



OK - taladón

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

OK  
RLE

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Organización y  
digitalización CSA Ltda

SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION

**09-144142**

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TITULO "SALES DEL INHIBIDOR DE JANUS CINASA (R) -3-(4-  
(7H-PIRROLO [2,3-d] PIRIMIDIN-4-IL) - 1H-PIRAZOL-1-IL) -3-  
CICLOPENTILPROPANITRILO"

51. CLASIFICACION 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

72. BOGOTA, D.C. \_\_\_\_\_

2011-10-05

(FORMA P 10)

W. P. G. G. G.  
Fm 13-01-2010

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144142- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:01:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Ira. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

## 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: **LI, Hui-Yin y RODGERS, James, D.**

Dirección: 161 Thompson Drive, Hockessin, DE 19707 y 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

### ⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/ US2008/066662

Fecha: 12-06-08

Publicación Internacional No. WO 2008/157208 A3

Fecha: 24-12-08

### ⑥ Título (54)

**"SALES DEL INHIBIDOR DE JANUS CINASA (R) -3- (4- (7H- PIRROLO [ 2,3-d ] PIRIMIDIN -4-IL) -1H- PIRAZOL-1- IL)- 3- CICLOPENTILPROPANITRILO"**

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

60/943,705

⑨

**Comprobante de Pago No.** 09 -89, 947

**Fecha:** 30-11-09

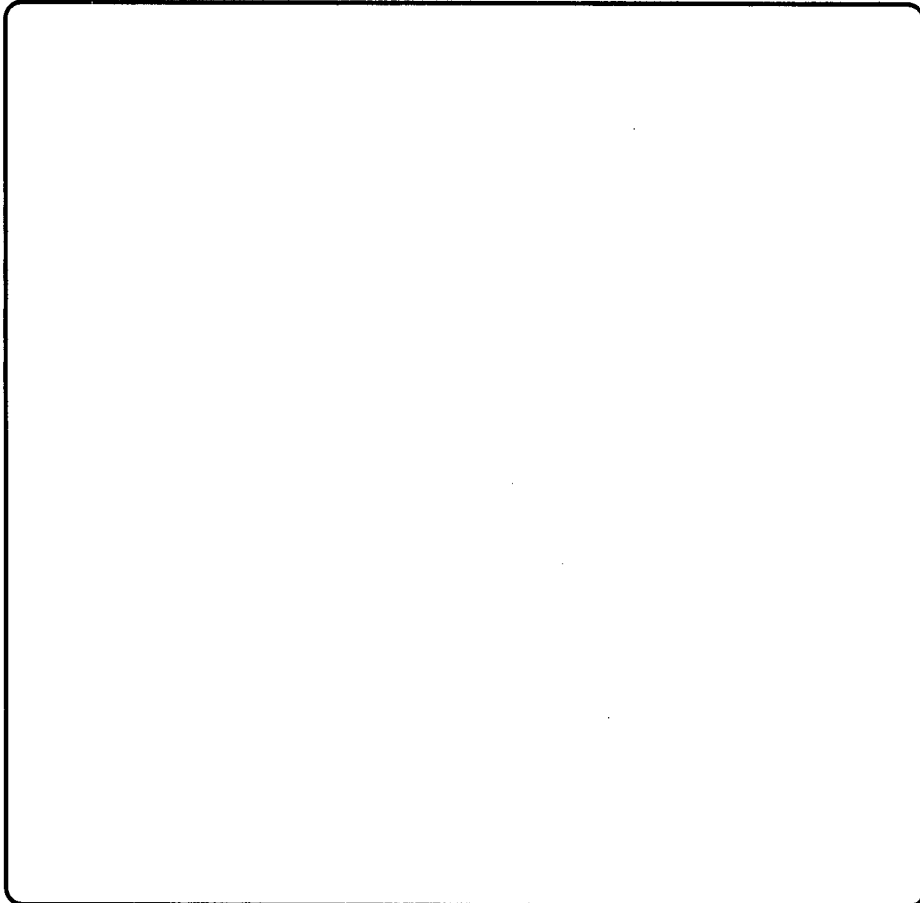
10

## ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando los solicitantes sean personas jurídicas.
- ☒ Documentos de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen 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, Opinión Escrita, anexos al reporte de búsqueda Internacional y Notificación de adición del inventor RODGERS, James, D.

11

### FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

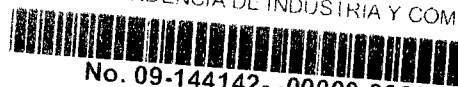
T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800137994-1

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,947  
FECHA : NOVIEMBRE 16, 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144142-00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:01:44  
Tra 11 PATENTE IYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR  
Eve. 378 FASE NACIONAL I  
Folios: 73

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | Nº. PAGO | FECHA PGO  | VR. PAGO      |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| LLORERA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 98913463 | 30/11/2009 | 14,030,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | 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 está 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.

= = =

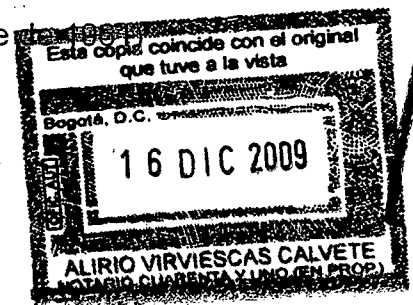
El Estado de Maryland

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

*G. Ricaurte Echeverri*  
Ministerio de Justicia  
Resolución 17 de 1981

7. por el Secretario de Estado de Maryland

|                                                                                                                                                                           |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>8.Sello</p> <p>Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland</p> <p>No. 190799</p> | <p>10. Firma</p> <p>(Firmado Ilegiblemente)</p> <p>Secretario de Estado Interino</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

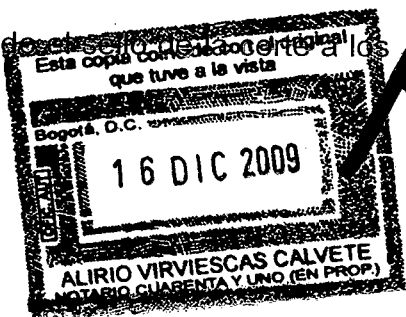
== =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.



Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

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

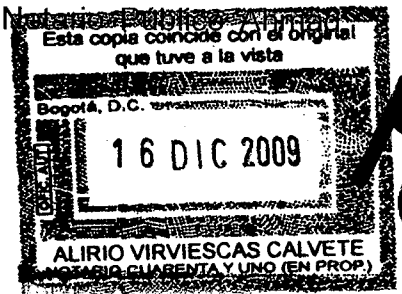
El Notario debe otorgarlo en el otro lado

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

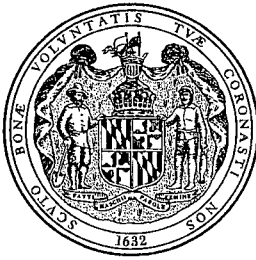
Mi comisión expira marzo 16, 2008.

