



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización y
Digitalización CSA Ltda

OK
26+

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-144140

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS
QUINASA (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-
1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE : INCYTE CORPORATION

DOMICILIO: WILMINGTON, ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 16 DIC. 2009

(FORMA P 10).

W. J. M. S. S. S.
Fr=13-01-2010



**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **INCYTE CORPORATION**

Dirección: Experimental Station, Route 141
& Henry Clay Road Building E336
Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de
América.

Nacionalidad o Domicilio: Wilmington,
Estado de Delaware, Estados Unidos de
América.

Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: RODGERS, James D.; ARVANITIS, Argyrios G. y SHI, Jack Guoen.

Dirección: 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350; 101 Willow Glen Drive,
Kennett Square, Pennsylvania 19348 y 7 Matson Court, Wilmington, Delaware
19803.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/066658

Fecha: 12/06/08

Publicación Internacional No. WO 2008/157207 A3

Fecha: 24/12/08

⑥

Título (54) "METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS QUINASA (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

13/06/07

(31) Número de Solicitud

60/943,695

⑨

Comprobante de Pago No. 09-86.286

Fecha: Noviembre 17 de 2009

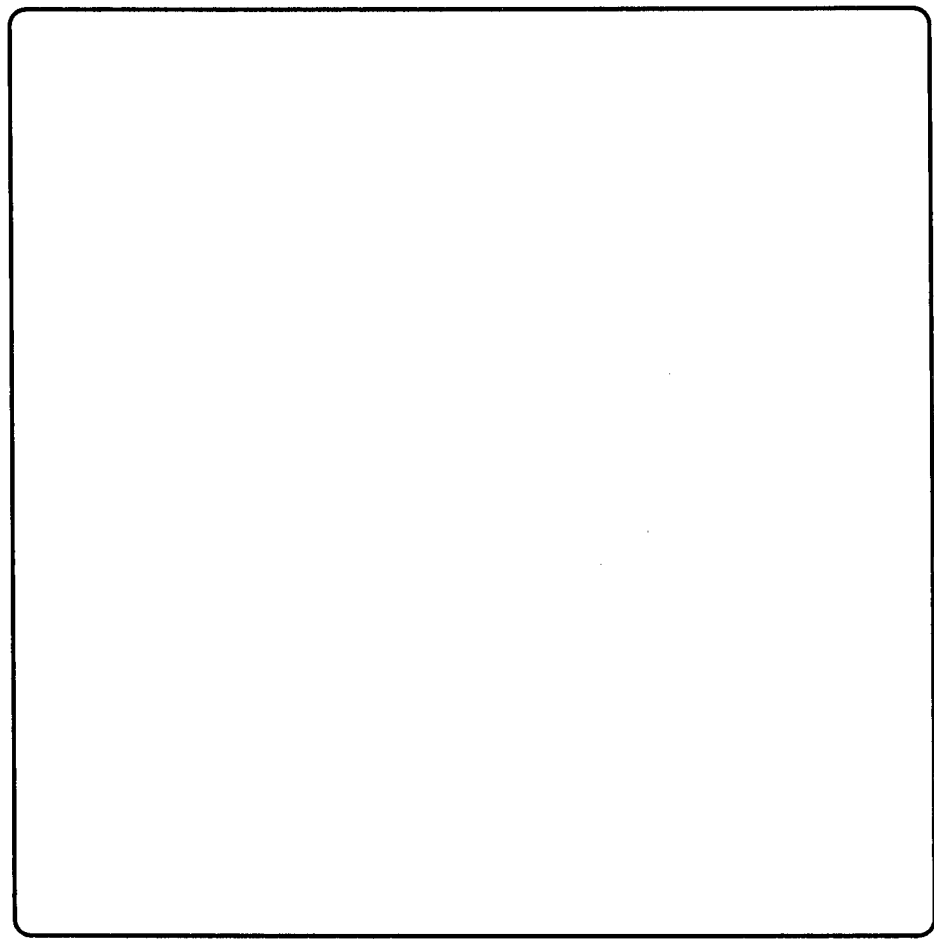
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE
FIRMA 
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 86,286
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144140- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:00:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 67

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98913441	17/11/2009	29,425,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

===

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth

3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el
Condado, Anne Arundel

4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland

6. el 22 de Enero, 2007



GABRIEL RICARTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
PES. 25965 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

MINISTERIO
RELACIONES EXTERIORES

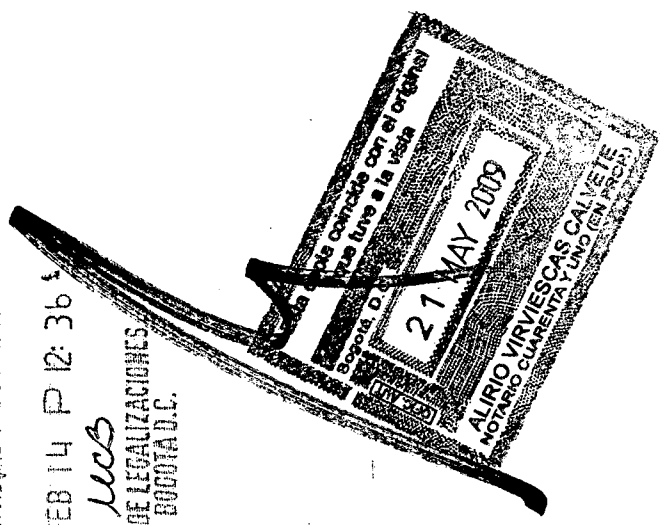
565952

Gabriel Caballero
CONFIRMA APROBACIÓN
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 14 P 12:36

lucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

==

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente _____

==

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

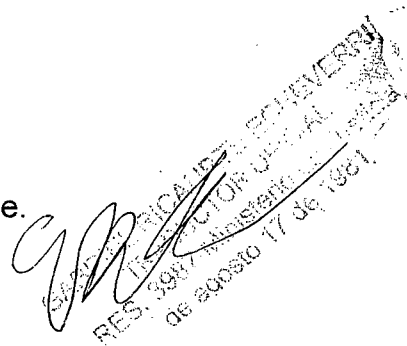


Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware



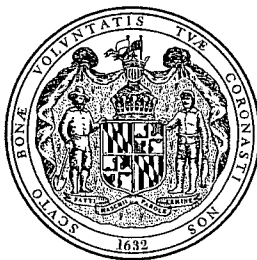
Mi comisión expira marzo 16, 2008.

===

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 45.000



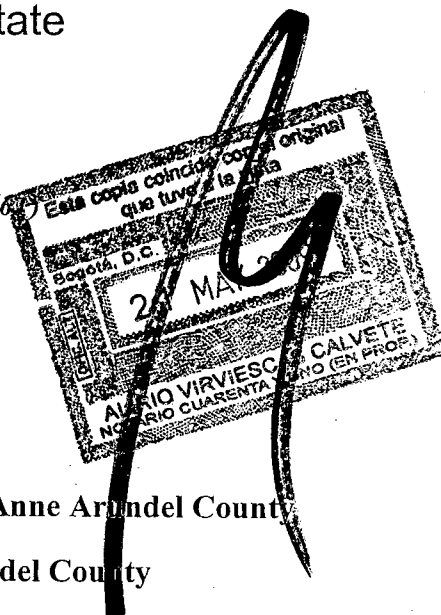


The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)



1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal



9. Signature

Dennis C. Rhuffe

Interim Secretary of State

No. 190799

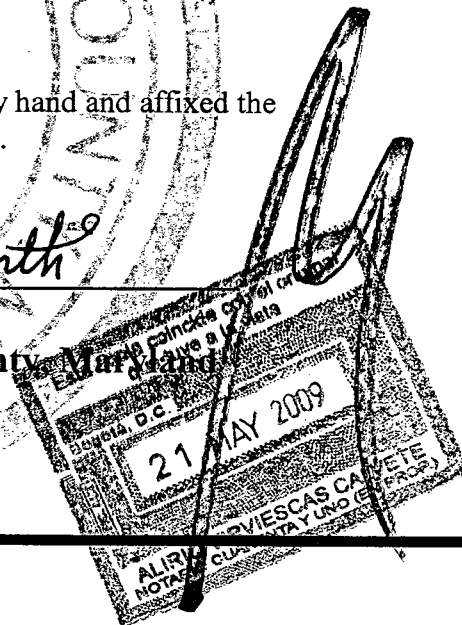
State of Maryland, Anne Arundel County, Sect.

