

## Janus 激酶 1 抑制剂 PF-04965842

孟 帅<sup>1</sup>, 崔艳丽<sup>2</sup>, 高 源<sup>2</sup>, 任 洁<sup>1</sup>, 张 洁<sup>1</sup>, 王 晨<sup>1</sup>

1. 天津医科大学肿瘤医院 药理学部 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060
2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘 要:** Janus 激酶 (JAKs) 是一类细胞内非受体酪氨酸激酶, 介导多种细胞因子和生长因子的信号传导, 参与免疫、炎症和造血细胞的发育、分化成熟、凋亡和功能表达等过程。JAK1 在 JAK 家族成员中具有最广泛的细胞因子信号转导途径, JAK1 选择性抑制剂可以抑制参与炎症和免疫功能的许多细胞因子, 同时避免因抑制其他 JAKs 所引起的不良反应。PF-04965842 是辉瑞公司正在开发的 JAK1 抑制剂, 用于炎症性疾病的治疗。目前 PF-04965842 在中重度特异性皮炎治疗中的作用及与其他药物相互作用的影响研究正处于 I、II、III 期临床研究中, 其有效性和安全性已经得到验证。

**关键词:** PF-04965842; JAK1 抑制剂; 中重度特异性皮炎

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)12-3401-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.069

## A Janus kinase 1 inhibitor: PF-04965842

MENG Shuai<sup>1</sup>, CUI Yan-li<sup>2</sup>, GAO Yuan<sup>2</sup>, REN Jie<sup>1</sup>, ZHANG Jie<sup>1</sup>, WANG Chen<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Janus kinases (JAKs) are a family of intracellular non-receptor tyrosine kinases that mediate signal transduction of various cytokines and growth factors and are involved in immune, inflammatory, and hematopoietic cell development, differentiation, maturation, apoptosis, and functional expression. JAK1 has the broadest cytokine signaling profile among the JAK family members and is the only isoform that pairs with the other three JAKs. JAK1 selective inhibitors can inhibit many cytokines involved in inflammation and immune function, while avoiding adverse reactions caused by inhibition of other JAKs. PF-04965842 is a JAK1 inhibitor which is being developed by Pfizer for the treatment of inflammatory diseases. At present, the phase I, II, and III clinical trials of PF-04965842 in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis and the effect of its interaction with other drugs are in progress and its effectiveness and safety have been confirmed.

**Key words:** PF-04965842; JAK1 inhibitor; moderate to severe atopic dermatitis

### 1 药物概况

名称: PF-04965842

中文名: *N*-((1*S*, 3*S*)-3-甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啉-4-基)氨基)环丁基)丙-1-磺酰胺

英文名: *N*-((1*S*, 3*S*)-3-(methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]

pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)propane-1-sulfonamide

CAS: 1622902-68-4

分子式: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S

相对分子质量: 323.42

结构式见图 1

收稿日期: 2018-10-08

基金项目: 天津医科大学肿瘤医院引进人才与博士启动基金资助项目 (B1412)

作者简介: 孟 帅 (1984—), 男, 讲师, 从事靶向小分子药物的设计与合成的研究。E-mail: mengshuai2011@126.com

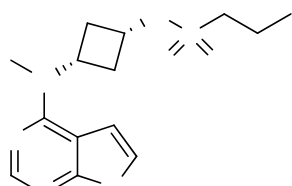


图 1 PF-04965842 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of PF-04965842

原研公司：辉瑞制药有限公司

药理分类：JAK1 抑制剂

适应症：中重度特异性皮炎、中重度慢性斑块型银屑病

目前阶段：I、II、III 期临床

给药途径：口服

## 2 相关背景

Janus 激酶 (JAKs) 是一类细胞内非受体酪氨酸激酶，包括 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 4 个家族成员，介导多种细胞因子和生长因子的信号传导，参与免疫、炎症和造血细胞的发育、分化成熟、凋亡和功能表达过程<sup>[1]</sup>。JAKs 有 7 个高度保守的同源结构域 (JH1~JH7)，JH1 为 C 末端保守的酪氨酸激酶结构域，是该家族的特征性结构序列，具有催化活性；JH2 是伪激酶结构域，无催化活性；JH3~JH7 与细胞因子受体结合密切相关<sup>[2]</sup>。