== =

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



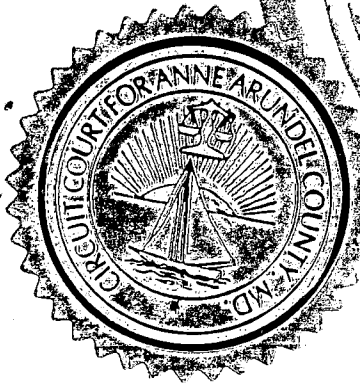
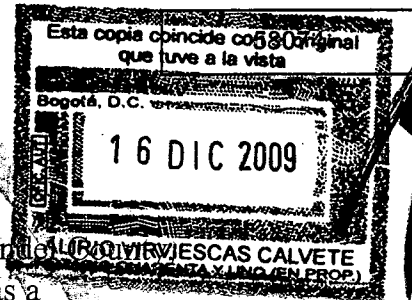
State of Maryland, Anne Arundel County, Sgt.

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, 2003

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 installments 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*

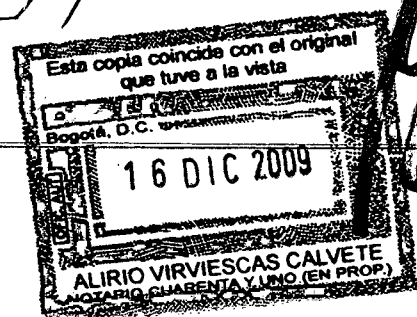
Patricia A. Schreck, EVP+General Counsel

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires

05/01/2009



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

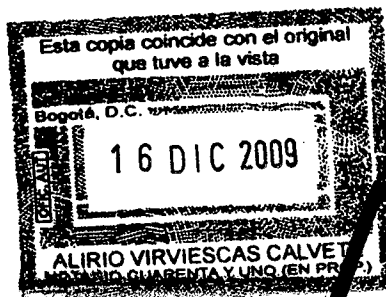
Estado de Delaware ss  
Condado de New Castle  
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció  
Patricia A. Schreck, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es EVP y consejero General  
de Incyte Corporation  
la compañía 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 de

Estado de Delaware  
legalmente constituida para un periodo 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 Delaware, 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 ss  
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 Delaware, 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

|                                                                                                                                                         |                                                       |                                                                                                                                                                             |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|  <b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                       |                                                       | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b> |                 |
| (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<br>60/943,705                      | (32) Fecha<br>13-06-07                                                                                                                                                      | (33) País<br>US |
|                                                                                                                                                         |                                                       | (72) Inventor(es): LI, Hui-Yin y RODGERS, James, D.                                                                                                                         |                 |
|                                                                                                                                                         |                                                       | (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                                                     |                 |
| (85)                                                                                                                                                    | Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-2010         | (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       | No. publicación: WO 2008/157208 A3                                                                                                                                          |                 |
|                                                                                                                                                         | No. de solicitud: PCT/US2008/066662                   |                                                                                                                                                                             |                 |
| (54) Titulo: "SALES DEL INHIBIDOR DE JANUS CINASA (R) -3- (4- (7H- PIRROLO [ 2,3-d ] PIRIMIDIN -4-IL) -1H- PIRAZOL-1- IL)- 3- CICLOPENTILPROPANITRILLO" |                                                       |                                                                                                                                                                             |                 |

Resumen - Reivindicación(es):

**Reivindicación número 1.-**

Una sal caracterizada porque se selecciona de:

Sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo;

Sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo; y

Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo.

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) No. de solicitud:

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

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): LI. Hui-Yin y RODGERS, James, D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

**No. Prioridad**

(32)

**Fecha**

(33)

**País**

60/943,705

13-06-07

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-2010

(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 2008/157208 A3**

No. de solicitud: **PCT/US2008/066662**

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

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO**

**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 16-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): **LI, Hui-Yin y RODGERS, James, D.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|----------------|--------------------|------------|-----------|
|                | 60/943,705         | 13-06-07   | US        |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 31-01-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT  
 Fecha de presentación de la solicitud: 12-06-08  
 No. de solicitud: **PCT/US2008/066662**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 24-12-08

No. Publicación : **WO 2008/157208 A3**

**FIGURA CARACTERISTICA**  
6x6 cm

(54) Título: " **SALES DEL INHIBIDOR DE JANUS CINASA (R) -3- (4- (7H- PIRROLO [ 2,3-d ] PIRIMIDIN -4-IL) -1H- PIRAZOL-1- IL)- 3- . CICLOPENTILPROPANITRILLO**"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal caracterizada porque se selecciona de:

Sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo;

Sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo; y

Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

# PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:

Fish & Richardson P.C.  
Attn. Goddard, Christine A.  
P.O. Box 1022  
Minneapolis MN 55440-1022  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 44.1)

|                                                       |                                                          |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>20443-140W01 | Date of mailing<br>(day/month/year) 23/12/2008           |
| International application No.<br>PCT/US2008/066662    | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below          |
| Applicant<br>INCYTE CORPORATION                       | International filing date<br>(day/month/year) 12/06/2008 |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

**4. Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Name and mailing address of the International Searching Authority<br> European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Chantal Gottar |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

**The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.**

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

**The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.**

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

### "Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

**It must be in the language in which the international application is to be published.**

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

### Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion 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 (Rule 43bis.1(c)).

### Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                       |                                                                                               |                                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>20443-140W01 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2008/066662    | International filing date (day/month/year)<br>12/06/2008                                      | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>13/06/2007 |
| Applicant<br><br>INCYTE CORPORATION                   |                                                                                               |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/066662

## 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];<br>LEDEBOER MARK W [US]; PIERCE ALBERT C<br>[US]; BEMIS)<br>14 September 2006 (2006-09-14)<br>claim 1         | 1-60                  |
| A         | WO 01/42246 A (PFIZER PROD INC [US];<br>BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK<br>EDWAR) 14 June 2001 (2001-06-14)<br>claim 1                   | 1-60                  |
| X,P       | WO 2007/070514 A (INCYTE CORP [US];<br>RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US];<br>MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21)<br>p. 92, cps. 67;claim 1 | 1-60                  |



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.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 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/US2008/066662

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>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/US2008/066662

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

## ANEXOS DEL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

- 1- W0 2006/ 096270 A1
- 2- W0 01/42246 A2
- 3- W0 2007/070514 A1

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
14 September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/096270 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
A61P 7/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

WANG, Jian [CN/US]; 15 Elliot Street, Newton, MA 02461 (US). SALITURO, Francesco, G. [US/US]; 25 Baker Drive, Marlboro, MA 01752 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/004019

(74) Agent: BROWN, Karen, E.; Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(22) International Filing Date: 2 February 2006 (02.02.2006)

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/649,781 3 February 2005 (03.02.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