I, **ROBERT P. DUCKWORTH**, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.

Robert P. Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland



Los abajo firmados,

Incyte Corporation

Una sociedad organizada y existente
bajo las leyes del Estado de
Delaware E.U.A.

con domicilio en

Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road

Building E336

Wilmington, DE 19880

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designare, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation

A corporation organized and existing under
domiciled at the laws of State Delaware, E.U.A

Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336

Wilmington, DE 19880

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end, to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals; to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all instalments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, to submit to arbitrators, to
desist, to collect, to appeal and, in short, with all such
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP + General Counsel

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires

05/01/2009



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss)
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció
Patricia A. Schreck, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es **EVO y consejero General**
de **Incyte Corporation**
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware
domiciliada en la ciudad de Wilmington,
Condado New Castle

Estado de Delaware
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de
Delaware.

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

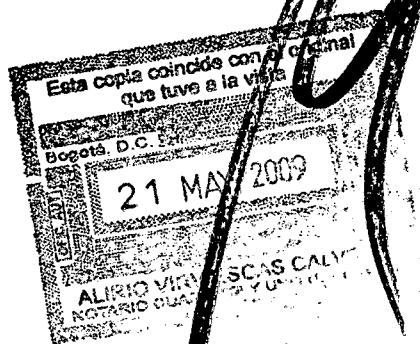
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
General Counsel of **she**
the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware
domiciled at the City of Wilmington
County of New Castle State of
Delaware

, legally constituted for a period
of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that
the purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of , and hereby

certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2008

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No.° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 487/04	
(22) Fecha de solicitud: 16-12-09		(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/943,695	(32) Fecha 13-06-07	(33) País US
		(72) Inventor(es) RODGERS, James D.; ARVANITIS, Argyrios G. y SHI, Jack Guoen.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-10		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 24/12/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 12/06/08		N° publicación: WO 2008/157207 A3	
No. de solicitud PCT/US2008/066658			
(54) Titulo: "METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS QUINASA (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILLO"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto seleccionado, caracterizado porque:
3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-hidrox ciclopentil)propanonitrilo;
3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-hidrox ciclopentil)propanonitrilo; y
3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-oxo ciclopentil)propanonitrilo,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 16-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION

(72) Inventor(es) RODGERS, James D.; ARVANITIS, Argyrios G. y SHI, Jack Guoen.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/943,695

(32) **Fecha**
13-06-07

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-01-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **24-12-08**

Fecha de presentación de la solicitud: **12-06-08**

N° publicación: **WO 2008/157207 A3**

No. de solicitud **PCT/US2008/066658**

(54) Título: "METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS QUINASA (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILLO"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 16-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION

(72) Inventor(es) RODGERS, James D.; ARVANITIS, Argrios G. y SHI, Jack Guoen.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	60/943,695	13-06-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-01-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-06-08
No. De solicitud **PCT/US2008/066658**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 24-12-08

No. Publicación: **WO 2008/157207 A3**

FIGURA CARACTERISTICA

6 x 6 cm

(54) Título: **"METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS QUINASA (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILIO"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto seleccionado, caracterizado porque:

3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-hidrox ciclopentil)propanonitrilo;
3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-hidrox ciclopentil)propanonitrilo; y
3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-oxociclopentil)propanonitrilo,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/066658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/096270 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK W [US]; PIERCE ALBERT C [US]; BEMIS) 14 September 2006 (2006-09-14) claim 1	1-53
A	WO 01/42246 A (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 14 June 2001 (2001-06-14) claim 1	1-53
X,P	WO 2007/070514 A (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21) p. 92, cps. 67; claim 1	1-53



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2008

Date of mailing of the international search report

23/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/066658

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006096270	A	14-09-2006	AU 2006221065 A1	14-09-2006
			CA 2596830 A1	14-09-2006
			CN 101142218 A	12-03-2008
			EP 1844050 A1	17-10-2007
			JP 2008528705 T	31-07-2008
			KR 20070104641 A	26-10-2007
			NO 20074431 B	31-08-2007
WO 0142246	A	14-06-2001	AR 026534 A1	12-02-2003
			AT 257157 T	15-01-2004
			AT 380031 T	15-12-2007
			AU 777911 B2	04-11-2004
			AU 1295001 A	18-06-2001
			BG 106855 A	29-12-2002
			BR 0016263 A	13-08-2002
			CA 2393640 A1	14-06-2001
			CN 1409712 A	09-04-2003
			CZ 20021846 A3	18-06-2003
			DE 60007552 D1	05-02-2004
			DE 60007552 T2	23-09-2004
			DE 60037345 T2	13-11-2008
			DK 1235830 T3	29-03-2004
			DK 1382339 T3	28-01-2008
			EE 200200304 A	16-06-2003
			EP 1235830 A2	04-09-2002
			EP 1382339 A1	21-01-2004
			ES 2208433 T3	16-06-2004
			ES 2295495 T3	16-04-2008
			HK 1051195 A1	29-07-2005
			HR 20020509 A2	31-08-2004
			HU 0203503 A2	28-02-2003
			IS 6383 A	14-05-2002
			JP 4078074 B2	23-04-2008
			JP 2003516405 T	13-05-2003
			MA 26851 A1	20-12-2004
			MX PA02005675 A	02-09-2002
			NO 20022738 A	07-06-2002
			NZ 518884 A	27-02-2004
			NZ 528905 A	24-03-2005
			OA 12118 A	04-05-2006
			PL 355907 A1	31-05-2004
			PT 1235830 T	30-04-2004
			SI 1235830 T1	30-06-2004
			SK 7562002 A3	05-08-2003
			TR 200201498 T2	21-01-2003
			TR 200400105 T4	23-02-2004
			TW 248935 B	11-02-2006
			TW 264305 B	21-10-2006
			UA 72290 C2	16-09-2002
			US 2006241131 A1	26-10-2006
			UY 26477 A1	29-06-2001
			ZA 200204535 A	29-09-2003
WO 2007070514	A	21-06-2007	AR 057995 A1	09-01-2008
			AU 2006326548 A1	21-06-2007
			CA 2632466 A1	21-06-2007
			EP 1966202 A1	10-09-2008
			KR 20080079677 A	01-09-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/066658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007070514 A		US 2007135461 A1	14-06-2007

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 December 2008 (24.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/157207 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/066658

(22) International Filing Date: 12 June 2008 (12.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/943,695 13 June 2007 (13.06.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, Delaware 19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RODGERS, James D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350 (US). **ARVANITIS, Argyrios G.** [US/US]; 101 Willow Glen Drive, Kennett Square, Pennsylvania 19348 (US). **SHI, Jack Guoen** [US/US]; 7 Matson Court, Wilmington, Delaware 19803 (US).

(74) Agent: **GODDARD, Christine A.**; Fish & Richardson P.C., PO Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440-1022 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
26 February 2009

(54) Title: METABOLITES OF THE JANUS KINASE INHIBITOR (R)-3-(4-(7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-L-YL)-3- CYCLOPENTYLPROPANENITRILE

(57) Abstract: The present invention provides active metabolites of 3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile that modulate the activity of Janus kinases and are useful in the treatment of diseases related to activity of Janus kinases including, for example, immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders, cancer, and other diseases.

WO 2008/157207 A3

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/066658

International filing date (day/month/year)
12.06.2008

Priority date (day/month/year)
13.06.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/519

Applicant
INCYTE CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Wolf, Claudia

Telephone No. +49 89 2399-8285



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/066658

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 5-53

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-53 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-53</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-53</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-53</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III.

Claims 5-53 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D1 : WO 2006/096270 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK W [US];
PIERCE ALBERT C [US]; BEMIS) 14 September 2006 (2006-09-14)
D2 : WO 01/42246 A (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD
ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 14 June 2001 (2001-06-14).

In the light of the prior art cited above the subject matter claimed appears to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and (3) PCT).

D1 and D2 disclose 7H-Pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl) compounds useful as metabolites of the Janus kinase inhibitor. They differ structurally in the 4-substituent of the pyrrolopyrimidin portion. None of the documents discloses a pyrazole substituent substituted as claimed in the present application.

The technical problem underlying the present application was the provision of further compounds useful in treating diseases related to the Janus kinase inhibitory function.

