidradenitis suppurativa) с использованием соединений, которые модулируют активность киназы Janus (JAK) 1 и/или 2.

Уровень техники

Протеинкиназы (PK) регулируют различные биологические процессы, включая, среди прочего, рост клеток, выживание, дифференцировку, формирование органов, морфогенез, неоваскуляризацию, восстановление тканей и регенерацию. Протеинкиназы также играют специализированные роли во множестве болезней человека, включая рак Цитокины, низкомолекулярные полипептиды или гликопротеины, регулируют многие пути, участвующие в воспалительной реакции хозяина на сепсис. Цитокины влияют на дифференцировку, пролиферацию и активацию клеток и могут модулировать как провоспалительные, так и противовоспалительные реакции, позволяя хозяину должным образом реагировать на патогены. Передача сигналов широкого диапазона цитокинов включает семейство киназ Януса (JAK) протеинтирозинкиназ и сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT). Существует четыре известных JAK млекопитающих: JAK1 (киназа Януса-1), JAK2, JAK3 (также известная как киназа Януса, лейкоцитарная; JAKL и L-JAK) и TYK2 (протеин-тирозинкиназа 2).

Иммунные и воспалительные реакции, стимулированные цитокинами, способствуют патогенезу заболеваний: такие патологии, как тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) возникают из-за подавления иммунной системы, в то время как гиперактивный или несоответствующий иммунный/воспалительный ответ способствует патологии аутоиммунных заболеваний (например, астмы, системной красной волчанке, тиреоидиту, миокардиту) и таким заболеваниям, как склеродермия и остеоартрит (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) Arthritis Res 2(1): 16-32).

Нарушения экспрессии JAK связаны со многими болезненными состояниями. Например, Jak1-/-мыши мелкие при рождении, не в состоянии кормиться грудью и умирают в перинатальный период (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) Cell 93(3): 373-83). Эмбрионы Jak2-/-мышей анемичны и умирают примерно на 12,5 день после спаривания из-за отсутствия дефинитивного эритропоэза.

Путь JAK/STAT и, в частности, все четыре JAK, как полагают, играют роль в патогенезе астматического ответа, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и других связанных воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей.

Множественные цитокины, которые передают сигнал через JAK, были связаны с воспалительными заболеваниями/состояниями верхних дыхательных путей, такими как поражающие нос и носовые пазухи (например, ринит и синусит), независимо от того, являются ли они классическими аллергическими реакциями или нет. Путь JAK/STAT также вовлечен в воспалительные заболевания/состояния глаз и хронические аллергические реакции.

Активация JAK/STAT при раке может происходить путем стимуляции цитокинов (например, IL-6 или GM-CSF) или путем уменьшения эндогенных супрессоров передачи сигналов JAK, таких как SOCS (супрессор или передача сигналов цитокинов) или PIAS (белковый ингибитор активированного STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., Neoplasm. 49:349-355, 2002). Активация передачи сигналов STAT, а также других путей ниже JAK (например, Akt), коррелировала с плохим прогнозом при многих типах рака (Bowman, T., et al. Oncogene 19:2474-2488, 2000). Повышенные уровни циркулирующих цитокинов, которые передают сигнал через JAK/STAT, играют причинную роль в кахексии и/или хронической усталости. Таким образом, ингибирование JAK может быть полезным для онкологических больных по причинам, выходящим за рамки потенциальной противоопухолевой активности.

Тирозинкиназа JAK2 может быть полезной для пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, например истинной полицитемией (PV - англ.: polycythemia vera), эссенциальной тромбоцитемией (ET), миелоидной метаплазией с миелофиброзом (MMM - myeloid metaplasia with myelofibrosis). (Levin, et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397). Ингибирование киназы JAK2V617F снижает пролиферацию гемопоэтических клеток, что позволяет предположить, что JAK2 является потенциальной мишенью для фармакологического ингибирования у пациентов с PV, ET и MMM.

Ингибирование JAK может принести пользу пациентам, страдающим кожными иммунными нарушениями, такими как псориаз, и сенсибилизацией кожи. Считается, что поддерживание псориаза зависит от ряда воспалительных цитокинов в дополнение к различным хемокинам и факторам роста (JCI, 113: 1664-1675), многие из которых передают сигнал через JAK (Adv Pharmacol. 2000; 47:113-74).

Таким образом, новые или улучшенные агенты, которые ингибируют киназы, такие как JAK, постоянно необходимы для разработки новых и более эффективных фармацевтических препаратов, нацеленных на усиление или подавление иммунных и воспалительных путей, таких как лечение гнойного гидраденита. Это приложение предназначено для этой и других нужд.

Сущность изобретения

В данной заявке представлены способы лечения гнойного гидраденита у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует JAK1 и/или JAK2, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации соединение или соль являются селективными в отношении JAK1 и JAK2, которые являются селективными по сравнению с JAK3 и TYK2.

В некоторых вариантах реализации соединение или соль являются селективными в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах реализации соль представляет собой фосфат руксолитиниба.

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

В некоторых вариантах реализации соль представляет собой адипинат {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-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 соль представляет собой фосфат 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида.

В некоторых вариантах реализации соединение или соль вводят в дозировке 15, 30, 60 или 90 мг в пересчете на свободное основание

В некоторых вариантах реализации соединение 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 соединение 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 моногидрат.

В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают введение дополнительного терапевтического агента (например, антибиотика, ретиноида, кортикостероида, анти-TNF-альфа агента или иммунодепрессанта).

В некоторых вариантах реализации введение соединения или соли является местным. В некоторых вариантах реализации соединение или соль вводят перорально.

В некоторых вариантах реализации метод приводит к 10%, 20%, 30%, 40% или 50% улучшению HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - Клинический ответ на гнойный гидрогенит).

В данной заявке также предложено соединение, которое ингибирует JAK1 и/или JAK2, или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении гнойного гидраденита.

Данная заявка дополнительно обеспечивает применение соединения, которое ингибирует JAK1 и/или JAK2, или его фармацевтически приемлемую соль для приготовления лекарственного средства для применения в лечении гнойного гидраденита.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны значения экспрессии индивидуальных генов (MFI) для JAK1 для каждой экспериментальной репликации в кератиноцитах, моделируемых с помощью TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие соединений A-D. Кератиноциты стимулировали TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл) в присутствии/отсутствие возрастающих концентраций ингибиторов JAK. Данные представлены в виде уровней экспрессии JAK1 для каждой группы.

На фиг. 2 показаны значения экспрессии индивидуальных генов (MFI) для JAK2 для каждой экспериментальной репликации в кератиноцитах, моделируемых с помощью TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие соединений A-D. Кератиноциты стимулировали TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл) в присутствии/отсутствие возрастающих концентраций ингибиторов JAK. Данные представлены в виде уровней экспрессии JAK2 для каждой группы.

На фиг. 3 показаны значения экспрессии индивидуальных генов (MFI) для IL-1α для каждой экспериментальной репликации в кератиноцитах, моделируемых с помощью TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие соединений A-D. Кератиноциты стимулировали TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл) в присутствии/отсутствие возрастающих концентраций ингибиторов JAK. Данные представлены в виде уровней экспрессии IL-1α для каждой группы.

На фиг. 4 показаны значения экспрессии индивидуальных генов (MFI) для IL-6, для каждой экспериментальной репликации в кератиноцитах, моделируемых с помощью TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие соединений A-D Кератиноциты стимулировали TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл) в при-

сутствии/отсутствие возрастающих концентраций ингибиторов JAK. Данные представлены в виде уровней экспрессии IL-6 для каждой группы.

На фиг. 5 показаны концентрации индивидуальных белков (пг/мл) для IL-1α для каждой экспериментальной репликации в кератиноцитах, моделируемых с помощью TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие соединений A-D. Кератиноциты стимулировали TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл) в присутствии/отсутствие возрастающих концентраций ингибиторов JAK. Данные представлены в виде концентраций IL-1α для каждой группы.

На фиг. 6 показаны концентрации индивидуальных белков (пг/мл) для IL-6 для каждой экспериментальной репликации в кератиноцитах, моделируемых с помощью TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие соединений A-D. Кератиноциты стимулировали TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл) в присутствии/отсутствие возрастающих концентраций ингибиторов JAK. Данные представлены в виде концентраций IL-6 для каждой группы.

На фиг. 7 показана экспрессия гена (MFI) JAK1, JAK3 и TYK2 в коже здоровых людей контрольной группы и субъектов с гнойным гидраденитом. Данные представлены в виде уровней экспрессии генов JAK1, JAK3 или TYK2 для каждого здорового контрольного (n=4) субъекта и субъекта с гнойным гидраденитом (n=41).

На фиг. 8 показана экспрессию генов (MFI) STAT1, STAT2 и STAT3 в коже здоровых субъектов контрольной группы и субъектов с гнойным гидраденитом. Данные представлены в виде уровней экспрессии гена STAT1, STAT2 или STAT3 для каждого здорового контрольного субъекта (n=4) и субъекта с гнойным гидраденитом (n=41).

На фиг. 9 показана экспрессию генов (MFI) IRAKI, IRAK2, и IRAK4 в коже здоровых субъектов контрольной группы и субъектов с гнойным гидраденитом Данные представлены в виде уровней экспрессии генов IRAKI, IRAK2 или IRAK4 для каждого здорового контрольного субъекта (n=4) и субъекта с гнойным гидраденитом (n=41).

Подробное описание

Данная заявка предоставляет среди прочего способ лечения гнойного гидраденита у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует JAK1 и/или JAK2, или его фармацевтически приемлемой соли.

В описанном в данном документе методе используются соединение или соли, которые являются ингибиторами JAK1 и/или JAK2. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой:

руксолитиниб;

руксолитиниб, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомами дейтерия;

{1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил;

4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид;

[3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;

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;

((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;

3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил;

3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил;

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;

4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил;

[транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]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}ацетонитрил;

4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил;

5-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид;

5-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид;

{1-(цис-4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил;

{1-(цис-4-{[4-[(этиламино)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;

{1-(цис-4-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-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;

{1-(цис-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;

{1-(цис-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;

{транс-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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-({[(2R)-2-гидроксипропил]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}ацетонитрил;транс-3-(4-{[4-({[(2S)-2-гидрокс

ипропил]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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил;

или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах реализации соединение или соль являются селективными в отношении JAK1 и JAK2 по сравнению с JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил (руксолитиниб). или его фармацевтически приемлемую соль. Руксолитиниб имеет IC_{50} менее 10 нМ при 1 мМ АТФ (анализ A) для JAK1 и JAK2. 3-Циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил и руксолитиниб могут быть получены по методике, описанной в US 7598257 (пример 67), поданном 12 декабря 2006 г., который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 представляет собой фосфатную соль (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил. Соль фосфорной кислоты может быть получена, как описано в патенте U.S. 8722693, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

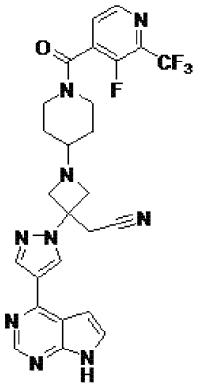
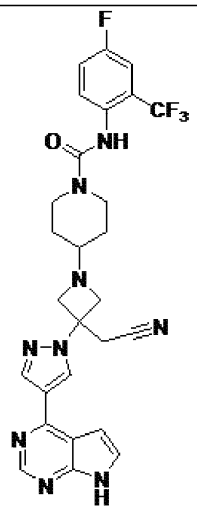
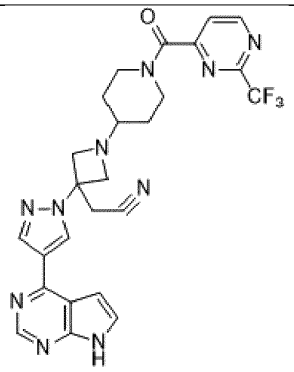
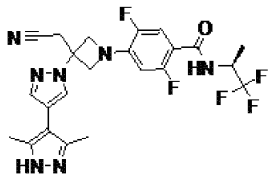
В некоторых вариантах реализации соединение или соль представляет собой ингибитор JAK1. В некоторых вариантах реализации соединение или соль являются селективными в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2. Например, некоторые из описанных в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемая соль предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одним или более из JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, которые при нарушении регуляции могут приводить к болезненным состояниям или способствовать их возникновению. Например, уровень IL-6 повышен при ревматоидном артрите, заболевании, при котором предполагается, что он имеет пагубные последствия (Fonesca, et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009). Поскольку IL-6 передает сигнал, по крайней мере частично, через JAK1, IL-6 может, опосредованно через ингибирование JAK1, давать в результате потенциальную клиническую пользу (Guschin, et al. Embo J 14:1421, 1995; Smolen, et al. Lancet 371:987, 2008) Более того, при некоторых формах рака JAK1 мутирует, что приводит к нежелательному росту и выживанию опухолевых клеток (Mulligan, Proc Natl Acad Sci USA. 106:9414-8, 2009; Flex, J Exp Med. 205:751-8, 2008). При других аутоиммунных заболеваниях и раках повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать заболеванию и/или связанным с ним симптомам. Следовательно, пациентам с такими заболеваниями может быть полезно ингибирование JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными, избегая при этом ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других киназ JAK.