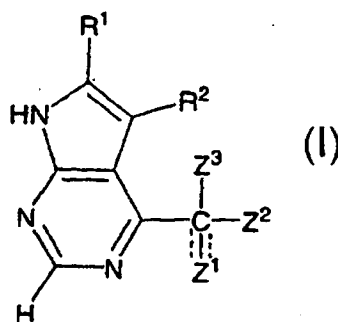
(75) Inventors/Applicants (for US only): LEDEBOER, Mark, W. [US/US]; 36 Faulkner Hill Road, Acton, MA 01720 (US). PIERCE, Albert, C. [US/US]; 27 Fainwood Circle, #1, Cambridge, MA 02139 (US). BEMIS, Guy, W. [US/US]; 256 Appleton Street, Arlington, MA 02476 (US). FARMER, Luc, J. [US/US]; 19 Howe Lane, Foxboro, MA 02035 (US). WANG, Tiansheng [US/US]; 2 Dunbar Way, Concord, MA 01742 (US). MESSER-SMITH, David [US/US]; 16 Herbert Street, Somerville, Massachusetts 02144 (US). DUFFY, John, P. [US/US]; 175 Carriage Hill Road, Northborough, MA 01532 (US).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINES USEFUL AS INHIBITORS OF PROTEIN KINASE



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) useful as inhibitors of protein kinases. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds and methods of using the compositions in the treatment of various disease, conditions, or disorders.

WO 2006/096270 A1

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
14 June 2001 (14.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/42246 A2**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07D 487/04**,  
A61K 31/519, A61P 37/00 // (C07D 487/04, 239:00,  
209:00)

Pfizer Global Research and Development, Eastern Point  
Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number: **PCT/IB00/01742**

(74) Agents: **SPIEGEL**, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East  
42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(22) International Filing Date:  
23 November 2000 (23.11.2000)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/170,179 10 December 1999 (10.12.1999) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **PFIZER  
PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton,  
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

Published:

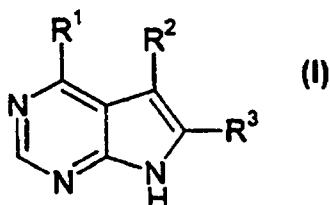
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BLUMENKOPF**,  
Todd, Andrew [US/US]; Pfizer Global Research and De-  
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).  
**FLANAGAN**, Mark, Edward [US/US]; Pfizer Global  
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,  
CT 06340 (US). **MUNCHHOF**, Michael, John [US/US];

— Without international search report and to be republished  
upon receipt of that report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/42246 A2

(54) Title: **PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINE COMPOUNDS**



(57) Abstract: A compound of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as de-  
fined above, which are inhibitors of the enzyme protein kinases such as Janus  
Kinase 3 and as such are useful therapy as immunosuppressive agents for organ  
transplants, xeno transplantation, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthri-  
tis, psoriasis, Type I diabetes and complications from diabetes, cancer, asthma,  
atopic dermatitis, autoimmune thyroid disorders, ulcerative colitis, Crohn's dis-  
ease, Alzheimer's disease, Leukemia and other autoimmune diseases.

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/070514 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/395 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/047369

(22) International Filing Date:

12 December 2006 (12.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/749,905 13 December 2005 (13.12.2005) US  
60/810,231 2 June 2006 (02.06.2006) US  
60/850,625 10 October 2006 (10.10.2006) US  
60/856,872 3 November 2006 (03.11.2006) US  
60/859,404 16 November 2006 (16.11.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, 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, Pennsylvania 19350 (US). **SHEPARD, Stacey** [US/US]; 3407 Avalon Ct., Voorhees, NJ 08043 (US). **MADUSKUIE, Thomas P.** [US/US]; 613 Foulkstone Road, Wilmington, DE 19803 (US). **WANG, Haisheng** [US/US]; 207 Hockessin Circle, Hockessin, DE 19707 (US). **FALAHATPISHEH, Nikoo** [US/US]; 1822 Foulk Road, Wilmington, DE 19810 (US). **RAFALSKI, Marla** [US/US]; 908 Fairthorne Avenue, Greenville, DE 19807 (US). **ARVANITIS, Argyrios G.** [US/US]; 101 Willow Glen Drive, Kennett Square, PA

19348 (US). **STORACE, Louis** [US/US]; 1409 Bohemia Mill Road, Middletown, DE 19709 (US). **JAILLURI, Ravi Kumar** [US/US]; 234 Honey Locust Drive, Avondale, PA 19311 (US). **FRIDMAN, Jordan S.** [US/US]; 50 Willow Creek Lane, Newark, DE 19711 (US). **VADDI, Krishna** [IN/US]; 7 Stonebridge Drive, Hockessin, DE 19707 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

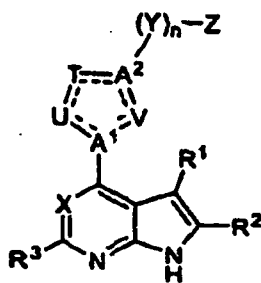
Published:

- 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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **HETEROARYL SUBSTITUTED PYRROLO[2,3-B]PYRIDINES AND PYRROLO[2,3-B]PYRIMIDINES AS JANUS KINASE INHIBITORS**

WO 2007/070514 A1



(I)

(57) Abstract: The present invention provides heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines (I) and heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines 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.

(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 2008/157208 A3**

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

(21) International Application Number:  
PCT/US2008/066662

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: /  
60/943,705 13 June 2007 (13.06.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, DE 19880 (US). **RODGERS, James, D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **LI, Hui-Yin** [US/US]; 161 Thompson Drive, Hockessin, DE 19707 (US).

(74) Agent: **GODDARD, Christine, A.**; Fish & Richardson P.C., PO Box 1022, Minneapolis, MN 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:  
12 February 2009

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

(57) Abstract: The present invention provides salt forms of (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile that are useful in the modulation of Janus kinase activity 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 2008/157208 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christine, A.  
Fish & Richardson P.C.  
PO Box 1022  
Minneapolis, MN 55440-1022  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                   |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>03 December 2009 (03.12.2009) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                  |
| Applicant's or agent's file reference<br>20443-140WO1             |                                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2008/066662                | International filing date (day/month/year)<br>12 June 2008 (12.06.2008) |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                            |                                                                               |                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                                                                                         |                                                                            |                                                                               |                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> the inventor                           | <input type="checkbox"/> the agent                                            | <input type="checkbox"/> the common representative                              |
| Name and Address<br>RODGERS, James, D.<br>2 Hillside Lane<br>Landenberg, PA 19350<br>United States of America                                                                       |                                                                            | State of Nationality<br>US                                                    | State of Residence<br>US                                                        |
|                                                                                                                                                                                     |                                                                            | Telephone No.                                                                 |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                     |                                                                            | Facsimile No.                                                                 |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                     |                                                                            | E-mail address                                                                |                                                                                 |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:                                                                   |                                                                            |                                                                               |                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the person                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> the name                                          | <input type="checkbox"/> the address                                          | <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence |
| Name and Address<br>RODGERS, James, D.<br>2 Hillside Lane<br>Landenberg, PA 19350<br>United States of America                                                                       |                                                                            | State of Nationality<br>US                                                    | State of Residence<br>US                                                        |
|                                                                                                                                                                                     |                                                                            | Telephone No.                                                                 |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                     |                                                                            | Facsimile No.                                                                 |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                     |                                                                            | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                                                                 |
| 3. Further observations, if necessary:<br>The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States. |                                                                            |                                                                               |                                                                                 |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                                                                                    |                                                                            |                                                                               |                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |                                                                               |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |                                                                               |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                                                                                      | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |                                                                               |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> other:                                            |                                                                               |                                                                                 |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Suarez Javier                    |
| Facsimile No. +41 22 338 71 30                                                                | e-mail pt09.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 09 |

# PATENT COOPERATION TREATY

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<br>see form PCT/ISA/220 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>See paragraph 2 below |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|

|                                                    |                                                          |                                              |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| International application No.<br>PCT/US2008/066662 | International filing date (day/month/year)<br>12.06.2008 | Priority date (day/month/year)<br>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.