A person skilled in the art would not have arrived at the claimed compounds without inventive ingenuity. The structural modifications of the compounds as claimed when compared to the prior art compounds of D1 and/or D2 is too major to be derivable from the prior art teaching in an obvious manner.

Re Item VI.

D3: WO 2007/070514 A (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US];
SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21)

will not be considered at this stage, since it is not republished to the priority date of the present application and it is assumed that the priority has been validly claimed. However, it is noted that claims 1 of D3 encompasses the compounds of the present application but there appears to be no specifically mentioned compound in D3 which falls under the scope of the subject matter as presently claimed.

METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS QUINASA
(R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-
CICLOPENTILPROPANONITRILLO

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee metabolitos activos de 3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo que modulan la actividad de Janus quinasas y son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de Janus quinasas que incluyen, por ejemplo, enfermedades relacionadas con el sistema inmune, trastornos cutáneos, trastornos proliferativos mieloides, cáncer y otras enfermedades.

METABOLITOS DEL INHIBIDOR DE JANUS QUINASA

(R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRIL
LO

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención provee metabolitos activos de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo que modulan la actividad de las Janus quinasas y son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las Janus quinasas que
10 incluyen, por ejemplo, enfermedades relacionadas con el sistema inmune, trastornos de la piel, trastornos proliferativos mieloides, cáncer, y otras enfermedades.

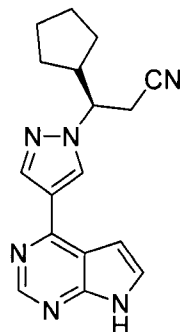
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las proteína quinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes que incluyen el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular, la formación de órganos y la morfogénesis, la neovascularización, la reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteína quinasas ejercen sus funciones fisiológicas
20 mediante la canalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y así modulan las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteína quinasas también juegan papeles más especializados en un conjunto de enfermedades humanas, incluso cáncer. Un subtipo de proteína
25 quinasas (también denominadas proteína quinasas oncogénicas), cuando están desreguladas, pueden causar la formación y el crecimiento de tumores, y además contribuir al mantenimiento y la progresión de tumores (Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365). Hasta el momento, las proteína quinasas oncogénicas representan uno de los grupos

más grandes y más atractivos de proteínas blanco de para la intervención y el desarrollo de fármacos contra el cáncer.

La familia Janus Quinasa (JAK) juega un papel importante en la regulación dependiente de citoquinas de la proliferación y función de células que intervienen en la respuesta inmune. Hasta el momento, se conocen cuatro miembros de la familia de JAK en mamíferos: JAK1 (también denominado Janus quinasa-1), JAK2 (también denominado Janus quinasa-2), JAK3 (también denominado Janus quinasa, leucocitos; JAKL; L-JAK y Janus quinasa-3) y TYK2 (también denominado proteintirosinaquinasa 2). Las proteínas JAK varían en tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología JAK (JH) conservados; uno de ellos es un dominio funcionales catalítico de quinasa domain, y otro es un dominio de pseudoquinasa que parece cumplir una función reguladora y/o actuar como sitio de anclaje de STAT (Scott, Godshall *et al.* 2002, *supra*).

La transducción de la señal de bloqueo en el nivel de las JAK quinasas parece ser promisoria para el desarrollo de tratamientos contra cánceres humanos. La inhibición de las JAK quinasas también parece tener beneficios terapéuticos en pacientes que padecen trastornos inmunes cutáneos tales como psoriasis, y sensibilización cutánea. En consecuencia, los inhibidores de Janus quinasas o quinasas relacionadas son ampliamente buscados y varias publicaciones informas clases de compuestos efectivos. Por ejemplo, ciertos inhibidores de JAK, incluso (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo mostrado a continuación, se informan en el documento U.S. Serie N.º 11/637.545, prsentado el 12 de diciembre de 2006.



En consecuencia, continuamente se necesitan agentes nuevos y mejorados que inhiben quinasas tales como Janus quinasas para el desarrollo de compuestos farmacéuticos nuevos y más efectivos para tratar cáncer y otras enfermedades. Los metabolitos, las composiciones y los métodos descritos en la presente están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee un compuesto seleccionado de:

10 3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-hidrox ciclopentil)propanonitrilo;

3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-hidrox ciclopentil)propanonitrilo; y

3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-oxociclopentil)propanonitrilo;

15 o su sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee uno o más de los compuestos anteriores, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma sustancialmente aislada.

20 La presente invención también provee composiciones que comprenden un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee métodos para modular una actividad de JAK que comprende poner en contacto JAK con un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable.

25

La presente invención también provee métodos para tratar una enfermedad en un paciente, la cual comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para tratar el cuerpo humano o animal por terapia.

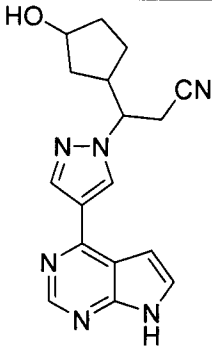
La presente invención también provee los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método para tratar una o más de las enfermedades descritas en la presente.

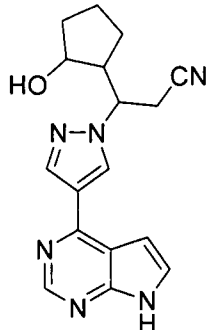
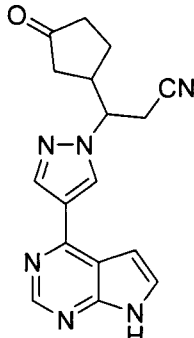
La presente invención también provee el uso de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para usar en un método para tratar una o más de las enfermedades descritas en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee, *inter alia*, compuestos que son metabolitos activos del inhibidor de JAK (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. Estos metabolitos modulan la actividad de uno o más JAK y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión o actividad de JAK. Los metabolitos de la invención están indicados en la Tabla 1 siguiente. Las estructuras pretenden abarcar todos los isómeros posibles.

Tabla 1

Referencia	Nombre	Estructura
Metabolito 1	3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-hidroxiciclopentil)propanonitrilo	

Metabolito 2	3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-hidroxiciclopentil)propanonitrilo	
Metabolito 3	3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-oxociclopentil)propanonitrilo	

Los metabolitos de la invención se aislaron de muestras de orina de rata o perro obtenidos de estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos de los inhibidores de JAK (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Compuesto 1). Tal como se muestra en la Tabla 2 y se detalla en el Ejemplo A, los metabolitos son inhibidores activos y potentes de JAK, y tienen propiedades ventajosas relacionadas con fracciones libres significativamente mayores y mayor estabilidad metabólica en microsomas humanos, comparado con el Compuesto 1. Estos datos sugieren que los presentes metabolitos podrían de manera deseable tener una vida media de eliminación más prolongada en humanos que el Compuesto 1.

En algunas formas de realización, se aíslan sustancialmente los metabolitos de la invención. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del ambiente en el cual se forma o detecta. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La sustancial separación puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos

aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99% en peso del metabolito.

5 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto original se modifica al convertir un resto ácido o básico existente en su forma de sal. Los ejemplos
10 de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas del compuesto original
15 formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Por lo general, dichas sales se puede preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos
20 compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácida apropiada en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^o ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2
25 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referir a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de
30 dosificación que, dentro del alcance del sano criterio médico, son adecuadas

para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, concordante con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los metabolitos son asimétricos (por ejemplo, tienen uno o más
5 estereocentros). Todos los estereoisómeros, por ejemplo los enantiómeros y diastereómeros, están incluidos, a menos que se indique otra cosa. Los métodos sobre la forma de preparar formas óptimamente activas de los materiales de inicio son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectivas.