细胞因子与其靶细胞上的特异受体结合后诱导受体二聚化或多聚化，与受体亚基偶联的 JAK 激酶相互接近，导致其磷酸化和激活。活化的 JAK 催化受体上的特异性酪氨酸残基发生磷酸化。磷酸化的酪氨酸残基与周围氨基酸残基形成对接位点，可以招募信号转导和转录活化因子 (STATs)。含有 SH2 结构域的 STATs 被招募到对接位点，JAKs 催化结合在受体上的 STATs 发生磷酸化修饰，活化的 STATs 以二聚体的形式进入细胞核内与 DNA 结合，调控基因的转录及表达，这条信号转导途径被称为 JAK/STAT 信号通路<sup>[3-4]</sup>。

JAK1 在 JAK 家族成员中具有最广泛的细胞因子信号转导途径，是与其他 3 种 JAK 配对的唯一异构体<sup>[5]</sup>。与 JAK3 结合 (JAK3 只与 JAK1 配对)，调节  $\gamma$ c 细胞因子的信号转导。JAK1 与 JAK2 特异结合调节 II 型干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 的信号转导。JAK1/TYK2 调节 I 型干扰素 (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) 和白细胞介素 10 (IL-10) 的信号转导。此外，当与 JAK2 或

TYK2 配对时，JAK1 调节 gp130 受体的信号和通过粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 受体的信号传递。JAK1 非依赖性细胞因子包括 IL-12 和 IL-23，其受体通过 JAK2 和 TYK2 传递信号。JAK2 是该家族中唯一与自身配对的成员，调节各种细胞因子和生长因子的信号，包括 IL-3、IL-5、GM-CSF、EPO 和 TPO。

由于 JAK1 可以与其他 3 种 JAKs 配对，所以 JAK1 选择性抑制剂可以抑制参与炎症和免疫功能的许多细胞因子，同时避免了因抑制其他 JAKs 所引起的不良反应。PF-04965842 是辉瑞公司正在开发的一种 JAK1 抑制剂，用于炎症性疾病的治疗。对 JAK1 有选择性抑制作用，可用于治疗中重度皮炎及银屑病，目前处于 I、II、III 期临床研究阶段。

## 3 合成路线<sup>[6]</sup>

以 3-氧代环丁基氨基甲酸苄酯为原料，在冰醋酸、四氢呋喃条件下，与甲胺进行缩合，再用 NaBH<sub>4</sub> 处理，得到化合物 1 的顺反异构体混合物。然后对其盐酸盐进行重结晶，分离得到顺式异构体 1。化合物 1 的盐酸盐在异丙醇、DIPEA 条件下，与 4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶反应生成中间体 2。然后在室温条件下，醋酸乙酯、冰醋酸中，用 HBr 脱去侧链羧基保护基，得到化合物 3 的氢溴酸盐。在三乙胺碱性条件下，3 的氢溴酸盐与丙基磺酰氯反应得到化合物 4，最后用氢氧化钠溶液脱去对苯磺酰基保护基得到目标化合物 PF-04965842，合成路线见图 2。

## 4 作用机制与药理作用

Vazquez 等<sup>[6]</sup>首先用体外激酶活性实验 (1 mmol/L 三磷酸腺苷) 测定了 PF-04965842 对各个激酶的抑制活性，结果显示其对 JAK1 激酶的半抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 29 nmol/L，对 JAK2、JAK3 和 TYK2 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 803、>10 000、1 250 nmol/L。用人全血 (HWB) 实验评估了 PF-04965842 对 JAK1 和 JAK2 的选择性，以 INF $\alpha$  为刺激因子，测得其对 JAK1 的抑制活性 IC<sub>50</sub> 为 189 nmol/L；以 EPO 为刺激因子，并加入 CD34<sup>+</sup> 细胞的人全血实验中，测得其对 JAK2 的 IC<sub>50</sub> 为 7 180 nmol/L。PF-04965842 对 JAK1 的选择性为 JAK2 的 28 倍，JAK3 的 340 倍，TYK2 的 43 倍。此外，为了评价化合物的代谢稳定性，测定人肝微粒体 (HLM) 对 PF-04965842 的清除率 < 9  $\mu$ L/(min·mg)。上述结果表明，PF-04965842 对 JAK1 激酶有着较高选择抑制活性和高的体外代

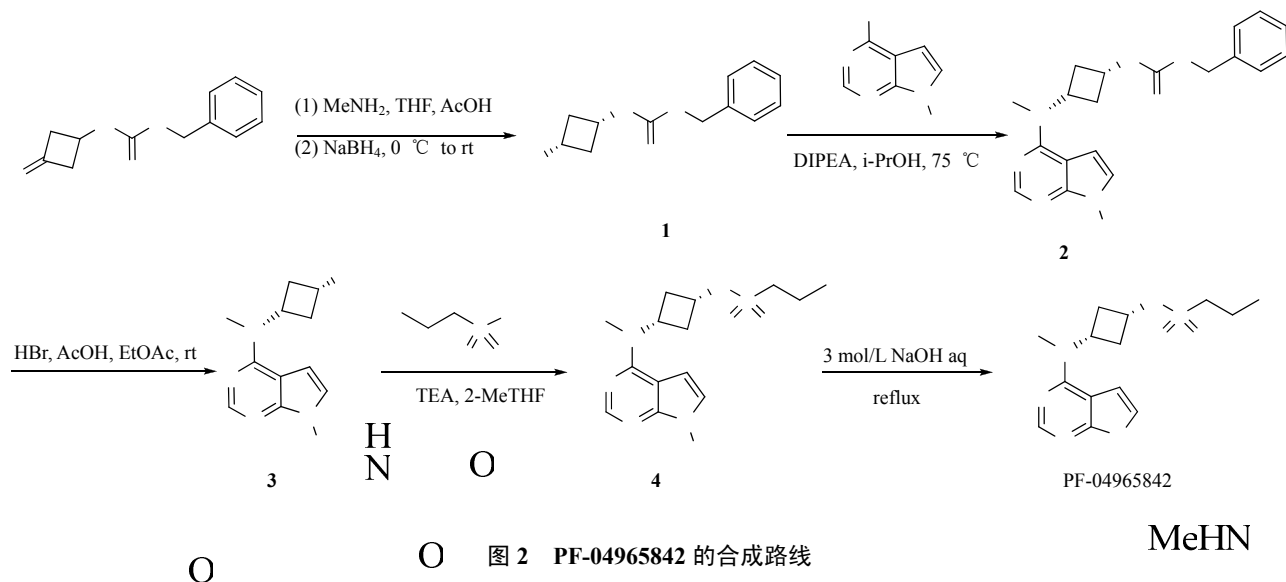


图2 PF-04965842的合成路线  
Fig. 2 Synthetic route of PF-04965842

谢稳定性。

在动物实验中, lewis 大鼠单次 ig PF-04965842 5、15、50 mg/kg, 分别于 0.25、0.5、2、4、8、24 h 采血, 测定药物浓度和 STAT 磷酸化 (pSTAT) 活性, 观察了 PF-04965842 在动物体内药动学和药效学。用 IL-6 或 IFN- $\gamma$  刺激后检测血液中 pSTAT1 水平, 评估对 JAK1/JAK2 的抑制活性, 用 IL-21 刺激检测 pSTAT3 水平评估 JAK1/JAK3 抑制活性。INF- $\gamma$ 、IL-21、IL-6 诱导后 PF-04965842 对 pSTAT 的抑制作用与血浆浓度呈正相关, 且与时间无关。未结合血浆的 IC<sub>50</sub> 值分别为 191、938、176 nmol/L。

在佐剂诱导的关节炎大鼠模型中, 采用治疗剂量模式评价了 PF-04965842 在体内对 JAK1 的抑制作用。大鼠发病后连续 7 d, 1 次/d ig PF-04965842 5、15、50 mg/kg。所有剂量均可显著减少足爪肿胀; 将剂量降低至 1 mg/kg, 仍可观察到大鼠后足肿胀明显减轻。在高剂量 (15 mg/kg) 时, PF-04965842 对 JAK2/JAK2 依赖的 GM-CSF 信号转导通路中诱导的单核细胞 pSTAT5 降低约 30%, 在低剂量时 (1 mg/kg) 降低不到 5%。而 IL-21、IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  诱导的 STAT 磷酸化水平在低剂量影响下下降 60%, 再次证明了 PF-04965842 对 JAK1 的选择性抑制作用。

## 5 临床研究

### 5.1 I 期临床

辉瑞公司 2013 年 5 月启动了 JAK1 抑制剂 PF-04965842 的 I 期临床试验<sup>[7-8]</sup>, 主要采用随机、双盲、并行分配、第三方开放、安慰剂控制、单次

和多次剂量递增等评价其安全性、耐受性、药动学和药效学。

79 名健康受试者被随机分成两组, 9 个队列, 在单次剂量递增阶段, 队列 1~8 接受安慰剂、3、10、30、100、200、400、800 mg PF-04965842; 而在多剂量递增试验阶段, 队列 3~9 接受安慰剂或每日一次 30、100、200、400 mg 或每日两次 100、200 mg PF-04965842, 连续 10 d 给药。

受试者无死亡或严重不良反应。治疗中最常见的不良反应是头痛 ( $n=13$ )、腹泻 ( $n=11$ ) 和恶心 ( $n=11$ )。PF-04965842 吸收较快 (单次或多次给药后最大血药浓度的中位时间  $\leq 1$  h), 消除迅速, 不到 4.4% 药物以原药形式出现在尿液中。1 次/d 与 2 次/d 给药的平均半衰期分别为 2.8、5.2 h。血药浓度-时间曲线下面积与最大血药浓度的增加与剂量成正比, 剂量最高可达 200 mg (每日单次或总剂量), 随着剂量的增加, 其增加的趋势明显大于按比例增加的趋势。本项研究中, 干扰素  $\gamma$  诱导蛋白 10 (IP-10) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 作为评价药效学的生物标记物。在多次剂量递增阶段, 在给予 PF-04965842 的第 2 天, 就观察到 IP-10 和 hs-CRP 呈现剂量相关性下降, 用药第 10 天下降幅度最大, 100 mg 每日两次给药组的 IP-10 下降 56%, hs-CRP 下降 85%; 200 mg 每日两次给药组的 IP-10 下降 54%。该临床研究完成于 2014 年 6 月。

### 5.2 II 期临床

2014 年 11 月, 辉瑞公司进行了一个随机、双

盲、安慰剂对照的 PF-04965842 II 期临床试验<sup>[9-10]</sup>。研究该 JAK1 抑制剂治疗中重度银屑病的有效性和安全性。研究对象是中到重度慢性斑块型银屑病患者，该试验在美国和加拿大的 32 个中心进行。试验招募了 59 名患者，随机分为安慰剂组和口服 PF-04965842 (200 mg/次, 2 次/d; 200、400 mg/次, 1 d/次) 组。持续 4 周。根据第 4 周银屑病面积和严重程度指数 (PASI) 与基线相比的变化观察其疗效。在第 4 周, 安慰剂和 200 mg/次, 1 d/次组达到 PASI 75 的比例为 17%, 400 mg/次, 1 d/次组为 50%, 200 mg/次, 2 次/d 组为 60%。与 1 d/次治疗组相比, 2 次/d 组有更多的实验室检查结果异常 (中性粒细胞、网织红细胞和血小板计数偏低)。未报告与中性粒细胞减少或血小板减少有关的严重感染或出血事件。由于辉瑞公司开发策略的改变, 该项研究在 2015 年 6 月被终止。

2016 年 4 月, 为了评价 PF-04965842 治疗中重度特应性皮炎的有效性和安全性, 美国开展了一项随机、双盲、安慰剂对照、平行、多中心、剂量范围的 II b 期临床试验<sup>[11-13]</sup>。267 名 18~75 岁的成年中重度特应性皮炎患者被随机分为 5 组, 即安慰剂组和口服 PF-04965842 (10、30、100、200 mg) 组, 1 次/d, 持续 12 周。疗效评价包括皮肤病生活质量指数 (DLQI)、从患者角度湿疹的检测 (POEM)、患者总体评价 (PtGA)、异位性皮炎 (SCORAD) 指数、湿疹面积和严重程度指数 (EASI) 和瘙痒程度 (NRS) 评分。安全性评价包括不良事件和实验室结果。在第 1 周, 200、100 mg 组 DLQI 和 POEM 与安慰剂组相比有显著改善。第 12 周时, 100 mg 组安慰剂调整后的 SCORAD 评分与基线相比变化为 40.7%, EASI 为 47.4%, 200 mg 组 NRS 变化为 25.4%, 100 mg 组为 20.7%。不良事件报告 184 例 (68.9%), 9 例 (3.4%) 发生严重不良事件。在研究过程中没有发生死亡。200、100 mg 组的小血小板在第 4 周出现下降, 到研究结束时有所改善或稳定, 临床上认为与此无关。该项研究显示 PF-04965842 200、100 mg 可显著降低中、重度特应性皮炎患者的症状和体征, 且耐受性良好。该研究于 2017 年 4 月完成。最新数据更新日期为 2018 年 5 月。

### 5.3 III 期临床

2017 年 12 月, PF-04965842 的一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、III 期试验开始用于 12 岁以上中重度特应性皮炎患者 (预期  $n=375$ )<sup>[14]</sup>。主要终

点为研究者的全球评估 (IGA) 和湿疹区域以及第 12 周的 EASI。主要研究两个剂量强度 100、200 mg 的 PF-04965842 每日口服 1 次, 持续 12 周的有效性和安全性。符合条件的患者在完成 12 周的治疗后, 可以选择进入长期延长研究。这项研究将于 2019 年 3 月完成。

2018 年 3 月, 针对 12 岁及以上年龄中重度异位性皮炎患者, 美国开始了一项长期、多中心参与 III 期临床试验<sup>[15]</sup>, 研究在使用和不使用外用药物下, PF-04965842 治疗中重度异位性皮炎的疗效和安全性。研究计划招募 2 300 名患者, 要求患者最小体质量 40 kg, 并已经完成了一项 III 期临床试验, PF-04965842 的两个剂量 (100、200 mg) 每日口服一次, 其疗效和安全性将在大约两年的研究参与中进行评价。预计 2021 年 6 月完成。

2018 年 10 月, 辉瑞公司开始了一项随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、平行分组、多中心的 III 期临床试验<sup>[16]</sup>, 研究中重度成人特应性皮炎患者在使用非药物润肤剂和药物局部治疗后, 使用 PF-04965842 和单抗药物 dupilumab 的疗效和安全性。100、200 mg 两种剂量的 PF-04965842 每日口服一次的疗效将在 12 周内与安慰剂进行比较。并比较两种剂量的 PF-04965842 与 dupilumab 在 2 周时对瘙痒的缓解效果。PF-04965842 和 dupilumab 300 mg 每两周皮下注射 1 次 (第 1 天注射剂量为 600 mg) 的治疗效果也将在 16 周内与安慰剂进行比较。该试验计划招募 700 名患者, 研究预计 2020 年 2 月完成。

## 6 安全性

在 2013 年 5 月—2014 年 6 月进行的 I 期临床试验中。受试者无死亡或严重不良反应。治疗中最常见的不良反应是头痛、腹泻和恶心。有 8 例与治疗有关的感染, 主要发生在高剂量队列中。而在 2016 年 4 月—2018 年 5 月进行的 II 期临床试验中, 无死亡或严重不良反应, 大多数为轻度或中度, 即不影响正常功能或在一定程度上不干扰正常功能。最常见的是恶心和头痛, 在 400 mg/次, 1 d/次组中最常见。其中 200 mg/次, 2 次/d 组有更多的实验室检查结果异常 (中性粒细胞、网织红细胞和血小板计数偏低), 有 1 例出现严重的血液学异常, 表现为中性粒细胞减少 (中性粒细胞绝对计数水平降至  $1.1 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$ )、血小板减少和白细胞减少 (分别降至  $56.0 \times 10^3$ 、 $2.5 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$ )。未发现与中性粒细

胞减少或血小板减少有关的严重感染或出血事件。

## 7 结语

自身免疫病的产生与机体内多种炎性细胞因子稳态失衡密切相关,这种发现推动了越来越多的靶向细胞因子及信号通路的药物在自身免疫病治疗中的研究。许多在研及临床治疗中的基于 JAK 的小分子药物已显示出明确疗效。PF-04965842 作为 JAK1 抑制剂,对 JAK1 具有较高的选择性,并能够调节多种细胞因子,包括 IL-4、IL-13、IL-31 和 IFN- $\gamma$ 。临床试验表明 PF-04965842 对中重度特异性皮炎和银屑病患者都有一定的疗效,以及较好的耐受性和安全性。目前,PF-04965842 已经进入针对中重度特异性皮炎患者其安全性和有效性的 III 期临床研究,同时还有部分 I 期临床研究正在进行,其中包括评估与其他药物相互作用及 PF-04965842 对健康女性口服避孕药药动学影响的研究。总之,PF-04965842 是一种非常具有潜力的 JAK1 抑制剂。

## 参考文献

- [1] O'Shea J J, Plenge R. JAKs and STATs in immunoregulation and immune-mediated disease [J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 542-550.
- [2] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges [J]. *Gene*, 2002, 285(1): 1-24.
- [3] Cotter D G, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(3S1): S53-S62.
- [4] Villarino A V, Kanno Y, O'Shea J J. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease [J]. *J Immunol*, 2015, 194(1): 21-27.
- [5] Schindler C, Levy D E, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20059-20063.
- [6] Vazquez M L, Kaila N, Strohbach J W, et al. Identification of *N*-{cis-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl) amino] cyclobutylpropane-1-sulfonamide (PF-04965842): a selective JAK1 clinical candidate for the treatment of autoimmune diseases [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 1130-1152.
- [7] Pfizer. First-in-human study to evaluate safety and tolerability of single and multiple ascending doses of Janus kinase-1 inhibitor PF-04965842 in healthy western and Japanese subjects [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835197?term=PF-04965842&rank=18>.
- [8] Peeva E, Hodge M R, Kieras E, et al. Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects: A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(8): 1776-1788.
- [9] Schmieder G J, Draelos Z D, Pariser D M, et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(1): 54-62.
- [10] Pfizer. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate safety and efficacy of PF-04965842 in subjects with moderate to severe psoriasis [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201524?term=PF-04965842&rank=13>.
- [11] Pfizer. A phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter, dose-ranging, study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-04965842 in subjects with moderate to severe Atopic Dermatitis [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02780167?term=PF-04965842&rank=16>.
- [12] Gooderham M, Forman S, Bissonnette R, et al. The Janus kinase 1 (JAK1) inhibitor PF-04965842 reduces signs and symptoms of moderate to severe atopic dermatitis (AD) [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(5): s94.
- [13] Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, et al. Effects of the oral janus kinase 1 (JAK1) inhibitor PF-04965842 on patient-reported outcomes (PROs) in adults with moderate to severe atopic dermatitis (AD) [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(5): s88.
- [14] Pfizer. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of PF-04965842 monotherapy in subjects aged 12 years and older, with moderate to severe atopic dermatitis [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349060?term=PF-04965842&draw=1&rank=11>.
- [15] Pfizer. A phase 3 multi-center, long-term extension study investigating the efficacy and safety of PF-04965842, with or without topical medications, administered to subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822?term=PF-04965842&draw=1&rank=12>.
- [16] Pfizer. A phase 3 randomized, double blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group, multi-center study investigating the efficacy and safety of PF-04965842 and dupilumab in comparison with placebo in adult subjects on background topical therapy, with moderate to severe atopic dermatitis [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03720470?term=PF-04965842&draw=1&rank=14>.