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Name and mailing address of the ISA:</p>  <p>European Patent Office<br/>D-80298 Munich<br/>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br/>Fax: +49 89 2399 - 4465</p> | <p>Date of completion of this opinion</p> <p>see form PCT/ISA/210</p> | <p>Authorized Officer</p> <p>Wolf, Claudia</p> <p>Telephone No. +49 89 2399-8285</p>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.  
PCT/US2008/066662**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:

# WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US2008/066662

## 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. 10-60

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-60 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

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2008/066662

---

**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>1-60</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-60</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-60</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

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/066662

**Re Item III.**

Claims 10-60 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.

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/066662**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 prepublished 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 salts 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.

## Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| General information                                       | For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Amending claims under Art. 19 PCT                         | Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Filing a demand for international preliminary examination | <p>In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).</p> <p>If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).</p> |
| Filing informal comments                                  | After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| End of the international phase                            | At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Relevant PCT Rules and more information                   | Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

SALES DEL INHIBIDOR DE JANUS CINASA (R)-3-(4-(7H-  
PIRROLO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-IL)-1H-PYRAZOL-1-IL)-3-  
CICLOPENTILPROPANITRILLO

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formas de sal  
de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
10 il)-3-ciclopentilpropanitrilo que son útiles en la  
modulación de la actividad de la cinasa Janus y que son  
útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con  
la actividad de la cinasa Janus, que incluyen, por ejemplo,  
enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario,  
15 trastornos de la piel, trastornos proliferativos mieloides,  
cáncer, y otras enfermedades.

**SALES DEL INHIBIDOR DE JANUS CINASA (R)-3-(4-(7H-  
PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-  
CICLOPENTILPROPANITRILO**

5

**Campo de la Invención**

La presente invención proporciona sales de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo que son útiles en la modulación de la actividad de cinasa Janus y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las cinasas Janus que incluyen, por ejemplo, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, trastornos de la piel, trastornos proliferativos mieloides, cáncer y otras enfermedades.

15

**Antecedentes de la Invención**

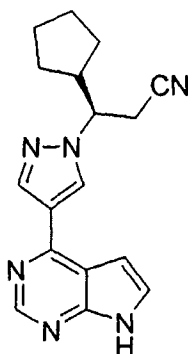
Las proteínas cinasas (PK, por sus siglas en inglés) son un grupo de enzimas que regulan diversos procedimientos biológicos importantes que incluyen el crecimiento celular, supervivencia y diferenciación, donación de órganos y morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas cinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la canalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y por lo tanto modulan las actividades celulares de los sustratos en varios contextos biológicos. Además de la función en tejidos/órganos normales, muchas proteínas cinasas también juegan papeles más especializados en un hospedero de la enfermedad humana incluyendo el cáncer. Un subgrupo de proteínas cinasas (también referidas como proteínas cinasas oncogénicas), cuando se desregulan,

pueden causar formación y crecimiento de tumor, y además contribuyen al mantenimiento y avance del tumor (Blume-Jensen P y otros, Nature 2001, 41(6835):355-365). De esta forma hasta hora, las proteínas cinasas oncogénicas  
5 representan uno de los grupos más grandes y atractivos de objetivos de proteína para desarrollo de la intervención y fármacos para el cáncer.

La familia de las cinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés) juegan un papel en la regulación  
10 dependiente de citosina de la proliferación y la función de las células involucradas en una respuesta inmunitaria. Actualmente, existen cuatro miembros de la familia JAK de mamíferos conocidos: JAK1 (también conocida como cinasa-1 Janus), JAK2 (también conocida como cinasa-2 Janus), JAK3  
15 (también conocida como cinasa Janus, leucocito; JAKL; L-JAK y cinasa-3 Janus) y TYK2 (también conocida como la proteína-tirosina cinasa-2). Las proteínas JAK están en una escala de tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden 7 dominios de homología JAK (JH) conservados; uno de éstos es un  
20 dominio de cinasa catalítica funcional, y otro es un dominio de pseudocinasa que potencialmente sirve una función reguladora y/o sirve como un sitio de acoplamiento para STATS (Scott, Godshall y otros, 2002, supra).

El bloqueo de la transducción de señal al nivel  
25 de las cinasas JAK mantiene la promesa del desarrollo de tratamientos para cáncer en humanos. La inhibición de las cinasas JAK también prevé tener beneficios terapéuticos en pacientes que sufren de trastornos inmunitarios en la piel tales como psoriasis, y sensibilización de la piel. Por  
30 consiguiente, los inhibidores de las cinasas Janus o

cinasas relacionadas se buscan ampliamente, y varias publicaciones reportan clases de compuestos efectivos. Por ejemplo, ciertos inhibidores JAK, que incluyen (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo descritos a continuación, se reportan en E. U. A. No. de Serie 11/637,545, presentada el 12 de diciembre del 2006.



De esta forma, nuevas y mejoradas formas de inhibidores de cinasa Janus existentes están continuamente necesitando el desarrollo de nuevas, mejoradas y más efectivas formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades. Las formas de sal y los métodos descritos en la presente se dirigen a ciertas necesidades y otros términos.

#### **Breve Descripción de la Invención**

La presente invención proporciona, *inter alia*, sales seleccionadas de la sal de ácido maleico de

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

la sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo; y

la sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-  
ciclopentilpropanitrilo.

La presente invención además proporciona métodos  
para preparar una sal de la invención que comprende  
5 combinar (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-  
pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo con ácido nucleico,  
ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

La presente invención además proporciona  
composiciones que comprenden una forma de sal de la  
10 invención y por lo menos un portador farmacéuticamente  
aceptable.

La presente invención además proporciona métodos  
para modular una actividad de la JAK que comprende poner en  
contacto la JAK con una sal de la invención.

15 La presente invención además proporciona métodos  
para tratar una enfermedad en un paciente en donde la  
enfermedad está asociada con la actividad de la JAK, que  
comprende administrar a un paciente una cantidad  
terapéuticamente efectiva de una sal de la invención.