10 Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los metabolitos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto", tal como se usa en la presente pretende
15 incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras mostradas.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluso sus sales, se pueden preparar mediante el uso de técnicas de síntesis orgánica y se pueden
20 sintetizar de acuerdo con cualquiera de numerosas vías de síntesis posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de
25 inicio (reactivos), los intermediarios o los productos a las temperaturas a las cuales se realizan las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Determinada reacción puede ser realizada en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Según la etapa de reacción

particular, el experto en el arte puede seleccionar los solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede incluir la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores adecuados pueden ser determinadas con facilidad por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede ser hallada, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), la cual se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

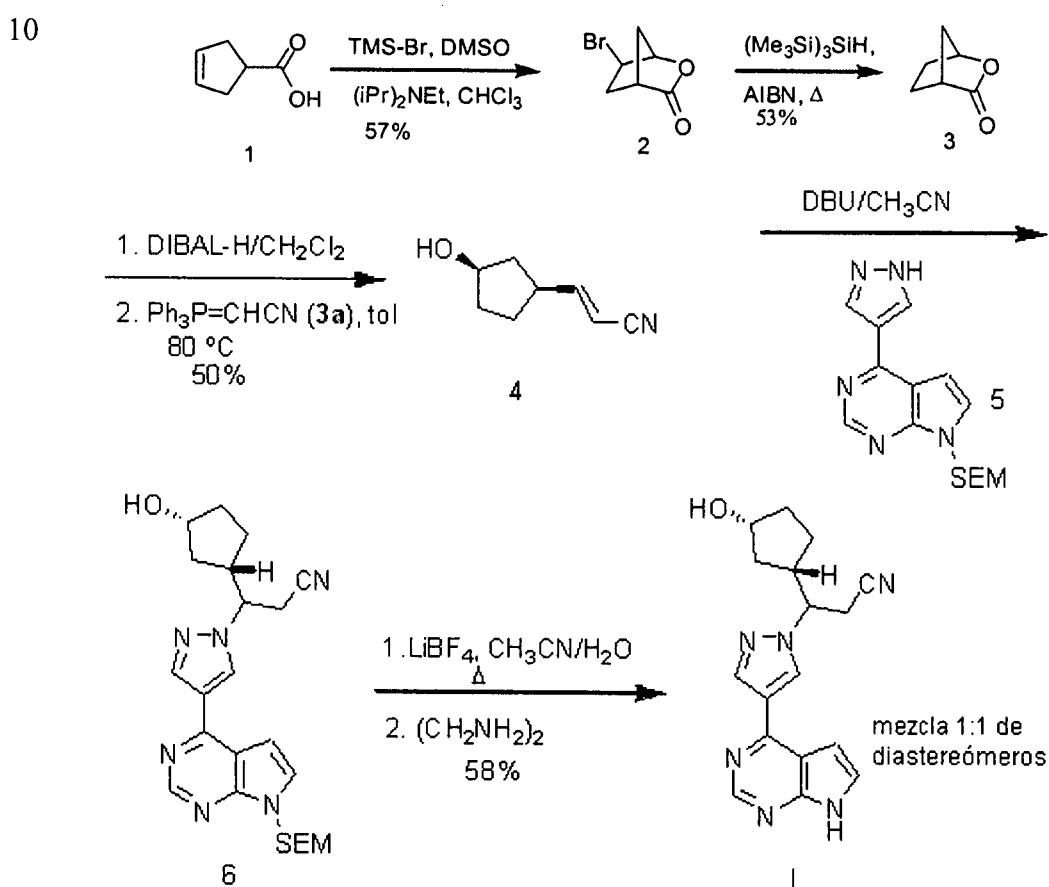
Las reacciones se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede monitorear por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia de infrarrojo, espectrofotometría (por ejemplo, visible en UV), o espectrometría de masa, o por cromatografía tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con numerosas vías de preparación conocidas en la bibliografía. Ejemplos de métodos de síntesis para preparar compuestos de la invención se proveen en los siguientes Esquemas.

Tal como se muestra en el Esquema 1, la síntesis de las mezclas diastereoméricas de los cis-alcoholes **1** comienza con ácido ciclopentenocarboxílico **1**. El ácido ciclopentenocarboxílico **1** se bromolactoniza según un procedimiento descrito con anterioridad (Hodgson, David M.; Witherington, Jason; Moloney, Brian A., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, **1994**, 23, 3950) para dar la correspondiente bromolactona **2**. La bromolactona **2** se desbroma con el uso de un agente deshalogenante, tal como $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ para dar **3**. La lactona **3** se reduce al correspondiente hemiacetal con el uso

de un agente reductor, por ejemplo DIBAL-H; el hemiacetal formado se trata con el iluro **3a** para obtener el derivado crotonitrilo **4**. El nitrilo **4** luego reacciona con el pirazol **5** en presencia de una base tal como DBU para dar **6** como mezcla de diastereómeros, los cuales son convertidos a los alcoholes **I** tras la eliminación del grupo SEM. Los estereoisómeros individuales de esta mezcla (**I**) se pueden separar por cromatografía quiral para dar los alcoholes enantioméricamente puros (4 estereoisómeros totales).

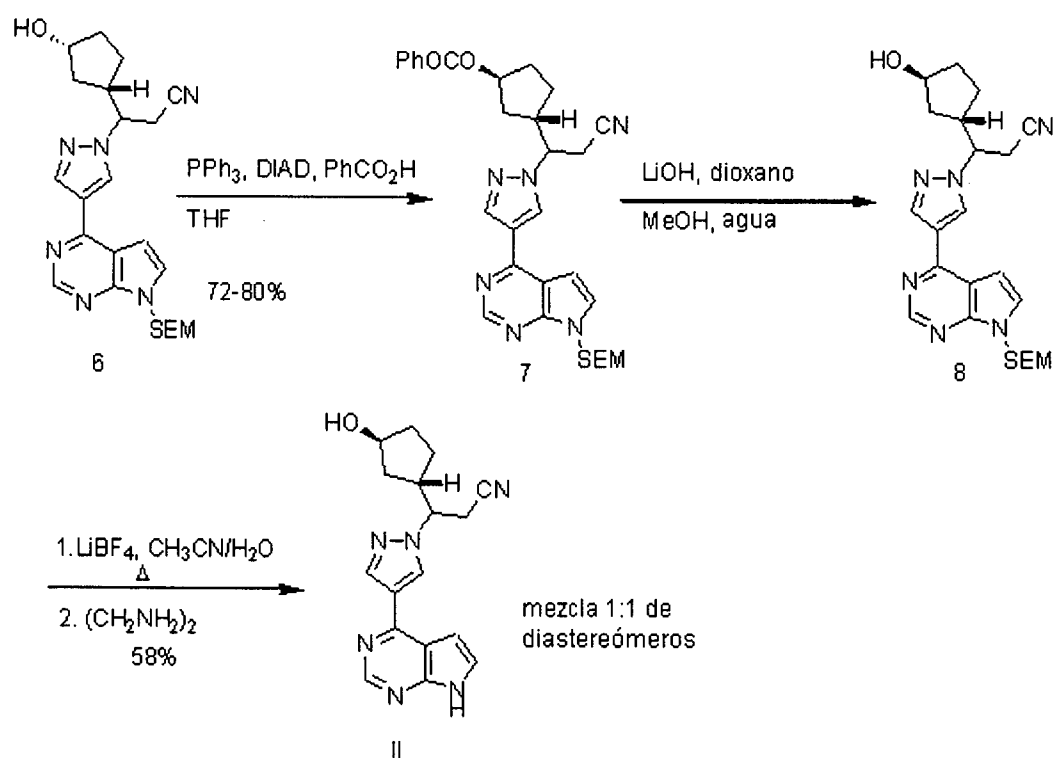
Esquema 1



Tal como se muestra en el Esquema 2, la síntesis de los trans-
alcoholes **II** comienza con la mezcla diastereomérica de alcoholes **6**. La
mezcla diastereomérica de alcoholes **6** se trata con ácido benzoico en las
condiciones de Mitsunobu para obtener una mezcla de los trans-benzoatos
7 con inversión completa. La mezcla de los benzoatos **7** se hidroliza por
tratamiento con una base tal como LiOH para dar una mezcla de los trans-
alcoholes **8**. El grupo SEM dentro de los alcoholes **8** luego se elimina para

dar la mezcla diastereomérica de los trans-alcoholes **II**, el cual se separa por cromatografía quiral para dar estereoisómeros individuales (4 estereoisómeros totales).

