

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391657 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.02(22) Дата подачи заявки
2021.12.08

(51) Int. Cl. A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПУТИ JAK1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО

(31) 63/122,574; 63/246,688

(32) 2020.12.08; 2021.09.21

(33) US

(86) PCT/US2021/062419

(87) WO 2022/125670 2022.06.16

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Смит Пол, Браун Курт Эндрю, Хауэлл
Майкл Д., Ко Фиона, Ли Джеймс, Дос
Сантос Леандро Луис, Рамбергер Бет
(US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам пути JAK1 и их применению для лечения витилиго.



A1

202391657

202391657

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578388EA/061

ИНГИБИТОРЫ ПУТИ JAK1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО

ЗАЯВЛЕНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительных заявок США №№ 63/122 574, поданной 8 декабря 2020 г., и 63/246 688, поданной 21 сентября 2021 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Витилиго представляет собой хроническое кожное заболевание, характеризующееся депигментированными участками кожи из-за аутоиммунного разрушения меланоцитов, которым, по оценкам, страдает от 0,5 до 2,0% населения мира (в зависимости от географического положения). Распространенность витилиго одинакова у мужчин и женщин, и нет известных различий в проявлениях в зависимости от типа кожи или расы. Средний возраст начала - около двадцати пяти лет, но может возникнуть в любом возрасте. Нарушение имеет тенденцию к прогрессированию с течением времени. 15-25% людей с витилиго также склонны иметь по меньшей мере еще одно аутоиммунное заболевание. Несегментарное витилиго является наиболее распространенным подтипом (до 90% пациентов с витилиго) и характеризуется двусторонними симметричными белыми пятнами. Белые пятна обычно обнаруживаются на руках, ногах и перiorальной области/лице.

Существует потенциальное значительное влияние на качество жизни человека, страдающего витилиго, из-за психосоциальных факторов. Хронический характер витилиго и отсутствие эффективной терапии могут оказывать негативное психосоциальное воздействие на пациентов, влияя на качество жизни аналогично другим дерматологическим заболеваниям. Вовлечение косметически чувствительных областей, таких как лицо и руки, может оказать серьезное влияние на самооценку и, в конечном итоге, отразиться на психологической нагрузке и качестве жизни; люди с вовлечением более 25% площади поверхности тела могут испытывать трудности с выполнением повседневных задач, таких как работа в саду, покупки или выбор одежды, а также трудности с социализацией, например, участие в спортивных мероприятиях, а также инициирование и поддержание романтических отношений.

Клиническое лечение направлено на остановку депигментации и индукцию репигментации. В настоящее время нет одобренных препаратов для лечения пациентов с витилиго. Как правило, лечение первой линии заключается в использовании вне зарегистрированных показаний местных кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина. Лечение второй линии заключается в проведении фототерапии (узкополосное УФВ, псорален и УФА) и применении системных кортикостероидов. Менее распространенные

варианты лечения включают хирургические методы пересадки кожи и депигментирующие процедуры. Соответственно, существует потребность в разработке новых вариантов лечения витилиго. В этой заявке удовлетворяется эта и другие потребности.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлен график, изображающий пролиферацию меланоцитов, % слияния в зависимости от времени (часы).

На Фиг. 2 представлен график, изображающий влияние Соединения 1 на JAK1-зависимые цитокины с использованием Т-клеточных компартментов, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами.

На Фиг. 3А-С представлены графики, изображающие влияние Соединения 1 на факторы роста и хемокины с использованием компартментов Т-клеток, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А), HGF (В) и LIF (С).

На Фиг. 4 представлен график, показывающий влияние Соединения 1 на JAK1-зависимые цитокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами.

На Фиг. 5А-С представлены графики, изображающие влияние Соединения 1 на факторы роста и хемокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А), HGF (В) и LIF (С).

На Фиг. 6 представлена схема рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы 2 в диапазоне доз для изучения эффективности и безопасности соединения 1.

На Фиг. 7 представлен график, изображающий пролиферацию меланоцитов, % слияния в зависимости от времени (часы).

На Фиг. 8 представлен график, изображающий влияние руксолитиниба на JAK1-зависимые цитокины с использованием Т-клеточных компартментов, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами.

На Фиг. 9А-В представлены графики, изображающие влияние руксолитиниба на факторы роста и хемокины с использованием Т-клеточных компартментов, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А) и LIF (В).

На Фиг. 10 представлен график, изображающий влияние руксолитиниба на JAK1-зависимые цитокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами.

На Фиг. 11А-В представлены графики, изображающие влияние руксолитиниба на факторы роста и хемокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А) и LIF (В).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе представлены способы лечения витилиго у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем документе предложен ингибитор пути JAK1 или его

фармацевтически приемлемая соль для лечения витилиго у субъекта, нуждающегося в этом.

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагается, помимо прочего, способ лечения витилиго у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой несегментарное витилиго.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения витилиго у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

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

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

В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой несегментарное витилиго.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент содержит ингибитор Янус-киназы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Янус-киназы содержит руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления введение включает введение ингибитора

пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой несегментарное витилиго. Несегментарное витилиго связано с некоторой формой симметрии в расположении пятен депигментации. Классы несегментарного витилиго включают генерализованное витилиго, универсальное витилиго, акрофациальное витилиго, витилиго слизистых оболочек и очаговое витилиго. В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой генерализованное витилиго. В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой универсальное витилиго. В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой акрофациальное витилиго. В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой витилиго слизистых оболочек. В некоторых вариантах осуществления указанное витилиго представляет собой очаговое витилиго. Генерализованное витилиго, наиболее распространенная категория, затрагивает примерно 0,5% населения мира, при этом средний возраст начала заболевания составляет около 24 лет и примерно с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Хотя различий в зависимости от этнической принадлежности нет, заболевание может быть гораздо более очевидным и, следовательно, эмоционально неприятным для людей с более темным цветом кожи.

В некоторых вариантах осуществления витилиго представляет собой сегментарное витилиго. Сегментарное витилиго отличается по внешнему виду, причинам и распространенности от несегментарного витилиго. Сегментарное витилиго имеет тенденцию поражать участки кожи, связанные с дорсальными корешками спинного мозга, и чаще всего бывает односторонним. Сегментарное витилиго распространяется намного быстрее, чем несегментарное витилиго, и без лечения сегментарное витилиго имеет гораздо более стабильное/статическое течение и не связано с аутоиммунными заболеваниями.

В некоторых вариантах осуществления эффективность раскрытого в данном документе способа лечения может быть установлена на основе процентного изменения различных исходных измерений с использованием различных показателей. Например, можно использовать общий % депигментированной площади поверхности тела (BSA), включая лицевые и нелицевые области. BSA можно оценить с помощью ладонного метода следующим образом: приблизительный размер всей ладонной поверхности субъекта (т.е. ладонь плюс 5 пальцев) следует принимать за 1% BSA, а приблизительный размер большого пальца субъекта следует принимать за 0,1% BSA.

Термин «лицо», в данном документе, может быть в целом определен как включающий область на лбу до исходной линии роста волос, на щеке до линии подбородка, вертикально до линии подбородка и латерально от угла рта до козелка. Область «лицо» не включает площадь поверхности губ, кожи головы, ушей или шеи, но включает нос и веки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% уменьшению общей площади поверхности тела с депигментацией (T-BSA) у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% снижению депигментированной площади поверхности лица и тела (F-BSA) у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления области, пораженные депигментацией из-за витилиго, могут быть оценены с использованием индекса оценки площади витилиго (VASI). VASI основан на комбинированной оценке процента поражения витилиго (%BSA, с использованием ладонного метода) и степени депигментации очагов витилиго. В некоторых вариантах осуществления степень депигментации можно определить и оценить с точностью до ближайшего из следующих процентов: 0%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 100%. При 100% депигментации пигмент отсутствует; при 90% присутствуют пятна пигмента; при 75% депигментированная площадь превышает пигментированную; при 50% депигментированная и пигментированная площади равны; при 25% пигментированная площадь превышает депигментированную; при 10% присутствуют только пятнышки депигментации. При 0% депигментации депигментация отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления индекс оценки области витилиго на лице (F-VASI) затем получают путем умножения процентной доли вовлечения витилиго на лице (%F-BSA) и степени депигментации в очагах витилиго и суммирования значений всех поражений вместе.

В некоторых вариантах осуществления эффективность может быть измерена с помощью VASI всего тела (T-VASI), полученного путем умножения процента общего поражения тела витилиго (%T-BSA) и степени депигментации очагов витилиго для всех участков тела, и суммирование значений всех сайтов вместе (возможный диапазон от 0 до 100). Для целей оценки T-VASI тело разделено на следующие 6 отдельных и взаимоисключающих участков: (1) голова/шея (включая волосистую часть головы), (2) руки, (3) верхние конечности (включая подмышечные впадины и исключая руки), (4) туловище (включая гениталии, исключая ягодицы), (5) нижние конечности (включая ягодицы и исключая ступни) и (6) ступни.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе процентного изменения T-VASI по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению T-VASI у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению

T-VASI на около 50% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению T-VASI на около 75% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению T-VASI на около 90% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению T-VASI от около 40% до около 90% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению T-VASI от около 50% до около 95% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению T-VASI на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе доли субъектов, достигших около 50% или более снижения T-VASI в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе доли субъектов, достигших около 50% или более, около 75% или более, или около 90% или более снижения T-VASI в течение определенного периода времени.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании процентного изменения F-VASI по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI на около 50% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI на около 75% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI на около 90% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI от около 40% до около 90% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI от около 50% до около 95% или более у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к снижению F-VASI на около 5%, около

10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% у субъекта.

Шкала степени витилиго (VES) может быть проверенной мерой для выражения общего поражения организма витилиго. В шкале VES используются изображения 19 отдельных анатомических областей для оценки распространенности витилиго (%BSA).

Шкала степени витилиго-плюс (VESplus) может быть подтвержденной мерой для выражения общего поражения организма витилиго и шкалой для оценки характера перифолликулярной репигментации. В шкале VESplus используются изображения 19 отдельных областей для оценки распространенности витилиго (%BSA) и соответствующей модели перифолликулярной репигментации, разделенных на 7 категорий: 0%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% и 90%.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения степени витилиго и картины перифолликулярной репигментации с использованием VESplus. Обычно в шкале VESplus используется расчет BSA, умноженный на степень перифолликулярной репигментации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению VESplus у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к VESplus у субъекта около 50% или выше. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к VESplus у субъекта около 75% или выше. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к VESplus у субъекта около 90% или выше. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к VESplus от около 50% до около 90% или выше у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к VESplus от около 5% до около 75% или выше у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к VESplus от около 5% до около 90% или выше у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения общей оценки исследователя статичности лица (FSIGA). Тяжесть лицевого витилиго можно оценить с помощью шкалы FSIGA, которая имеет 5-балльную шкалу (таблица 1).

Таблица 1

Балл	Степень выраженности	Описание
------	-------------------------	----------

0	Чистый	Нет признаков витилиго
1	Почти чистый	Слабая, едва заметная потеря пигментации, локализующаяся в основном на лбу, коже вокруг глаз, на губах и/или ограниченных участках; примерно 90% пигментации в очагах поражения; отсутствие или редкие признаки феномена Кебнера, могут присутствовать конфетти-подобные или трехцветные поражения
2	Легкое витилиго	Легкая потеря пигментации, локализующаяся в основном на лбу, коже вокруг глаз, на губах и/или ограниченных участках; примерно 75% пигментации в очагах поражения; могут присутствовать некоторые признаки феномена Кебнера, конфетти-подобные или трехцветные поражения
3	Умеренное витилиго	Умеренная потеря пигментации, затрагивающая несколько областей лица с большими пятнами; примерно 50% пигментации в очагах поражения; умеренное количество признаков феномена Кебнера, могут присутствовать конфетти-подобные или трехцветные поражения
4	Тяжелое витилиго	Обширная потеря пигментации, затрагивающая большинство областей лица; примерно 25% или менее пигментации в очагах поражения; могут присутствовать многие признаки феномена Кебнера, конфетти-подобные или трехцветные поражения, поражающие несколько областей тела.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к тому, что у субъекта оценка FSIGA является чистой (0) или почти чистой (1). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению показателя FSIGA по меньшей мере на 2 балла. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к оценке FSIGA как чистая (0) или почти чистая (1), и улучшению состояния субъекта по меньшей мере на 2 балла.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения общей оценки исследователя показателя статики (SIGA). Тяжесть витилиго можно оценить с помощью шкалы SIGA, которая имеет 5-балльную шкалу (таблица 2)

Таблица 2

Балл	Степень выраженности	Описание
0	Чистый	Нет признаков витилиго
1	Почти чистый	Слабая, едва заметная потеря пигментации, локализующаяся в основном на тыльной поверхности рук, ног, костных выступах и/или ограниченных участках; примерно 90% пигментации в очагах поражения; отсутствие или редкие признаки феномена Кебнера, могут присутствовать конфетти-подобные или трехцветные поражения
2	Легкое витилиго	Легкая потеря пигментации, в основном локализованная на тыльной стороне рук, ног, костных выступах и/или ограниченных участках; примерно 75% пигментации в очагах поражения; могут присутствовать некоторые признаки феномена Кебнера, конфетти-подобные или трехцветные поражения
3	Умеренное витилиго	Умеренная потеря пигментации, поражающая несколько участков тела большими пятнами; примерно 50% пигментации в очагах поражения; умеренное количество признаков феномена Кебнера, могут присутствовать конфетти-подобные или трехцветные поражения
4	Тяжелое витилиго	Обширная потеря пигментации, поражающая большинство участков тела; примерно 25% или менее пигментации в очагах поражения; могут присутствовать многие признаки феномена Кебнера, конфетти-подобные или трехцветные поражения, поражающие несколько областей тела.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к тому, что у субъекта оценка SIGA является чистой (0) или почти чистой (1). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению показателя SIGA по меньшей мере на 2 балла. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению оценки SIGA по меньшей мере на 1, 2 или 3 балла. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к оценке SIGA как чистой (0) или почти чистой (1), и улучшению состояния субъекта по меньшей мере на 2 балла.

Витилиго характеризуется прогрессирующей потерей функциональных меланоцитов и связано со слуховыми аномалиями, включая сенсоневральную тугоухость (SNHL) с распространенностью от 4,0 до 68,8% по сравнению со здоровым контролем. В процессе эмбриогенеза клетки-предшественники меланоцитов (меланобласты) мигрируют в дерму, а также в основание улитки, отвечающей за восприятие высоких частот. Похоже, что меланоциты внутреннего уха очень важны для функции волосковых клеток улитки и нормального слуха. Лица, страдающие SNHL, могут пройти оценку SNHL на исходном уровне для оценки слуха и на протяжении всего лечения, чтобы установить потенциальное улучшение слуха по сравнению с воздействием ингибитора JAK1, например, Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения слуха субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению исходных параметров слуха субъекта.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению исходных параметров слуха субъекта на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95%. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению исходных параметров слуха субъекта на около 50% или более.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения ответа субъекта на вопрос о сопоставлении цветов (т.е. результатов, сообщаемых пациентами (PRO)). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на вопрос о соответствии цвета. Для вопроса о сопоставлении цветов изображение лица текущего субъекта (субъекты могут использовать зеркало) может быть показано субъекту для справки, и субъекта просят ответить на следующий запрос: «На данный момент вашего лечения, насколько хорошо цвет вашей кожи соответствует цвету вашей кожи лица, обработанного витилиго, и нормальной кожи лица?» Возможные ответы: (1) Отлично, (2) Очень хорошо, (3) Хорошо, (4) Плохо и (5) Очень плохо. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа на вопрос соответствия цвета не менее чем на 2 балла. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа на вопрос соответствия цвета по меньшей мере на 1, 2 или 3 балла.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения оцениваемой реакции субъекта, PRO, на исходную фотографию лица. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или

способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению оцениваемой реакции субъекта на исходную фотографию лица. Шкала заметности витилиго (VNS) представляет собой сообщаемую пациентами меру успеха лечения витилиго, которая имеет 5-балльную шкалу. Исходную фотографию лица можно показать субъекту для справки, а субъекту может быть предоставлено зеркало для оценки витилиго на его лице. Субъекта можно попросить ответить на следующий вопрос: «По сравнению с тем, что было до лечения, насколько сейчас заметно витилиго?» Возможные ответы: (1) более заметно, (2) столь же заметно, (3) чуть менее заметно, (4) намного менее заметно и (5) больше не заметно. По сравнению с тем, что было до лечения, насколько сейчас заметно витилиго? Ответы: (1) более заметно, (2) столь же заметно, (3) чуть менее заметно, (4) намного менее заметно и (5) больше не заметно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к оценке VNS 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения ответа субъекта, PRO, на общее впечатление пациента об изменении лица (в отношении витилиго) (F-PaGIC-V). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на F-PaGIC-V. F-PaGIC-V представляет собой оценку улучшения. Это 7-балльная шкала, сравнивающая области витилиго на исходном уровне с обработанными областями витилиго на лице субъекта. Исходная фотография и текущее изображение лица субъекта (субъекту может быть предоставлено зеркало) будут показаны субъекту для справки. Субъекта можно попросить ответить на следующий вопрос: С момента начала лечения, которое вы получали в этом исследовании, ваше витилиго на лице, обработанное исследуемым препаратом, было следующим: (1) Очень сильно улучшилось, (2) Значительно улучшилось, (3) Минимально улучшилось, (4) Без изменений, (5) Минимально ухудшилось, (6) Значительно ухудшилось и (7) Очень сильно ухудшилось. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к показателю F-PaGIC-V, равному 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения ответа субъекта, PRO, на общее впечатление пациента об изменениях всего тела в отношении витилиго (T-PaGIC-V). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на T-PaGIC-V. T-PaGIC-V представляет собой оценку улучшения. Это 7-балльная шкала, сравнивающая области витилиго на исходном уровне с обработанными областями всего тела витилиго. Субъекта можно попросить ответить на следующий вопрос: С момента начала лечения, которое вы получили в этом исследовании, ваше витилиго на всем теле, обработанное исследуемым препаратом: (1) Очень сильно улучшилось, (2) Значительно улучшилось, (3) Минимально улучшилось, (4) Без изменений, (5) Минимально ухудшилось, (6) Значительно

ухудшилось и (7) Очень сильно ухудшилось. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к оценке T-PaGIC-V, равной 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения, PRO, по шкале самооценки степени витилиго субъекта (SA-VES). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта по SA-VES по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по SA-VES по сравнению с исходным уровнем. Шкала самооценки степени витилиго (SA-VES) может быть проверенным инструментом, который позволяет пациентам выбирать степень заболевания (представленную с помощью изображений) в 12 анатомических областях.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения, PRO, качества жизни субъекта при витилиго (VitiQoL). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на VitiQoL по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на VitiQoL на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по сравнению с исходным уровнем. VitiQoL представляет собой оценку качества жизни из 15 пунктов, в которой испытуемых просят оценить различные аспекты своего состояния в течение последнего месяца по 7-балльной шкале (от «Нисколько» до «Все время»).

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения, PRO, дерматологического индекса качества жизни субъекта (DLQI). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на DLQI по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на DLQI на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по сравнению с исходным уровнем. DLQI представляет собой утвержденный опросник из 10 вопросов для измерения того, насколько проблема с кожей повлияла на субъекта за предыдущие 7 дней. Испытуемые могут ответить на вопросы опросника (1) очень сильно, (2) сильно, (3) мало или (4) совсем нет. Опросник анализируется по следующим 6 разделам: Симптомы и ощущения (вопросы

1 и 2); Повседневная деятельность (вопросы 3 и 4); Досуг (вопросы 5 и 6); Работа и школа (вопрос 7); Личные отношения (вопросы 8 и 9); и Лечение (вопрос 10).

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения, PRO, по госпитальной шкале тревоги и депрессии субъекта (HADS). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на HADS по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на HADS на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по сравнению с исходным уровнем. HADS представляет собой опросник из 14 пунктов, который оценивает уровни тревоги и депрессии, которые человек испытывает в настоящее время. Есть по 7 вопросов для измерения тревоги и для измерения депрессии, с 4 возможными ответами на каждый вопрос (ответы оцениваются как 0, 1, 2 или 3). Отдельные баллы рассчитываются для оценки тревоги и депрессии.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основе улучшения, PRO, в ВОЗ-5 субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на ВОЗ-5 по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на ВОЗ-5 на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, примерно 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по сравнению с исходным уровнем. ВОЗ-5 может представлять собой утвержденный опросник из 5 пунктов для самостоятельного заполнения, предназначенный для оценки психического благополучия за последние 2 недели, который можно использовать в качестве критерия исхода желаемых и нежелательных эффектов лечения. Опросник состоит из 5 утверждений, которые респонденты оценивают по следующей шкале: 0=никогда; 1=иногда; 2=менее чем в половине случаев; 3=более чем в половине случаев; 4=большую часть времени; 5=все время.

Необработанный балл рассчитывается путем суммирования показателей 5 ответов в диапазоне от 0 до 25, где 0 представляет наихудшее возможное, а 25 представляет наилучшее возможное качество жизни. Оценка ниже 13 указывает на плохое самочувствие.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения состояния субъекта в опроснике удовлетворенности лечением (TSQM). В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на TSQM по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на TSQM на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по сравнению с исходным уровнем. TSQM может быть утвержденным опросником из 9 пунктов, который измеряет удовлетворенность субъекта лечением с использованием периода припоминания последних 2-3 недель или с момента последнего использования лечения. В опроснике используется 7-балльная шкала для каждого вопроса.

В некоторых вариантах осуществления эффективность можно оценивать на основании улучшения оценки субъекта по опроснику EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на опросник EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1, например, Соединение 1, и/или способы применения, описанные в настоящем документе, приводят к улучшению ответа субъекта на EQ-5D-5L на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95% по сравнению с исходным уровнем. Опросник EQ-5D-5L представляет собой стандартизированный, проверенный инструмент для использования в качестве меры оценки состояния здоровья. Опросник EQ-5D-5L предоставит данные для использования в экономических моделях и анализах, включая разработку услуг здравоохранения или лет жизни с поправкой на качество (QALY). Опросник EQ-5D-5L состоит из следующих 2-х разделов: описательной системы EQ-5D и ВАШ EQ. Описательная система включает пять параметров: мобильность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия.

Каждое измерение имеет 5 уровней: Уровень 1 - «нет проблем», уровень 2 - «незначительные проблемы», уровень 3 - «умеренные проблемы», уровень 4 - «серьезные проблемы» и уровень 5 - «чрезвычайные проблемы». Эта часть опросника EQ-5D-5L содержит описательный профиль, который можно использовать для создания профиля состояния здоровья. Например, у субъекта с «состоянием здоровья 12345» не будет проблем с передвижением, незначительные проблемы с уходом за собой (умывание или одевание), умеренные проблемы с выполнением обычных действий, сильная боль или дискомфорт и чрезвычайно сильная тревога или депрессия. Каждому состоянию здоровья потенциально может быть присвоена итоговая оценка индекса, основанная на весовых коэффициентах социальных предпочтений для состояния здоровья. Эти веса, иногда называемые полезностями, часто используются для расчета QALY для использования в экономическом анализе здравоохранения. Показатели индекса состояния здоровья обычно варьируются от менее 0 (где 0 - это значение состояния здоровья, эквивалентное мертвому; отрицательные значения представляют значения хуже, чем мертвые) до 1 (значение полного здоровья), причем более высокие баллы указывают на более высокую полезность для здоровья. Предпочтения в отношении состояния здоровья часто

представляют собой национальные или региональные ценности и поэтому могут отличаться в разных странах/регионах. EQ VAS регистрирует самооценку здоровья субъекта по вертикальной визуальной аналоговой шкале (от 0 до 100), где конечные точки помечены как «наилучшее здоровье, которое вы можете себе представить» (100 баллов) и «наихудшее здоровье, которое вы можете себе представить» (0 баллов).

В способах, описанных в настоящем документе, используются ингибиторы пути JAK1, в частности, селективные ингибиторы JAK1. Селективный ингибитор JAK1 представляет собой соединение, которое ингибирует активность JAK1 предпочтительно по сравнению с другими Янус-киназами. JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, которые при нарушении регуляции могут приводить к болезненным состояниям или способствовать им. Например, уровни IL-6 (провоспалительного цитокина) повышены у субъектов, страдающих витилиго (Singh, et al., Indian J Dermatology, 2012 Jan-Feb; 57(1): 12-14). При других аутоиммунных заболеваниях и раке повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать заболеванию и/или связанным с ним симптомам. Следовательно, ингибирование JAK1 может помочь пациентам с аутоиммунными заболеваниями, такими как витилиго. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными, избегая ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других киназ JAK.

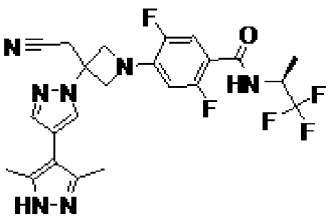
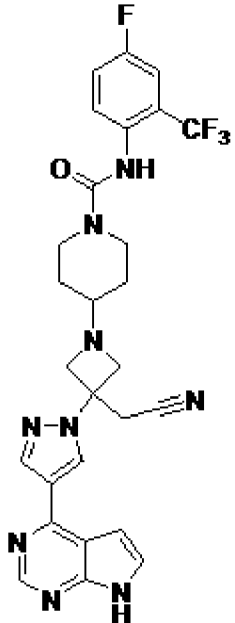
В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2 (т.е. селективным ингибитором JAK1). Например, описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одним или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибируют JAK1 преимущественно по сравнению с JAK2 (например, имеют соотношение JAK2/JAK1 $IC_{50} > 1$). В некоторых вариантах осуществления соединения или соли в около 10 раз более селективны в отношении JAK1, чем JAK2. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли в около 3 раза, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективны в отношении JAK1, чем JAK2, как рассчитано путем измерения IC_{50} при 1 мМ АТФ (например, см. Пример А).

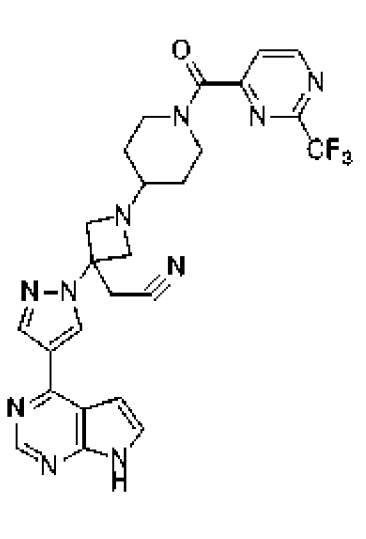
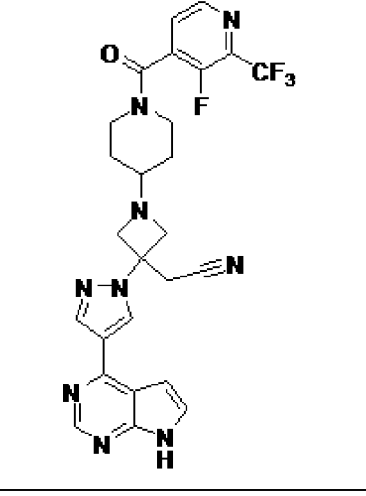
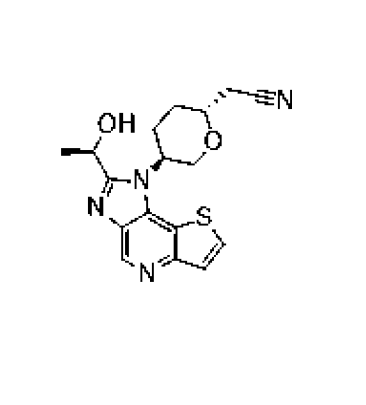
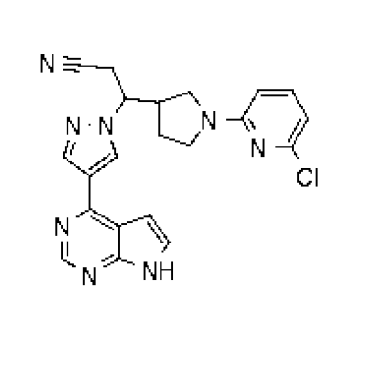
В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение из Таблицы 3 или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения в таблице 3 являются селективными ингибиторами JAK1 (селективными по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2). Значения IC_{50} , полученные с помощью способа Примера А при 1 мМ АТФ, показаны в Таблице 3.

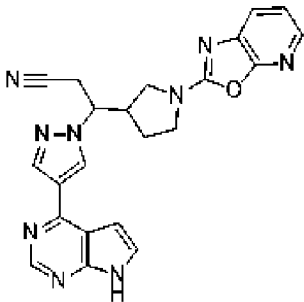
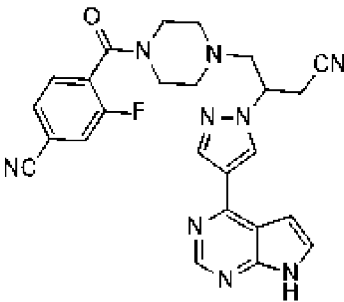
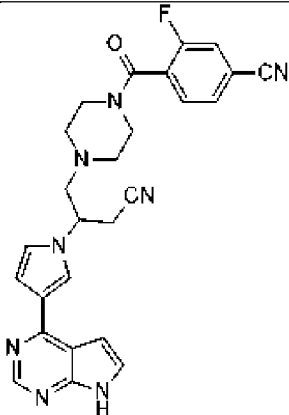
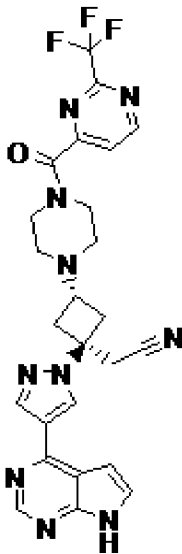
Соединения из таблицы 3 могут быть получены с помощью синтетических процедур, описанных, например, в патентной публикации США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г.,

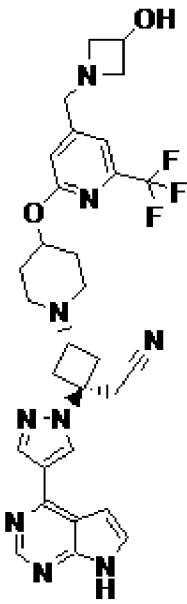
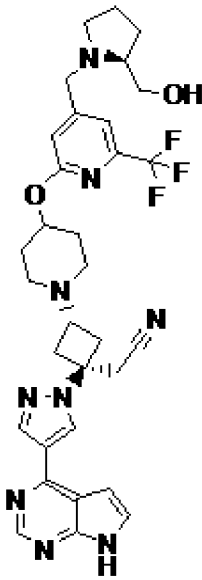
патентной публикации США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации США № 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., патентной публикации США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

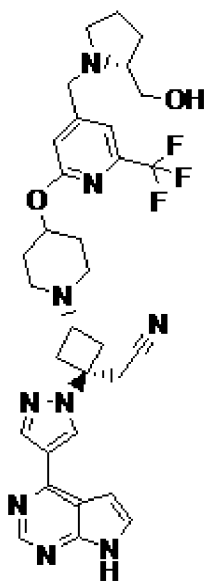
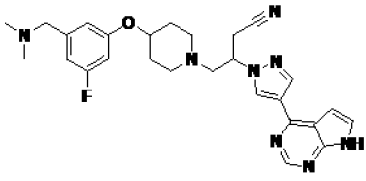
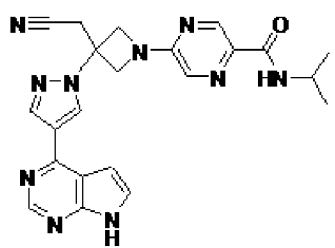
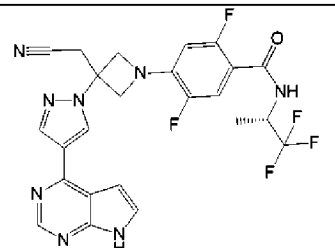
Таблица 3

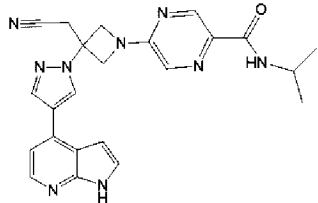
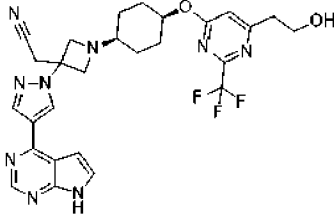
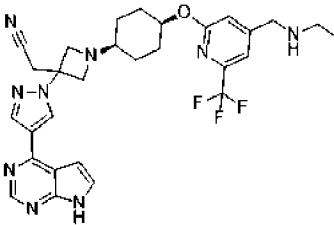
Соединение №	Условия преп.	Название	Структура	JAK1 IC ₅₀ (нМ)	JAK2/JAK1
1	US 2014/0343030 (Пример 7)	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+++	>10
2	US 2011/0224190 (Пример 154)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4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

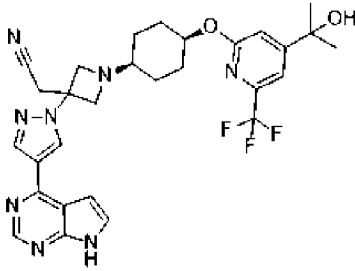
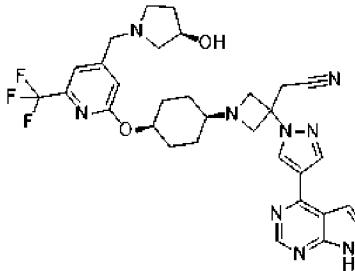
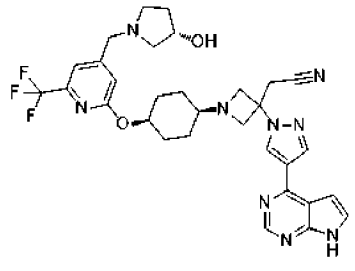
3	US 2011/0224190 (Пример 85)	[3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил		+	>10
4	US 2011/0224190 (Пример 1)	{1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10
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

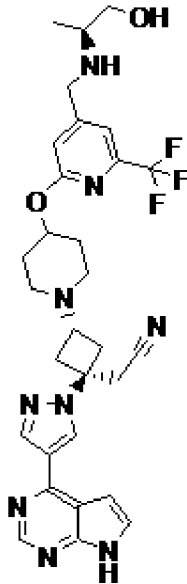
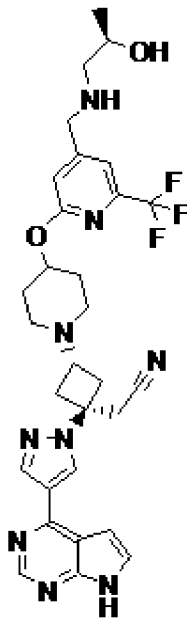
7	US 2010/ 0298334 (Пример 13с)	3-(1- [1,3]оксазоло[5,4- b]пиридин-2- илпирролин-3-ил)- 3-[4-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]пропаннитрил		+	>10
8	US 2011/ 0059951 (Пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4- (7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]пропил} пиперазин -1-ил)карбонил]-3- фторбензонитрил		+	>10
9	US 2011/ 0059951 (Пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3- (7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]пропил} пиперазин -1-ил)карбонил]-3- фторбензонитрил		+	>10
10	US 2012/ 0149681 (Пример 7b)	[<i>транс</i> -1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1-ил]-3- (4-{[2- (трифторметил)пирим идин-4- ил]карбонил} пипераз ин-1- ил)циклобутил]ацето нитрил		+	>10

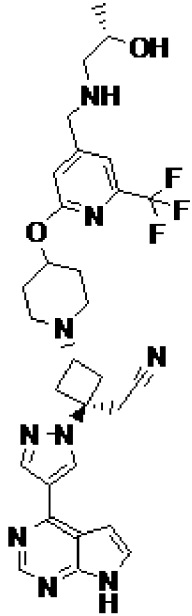
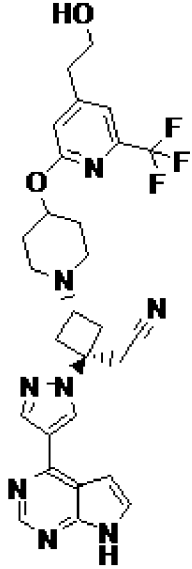
11	US 2012/0149681 (Пример 157)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил		+	>10
12	US 2012/0149681 (Пример 161)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-[[<i>(2S)</i>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

13	US 2012/ 0149681 (Пример 162)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {[(2R)-2- (гидроксиметил)пирр олидин-1-ил]метил}- 6- (трифторметил)пирид ин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]циклобутил}ацето нитрил		+	>10
14	US 2012/ 0149682 (Пример 20) ^b	4-(4-{3- [(диметиламино)мети л]-5- фторфенокси} пипери дин-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}-		+	>10

		2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид			
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-(<i>цис</i> -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-(<i>цис</i> -4-{[4-[(этиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	>10

20	US 2013/ 0045963 (Пример 69)	{ 1-(<i>цис</i> -4-{[4-(1-- гидрокси-1- метилэтил)-6- (трифторметил)пирид ин-2- ил]окси} циклогексил) -3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил} ацетонитрил		+	>10
21	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{ 1-(<i>цис</i> -4-{[4-{[(3R)- 3- гидрокси-пирролидин- 1-ил]метил}-6- (трифторметил)пирид ин-2- ил]окси} циклогексил) -3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил} ацетонитрил		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{ 1-(<i>цис</i> -4-{[4-{[(3S)- 3- гидрокси-пирролидин- 1-ил]метил}-6- (трифторметил)пирид ин-2- ил]окси} циклогексил) -3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-		+	>10

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

25	US 2014/ 0005166 (Пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- (((2S)-2- гидроксипропил]амин о}метил)-6- (трифторметил)пирид ин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацето нитрил		+	>10
26	US 2014/ 0005166 (Пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)пирид ин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацето нитрил		+	>10

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

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

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

^aДанные для энантиомера 1

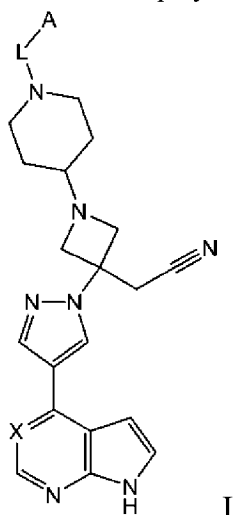
^bДанные для энантиомера 2

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

процедур, описанных, например, в заявке на патент США 9 382 231 (см., например, Пример 7), поданной 16 мая 2014 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение по Формуле I



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

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

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

каждый R¹ независимо представляет собой фтор или трифторметил.

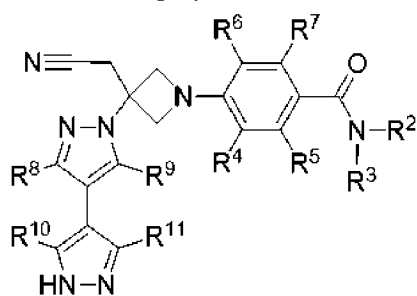
В некоторых вариантах осуществления соединение по Формуле I представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по Формуле I представляет собой 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-

ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил) фенил]пиперидин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение по Формуле II



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

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

R^3 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой H, F или Cl;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой H или F;

R^7 представляет собой H или F;

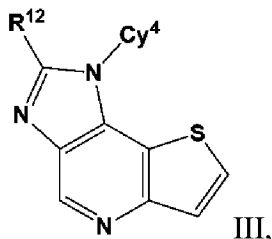
R^8 представляет собой H или метил;

R^9 представляет собой H или метил;

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

R^{11} представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 представляет собой соединение по Формуле III



III,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy^4 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, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3}

алкил)амино, причем указанный C_{1-3} алкил и ди(C_{1-3} алкил)амин необязательно замещены 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 осуществления соединение по Формуле III представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

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

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

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

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

Варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены для объединения в любую подходящую комбинацию, как если бы варианты осуществления являлись множественно зависимыми пунктами (например, варианты осуществления, относящиеся к селективному ингибитору пути JAK1 и его дозам, варианты осуществления, относящиеся к любым солевым формам соединений, раскрытых в данном

документе, варианты осуществления, относящиеся к отдельным типам заболеваний или нарушений, и варианты осуществления, относящиеся к композиции и/или введению, могут быть объединены в любой комбинации).

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

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

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

Разделение рацемических смесей соединения можно осуществлять любым из ряда способов, известных в данной области техники. Например этот способ включает фракционную рекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, которая представляет собой оптически активную, солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

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

Соединения, описанные в данном документе, также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются состояниями

изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Описанные в данном документе соединения могут также включать изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение согласно данному изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е., встречающийся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению включают, без ограничений, ^2H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^3H (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 настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы формул (I), (II) или (III), или соединения таблицы 3 могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например, $-\text{CD}_3$ замещен на $-\text{CH}_3$). Термин «соединение», в контексте данного документа, предназначен для включения всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур, если в названии не указан конкретный стереоизомер. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» 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 описанных в данном документе соединений или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

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

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

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли», в контексте данного документа, относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано 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; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены приведением в контакт свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретению ингибиторы вводят в терапевтически эффективном количестве. В контексте данного документа фраза

«терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, семейным врачом или другим клиницистом.

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

В некоторых вариантах осуществления, JAK1 ингибиторы могут предотвратить витилиго у субъекта предрасположенного к этому. Термин «предотвращение», в контексте данного документа, относится к блокированию возникновения заболевания у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, но который еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированные терапии

Описанные в данном документе способы могут дополнительно включать введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Один или более дополнительных терапевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно. Один или более терапевтических агентов могут быть введены с использованием способов, отличных от Соединения 1 (например, местно).

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из других ингибиторов JAK. Дополнительные ингибиторы JAK могут включать ATI-50002 (селективный JAK1/3). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать PF-06651600 (селективный JAK3). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать PF06700841 (селективный JAK1/TYK2). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать Упадацитиниб. Дополнительные ингибиторы JAK могут включать Аброцитиниб (селективный JAK1). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать Цердулатиниб (селективный JAK1/SYK). Дополнительные ингибиторы JAK могут включать Деукравацитиниб (селективный TYK2).

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из антиоксидантов. Антиоксиданты могут быть выбраны из псевдокаталазы, витамина Е, витамина С, убихинона, липоевой кислоты, полиподиума лейкотомного, комбинации каталазы/супероксиддисмутазы и гинко билоба. В некоторых вариантах осуществления, антиоксиданты могут быть дополнительно введены в комбинации с

фототерапией. Введение антиоксидантов во время или перед фототерапией направлено на предотвращение окислительного стресса вызванного УФ радиацией как таковой, увеличивая эффективность фототерапии.

В некоторых вариантах осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист относящегося к винглесс сайта интеграции (Wnt). Wnt агонист может включать SKL2001.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из агониста рецептора меланокортина 1 (MC1R).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой медиатор воспаления. Медиаторы воспаления могут включать простагландин E2 (PGE₂) и биматопрост (синтетический аналог простагландина F2α).

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

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает генную терапию плазмидой HSP70i. Генная терапия плазмидой HSP70i может включать HSP70iQ435A.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает иммуномодуляторы. Иммуномодуляторы могут включать ингибиторы PDE4 (например, апремиласт (например, перорально) или крисаборол (например, местно)). Иммуномодуляторы могут включать анти-CD20-терапию (например, офатумумаб). Иммуномодуляторы могут включать анти-CD19 терапию (например, тафаситамаб). Иммуномодуляторы могут включать анти-IL-15 терапию (например, моноклональное антитело AMG 714). Иммуномодуляторы могут включать анти-IL36 терапию (например, имсидолимаб и спесолимаб). Иммуномодуляторы могут включать анти-TNF-альфа терапию (например, этанерцепт и инфликсимаб). Иммуномодуляторы могут включать анти-CD122 терапию.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторы выбраны из

апремиласта, кризаборола, афамеланотида, ритуксимаба, офатумумаба, тафаситамаба, миноциклина, латанопроста, цинка, тофацитиниба, моноклональных антител AMG 714, имсидолимаба, спесолимаба, циклоспорина, этанерцепта, инфликсимаба, циклофосфамида, циклоспорина, метотрексат и натрий оксо-дигидро-акридинилацетата (ODHAA).

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

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

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор Janus-киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Janus-киназы представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб вводят местно. Более подробно местное введение руксолитиниба описано, например, в патентной публикации США № 2011/0288107, поданной 20 марта 2011 г., и Persaud et al., "Plasma pharmacokinetics and distribution of ruxolitinib into skin following oral and topical administration in minipigs" Int J Pharm, 590:119889, November 30, 2020, PMID: 32949620, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист IL-6 или антагонист рецептора. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора IL-6 представляет собой тоцилизумаб.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать применение в сочетании с хирургическими способами. В некоторых вариантах осуществления хирургические методики включают хирургические кожные трансплантаты.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

Если соединения по данному описанию используются как фармацевтические препараты, ингибиторы пути JAK1 или из фармацевтически приемлемые соли можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию, или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или,

например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, пены, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

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

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

Ингибиторы пути JAK1 могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, для получения размера частиц, подходящего для формования таблеток и для других типов составов. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты селективных ингибиторов JAK1 можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, например, см., международную заявку № WO 2002/000196.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, каждая доза, содержащая определенное количество активного ингредиента в свободной форме или в форме соли. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило

желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных в данном документе, в способах и применениях по данному изобретению.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

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

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

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

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или

их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

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

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

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

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого

осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения, описанного в данном документе, в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или 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 данному изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, при лечении и/или профилактики витилиго, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

ПРИМЕРЫ

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

Пример А: Анализ активности относительно JAK-киназы *in vitro*

Ингибиторы пути JAK1, которые можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, связанных с цитокинами, тестировали на ингибирующую активность JAK-мишеней в соответствии со следующим анализом *in vitro*, описанным в Park et al., Analytical Biochemistry **1999**, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (а/к 837-

1142), JAK2 (а/к 828-1132) и JAK3 (а/к 781-1124) с N-концевой His-меткой экспрессировали с использованием бакуловируса в клетках насекомых и очищали. Каталитическую активность JAK1, JAK2 или JAK3 анализировали путем измерения фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид детектировали с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений измеряли для каждой киназы в реакциях объемом 40 мкл, содержащих фермент, АТФ и 500 нМ пептида в 50 мМ трис-буфере (pH 7,8) с 100 мМ NaCl, 5 мМ ДТТ и 0,1 мг/мл (0,01%) BSA. Для 1 мМ измерений IC₅₀, концентрация АТФ в реакциях составляет 1 мМ. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем останавливали 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, происходило в течение 40 минут, и сигнал HTRF измеряли на устройстве для считывания планшетов Fusion (Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Соединения в Таблице 3 были протестированы в этом анализе, и было показано, что они имеют значения IC₅₀, также указанные в Таблице 3.

Пример В: Анализ активности относительно JAK-киназы in vitro с использованием анализа пролиферации меланоцитов с кондиционированной средой, содержащей 20% CD8+ Т-клеток

Анализ исследует систему in vitro с использованием CD8+ Т-клеток и меланоцитов. Анализ проверяет, модулирует ли Соединение 1 воспалительную реакцию и как такая модуляция влияет на биологию меланоцитов.

Способы: Стадия приготовления среды, кондиционированной CD8+ Т-клетками: Были приобретены нормальные CD8+ Т-клетки человека из периферической крови (STEMCELL Technologies). Их культивировали в течение 48 часов при 37°C и 5% CO₂ в условиях активации и деактивации в системе анализа живых клеток Incucyte (Essen Bioscience). Активированные Т-клетки культивировали в 96-луночном планшете с плоским дном (Costar), который сначала покрывали 10 мкг/мл анти-CD3 (BD Biosciences) в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем перед добавлением клеток промывали один раз PBS. Их выращивали в среде для роста меланоцитов (NHM-GM, MatTek), содержащей 1 мкг/мл анти-CD28 (BD Biosciences). Неактивированные Т-клетки обрабатывали таким же образом, за исключением того, что их культивировали в отдельном планшете без анти-CD3 и анти-CD28. Каждый планшет с Т-клетками обрабатывали при посеве только Соединением 1 (1000, 100 или 10 нМ) или средой. Каждую обработку проводили в трехкратной повторности. Через 48 часов все образцы (Т-клетки и среды) переносили в новые планшеты с V-образным дном и центрифугировали при 1300 об/мин в течение 10 минут. Осторожно собирали супернатанты из осадка Т-клеток, чтобы не повредить осадок. Супернатанты (среда, кондиционированная CD8+ Т-клетками) использовали свежими для обработки меланоцитов. Оставшиеся количества хранили при -80 °C, а затем размораживали для анализа белка по технологии Luminex (специальный Procarta 45-plex, Thermo Fisher Scientific). Обработанные осадки CD8+ Т-

клеток лизировали с использованием реагентов набора для обработки образцов Quantigene, следуя инструкциям набора. Лизаты хранили при температуре -80°C , а затем размораживали для анализа РНК с помощью технологии Luminex с использованием двух специальных Quantigene 80-Plex - всего 150 целевых генов (Thermo Fisher Scientific).

Стадия пролиферации меланоцитов: Были приобретены нормальные меланоциты человека, выделенные из эпидермиса крайней плоти новорожденного чернокожего донора (MatTek). Их размораживали и высевали в соответствии с инструкциями производителя в среду NHM-GM в плоскодонные 96-луночные планшеты (Costar) на 18 часов при 37°C и 5% CO_2 . Они были примерно на 10% конфлюэнтными при обработке 20% кондиционированной средой для CD8⁺ Т-клеток (25 мкл кондиционированной среды добавляли к 100 мкл NHM-GM, уже находящегося в лунках). Их культивировали в течение 48 часов при 37°C и 5% CO_2 в системе анализа живых клеток Incucyte (Essen Bioscience) с получением 5 изображений на лунку каждые 3 часа. Через 48 часов все супернатанты переносили из планшетов с меланоцитами в новые чашки с V-образным дном и центрифугировали при 1300 об/мин в течение 10 минут. Супернатанты собирали и хранили при -80°C , а затем оттаивали для анализа белка с помощью технологии Luminex (специальный Procarta 45-plex, Thermo Fisher Scientific). Обработанные меланоциты лизировали с использованием реагентов набора для обработки образцов Quantigene, следуя инструкциям набора. Лизаты хранили при температуре -80°C , а затем размораживали для анализа РНК с помощью технологии Luminex с использованием двух специальных Quantigene 80-Plex, всего 150 целевых генов (Thermo Fisher Scientific). Изображения Incucyte анализировали с использованием программного обеспечения Incucyte, и для каждой обработки определяли процент слияния меланоцитов.

Результаты: На **Фиг. 1** представлен график, изображающий пролиферацию меланоцитов, % слияния в зависимости от времени (часы). Соединение 1 не изменяет непосредственно пролиферацию меланоцитов после переноса из 20% неактивированной Т-клеточной среды. Добавление 20% среды от CD3/CD28-активированных CD8⁺ Т-клеток человека к культуре NHM-GM *in vitro* значительно ингибировало пролиферацию меланоцитов по сравнению с неактивированными условиями. Соединение 1 (1000 нМ), совместно культивируемое с CD3/CD28-активированными CD8⁺ Т-клетками человека, частично реверсировало подавленный ответ пролиферации меланоцитов. Это улучшение пролиферации меланоцитов было статистически значимым. Соединение 1, добавленное к воспалительной культуральной среде, приводит к значительному снижению спонтанной пролиферации по сравнению с естественной скоростью пролиферации меланоцитов. Это зависящее от времени снижение реакции спонтанной естественной пролиферации.

На **Фиг. 2** представлен график, изображающий влияние Соединения 1 на JAK1-зависимые цитокины с использованием Т-клеточных компартментов, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами. В соответствии с ранее опубликованными данными, Соединение 1, совместно культивируемое с CD3/CD28-активированными CD8⁺ Т-клетками человека, ингибирует

воспалительные цитокины, которые зависят от JAK-STAT.

На Фиг. 3А-С представлены графики, изображающие влияние Соединения 1 на факторы роста и хемокины с использованием компартментов Т-клеток, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А), HGF (В) и LIF (С). Соединение 1, совместно культивируемое с CD3/CD28-активированными CD8⁺ Т-клетками человека, снижает количество нескольких дополнительных медиаторов, которые не обязаны использовать передачу сигнала JAK1.

На Фиг. 4 представлен график, показывающий влияние Соединения 1 на JAK1-зависимые цитокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами. Соединение 1 снижает количество воспалительных цитокинов, которые зависят от JAK-STAT. Некоторые из этих цитокинов активируются меланоцитами в условиях стресса (IFN γ , CXCL10, IL-6).

На Фиг. 5А-С представлены графики, изображающие влияние Соединения 1 на факторы роста и хемокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А), HGF (В) и LIF (С). IL-8 активируется меланоцитами в условиях стресса, и это усиливается в условиях с Соединением 1.

Обсуждение: Фактор роста гепатоцитов (HGF)/фактор мезенхимально-эпителиального перехода (с-MET) защищает меланоциты от апоптоза и стимулирует их пролиферацию и подвижность. Концентрации HGF увеличивались в супернатантах культуры меланоцитов после переноса среды, кондиционированной активированными Т-клетками. Соединение 1 значительно снижало уровни HGF (~ 67%), но увеличивало пролиферацию меланоцитов. На основании данных (меланоциты и Т-клетки) можно было бы ожидать, что снижение экспрессии HGF Соединением 1 посредством сигнального механизма будет вредным для пролиферации меланоцитов.

Сообщается, что интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8) потенцирует пролиферативный ответ меланоцитов на множество факторов роста посредством связывания с родственными ему рецепторами (CXCR1 и CXCR2). Производство IL-8 и передача сигналов CXCR1/2 не зависят от JAK1. Обработка CD8⁺ Т-клеток Соединением 1 слегка снижала концентрацию IL-8 (↓22%), однако наблюдалось значительное увеличение (↑ ~450%) в культуре меланоцитов. Основываясь на данных (меланоциты и Т-клетки), наблюдалось неожиданное повышение уровней IL-8 в культурах меланоцитов, которое могло усилить пролиферативный ответ.

Ингибирующий лейкемию фактор (LIF) увеличивает первичную пролиферацию и дифференцировку меланоцитов. Передача сигналов рецептора LIF является JAK1-зависимой, и поэтому можно ожидать, что Соединение 1 оказывает вредное воздействие на пролиферацию меланоцитов. Неожиданно увеличивается пролиферация меланоцитов. На основании данных (Т-клетки) целевое ингибирование LIF не сопровождается усилением реакции пролиферации меланоцитов.

Соединение 1 может подавлять воспалительные цитокины в микроокружении

CD8+ активированных Т-клеток. Это позволяет нормализовать пролиферацию меланоцитов, и останавливает образование медиаторов воспаления из меланоцитов.

Пример С: Исследование фазы 2 Соединения 1

Дизайн исследования

На Фиг. 6 представлена схема рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы 2 в диапазоне доз для изучения эффективности и безопасности соединения 1. Исследование проводят с использованием Соединения 1 для лечения участников с несегментарным витилиго. Исследование может включать 28-недельный двойной слепой период для участников с витилиго. В число участников могут входить пациенты с несегментарным витилиго, у которых депигментированные области составляют $\geq 8\%$ общего BSA, ≥ 8 T-VASI, $\geq 0,5\%$ BSA на лице и $\geq 0,5$ F-VASI. Участники будут разделены на основе общего участия BSA (8-20% и $> 20\%$). В некоторых вариантах осуществления в число участников могут входить лица с несегментарным витилиго, у которых депигментированные области составляют $\geq 5\%$ от общего BSA, включая ≥ 5 T-VASI, $\geq 0,5\%$ BSA на лице и $\geq 0,5$ F-VASI. Участники будут разделены на основе общего участия BSA (8-20% и $> 20\%$). В исследование могут быть включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет.

В ходе 24-недельного плацебо-контролируемого двойного слепого периода около 160 участников будут рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в 1 из 3 групп лечения (доза А, доза В или доза С) или в группу плацебо. 28-недельное двойное слепое продление будет включать всех участников, успешно завершивших плацебо-контролируемый период. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль будет вводиться в суточном количестве, равном около дозе В в пересчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль будет вводиться в суточном количестве, равном около дозе С в пересчете на свободное основание. Первичной конечной точкой является процентное изменение общего индекса площади витилиго (T-VASI) по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе, и ключевой вторичной конечной точкой является доля участников, достигших T-VASI50 на 24-й неделе. В некоторых вариантах осуществления результат этого исследования будет играть важную роль в выборе дозы для оценки в исследовании фазы 3.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают любое из следующего: другие нарушения депигментации кожи (например, пегий дерматит, белый лишай, проказа, поствоспалительная гипопигментация, прогрессирующий макулярный гипомеланоз, анемический невус, химическая лейкодерма и отрубевидный лишай); неконтролируемая функция щитовидной железы при скрининге, установленном исследователем (Примечание: Если у участника есть заболевание щитовидной железы в анамнезе и он находится на лечении, участник должен находиться в стабильном режиме лечения щитовидной железы в течение как минимум трех месяцев до 1 дня); использование лазерного или светового лечения (фототерапия), включая солярий в

течение 8 недель до 1 дня; использование дигидроксиацетона (обычно присутствует в продуктах для автозагара) в течение 4 недель до 1 дня; использование в настоящее время или в прошлом депигментирующего средства монобензилового эфира гидрохинона, включая Venoquin® (монобензон); история процедуры трансплантации меланоцитов-кератиноцитов (МКТР) или другого хирургического лечения витилиго; спонтанная и значительная репигментация в течение 6 месяцев до скрининга (например, репигментация без какого-либо лечения и значительная в количестве, определяемом исследователем); женщины, которые беременны или планируют беременность или кормят грудью; неэффективность лечения витилиго или любого другого воспалительного состояния в анамнезе любым системным или местным ингибитором JAK или TYK2 (например, руксолитинибом, тофацитинибом, барицитинибом, филготинибом, лестауртинибом, пакритинибом, аброцитинибом, брепоцитинибом); текущее использование антикоагулянтов или лекарственных средств, вызывающих тромбоцитопению; гепатит: признаки инфекции ВГВ или ВГС или риск реактивации (участник не может быть положительным на ДНК ВГВ, РНК ВГС, HBsAg или коровые антитела к гепатиту В; однако участники без предшествующей истории инфекции ВГВ, которые были вакцинированы против ВГВ и у которых есть положительные антитела к поверхностному антигену ВГВ (анти-HBs +), как единственное свидетельство предшествующего воздействия, могут участвовать в исследовании); известная ВИЧ-инфекция; известная гиперчувствительность или тяжелая реакция на Соединение 1 или вспомогательные вещества для Соединения 1; неспособность или маловероятность участника соблюдать график дозирования и оценки исследования, по мнению исследователя; и любое состояние, которое, по мнению исследователя, может помешать полному участию в исследовании, включая введение исследуемого препарата и посещение необходимых учебных визитов; представляют значительный риск для участника; или мешают интерпретации данных исследования.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают участников с сопутствующими состояниями или другими заболеваниями в анамнезе, включая любое из следующих: тромбоцитопения, коагулопатия, дисфункция тромбоцитов или тромботические явления в анамнезе; любое клинически значимое заболевание, отличное от витилиго, определенное исследователем, которое не поддается адекватному контролю с помощью соответствующего лечения или может повлиять на ход, тяжесть или оценку этого исследования; любое другое активное кожное заболевание или состояние, которое может повлиять на ход, тяжесть или оценку этого исследования; любая бактериальная, грибковая или вирусная инфекция, на основании клинической оценки исследователя, делает участника неподходящим кандидатом для исследования; текущая инфекция опоясывающего герпеса, история диссеминированного простого герпеса или история опоясывающего герпеса; злокачественные новообразования в анамнезе, включая меланому, лимфому и лейкемию в течение 5 лет до 1 дня, за исключением успешно вылеченной неметастатической кожной

плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы или локализованной карциномы *in situ* шейки матки; и альбинизм.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают получение лекарственных препаратов или исследуемых препаратов в течение следующего интервала до 1 дня (первое введение исследуемого препарата): < 12 недель или 5 периодов полувыведения (если известно), в зависимости от того, что больше, для любого местного или системного ингибитора JAK или TYK2; < 12 недель или 5 периодов полувыведения (если известно), в зависимости от того, что больше, для любого исследуемого или экспериментального лечения; < 12 недель или 5 периодов полувыведения (если известно), в зависимости от того, что больше, для системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующих биологических препаратов (например, эгадалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб, устекинумаб, секукинумаб, бродалумаб, иксекизумаб, рисанкизумаб, гуселкумаб, бимекизумаб, искалимаб, бермекимаб, ритуксимаб, анакинра); < 6 недель для живой вакцины или планируют получить живую вакцину в ходе исследования или в течение 6 недель после последней дозы исследуемого препарата; < 4 недель для системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующих низкомолекулярных препаратов (например, пероральные или инъекционные кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, дапсон, азатиоприн); < 3 недель для любого перорального или местного ингибитора ФДЭ-4 (например, апремиласт, кризаборол); < 2 недель для любого местного препарата, нанесенного на очаги витилиго; < 2 недель для любой безрецептурной терапии, используемой для лечения витилиго; < 2 недель или 5 периодов полувыведения (если известно), в зависимости от того, что больше, для сильных и умеренных системных ингибиторов CYP3A4 и сильных системных индукторов CYP3A4 в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения (если известно). Примеры включают, но не ограничиваются следующими препаратами: эритромицин, рифампицин/рифампицин, цiproфлоксацин, некоторые азольные противогрибковые препараты (например, кетоконазол, флуконазол), нефазодон, зверобой, дилтиазем, мибефрадил, верапамил, грейпфрут/грейпфрутовый сок и сеvilские апельсины; и <1 недели для антиагрегантов.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают использование системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующих низкомолекулярных препаратов. Примечание: разрешено использование кортикостероидных ингаляторов и интраназальных спреев; использование пероральных кортикостероидов при недерматологических состояниях (например, обострение астмы, бронхит) разрешено не более 7 дней, если исследователь и спонсор сочтут это приемлемым; и использование топических кортикостероидов для лечения дерматологических заболеваний помимо витилиго (например, атопического дерматита или псориаза) разрешено на участках, не подвергаемых лечению витилиго (общее участие BSA при других дерматологических заболеваниях, за пределами участков, обработанных от витилиго, не должно превышать 10%).

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают использование системных иммунодепрессантов или иммуномодулирующих низкомолекулярных препаратов, при этом ацетилсалициловая кислота в низких дозах (≤ 100 мг QD) разрешена для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по усмотрению исследователя.

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают наличие активной или латентной или неадекватно леченной инфекции *Mycobacterium tuberculosis* (т.е. ТБ), определяемой по крайней мере одним из следующих признаков: положительный результат теста QuantiFERON®-TB Gold In-Probe (QFT-GIT) или положительный кожный туберкулиновый тест Манту/PPD, проведенный в течение 12 недель или до 1 дня, является исключением, и для приемлемости требуется отрицательный тест, если не применимы другие критерии, описанные в настоящем документе (обратите внимание, что рекомендуется чтобы участники с вакцинацией *Bacille Calmette Guérin* в анамнезе прошли тест QFT-GIT, поскольку туберкулиновая кожная проба Манту/PPD может быть положительной из-за вакцинации (обратите внимание, что QFT-GIT или туберкулиновая кожная проба Манту/PPD не требуется, если участник ранее прошел задокументированный адекватный курс лечения латентной или активной туберкулезной инфекции)); наличие в анамнезе нелеченой или неадекватно леченной латентной или активной туберкулезной инфекции; если участник ранее прошел адекватный курс лечения либо латентной (9 месяцев изониазида в местности, где уровень первичной множественной лекарственной устойчивости ТБ составляет $< 5\%$, либо приемлемая альтернативная схема), либо активной (приемлемая множественная лекарственная схема) ТБ инфекции, ни QFT-GIT, ни кожная туберкулиновая проба Манту/PPD не требуются, но требуется рентгенограмма(ы) грудной клетки или другое соответствующее диагностическое изображение, выполненное в течение 3 месяцев до 1 дня (обратите внимание, что чтобы считаться подходящим для участия в исследовании, радиограмма(ы) должны быть отрицательными на активную туберкулезную инфекцию по определению квалифицированного радиолога и должна присутствовать документация об адекватном лечении ТБ и отрицательные результаты рентгенографии грудной клетки должны быть получены до 1 дня; и участник, который в настоящее время лечится от активного туберкулеза инфекционное заболевание).

В некоторых вариантах осуществления критерии исключения участников из исследования включают участников с лабораторными показателями при скрининге, определенными в Таблице 4:

Таблица 4

Лабораторный показатель		Критерий исключения
Гематология		
a	Тромбоциты	$< 150 \times 10^9/\text{л}$

Лабораторный показатель		Критерий исключения
b	Гемоглобин	$< 10 \text{ г/л}$
c	ANC	$< 1,5 \times 10^9/\text{л}$
d	Лейкоциты	$\leq 3,0 \times 10^9/\text{л}$
Печень		
e	ALT	$\geq 2 \times \text{ULN}$
f	AST	$\geq 2 \times \text{ULN}$
g	Общий билирубин	$\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (Примечание: если нет клинического диагноза синдрома Жильбера)
h	Щелочная фосфатаза	$\geq 2 \times \text{ULN}$
Почки		
j	Сывороточный креатинин	$> 1,25 \times \text{ULN}$
Коагуляция		
l	PT (и рассчитанное INR)	$> \text{ULN}$
m	INR	$> \text{ULN}$

Пример D: Анализ активности относительно JAK-киназы in vitro с использованием анализа пролиферации меланоцитов с кондиционированной средой, содержащей 20% CD8+ Т-клеток

Анализ исследует систему in vitro с использованием CD8+ Т-клеток и меланоцитов. Анализ проверяет, модулирует ли руксолитиниб воспалительную реакцию и как такая модуляция влияет на биологию меланоцитов.

Способы: Стадия приготовления среды, кондиционированной CD8+ Т-клетками: Были приобретены нормальные CD8+ Т-клетки человека из периферической крови (STEMCELL Technologies). Их культивировали в течение 48 часов при 37°C и 5% CO₂ в условиях активации и деактивации в системе анализа живых клеток Incucyte (Essen Bioscience). Активированные Т-клетки культивировали в 96-луночном планшете с плоским дном (Costar), который сначала покрывали 10 мкг/мл анти-CD3 (BD Biosciences) в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем перед добавлением клеток промывали один раз PBS. Их выращивали в среде для роста меланоцитов (NHM-GM, MatTek), содержащей 1 мкг/мл анти-CD28 (BD Biosciences). Неактивированные Т-клетки обрабатывали таким же образом, за исключением того, что их культивировали в отдельном планшете без анти-CD3 и анти-CD28. Каждый планшет с Т-клетками обрабатывали при посеве руксолитинибом (1000, 100 или 10 нМ) или только средой. Каждую обработку проводили в трехкратной повторности. Через 48 часов все образцы (Т-клетки и среды) переносили в новые планшеты с V-образным дном и центрифугировали при 1300 об/мин в течение 10 минут. Осторожно собирали супернатанты из осадка Т-

клеток, чтобы не повредить осадок. Супернатанты (среда, кондиционированная CD8⁺ Т-клетками) использовали свежими для обработки меланоцитов. Оставшиеся количества хранили при -80 °С, а затем размораживали для анализа белка по технологии Luminex (специальный Procarta 45-plex, Thermo Fisher Scientific). Обработанные осадки CD8⁺ Т-клеток лизировали с использованием реагентов набора для обработки образцов Quantigene, следуя инструкциям набора. Лизаты хранили при температуре -80 °С, а затем размораживали для анализа РНК с помощью технологии Luminex с использованием двух специальных Quantigene 80-Plex - всего 150 целевых генов (Thermo Fisher Scientific).

Стадия пролиферации меланоцитов: Были приобретены нормальные меланоциты человека, выделенные из эпидермиса крайней плоти новорожденного чернокожего донора (MatTek). Их размораживали и высевали в соответствии с инструкциями производителя в среду NHM-GM в плоскодонные 96-луночные планшеты (Costar) на 18 часов при 37°C и 5% CO₂. Они были примерно на 10% конфлюэнтными при обработке 20% кондиционированной средой для CD8⁺ Т-клеток (25 мкл кондиционированной среды добавляли к 100 мкл NHM-GM, уже находящегося в лунках). Их культивировали в течение 48 часов при 37°C и 5% CO₂ в системе анализа живых клеток Incucyte (Essen Bioscience) с получением 5 изображений на лунку каждые 3 часа. Через 48 часов все супернатанты переносили из планшетов с меланоцитами в новые чашки с V-образным дном и центрифугировали при 1300 об/мин в течение 10 минут. Супернатанты собирали и хранили при -80 °С, а затем оттаивали для анализа белка с помощью технологии Luminex (специальный Procarta 45-plex, Thermo Fisher Scientific). Обработанные меланоциты лизировали с использованием реагентов набора для обработки образцов Quantigene, следуя инструкциям набора. Лизаты хранили при температуре -80 °С, а затем размораживали для анализа РНК с помощью технологии Luminex с использованием двух специальных Quantigene 80-Plex, всего 150 целевых генов (Thermo Fisher Scientific). Изображения Incucyte анализировали с использованием программного обеспечения Incucyte, и для каждой обработки определяли процент слияния меланоцитов.

Результаты: На **Фиг. 7** представлен график, изображающий пролиферацию меланоцитов, % слияния в зависимости от времени (часы). Добавление 20% среды от CD3/CD28-активированных CD8⁺ Т-клеток человека к культуре NHM-GM *in vitro* значительно ингибировало пролиферацию меланоцитов по сравнению с неактивированными условиями. Руксолитиниб (1000 нМ) при совместном культивировании с CD3/CD28-активированными CD8⁺ Т-клетками человека, по-видимому, полностью обращал вспять подавленный ответ пролиферации меланоцитов. Это улучшение пролиферации меланоцитов было статистически значимым. Руксолитиниб, добавленный в питательную среду для воспаления, приводит к значительному снижению спонтанной пролиферации по сравнению с естественной скоростью пролиферации меланоцитов. Это зависящее от времени снижение реакции спонтанной естественной пролиферации.

На **Фиг. 8** представлен график, изображающий влияние руксолитиниба на JAK1-

зависимые цитокины с использованием Т-клеточных компартментов, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами. В соответствии с ранее полученными данными руксолитиниб, совместно культивируемый с CD3/CD28-активированными CD8⁺ Т-клетками человека, ингибирует воспалительные цитокины, которые зависят от JAK-STAT, за исключением воспалительного цитокина IL-2, активность которого повышается (по-видимому, нет никакого эффекта на воспалительные цитокины IL-4, IL-5 (отмечено, что IL-5 - JAK2/2), и IL-6).

На Фиг. 9А-В представлены графики, изображающие влияние руксолитиниба на факторы роста и хемокины с использованием Т-клеточных компартментов, белковых Т-клеточных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А) и LIF (В). Руксолитиниб, совместно культивируемый с CD3/CD28-активированными CD8⁺ Т-клетками человека, снижал количество нескольких дополнительных медиаторов, которые не обязаны использовать передачу сигналов JAK1.

На Фиг. 10 представлен график, изображающий влияние руксолитиниба на JAK1-зависимые цитокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению со специфическими JAK1-зависимыми цитокинами. Руксолитиниб снижает количество воспалительных цитокинов, которые зависят от JAK-STAT (по-видимому, не оказывает влияния на воспалительные цитокины IL-13 и IL-10). Некоторые из этих цитокинов активируются меланоцитами в условиях стресса (IFN γ , CXCL10, IL-6).

На Фиг. 11А-В представлены графики, изображающие влияние руксолитиниба на факторы роста и хемокины с использованием меланоцитов, белковых меланоцитарных сред (пг/мл) по сравнению с IL-8 (А) и LIF (В). IL-8 активируется меланоцитами в условиях стресса и снижается при приеме руксолитиниба.

Обсуждение: Сообщается, что интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8) потенцирует пролиферативный ответ меланоцитов на множество факторов роста посредством связывания с родственными ему рецепторами (CXCR1 и CXCR2). Производство IL-8 и передача сигналов CXCR1/2 не зависят от JAK1. Обработка руксолитинибом CD8⁺ Т-клеток несколько снижала концентрацию IL-8.

Ингибирующий лейкемию фактор (LIF) увеличивает первичную пролиферацию и дифференцировку меланоцитов. Передача сигналов рецептора LIF является JAK1-зависимой, поэтому можно ожидать, что руксолитиниб будет оказывать пагубное влияние на пролиферацию меланоцитов. Неожиданно увеличивается пролиферация меланоцитов. На основании данных (Т-клетки) целевое ингибирование LIF не сопровождается усилением реакции пролиферации меланоцитов.

Руксолитиниб может подавлять воспалительные цитокины в микроокружении CD8⁺ активированных Т-клеток. Это позволяет нормализовать пролиферацию меланоцитов, и останавливает образование медиаторов воспаления из меланоцитов.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой

формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения витилиго у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли.

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

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор пути 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.

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

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что витилиго представляет собой несегментарное витилиго.

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

7. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 15 мг, около 45 мг, 75 мг или около 90 мг в пересчете на свободное основание.

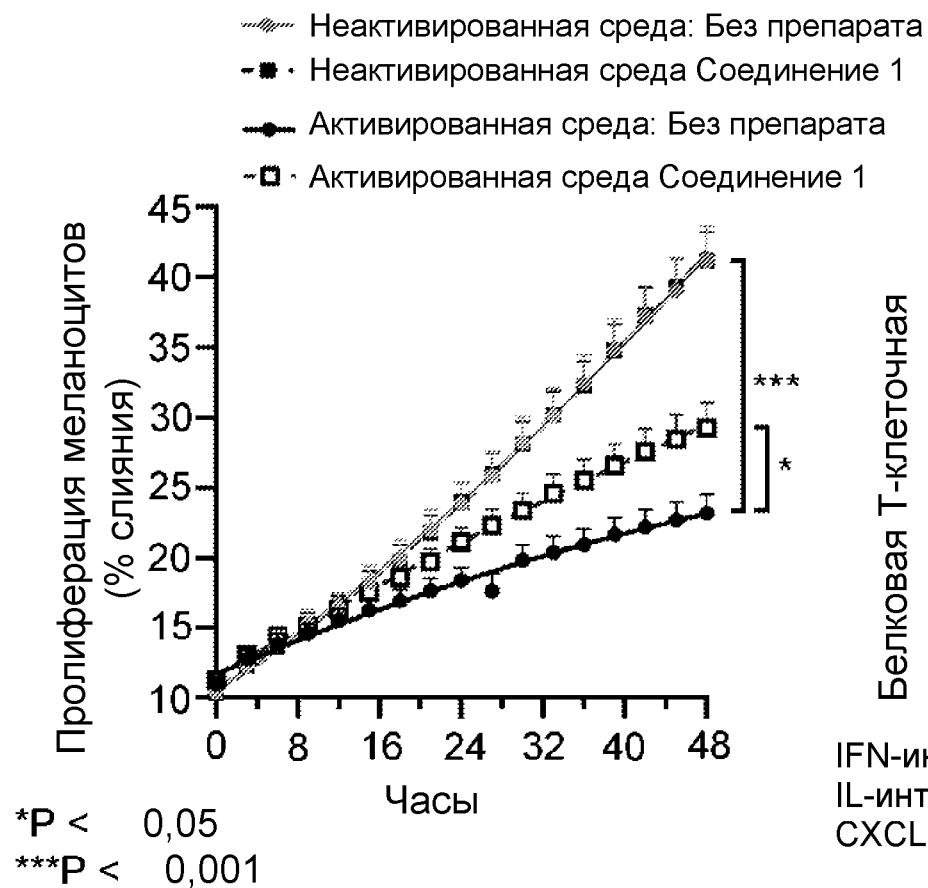
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор пути JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство содержит ингибитор Янус-киназы.

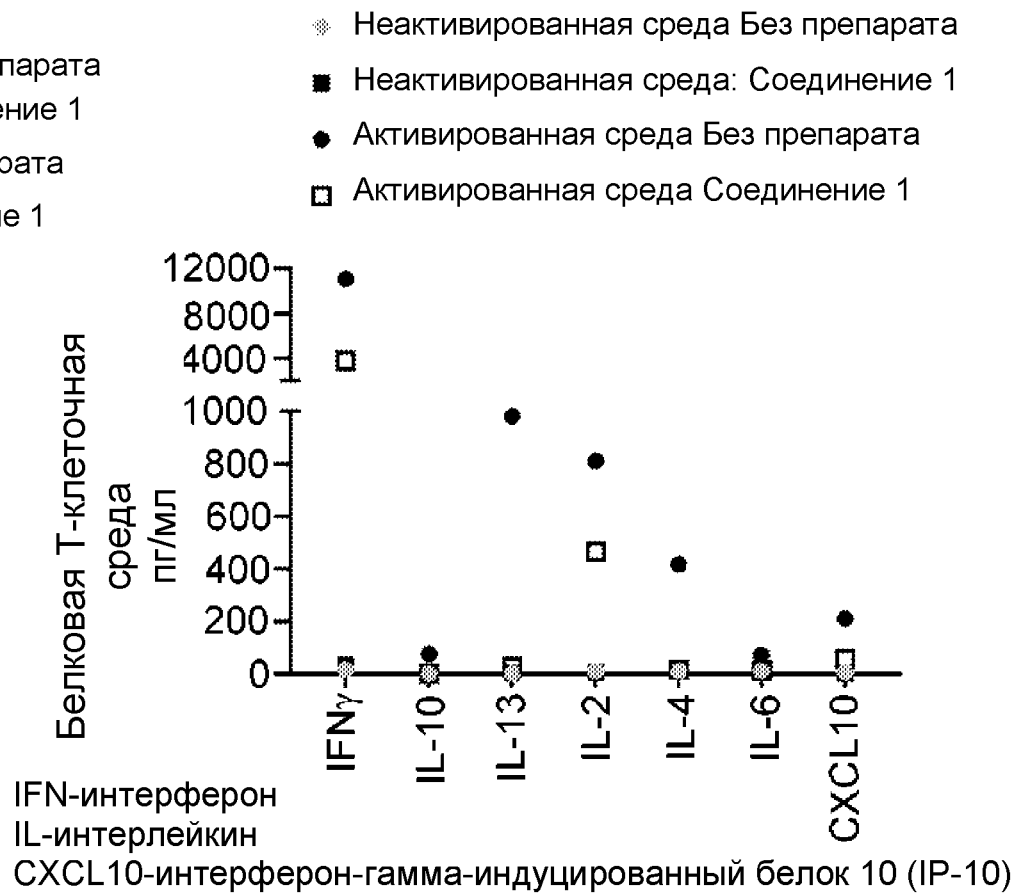
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что ингибитор Янус-киназы включает руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что введение включает введение ингибитора пути JAK1 или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

По доверенности



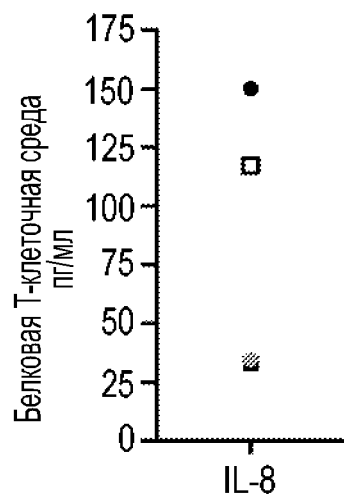
Фиг. 1



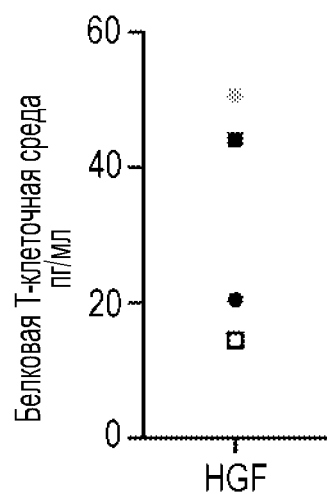
Фиг. 2

Фактор роста гепатоцитов (HGF) использует PI3Kγ/Akt, киназный путь MAP
 IL-8 использует PI3Kγ/Akt, киназный путь MAP Незначительное
 использование пути JAK2 Ингибирующий лейкемию фактор (LIF) использует
 путь JAK1/2

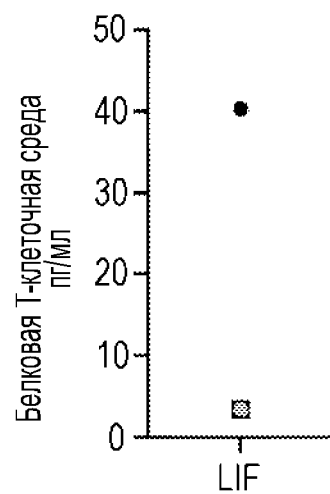
- ✱ Неактивированная среда: Без препарата
- Неактивированная среда: Соединение 1
- Активированная среда: Без препарата
- Активированная среда: Соединение 1



Фиг. 3А

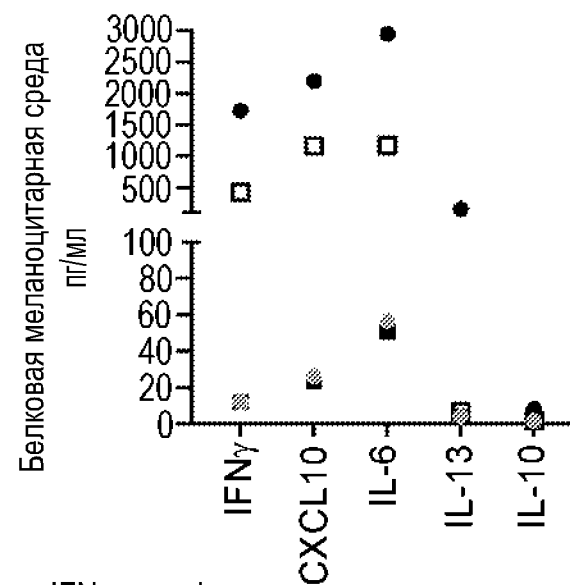


Фиг. 3В



Фиг. 3С

- ✱ Неактивированная среда: Без препарата
- Неактивированная среда: Соединение 1
- Активированная среда: Без препарата
- Активированная среда: Соединение 1

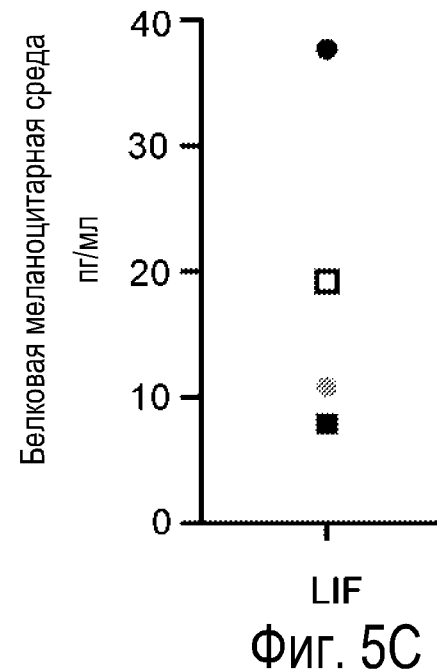
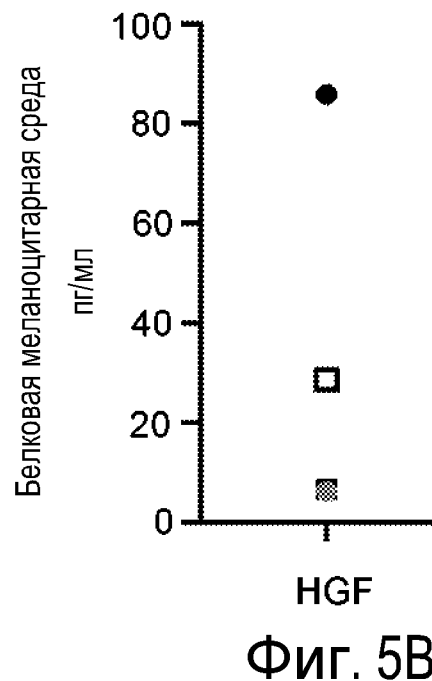
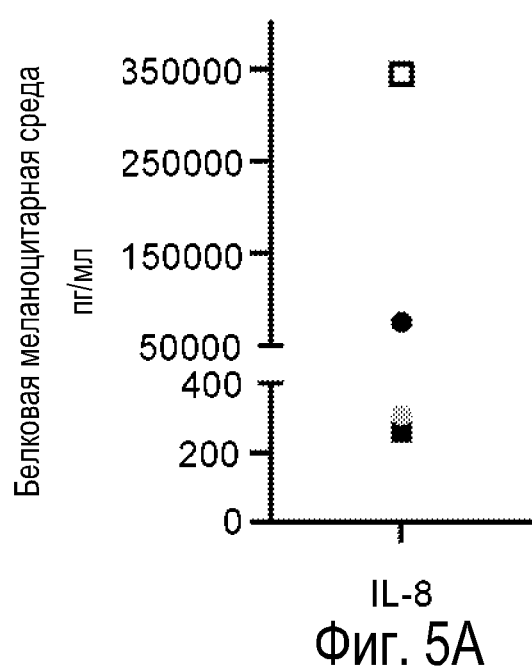


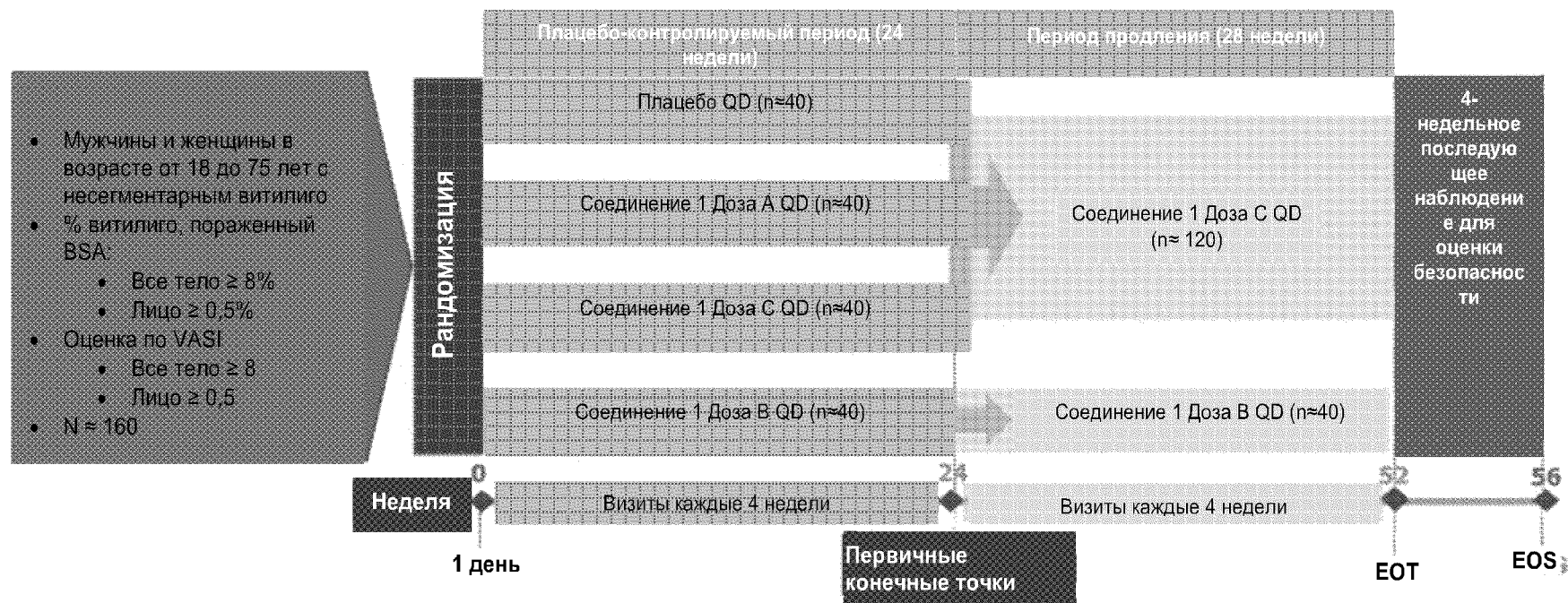
IFN-интерферон
 IL-интерлейкин
 CXCL10-интерферон-гамма-индуцированный
 белок 10 (IP-10)

Фиг. 4

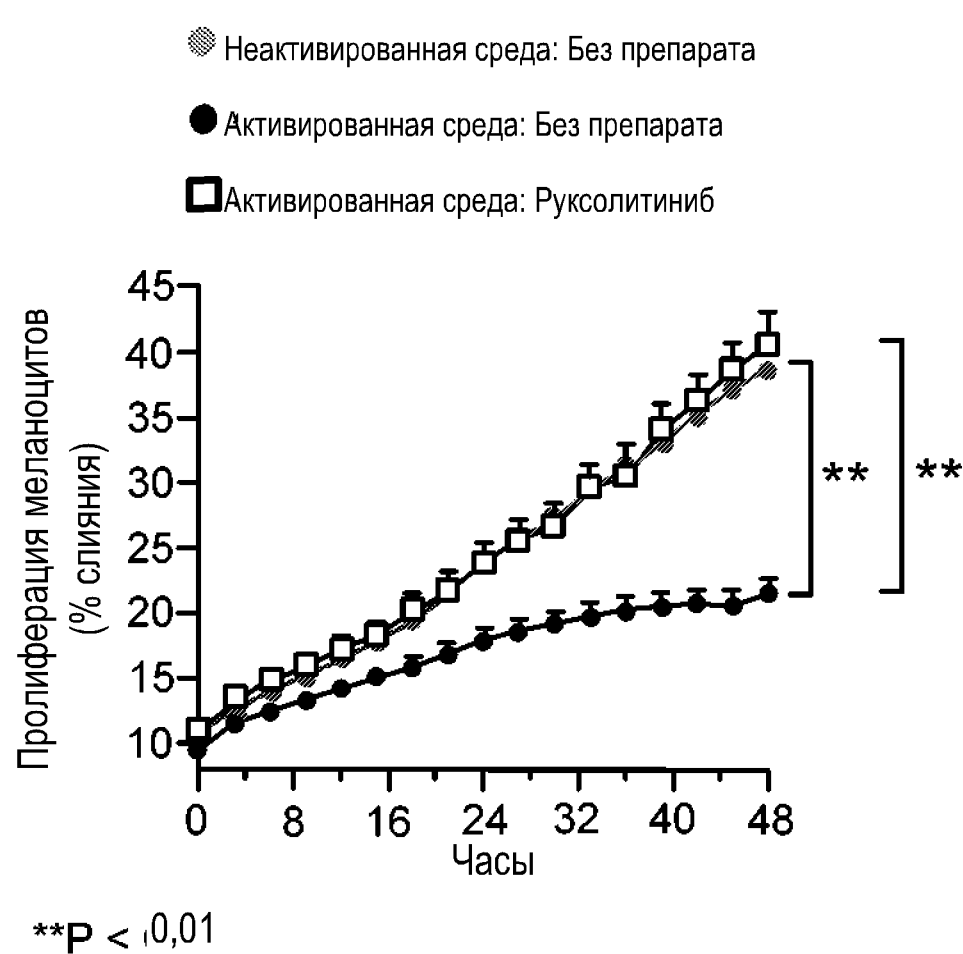
Фактор роста гепатоцитов (HGF) использует PI3Kγ/Akt, киназный путь MAP IL-8
 использует PI3Kγ/Akt, киназный путь MAP Незначительное использование пути JAK2
 Ингибирующий лейкемию фактор (LIF) использует путь JAK1/2

- ⊗ Неактивированная среда: Без препарата
- Неактивированная среда: Соединение 1
- Активированная среда: Без препарата
- Активированная среда: Соединение 1





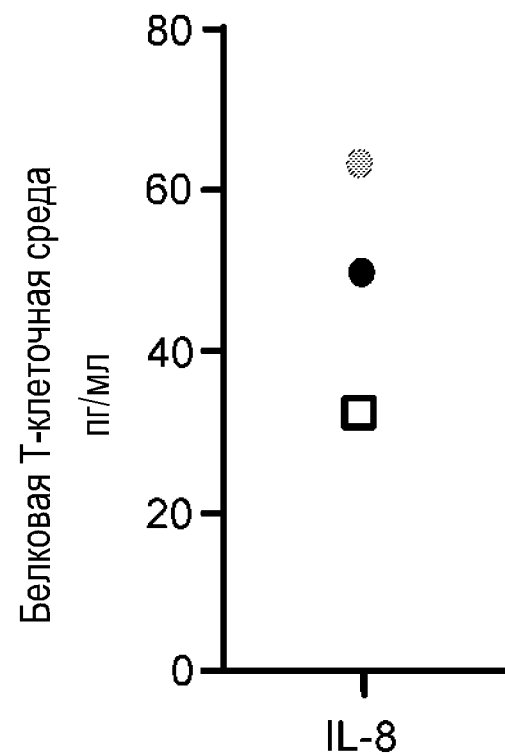
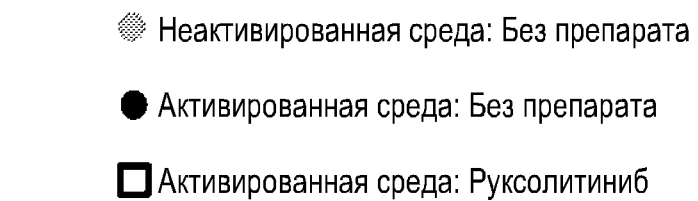
Фиг. 6



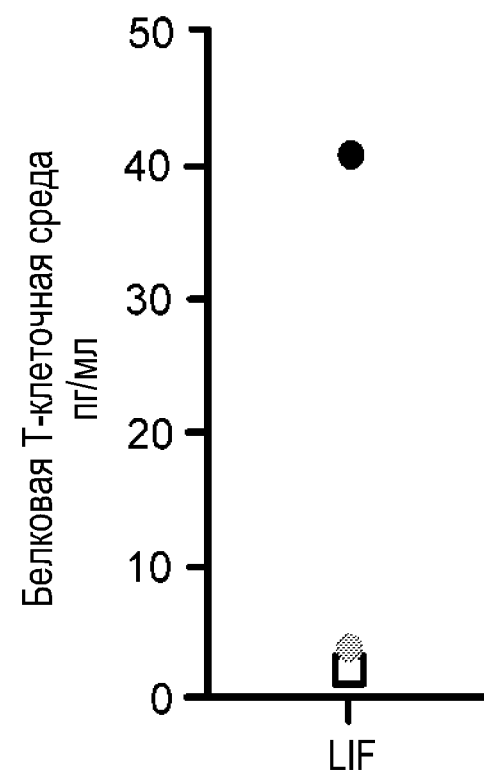
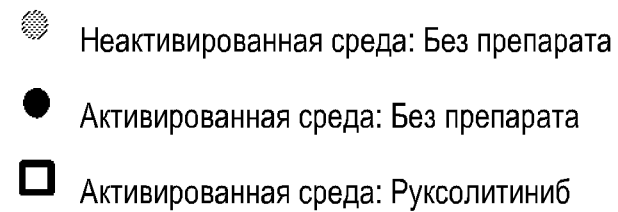
Фиг. 7



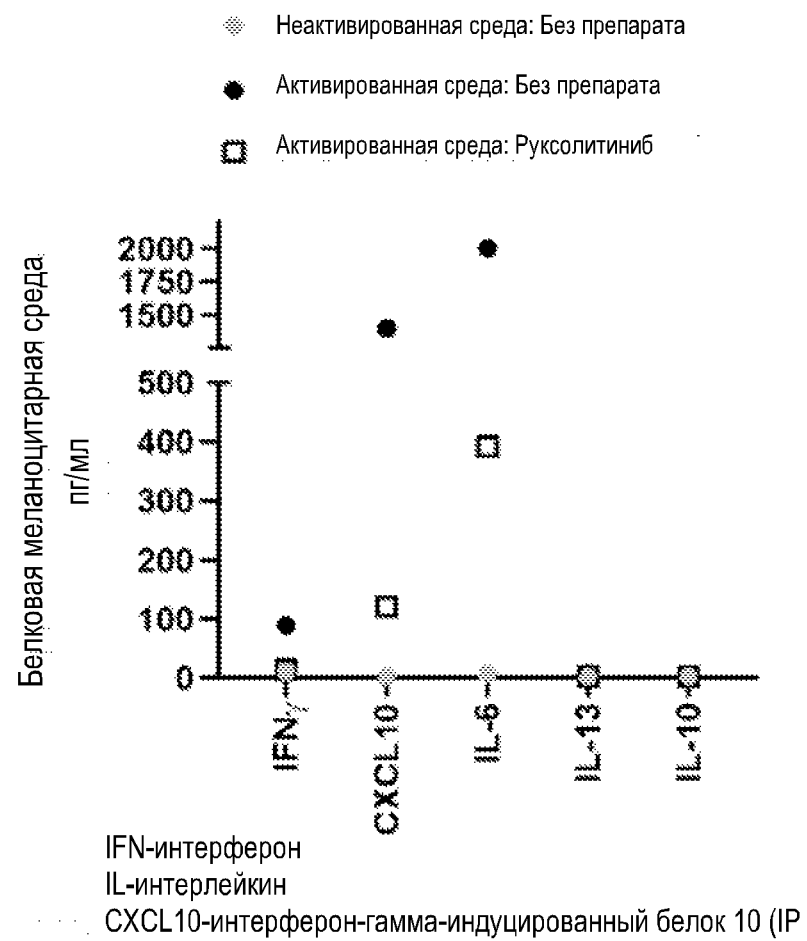
Фиг. 8



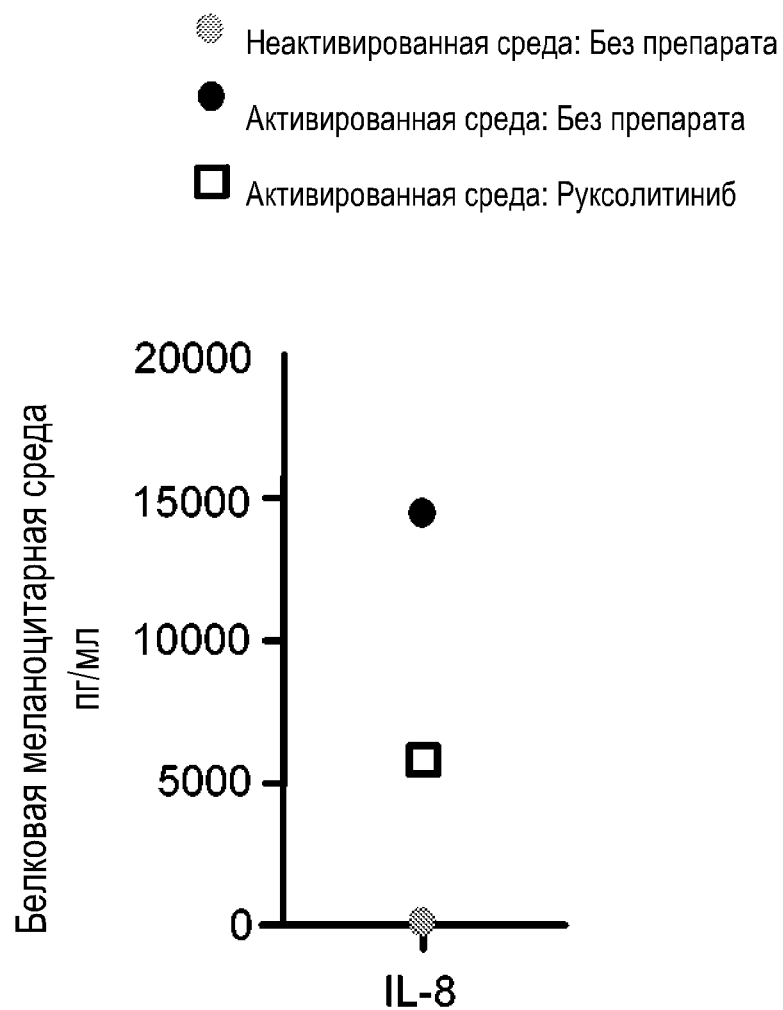
Фиг. 9А



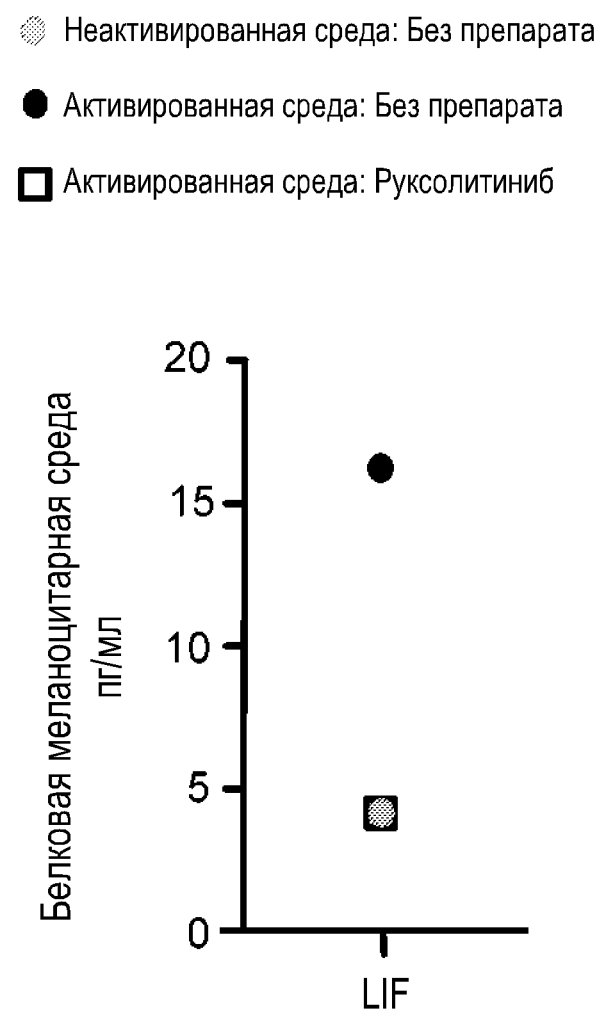
Фиг. 9В



Фиг. 10



Фиг. 11А



Фиг. 11В