20 La presente invención además proporciona métodos  
para tratar cáncer, trastornos de la piel o inflamación en  
un paciente, que comprende administrar al paciente una  
cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de la  
invención.

25 La presente invención además proporciona las  
sales de la invención para utilizarse en métodos para  
tratar el cuerpo humano o de animal por terapia.

La presente invención además proporciona las  
sales de la invención para utilizarse en el tratamiento de  
30 cáncer, trastornos de la piel o inflamación.

La presente invención además proporciona el uso de las sales de la invención para la preparación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos recitados en la presente.

5

#### **Descripción Detallada de la Invención**

La presente invención proporciona *inter alia*, sales del inhibidor JAK (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo seleccionadas de la sal de ácido maleico, la sal de ácido sulfúrico, y la sal de ácido fosfórico. Estas sales modulan la actividad de uno o más JAK y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión o la actividad de la JAK.

15

Las sales de la invención tienen numerosas propiedades ventajosas sobre la forma de base libre y otras formas de sal. En particular, estas sales fueron altamente cristalinas lo que facilita la preparación de formulaciones farmacéuticas y mejora el manejo general, la manipulación del almacenamiento del ingrediente activo. Las sales de la invención también tienen una solubilidad acuosa superior, un grado de disolución, estabilidad química (con una vida útil mayor), compatibilidad con excipientes, y grado de reproducción comparado con la forma de base libre.

20

25

En algunas modalidades, las sales de la invención están sustancialmente aisladas. Por "sustancialmente aisladas" significa que la sal está al menos parcialmente sustancialmente separada del entorno en el cual se ha formado o detectado. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en la sal de la

30

invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, o por lo menos 99% en  
5 peso de la sal.

Las sales de la invención también incluyen todos isótopos de átomos que existen en las sales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos  
10 de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Las sales de la invención pueden prepararse utilizando técnicas conocidas. Convencionalmente, una forma de sal se prepara combinando en solución el compuesto de base libre y un ácido que contiene el anión de la forma de  
15 sal deseada, y después se aísla el producto de la sal sólido de la solución de reacción (por ejemplo, a través de cristalización, precipitación, evaporación, etc.). Otras técnicas para formar sales se pueden utilizar.

#### *Métodos de Uso*

20 Las sales de la invención pueden modular la actividad de una o más cinasas Janus (JAK). El término "modular" pretende referirse a una habilidad para aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia JAK de cinasa. Por consiguiente, los compuestos de  
25 la invención pueden utilizarse en métodos para modular una JAK poniendo en contacto la JAK con uno o más de los compuestos o composiciones descritos en la presente. En algunas modalidades, las sales de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más JAK. En algunas  
30 modalidades, los compuestos de la presente invención pueden

actuar para estimular la actividad de una o más JAK. En otras modalidades, los compuestos de la invención pueden utilizarse para modular la actividad de una JAK en un individuo en la necesidad de modulación del receptor  
5 mediante la administración de una cantidad modulada de una sal de la invención.

Las JAK a las cuales las sales de la presente se unen y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas modalidades, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o  
10 TYK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas modalidades la JAK es JAK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK3.

Las sales de la invención pueden ser selectivas. Por "selectivo" significa que el compuesto se une a o  
15 inhibe una JAK con una afinidad o potencia mayor, respectivamente, comparado con por lo menos otra JAK. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la JAK1 o JAK2 sobre JAK3 y/o  
TYR2. En algunas modalidades las sales de la invención son  
20 inhibidores selectivos de la JAK2 (por ejemplo, sobre JAK1, JAK3 y TYR2). Sin desear estar unido a ninguna teoría, debido a que los inhibidores de la JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que es selectivo para JAK2 sobre JAK3 y que útil en el tratamiento de cáncer  
25 (tal como un mieloma múltiple, por ejemplo) pueden ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser al menos de aproximadamente 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos  
30 aproximadamente 100, al menos aproximadamente 200 veces, al

menos aproximadamente 500 veces, o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad puede medirse a través de métodos de rutina en la técnica. En algunas modalidades, la selectividad puede ensayarse en el Km de cada enzima. En algunas modalidades, la selectividad de la sal de la invención para JAK2 sobre la JAK3 puede determinarse a través de la concentración ATP celular.

Otro aspecto de la presente invención pertenece a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo en la necesidad del tratamiento de la cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de una sal de la presente invención o una e sus composiciones farmacéuticas. Una enfermedad asociada con la JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que está directa o indirectamente enlazada a la expresión o la actividad del JAK, que incluye la sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada con la JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda evitarse, mitigarse o curarse a través de la modulación de actividad de la JAK.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con la JAK que incluyen enfermedades que involucran el sistema inmunitario, por ejemplo, rechazo a trasplante de órgano (por ejemplo, rechazo de aloinjerto e injerto contra la enfermedad hospedera).

Los ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con la JAK incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, psoriasis,

enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastemia grave, nefropatías de inmunoglobulina, trastornos de la tiroides autoinmunitarios, y similares. En algunas modalidades, la  
5 enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel de ampollas autoinmunitario tales como ampolla o pénfigo vulgar (PV, por sus siglas en inglés) o ampolla penfigoidea (BP).

Los ejemplos adicionales de enfermedades  
10 asociadas con la JAK incluyen afecciones alérgicas tales como asma, alergias a alimentos, dermatitis y rinitis atópica. Otros ejemplos de enfermedades asociadas con la JAK incluyen enfermedades virales tales como el virus de Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLC 1,  
15 virus de Varicela-Zoster (VZV) y Virus de Papiloma Humano (HPV).

Los ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones asociadas con la JAK incluyen trastornos de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar),  
20 dermatitis atópica, erupción de la piel, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis de contacto alérgica). Por ejemplo ciertas sustancias que incluyen algunos fármacos cuando se aplican tópicamente pueden causar sensibilización  
25 de la piel). En algunas modalidades, la co-administración o la administración secuencial de por lo menos un inhibidor JAK de la invención junto con el agente que causa la sensibilización indeseada pueden ser útiles en el tratamiento de sensibilización indeseada o dermatitis. En  
30 algunas modalidades, el trastorno de la piel se trata a

través de la administración tópica de por lo menos inhibidor JAK de la invención.

En modalidades adicionales, la enfermedad asociada con la JAK es cáncer que incluye los  
5 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,  
10 melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (AML), o mieloma múltiple), y cáncer de la piel tal como el linfoma de la célula T cutánea (CTCL) y linfoma de la célula B cutánea. Los  
15 ejemplos de linfoma de la célula T cutáneos incluyen el síndrome de Sezary y micosis fungoide.