Esquema 2

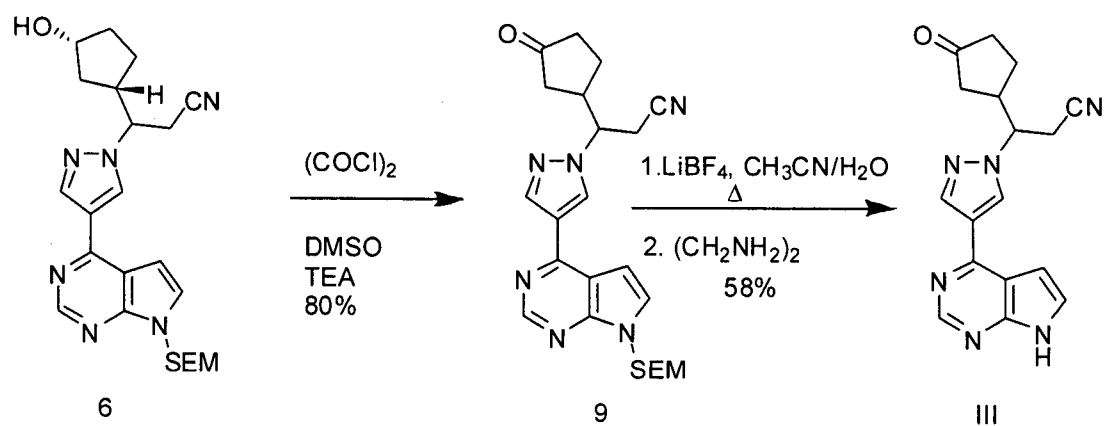


5

La síntesis de las cetonas **III** se describe en el Esquema 3. Una mezcla de los cis-alcoholes **6** se puede oxidar en condiciones de Swern para dar la correspondiente mezcla de cetonas **9**. El grupo SEM dentro de las cetonas **9** se elimina para dar una mezcla de la cetona **III**, la cual se puede separar por cromatografía quiral para dar los estereoisómeros individuales (4 estereoisómeros totales).

10

Esquema 3



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más Janus quinasas (JAK). El término "modular" pretende referirse a una capacidad para incrementar o reducir la actividad de uno o más miembros de familia JAK de quinasas. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para modular una JAK al entrar en contacto el JAK con cualquiera de uno o más de los compuestos o las composiciones descritas en la presente. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más JAK.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden actuar para estimular la actividad de una o más JAK. En otras formas de realización, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de una JAK en un individuo que necesite la modulación del receptor al administrar una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

Las JAK a las cuales los presentes compuestos se unen y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas formas de realización, JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas formas de realización, JAK es JAK1 o JAK2. En algunas formas de realización, JAK es JAK2. En algunas formas de realización, JAK es JAK3.

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivos" se entiende que el compuesto se fija o inhibe una JAK con mayor afinidad o potencia, respectivamente, comparado con al menos otra JAK. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK1 o JAK2 respecto de JAK3 y/o TYK2. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, respecto de JAK1, JAK3 y TYK2). Sin desear estar limitado por la teoría, dado que los inhibidores de JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que es selectivo para JAK2 respecto de JAK3 y que es útil para el tratamiento de

cáncer (tal como mieloma múltiple, por ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser de al menos aproximadamente 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad puede ser medida por métodos de rutina en la técnica. En algunas formas de realización, se puede analizar la selectividad en la Km de cada enzima. En algunas formas de realización, la selectividad de los compuestos de la invención de JAK2 sobre JAK3 puede ser determinada por la concentración celular de ATP.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado a JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) al administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición ligada de manera directa o indirecta a la expresión o actividad de la JAK, incluso la sobreexpresión y/o los niveles anormales de actividad. Una enfermedad asociada a JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que se pueda prevenir, aliviar o curar al modular la actividad de JAK.

Los ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades que afectan el sistema inmune tales como, por ejemplo, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto versus huésped).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia

grave, nefropatías por inmunoglobulina, trastornos autoinmunes tiroideos, y similares. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmune es un trastorno ampollar autoinmune de la piel tal como pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampollar (BP).

5 Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen condiciones alérgicas tales como asma, alergias a alimentos, dermatitis atópica y rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades virales tales como por virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, HIV, HTLV 1, virus de varicela-zoster (VZV) y virus de
10 papiloma humano (HPV).

 Otros ejemplos de enfermedades o condiciones asociadas a JAK incluyen trastornos de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupciones de la piel, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis por contacto o dermatitis
15 alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias ciertas sustancias incluyen algunos compuestos farmacéuticos que cuando se aplican tópicamente pueden causar sensibilización de la piel. En algunas formas de realización, la coadministración o administración en secuencia de al menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente que causa
20 sensibilización no deseada puede ser útil para tratar dicha sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas formas de realización, el trastorno de la piel se trata por administración tópica de al menos un inhibidor de JAK de la invención.

 En otras formas de realización, la enfermedad asociada a JAK es
25 cáncer que incluye los caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma,
30 leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda

(AML) o mieloma múltiple), y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma cutáneo de células B. Los ejemplos de linfoma cutáneo de células T incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoides.

Las enfermedades asociadas con JAK también pueden incluir las
5 caracterizadas por la expresión de un JAK2 mutante tal como los que tienen al menos una mutación en el dominio de pseudo-quinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

Las enfermedades asociadas con JAK también pueden incluir
trastornos mieloproliferativos (MPD) tales como policitemia vera (PV),
10 trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndromes hipereosinofílicos (HES), enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD), y similares.

Otras enfermedades asociadas con JAK incluyen la inflamación y las
15 enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatoria del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, las vías respiratorias superiores que incluyen la nariz y los senos tales como rinitis o sinusitis, o
20 las vías respiratorias inferiores que incluyen bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias. Otras enfermedades inflamatorias que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y shock
25 séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente también se pueden
usar para tratar lesiones de reperfusión por isquemia o una enfermedad o
una condición relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como
accidente cerebrovascular o ataque cardíaco. Los inhibidores de JAK
30 descritos en la presente también se pueden usar para tratar anorexia,

caquexia o fatiga tal como los que resultan de o se asocian con cáncer. Los inhibidores de JAK descritos en la presente también se pueden usar para tratar reestenosis, esclerodermatitis o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en la presente también se pueden usar para tratar condiciones asociadas con hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Ver, por ejemplo, Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427–36 y Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936–47. Epub 2004 Mar 2.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente también se pueden usar para tratar gota y aumento del tamaño de la próstata debida, por ejemplo, a hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Tal como se usa en la presente, el término “estar en contacto” se refiere a juntar los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” una JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, por ejemplo un humano, que tiene una JAK, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK.

Tal como se usa en la presente, los términos “individuo” o “paciente”, usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluso mamíferos, de preferencia ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacunos, ovejas, caballos o primates, y con mayor preferencia humanos.

Tal como se usa en la presente, la frase “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal que es buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.

Tal como se usa en la presente, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir la

enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno; y (3) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, que revierte la patología y/o la sintomatología) tal como reducir la severidad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Uno o más de otros agentes farmacéuticos tales como, por ejemplo, quimioterápicos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasa tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades trastornos o condiciones asociadas con JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente en forma simultánea o en secuencia.

Los ejemplos que quimioterápicos incluyen inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes lesionantes de ADN tales como melfalan, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en la patente de los Estados Unidos N.º 5.521.184, y los documentos WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408, y U.S. N.º de serie 60/578.491.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de Flt-3 incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de RAF incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de FAK incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

En algunas formas de realización, uno o más de los metabolitos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa que incluyen imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasa.

En algunas formas de realización, uno o más inhibidores de JAK de la invención se pueden usar en combinación con uno quimioterápico en el tratamiento de cáncer, tales como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento, comparado con la respuesta al agente quimioterápico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de otros agentes farmacéuticos usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalano, melfalano más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasa. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de células de mieloma múltiple a agentes tales como dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes se pueden combinar con los compuestos de la presente en una forma de dosificación única o continua, o

los agentes se pueden administrar en forma simultánea o en secuencia como formas de dosificación diferentes.

En algunas formas de realización, se administran un corticosteroide tal como dexametasona a un paciente en combinación con al menos un
5 inhibidor de JAK en donde la dexametasona se administra en forma intermitente en oposición a en forma continua.

En algunas otras formas de realización, las combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos se pueden administrar a un paciente antes, durante y/o después de un
10 trasplante de médula ósea o trasplante de células madre.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de composiciones
15 farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en el arte farmacéutico, y se pueden administrar por diversas vías, según si se desea un tratamiento local o sistémico y sobre la superficie a tratar. La administración puede ser tópica (incluso transdérmica, epidérmica, oftálmica y membranas mucosas incluso provisión intranasal,
20 vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La
25 administración parenteral puede estar en la forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, rocíos, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos
30 convencionales, las bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y

similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles los condones, guantes y similares.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con uno o más portadores (excipientes) farmacéuticamente aceptables. Al realizar las composiciones de la invención, el ingrediente activo generalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye en dicho portador en la forma, por ejemplo, de una cápsula, saché, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. En consecuencia, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, saché, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como medio sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos embalados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarse con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar al molerlo para proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo de aproximadamente 40 de malla.