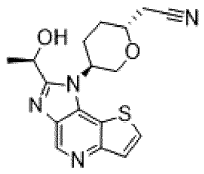
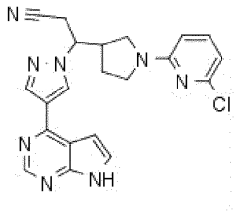
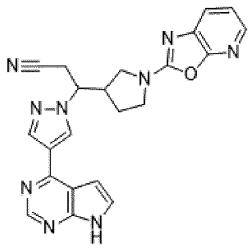
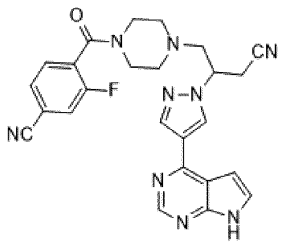
Гнойный гидраденит характеризуется значительным воспалением кожи; однако имеется ограниченное количество публикаций, в которых описывается данное воспаление (Hoffman et al., PLOS One, September 28, 2018, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203672).В данном документе представлены примеры, которые подтверждают гипотезу о том, что воспаление в значительной степени вызывается путями, опосредованными JAK/STAT. Примеры C, D и E иллюстрируют повышенные уровни экспрессии гена JAK/STAT в коже пациентов с HS по сравнению со здоровой кожей.Кроме того, в примерах C, D и E показано, что провоспалительные цитокины, уровень которых, как известно, повышен при HS (TNF-альфа и IFN-гамма), индуцируют путь JAK/STAT в культивируемых кератиноцитах, и что эту индукцию можно снизить добавлением ингибиторов JAK. Следовательно, пациенты с HS могут получить пользу от ингибирования JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными, избегая при этом ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других киназ JAK.

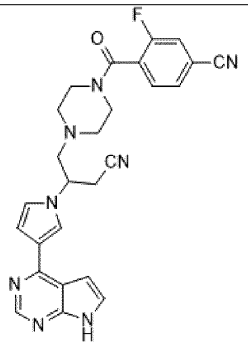
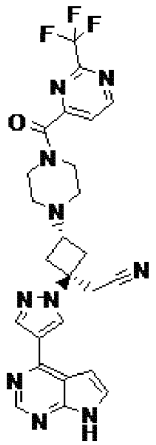
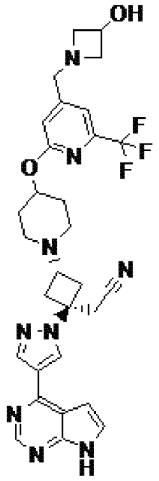
В некоторых вариантах реализации соединение или соль ингибирует JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеют JAK2/JAK1 IC_{50} соотношение >1). В некоторых вариантах реализации соединения или соли в около 10 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2. В некоторых вариантах реализации соединения или соли в около 3, в около 5, в около 10, в около 15 или в около 20 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, как рассчитано путем измерения IC_{50} при 1 мМ АТФ (см. пример A).

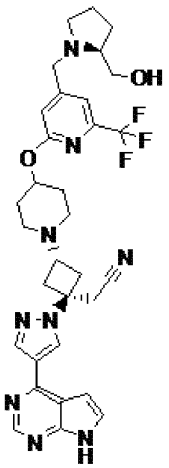
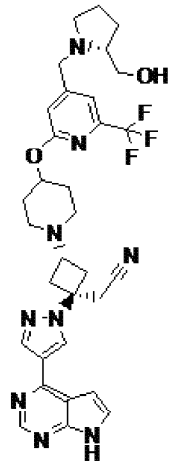
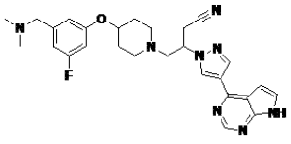
В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой соединение из табл. 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения в табл. 1 являются селективными ингибиторами JAK1 (селективными по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2). Величины $_{IC50}$, полученные по способу Примера A при 1 мМ АТФ, представлены в табл. 1.

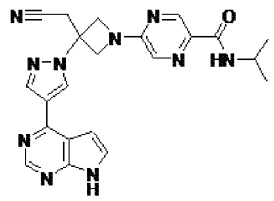
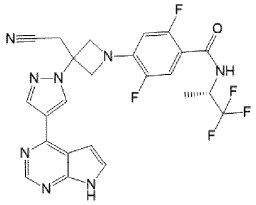
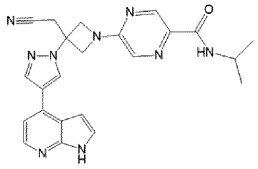
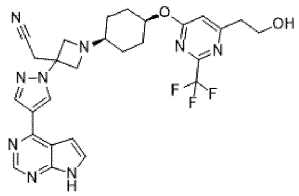
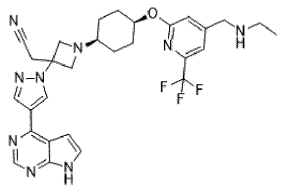
Таблица 1

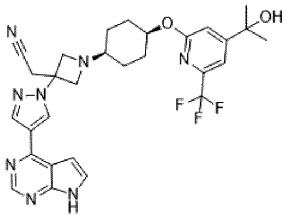
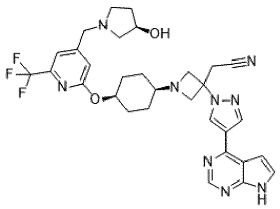
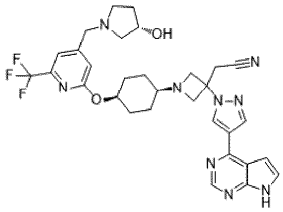
Соед. №	Преп.	Название	Структура	JAK1 IC_{50} (нМ)	JAK2/ JAK1
1	US 2011/ 0224190 (Пример 1)	{1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10
2	US 2011/ 0224190 (Пример 154)	4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид		+	>10
3	US 2011/ 0224190 (Пример 85)	[3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил		+	>10
4	US 2014/0343030 (Пример 7)	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-		+++	>10

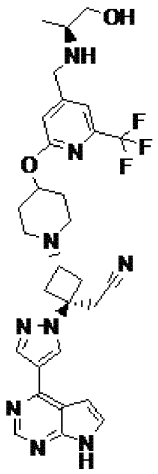
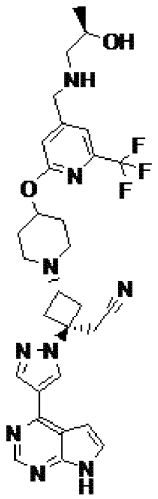
		трифтор-1-метилэтил]бензамид			
5	US 2014/0121198 (Пример 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил		++	>10
6	US 2010/0298334 (Пример 2)[a]	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
7	US 2010/0298334 (Пример 13c)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	>10
8	US 2011/0059951 (Пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10

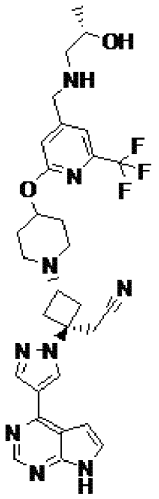
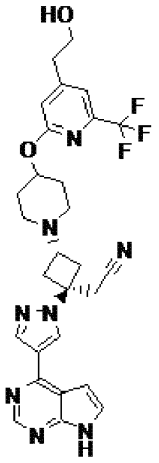
9	US 2011/0059951 (Пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил		+	>10
10	US 2012/0149681 (Пример 7b)	[*транс*-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил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

12	US 2012/0149681 (Пример 161)	{*транс*-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)	{*транс*-3-(4-{[4-{[(2R)-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
14	US 2012/0149682 (Пример 20)[b]	4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-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)-		+	>10

		3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил			
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-(*цис*-4-{[4-{[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]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
22	US 2013/0045963 (Пример 95)	{1-(*цис*-4-{[4-{[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]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

23	US 2014/ 0005166 (Пример 1)	{*транс*-3-(4-{[4-({[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]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}ацетонитрил		+	>10
24	US 2014/ 0005166 (Пример 14)	{*транс*-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}ацетонитрил		+	>10

25	US 2014/0005166 (Пример 15)	{*транс*-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}ацетонитрил		+	>10
26	US 2014/0005166 (Пример 20)	{*транс*-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}ацетонитрил		+	>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).
[a] Данные для энантиомера 1.
[b] Данные для энантиомера 2.

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

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

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

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 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 приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой фосфат 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.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой гидрохлорид 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.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой гидробромид 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.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой сульфат 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.

Синтез и препарат 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 и его соль фосфорной кислоты можно найти, например, в US Patent Publ. № US 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 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.

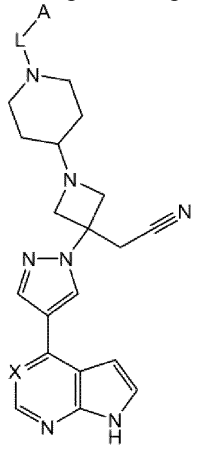
В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил моногидрат.

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

В некоторых вариантах реализации соединения табл. 1 получают синтетическими способами, описанными в US Patent Publ. № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации US № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации US № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации US № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US 2013/0018034, подана 19 июня 2012 г., патентной публикации US № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

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

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль,

где X представляет собой N или CH;

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

A представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^1 группами; а также каждый R^1 представляет собой фтор или трифторметил.

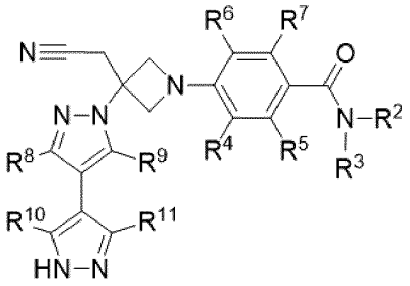
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-

(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

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

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

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемую соль,

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

R^3 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой H или F;

R^7 представляет собой H или F;

R^8 представляет собой H или метил;

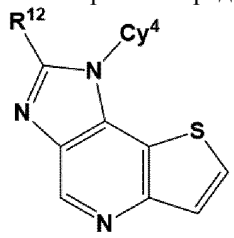
R^9 представляет собой H или метил;

R^{10} представляет собой H или метил и

R^{11} представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы II 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 приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 представляет собой соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемую соль,

где Cy представляет собой тетрагидро-2H-пирановое кольцо, которое необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из CN, OH, F, Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, CN-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди (C_{1-3} алкил)амино, где указанный C_{1-3} алкил и ди(C_{1-3} алкил)амино необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, C_{1-3} алкиламиносульфонила и C_{1-3} алкилсульфонила; и

R^{12} представляет собой $-CH_2$-OH, $-CH(CH_3)$-OH, или $-CH_2$-$NHSO_2CH_3$.

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 JAK1 и/или JAK2 представляет собой барцитиниб, тофацитиниб, оклацитиниб, филготиниб, гандотиниб, лестурнитиб, момелотиниб, бакритиниб, PF-04965842, упадацитиниб, пецитиниб, федбитацин-501, кукуртиниб (ATI-501), кукуртиниб (ATI)-502 (Aclaris), JTE052 (Leo Pharma и Japan Tobacco) или CHZ868.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 может быть изотопно-меченым со-

единением или его фармацевтически приемлемой солью. "Изотопно" или "радиоактивно меченое" соединение представляет собой соединение согласно раскрытию, в котором один или несколько 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 данного раскрытия, включают, но не ограничиваются H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^{3}H (также обозначаемый как T для трития), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I и ^{131}I. Например, один или более атомов водорода в соединении по данному раскрытию могут быть заменены атомами дейтерия, например, $-CD_3$ заменен на $-CH_3$).

Один или более составляющих атомов описанных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов природной или неприродной частоты. В некоторых вариантах реализации соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах реализации соединение включает два или более атомов 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 или замещены атомами дейтерия.

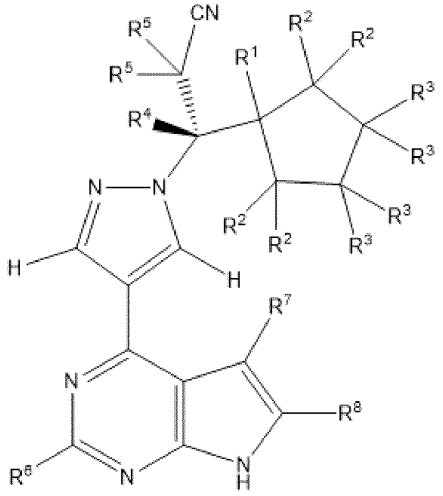
Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, 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 in vivo периодом полужизни 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 более терапевтических преимуществ.

Соответственно, в некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 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 JAK1 и/ или JAK2 представляет собой руксолитиниб, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 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 и/или JAK2 представляет собой CTP-543 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединение 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 углероду представляет собой один и тот же,

каждый R^3 независимо выбран из H и D, при условии, что каждый R^3 присоединенный к общему углероду представляет собой один и тот же,

R^4 выбран из H и D,

каждый R^5 представляет собой один и тот же и выбран из H и D, 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 представляют собой H, R^4 представляет собой H и 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 и/или JAK2 представляет собой соединение формулы I, выбранное из следующих соединений 100-130 в таблице ниже (где R^6, R^7 и R^8 представляет собой, каждый, 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 R^6, R^7 и R^8 представляет собой, каждый, 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 и/или JAK2 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 данный документ посредством ссылки) или его фармацевтически приемлемая соль.

Как использовано в данном описании, фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Как использовано в данном описании, термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

Как использовано в данном описании, термин "C_{n-m} алкил", используемый отдельно или в комбина-

ции с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной, имеющей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метильная, этильная, н-пропильная, изопропильная, н-бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, н-пентильная, 2-метил-1-бутильная, 3-пентильная, н-гексильная, 1,2,2-триметилпропильная и тому подобное.

Как использовано в данном описании, термин "алкилен", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной связывающей группе, которая может быть разветвленной или линейной, где два заместителя могут быть присоединены в любом положении алкиленовой связывающей группы. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил и тому подобное.

Как использовано в данном описании, термин "HO-C_{1-3}-алкил" относится к группе формулы -алкилен-OH, в которой указанная алкиленовая группа имеет от 1 до 3 атомов углерода.

Как использовано в данном описании, термин "CN-C_{1-3}алкил" относится к C_{1-3} алкилу, замещенному цианогруппой.

Как использовано в данном описании, термин "амино" относится к группе формулы -NH_2.

Как использовано в данном описании, термин "ди(C_{1-3}-алкил)амино" относится к группе формулы -N(алкил)$_2$, в которой две алкильные группы каждая имеет, независимо, от 1 до 3 атомов углерода

Как использовано в данном описании, термин "C_{1-3}алкиламино" относится к группе формулы -NH(алкил), в которой алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода.

Как использовано в данном описании, термин "ди(C_{1-3}алкил)аминосульфонил" относится к группе формулы -$S(O)_2$N(алкил)$_2$, в которой каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 3 атомов углерода.

Как использовано в данном описании, термин "C_{1-3}алкилсульфонил" относится к группе формулы -$S(O)_2$-алкил, которой алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода.

Как использовано в данном описании, "гало" или "галоген", используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, включают фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах реализации группа галогена представляет собой фтор или хлор.

Как использовано в данном описании, термин "C_{n-m} галогеналкил" используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к C_{n-m} алкильной группе, имеющей до {2(от n до m)+1} атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет 1-6 или 1-3 атома углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 и тому подобное. В некоторых вариантах реализации галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Как использовано в данном описании, термин "C_{1-3}фторалкил" относится к C_{1-3}алкильной группе, которая может быть частично или полностью замещена атомами фтора.

Как использовано в данном описании, термин "C_{3-6}циклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматической моноциклической углеводородной группе, имеющей 3-6 атомов углерода, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых групп как часть кольцевой структуры. Один или более образующих кольцо атомов углерода циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. Типичные C_{3-6} циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил и т.п. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Как использовано в данном описании, термин "C_{3-6}циклоалкил-C_{1-3}алкил" относится к группе формулы -C_{1-3}алкилен-C_{3-6}циклоалкил.

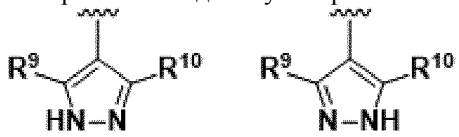
Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предназначены для использования, если не указано иное. Соединения, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данной заявке. Цис и транс геометрические изомеры соединений по данной заявке описаны и могут быть выделены как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы В некоторых вариантах реализации соединение имеет (R)-конфигурацию. В некоторых вариантах реализации соединение имеет (S)-конфигурацию.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных методов, известных в данной области техники. Типовой метод включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекри-

сталлизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как P-камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы a-метилбензиламина (например, S- и R-формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан, и тому подобное.

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

Соединения, описанные в данном документе, включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одну и ту же эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения. Например, будет понятно, что следующее пиразольное кольцо может образовывать два таутомера:



Предполагается, что формула изобретения распространяется на оба таутомера.

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 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 в значительной степени 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 общеизвестные в данной области техники

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.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура" или "кт", как использовано в данном описании, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, например, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20°C до около 30°C.

Данная заявка также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Как использовано в данном описании, "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; соли основных катионов и органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данной заявке включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данной заявке могут быть синтезированы 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 обоих; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки подходящих солей

можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Как использовано в данном описании, термин "контактирование" относится к объединению указанных фрагментов в in vitro системе или в in vivo системе. Например, "контактирование" JAK с соединением по изобретению включает введение соединения по данной заявке индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему JAK, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий JAK.

Как использовано в данном описании, используемый здесь термин "субъект", "индивидуум" или "пациент", используемый как синонимы, относится 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. В некоторых вариантах реализации "субъект", "индивидуум" или "пациент" нуждается в указанном лечении.

В некоторых вариантах реализации ингибиторы вводят в терапевтически эффективном количестве. Как использовано в данном описании, фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, семейным врачом или другим клиницистом.

Как использовано в данном описании, термин "лечение" или "терапия" относится к одному или более из: (1)подавления заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); (2) облегчение болезни; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть реверсию патологии и/или симптоматологии), такое как уменьшение тяжести заболевания; или (3) предотвращение заболевания, состояния или расстройства у человека, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания. В некоторых вариантах реализации лечение относится к подавлению или облегчению заболевания. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой предотвращение заболевания.

Комбинированные способы лечения.

Описанные в данном документе способы могут дополнительно включать введение одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Один или несколько дополнительных терапевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик. В некоторых вариантах реализации изобретения антибиотик представляет собой клиндамицин, доксициклин, миноциклин, триметоприм-сульфаметоксазол, эритромицин, метронидазол, рифампин, моксифлоксацин, дапсон или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации антибиотик представляет собой клиндамицин, доксициклин, миноциклин, триметоприм-сульфаметоксазол или эритромицин в комбинации с метронидазолом. В некоторых вариантах реализации антибиотик представляет собой комбинацию рифампина, моксифлоксацина и метронидазола. В некоторых вариантах реализации антибиотик представляет собой комбинацию моксифлоксацина и рифампина.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ретиноид. В некоторых вариантах реализации ретиноид представляет собой этретинат, ацитретин или изотретиноин.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой стероид. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах реализации стероид представляет собой триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизон, преднизолон или флуметолон.

В некоторых вариантах реализации дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против TNF-альфа. В некоторых вариантах реализации средство против TNF-альфа представляет собой антитело против TNF-альфа. В некоторых вариантах реализации средство против TNF-альфа представляет собой инфликсимаб, или этанерцепт, или адалимумаб.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой иммунодепрессант. В некоторых вариантах реализации иммунодепрессант представляет собой метотрексат или циклоспорин А. В некоторых вариантах реализации иммунодепрессант представляет собой микофенолятмофетил или микофенолят натрия.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой финастерид, метформин, адапален или азелаиновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение дополнительного терапевтического агента, выбранного из IMiDs, агента против IL-6, агента гипометилирования и модификатора биологического ответа (BRM - англ.: biologic response modifier).

Как правило, BRM - это вещества, полученные из живых организмов для лечения заболеваний, которые могут возникать в организме естественным образом или могут быть получены в лаборатории. Примеры BRM включают IL-2, интерферон, различные типы колониестимулирующих факторов (КСФ (CSF), ГМКСФ (GM-CSF), Г-КСФ (G-CSF)), моноклональные антитела, такие как абциксимаб, этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, трастурзумаб и высокие дозы аскорбата.

В некоторых вариантах реализации агент гипометилирования представляет собой ингибитор ДНК-метилтрансферазы. В некоторых вариантах реализации ингибитор ДНК-метилтрансферазы выбран из 5-азацитидина и децитабина.

Как правило, IMiD представляет собой иммуномодулирующее средство. В некоторых вариантах реализации IMiD выбран из талидомида, леналидомида, помалидомида, CC-11006 и CC-10015.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение дополнительного терапевтического средства, выбранного из антитимоцитарного глобулина, рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G CSF), гранулоцитарно-моноцитарного CSF (GM-CSF), средства, стимулирующего эритропоэз (ESA - erythropoiesis-stimulating agent) и циклоспорина

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение пациенту дополнительного ингибитора JAK. В некоторых вариантах реализации дополнительный ингибитор JAK представляет собой барцитиниб, тофацитиниб, оклацитиниб, филготиниб, гандотиниб, лестуртиниб, момелотиниб, бакритиниб, PF-04965842, упадацитиниб, пецитиниб, федратиниб, кукурбитацин I или CHZ868.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, противовоспалительные агенты, иммунодепрессанты, а также ингибиторы киназ PI3Kδ, mTor, Bcr-Ab1, Flt-3, RAF и FAK, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, который полностью включен в данный документ посредством ссылки, или другие агенты могут использоваться в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, для лечения JAK-ассоциированных заболеваний, нарушений или состояний. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Примеры ингибиторов Bcr-Ab1 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патентах U.S. Pat. No. 5521184, WO 04/005281 и U.S. Ser. No. 60/578491, все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120, все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444, оба из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402, все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации одно или более соединений по данному изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ацетонид флуоцинолона (Retisert®) или римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой циклоспорин (Restasis®).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из Dehydrex™ (Holies Labs), Civamide (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101 (T) (тестостерон, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната(Santen), 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), севилемина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина A (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (дурамицин, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-3,4-дигидрокси [6-[(3-иодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метилоксолан-2-карбамил, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX -10045 (синтетический аналог резольвина, Resolvyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Лакритина (Сенджу), ребамипида (Otsuka-Novart), OT-551 (Othera), PAI-2 (Университет Пенсильвании и Университет Темпл), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, тетранатрий диквафозола (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолата натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), актемра, гемцитабина, оксалиплатина, L-аспарагиназы или талидомида.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ан-

тиангиогенный агент, холинергический агонист, модулятор рецептора TRP-1, блокатор кальциевых каналов, усилитель секреции муцина, стимулятор MUC1, ингибитор кальциневрина, кортикостероид, агонист рецептора P2Y2, мускариновый агонист рецептора, ингибитор mTOR, другой ингибитор JAK, ингибитор киназы Bcr-Ab1, ингибитор киназы Flt-3, ингибитор киназы RAF и ингибитор киназы FAK, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, который включен в полном объеме в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой производное тетрациклина (например, миноциклин или доксиклин). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент связывается с FKBP12.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой алкилирующий агент или сшивающий ДНК агент; антиметаболитный/деметилирующий агент (например, 5-флуроурацил, капецитабин или азацитидин); антигормональную терапию (например, антагонисты рецепторов гормонов, SERM или ингибитор ароматазы); митотический ингибитор (например, винкристин или паклитаксел); ингибитор топоизомеразы (I или II) (например, митоксантрон и иринотекан); индукторы апоптоза (например, ABT-737); терапию нуклеиновой кислотой (например, антисмысловая или РНКи); лиганды ядерных рецепторов (например, агонисты и/или антагонисты: полностью транс-ретиноевая кислота или бексаротен); агенты эпигенетического нацеливания, такие как ингибиторы гистондеацетилазы (например, вориностат), гипометилирующие агенты (например, децитабин); регуляторы стабильности белка, такие как ингибиторы Hsp90, убиквитин и/или убиквитин подобные конъюгирующие или деконъюгирующие молекулы; или ингибитор EGFR (эрлотиниб).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент включает антибиотик, противовирусное, противогрибковое, анестезирующее, противовоспалительное средство, включая стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, и противоаллергические средства. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или азалидный антибиотик.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения по изобретению 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, требуется 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 инсуфляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, 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 применения 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.

В некоторых вариантах реализации введение представляет собой местное введение. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой местное нанесение на кожу.

В некоторых вариантах реализации введение представляет собой пероральное введение.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (наполнителями). В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой подходящую для местного применения. При приготовлении композиций по данному изобретению активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель, например, в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда наполнитель служит разбавителем, он 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 веса активного соединения, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные растворы для инъекций и порошки в стерильной упаковке.

При формировании состава препарата активное соединение может быть измельчено для обеспече-

ния 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 практически равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Соединения по изобретению могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, для получения размера частиц, подходящего для образования таблеток и для других типов составов. Мелкодисперсные (наночастицы) препараты соединений по изобретению могут быть получены способами, известными в данной области, например, см. Международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов 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 пропилгидроксибензоаты; 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.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC - silicified microcrystalline cellulose) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации силикатированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния В некоторых вариантах реализации микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PHI02™. В некоторых вариантах реализации моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах реализации гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах реализации полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах реализации для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 1 до около 1000 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от 1 мг до около 50 мг и от около 1 мг до 10 мг активного ингредиента. Предпочтительно доза составляет от около 1 мг до около 50 мг или от около 1 мг до около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин "лекарственные формы с однократной дозировкой" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

В некоторых вариантах реализации композиции содержат от около 1 до около 1000 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от 1 мг до около 50 мг и от около 1 мг до 10 мг активного ингредиента. Предпочтительно композиции содержат от около 1 мг до около 50 мг или от около 1 мг до около 10 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что это воплощает соединения или композиции, содержащие от около 1 мг до около 10 мг, от около 1 мг до около 20 мг, от около 1 мг до

около 25 мг, от около 1 мг до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 15, 30, 60 или 90 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах реализации дозировка составляет 15, 30, 60 или 90 мг в пересчете на свободное основание соединения 4 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 15 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах реализации дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 30 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах реализации дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 60 мг в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах реализации дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 90 мг в пересчете на свободное основание.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически 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, реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительной рецептуры композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по данной заявке. При ссылках на эти предварительные рецептуры композиции, как гомогенные, 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. Эти твердые предварительные рецептуры делят на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данной заявке.

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 двенадцатиперстную кишку неповрежденным или с задержкой высвобождения. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данной заявке 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.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с помощью инертных газов Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к покрытию маски для лица или дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют композицию подходящим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Композиции носителя кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеарат и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в сочетании с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксиэтилцеллюлоза и т.п. В некоторых вариантах реализации составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% мас. соединения по изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в тюбики, например, по 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, например, псориаза или другого состояния кожи.

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 тому подобное.

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. Понятно, что использование некоторых из вышеперечисленных наполнителей, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данной заявке может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и суждения о назначении 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. Например, соединения по данному изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз представляют собой от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации диапазон доз представляет собой от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из in vitro тест-систем или на моделях животных.

Композиции по изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, примеры которых перечислены выше.

Наборы.

Данная заявка также включает фармацевтические наборы, которые можно использовать, например, для лечения и/или профилактики связанных с цитокинами заболеваний или нарушений, таких как CRS, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество описанного в данном документе соединения. Такие наборы могут дополнительно включать, если желательно, один или более из различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. п., что будет очевидно для специалистов в данной области техники. 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 JAK1, которые можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, связанных с цитокинами, тестируют на ингибирующую активность JAK-мишеней согласно следующему анализу in vitro, описанному в Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (a.o. 837-1142), JAK2 (a.o. 828-1132) и JAK3 (a.o. 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). IC_{50} соединений измеряется для каждой киназы в реакциях объемом 40 мкл, которые содержат 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 1 мМ измерений IC_{50} 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, меченным европием, происходит в течение 40 мин, и сигнал HTRF измеряют на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Соединения в табл. 1 были протестированы в этом анализе, и было показано, что они имеют значения IC_{50} в табл. 1.

Пример Б. Исследование безопасности и эффективности ингибиторов JAK1 и/или JAK2 у субъектов

с умеренным и тяжелым гнойным гидраденитом.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование проводится с участием мужчин и женщин в возрасте 18-75 лет с гнойным гидраденитом от умеренной (стадия Херли II) до тяжелой (стадия Херли III) гнойного гидраденита в течение не менее 6 месяцев I стадия Херли связана с образованием абсцесса (единичного или множественного) без синусовых ходов и рубцевания. II стадия Херли связана с рецидивирующими абсцессами с образованием трактов и рубцеванием; одиночные или множественные, широко разделенные поражения. Стадия Херли III связана с диффузным или почти диффузным поражением или множественными взаимосвязанными трактами и абсцессами по всей области. Участники исследования были рандомизированы на 5 групп (около 50 участников в группе) и получали 15, 30, 60 или 90 мг ингибитора JAK1 и/или JAK2 (например, руксолитиниба, Соединения 4 или соединения 5, либо их фармацевтически приемлемой соли) или плацебо. На 16 неделе (первичная конечная точка) участников группы плацебо повторно рандомизируют в равной степени в группы активного лечения в течение 8 недель. Двойной слепой метод поддерживается. Первичной конечной точкой является доля субъектов, достигших клинического ответа на гнойный гидраденит (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) на 16 неделе.

Вторичные конечные точки включают: (1) долю субъектов с HiSCR по сравнению с исходным уровнем при каждом посещении; (2) долю субъектов, у которых количество абсцессов и воспалительных узлов (AN) составляет от 0 до 2 при каждом посещении; (3) среднее отклонение от исходного уровня числовой шкалы оценки боли HS1) при каждом посещении; (4) изменение модифицированной шкалы Сарториуса на 16 и 24 неделе; (5) изменение количества дренирующих свищей при каждом посещении; (6)долю субъектов, которым требуется резервное лечение поражений до 24 недели; (7) количество эпизодов восстановительного лечения поражений до 24 недели; (8) популяционную ФК ингибитора JAK1 и/или JAK2 (например, кажущийся клиренс, кажущийся объем распределения); (9) безопасность и переносимость, оцененную путем мониторинга частоты, продолжительности и тяжести НЯ, физического осмотра, показателей жизненно важных функций и лабораторных данных для гематологии, химического анализа сыворотки и анализа мочи; (10) оценку изменения индекса качества жизни дерматологии (DLQI - Dermatology Quality of Life Index); (11) изменение тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем по шкале IHS43 при каждом посещении; (12) изменение оценки качества жизни с гнойным гидраденитом (HiSQOL - hidradenitis suppurativa quality of life) при каждом посещении по сравнению с исходным уровнем; и (13) оценку зависимости "доза/воздействие-ответ" на процентное изменение от исходного уровня с точки зрения конечных точек эффективности и безопасности в течение периодов лечения.

HiSCR определяется как уменьшение как минимум на 50% количества абсцессов и воспалительных узлов (AN - abscess and inflammatory nodule) без увеличения количества абсцессов и отсутствия увеличения количества дренирующих свищей на 16 неделе по сравнению с исходным уровнем). Числовая шкала оценки боли используется для оценки наихудшей кожной и средней кожной боли из-за HS. Оценки по двум пунктам варьируются от 0 (отсутствие кожной боли) до 10 (кожная боль настолько сильна, насколько вы можете себе представить). Оценки записываются участниками в ежедневный дневник перед сном и основаны на периоде воспоминаний "за последние 24 ч". Модифицированная шкала Сарториуса используется для количественной оценки степени тяжести HS. Баллы присуждаются за 12 областей тела (левая и правая подмышечная впадина, левая и правая суб/инфрамаммарные области, межмаммарная область, левая и правая ягодицы, левая и правая пахово-бедренные складки, перианальная область, область промежности и другие): баллы начисляются за узелок (по 2 балла); абсцессы (4 балла); свищи (4 балла); шрам (1 балл); и наибольшее расстояние между двумя повреждениями (2-6 баллов, 0, если повреждений нет); и разделены ли поражения нормальной кожей (да - 0 баллов; нет - 6 баллов). Общая шкала Сарториуса представляет собой сумму 12 региональных оценок. Спасательная терапия при поражении: в случае, если остро болезненное поражение требует немедленного вмешательства, врачи могут провести спасательные вмешательства. Разрешены только два типа вмешательств: (1) инъекция суспензии триамцинолона ацетонида внутри очага поражения (всего до 30 мг за одно посещение) и/или (2) разрез и дренирование. Вмешательство может проводиться максимум на двух разных поражениях за одно посещение или на одном и том же поражении при двух разных посещениях для исследования. Одно и то же поражение нельзя лечить два раза за одно посещение. Если субъекту требуется более двух вмешательств до 16 недели, его исключают из исследования. Международная система оценки тяжести суппуративного гидраденита (IHS4): IH4 (баллы) = (количество узелков × 1) + (количество абсцессов × 2) + (количество дренажных туннелей [свищей/пазух] × 4). Легкая HS: ≤ 3 баллов; Умеренный HS: 4-10 баллов; Тяжелая HS: ≥ 11 баллов.

Исследуемое лечение 1 (активное) включает пероральную таблетку, содержащую 15 мг 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. Уровни дозировки включают 15 мг (1 таблетка), 30 мг (2 таблетки), 60 мг (4 таблетки) и 90 мг (6 таблеток). Исследуемое лечение 2 (плацебо) включает пероральные таблетки плацебо.

Образцы крови для измерения концентраций ингибитора JAK1 и/или JAK2 в плазме берутся в мо-

менты времени, по крайней мере, на 2, 12, 16, 20 и 24 неделе до и после введения исследуемого препарата до приема дозы, через 1 ч после приема дозы и через 2-5 ч после введения дозы. При преждевременном визите для отмены, если субъекты прекращают лечение до 8 недели, если это возможно, собирают образец РК. Также записывается дата/время последнего предыдущего введения дозы.

Тесты на превосходство ингибитора JAK1 и/или JAK2 в дозе 90, 60, 30 и 15 мг по сравнению с плацебо проводят с использованием процедуры Хохберга при общем двустороннем уровне α=0,05. Сравнение между каждой активной группой и плацебо на 16 неделе выполняется с помощью логистической регрессии. При всех уровнях доз тесты на превосходство значимы (например, на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% улучшение HiSCR (Клинический ответ на гнойный гидраденит)) и демонстрируют эффективность ингибитора JAK1 и/или JAK2 для лечения HS. Тесты показывают уменьшение количества узелков и неменьшей эффективности/превосходства по сравнению с плацебо.

Все вторичные и исследовательские меры эффективности оцениваются с использованием описательной статистики. Данные о клинической безопасности (показатели жизнедеятельности, стандартные лабораторные анализы и НЯ) анализируются с использованием описательной статистики. Определяют взаимосвязь "воздействие-ответ" (E-R - "Exposure-response") между РК-экспозициями плазменного ингибитора JAK1 и/или JAK2 и данными эффективности/безопасности. Промежуточный анализ для оценки реакции на лечение и облегчения планирования будущих исследований проводится, когда по крайней мере половина рандомизированных субъектов достигает 16 недели.

Пример С. Экспрессия янус-киназы в кератиноцитах, индуцированная интерфероном-гамма и фактором некроза опухолей-альфа и последующая продукция медиаторов воспаления.

Трансформированные клетки кератиноцитов человека (HaCaT) были приобретены у AddexBio (кат. № T0020001) и культивированы в Оптимизированной среде Игла, модифицированной Дульбекко (AddexBio, кат. № C0003-02) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclone, кат. № 16140-071) и 1x Пенициллин/Стрептомицин (Gibco, кат. № 15140-122). Когда клетки достигли 80-90% конфлюэнтности, их промывали 1x DPBS, затем отделяли от колб для тканевых культур путем инкубации с 0,25% трипсином (Gibco, кат. № 25200-056) в течение 3-5 мин при 37°C/5%CO_2. К трипсинизированным клеткам добавляли среду для культивирования клеток, затем суспензию клеток переносили в стерильную центрифужную пробирку на 15 мл для центрифугирования в течение 10 мин со скоростью 1300 об/мин. Среду, содержащую трипсин, отсасывали из осадка клеток, а затем осадок повторно суспендировали в 10 мл среды для культивирования клеток. Клетки подсчитывали с использованием автоматического счетчика клеток Countess II, затем высевали в 24-луночные планшеты, обработанные культурой ткани, при концентрации 4×10^4клеток/мл и инкубировали в течение 48 ч при 37°C/5%CO_2. Через 48 ч среду удаляли и заменяли 500 мкл среды для культивирования клеток или комбинированной стимуляции рекомбинантным человеческим гамма-интерфероном (R&D Systems, каталог № 285-IF-100) и рекомбинантным фактором некроза опухоли человека альфа (R&D Systems, каталог № 210-TA-020). Клетки HaCaT, обработанные комбинаторной цитокиновой стимуляцией, обрабатывали в конечных концентрациях 10 нг/мл, 25 нг/мл, 50 нг/мл или 100 нг/мл каждого цитокина. Обработанные планшеты перемешивали осторожным встряхиванием в течение 30 с, затем инкубировали в течение 24 ч при 37°C/5%CO_2. В конце 24-часовой инкубации среду немедленно удаляли с каждой чашки.

РНК выделяли из клеток HaCaT с использованием реагентов и протоколов QuantiGene Plex Assay (Affymetrix, кат. № QGP-232-M18042302). Клетки промывали 1x DPBS, затем лизировали путем инкубации с предоставленным буфером для лизиса QuantiGene в течение 30 мин при 50-55°C. Лизаты клеток инкубировали в течение 18-24 ч при 55°C с улавливающими гранулами и набором зондов, разработанным для специфической гибридизации с мРНК из представляющих интерес мишеней. Панель из 32 представляющих интерес мишеней включала гены домашнего хозяйства, используемые для нормализации результатов. После 18-24-часовой инкубации сигнал амплифицировали с использованием методик разветвленной ДНК в соответствии с процедурами производителя (Affymetrix, № в каталоге QGP-232-M18042302). После стадий гибридизации и промывки аналитический планшет считывали на Luminex 200 и данные выражали как чистую среднюю интенсивность флуоресценции. Затем данные были нормализованы по чистой средней интенсивности флуоресценции гена домашнего хозяйства HPRT1 (табл. 2).

Таблица 2

Стимуляция кератиноцитов человека TNFα и IFNγ
индуцирует путь JAK/STAT и провоспалительные цитокины

Ген	**Лечение**	**MFI[a]**	**p-величина**
JAK1	Несущая среда	126,7 ± 6,55	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	178,19 ± 3,41	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	195,02 ± 3,47	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	198,23 ± 2,52	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	207,34 ± 3,91	<0,0001
JAK2	Несущая среда	21,7 ± 0,53	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	154,13 ± 11,65	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	174,07 ± 12,34	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	180,71 ± 13,63	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	187,94 ± 13,12	<0,0001
JAK3	Несущая среда	0,1 ± 0,02	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	0,16 ± 0,05	0,8111
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	0,18 ± 0,05	0,596
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	0,33 ± 0,06	0,0082

	100 нг/мл TNFα/IFNγ	0,28 ± 0,06	0,0532
TYK2	Несущая среда	167,84 ± 2,25	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	240,49 ± 4,4	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	250,15 ± 3,41	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	257,24 ± 3,55	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	265,37 ± 3,1	<0,0001
STAT1	Несущая среда	484,33 ± 4,52	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	3834,09 ± 65,62	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	3935,51 ± 66,15	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	3943,03 ± 63,05	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	4136,09 ± 67,06	<0,0001
STAT3	Несущая среда	606,76 ± 11,51	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	1561,14 ± 40,35	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	1652,97 ± 39,53	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	1666,52 ± 52,15	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	1742,81 ± 38,26	<0,0001
STAT4	Несущая среда	2,27 ± 0,12	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	3,78 ± 0,22	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	3,84 ± 0,23	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	3,72 ± 0,25	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	3,61 ± 0,28	0,0003
STAT5A	Несущая среда	1,03 ± 0,1	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	26,06 ± 3,1	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	28,58 ± 3,23	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	31,01 ± 3,37	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	29,61 ± 2,91	<0,0001
STAT6	Несущая среда	626,95 ± 22	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	1010,38 ± 14,28	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	1044,97 ± 12,71	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	1039,59 ± 10,5	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	1059,01 ± 13,45	<0,0001
IL1A	Несущая среда	156,9 ± 1,89	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	1786,44 ± 31,13	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	2135,03 ± 66,58	<0,0001

	50 нг/мл TNFα/IFNγ	2256,89 ± 90,79	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	2459,6 ± 106,2	<0,0001
IL6	Несущая среда	5,89 ± 0,19	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	311,31 ± 38,81	0,0002
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	410,93 ± 52,93	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	464,27 ± 61,46	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	519,31 ± 68,04	<0,0001
[a]Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка (SEM)			

Представляющие интерес белки-мишени в среде были обнаружены и количественно определены с использованием реагентов и протоколов для мультиплексного иммуноанализа ProCarta (Invitrogen, каталожный номер EPX450-12171-901). Среду инкубировали с гранулами, конъютированными с антителами, предназначенными для связывания с эпитопами конкретных белков-мишеней и идентификации связанного белка по характерному спектральному рисунку гранул. Биотинилированные детектирующие антитела, предназначенные для связывания с разными эпитопами одних и тех же белков-мишеней, и стрептавидин-PE добавляют в аналитические планшеты для количественного определения количества белка-мишени. Планшеты для анализа считывали на Luminex 200, и данные выражали как чистую среднюю интенсивность флуоресценции. Значения чистой медианной интенсивности флуоресценции для стандартной кривой антигена, построенной в соответствии с процедурами производителя (Invitrogen, кат. № EPX450-12171-901), наносили на график в зависимости от ожидаемых концентраций для каждого стандарта. Концентрация каждого белка экстраполировалась из стандартной кривой антигена, и концентрации выражались в пг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Стимуляция кератиноцитов человека TNFα и IFNγ
индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов

Белок	**Лечение**	**пг/мл[a]**	**p-величина**
IL-1α	Несущая среда	0,37 ± 0,05	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	13,22 ± 1,24	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	15,12 ± 1,48	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	14,74 ± 1,45	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	13,64 ± 1,29	<0,0001
IL-6	Несущая среда	72,86 ± 9,77	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	2012,1 ± 337,23	0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	2329,01 ± 384,78	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	2208,6 ± 370,81	<0,0001

	100 нг/мл TNFα/IFNγ	1889,75 ± 298,39	0,0004
IP-10	Несущая среда	16,61 ± 1,6	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	3275,51 ± 174,48	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	3243,28 ± 178,41	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	3209,56 ± 211,43	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	2978.45 ± 167,27	<0,0001
MIP1α	Несущая среда	7,47 ± 1,13	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	525,75 ± 87,5	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	546,69 ± 92,35	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	531,55 ± 91,88	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	409,14 ± 60,62	0,0012
RANTES	Несущая среда	11,78 ± 1,41	-
	10 нг/мл TNFα/IFNγ	126,13 ± 5,15	<0,0001
	25 нг/мл TNFα/IFNγ	127,73 ± 2,8	<0,0001
	50 нг/мл TNFα/IFNγ	119,95 ± 4,67	<0,0001
	100 нг/мл TNFα/IFNγ	103,48 ± 7,09	<0,0001
[a]Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка (SEM)			

Пример D. Ингибиторы янус-киназы мешают интерферон-гамма и воспалению, опосредованному некрозом опухоли-альфа, в кератиноцитах.

Трансформированные клетки кератиноцитов человека (HaCaT) были приобретены у AddexBio (кат. № T0020001) и культивированы, как указано в Примере C. Четыре соединения A-D (A: руксолитиниб, B: итацитиниб ({1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил), C: 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, D: ((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) были восстановлены в ДМСО, затем каждое соединение было серийно разбавлено средой для культивирования клеток до концентраций 400 нМ, 200 нМ, 100 нМ и 50 нМ. Через 48 ч среду для культивирования клеток удаляли из 24-луночных планшетов и заменяли 250 мкл среды, содержащей серийно разведенное лекарство, затем инкубировали в течение 15 минут при 37°C/5%CO_2. После инкубации лекарственного средства в планшеты добавляли 250 мкл комбинаторной стимуляции, содержащей рекомбинантный человеческий интерферон гамма (R&D Systems, кат. № 285-IF-100) и рекомбинантный фактор некроза опухоли человека альфа (R&D Systems, кат. № 210-TA-020). Конечная концентрация рекомбинантного человеческого интерферона гамма и рекомбинантного фактора некроза опухоли человека альфа составляла 25 нг/мл каждого цитокина. Цитокиновая стимуляция, добавленная в лунки, содержащие лекарственное средство, доводила конечные концентрации для каждой обработки лекарством до 25 нМ, 50 нМ, 100 нМ и 200 нМ. Обработанные планшеты перемешивали осторожным встряхиванием в течение 30 с, затем инкубировали в течение 24 ч при 37°C/5%CO_2. По окончании 24-часовой инкубации среду немедленно удаляли из каждого планшета.

РНК выделяли из клеток HaCaT с использованием реагентов и протоколов QuantiGene Plex Assay (Affymetrix, кат. № QGP-232-M18042302) в соответствии с инструкциями производителя. Клетки промывали 1x DPBS, затем лизировали путем инкубации с предоставленным буфером для лизиса QuantiGene в течение 30 мин при 50-55°C. Лизаты клеток инкубировали в течение 18-24 ч при 55°C с улавливающими гранулами и набором зондов, разработанным для специфической гибридизации с мРНК из представляющих интерес мишеней. Гены включали гены домашнего хозяйства (например, HPRT1, GAPDH), используемые для нормализации результатов После 18-24-часовой инкубации сигнал амплифицировали с использованием методик разветвленной ДНК в соответствии с процедурами производителя (Affymetrix, № в каталоге QGP-232-M18042302). После стадий гибридизации и промывки аналитический планшет считывали на Luminex 200 и данные выражали как чистую среднюю интенсивность флуоресценции. Затем данные были нормализованы по чистой средней интенсивности флуоресценции гена домашнего хозяйства HPRT1 (табл. 4).

Таблица 4

Нормализованная экспрессия генов-мишеней в клетках кератиноцитов человека, стимулированных TNFα и IFNγ в присутствии/отсутствие ингибиторов JAK

			Соединение A		**Соединение B**		**Соединение C**		**Соединение D**	
Ген	**Стимуляция**[a]	**Концентрация препарата**	**MFI**[b]	**р-величина**[c]	**MFI**[b]	**р-величина**[c]	**MFI**[b]	**р-величина**[c]	**MFI**[b]	**р-величина**[c]
JAK1	**-**	**-**	183,21 ± 7,55							
	25 нг/мл	**-**	213,93 ± 5,55[€]							
	-	200 нМ	159,13 ± 7,08	-	171,53 ± 9,49	-	177,67 ± 11,84	-	177,97 ± 14,91	-
	25 нг/мл	25 нМ	206,18 ± 7,99	0,894	216,23 ± 6,41	0,9993	206.29 ± 6,84	0,7834	200,4 ± 9,84	0,565

										4
	25 нг/мл	50 нМ	195,48 ± 9,54	0,2925	210,42 ± 10,89	0,9965	194,2 ± 8,24	0,0852	210,52 ± 7,73	0,9942
	25 нг/мл	100 нМ	186,97 ± 7,49	0,0621	205,03 ± 11,49	0,9026	193,28 ± 4,55	0,0669	200,25 ± 8,15	0,5562
	25 нг/мл	200 нМ	180,99 ± 8,58	0,0191	195,97 ± 10,45	0,4597	182,86 ± 4,07	0,0026	190,53 ± 7,68	0,1286
JAK2	-	-	25,35 ± 0,95							
	25 нг/мл	-	126,63 ± 4,89¥							
	-	200 нМ	23,67 ± 0,92	-	25,21 ± 1,12	-	25,25 ± 1,04	-	25,67 ± 1,03	-
	25 нг/мл	25 нМ	89,4 ± 2,21	<0,0001	109,39 ± 2,8	0,0021	114,94 ± 2,16	0,0419	108,89 ± 3,25	0,0165
	25 нг/мл	50 нМ	69,7 ± 1,78	<0,0001	101 ± 2,26	<0,0001	107,16 ± 2,86	0,0003	106,83 ± 5,94	0,0063
	25 нг/мл	100 нМ	54,4 ± 1,8	<0,0001	94,5 ± 2,65	<0,0001	95,51 ± 3,13	<0,0001	102,64 ± 3,52	0,0007
	25 нг/мл	200 нМ	40,25 ± 1,3	<0,0001	89,16 ± 3,43	<0,0001	91,17 ± 2,15	<0,0001	92,21 ± 2,9	<0,0001
JAK3	-	-	0,66 ± 0,14							
	25 нг/мл	-	0,52 ± 0,16							
	-	200 нМ	0,53 ± 0,09	-	0,63 ± 0,10	-	0,68 ± 0,17	-	0,71 ± 0,15	-

	25 нг/мл	25 нМ	0,81 ± 0,15	0,5284	0,84 ± 0,12	0,3247	1,02 ± 0,19	0,1022	0,97 ± 0,18ъ	0,2187
	25 нг/мл	50 нМ	1,01 ± 0,23	0,1284	0,83 ± 0,15	0,3497	0,99 ± 0,16	0,1493	0,99 ± 0,20	0,1854
	25 нг/мл	100 нМ	0,84 ± 0,13	0,4473	0,92 ± 0,13	0,1608	0,99 ± 0,15	0,1491	1,01 ± 0,17	0,1531
	25 нг/мл	200 нМ	0,68 ± 0,13	0,9133	0,79 ± 0,15	0,4876	0,85 ± 0,15	0,4323	0,86 ± 0,16	0,4442
TYK2	-	-	217,40 ± 8,13							
	25 нг/мл	-	296,98 ± 6,92¥							
	-	200 нМ	205,57 ± 10,87	-	217,28 ± 10,09	-	217,28 ± 14,28	-	220,78 ± 12,01	-
	25 нг/мл	25 нМ	298,27 ± 10,83	> 0,999	292,92 ± 7,99	0,9929	283,97 ± 8,59	0,5015	283,93 ± 8,16	0,7981
	25 нг/мл	50 нМ	287,93 ± 16,28	0,9305	287,31 ± 11,08	0,8603	273,68 ± 7,44	0,0823	307,36 ± 14,87	0,8958
	25 нг/мл	100 нМ	260,21 ± 7,05	0,0546	284,15 ± 9,62	0,7043	266 ± 6,82	0,0123	280,63 ± 10,46	0,65
	25 нг/мл	200 нМ	264,75 ± 8,44	0,1204	277,52 ± 8,67	0,3578	263,49 ± 5,05	0,0061	283,28 ± 10,88	0,7707
STA	-	-	545,83 ± 15,37							
	25	-	3106,13 ± 217,15¥							

T1	нг/мл									
	-	200 нМ	526,90 ± 13,46	-	535,07 ± 22,13	-	554,39 ± 11,80	-	554,64 ± 11,36	-
	25 нг/мл	25 нМ	2907,12 ± 206,85	0,8632	2868,69 ± 202,69	0,7833	3111,17 ± 182,20	>0.9999	3164,74 ± 242,35	0,9986
	25 нг/мл	50 нМ	2902,82 ± 173,71	0,8544	2862,58 ± 163,98	0,7685	3058,64 ± 154,86	0,9989	3017,08 ± 167,96	0,9928
	25 нг/мл	100 нМ	2712,93 ± 182,91	0,3789	2790,32 ± 176,4	0,5807	3035,33 ± 122,14	0,995	2999,87 ± 197,86	0,9862
	25 нг/мл	200 нМ	2475,58 ± 134,64	0,0734	2857,2 ± 174,57	0,7553	2984,14 ± 163,4	0,9634	3161,66 ± 135,8	0,9988
STAT3	-	-	751,20 ± 14,97							
	25 нг/мл	-	1608,39 ± 70,09[¥]							
	-	200 нМ	728,97 ± 20,48	-	732,19 ± 23,03	-	746,17 ± 16,73	-	750,90 ± 27,68	-
	25 нг/мл	25 нМ	1434,08 ± 43,26	0,074	1466,73 ± 66,75	0,3206	1557,84 ± 58,15	0,9399	1572,76 ± 65,5	0,988
	25 нг/мл	50 нМ	1301,55 ± 51,7	0,0005	1437,28 ± 60,69	0,1762	1519,61 ± 69,92	0,7044	1543,4 ± 58,65	0,9042
	25 нг/мл	100 нМ	1150,46 ± 52,66	<0,0001	1373,34 ±	0,0352	1457,24 ± 54,48	0,26	1549,17 ±	0,928

					55,51				89,41	8
	25 нг/мл	200 нМ	1082,84 ± 39,32	<0,0001	1400,77 ± 58,44	0,0738	1483,1 ± 51,73	0,4201	1570,19 ± 51,51	0,9845
STAT4	-	-	4,52 ± 0,64							
	25 нг/мл	-	6,19 ± 0,53[€]							
	-	200 нМ	3,75 ± 0,33	-	4,01 ± 0,45	-	4,28 ± 0,61	-	4,32 ± 0,53	-
	25 нг/мл	25 нМ	6,15 ± 0,47	>0,999	6,00 ± 0,46	0,9967	5,65 ± 0,44	0,7981	5,4 ± 0,45	0,5462
	25 нг/мл	50 нМ	5,57 ± 0,53	0,7712	6,22 ± 0,42	>0,999	5,41 ± 0,33	0,5151	6,1 ± 0,36	0,9997
	25 нг/мл	100 нМ	5,63 ± 0,39	0,8269	6,21 ± 0,48	>0,999	5,32 ± 0,46	0,4157	5,83 ± 0,34	0,9448
	25 нг/мл	200 нМ	5,25 ± 0,45	0,4653	6,27 ± 0,56	0,9999	5,04 ± 0,36	0,1833	5,42 ± 0,52	0,5691
STAT5A	-	-	2,17 ± 0,54							
	25 нг/мл	-	26,41 ± 2,26[¥]							
	-	200 нМ	1,12 ± 0,19	-	1,44 ± 0,41	-	1,75 ± 0,44	-	1,99 ± 0,51	-
	25 нг/мл	25 нМ	19,04 ± 1,94	0,0111	23,69 ± 1,63	0,7471	22,82 ± 1,77	0,4520	20,12 ± 1,29	0,0428
	25 нг/мл	50 нМ	16,18 ± 1,66	0,0003	22,32 ± 2,16	0,4225	20,71 ± 1,77	0,1117	22,69 ± 1,71	0,3629

	25 нг/мл	100 нМ	12,94 ± 1,27	<0,0001	20,87 ± 2,1	0,1784	18,44 ± 1,85	0,0138	19,54 ± 1,34	0,0233
	25 нг/мл	200 нМ	9,48 ± 0,86	<0,0001	19,2 ± 1,94	0,0505	17,64 ± 1,46	0,0059	18,33 ± 1,83	0,00599
STAT6	-	-	749,34 ± 20,85							
	25 нг/мл	-	1045,99 ± 26,73¥							
	-	200 нМ	723,56 ± 20,76	-	740,11 ± 34,98	-	762,04 ± 9,44	-	777,03 ± 29,31	-
	25 нг/мл	25 нМ	1043,96 ± 20,37	>0,999	1004,82 ± 23,76	0,5557	1020,89 ± 23,57	0,8238	1042,76 ± 29,23	>0,9999
	25 нг/мл	50 нМ	1016,85 ± 25,68	0,8028	990,05 ± 21,06	0,2895	982,62 ± 14,34	0,1389	1046,46 ± 29,12	>0,9999
	25 нг/мл	100 нМ	966,76 ± 28,58	0,0739	987,64 ± 15,75	0,2557	943,66 ± 25,99	0,0059	985,1 ± 39,79	0,39555
	25 нг/мл	200 нМ	976,22 ± 14,93	0,1487	985,17 ± 29,31	0,224	966,51 ± 12,3	0,0429	1013,25 ± 17,15	0,84533
IL-1α	-	-	95,72 ± 5,84							
	25 нг/мл	-	1405,01 ± 27,93¥							
	-	200 нМ	84,51 ± 7,04	-	85,16 ± 6,50	-	88,72 ± 5,90	-	92,67 ± 5,54	-
	25 нг/мл	25 нМ	1115,1 ± 18,96	<0,0001	1288,02 ± 20	0,0047	1370,52 ± 35,28	0,8379	1269,66 ± 50,59	0,07444

	25 нг/мл	50 нМ	962,51 ± 23	<0,0001	1258,76 ± 23,63	0,0003	1308,7 ± 45,12	0,0995	1336,95 ± 50,97	0,5871
	25 нг/мл	100 нМ	839,16 ± 21,04	<0,0001	1162,35 ± 23,34	<0,0001	1194,29 ± 12,27	<0,0001	1244,96 ± 41,03	0,00264
	25 нг/мл	200 нМ	755,65 ± 16,88	<0,0001	1126,94 ± 26,22	<0,0001	1151,31 ± 20,01	<0,0001	1163,14 ± 26,71	0,00004
IL-6	**-**	**-**	5,86 ± 0,38							
	25 нг/мл	**-**	170,83 ± 5,28[¥]							
	-	200 нМ	4,70 ± 0,32	-	4,97 ± 0,36	-	4,98 ± 0,28	-	5,15 ± 0,31	-
	25 нг/мл	25 нМ	93,79 ± 4,03	<0,0001	130,24 ± 3,84	<0,0001	135,32 ± 3,36	<0,0001	132,28 ± 7,41	<0,00001
	25 нг/мл	50 нМ	69,7 ± 2,81	<0,0001	122,69 ± 4,36	<0,0001	128,14 ± 6,83	<0,0001	137,61 ± 5,87	0,00006
	25 нг/мл	100 нМ	51,01 ± 1,57	<0,0001	111,07 ± 4,74	<0,0001	112,13 ± 3,37	<0,0001	122,46 ± 5,35	<0,00001
	25 нг/мл	200 нМ	40,39 ± 2,19	<0,0001	93,03 ± 3,25	<0,0001	101,17 ± 2,91	<0,0001	119,49 ± 4,42	<0,00001

[a] Стимуляция TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл)

[b] Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка

[c] Статистически значимые различия по сравнению со стимуляцией только TNFα и IFNγ

[¥] Указывает на достоверное отличие p <0,0001 от несущей среды (без стимуляции и без концентрации лекарства)

[€] Указывает на достоверное отличие p <0,1 от несущей среды

Фиг. 1-4 иллюстрируют значения экспрессии отдельных генов (MFI) для JAK1, JAK2, IL-1α и IL-6, соответственно, для каждой экспериментальной реплики в кератиноцитах, моделируемых TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие ингибиторов JAK.

Представляющие интерес белки-мишени в среде были обнаружены и количественно определены с использованием реагентов и протоколов для мультиплексного иммуноанализа ProCarta (Invitrogen, каталожный номер EPX450-12171-901). Среду инкубировали с гранулами, конъюгированными с антителами, предназначенными для связывания с эпитопами конкретных белков-мишеней и идентификации связанного белка по характерному спектральному рисунку гранул. Биотинилированные детектирующие антитела, предназначенные для связывания с разными эпитопами одних и тех же белков-мишеней, и стрептавидин-PE добавляют в аналитические планшеты для количественного определения количества белков-мишеней. Планшеты для анализа считывали на Luminex 200, и данные выражали как чистую среднюю интенсивность флуоресценции. Чистые медианные значения флуоресценции для стандартной кривой

антигена, построенной в соответствии с процедурами производителя (Invitrogen, кат. № EPX450-12171-901), наносили на график против ожидаемых концентраций для каждого стандарта. Концентрацию каждого белка экстраполировали из стандартной кривой антигена, и концентрации выражали в пг/мл (табл. 5).

Таблица 5

Концентрации медиаторов воспаления, продуцируемых клетками кератиноцитов человека, стимулированными TNFα и IFNγ в присутствии/отсутствие ингибиторов JAK

			Соединение A		**Соединение B**		**Соединение C**		**Соединение D**	
Белок	**Стимуляция[a]**	**Концентрация препарата**	**пг/мл[b]**	**p-величина[c]**	**пг/мл[b]**	**p-величина[c]**	**пг/мл[b]**	**p-величина[c]**	**пг/мл[b]**	**p-величина[c]**
IL-1α	**-**	**-**	0,29 ± 0,03							
	25 нг/мл	-	7,82 ± 0,18[¥]							
	-	200 нМ	0,26 ± 0,05	-	0,29 ± 0,03	-	0,30 ± 0,05	-	0,31 ± 0,04	-
	25 нг/мл	25 нМ	5,93 ± 0,29	<0,0001	7,34 ± 0,31	0,7043	7,74 ± 0,36	0,9994	6,8 ± 0,39	0,1498
	25 нг/мл	50 нМ	4,9 ± 0,3	<0,0001	7,06 ± 0,37	0,3281	7,01 ± 0,39	0,3537	6,76 ± 0,4	0,1249
	25	100	4,12 ±	<0,000	7 ± 0,41	0,2631	7,27 ± 0,47	0,6747	6,92 ±	0,22

	нг/мл	нМ	0,26	1					0,4	81
	25 нг/мл	200 нМ	3,45 ± 0,23	<0,0001	6,16 ± 0,35	0,0034	6,45 ± 0,38	0,0358	6,3 ± 0,35	0,0121
IL-6	**-**	**-**	30,57 ± 2,89							
	25 нг/мл	-	862,33 ± 17,95¥							
	-	200 нМ	26,86 ± 2,62	-	28,49 ± 2,89	-	28,79 ± 2,91	-	28,84 ± 1,89	-
	25 нг/мл	25 нМ	594,5 ± 25,17	<0,0001	749,64 ± 32,94	0,0158	774,87 ± 31,09	0,1794	743,07 ± 36,3	0,0476
	25 нг/мл	50 нМ	446,35 ± 19,73	<0,0001	674,21 ± 27,15	<0,0001	710,89 ± 36,7	0,006	698,04 ± 29,79	0,0037
	25 нг/мл	100 нМ	362,14 ± 18,73	<0,0001	643,8 ± 27,14	<0,0001	690,4 ± 35,25	0,0016	703,99 ± 42,22	0,0054
	25 нг/мл	200 нМ	295,21 ± 15,22	<0,0001	568,73 ± 24,74	<0,0001	621,79 ± 33,44	<0,0001	646,2 ± 32,46	<0,0001
IP-10/ CXCL10	**-**	**-**	20,14 ± 0,36							
	25 нг/мл	-	3935,46 ± 375,68¥							
	-	200 нМ	19,75 ± 0,42	-	19,83 ± 0,40	-	20,23 ± 0,48	-	20,39 ± 0,57	-
	25 нг/мл	25 нМ	3497,56 ± 194,81	0,6232	4068,98 ± 507,12	0,9982	3999,39 ± 370,53	0,9998	3903,67 ± 366,97	>0,999
	25 нг/мл	50 нМ	3599,04 ± 402,58	0,7995	3872,74 ± 295,01	0,9999	3665,2 ± 277,11	0,9431	3998,62 ± 456,34	0,9999
	25 нг/мл	100 нМ	3158,24 ± 189,25	0,1574	4050,7 ± 471,31	0,999	3860,41 ± 323,05	0,9995	4100,26 ± 502,48	0,9978
	25 нг/мл	200 нМ	2662,18 ± 89,27	0,0059	4071,78 ± 411,22	0,9979	3835,78 ± 304,58	0,9984	4407,56 ± 645,63	0,8945
MIP	**-**	**-**	3,14 ± 0,24							

1α	25 нг/мл	-	105,63 ± 3,74[¥]							
	-	200 нМ	2,63 ± 0,35	-	2,75 ± 0,26	-	2,90 ± 0,21	-	3,11 ± 0,28	-
	25 нг/мл	25 нМ	82,56 ± 3,1	<0,0001	103,81 ± 3,29	0,9925	101,71 ± 3,84	0,931	102,06 ± 4,18	0,9303
	25 нг/мл	50 нМ	70,57 ± 3,32	<0,0001	100,64 ± 4,66	0,7866	104,54 ± 6,56	0,9994	96,35 ± 3,57	0,3335
	25 нг/мл	100 нМ	50,91 ± 1,6	<0,0001	91,52 ± 5,05	0,0532	96,4 ± 4,18	0,4229	96,22 ± 3,58	0,3215
	25 нг/мл	200 нМ	40,36 ± 0,88	<0,0001	83,1 ± 2,77	0,0007	98,72 ± 3,87	0,6469	88,49 ± 5,06	0,016
RANTES	**-**	**-**	9,56 ± 0,56							
	25 нг/мл	-	230,17 ± 9,43[¥]							
	-	200 нМ	10,17 ± 0,54	-	8,42 ± 0,51	-	8,61 ± 0,52	-	9,51 ± 0,56	-
	25 нг/мл	25 нМ	192 ± 12,74	0,0311	203,77 ± 12,55	0,4195	216,88 ± 13,45	0,9096	237,57 ± 17,46	0,9967
	25 нг/мл	50 нМ	165,12 ± 11,76	0,0001	198,35 ± 15,1	0,262	201,93 ± 15,44	0,439	237,55 ± 21,78	0,9967
	25 нг/мл	100 нМ	136,24 ± 7,8	<0,0001	194,21 ± 12,67	0,1736	207,79 ± 17,38	0,6354	241,39 ± 22,79	0,9841
	25 нг/мл	200 нМ	111,94 ± 6,48	<0,0001	183,18 ± 13,92	0,0416	189,62 ± 13,78	0,1403	238,51 ± 23,12	0,9942

[a] Стимуляция TNFα (25 нг/мл) и IFNγ (25 нг/мл)

[b] Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка

[c] Статистически значимые различия по сравнению со стимуляцией только TNFα и IFNγ

[¥] Указывает на достоверное отличие p <0,0001 от одного носителя (без стимуляции и без концентрации препарата)

Фиг. 5 и 6 иллюстрируют индивидуальные концентрации белка (пг/мл) для IL-1α и IL-6, соответственно, для каждой экспериментальной реплики в кератиноцитах, моделируемых TNFα и IFN-γ в присутствии/отсутствие ингибиторов JAK.

Пример E. Биопсия кожи при гнойном гидрадените характеризуется повышенной экспрессией киназы Януса.

Суммарная РНК контрольной здоровой (Healthy Control) кожи от 3 отдельных доноров была приобретена у Amsbio (Каталожные №№ HR101 и R1234218-50). Суммарная РНК контрольной здоровой (Healthy Control) кожи из пула доноров была приобретена у Life Technologies Corporation (кат. № QS0639). Кожные биопсии гнойного гидраденита (41 донор) были приобретены у Discovery Life Sciences в виде блоков, залитых в фиксированный формалином парафин (FFPE), из которых была очищена общая РНК.

Экспрессия генов из образцов Healthy Control (n=4) и гнойного гидраденита (n=41) общей РНК кожи была измерена для генов, указанных в табл. 6 с использованием реагентов и протоколов QuantiGene Plex Assay (Life Technologies Corporation, № в каталоге QGP-277-M19012402). Очищенные РНК использовали в рекомендуемом

диапазоне анализа от 50 нг до 500 нг и инкубировали в течение ночи с улавливающими гранулами, предназначенными для специфической гибридизации с мРНК от выбранных генов (табл. 6). Эта панель целей включала несколько генов домашнего хозяйства, которые использовались для нормализации результатов. После инкубации в течение ночи сигнал амплифицировали с использованием методик разветвленной ДНК в соответствии с процедурами производителя (Life Technologies Corporation). Планшет для анализа считывали на Luminex 200, и данные выражали как чистую среднюю интенсивность флуоресценции (чистый MFI). Данные были нормализованы к среднему геометрическому чистому MFI для генов домашнего хозяйства ACTB и GAPDH. Фиг. 7-9 иллюстрируют экспрессию генов JAK1, JAK3, TYK2, STAT1, STAT2, STAT3, IRAKI, IRAK2 и IRAK4 в коже здоровых людей контрольной группы и субъектов с гнойным гидраденитом.

Таблица 6

Целевые гены

Идентификатор гена	Имя Гена
JAK1	Янус киназа 1
JAK2	Янус киназа 2
JAK3	Янус киназа 3
IRAK1	киназа 1, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1
IRAK2	киназа 2, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1
IRAK4	киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1
STAT1	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1
STAT3	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3
STAT4	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 4
STAT5A	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5A
STAT6	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 6
STAT2	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 2
STAT5B	преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5B
TYK2	тирозинкиназа 2
SYK	тирозинкиназа, ассоциированная с селезенкой
GAPDH	глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа
ACTB	актин бета

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гнойного гидраденита у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует JAK1, или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или соль являются селективными в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2, где соединение представляет собой

{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид;

[3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;

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;

((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;

3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил;

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;

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;

4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил;

[транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]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}ацетонитрил;

4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил;

5-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид;

5-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид;

{1-(цис-4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил;

{1-(цис-4-{[4-[(этиламино)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;

{1-(цис-4-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-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;

{1-(цис-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;

{1-(цис-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;

{транс-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}ацетонитрил;

{транс-3-(4-{[4-({[(2R)-2-гидроксипропил]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}ацетонитрил;

транс-3-(4-{[4-({[(2S)-2-гидроксипропил]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}ацетонитрил или

{транс-3-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что соль представляет собой соль адипиной 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.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение 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.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что соль 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.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение 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.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение 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.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что соединение или соль вводят в дозировке 15, 30, 60 или 90 мг в пересчете на свободное основание.

9. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического агента.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик, ретиноид, кортикостероид, агент против TNF-альфа или иммунодепрессант.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что антибиотик представляет собой клиндамицин, доксициклин, миноциклин, триметоприм-сульфаметоксазол, эритромицин, метронидазол, рифампицин, моксифлоксацин, дапсон или их комбинацию.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что ретиноид представляет собой этретинат, ацитретин или изотретиноин.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизон, преднизолон или флуметолон.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что агент против TNF-альфа представляет собой инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб.

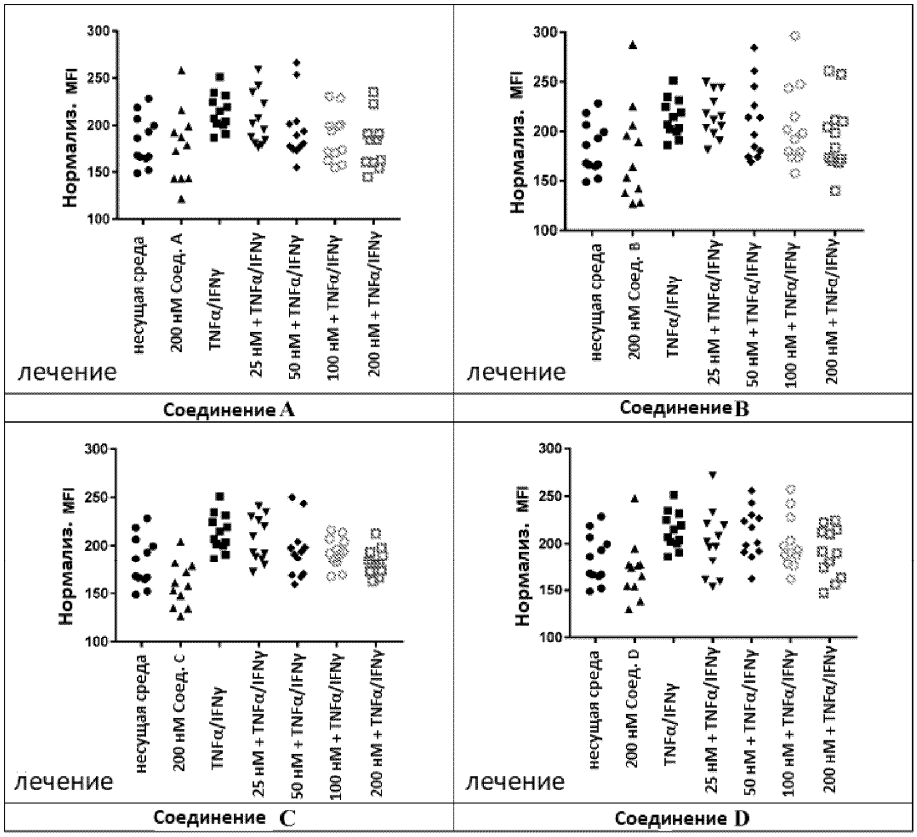
15. Способ по п.10, отличающийся тем, что иммунодепрессант представляет собой метотрексат, циклоспорин А, микофенолятмофетил или микофенолят натрия.

16. Способ по п.9, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой финастерид, метформин, адапален или азелаиновую кислоту.

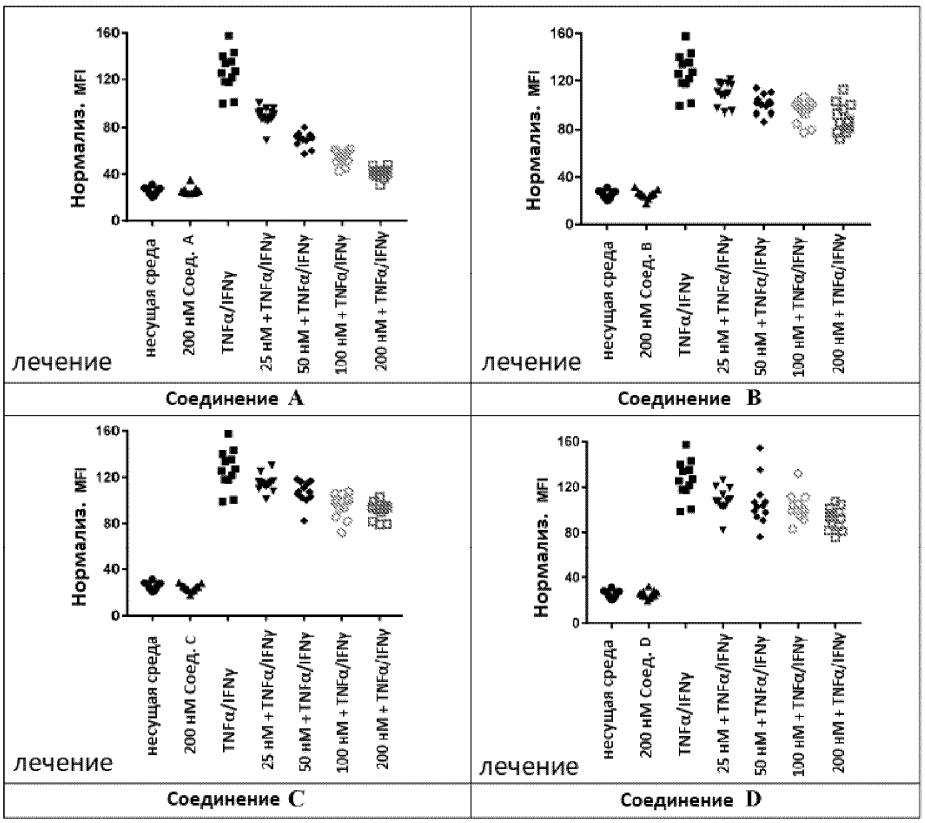
17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что введение соединения или соли представляет собой местное введение.

18. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что введение соединения или соли представляет собой пероральное введение.

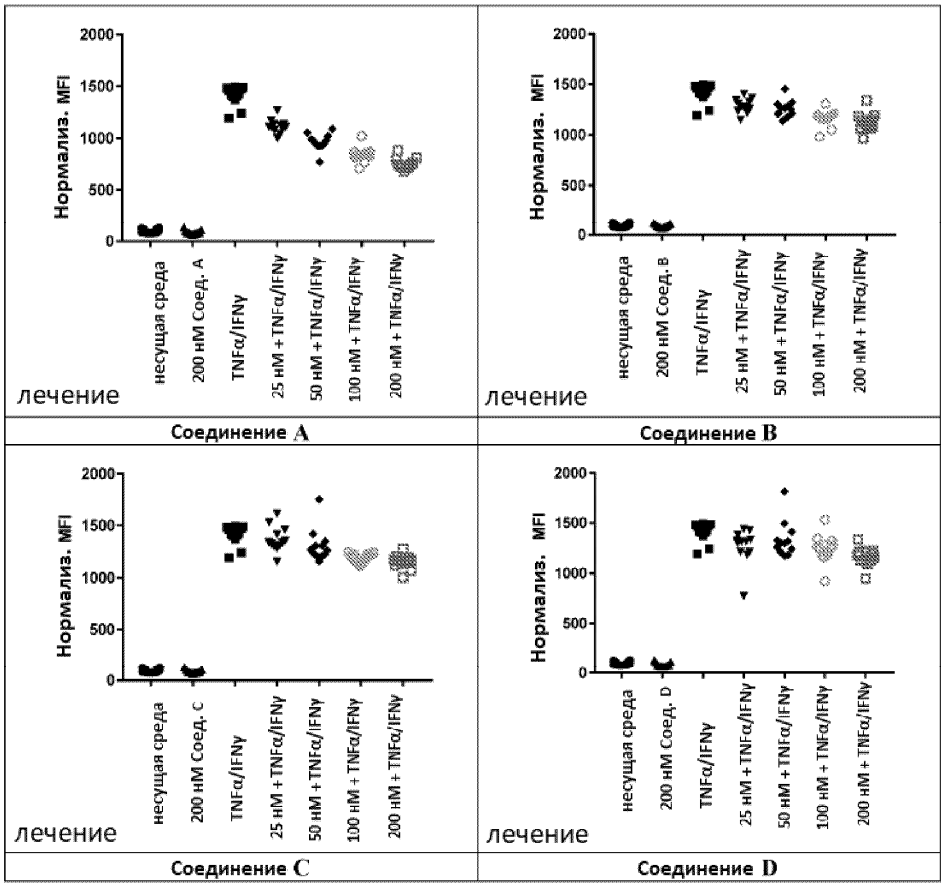
19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что способ приводит к 10, 20, 30, 40 или 50% улучшению HiSCR (клинический ответ на гнойный гидраденит).



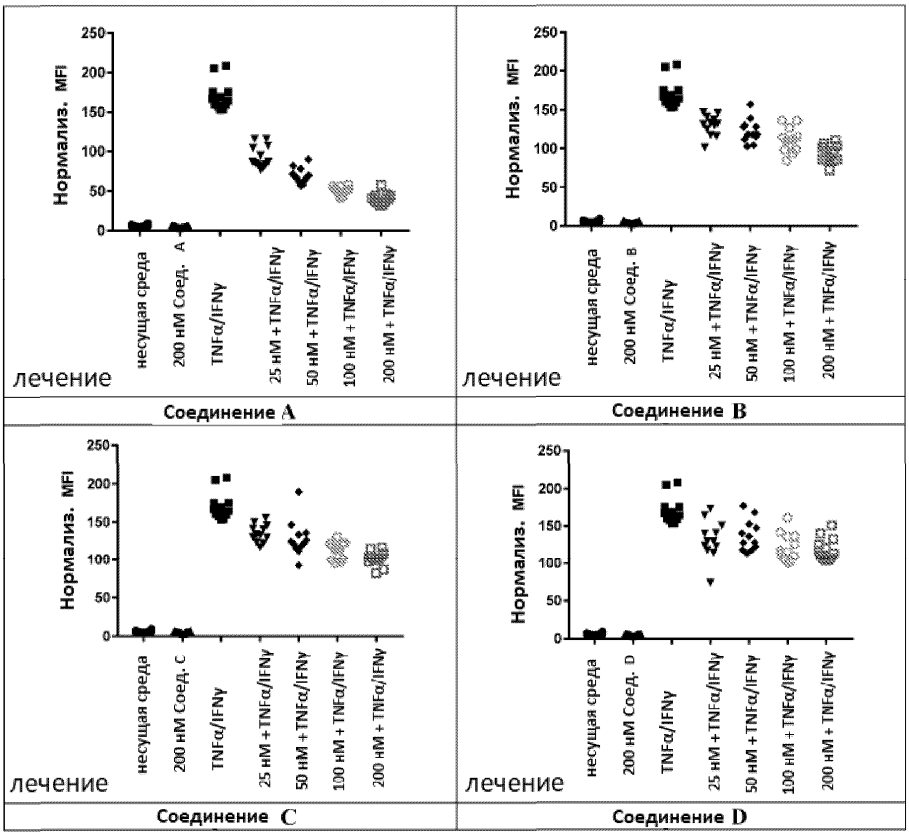
Фиг. 1


Нормализ. MFI
160
120
80
40
0
несущая среда
200 нМ Соед. A
200 нМ Соед. B
200 нМ Соед. C
200 нМ Соед. D
TNFα/IFNγ
25 нМ + TNFα/IFNγ
50 нМ + TNFα/IFNγ
100 нМ + TNFα/IFNγ
200 нМ + TNFα/IFNγ
лечение
Соединение A
Соединение B
Соединение C
Соединение D

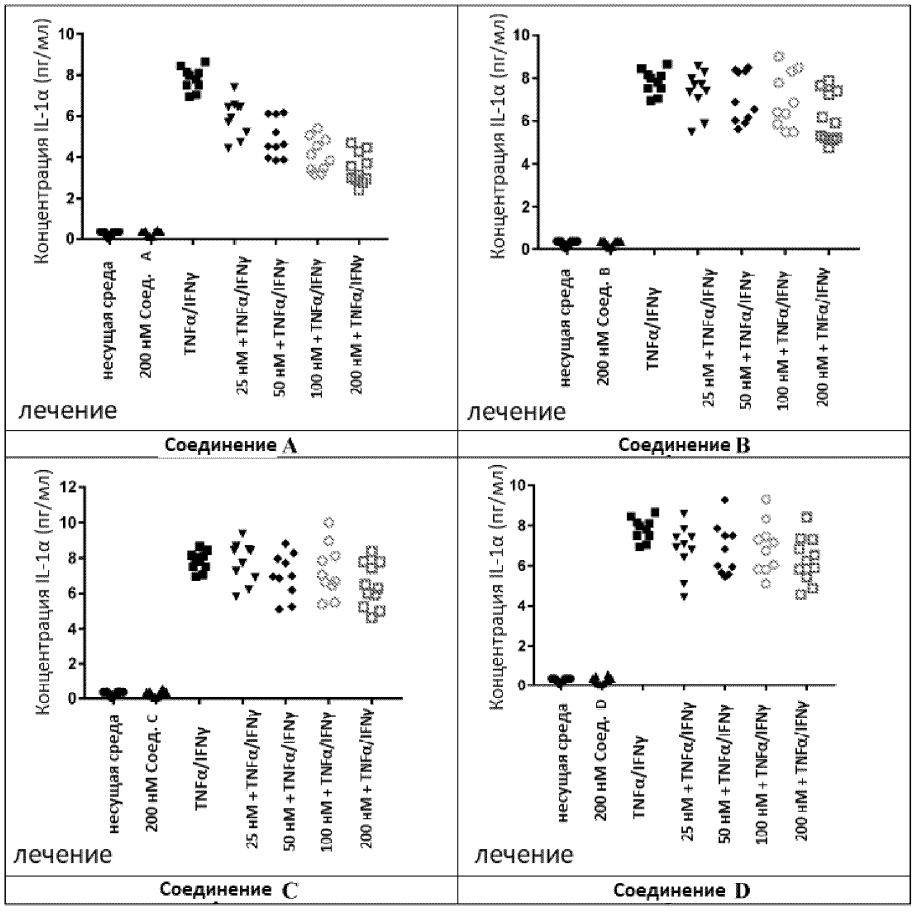
Фиг. 2


Нормализ. MFI
2000
1500
1000
500
0
несущая среда
200 нМ Соед. A
200 нМ Соед. B
200 нМ Соед. C
200 нМ Соед. D
TNFα/IFNγ
25 нМ + TNFα/IFNγ
50 нМ + TNFα/IFNγ
100 нМ + TNFα/IFNγ
200 нМ + TNFα/IFNγ
лечение
Соединение A
Соединение B
Соединение C
Соединение D

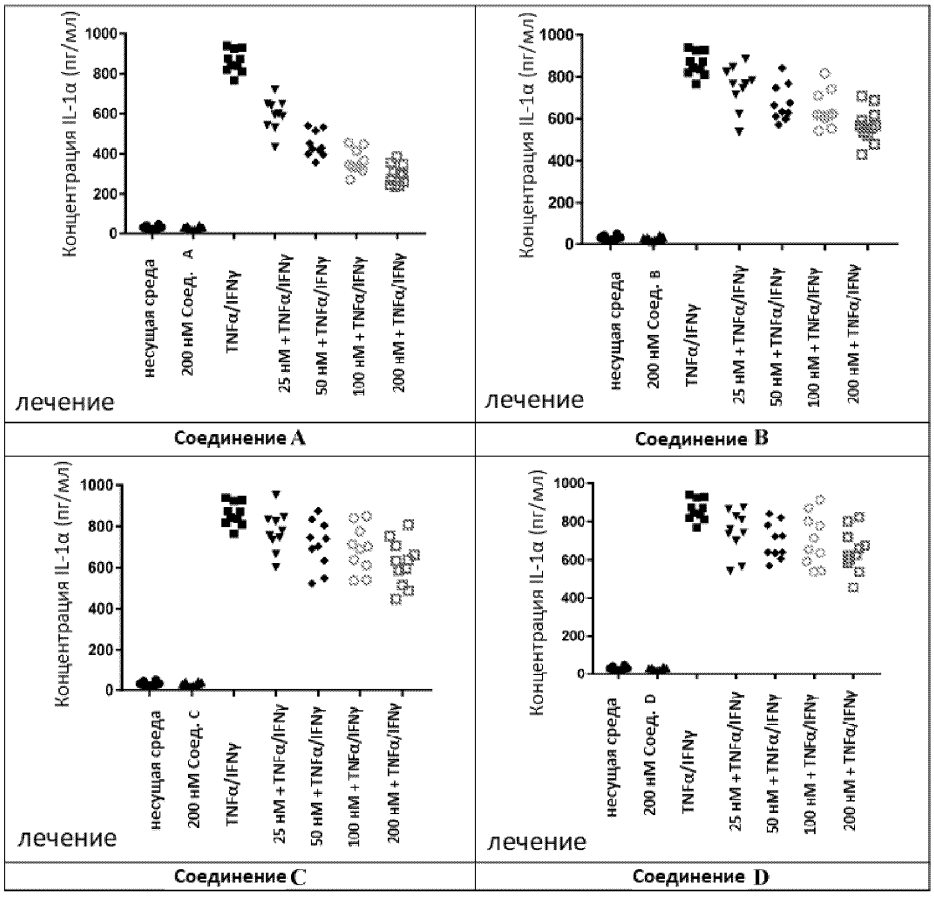
Фиг. 3


Нормализ. MFI
250
200
150
100
50
0
несущая среда
200 нМ Соед. A
200 нМ Соед. B
200 нМ Соед. C
200 нМ Соед. D
TNFα/IFNγ
25 нМ + TNFα/IFNγ
50 нМ + TNFα/IFNγ
100 нМ + TNFα/IFNγ
200 нМ + TNFα/IFNγ
лечение
Соединение A
Соединение B
Соединение C
Соединение D

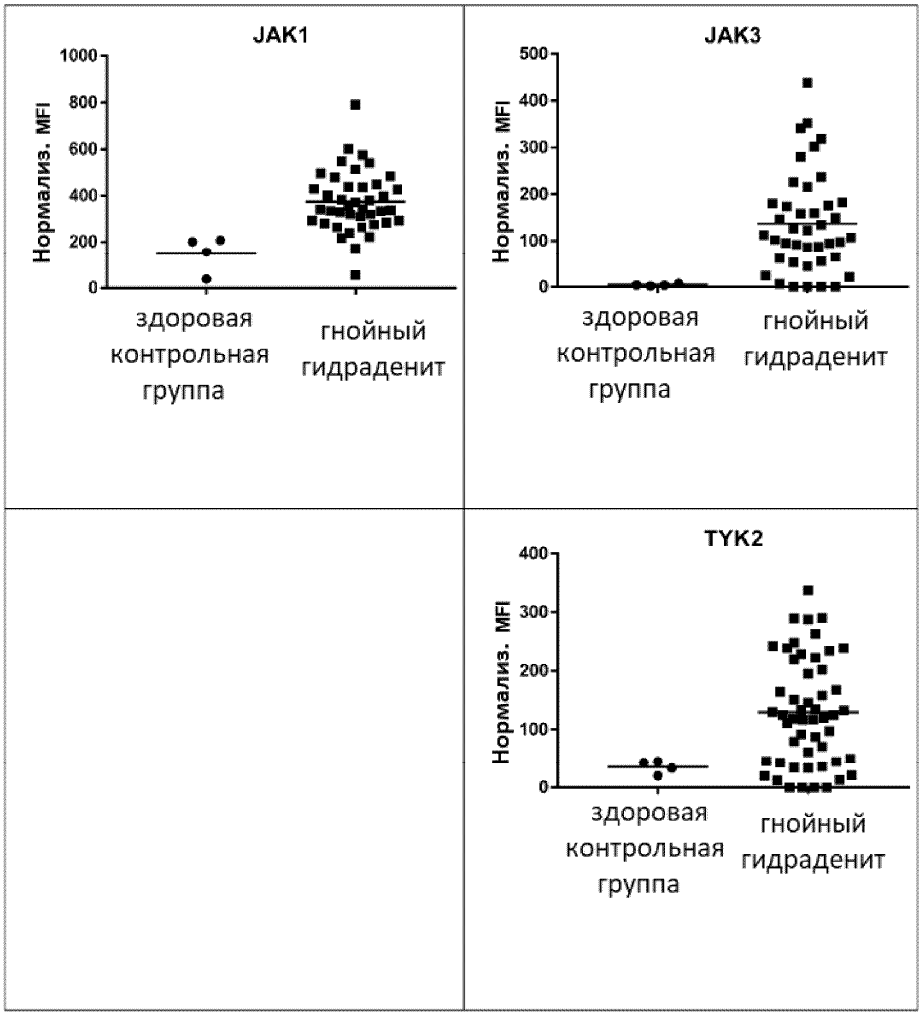
Фиг. 4


Концентрация IL-1α (пг/мл)
12
10
8
6
4
2
0
несущая среда
200 нМ Соед. A
200 нМ Соед. B
200 нМ Соед. C
200 нМ Соед. D
TNFα/IFNγ
25 нМ + TNFα/IFNγ
50 нМ + TNFα/IFNγ
100 нМ + TNFα/IFNγ
200 нМ + TNFα/IFNγ
лечение
Соединение A
Соединение B
Соединение C
Соединение D

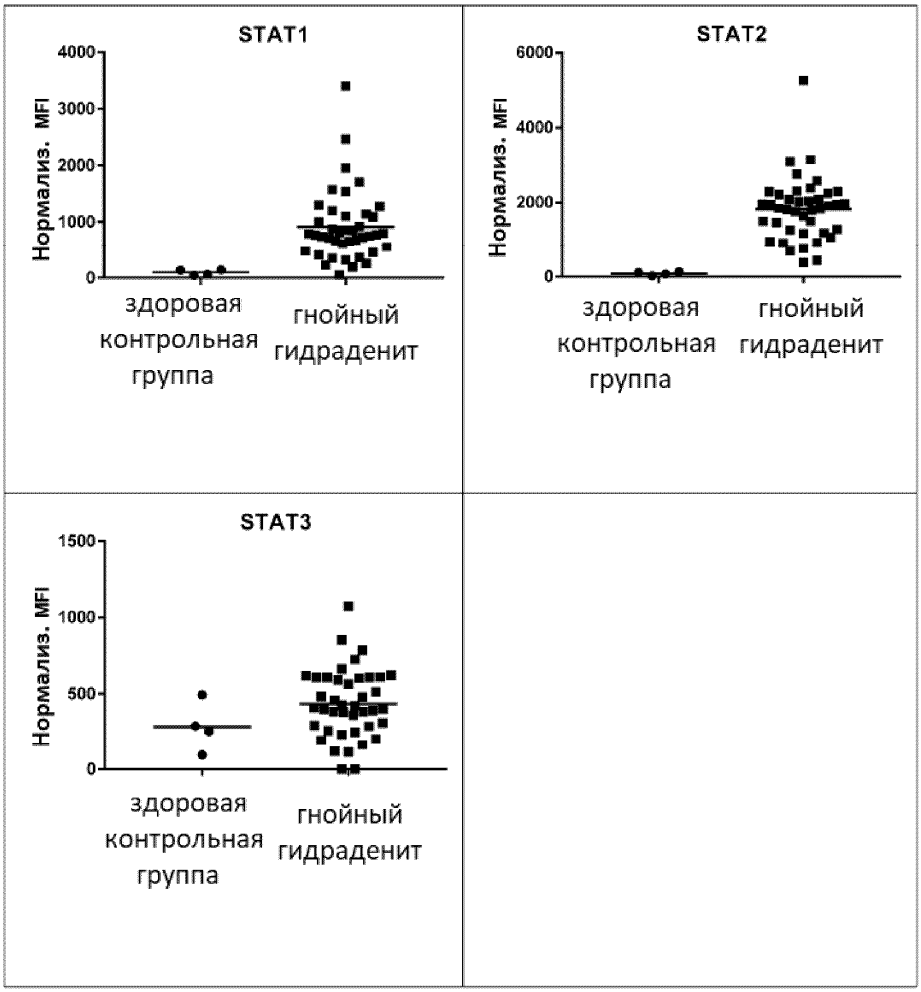
Фиг. 5


Концентрация IL-1α (пг/мл)
1000
800
600
400
200
0
несущая среда
200 нМ Соед. A
TNFα/IFNγ
25 нМ + TNFα/IFNγ
50 нМ + TNFα/IFNγ
100 нМ + TNFα/IFNγ
200 нМ + TNFα/IFNγ
лечение
Соединение A
200 нМ Соед. B
Соединение B
200 нМ Соед. C
Соединение C
200 нМ Соед. D
Соединение D

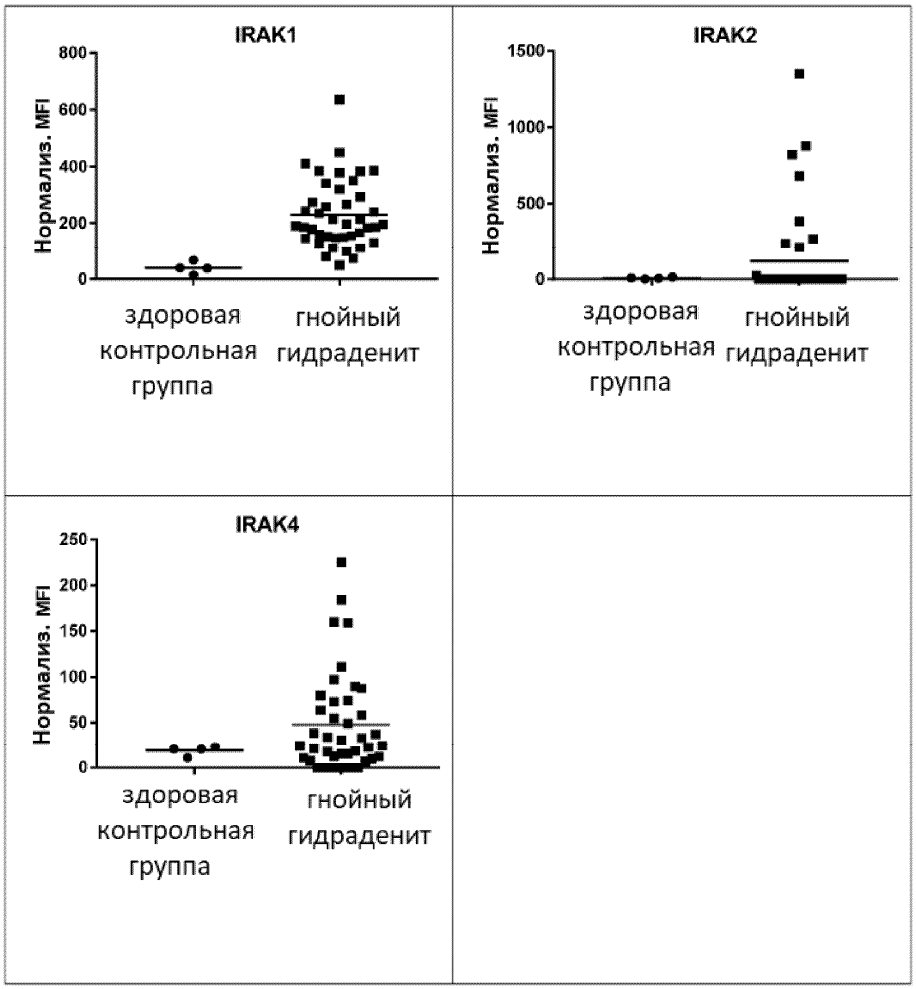
Фиг. 6


JAK1
Нормализ. MFI
1000
800
600
400
200
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит
JAK3
Нормализ. MFI
500
400
300
200
100
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит
TYK2
Нормализ. MFI
400
300
200
100
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит

Фиг. 7


STAT1
Нормализ. MFI
4000
3000
2000
1000
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит
STAT2
Нормализ. MFI
6000
4000
2000
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит
STAT3
Нормализ. MFI
1500
1000
500
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит

Фиг. 8


IRAK1
Нормализ. MFI
800
600
400
200
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит
IRAK2
Нормализ. MFI
1500
1000
500
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит
IRAK4
Нормализ. MFI
250
200
150
100
50
0
здоровая контрольная группа
гнойный гидраденит

Фиг. 9