Las enfermedades asociadas con la JAK además pueden incluir las caracterizadas por la expresión de un mutante de la JAK2 tal como el que tiene por lo menos una  
20 mutación en el dominio de pseudo-cinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

La enfermedades asociadas con la JAK además pueden incluir trastornos mieloproliferativos (MPD, por sus siglas en inglés), tales como policitemia vera (PV, por sus  
25 siglas en inglés), trombocitemia esencial (ET, por sus siglas en inglés), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), síndrome hipereosinofílico (HES, por sus  
30 siglas en inglés), enfermedad de la célula se mástil

sistémica (SMCD, por sus siglas en inglés), y similares.

Las enfermedades asociadas con la JAK adicionales incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias ilustrativas incluyen

5 enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedades relacionadas, enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, el tracto respiratorio superior que incluye la nariz y los senos nasales tales como rinitis

10 o sinusitis o el tracto respiratorio inferior que incluye bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias. Otras enfermedades inflamatorias tratables a través de los compuestos de la

15 invención incluyen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SIRS, por sus siglas en inglés) y el choque séptico.

Los inhibidores JAK descritos en la presente además pueden utilizarse para tratar daño por reperfusión

20 de isquemia o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como derrame cerebral o paro cardíaco. Los inhibidores JAK descritos en la presente además pueden utilizarse para tratar anorexia, caquexia, o fatiga tales como los que resultan de o están asociados con

25 cáncer. Los inhibidores JAK descritos en la presente además pueden utilizarse para tratar restenosis, esclerodermia, o fibrosis. Los inhibidores JAK descritos en la presente además pueden utilizarse para tratar afecciones asociadas con hipoxia y astrogliosis tal como por ejemplo,

30 retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Ver, por

ejemplo, Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36 and Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Marzo 2.

Los inhibidores JAK descritos en la presente  
5 además pueden utilizarse para tratar gota y tamaño de próstata aumentado debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Como se utiliza en la presente, el término "contacto" se refiere a reunir fracciones idénticas en un  
10 sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" un JAK con una sal de la invención incluye la administración de una sal de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene un JAK así como por ejemplo, introducir una sal  
15 de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene una JAK.

Como se utiliza en la presente, el término "individuo" o "paciente" se utiliza de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo  
20 mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, puercos, ganado, ovejas, caballos, o primates y más preferiblemente humanos.

Como se utiliza en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la  
25 cantidad de la sal activa o del agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se está buscando en un tejido, sistema, animal, individuo o humano a través del investigador, veterinario, doctor médico u otro médico.

30 Como se utiliza en la presente, el término

"tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, previniendo una enfermedad, afección o trastorno de un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno  
5 pero aún no experimenta o despliega la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o desplegando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o  
10 trastorno; y (3) mitigar la enfermedad; por ejemplo, mitigar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o desplegando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (por ejemplo, revertir la patología y/o  
15 sintomatología) tal como disminuyendo la severidad de la enfermedad.

#### *Terapias de Combinación*

Uno o más de los agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, esteroides, inmunosupresores,  
20 así como inhibidores de cinasa Bcr-Abl, Flt, RAF y FAK tales como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399, u otros agentes pueden utilizarse en combinación con las sales de la presente invención para el tratamiento de  
25 enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la JAK. El uno o más gentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Los quimioterapéuticos ilustrativos incluyen  
30 inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bertzomib),

talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposida, carmustina, y similares.

Los esteroides de ejemplo incluyen  
5 corticoesteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los inhibidores Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, del género y especies descritos en la Patente de E. U. A. No. 5,521,184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408, y E. U. A. No.  
10 de Serie 60/578,491.

Los inhibidores Flt-3 adecuados de ejemplo, incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

15 Los inhibidores RAF adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los inhibidores FAK adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como  
20 se describe en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

En algunas modalidades, las formas de sal de la invención pueden utilizarse en combinación con otros inhibidores de cinasa tales como imatinib, particularmente  
25 para el tratamiento de pacientes resistentes a imatinib u otras cinasas.

En algunas modalidades, una o más formas de sal de la invención pueden utilizarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, tal como  
30 mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al

tratamiento cuando se compara con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbar sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalano, melfalano más prednisona (MP), doxorubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Los agentes adicionales además utilizados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia a células de mieloma múltiple a los agentes tales como dexametasona puede revertirse después del tratamiento con un inhibidor JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los compuestos de la presente en una forma de dosificación individual o continua, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

En algunas modalidades, un corticoesteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con por lo menos un inhibidor JAK en donde la dexametasona se administra intermitentemente según opuesto continuamente.

En algunas modalidades más, las combinaciones de uno o más inhibidores JAK de la presente invención con otros agentes terapéuticos se pueden administrar a un paciente antes de, durante y/o después de un trasplante de médula espinal o trasplante de célula madre.

*Formulaciones Farmacéuticas y Formas de*

## *Dosificación*

Cuando se utilizan como farmacéuticos, las sales de la invención pueden administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse en una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse a través de una variedad de rutas, que dependen de si se desea el tratamiento local o sistémico y sobre el área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas que incluyen intranasal, vaginal y distribución rectal), pulmonar (por ejemplo, a través de inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen a través de nebulizador, intrahaecal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intrahecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en la forma de una dosis de bolo individual o puede ser, por ejemplo, a través de una goma de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aspersiones, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticamente convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, aglutinantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Los condones recubiertos, guantes y similares también ser útiles.

Esta invención también incluye composiciones

farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En la fabricación de las composiciones de la invención, el ingrediente activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye por un excipiente o se envuelve dentro de un portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, almohadilla, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De esta forma, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, trociscos, almohadillas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves o duras, soluciones inyectables estériles y polvos empacados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula menor de una malla de 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente una malla de 40.

Los compuestos de la invención pueden molerse

utilizando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de el comprimido y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas  
5 (nanopartículas) de los compuestos de la invención pueden prepararse a través de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, ver la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados  
10 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 pueden  
15 adicionalmente incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes de humectación; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y polipropilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.  
20 Las composiciones de la invención pueden formularse para así proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente utilizando los procedimientos conocidos en la técnica.

25 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más usualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación  
30 unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas

adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente  
5 farmacéuticamente adecuado.

El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio rango de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto actualmente  
10 administrado usualmente se determinará a través de un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a ser tratada, la ruta de administración seleccionada, el compuesto actual administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente  
15 individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de  
20 preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refieren a estas composiciones de formulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente a lo largo de composición de tal forma que la composición  
25 puede fácilmente subdividirse en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida después se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo,  
30 aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg del

ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden cubrirse o por el contrario formarse en compuestos para proporcionar una forma de dosificación que de la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender un componente de dosificación alterno y un componente de dosificación exterior, el anterior estando en la forma de una envoltura sobre el principal. Los dos componentes pueden separarse a través de una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Una variedad de materiales pueden utilizarse para tales capas entéricas o recubrimientos, tales como materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos tales como materiales goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en donde los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o a través de inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones con sabor con aceites comestibles tales como aceites de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación e insuflación incluyen soluciones o suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o sus mezclas, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden

contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe *supra*. En algunas modalidades, las composiciones se administran a través de la ruta oral o respiratoria nasal para el efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse a través del uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse una más carpa, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse oralmente o nasalmente de dispositivos que suministran la formulación en una forma apropiada.