Los compuestos de la invención se pueden moler mediante procedimientos de molienda conocidos tales como molienda húmeda, a fin de obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención se pueden

preparar por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo ver la solicitud de patente internacional N.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones también pueden incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes conservadores tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de manera tal que provean la liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, en donde cada dosis contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente divididas adecuadas para dosis unitarias de sujetos humanos y otros mamíferos, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se debe entender que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente debe ser determinado por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluso la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real

administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal ingrediente activo se mezcla con un excipiente farmacéutico para
5 formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia de estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo generalmente se dispersa uniformemente en toda la composición, de manera tal que la composición se puede subdividir con
10 facilidad en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida luego se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo antes descrito que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

15 Los comprimidos o las píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o de otra manera compuestos para proveer una forma de dosificación que provea la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interna y un componente de dosis externa, en donde este último se encuentra en la
20 forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o provea liberación retardada. Se pueden usar diversos materiales para dichas capas o cubiertas entéricas, en donde dichos materiales incluyen una
25 cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como lacas, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos y las composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes de
30 sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas

con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas, y polvos. Las composiciones líquidas y sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describió con anterioridad. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para el efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente del dispositivo nebulizador o se puede adosar el dispositivo nebulizador a una carpa de máscara facial, una máquina de respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar en forma oral o nasal de dispositivos que proveen la formulación de manera adecuada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará según lo que se administra, el objeto de la administración, por ejemplo prevención o terapéutica, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En las aplicaciones terapéuticas, se pueden administrar composiciones a un paciente que ya padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición o enfermedad tratada, así como del criterio del médico a cargo, según factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas antes descritas. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas convencionales de esterilización, o se pueden filtrar en forma estéril. Las soluciones acuosas se

pueden embalar para ser usadas como tales, o liofilizar, en donde la preparación liofilizada se puede combinar con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto generalmente es de entre 3 y 11, con mayor preferencia de 5 a 9 y con
5 máxima preferencia de 7 a 8. Se comprenderá que el uso de algunos de los anteriores excipientes, portadores o estabilizadores dará por resultado en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se
10 hace dicho tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar según numerosos factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad), y la
15 vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proveer en una solución buffer acuosa fisiológica que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicas son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por
20 día. En algunas formas de realización, el rango de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis probablemente dependa de variables tales como el tipo y la extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del
25 compuesto seleccionada, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de curvas de dosis respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelos *in vitro* o animales.

Las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterápico,

esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, de los cuales se enumeraron ejemplos con anterioridad.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (con marca radiactiva, con marca fluorescente, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imágenes sino también en ensayos, *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, incluso humano, y para identificar ligandos de JAK por fijación por
10 inhibición de un compuesto marcado. En consecuencia, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención también incluye compuestos de la invención con marca isotópica. Un compuesto con marca "isotópica" o "radiactiva" es
15 un compuesto de la invención en el cual uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa hallados en la naturaleza (es decir, naturales). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen sin
20 limitaciones ^2H (también escrito D por deuterio), ^3H (también escrito T por tritio), ^{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 e ^{131}I . El radionucleido que se incorpora en los compuestos con marca radiactiva de la presente dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto con marca radiactiva. Por ejemplo, para ensayos de
25 rotulado *in vitro* de metaloproteasas y competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o generalmente son más útiles. Para aplicaciones de radioimágenes generalmente son más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Se entiende que un "compuesto con marca radiactiva" o "compuesto
30 marcado" es un compuesto que tiene incorporado al menos un

radionucleido. En algunas formas de realización, el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

La presente invención puede incluir métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y una persona experta en la técnica reconocerá con facilidad los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

Un compuesto marcado de la invención se puede usar en un ensayo de análisis para identificar/evaluar los compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado se puede evaluar por su capacidad para fijar una JAK al monitorear la variación de la concentración cuando está en contacto con la JAK, a través del rastreo del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) se puede evaluar por su capacidad para reducir la fijación de otro compuesto conocido por fijarse una JAK (es decir, compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para la fijación a la JAK se correlaciona directamente con su afinidad de fijación. En cambio, en algunos ensayos de búsqueda, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no tienen marca. En consecuencia, así se determina la concentración del compuesto estándar marcado se monitorea a fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos de utilidad, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con JAK o trastornos, tales como cáncer, los cuales incluyen uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Dichos kits también pueden incluir, si se desea, uno o más de diversos

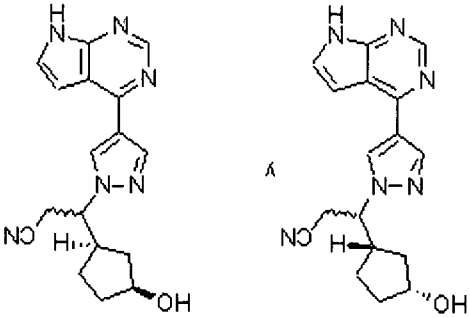
componentes convencionales de kits farmacéuticos, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables contenedores adicionales, etc., tal como será fácilmente aparente para los expertos en la técnica. En los kits también se pueden incluir instrucciones, sea como prospectos o como rótulos, los cuales indican las cantidades de los componentes que se administran, las pautas para la administración, y/o las pautas para mezclar los componentes.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y de ninguna manera pretenden limitar la invención. Los expertos en la técnica reconocerán con facilidad diversos parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para generar esencialmente los mismos resultados.

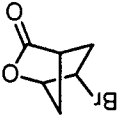
EJEMPLOS

Ejemplo 1:

3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



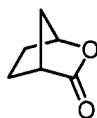
Etapa 1. 6-bromo-2-oxabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona



Se añadió bromotrimetisilano (3,1 mL, 0,023 mol) gota a gota a una solución de dimetilsulfóxido (1,6 mL, 0,023 mol) en cloroformo (38,0 mL) en un recipiente de base redonda a 0 °C . La mezcla resultante se agitó a 0 °C

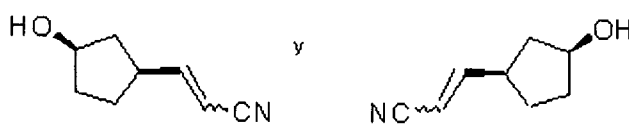
durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de ácido ciclopent-3-en-1-carboxílico (2,00 g, 0,0178 mol) en cloroformo (12 mL) durante un período de 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,0 mL, 0,023 mol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C. Al cabo de 10 minutos, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), y se destiló al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 30% de EtOAc/hexanos como eluyente para dar el producto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,88 (brs, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

Etapas 2. 2-oxabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona



Se añadió tris(trimetilsilil)silano (4,7 mL, 15 mmol) gota a gota a una solución de 6-bromo-2-oxabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (1,96 g, 10,3 mmol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,2 g, 1 mmol) en tolueno (100 mL) en un recipiente de base redonda y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH₄Cl saturado, se secó (MgSO₄), y se destiló al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 100% de hexanos, pasando de 25% de EtOAc/hexanos luego a 33% de EtOAc/hexanos como eluyentes para dar el producto. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,93 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,60–1,99 (m, 5H).

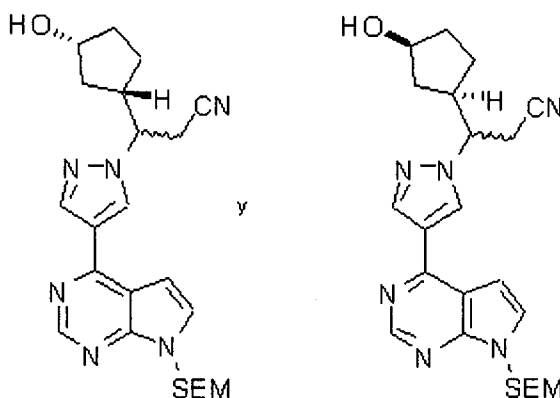
Etapas 3. (2E)- y (2Z)-3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]acrilonitrilo y (2E)- y (2Z)-3-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]acrilonitrilo



Se añadió 1,00 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (8,0 mL) se añadió gota a gota a una solución de 2-oxabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (600 mg, 5 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) en un recipiente de base redonda a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se trató con solución saturada de sal de Rochelle. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO_4), y se destilaron al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

Una solución de 2-oxabicyclo[2,2,1]heptan-3-ol crudo (400 mg, 4 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo (1,2 g, 3,8 mmol) en tolueno (12 mL) en un recipiente de base redonda se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 40% de EtOAc/hexanos para dar los productos racémicos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,78 (dd, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,40–1,90 (m, 6H).

Etapas 4. 3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,54 mL, 3,6 mmol) a una solución de una mezcla de (2E)- y (2Z)-3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]acrilonitrilo y (2E)- y (2Z)-3-[(1R,3S)-3-

hidroxiciclopentil]acrilonitrilo (0,250 g, 1,82 mmol) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,57 g, 1,8 mmol) en acetonitrilo (5 mL) en un recipiente de base redonda. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 días, momento en el cual el análisis por LCMS
5 mostró ~80% de los materiales de partida se había consumido. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 1:1 EtOAc/hexanos para dar el producto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (d, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,86 (m 1H), 5,73 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,30–1,90 (m,
10 6H), 0,99 (m, 2H), 0,08 (s, 9H). LC/MS: 453 (M+H)⁺.

Etapas 5. 3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se añadió tetrafluoroborato de litio (0,176 g, 1,88 mmol) a una
15 solución de 3-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (85,0 mg, 0,188 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) y agua (0,135
20 mL) en a vial. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 26 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción hasta 25 °C, se añadió etilendiamina (63 µL, 0,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC prep. para dar el producto en forma de sal de ácido trifluoroacético. Se disolvió en metanol y
25 se añadió Amberlyst 26. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía quiral para dar 4 picos mayores y 4 picos menores. (Columna: ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, 5 partículas micrónicas. Fase móvil: 30% de etanol en hexanos. Tasa de flujo: 0,8 ml/min–analítica; columna: ChiralPak IA, 20 x 250mm, 5

partículas micrónicas. Fase móvil: 30% de etanol en hexanos. Tasa de flujo: 12 ml/min—preparativa).

Los picos menores se atribuyeron a los ésteres de trifluoroacetato que eran muy móviles y se clivaron al reposar en metanol en los
5 correspondientes alcoholes.

Pico mayor 1 [tiempo de retención: 18,56 minutos]: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,64–2,00 (m, 5H), 1,28 (m, 1H). LC/MS: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

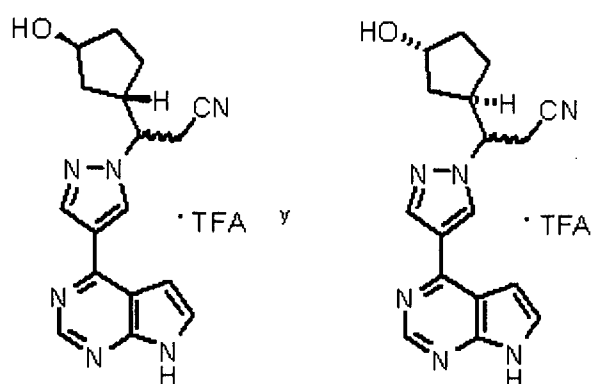
10 Pico mayor 2 [tiempo de retención: 25,88 minutos]: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,40–1,80 (m, 5H). LC/MS: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pico mayor 3 [tiempo de retención: 39,84 minutos]: ^1H RMN (400
15 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,40–1,80 (m, 5H). LC/MS: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pico mayor 4 [tiempo de retención: 51,48 minutos]: ^1H RMN (400
20 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,64–2,00 (m, 5H), 1,28 (m, 1H). LC/MS: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2:

Sal de ácido trifluoroacético de 3–[(1S,3S)–3–hidroxiciclopentil]–3–[4–
25 (7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]propanonitrilo y sal de ácido trifluoroacético de 3–[(1R,3R)–3–hidroxiciclopentil]–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]propanonitrilo



Etapa 1: Benzoato de (1S,3S)-3-{2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}ciclopentilo y benzoato de (1R,3R)-3-{2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}ciclopentilo

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,38 mL, 1,9 mmol) a una solución de 3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,51 g, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (5,3 mL) en un recipiente de base redonda a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se añadió ácido benzoico (0,24 g, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, momento en el cual el análisis de TLC no mostró ningún material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ sat., agua, NaCl saturado, se secó (MgSO₄), y se destiló al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 20% de EtOAc/hexanos para dar el producto. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (d, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,87 (m 1H), 5,74 (s, 2H), 5,40–5,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,30–1,90 (m, 6H), 0,99 (m, 2H), 0,08 (s, 9H). LC/MS: 557 (M+H)⁺.

Etapa 2: 3-[(1S,3S)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-

7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3R)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se añadió hidróxido de litio (22,7 mg, 0,000948 mol) a una solución de benzoato de (1S,3S)-3-{2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}ciclopentilo y benzoato de (1R,3R)-3-{2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}ciclopentilo (440 mg, 0,00079 mol) disuelto en una mezcla de 1,4-dioxane (10,0 mL, 0,128 mol), metanol (4,0 mL, 0,099 mol), y agua (4,0 mL, 0,22 mol) en un recipiente de base redonda. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas, momento en el cual el análisis por LCMS no mostró ningún material de partida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ sat., agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), y se destilaron al vacío. El residuo se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación. LC/MS: 453 (M+H)⁺.

Etapas 3: Sal de ácido trifluoroacético de 3-[(1S,3S)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y sal de ácido trifluoroacético de 3-[(1R,3R)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

La mezcla de 3-[(1S,3S)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3R)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo se desprotegió en las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 1, Etapa 5. La mezcla se separó usando LC quiral y luego se purificó por LC para dar los isómeros como sales de trifluoroacetato. Columna: ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, 5 partículas micrónicas. Fase móvil: 30% de etanol en hexanos. Tasa de flujo: 0,8 ml/min-analítica;

columna: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5 partículas micrónicas. Fase móvil: 30% de etanol en hexanos. Tasa de flujo: 12 ml/min preparativa).

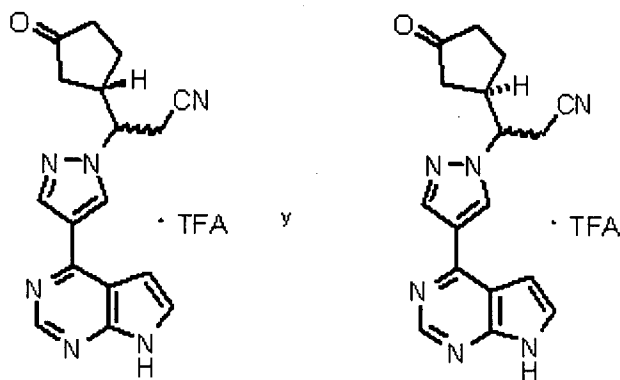
Pk1 [tiempo de retención: 16,98 minutos]: ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,11 (brs, 1H), 8,07 (brs, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,60–0,90 (m, 4H). LC/MS: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pk2 [tiempo de retención: 18,68 minutos]: ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,91 (s, 1H), 8,087 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,35 (m, 1H). LC/MS: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pk3 y Pk4 se eluyeron juntos (23,13 minutos).

Ejemplo 3:

Sal trifluoroacetato de 3-[(1S)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y sal de ácido trifluoroacético de 3-[(1R)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapas 1: 3-[(1S)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se añadió dimetilsulfóxido (0,340 mL, 4,79 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,20 mL, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a -78

°C en un recipiente de base redonda. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y se agregó gota a gota una solución de 3-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,84 g, 1,8 mmol) en cloruro de metileno (17 mL). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 60 minutos y se añadió trietilamina (0,722 mL, 5,18 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 60 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, NaCl saturado, se secó (MgSO₄), y se destiló al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 40% de EtOAc/hexanos para dar el producto. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,00-3,30 (m, 3H), 1,50-2,70 (m, 6H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H). LC/MS: 451 (M+H)⁺.

Etapas 2: Sal trifluoroacetato de 3-[(1S)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y sal de ácido trifluoroacético de 3-[(1R)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

La mezcla de 3-[(1S)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-[(1R)-3-oxociclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo se desprotegió en condiciones similares a las del Ejemplo 1, Etapa 5, para dar las dos cetonas diastereoméricas que se separaron por cromatografía quiral y se purificaron por LC para dar los diastereómeros y enantiómeros como las sales trifluoroacetato. Columna: ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, 5 partículas micrónicas. Fase móvil: 30% de etanol en hexanos. Tasa de flujo: 0,8 ml/min-analítica; columna: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5

partículas micrónicas. Fase móvil: 30% de etanol en hexanos. Tasa de flujo: 12 ml/min preparativa).

