

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Обзор

Кострюков С.Г.<sup>1,\*</sup>, Алмазова А.В.<sup>2</sup>, Романова Э.В.<sup>3</sup>, Гололобова И.А.<sup>4</sup>, Громова Е.В.<sup>5</sup>, Кочеваткина А.Г.<sup>6</sup>,  
Журавлева Е.В.<sup>7</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-1774-0836;<sup>2</sup> ORCID : 0009-0004-4122-7946;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-0330-3838;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-7733-0540;<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-9255-2571;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск,  
Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (kostryukov\_sg[at]mail.ru)

**Аннотация**

Обзор посвящен современному состоянию исследований в области низкомолекулярных ингибиторов янус-киназ (JAK) — перспективному классу таргетных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов, известных как «якинибы». Янус-киназы (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) являются ключевыми цитоплазматическими тирозинкиназами, опосредующими передачу внутриклеточных сигналов от широкого спектра цитокинов и факторов роста через путь JAK/STAT. Гиперактивация этого пути лежит в основе патогенеза множества аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний, что делает янус-киназы привлекательными мишенями для фармакологического воздействия. В работе рассмотрены структурные особенности ферментов семейства JAK. Особое внимание уделено анализу классификации ингибиторов, основанной на механизме действия и селективности. Выделены обратимые АТФ-конкурентные ингибиторы I типа (тофацитиниб, барицитиниб, руксолитиниб), II типа (CHZ868, BBT594), а также аллостерические (деукравацитиниб, LS104, ON044580) и необратимые (ковалентные) ингибиторы (ритлецитиниб и др.). Для каждого класса приведены представители, детально описаны их молекулярные механизмы взаимодействия с ферментом, основные пути синтеза и современные области клинического применения. Систематизированы данные о фармакологических свойствах препаратов первого и второго поколений, подчеркивается эволюция в сторону повышения селективности и профиля безопасности. Отдельный раздел посвящен анализу побочных эффектов якинибов, связанных с иммуносупрессией, таких как риск инфекций, гематологические и биохимические изменения. Сделан вывод о высокой терапевтической значимости ингибиторов JAK, обеспечивающих быстрый и эффективный контроль над тяжелыми хроническими заболеваниями.

**Ключевые слова:** янус-киназы (JAK), ингибиторы янус-киназ (JAK-ингибиторы), сигнальный путь JAK/STAT, таргетная терапия, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, селективность, тофацитиниб, барицитиниб, деукравацитиниб, структура-активность.

**JANUS KINASE INHIBITORS: CLASSIFICATION, CURRENT STATUS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

Review article

Kostryukov S.G.<sup>1,\*</sup>, Almazova A.V.<sup>2</sup>, Romanova E.V.<sup>3</sup>, Gololobova I.A.<sup>4</sup>, Gromova E.V.<sup>5</sup>, Kochevatkina A.G.<sup>6</sup>,  
Zhuravleva Y.V.<sup>7</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-1774-0836;<sup>2</sup> ORCID : 0009-0004-4122-7946;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-0330-3838;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-7733-0540;<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-9255-2571;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

\* Corresponding author (kostryukov\_sg[at]mail.ru)

**Abstract**

The review is devoted to the current state of research in the field of small molecule Janus kinases (JAK) inhibitors — a promising class of targeted anti-inflammatory and anti-tumour drugs known as "JAK inhibitors". Janus kinases (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) are key cytoplasmic tyrosine kinases that mediate the transmission of intracellular signals from a wide range of cytokines and growth factors via the JAK/STAT pathway. Hyperactivation of this pathway underlies the pathogenesis of many autoimmune, inflammatory, and oncological diseases, making Janus kinases attractive targets for pharmacological intervention. The work examines the structural traits of the JAK family of enzymes. Particular attention is paid to the analysis of the classification of inhibitors based on their mechanism of action and selectivity. Reversible ATP-competitive inhibitors of type I (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib), type II (CHZ868, BBT594), as well as allosteric (deukravacitinib, LS104, ON044580) and irreversible (covalent) inhibitors (ritlectinib, etc.). Representatives of each class are listed, with detailed descriptions of their



molecular mechanisms of interaction with the enzyme, main synthesis pathways, and current areas of clinical application. Data on the pharmacological properties of first- and second-generation drugs are systematised, emphasising the evolution towards increased selectivity and safety profile. A separate section is devoted to the analysis of the side effects of JAK inhibitors associated with immunosuppression, such as the risk of infections, haematological and biochemical changes. The conclusion is made about the high therapeutic significance of JAK inhibitors, which provide fast and effective control over severe chronic diseases.

**Keywords:** Janus kinases (JAK), Janus kinase inhibitors (JAK inhibitors), JAK/STAT signalling pathway, targeted therapy, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, selectivity, tofacitinib, baricitinib, deukravacitinib, structure-activity.

### Введение

Семейство янус-киназ (Janus kinases, JAK) представляет собой группу внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, играющих фундаментальную роль в передаче сигналов от широкого спектра цитокинов, интерферонов и факторов роста. Будучи ключевыми медиаторами сигнального пути JAK/STAT (Janus kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription), эти ферменты регулируют каскад биохимических реакций, приводящих к активации транскрипции генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, выживаемость клеток и активацию иммунного ответа. Физиологическая роль JAK (включая изоформы JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) охватывает такие жизненно важные процессы, как гемопоэз, лимфопоэз и поддержание иммунного гомеостаза.

Нарушение активности янус-киназ, вызванное мутациями, конститутивной активацией или патологически повышенной экспрессией цитокинов, напрямую связана с патогенезом целого ряда тяжелых и социально значимых заболеваний. К их числу относятся аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, атопический дерматит, псориаз), а также онкогематологические патологии (миелопролиферативные новообразования, некоторые виды лейкозов). Данное обстоятельство определило JAK в качестве терапевтически значимой мишени для фармакологического вмешательства.

Разработка низкомолекулярных ингибиторов янус-киназ, обозначаемых общим термином «якинибы», стала важным достижением в области таргетной терапии. Первое поколение этих препаратов (например, тофацитиниб, руксолитиниб) продемонстрировало высокую клиническую эффективность, доказав принципиальную возможность контролировать заболевание через модуляцию внутриклеточной передачи сигнала. Однако неселективный характер их действия, направленный одновременно на несколько изоформ JAK, зачастую был сопряжен с развитием побочных эффектов.

Дальнейшая эволюция в этой области привела к созданию второго поколения якинибов — селективных ингибиторов (филготиниб, упадацитиниб, аброцитиниб и др.), обладающих повышенной специфичностью к отдельным изоформам (преимущественно JAK1). Это позволило улучшить профиль безопасности, сохранив терапевтическую эффективность. Параллельно развиваются инновационные подходы к ингибированию JAK, включая аллостерические (деукравацитиниб, нацеленный на псевдокиназный домен TYK2) и необратимые (ковалентные) ингибиторы, открывающие новые возможности для лечения резистентных форм заболеваний.

В связи с высокой распространенностью патологий, в основе которых лежит гиперактивация пути JAK/STAT, непрерывный поиск и изучение новых ингибиторов остается одной из приоритетных задач современной фармакологии и медицины. Важное значение имеют не только исследования клинической эффективности и безопасности, но и глубокий анализ структуры этих соединений, механизмов их взаимодействия с мишенью, а также разработка эффективных синтетических методов их получения.

Целью данной обзорной статьи является систематизация современных данных о классификации, механизмах действия, фармакологических свойствах, методах синтеза и клиническом применении ингибиторов янус-киназ. Особое внимание уделяется эволюции от неселективных к высокоселективным и аллостерическим ингибиторам, что отражает магистральное направление развития этого класса лекарственных средств в сторону повышения эффективности и безопасности терапии.

### Строение янус-киназ

Янус-киназы были идентифицированы в начале 1990-х годов. В семейство янус-киназ входят четыре киназы: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (известная как тирозинкиназа Т). Киназы JAK1, JAK2 и TYK2 экспрессируются повсеместно, в то время как JAK3 ограничивается по большей части гемопоэтическими клетками [1].

Каждая янус-киназа выполняет определённые функции в клетке: JAK1 участвует в передаче сигналов от различных провоспалительных цитокинов, кроме этого, JAK1 и JAK3 принимают участие в лимфопоэзе, JAK2 передает сигналы от гемопоэтических факторов роста, а JAK3 и TYK2 участвуют в регуляции иммунной системы.

В структуру янус-киназ входят около 1100 аминокислотных остатков, которые распределяются между четырьмя функциональными доменами [2]. Кроме киназного и псевдокиназного доменов, в структуру янус-киназ входят домены SH2 и FERM (см. рис. 1).

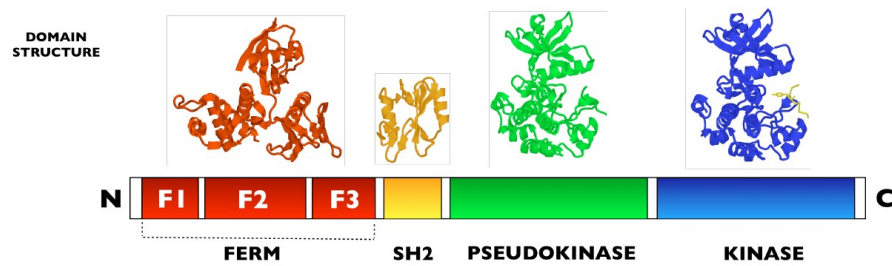


Рисунок 1 - Структура янус-киназ  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.1>

Примечание: по ист. [3]

Киназный домен состоит из примерно 250 аминокислотных остатков, расположен в С-концевой доле и выполняет основную функцию тирозинкиназы — фосфорилирование остатка тирозина субстрата [4].

Домен FERM расположен в N-концевой доле, его основная функция — связывание с рецепторами цитокинов. В результате данного связывания образуется комплекс, аналогичный рецепторной тирозинкиназе. Домен FERM содержит приблизительно 400 аминокислотных остатков и состоит из трех субдоменов, расположенных в виде клевера. N-концевой субдомен F1 имеет убиквитин-подобную  $\beta$ -складку, субдомен F2 содержит множество  $\alpha$ -спиралей и демонстрирует структурное сходство с ацетил-КоА-связывающим белком, а субдомен F3 имеет РН-домен (гомология плекстрина) [5].

Взаимодействие FERM и рецептора дополнительно способствует регуляции каталитической активности. Помимо этого, мутации домена FERM могут препятствовать фосфорилированию киназы и ее активации.

Домен SH2, следующий за доменом FERM, принимает участие в агрегации рецепторных комплексов на мембране и кросс-фосфорилировании. Домен SH2 образует связи со специфичными мотивами, содержащими фосфорилированные остатки тирозина. Он содержит примерно 100 аминокислот и состоит из двух  $\alpha$ -спиралей и центрального антипараллельного  $\beta$ -структурного участка.

Домен псевдокиназы расположен между доменом SH2 и доменом киназы. Он состоит из приблизительно 300 аминокислотных остатков и структурно схож со стандартными каталитическими доменами, но в домене псевдокиназы отсутствуют консервативные остатки необходимые для киназной активности. Отсутствие возможности проявления каталитической активности связано с отсутствием остатка аспартата, который необходим для корректной ориентации АТФ в центре связывания [6].