La cantidad de sal o composición administrada a un paciente variará dependiendo de que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la afección de enfermedad que se está tratando así como a través del juicio del médico que atiende dependiendo de factores tales como severidad de la enfermedad, la edad, el peso y condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse a través de técnicas de esterilización

convencionales, o pueden ser filtradas estériles. Las soluciones acuosas pueden empacarse para utilizarse como tales, o liofilizarse, la preparación liofiliza se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración.

5 El pH de las preparaciones de un compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales  
10 farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de la sales de la invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del  
15 paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de una sal de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad), y  
20 la ruta de administración. Por ejemplo, las sales de la invención pueden ser provistas en una solución reguladora de pH fisiológica a acuosa que contiene de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos  
25 están de entre 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg del peso corporal por día. En algunas modalidades, el rango de dosis es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal por día. La dosificación probablemente dependerá de variables como el tipo y grado  
30 de avance de la enfermedad o trastorno, el estado de la

salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden extrapolarse de curvas de dosis-  
5 respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o del modelo de animal.

Las composiciones de la invención además pueden incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como quimioterapéuticos, esteroides, un compuesto anti-  
10 inflamatorio, o inmunosupresores, los ejemplos de los cuales se listan aquí anteriormente.

#### *Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo*

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las sales marcadas de la invención (radio-marcadas con  
15 fluorescencia, etc.) que podrían ser útiles no solamente en técnicas formadoras de imágenes sino también ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejidos, incluyendo humanos, y para identificar ligandos JAK a través de la inhibición de la unión de un  
20 compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos JAK que contienen los compuestos marcados.

La presente invención además incluye sales isotópicamente marcadas de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es una sal de la  
25 invención en donde uno más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (es decir de existencia natural). Los radionúclidos adecuados que pueden  
30 incorporarse en los compuestos de la presente invención

incluyen pero no se limita a,  $^2\text{H}$  (también escrito como D para deuterio),  $^3\text{H}$  (también escrito como T para tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionúclido que se  
5 incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de marcación y competición de metaloproteasa *in Vitro*, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  generalmente serán más  
10 útiles. Para aplicaciones de radio-formación de imágenes  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$  generalmente serán más útiles.

Se entiende que un "radio-marcado" o "compuesto marcado" es una sal que tiene incorporado por lo menso un  
15 radionúclidos. En algunas modalidades los radionúclidos se seleccionan del grupo que consiste de  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

La presente invención además puede incluir métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en los  
20 compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para la incorporación de radio-isótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica y un experto en la técnica fácilmente reconocerá los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

25 Una sal marcada de la invención puede utilizarse en un ensayo de clasificación para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) que está marcado se puede evaluar para su habilidad a unirse a una  
30 JAK a través del monitoreo de su variación en la

concentración cuando se pone en contacto con la JAK a través del rastreo de la marcación. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) se puede evaluar para su habilidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una JAK (es decir, un compuesto estándar). Por consiguiente, la habilidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para la unión a la JAK directamente se correlaciona con su afinidad de unión. Inversamente, en algunos otros ensayos de clasificación, el compuesto estándar se marca y los compuestos de prueba se desmarcan. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se monitorea con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y la afinidad de unión relativa al compuesto de prueba de esta forma se evalúa.

#### *Kits*

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la JAK, tal como cáncer, inflamación, o trastornos de la piel, que incluyen o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de la invención. Tales kits además pueden incluir, si se desea, uno o más de los varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente evidente para un experto en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, indican las cantidades de

componentes a ser administrados, instrucciones para administración y/o instrucciones para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

La invención se describe con mayor detalle a través de los ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos específicos se presentan para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención en ninguna forma. Los expertos en la técnica fácilmente reconocerán una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

#### EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo

Se agregó a un tubo de ensayo (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo (153.7 mg, 0.5 mmoles) ácido maleico (61.7 mg) seguido por alcohol isopropílico (IPA) (4 ml). La mezcla resultante se calentó hasta hacerse transparente, se enfrió a temperatura ambiente, y después se agitó por otras 2.5 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración y la torta se lavó con 0.8 ml de IPA frío. La torta después se secó al vacío a un peso constante para proporcionar el producto de sal final (173 mg).

La sal de ácido maleico demostró ser una sal de 1:1 por  $^1\text{H}$  NMR y la cristalinidad se confirmó por difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés). La calorimetría de exploración diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) dio un pico de fusión preciso a

aproximadamente 175.96 °C (inicio a 175.67 °C). El producto mostró solamente una ligera pérdida de peso hasta 150°C mediante análisis termogravimétrico (TGA).

**Ejemplo 2: Preparación de sal de ácido fosfórico**  
5 **de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo**

Se agregó a un tubo de ensayo (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo (153.5 mg) y ácido fosfórico (56.6 mg) 10 seguido por alcohol isopropílico (IPA) (5.75 ml). La mezcla resultante se calentó hasta hacerse transparente, se enfrió a temperatura ambiente, y después se agitó por otras 2 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración y la torta se lavó con 0.6 ml de IPA frío. La torta después se 15 secó al vacío a un peso constante para proporcionar el producto de sal final (171.7 mg).

La sal de ácido fosfórico demostró ser una sal de 1:1 por <sup>1</sup>H NMR y la cristalinidad se confirmó por difracción de polvo de rayos X (XRPD). La calorimetría de exploración 20 diferencial (DSC) dio un pico de fusión preciso a aproximadamente 198.66°C. El producto mostró una ligera pérdida de peso hasta 200°C por TGA.

**Ejemplo 3: Preparación de sal de ácido sulfúrico**  
25 **de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo**

Se agregó a un tubo de ensayo (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo (153.0 mg) y ácido sulfúrico (56.1 mg) seguido por acetonitrilo (7.0 ml). La mezcla resultante se 30 calentó hasta hacerse transparente, se enfrió a temperatura

ambiente, y después se agitó por otras 2 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración y la torta se lavó con 0.8 ml de acetonitrilo frío. La torta después se secó al vacío a un peso constante para proporcionar el  
5 producto de sal final (180 mg).

La sal de ácido sulfúrico demostró ser una sal de 1:1 por  $^1\text{H}$  NMR y la cristalinidad se confirmó por difracción de polvo de rayos X (XRPD). La calorimetría de exploración diferencial (DSC) dio un pico de fusión preciso a  
10 aproximadamente  $186.78^\circ\text{C}$ . El producto mostró una ligera pérdida de peso hasta  $175^\circ\text{C}$  por TGA.