Pk1 [tiempo de retención: 11,82 minutos] .

Pk2 [tiempo de retención: 13,94 minutos]: ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,07 (brs, 1H), 8,79 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,00–2,32 (m, 5H), 1,61 (m, 1H). LC/MS: 321 (M+H)⁺.

Pk3 [tiempo de retención: 17,61 minutos]: ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,70 (brs, 1H), 8,83 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). LC/MS: 321 (M+H)⁺.

Pk4 [tiempo de retención: 20,31 minutos].

Ejemplo A

15 **Tabla 2**

Compuesto	JAK 1 IC50 (nM)	JAK 2 IC50 (nM)	JAK 3 IC50 (nM)	Fracción no ligada (% de suero humano)	CL intrínseco humano (L/h/kg)
Compuesto 1	<10	<10	<10	<5	0,68
Metabolito 1	2,5– 12	0,7– 2,5	8,3– 45	26–35	<0,50
Metabolito 2	3–15	2–2,8	17–30	5–27	<0,50
Metabolito 3	2,7– 12	2,1– 5,9	11–41	14–56	<0,57

Los metabolitos 1, 2, y 3 se aislaron de orina de rata o perro después de la administración del compuesto 1 en conexión con estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos. Los datos de actividad para los metabolitos 1, 2 y 3, junto con los datos de fracción libre y depuración intrínseca, se compararon con los del compuesto original, el compuesto 1.

Los ensayos de actividad de JAK, los ensayos de fracción libre, y los ensayos de depuración intrínseca se describen más adelante. Los puntos de datos se obtuvieron de algunos estereoisómeros individuales de los metabolitos 1, 2 y 3, y el rango numérico provisto con anterioridad refleja los valores máximos y mínimos obtenidos para todos los estereoisómeros* estudiados. Tal como se observa en la Tabla 1, los metabolitos son poderosos inhibidores de JAK1, JAK2, y JAK3, por ejemplo el compuesto 1. Sin embargo, las fracciones libres obtenidas para los metabolitos son inesperadamente superiores y la depuración intrínseca deseablemente inferiores respecto del compuesto 1.

Ensayo in vitro de JAK quinasa

En los compuestos de la presente se analizó la actividad inhibidora de los blancos JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94–104. Los dominios catalíticos de JAK1 humano (aa. 837–1142), Jak2 (aa. 828–1132) y Jak3 (aa. 781–1124) con un rótulo His N-terminal se expresaron mediante baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se analizó al medir la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Los IC₅₀ de los compuestos se midieron para cada quinasa en las reacciones que contienen la enzima, ATP y 500 nM de péptido en 50 mM de buffer Tris (pH 7,8) con 100 mM de NaCl, 5 mM de DTT, y 0,1 mg/mL (0,01%) de BSA. La concentración de ATP en las reacciones era de 90 µM para Jak1, 30 µM para Jak2 y 3 µM para Jak3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 h y luego se detienen con 20 µL de 45 mM de EDTA, 300 nM de SA-APC, 6 nM de Eu-Pi20 en buffer de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La fijación al anticuerpo rotulado con europio se realizó durante 40 minutos y se midió la señal HTRF en un lector de placa de fusión (Perkin Elmer, Boston, MA). Los compuestos con IC₅₀ de 10 µM o

menos para cualquiera de los blancos JAK antes mencionados se consideran activos.

Ensayo de fracción libre

La fijación de la proteína de un compuesto de prueba se determinó
5 por diálisis en equilibrio mediante un sistema Dianorm de Harvard Apparatus
(Holliston, MA). La diálisis se realizó a 37 °C durante 2 h en suero humano.
Los metabolitos se incubaron a 3 µM, y el compuesto 1 a 3 y 10 µM. Las
concentraciones de compuesto en suero y buffer posdiálisis se determinaron
por análisis LC/MS/MS. La fracción libre se define como la relación entre el
10 buffer versus la concentración de suero.

Ensayo de depuración intrínseca

La depuración intrínseca se determinó al incubar 1 µM de compuesto
de prueba en microsomas hepáticos humanos de género mixto (0,5 mg/mL
15 de proteína) a 37 °C en presencia de 1 mM de NADPH. La desaparición del
compuesto de prueba se monitoreó por LC/MS a 0, 5, 10, 20 y 30 min. La
pendiente de declinación de la concentración del compuesto se usa para
calcular la depuración intrínseca humana al emplear métodos estándar
informados en la bibliografía.

20 Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en
la presente, serán aparentes para los expertos en la técnica, a partir de la
descripción anterior. Dichas modificaciones también pretenden estar
incluidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia
citada en la presente aplicación se incorpora en la presente por referencia en
25 su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado, caracterizado porque:
3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-hidroxiciclopentil)propanonitrilo;
3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-hidroxiciclopentil)propanonitrilo; y
3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(3-oxociclopentil)propanonitrilo,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque está sustancialmente aislado.
3. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque es adecuado para la administración oral.
5. Un método para modular una actividad de JAK, caracterizado porque comprende poner en contacto JAK con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque dicha modulación es inhibidora.
7. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad se asocia con actividad de JAK, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto versus huésped.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque dicha enfermedad autoinmune es un trastorno cutáneo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, o trastorno autoinmune tiroideo.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque dicha enfermedad autoinmune es trastorno ampollar cutáneo.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho trastorno ampollar cutáneo es pénfigo vulgar (PV) o pénfigo ampollar (BP).
13. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es un trastorno cutáneo.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque dicho trastorno cutáneo es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización cutánea, irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica por contacto.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad viral.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque dicha enfermedad viral es por virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, HIV, HTLV 1, virus de varicela-zoster (VZV) o virus de papiloma humano (HPV).
17. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es cáncer.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque dicho cáncer es un tumor sólido.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de

mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de próstata.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque dicho cáncer es hematológico.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque dicho cáncer es un cáncer de piel.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque dicho cáncer es linfoma cutáneo de células T o linfoma cutáneo de células B.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque dicho cáncer es mieloma múltiple.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad está caracterizada por JAK2 mutante.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque al menos una mutación de dicho JAK2 mutante reside en el dominio pseudoquinasa de dicha JAK2.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es un trastorno mieloproliferativo.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque dicho trastorno mieloproliferativo (MPD) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), o enfermedad sistémica de mastocitos (SMCD).

30. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria del ojo.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado porque dicha enfermedad es iritis, uveítis, escleritis o conjuntivitis.
33. El método de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias.
34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque dicha enfermedad inflamatoria afecta las vías respiratorias superiores.
35. El método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque dicha enfermedad inflamatoria afecta las vías respiratorias inferiores.
36. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad inflamatoria es una miopatía inflamatoria.
37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque dicha enfermedad inflamatoria es miocarditis.
38. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es isquemia por perfusión o está relacionada con un evento isquémico.
39. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es anorexia o caquexia que el resultado o se asocia con cáncer.
40. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha enfermedad es fatiga que el resultado o se asocia con cáncer.
41. Un método para tratar cáncer en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
42. Un método para tratar artritis reumatoide en un paciente caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

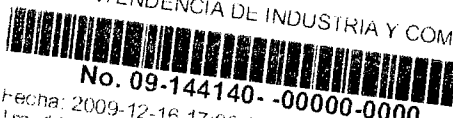
43. Un método para tratar cáncer de próstata en un paciente caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
44. Un método para tratar psoriasis en un paciente caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
45. Un método para tratar mieloma múltiple en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
46. Un método para tratar metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
47. Un método para tratar policitemia vera (PV) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
48. Un método para tratar trombocitemia esencial (ET) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
49. Un método para tratar micosis fungoides en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50. Un método para tratar un cáncer hematológico en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

51. Un método para tratar leucemia mielógena crónica (CML) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

52. Un método para tratar leucemia linfoblástica aguda (ALL) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

53. Un método para tratar leucemia mielomonocítica crónica (CMML) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



No. 09-144140-00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:00:34 Dep. 2020 DIR NUEVASCH
Tra. 11 PATENTILYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIALISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT (1)
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (24)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (2)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