Из 538 идентифицированных протеинкиназ человека 48 имеют псевдокиназные домены. Одновременное нахождение псевдокиназного и киназного домена в одной протеинкиназе отмечено только у пяти представителей данной группы. Это JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 и протеинкиназа Gcn2, фосфорилирующая спиртовые группы серина и треонина.

Янус-киназы находятся по большей части в цитозоле вблизи к плазматической мембране из-за связывания с рецепторами цитокинов, но TYK2 может быть расположена и в ядре [7].

Более подробно рассмотрим механизм сигнального пути JAK/STAT и роль янус-киназ в нем (см. рис. 2). Сигнальный путь JAK/STAT состоит из трех компонентов: рецептор, связанный с киназой, янус-киназа и белок STAT, который преобразует передаваемый сигнал и активирует транскрипцию.

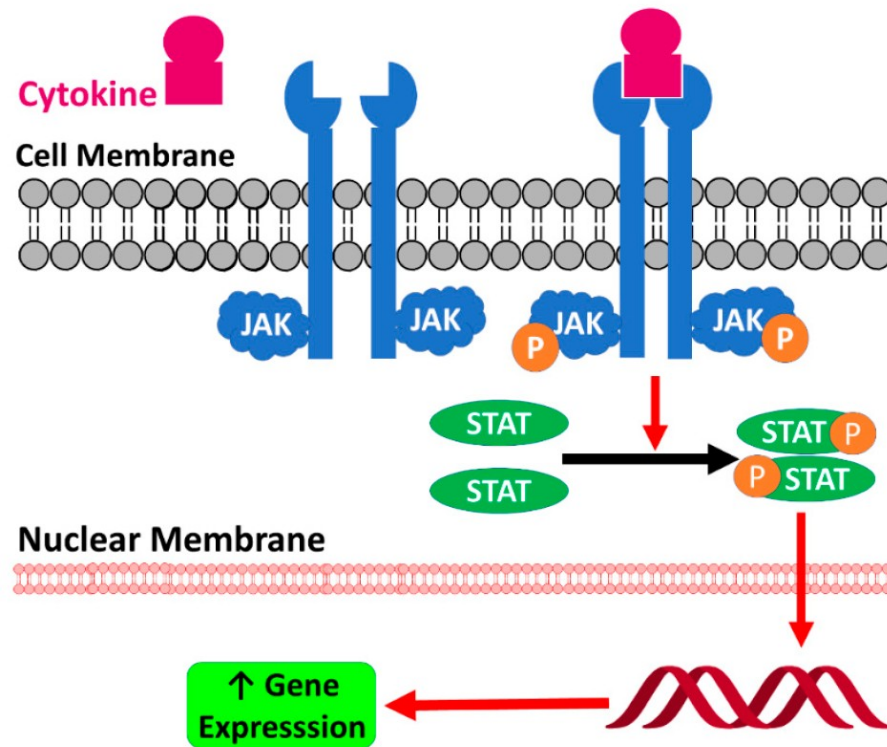


Рисунок 2 - Механизм сигнального пути JAK/STAT

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.2>*Примечание: по ист. [3]*

Рецепторы, использующие этот путь передачи сигнала – это цитокиновые рецепторы и факторы роста. В их внутриклеточных доменах расположены янус-киназы, обеспечивающие ферментативную активность. После того как рецептор связывается с лигандом, происходит его конформационное изменение, в результате чего рецепторы димеризуются и активируются связанные с ними янус-киназы. После этого янус-киназы, связанные с димеризованными рецепторами автофосфорилируются по остаткам тирозина, при этом повышается их каталитическая активность.

Возникновение мутаций в янус-киназах приводит к различным злокачественным новообразованиям. Например, мутация JAK2 V617F связана с миелопролиферативными новообразованиями, такими как истинная полицитемия, миелофиброз и другие. Данная мутация находится в псевдокиназном домене и блокирует ингибирование киназного домена. Мутации в 12 экзоне гена JAK2, затрагивающие аминокислотные остатки с 536 по 547, приводят к истинной полицитемии. Мутации JAK1 приводят к острому лимфобластному лейкозу, JAK3 и TYK2 — к острому Т-клеточному лимфобластному лейкозу [8].

### **Ингибиторы янус-киназ**

Низкомолекулярные ингибиторы янус-киназы, так называемые якинибы, являются эффективными и относительно безопасными средствами для лечения многих заболеваний. Якинибы можно разделить на два поколения: первое поколение включает небольшие молекулы, такие как барицитиниб и тофацитиниб, которые действуют как неселективные ингибиторы JAK. Препараты второго поколения, такие как филготиниб и упадацитиниб, обладают селективной ингибирующей активностью в отношении JAK. С другой стороны, якинибы также можно классифицировать в зависимости от способа связывания и типа взаимодействия с аминокислотами в JAK, при этом они делятся на обратимые (конкурентные) и необратимые (ковалентные) ингибиторы (см. рис. 3) [3].

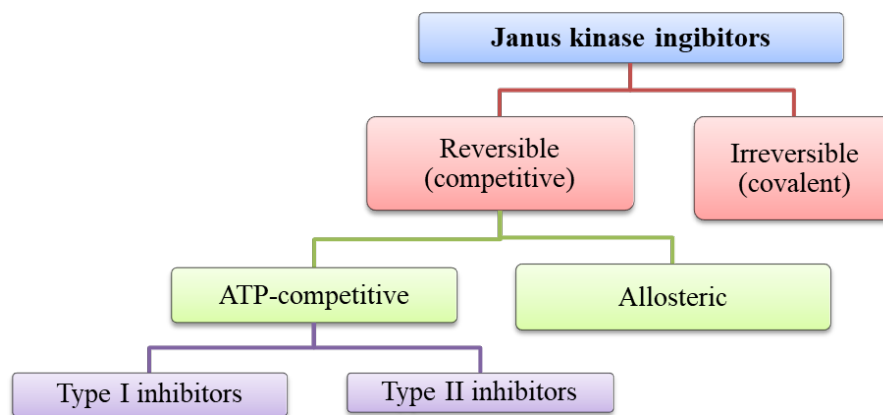


Рисунок 3 - Классификация ингибиторов янус-киназ  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.3>

Примечание: по ист. [3]

### Обратимые АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ I типа

Конкурентные ингибиторы янус-киназ образуют обратимые (нековалентные) взаимодействия с аминокислотами, входящими в состав четырех JAK. Связывающие взаимодействия, образуемые якинибами данного типа, включают водородные связи и гидрофобные взаимодействия. Класс обратимых ингибиторов JAK также можно разделить на два подкласса в зависимости от того с какой именно конформацией JAK происходит взаимодействие. АТФ-конкурентные ингибиторы I типа связываются с АТФ-связывающим сайтом JAK в активной конформации киназного домена, тогда как взаимодействие ингибиторов II типа происходит также с АТФ-связывающим сайтом киназного домена только в неактивной конформации JAK [9].

Первое поколение якинибов включает соединения, действующие как неселективные ингибиторы (барицитиниб, тофациитиниб и др.).

*Барицитиниб* (2-[1-этилсульфонил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) пирролол-1-ил] азетидин-3-ил]ацетонитрил) относится к АТФ-конкурентным ингибиторам I типа, используемым для ингибирования JAK1 и JAK2. Он применяется при лечении ревматоидного артрита средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, очаговой алопеции [10], системной красной волчанки [11]. Помимо этого, в 2022 году FDA одобрило барицитиниб для лечения COVID-19 [12].

Концентрация полумаксимального ингибирования  $IC_{50}$  барицитинибом JAK1 составляет 5,9 нМ, JAK2 — 5,7 нМ. Для JAK2 и JAK3 это значение намного больше: 53 нМ и более 400 нМ соответственно [11].

Xu J. et al. [12] разработали эффективный пятистадийный метод синтеза барицитиниба с общим выходом 49% (см. рис. 4). Предложенный подход обладает потенциалом для масштабного производства благодаря своей низкой стоимости и простоте технологических требований.

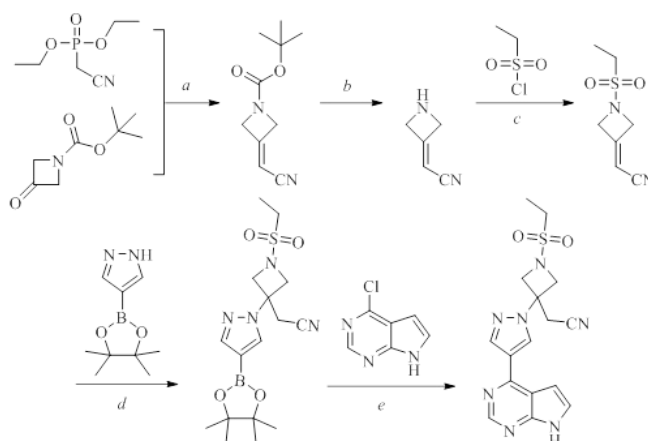


Рисунок 4 - Синтез барицитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – NaH/THF, комн. темп.; *b* – TFA, DCM, комн. темп.; *c* – DIPEA, CH<sub>3</sub>CN; *d* – DBU, IPA, кипячение; *e* – Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CsF, t-BuOH, вода, толуол, кипячение

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.4>

**Руксолитиниб** ((3*R*)-3-циклопентил-3-[4-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил) пиразол-1-ил]пропаннитрил) является первым ингибитором янус-киназ, одобренным FDA в 2011 году для лечения миелофиброза. На данный момент руксолитиниб находит широкий спектр применения. Его используют для лечения истинной полицитемии, для лечения резистентной к стероидам острой реакции «трансплантат против хозяина», для местного лечения витилиго и atopического дерматита легкой и средней степени тяжести [13].

Руксолитиниб, также, как и барицитиниб, предотвращает активацию JAK1 и JAK2 со значениями  $IC_{50}$  6,4 и 8,8 нМ соответственно.  $IC_{50}$  для янус-киназы TYK2 равно 19 нМ. Исследования показали, что он оказывает сильное ингибирование активности мутантной JAK2 V617F. Помимо этого, руксолитиниб активен в отношении таких киназ, как c-Src, FAK, RET, TRK-B и LRRK2 (дикий тип) [14].

При взаимодействии с янус-киназой JAK2 руксолитиниб образует водородные связи между пирролопиримидиновой частью и аминокислотными остатками Glu930 и Leu932 шарнирной области и располагается глубоко внутри АТФ-связывающего кармана. Также руксолитиниб закрепляется в данном положении за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий с окружающими его аминокислотными остатками Leu855, Gly856, Asp994 и Met929. При взаимодействии с янус-киназой JAK1 руксолитиниб связывается с Glu957 и Leu959 [15].

Руксолитиниб получают пятистадийным синтезом (см. рис. 5). Полученный на стадии *d* рацемат подвергают хиральному разделению, после обрабатывают трифторуксусной кислотой для снятия защитной группы с *R*-энантиомера [16].

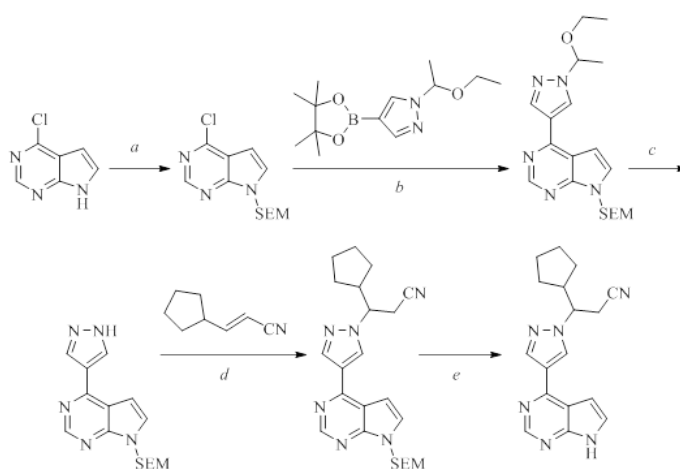


Рисунок 5 - Синтез руксолитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – SEM-Cl, DMAC, NaH, 0-5 °C, 35 мин; *b* –  $K_2CO_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , *n*-BuOH/ $H_2O$ , кипячение, 4 ч; *c* – HCl, THF, комн. темп.; *d* – 1. DBU, MeCN, комн. темп.; 2. хиральное разделение; *e* – TFA, DCM, комн. темп., 6 ч

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.5>

Другой вариант синтеза руксолитиниба включает асимметричное присоединение замещенного пиразола к циклогексилаллену, последующее гидроборирование-окисление, окисление полученного спирта в альдегид, трансформацию альдегидной группы в нитрильную, реакцию с бис(пинаколато)дибором и кросс-сочетание по Сузуки (см. рис. 6) [17].

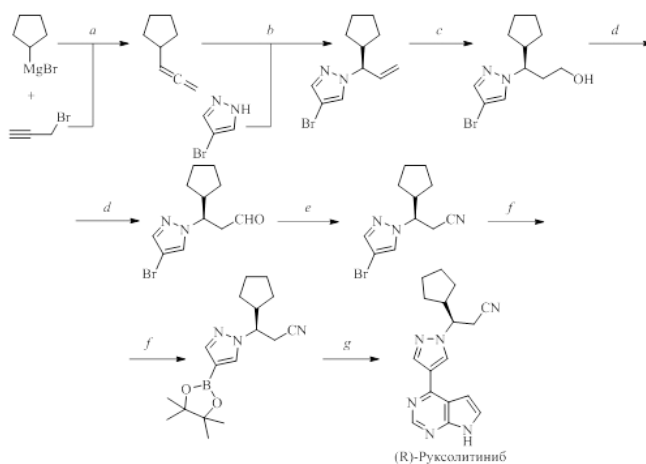


Рисунок 6 - Синтез руксолитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – CuBr, LiBr, THF; *b* – {[Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>}, JoSPOPhos SL-J688-2, PPTS, PhMe, 80 °C, 24 ч; *c* – 9-BBN, THF, 0 °C до комн. темп. После NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; *d* – (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, 78 °C потом при комн. темп.; *e* – I<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OH, THF-H<sub>2</sub>O, комн. темп.; *f* – B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, AcOK, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)], DMSO, 90 °C, 24 ч.; *g* – [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, диоксан-вода (2:1), 120 °C, 24 ч  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.6>

**Тофацитиниб** (3-[(3*R*,4*R*)-4-метил-3-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил) используется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, язвенного колита. Он был одобрен FDA в 2012 году. Кроме этого, тофацитиниб одобрен для лечения ювенильного идиопатического артрита и активного анкилозирующего спондилита [18].

Результаты исследования ингибирующей активности тофацитиниба показали, то он активен в отношении всех четырех янус-киназ. Сильнее всего он ингибирует активность JAK3 – IC<sub>50</sub> равно 1,1 нМ. Также тофацитиниб ингибирует JAK1 и JAK2 при значениях IC<sub>50</sub> 2,9 нМ и 1,2 нМ соответственно, Тук2 — при 42 нМ. Тофацитиниб взаимодействует с АТФ связывающим центром янус-киназ за счет образования водородных связей, электростатического притяжения и ван-дер-ваальсовых сил [19].

Синтез тофацитиниба [17] начинают с реакции 4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина с (3*R*,4*R*)-1-бензил-*N*,4-диметилпиперидин-3-амином (см. рис. 7). Бензильную группу удаляют в ходе Pd/C катализируемого гидрирования, после обработки полученного соединения с 2,5-диоксопирролидинилцианоацетатом получают тофацитиниб, обработка которого лимонной кислотой получают цитрат.

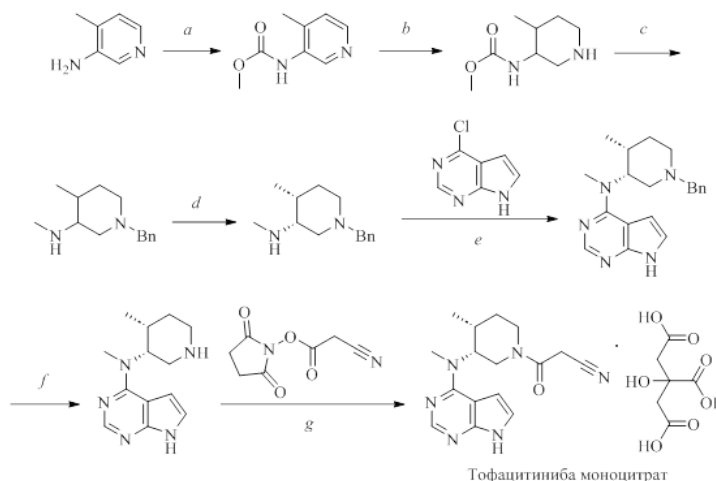


Рисунок 7 - Синтез тофацитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – *t*-BuOK, (MeO)<sub>2</sub>CO, THF; *b* – 5% Rh/C, AcOH, H<sub>2</sub>; *c* – 1. PhCHO, NaHB(OAc)<sub>3</sub>, DCM, HOAc; 2. LiAlH<sub>4</sub>, THF, HCl, IPO; *d* – L-DTTA; *e* – Et<sub>3</sub>N, 100 °C; *f* – Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub>, EtOH, комн. темп.; *g* – 1. EtOH, комн. темп., 1 ч; 2. лимонная кислота, ацетон, 40 °C до комн. темп., 2 ч  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.7>

**Делгоцитиниб** (3-[(3*S*,4*R*)-3-метил-7-(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,7-дiazаспиро[3.4]октан-1-ил]-3-оксопропаннитрил) — АТФ-конкурентный ингибитор I типа. Он был одобрен в 2020 г в Японии для лечения atopического дерматита у взрослых в форме мази/крема 0.5%. Ингибирует все четыре изоформы янус-киназ, но с разной степенью эффективности: IC<sub>50</sub> для JAK1, JAK2, JAK3 и Тук2 составляет 2,8 нМ, 2,6 нМ, 13 нМ и 58 нМ соответственно [19].

Такигучи Н. et al. [28] разработали эффективный стереоконтролируемый способ синтеза делгоцитиниба (см. рис. 8).

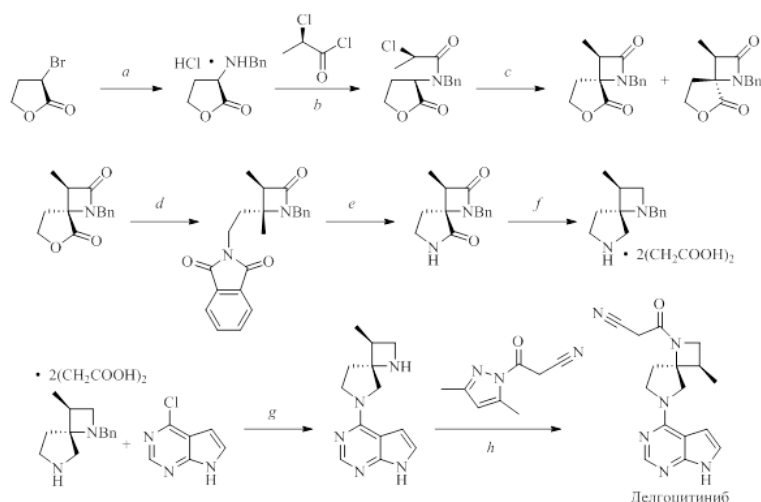


Рисунок 8 - Синтез делгоцитиниба. Реагенты и условия реакций: а – 1. BnNH<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, MeCN; 2. 4Н HCl, EtOAc; б – 2,6-лутидин, EtOAc, -10 °С; с – Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, комн. темп., 4ч; d – 1. KPhth; 2. EtAlCl<sub>2</sub>, DMSO, 100 °С; e – NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2-BuOH, 80 °С; f – LiAlH<sub>4</sub>, TMSCl, толуол, THF, 0-50 °С, 24ч; g – 1. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, t-BuOH/H<sub>2</sub>O; 2. H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOH; h – 1. MeCN; 2. Кристаллизация из бутанола  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.8>

В таблице 1 приведены основные одобренные неселективные ингибиторы янус-киназ первого поколения I типа.

Таблица 1 - Разрешенные к применению АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ первого поколения I типа

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.9>

Препарат	Профиль селективности (в порядке убывания)	Год первого одобрения	Основные утверждённые показания (примеры)
Тофацитиниб	JAK3 > JAK1 > JAK2 (слабо на TYK2)	2012 (FDA)	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, язвенный колит, ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилит.
Руксолитиниб	JAK1 = JAK2	2011 (FDA, США)	Миелопролиферативные заболевания: миелофиброз, истинная полицитемия (при неэффективности гидроксимочевины).
Баритициниб	JAK1 = JAK2 > TYK2 > JAK3	2017 (EC), 2018 (FDA)	Ревматоидный артрит, atopический дерматит (с 12 лет), алопеция ареата, COVID-19 (тяжёлое течение).
Оклацитиниб	JAK1 > JAK2, JAK3, TYK2. Разработан для ветеринарии.	2013 (FDA, США)	Атопический дерматит и аллергические дерматозы у собак (первый JAK-ингибитор для животных).
Пефицитиниб	JAK3 ≥ JAK1 > JAK2 > TYK2	2019 (Япония)	Ревматоидный артрит (одобрен в Японии, Южной Корее, Тайване).

### Обратимые АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ I типа второго поколения

Второе поколение якинибов включает селективные ингибиторы (филготиниб, упадацитиниб и др.), которые обладают большей селективностью и меньшими побочными эффектами.

**Филготиниб** (N-[5-[4-[(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)метил]фенил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид) был одобрен в 2020 году Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени. Филготиниб применяют также для лечения болезни Крона и язвенного колита. Филготиниб встраивается в АТФ связывающий центр JAK1 и образует две водородные связи с Leu932 и одну углерод-водородную связь Lys882. Ингибирующая активность филготиниба по отношению JAK1 наибольшая среди других якинибов и составляет IC<sub>50</sub> 10 нМ. Кроме этого, филготиниб ингибирует активность hFLT3, hFLT4 и hCSF1R [21].

Синтез филготиниба — сложный многоэтапный процесс, включающий пять основных стадий [16], [22]. Изначально эфир 4-(бромметил)фенилбороновой кислоты вводится в реакцию с S,S-диоксидом тиоморфолина. С другой стороны, из 6-бром-2-аминопиридина в результате последовательной обработке этоксикарбонилзотиоцианатом и гидроксилмином, получают 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин. Ацилирование аминогруппы в производном триазола приводит к циклопропанкарбоксамиду, которое в результате реакции кросс-сочетания по Судзуки с полученным на первой стадии эфиром бороновой кислоты превращается в филготиниб (см. рис. 9).

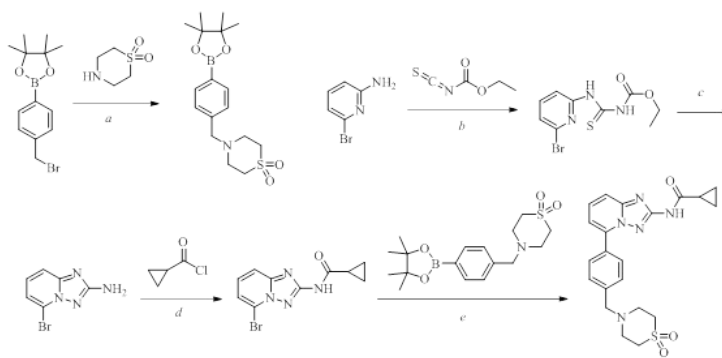


Рисунок 9 - Синтез филготиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – DIPEA, DCM/MeOH (5:1), комн. темп., 16 ч; *b* – DCM, 5 °С, до комн. темп.; *c* – NH<sub>2</sub>OH, HCl, EtOH/MeOH, DIPEA, комн. темп., 1 ч, после 1-(6-бромопиридин-2-ил)-3-карбозтокси-тиомочевина, 3 ч, кипячение; *d* – MeCN, Et<sub>3</sub>N, 5 °С до комн. темп.; *e* – 1,4-диоксан/H<sub>2</sub>O (4:1), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>dppf, 90 °С, 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.10>

Ключом к эффективности филготиниба является его уникальный механизм действия. Он является селективным ингибитором янус-киназы JAK1. Препарат встраивается в АТФ-связывающий центр JAK1, образуя две водородные связи с аминокислотным остатком Leu932 и одну углерод-водородную связь с Lys882. Эта высокая специфичность взаимодействия обеспечивает мощное ингибирование активности JAK1. Стоит отметить, что ингибирующая активность филготиниба по отношению к JAK1 значительно превосходит аналогичные показатели других препаратов этого класса (якинибов), с IC<sub>50</sub>, равной всего 10 нМ. Это свидетельствует о его высокой эффективности при низких концентрациях. Однако действие филготиниба не ограничивается только JAK1. Исследования показали, что он также ингибирует активность других киназ, таких как hFLT3, hFLT4 и hCSF1R. Это многогранное воздействие может объяснять его эффективность при различных аутоиммунных заболеваниях.

**Аброцитиниб** (N-[3-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклобутил]пропан-1-сульфонамид) одобрен FDA в январе 2020 года для лечения рефрактерного атопического дерматита средней и тяжелой степени. Он является ингибитором JAK1 при значениях IC<sub>50</sub> 0,029 нМ и JAK2 при значениях IC<sub>50</sub> 0,803 нМ. С JAK1 аброцитиниб образует три водородные связи с Glu957, Leu959 и Asn1008, три связи углерод-водород с Leu881 и Leu959 и гидрофобные взаимодействия с другими аминокислотными остатками. С JAK2 аброцитиниб связывается с помощью четырех водородных связей с Glu930, Leu932, Arg980 и Asn981, одной углерод-водородной связью с Leu932, а также с помощью ван-дер-ваальсовых взаимодействий с Leu855, Val863, Ala880, Val911 и Leu983 [23].

Vazquez M.L. et al. [24] представили синтез аброцитиниба из циклобутилкарбамата (см. рис. 10).

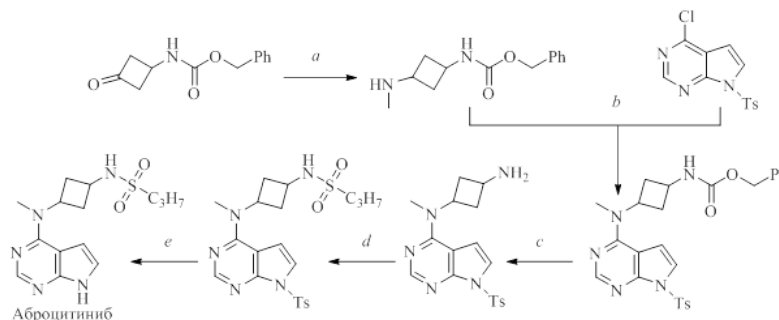


Рисунок 10 - Синтез аброцитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – MeNH<sub>2</sub>, THF, AcOH, комн. темп. потом NaBH<sub>4</sub>, 0 °C до комн. темп.; *b* – DIPEA, i-PrOH, 75 °C; *c* – HBr, AcOH, EtOAc, комн. темп.; *d* – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>Cl, TEA; *e* – NaOH  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.11>

**Пефицитиниб** (4-[[[(1S,3R)-5-гидрокси-2-адамантил]амино]-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-5-карбоксамид) — АТФ-конкурентный ингибитор I типа, который был одобрен для лечения ревматоидного артрита в 2019 году в Японии. Он ингибирует активность всех четырех янус-киназ при значениях IC<sub>50</sub> для JAK1, JAK2, JAK3 и Тук2 3,9 нМ, 5,0 нМ, 0,70 нМ и 4,8 нМ соответственно [25]. Пефицитиниб получают из пирроло[2,3-b]пиридина в ходе семистадийного синтеза (см. рис. 11) [26].

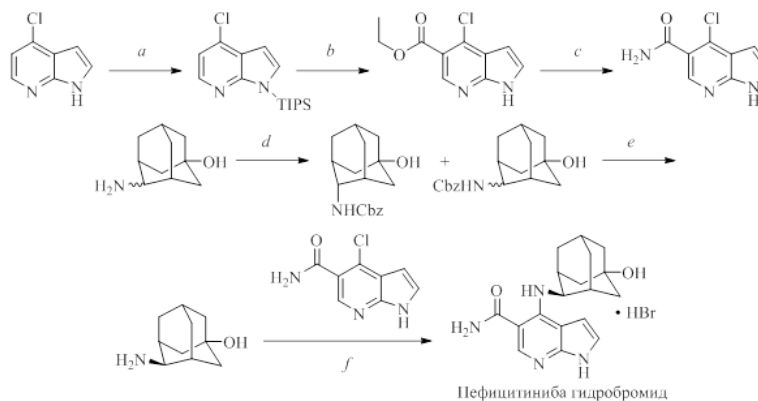


Рисунок 11 - Синтез пефицитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – NaNH, DMF, 5 °C потом TIPSCl; *b* – 1. sec-BuLi, THF, -78 °C потом ClCO<sub>2</sub>Et; 2. TBAF, THF, комн. темп.; *c* – 1. водн. NaOH, EtOH, 60 °C потом 1M HCl; 2. CDI, DMF, комн. темп. 28% водн. NH<sub>4</sub>OH; *d* – CbzCl, водн. NaOH, THF; *e* – H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, комн. темп.; *f* – 1. TBA, NMP, 200 °C; 2. 48% HBr, EtOAc, кипячение  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.12>

**Упадацитиниб** ((3S,4R)-3-этил-4-(1,5,7,10-тетразатрицикло[7.3.0.0<sup>2,6</sup>] додека-2(6),3,7,9,11-пентаен-12-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид) используется для лечения активного ревматоидного артрита, псориазического артрита средней и тяжелой степени у взрослых, рефрактерного атопического дерматита [27], болезни Крона, активного язвенного колита средней и тяжелой степени. Впервые он был одобрен в США и Европейском союзе в 2019 году [28].

Синтез упадацитиниба (см. рис. 12) на всех проходит с выходами от хороших до удовлетворительных (52–93%) [29]. После Pd-катализируемого гидрирования полученного соединения, для снятия защитной группы, получают упадацитиниб.

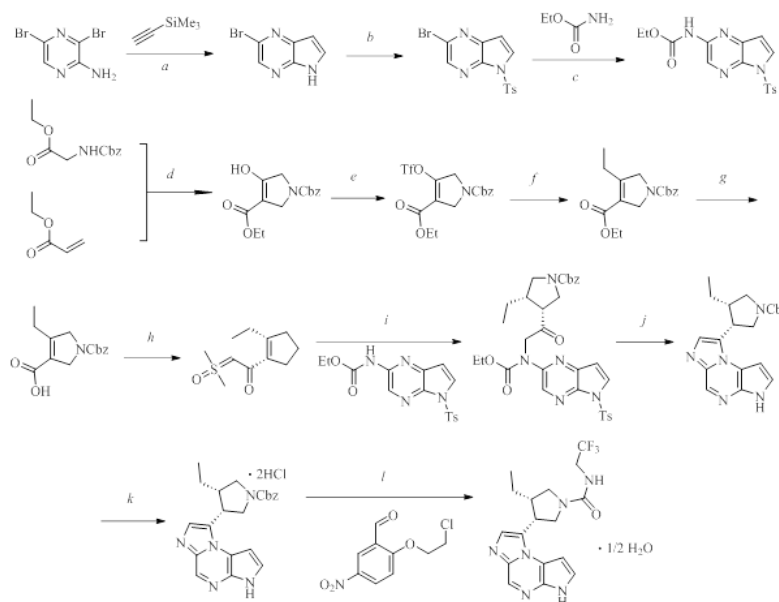


Рисунок 12 - Синтез упадацитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – PdCl<sub>2</sub>(PPh)<sub>3</sub>, CuI TEA, THF, 0 °C до комн. темп.; *b* – NaOH, p-TsCl, DMF, 0 °C; *c* – Pd(OAc)<sub>2</sub>, ксантфос, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>, 95 °C; *d* – NaOt-Bu, THF, 0 °C; *e* – (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, DIPEA, i-Pr<sub>2</sub>O, 0 °C; *f* – EtB(OH)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 85 °C; *g* – 30% NaOH, THF, 50 °C; *h* – 1. Ru(OAc)<sub>2</sub>, (S)cerфос, TEA, H<sub>2</sub>, MeOH, 80 °C; 2. CDI, THF, 25 °C; 3. (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SOCl. KOt-Bu, THF, 45 °C до -5 °C; *i* – 1. LiBr, p-TsOH, THF, 40 °C; 2. Com. LiOt-Bu, DMA, -10 °C; *j* – пиридин, (CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, MeCN, 75 °C, после 20% NaOH, 2-МеТНФ, 55 °C; *k* – 1. Pd(OH)<sub>2</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>, 50 °C; 2. 35% HCl, EtOH, EtOAc, комн. темп.; *l* – CDI, THF, 30 °C, 2,2,2-трифторэтан-1-амин, после K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 20% KOH, 25 °C

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.13>

Упадацитиниб является селективным АТФ-конкурентным ингибитором Jak1 при IC<sub>50</sub> 47 нМ. Так же он умеренно ингибирует Jak2 при IC<sub>50</sub> 120 нМ [30].

В таблице 2 приведены одобренные более селективные ингибиторы янус-киназ I типа второго поколения.

Таблица 2 - Разрешенные к применению АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ I типа второго поколения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.14>

Препарат	Профиль селективности (в порядке убывания)	Год первого одобрения	Основные утверждённые показания (на примере FDA/EMA)
Упадацитиниб	JAK1 > JAK2 > JAK3, TYK2 (селективность к JAK1 ~ 74-кратная относительно JAK2 в клеточных анализах).	2019 (FDA, США)	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, атопический дерматит, аксиальный спондилоартрит, язвенный колит, болезнь Крона.
Филготиниб	JAK1 > JAK2 (селективность к JAK1 ~ 30-кратная относительно JAK2; практически не активен против JAK3/TYK2).	2020 (EMA, ЕС; Япония)	Ревматоидный артрит, язвенный колит (в ЕС, Японии). В США не одобрен из-за вопросов безопасности (дозы для мужчин/женщин).
Аброцитиниб	JAK1 > JAK2 (высокоселективный к JAK1).	2021 (FDA, США)	Атопический дерматит (с 12 лет).
Дегоцитиниб	JAK1 > JAK2 = JAK3 > TYK2	2020 (Япония)	Атопический дерматит (топическая мазь 0,5%).

### Обратимые АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ II типа

Ингибиторы II типа связываются с тем же АТФ-связывающим карманом, что и ингибиторы I типа, но делают это, когда киназа находится в неактивной (DFG-out) конформации. Это позволяет им занимать дополнительное пространство, образованное поворотом петли DFG, что и обеспечивает потенциально более высокую селективность и способность преодолевать резистентность.

Примерами ингибиторов данного типа являются соединения CHZ868 и BBT594 (рис. 13).

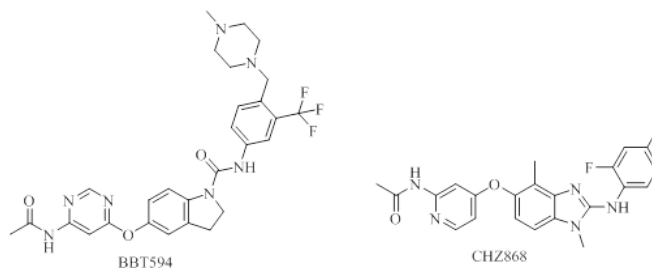


Рисунок 13 - АТФ-конкурентные ингибиторы янус-киназ II типа  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.15>

CHZ868 эффективно ингибирует конститутивное фосфорилирование JAK2 и STAT5 в клетках JAK2. При концентрации 100 нМ CHZ868 обладает активностью в отношении 26 киназ, включая JAK2 и TYK2. Также CHZ868 подавляет передачу сигналов JAK2, предполагается, что CHZ868 будет эффективен, в первую очередь, для лечения JAK2-зависимых лейкозов [31]. Предклинические испытания проходит также другой ингибитор данного типа — соединение BBT594 [32]. Данные соединения, стабилизируя неактивную конформацию JAK2, способны блокировать пролиферацию мутантных клеток. Предполагается, что CHZ868 и BBT594 будут эффективны в первую очередь для лечения JAK2-зависимых лейкозов. Синтез BBT594 представлен на рисунке 14.

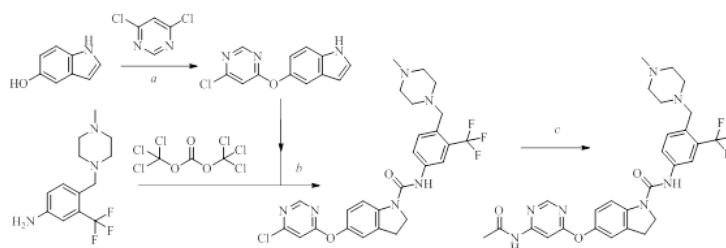


Рисунок 14 - Синтез BBT594. Реагенты и условия реакций:

*a* – 1. NaOH водн., 10 °С до -10 °С, 65 мин; 2. Ацетон, 0 °С, 30 мин; *b* – 1. Триэтиламин, C<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, бис(трихлорометил)карбонат, 0 °С, 30 мин; 2. Триэтиламин, C<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5-[(6-хлоро-4-пиримидинил)окси]-1Н-индол, 0 °С, 15 мин; *c* – ацетамид, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис[дифенилфосфин], 70 °С, 15 ч

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.16>

### Аллостерические ингибиторы янус-киназ

Аллостерические ингибиторы янус-киназ (см. рис. 15) связываются с участком фермента, отличным от АТФ-связывающего кармана. Среди этих ингибиторов в настоящее время одобрен только деукравацитиниб, который действует как селективный аллостерический ингибитор TYK2 [33].

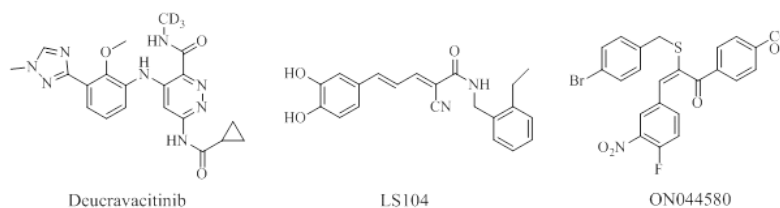


Рисунок 15 - Аллостерические ингибиторы янус-киназ  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.17>

**Деукравацитиниб** (6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d<sub>3</sub>)пиридазин-3-карбоксамид) — высокоселективный, биодоступный при приеме внутрь аллостерический

ингибитор ТУК2 ( $IC_{50}$  1,0 нМ), применяемый для лечения аутоиммунных заболеваний. Деукравацитиниб, первый в мире препарат с дейтерием, разработанный FDA, доступный для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести. Деукравацитиниб (SOTYKTU™) является первым в своем классе высокоселективным пероральным ингибитором тирозин-киназы ТУК2. Он действует посредством аллостерического механизма, связываясь с каталитически неактивным псевдокиназным регуляторным доменом ТУК2 и стабилизируя ингибирующее взаимодействие между регуляторным и каталитическим доменами. Деукравацитиниб разрабатывается компанией Bristol Myers Squibb для лечения множества иммуопосредованных заболеваний, включая псориаз, псориатический артрит, волчанку и воспалительные заболевания кишечника. Первоначально препарат был одобрен в США (09.10.2022 г.) для лечения взрослых пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, которым показана системная терапия или фототерапия. Впоследствии был одобрен в Японии (26 сентября 2022 г.) для лечения бляшечного псориаза, генерализованного пустулярного псориаза и эритродермического псориаза. В ЕС одобрена заявка на регистрацию препарата деукравацитиниб для лечения взрослых пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, и в настоящее время во многих странах мира ведется клиническая разработка препарата для лечения множественных иммуопосредованных заболеваний.

Кроме того, соединения LS104 и ON044580, проходящие в настоящее время клинические испытания, также являются примерами аллостерических ингибиторов JAK2 [34], [35].

Один из способов синтеза деукравацитиниба представлен на рисунке 16 [36].

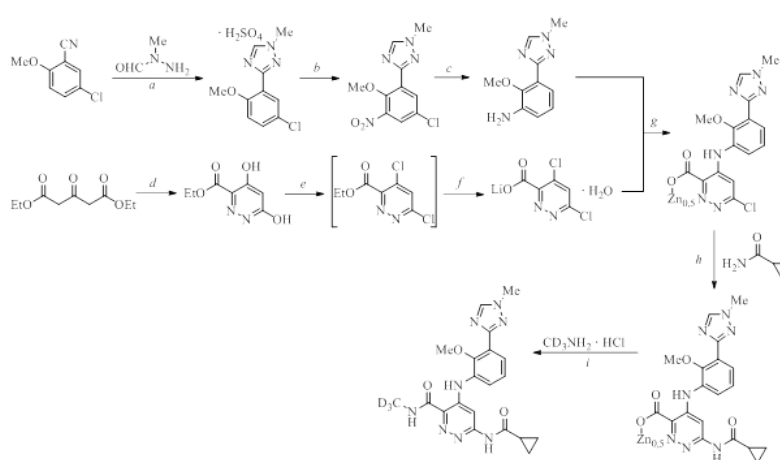


Рисунок 16 - Синтез деукравацитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – Kot-Bu, THF; *b* –  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$ ; *c* –  $H_2$ , Pd/c, MeOH; *d* –  $Ar-SO_2N_3$ ,  $n-Bu_3P$ , AcOH, MeCN; *e* –  $POCl_3$ ,  $Et_3N$ , MeCN; *f* – LiBr, DIPEA, aq. MeCN; *g* –  $Zn(OAc)_2$ ,  $H_2O/IPA$ ; *h* –  $Pd(OAc)_2$ , SL-J009, DBU/ $K_2CO_3$ , MeCN/Toluene; *i* – EDC, HOBT, NMI, NMP/MeCN затем NMP/IPA (2nd drop)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.18>

LS104 ((2E,4E)-N-бензил-2-циано-5-(3,4-дигидроксифенил)пентадиен-2,4-амид) является ингибитором JAK2, Vcr-Abl и FLT3. LS104 является перспективным соединением для лечения миелопролиферативных заболеваний и рефрактерных/рецидивирующих гематологических злокачественных новообразований [34].

ON044580 ((E)-4-(2-((4-бромбензил)тио)-3-(4-фтор-3-нитрофенил)акрилоил)бензойная кислота), является мощным и неконкурентным с точки зрения АТФ ингибитором киназы JAK2 с  $IC_{50}$  1,23 мкм. ON044580 ингибирует активность киназы JAK2 либо путем связывания с доменом JAK2, связывающим STAT5, либо путем связывания с аллостерическим сайтом [35].

Препараты ON044580 и LS104 находятся на доклинической стадии разработки.

### Необратимые (ковалентные) ингибиторы янус-киназ

В последние годы были открыты необратимые ингибиторы янус-киназ (см. рис. 17), которые нацелены на JAK3. Механизм действия этих ингибиторов обусловлен возникновением ковалентного взаимодействия тиольной группы с уникального остатка Cys909 в JAK3 с кратной связью ингибитора [37]. Химическая структура этих ингибиторов включает акриламидную и  $\alpha$ -цианоакриламидную группы, которые образующие ковалентную связь с остатком Cys909.

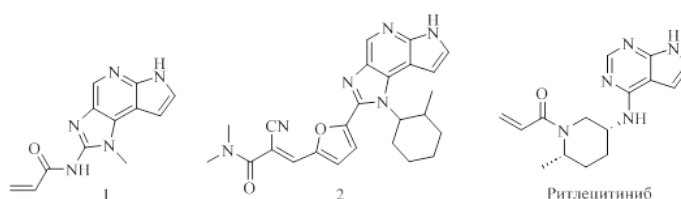


Рисунок 17 - Необратимые (ковалентные) ингибиторы янус-киназ

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.19>

Так соединение **1** ( $IC_{50}$  0,003 мкм) и соединение **2** ( $IC_{50}$  154 мкм), обладают ингибирующей активностью в отношении JAK3 [37], [38]. Ритлцитиниб ( $IC_{50}$  33.1 нМ), находящийся в настоящее время на стадии клинических испытаний, также является необратимым ингибитором JAK3.

Усовершенствованный синтетический маршрут (см. рис. 18) позволяет осуществить асимметрический синтез промежуточного этил (2*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(((*S*)-1-фенилэтил)амино)гексаноата, достигая высокого диастереомерного соотношения 86:14. Этил (2*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(((*S*)-1-фенилэтил)амино)гексаноат циклизуется в ключевое промежуточное производное пиперидинового кольца трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-метил-2-оксо-1-(((*S*)-1-фенилэтил)пиперидин-3-ил)карбамата под действием уксусной кислоты, что исключает необходимость в дорогостоящих металлических катализаторах. Этот маршрут использует легкодоступные исходные материалы и минимизирует риск загрязнения окружающей среды. Кроме того, он снижает риски для безопасности и необходимость утилизации отходов, подчеркивая экологичность нашего синтетического подхода. Эти достижения не только упрощают синтез ритлцитиниба, но и соответствуют растущему спросу на более экологичные и экономически эффективные синтетические пути в фармацевтической промышленности [39].

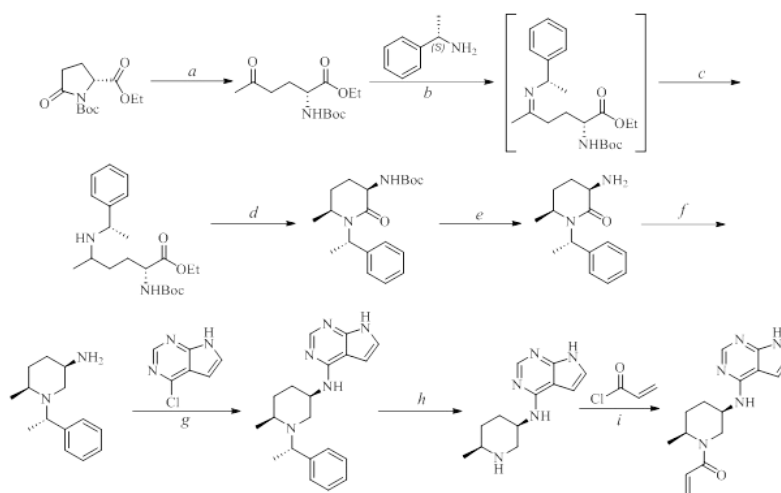


Рисунок 18 - Синтез ритлцитиниба. Реагенты и условия реакций:

*a* – MeMgCl, THF; *b* – Ti(OEt)<sub>4</sub>, THF; *c* – NaBH<sub>4</sub>, THF; *d* – AcOH, toluene; *e* – HCl, IPA, NaOH aq.; *f* – NaBH<sub>4</sub>, TFA, THF; *g* – 2-Butanol; *h* – 10%Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH; *i* – DIPEA, THF/H<sub>2</sub>O

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.165.58.20>

### Безопасность и возможные побочные эффекты якинибов

Ингибиторы янус-киназ второго поколения, такие как филготиниб и упадацитиниб, часто используются для уменьшения воспаления и боли у пациентов с хроническими заболеваниями суставов, при ревматоидном артрите [40], [41]. Некоторые якинибы применяются для лечения аутоиммунных кожных заболеваний [42], [47], например, для лечения узловых эритемы и псориазического артрита.

Клинические испытания якинибов второго поколения показали эффективность в сравнении с традиционными методами лечения, такими как метотрексат [44], [45]. Они обычно дают более быстрый терапевтический эффект и могут быть использованы в случае, если традиционные препараты не дали нужных результатов. Исследования демонстрируют значительное улучшение симптомов у пациентов после начала терапии ингибиторами янус-киназ и увеличение продолжительности жизни пациентов [46], [47]. В большинстве исследований отмечается приемлемая степень безопасности, но в связи с подавлением иммунной системы, возможно увеличение риска инфекций, таких как туберкулез [49], пневмония и другие бактериальные или вирусные заболевания [47], [50]. Могут наблюдаться гематологические изменения [51], [52], например, снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Возможны изменения в липидном профиле [53], что требует мониторинга. В редких случаях могут наблюдаться изменения в показателях функции печени. Иногда возникают проблемы с желудочно-кишечным трактом, включая тошноту и расстройства пищеварения [54].

### Заключение

Ингибиторы янус-киназ (JAK-ингибиторы, или «якинибы») утвердились как один из наиболее революционных и динамично развивающихся классов таргетных препаратов, кардинально изменивших подход к терапии широкого спектра тяжёлых иммуноопосредованных, хронических воспалительных и онкогематологических заболеваний. Фармакология прошла путь от первых неселективных препаратов (тофацитиниб, руксолитиниб) к более селективным средствам второго поколения (упадацитиниб, филготиниб, аброцитиниб). Эта эволюция, направленная на повышение избирательности действия в отношении JAK1, позволила сохранить лечебный противовоспалительный эффект, уменьшив при этом влияние на систему кроветворения (связанную с JAK2) и повысив общую безопасность терапии. Современный ассортимент якинибов достаточно разнообразен, так помимо классических обратимых АТР-



конкурентных ингибиторов I типа, активно разрабатываются ингибиторы II типа (CHZ868), нацеленные на неактивную конформацию фермента и способные преодолевать резистентность. Прорывным стало появление аллостерических ингибиторов, таких как деукравацитиниб, который, связываясь с псевдокиназным доменом TYK2, открыл принципиально новую мишень и механизм действия. Отдельное направление представляют собой необратимые (ковалентные) ингибиторы (например, ритлцитиниб), формирующие прочную связь с ферментом и обещающие пролонгированный эффект. Такое многообразие создаёт мощный инструментарий для персонализированной терапии.

Несмотря на высокую клиническую эффективность, управление безопасностью ингибиторов янус-киназ остаётся критически важной задачей. К общим для класса рискам, связанным с иммуносупрессией, относятся повышенная восприимчивость к инфекциям (бактериальным, вирусным, включая опоясывающий герпес, грибковым), потенциальные гематологические изменения, а также влияние на липидный профиль и показатели функции печени. Именно развитие селективных и аллостерических препаратов является ключевым путём к смягчению этих побочных эффектов и улучшению долгосрочного баланса пользы и риска.

Перспективы развития якинибов в настоящее время видятся в повышении селективности, преодолении резистентности с помощью инновационных механизмов действия, а также в активном расширении терапевтических показаний на такие заболевания, как алопеция, витилиго и системная красная волчанка. Важными направлениями являются оптимизация лекарственных форм, включая разработку топических препаратов для локальной терапии, и изучение потенциала комбинированной терапии с другими иммуномодуляторами.

Таким образом, ингибиторы янус-киназ представляют собой яркий пример успешной трансляции фундаментальных знаний о внутриклеточной сигнализации в клиническую практику. Постоянно растущее понимание структурной биологии янус-киназ, механизмов развития заболеваний и резистентности открывает путь к созданию лекарственных средств новых поколений. Дальнейшие междисциплинарные исследования в этой области, безусловно, будут способствовать разработке всё более эффективных и безопасных терапевтических стратегий, направленных на улучшение качества жизни миллионов пациентов по всему миру.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Yeh T.C. The Janus kinase family of protein tyrosine kinases and their role in signaling / T.C. Yeh, S. Pellegrini // Cellular and molecular life sciences: CMLS. — 1999. — Vol. 55. — № 12. — P. 1523–1534. — DOI: 10.1007/s000180050392
2. Yamaoka K. The Janus kinases (Jaks) / K. Yamaoka, P. Saharinen, M. Pesu et al. // Genome biology. — 2004. — Vol. 5. — № 12. — ID Art. 253. — DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253
3. Shawky A.M. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors / A.M. Shawky, F.A. Almalki, A.N. Abdalla et al. // Pharmaceutics. — 2022. — Vol. 14. — № 5. — ID Art. 1001. — DOI: 10.3390/pharmaceutics14051001
4. Michie K.A. Two Sides of the Coin: Ezrin/Radixin/Moesin and Merlin Control Membrane Structure and Contact Inhibition / K.A. Michie, A. Bermeister, N.O. Robertson et al. // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Vol. 20. — № 8. — ID Art. 1996. — DOI: 10.3390/ijms20081996
5. Banerjee S. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects / S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina et al. // Drugs. — 2017. — Vol. 77. — № 5. — P. 521–546. — DOI: 10.1007/s40265-017-0701-9
6. Jeong E.G. Somatic mutations of JAK1 and JAK3 in acute leukemias and solid cancers / E.G. Jeong, M.S. Kim, H.K. Nam et al. // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. — 2008. — Vol. 14. — № 12. — P. 3716–3721. — DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4839
7. Zhou Y.J. Unexpected effects of FERM domain mutations on catalytic activity of JAK3: structural implication for Janus kinases / Y.J. Zhou, M. Chen, N.A. Cusack et al. // Molecular cell. — 2001. — Vol. 8. — № 5. — P. 959–969. — DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00398-7
8. Diop A. SH2 Domains: Folding, Binding and Therapeutical Approaches / A. Diop, D. Santorelli, F. Malagrino et al. // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Vol. 23. — № 24. — ID Art. 15944. — DOI: 10.3390/ijms232415944
9. Clark J.D. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases / J.D. Clark, M.E. Flanagan, J.B. Telliez // Journal of Medicinal Chemistry. — 2014. — Vol. 57. — № 12. — P. 5023–5038. — DOI: 10.1021/jm401490p
10. Markham A. Baricitinib: First Global Approval / A. Markham // Drugs. — 2017. — Vol. 77. — № 6. — P. 697–704. — DOI: 10.1007/s40265-017-0723-3
11. Kalil A.C. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta et al. // The New England Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 384. — № 9. — P. 795–807. — DOI: 10.1056/NEJMoa2031994



12. Xu J. An Efficient Synthesis of Baricitinib / J. Xu, J. Cai, J. Chen et al. // *Journal of Chemical Research*. — 2016. — Vol. 40. — P. 205–208. — DOI: 10.3184/174751916X14569294811333
13. Lin Q. Design, synthesis, and biological evaluation of novel ruxolitinib and baricitinib analogues for potential use against COVID-19 / Q. Lin, J. Li, Y. Wang // *Chemical biology & drug design*. — 2023. — Vol. 101. — № 3. — P. 760–771. — DOI: 10.1111/cbdd.14179
14. Masciulli A. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis / A. Masciulli, A. Ferrari, G. Fgt // *Blood Advances*. — 2020. — Vol. 4. — № 2. — P. 380–386. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001158
15. Zeiser R. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease / R. Zeiser, N. von Bubnoff, J. Butler et al. // *New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 382. — № 19. — P. 1800–1810. — DOI: 10.1056/NEJMoa1917635
16. Ayala-Aguilera C.C. Small Molecule Kinase Inhibitor Drugs (1995–2021): Medical Indication, Pharmacology, and Synthesis / C.C. Ayala-Aguilera, T. Valero, A. Lorente-Macías et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2021. — Vol. 65. — P. 1047–1131. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00963
17. Haydl A.M. Regio- and Enantioselective Synthesis of N-Substituted Pyrazoles by Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition to Allene / A.M. Haydl, K. Xu, B. Breit // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54. — P. 7149–7153. — DOI: 10.1002/anie.201501758
18. Mohanakrishnan R. Tofacitinib for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults / R. Mohanakrishnan, S. Beier, A. Deodhar // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2022. — Vol. 18. — № 3. — P. 273–280. — DOI: 10.1080/1744666X.2022.2038134
19. Noji S. Discovery of a Janus Kinase Inhibitor Bearing a Highly Three-Dimensional Spiro Scaffold: JTE-052 (Delgocitinib) as a New Dermatological Agent to Treat Inflammatory Skin Disorders / S. Noji, Y. Hara, T. Miura et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 63. — № 13. — P. 7163–7185. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00450
20. Takiguchi H. Stereocontrolled Synthesis of Delgocitinib, a JAK Inhibitor for the Treatment of Atopic Dermatitis / H. Takiguchi, A. Higashi, T. Watanabe et al. // *Organic Process Research & Development*. — 2021. — Vol. 25. — P. 342–348. — DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00031
21. Grimm S.E. Filgotinib for Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal / S.E. Grimm, B. Wijnen, R. Riemsma et al. // *Pharmacoeconomics*. — 2021. — Vol. 39. — № 12. — P. 1397–1410. — DOI: 10.1007/s40273-021-01080-z
22. Pat. 20100101901 Belgium, IPC C07D 471/04 . Novel Compounds Useful for the Treatment of Degenerative and Inflammatory Diseases / Menet C.J.M., van Rompaey L.J.C., Robert S. et al.; the applicant and the patentee Galapagos NV. — № 59604/2006.01; appl. 2009-07-24; publ. 2026-02-07. — 301 p.
23. Labib A. An evaluation of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis / A. Labib, G. Yosipovitch // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2022. — Vol. 18. — № 11. — P. 1107–1118. — DOI: 10.1080/1744666X.2022.2126353
24. Vazquez M.L. Identification of N-{cis-3-[Methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide (PF-04965842): A Selective JAK1 Clinical Candidate for the Treatment of Autoimmune Diseases / M.L. Vazquez, N. Kaila, J.W. Strohbach et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 61. — P. 1130–1152. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01598
25. Tanaka Y. Peficitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview from clinical trials / Y. Tanaka, H. Izutsu // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. — 2020. — Vol. 21. — № 9. — P. 1015–1025. — DOI: 10.1080/14656566.2020.1739649
26. Pat. 20070779491 Japan, IPC C07D 471/04. Heterocyclic janus kinase 3 inhibitors / Inoue T., Tanaka A., Nakai K. et al.; the applicant and the patentee Astellas Pharma Inc. — № 326327/2006.01; appl. 2006-12-25; publ. 2007-07-12. — 226 p.
27. Smolen J.S. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study / J.S. Smolen, A.L. Pangan, P. Emery et al. // *The Lancet*. — 2019. — Vol. 393. — № 10188. — P. 2303–2311. — DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
28. Duggan S. Upadacitinib: First Approval / S. Duggan, S.J. Keam // *Drugs*. — 2019. — Vol. 79. — № 16. — P. 1819–1828. — DOI: 10.1007/s40265-019-01211-z
29. Flick A.C. Synthetic Approaches to the New Drugs Approved during 2019 / A.C. Flick, C.A. Leverett, H.X. Ding et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2021. — Vol. 64. — P. 3604–3657. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00208
30. Parmentier J.M. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) / J.M. Parmentier, J. Voss, C. Graff et al. // *BMC Rheumatology*. — 2018. — Vol. 2. — ID Art. 23. — DOI: 10.1186/s41927-018-0031-x
31. Wu S.C. Activity of the Type II JAK2 Inhibitor CHZ868 in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia / S.C. Wu, L.S. Li, N. Kopp et al. // *Cancer Cell*. — 2015. — Vol. 28. — № 1. — P. 29–41. — DOI: 10.1016/j.ccell.2015.06.005
32. Vainchenker W. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders / W. Vainchenker, E. Leroy, L. Gilles et al. // *F1000Res*. — 2018. — Vol. 7. — ID Art. 82. — DOI: 10.12688/f1000research.13167.1
33. Burke J.R. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain / J.R. Burke, L. Cheng, K.M. Gillooly et al. // *Sci Transl Med*. — 2019. — Vol. 11. — № 502. — ID Art. 1736. — DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw1736
34. Lipka D.B. LS104, a non-ATP-competitive small-molecule inhibitor of JAK2, is potently inducing apoptosis in JAK2V617F-positive cells / D.B. Lipka, L.S. Hoffmann, F. Heidel et al. // *Molecular Cancer Therapeutics*. — 2008. — Vol. 7. — № 5. — P. 1176–1184. — DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2215



35. Jatiani S.S. Non-ATP-Competitive Dual Inhibitor of JAK2 and BCR-ABL Kinases: Elucidation of a Novel Therapeutic Spectrum Based on Substrate Competitive Inhibition / S.S. Jatiani, S.C. Cosenza, M.V. Reddy et al. // *Genes Cancer*. — 2010. — Vol. 1. — № 4. — P. 331–345. — DOI: 10.1177/1947601910371337
36. Treitler D.S. Development of a Commercial Process for Deucravacitinib, a Deuterated API for TYK2 Inhibition / D.S. Treitler, M.C. Soumeillant, E.M. Simmons et al. // *Organic Process Research & Development*. — 2022. — Vol. 26. — № 4. — P. 1202–1222. — DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00468
37. Forster M. Selective JAK3 Inhibitors with a Covalent Reversible Binding Mode Targeting a New Induced Fit Binding Pocket / M. Forster, A. Chaikuad, S.M. Bauer et al. // *Cell Chemical Biology*. — 2016. — Vol. 23. — № 11. — P. 1335–1340. — DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.10.00
38. Goedken E.R. Tricyclic covalent inhibitors selectively target Jak3 through an active site thiol / E.R. Goedken, M.A. Argiriadi, D.L. Banach et al. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2015. — Vol. 290. — № 8. — P. 4573–4589. — DOI: 10.1074/jbc.M114.595181
39. Dong H. An Asymmetric Reductive Amination Synthesis of Ritlecitinib Using (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamine as Chiral Auxiliary / H. Dong, E.M. Bonku, Y. Zhang et al. // *Chemistry*. — 2025. — Vol. 31. — №33. — ID Art. e202501218. — DOI: 10.1002/chem.202501218
40. Celletti E. Filgotinib Effectiveness in Rheumatoid Arthritis: Observational Analysis of a Large Multicenter Cohort / E. Celletti, M. Di Penta, A. Ariani et al. // *Rheumatol Ther*. — 2026. — Vol. 13. — P. 179–193. — DOI: 10.1007/s40744-025-00805-2
41. Szekanecz Z. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician / Z. Szekanecz, M.H. Buch, C. Charles-Schoeman et al. // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2024. — Vol. 20. — № 2. — P. 101–115. — DOI: 10.1038/s41584-023-01062-9
42. Solimani F. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology / F. Solimani, K. Meier, K. Ghoreschi et al. // *Front. Immunol*. — 2019. — Vol. 10. — ID Art. 2847. — DOI: 10.3389/fimmu.2019.02847
43. Damsky W. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class / W. Damsky, B.A. King // *J. Am. Acad. Dermatol*. — 2017. — Vol. 76. — № 4. — P. 736–744. — DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
44. Taylor P.C. Does Concomitant Use of Methotrexate with JAK Inhibition Confer Benefit for Cardiovascular Outcomes? A Commentary / P.C. Taylor, A. Balsa, A.B. Mongey et al. // *Rheumatol Ther*. — 2024. — Vol. 11. — P. 1425–1435. — DOI: 10.1007/s40744-024-00721-x
45. Liao X. Efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors combined with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: a single-center randomized trial / X. Liao, W. Huo, W. Zeng et al. // *Adv. Rheumatol*. — 2023. — Vol. 63. — ID Art. 50. — DOI: 10.1186/s42358-023-00331-1
46. Новиков П.И. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность / П.И. Новиков, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева и др. // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2021. — Т. 30. — № 1. — С. 51–60. — DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60
47. Cohen S. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis / S. Cohen, S.C. Radominski, J.J. Gomez-Reino et al. // *Arthritis Rheumatol*. — 2014. — Vol. 66. — № 11. — P. 2924–2937. — DOI: 10.1002/art.38779
48. Charles-Schoeman C. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor / C. Charles-Schoeman, P. Wicker, M.A. Gonzalez-Gay et al. // *Semin Arthritis Rheum*. — 2016. — Vol. 46. — № 3. — P. 261–271. — DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.014
49. Ji X. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs: meta-analysis of randomized clinical trials / X. Ji, L. Hu, Y. Wang // *Chinese Medical Journal (Engl.)*. — 2022. — Vol. 135. — № 4. — P. 409–415. — DOI: 10.1097/CM9.0000000000001948
50. Winthrop K.L. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis / K.L. Winthrop, H. Yamanaka, H. Valdez et al. // *Arthritis Rheumatol*. — 2014. — Vol. 66. — № 10. — P. 2675–2684. — DOI: 10.1002/art.38745
51. Fleischmann R. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis / R. Fleischmann, J. Kremer, J. Cush et al. // *N. Engl. J. Med*. — 2012. — Vol. 367. — № 6. — P. 495–507. — DOI: 10.1056/NEJMoa1109071
52. O'Shea J.J. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease / J.J. O'Shea, R. Plenge // *Immunity*. — 2012. — Vol. 36. — № 4. — P. 542–550. — DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.014
53. Ytterberg S.R. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis / S.R. Ytterberg, D.L. Bhatt, T.R. Mikuls et al. // *N. Engl. J. Med*. — 2022. — Vol. 386. — № 4. — P. 316–326. — DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
54. Cohen S.B. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme / S.B. Cohen, Y. Tanaka, X. Mariette et al. // *RMD Open*. — 2020. — Vol. 6. — № 3. — ID Art. e001395. — DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001395

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Yeh T.C. The Janus kinase family of protein tyrosine kinases and their role in signaling / T.C. Yeh, S. Pellegrini // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. — 1999. — Vol. 55. — № 12. — P. 1523–1534. — DOI: 10.1007/s000180050392
2. Yamaoka K. The Janus kinases (Jaks) / K. Yamaoka, P. Saharinen, M. Pesu et al. // *Genome biology*. — 2004. — Vol. 5. — № 12. — ID Art. 253. — DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253
3. Shawky A.M. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors / A.M. Shawky, F.A. Almalki, A.N. Abdalla et al. // *Pharmaceutics*. — 2022. — Vol. 14. — № 5. — ID Art. 1001. — DOI: 10.3390/pharmaceutics14051001



4. Michie K.A. Two Sides of the Coin: Ezrin/Radixin/Moesin and Merlin Control Membrane Structure and Contact Inhibition / K.A. Michie, A. Bermeister, N.O. Robertson et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — Vol. 20. — № 8. — ID Art. 1996. — DOI: 10.3390/ijms20081996
5. Banerjee S. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects / S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina et al. // *Drugs*. — 2017. — Vol. 77. — № 5. — P. 521–546. — DOI: 10.1007/s40265-017-0701-9
6. Jeong E.G. Somatic mutations of JAK1 and JAK3 in acute leukemias and solid cancers / E.G. Jeong, M.S. Kim, H.K. Nam et al. // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. — 2008. — Vol. 14. — № 12. — P. 3716–3721. — DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4839
7. Zhou Y.J. Unexpected effects of FERM domain mutations on catalytic activity of JAK3: structural implication for Janus kinases / Y.J. Zhou, M. Chen, N.A. Cusack et al. // *Molecular cell*. — 2001. — Vol. 8. — № 5. — P. 959–969. — DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00398-7
8. Diop A. SH2 Domains: Folding, Binding and Therapeutical Approaches / A. Diop, D. Santorelli, F. Malagrino et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23. — № 24. — ID Art. 15944. — DOI: 10.3390/ijms232415944
9. Clark J.D. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases / J.D. Clark, M.E. Flanagan, J.B. Telliez // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — Vol. 57. — № 12. — P. 5023–5038. — DOI: 10.1021/jm401490p
10. Markham A. Baricitinib: First Global Approval / A. Markham // *Drugs*. — 2017. — Vol. 77. — № 6. — P. 697–704. — DOI: 10.1007/s40265-017-0723-3
11. Kalil A.C. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta et al. // *The New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 384. — № 9. — P. 795–807. — DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
12. Xu J. An Efficient Synthesis of Baricitinib / J. Xu, J. Cai, J. Chen et al. // *Journal of Chemical Research*. — 2016. — Vol. 40. — P. 205–208. — DOI: 10.3184/174751916X14569294811333
13. Lin Q. Design, synthesis, and biological evaluation of novel ruxolitinib and baricitinib analogues for potential use against COVID-19 / Q. Lin, J. Li, Y. Wang // *Chemical biology & drug design*. — 2023. — Vol. 101. — № 3. — P. 760–771. — DOI: 10.1111/cbdd.14179
14. Masciulli A. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis / A. Masciulli, A. Ferrari, G. Fgt // *Blood Advances*. — 2020. — Vol. 4. — № 2. — P. 380–386. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001158
15. Zeiser R. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease / R. Zeiser, N. von Bubnoff, J. Butler et al. // *New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 382. — № 19. — P. 1800–1810. — DOI: 10.1056/NEJMoa1917635
16. Ayala-Aguilera C.C. Small Molecule Kinase Inhibitor Drugs (1995–2021): Medical Indication, Pharmacology, and Synthesis / C.C. Ayala-Aguilera, T. Valero, A. Lorente-Macías et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2021. — Vol. 65. — P. 1047–1131. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00963
17. Haydl A.M. Regio- and Enantioselective Synthesis of N-Substituted Pyrazoles by Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition to Allene / A.M. Haydl, K. Xu, B. Breit // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54. — P. 7149–7153. — DOI: 10.1002/anie.201501758
18. Mohanakrishnan R. Tofacitinib for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults / R. Mohanakrishnan, S. Beier, A. Deodhar // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2022. — Vol. 18. — № 3. — P. 273–280. — DOI: 10.1080/1744666X.2022.2038134
19. Noji S. Discovery of a Janus Kinase Inhibitor Bearing a Highly Three-Dimensional Spiro Scaffold: JTE-052 (Delgocitinib) as a New Dermatological Agent to Treat Inflammatory Skin Disorders / S. Noji, Y. Hara, T. Miura et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 63. — № 13. — P. 7163–7185. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00450
20. Takiguchi H. Stereocontrolled Synthesis of Delgocitinib, a JAK Inhibitor for the Treatment of Atopic Dermatitis / H. Takiguchi, A. Higashi, T. Watanabe et al. // *Organic Process Research & Development*. — 2021. — Vol. 25. — P. 342–348. — DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00031
21. Grimm S.E. Filgotinib for Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal / S.E. Grimm, B. Wijnen, R. Riemsma et al. // *Pharmacoeconomics*. — 2021. — Vol. 39. — № 12. — P. 1397–1410. — DOI: 10.1007/s40273-021-01080-z
22. Pat. 20100101901 Belgium, IPC C07D 471/04 . Novel Compounds Useful for the Treatment of Degenerative and Inflammatory Diseases / Menet C.J.M., van Rompaey L.J.C., Robert S. et al.; the applicant and the patentee Galapagos NV. — № 59604/2006.01; appl. 2009-07-24; publ. 2026-02-07. — 301 p.
23. Labib A. An evaluation of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis / A. Labib, G. Yosipovitch // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2022. — Vol. 18. — № 11. — P. 1107–1118. — DOI: 10.1080/1744666X.2022.2126353
24. Vazquez M.L. Identification of N-{cis-3-[Methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide (PF-04965842): A Selective JAK1 Clinical Candidate for the Treatment of Autoimmune Diseases / M.L. Vazquez, N. Kaila, J.W. Strohbach et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 61. — P. 1130–1152. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01598
25. Tanaka Y. Peficitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview from clinical trials / Y. Tanaka, H. Izutsu // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. — 2020. — Vol. 21. — № 9. — P. 1015–1025. — DOI: 10.1080/14656566.2020.1739649
26. Pat. 20070779491 Japan, IPC C07D 471/04. Heterocyclic janus kinase 3 inhibitors / Inoue T., Tanaka A., Nakai K. et al.; the applicant and the patentee Astellas Pharma Inc. — № 326327/2006.01; appl. 2006-12-25; publ. 2007-07-12. — 226 p.



27. Smolen J.S. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study / J.S. Smolen, A.L. Pangan, P. Emery et al. // *The Lancet*. — 2019. — Vol. 393. — № 10188. — P. 2303–2311. — DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
28. Duggan S. Upadacitinib: First Approval / S. Duggan, S.J. Keam // *Drugs*. — 2019. — Vol. 79. — № 16. — P. 1819–1828. — DOI: 10.1007/s40265-019-01211-z
29. Flick A.C. Synthetic Approaches to the New Drugs Approved during 2019 / A.C. Flick, C.A. Leverett, H.X. Ding et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2021. — Vol. 64. — P. 3604–3657. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00208
30. Parmentier J.M. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) / J.M. Parmentier, J. Voss, C. Graff et al. // *BMC Rheumatology*. — 2018. — Vol. 2. — ID Art. 23. — DOI: 10.1186/s41927-018-0031-x
31. Wu S.C. Activity of the Type II JAK2 Inhibitor CHZ868 in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia / S.C. Wu, L.S. Li, N. Kopp et al. // *Cancer Cell*. — 2015. — Vol. 28. — № 1. — P. 29–41. — DOI: 10.1016/j.ccell.2015.06.005
32. Vainchenker W. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders / W. Vainchenker, E. Leroy, L. Gilles et al. // *F1000Res*. — 2018. — Vol. 7. — ID Art. 82. — DOI: 10.12688/f1000research.13167.1
33. Burke J.R. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain / J.R. Burke, L. Cheng, K.M. Gillooly et al. // *Sci Transl Med*. — 2019. — Vol. 11. — № 502. — ID Art. 1736. — DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw1736
34. Lipka D.B. LS104, a non-ATP-competitive small-molecule inhibitor of JAK2, is potently inducing apoptosis in JAK2V617F-positive cells / D.B. Lipka, L.S. Hoffmann, F. Heidel et al. // *Molecular Cancer Therapeutics*. — 2008. — Vol. 7. — № 5. — P. 1176–1184. — DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2215
35. Jatiani S.S. Non-ATP-Competitive Dual Inhibitor of JAK2 and BCR-ABL Kinases: Elucidation of a Novel Therapeutic Spectrum Based on Substrate Competitive Inhibition / S.S. Jatiani, S.C. Cosenza, M.V. Reddy et al. // *Genes Cancer*. — 2010. — Vol. 1. — № 4. — P. 331–345. — DOI: 10.1177/1947601910371337
36. Treitler D.S. Development of a Commercial Process for Deucravacitinib, a Deuterated API for TYK2 Inhibition / D.S. Treitler, M.C. Soumeillant, E.M. Simmons et al. // *Organic Process Research & Development*. — 2022. — Vol. 26. — № 4. — P. 1202–1222. — DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00468
37. Forster M. Selective JAK3 Inhibitors with a Covalent Reversible Binding Mode Targeting a New Induced Fit Binding Pocket / M. Forster, A. Chaikvad, S.M. Bauer et al. // *Cell Chemical Biology*. — 2016. — Vol. 23. — № 11. — P. 1335–1340. — DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.10.00
38. Goedken E.R. Tricyclic covalent inhibitors selectively target Jak3 through an active site thiol / E.R. Goedken, M.A. Argiriadi, D.L. Banach et al. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2015. — Vol. 290. — № 8. — P. 4573–4589. — DOI: 10.1074/jbc.M114.595181
39. Dong H. An Asymmetric Reductive Amination Synthesis of Ritlecitinib Using (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamine as Chiral Auxiliary / H. Dong, E.M. Bonku, Y. Zhang et al. // *Chemistry*. — 2025. — Vol. 31. — №33. — ID Art. e202501218. — DOI: 10.1002/chem.202501218
40. Celletti E. Filgotinib Effectiveness in Rheumatoid Arthritis: Observational Analysis of a Large Multicenter Cohort / E. Celletti, M. Di Penta, A. Ariani et al. // *Rheumatol Ther*. — 2026. — Vol. 13. — P. 179–193. — DOI: 10.1007/s40744-025-00805-2
41. Szekanecz Z. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician / Z. Szekanecz, M.H. Buch, C. Charles-Schoeman et al. // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2024. — Vol. 20. — № 2. — P. 101–115. — DOI: 10.1038/s41584-023-01062-9
42. Solimani F. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology / F. Solimani, K. Meier, K. Ghoreschi et al. // *Front. Immunol*. — 2019. — Vol. 10. — ID Art. 2847. — DOI: 10.3389/fimmu.2019.02847
43. Damsky W. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class / W. Damsky, B.A. King // *J. Am. Acad. Dermatol*. — 2017. — Vol. 76. — № 4. — P. 736–744. — DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
44. Taylor P.C. Does Concomitant Use of Methotrexate with JAK Inhibition Confer Benefit for Cardiovascular Outcomes? A Commentary / P.C. Taylor, A. Balsa, A.B. Mongey et al. // *Rheumatol Ther*. — 2024. — Vol. 11. — P. 1425–1435. — DOI: 10.1007/s40744-024-00721-x
45. Liao X. Efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors combined with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: a single-center randomized trial / X. Liao, W. Huo, W. Zeng et al. // *Adv. Rheumatol*. — 2023. — Vol. 63. — ID Art. 50. — DOI: 10.1186/s42358-023-00331-1
46. Novikov P.I. Ingibitori yanus-kinaz: farmakologicheskie svoistva i sravnitelnie klinicheskaya effektivnost i bezopasnost [Janus kinase inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety] / P.I. Novikov, T.P. Shevtsova, Ye.M. Shchegoleva et al. // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]*. — 2021. — Vol. 30. — № 1. — P. 51–60. — DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60 [in Russian]
47. Cohen S. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis / S. Cohen, S.C. Radominski, J.J. Gomez-Reino et al. // *Arthritis Rheumatol*. — 2014. — Vol. 66. — № 11. — P. 2924–2937. — DOI: 10.1002/art.38779
48. Charles-Schoeman C. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor / C. Charles-Schoeman, P. Wicker, M.A. Gonzalez-Gay et al. // *Semin Arthritis Rheum*. — 2016. — Vol. 46. — № 3. — P. 261–271. — DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.014



49. Ji X. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs: meta-analysis of randomized clinical trials / X. Ji, L. Hu, Y. Wang // *Chinese Medical Journal (Engl.)*. — 2022. — Vol. 135. — № 4. — P. 409–415. — DOI: 10.1097/CM9.0000000000001948
50. Winthrop K.L. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis / K.L. Winthrop, H. Yamanaka, H. Valdez et al. // *Arthritis Rheumatol.* — 2014. — Vol. 66. — № 10. — P. 2675–2684. — DOI: 10.1002/art.38745
51. Fleischmann R. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis / R. Fleischmann, J. Kremer, J. Cush et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — № 6. — P. 495–507. — DOI: 10.1056/NEJMoa1109071
52. O'Shea J.J. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease / J.J. O'Shea, R. Plenge // *Immunity*. — 2012. — Vol. 36. — № 4. — P. 542–550. — DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.014
53. Ytterberg S.R. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis / S.R. Ytterberg, D.L. Bhatt, T.R. Mikuls et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2022. — Vol. 386. — № 4. — P. 316–326. — DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
54. Cohen S.B. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme / S.B. Cohen, Y. Tanaka, X. Mariette et al. // *RMD Open*. — 2020. — Vol. 6. — № 3. — ID Art. e001395. — DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001395