#### **Ejemplo A**

##### **Ensayo de Cinasa JAK *in vitro***

La actividad inhibidora de los compuestos de  
15 prueba en objetivos JAK puede ensayarse de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park y otros, Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humano (a.a. 837-1 142), Jak2 (a.a. 828-1 132) y Jak3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His N-  
20 terminal se expresaron utilizando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se ensayo midiendo la fosforilación de un péptido bioteñido. El péptido fosforilado se detectó mediante fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea  
25 (HTRF, por sus siglas en inglés). Los  $\text{IC}_{50}$  de los compuestos se midieron para cada cinasa en las reacciones que contiene la enzima, ATP y 500 nM de péptido en 50 mM de regulador de pH 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 la  
30 reacciones es 90  $\mu\text{M}$  para Jak1, 30  $\mu\text{M}$  para Jak2 y 3  $\mu\text{M}$  para

Jak3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y después se detuvieron con 20  $\mu$ l de 45 mM de EDTA, 300 nM de SA-APC, 6 nM de Eu-Py20 en regulador de pH de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La  
5 unión al anticuerpo marcado de Europio tomo lugar en 40 minutos y la señal HTRF se midió en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Ambos, la sal de ácido fosfórico de la invención, y el compuesto de base libre correspondiente, se encontró que tiene valores  $IC_{50}$  menores  
10 de 50 nM para cada JAK1, JAK2, y JAK3.

Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también pretenden caer dentro del  
15 alcance de las reivindicaciones anexas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

## REIVINDICACIONES

1. Una sal caracterizada porque se selecciona de:

Sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo;

Sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo; y

Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropanitrilo.

2. La sal de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque es sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo.

3. La sal de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque es sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo.

4. La sal de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque es sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo.

5. La sal de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque está sustancialmente aislada.

6. Un método para preparar una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque comprende combinar (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanitrilo con ácido maleico, ácido sulfúrico

o ácido fosfórico.

7. Una composición caracterizada porque comprende al menos una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7 caracterizada porque es adecuada para administración oral o tópica.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 7 caracterizada porque es adecuada para la administración tópica.

10. Un método para modular una actividad de JAK caracterizado porque comprende poner en contacto JAK con una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10 caracterizado porque la modulación es la inhibición.

12. Un método para tratar una enfermedad en un paciente caracterizado porque la enfermedad está asociada con la actividad de JAK, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es rechazo a aloinjerto o enfermedad de injerto contra hospedero.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es una

enfermedad autoinmunitaria.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14 caracterizado porque la enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel, esclerosis múltiples, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, o trastorno de tiroides autoinmunitario.

10 16. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad autoinmunitaria es trastorno de piel ampollada.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16 caracterizado porque el trastorno de piel ampollada es pénfigo vulgar (PV) o ampolla penfigoide (BP).

15 18. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es un trastorno de la piel.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18 caracterizado porque el trastorno de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización de contacto alérgica.

20 20. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad viral.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20 caracterizado porque la enfermedad viral es el Virus de Epstein Barr Virus (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV 1, el Virus de Varicela-Zoster (VZV)

el virus del Papiloma Humano (HPV).

22. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es cáncer.

5 23. El método de conformidad con la reivindicación 22 caracterizado porque el cáncer es un tumor sólido.

24. El método de conformidad con la reivindicación 22 caracterizado porque el cáncer es cáncer  
10 de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman o cáncer pancreático.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24 caracterizado porque el cáncer es cáncer  
15 de próstata.

26. El método de conformidad con la reivindicación 22 caracterizado porque el cáncer es hematológico.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26 caracterizado porque el cáncer es un  
20 linfoma, leucemia o mieloma múltiple.

28. El método de conformidad con la reivindicación 22 caracterizado porque el cáncer es cáncer de piel.

25 29. El método de conformidad con la reivindicación 28 caracterizado porque el cáncer de piel es linfoma de célula T cutáneo, o linfoma de célula B cutáneo.

30 30. El método de conformidad con la reivindicación 22 caracterizado porque el cáncer de piel es mieloma múltiple.

31. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad se describe por un JAK2 mutante.

5 32. El método de conformidad con la reivindicación 31 caracterizado porque al menos una mutación del mutante JAK2 reside en el dominio de pseudo cinasa del JAK2.

10 33. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es un trastorno mieloproliferativo.

15 34. El método de conformidad con la reivindicación 33 caracterizado porque el 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 de célula madre sistémica (SMCD).

20 35. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

36. El método de conformidad con la reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria del ojo.

25 37. El método de conformidad con la reivindicación 36 caracterizado porque la enfermedad es iritis, uveitis, escleritis, o conjuntivitis.

30 38. El método de conformidad con la reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio.

39. El método de conformidad con la reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad inflamatoria afecta el tracto respiratorio superior.

5 40. El método de conformidad con la reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad inflamatoria afecta el tracto respiratorio inferior.

41. El método de conformidad con la reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad inflamatoria es una miopatía inflamatoria.

10 42. El método de conformidad con la reivindicación 35 caracterizado porque la enfermedad inflamatoria es miocarditis.

43. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es  
15 reperfusión isquémica o está relacionada con un evento isquémico.

44. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es anorexia o caquexia que resulta de o está asociada con  
20 cáncer.

45. El método de conformidad con la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad es fatiga que resulta de o está asociada con cáncer.

46. Un método para tratar cáncer en un paciente,  
25 caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

47. Un método para tratar un trastorno de la piel en un paciente, caracterizado porque comprende administrar  
30 tópicamente al paciente una cantidad terapéuticamente

efectiva de una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

48. Un método para tratar inflamación en un paciente, caracterizado porque comprende administrar  
5 tópicamente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

49. Un método para tratar artritis reumatoide en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al  
10 paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50. Un método para tratar cáncer de próstata en  
15 un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 51. Un método para tratar psoriasis en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales  
25 farmacéuticamente aceptables.

52. Un método para tratar mieloma múltiple en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las  
30 reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

53. Un método para tratar metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad  
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

54. Un método para tratar policitemia vera (PV) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar  
10 al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55. Un método para tratar trombocitemia esencial  
15 (ET) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 56. Un método para tratar micosis fungoide en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales  
25 farmacéuticamente aceptables.

57. Un método para tratar cáncer hematológico en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las  
30 reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales

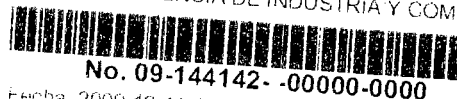
farmacéuticamente aceptables.

58. Un método para tratar leucemia mielógena crónica (CML) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad  
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

59. Un método para tratar leucemia linfoblástica aguda (ALL) en un paciente, caracterizado porque comprende  
10 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60. Un método para tratar leucemia  
15 mielomonocítica crónica (CMML) en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

20



No. 09-144142- -00000-0000

Fecha 2009-12-16 17:01:44 Dep 2020 DIR NULVASCR  
Folios 73  
Act 411 PRESENTACION



LISTA DE CHEQUEO  
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT (1)                                                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (38) |
| <input type="checkbox"/>                     | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (2)                                      |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                          |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |