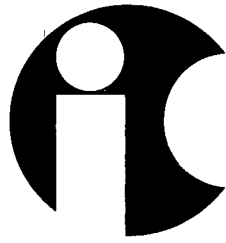
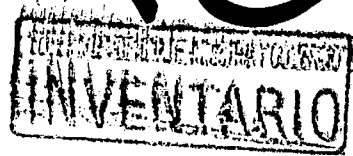


24



PCT



Industria y Comercio

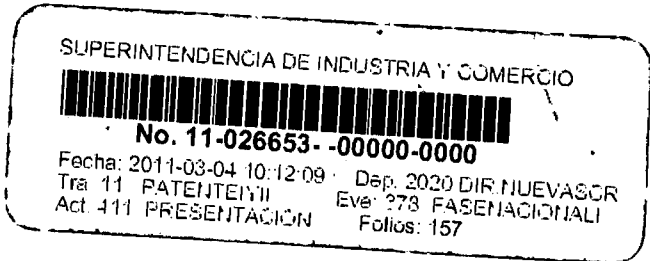
SUPERINTENDENCIA

11-26653

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

MÉTODOS PARA TRATAR LA TALASEMIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

TARGEEN INC.

DOMICILIO

SAN DIEGO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

05-03-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **TARGEEN INC.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 9580 Judicial Drive,
San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de América

Domicilio: San Diego,
California,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-25**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@cavelier.com**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **35.456.344** T. P. **23.555**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **John D. HOOD**
10831 Vereda Sol Del Dios,
San Diego,
California 92130,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/052544** Fecha: **3 de agosto de 2009**
Publicación Internacional No. **WO 2010/017122 A3** Fecha: **11 de febrero de 2010**

6

Título (54)
MÉTODOS PARA TRATAR LA TALASEMIA

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 031/506**

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
US

(32) Fecha
05 de agosto de 2008

(31) Número de Solicitud
61/086,233

9

Comprobante de pago No.: **11-15608**
Comprobante de pago No.: **11-15609**
Comprobante de pago No.: **11-15682**
Comprobante de pago No.: **11-18703**
Comprobante de pago No.: **11-18735**
Comprobante de pago No.: **11-18736**

Fecha: **21 de febrero de 2011**
Fecha: **21 de febrero de 2011**
Fecha: **21 de febrero de 2011**
Fecha: **01 de marzo de 2011**
Fecha: **01 de marzo de 2011**
Fecha: **01 de marzo de 2011**

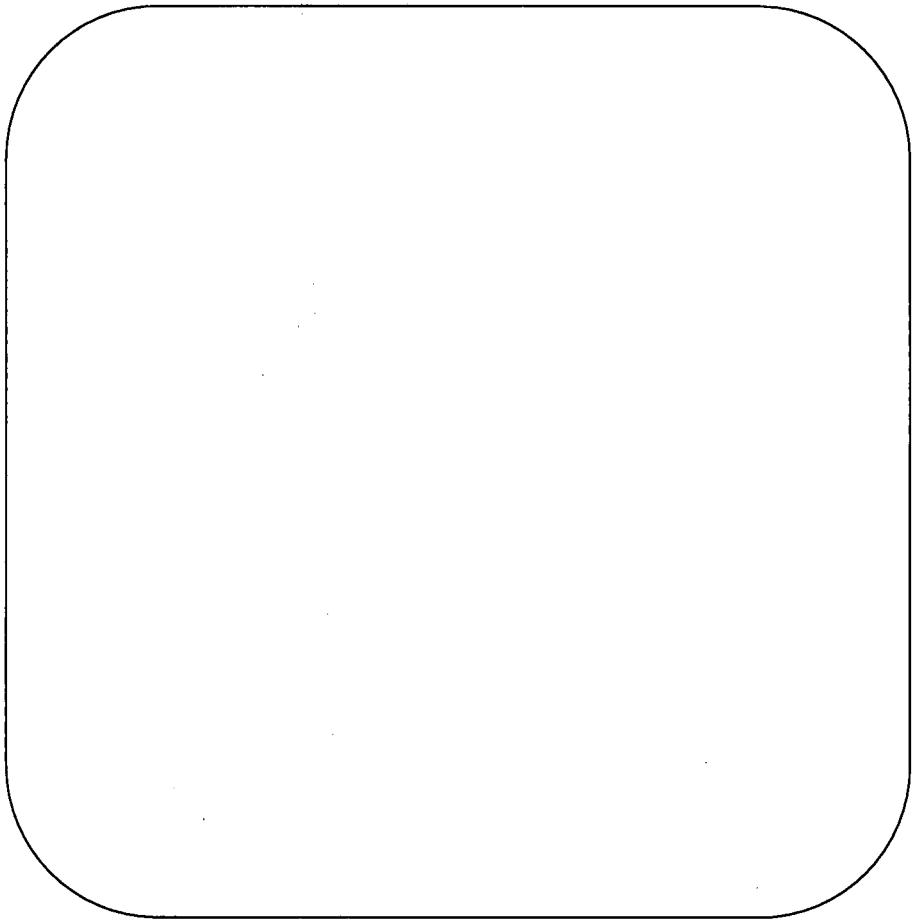
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$243.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: *LUZ CLEMENCIA DE PAEZ*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/017122 A3

Descripción:

Páginas 42 en el idioma original

Páginas 42 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

45

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/017122 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/506 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/052544
- (22) International Filing Date:
3 August 2009 (03.08.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/036,233 5 August 2008 (05.08.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
TARGEEN INC. [US/US]; 9330 Judicial Drive, San Diego, CA 92121 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): HOOD, John, D. [US/US]; 10831 Vereda Sol Del Dios, San Diego, CA 92130 (US).
- (74) Agents: KAVANAUGH, Theresa, C. et al.; Goodwin Procter LLP, Exchange Place, Boston, MA 02109 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, EA, EE, EG, EH, EF, EW, EY, EZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GR, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MH, MI, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VI, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH, GM, IE, 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, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MI, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GU, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:
8 April 2010



WO 2010/017122 A3

(54) Title: METHODS OF TREATING THALASSEMIA

(57) Abstract: Provided herein are method of treating, ameliorating, or delaying at least one symptom of a genetic blood disorder, e.g. sickle cell disorder or thalassemia, in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor. Also provided in part is a method of reducing an enlarged spleen in a patient suffering from thalassemia, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/017122 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/506 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/052544
- (22) International Filing Date:
3 August 2009 (03.08.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/036,233 5 August 2003 (05.08.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
TARGEEN INC. [US/US]; 9380 Judicial Drive, San Diego, CA 92121 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): HOOD, John, D. [US/US]; 10831 Vereda Sol Del Eios, San Diego, CA 92130 (US).
- (74) Agents: KAVANAUGH, Theresa, C. et al.; Goodwin Procter LLP, Exchange Place, Boston, MA 02109 (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, CL, CN, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HP, HU, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LP, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



WO 2010/017122 A2

(54) Title: METHODS OF TREATING THALASSEMIA

(57) Abstract: Provided herein are method of treating, ameliorating, or delaying at least one symptom of a genetic blood disorder, e.g. sickle cell disorder or thalassemia, in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor. Also provided in part is a method of reducing an enlarged spleen in a patient suffering from thalassemia, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor.

87

METHODS OF TREATING THALASSEMIA

RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to U.S.S.N. 61/086,233 filed August 5, 2008, hereby incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND

5 [0002] Thalassemia and sickle cell anemia are genetic blood disorders that cause the formation of abnormal hemoglobin molecules, resulting in low red blood cell count. Hemoglobin consists of two different proteins, alpha and beta. If the body does not produce enough of either of these two proteins, red blood cells do not form properly and cannot carry sufficient oxygen.

10 [0003] Beta-thalassemia, one of the most common congenital anemias, arises from partial or complete lack of beta-globin synthesis. In both moderate and severe forms of the disease, sometimes referred to as Cooley's disease, patients may require regular blood transfusions to sustain life. Because there is no natural way for the body to eliminate iron in thalassemia patients, iron in the transfused blood cells builds up in a condition known as iron overload and becomes toxic to tissues and organs, particularly the liver and heart. As a consequence,
15 patients are often required to undergo iron chelation therapy.

[0004] Common symptoms of thalassemia include an enlarged spleen or splenomegaly, caused by buildup of malformed red blood cells within the body. The spleen works to filter out these unhealthy cells in order to protect the body from harm, but, in a patient with thalassemia, the spleen eventually becomes enlarged and is commonly surgically removed in order to
20 prevent a potentially fatal burst. Unfortunately, after the spleen is removed, patients are at a much greater risk for stroke and infections. Further, removal of the spleen can cause an increase in life-threatening blood clots. After a splenectomy, patients are immunocompromised, and are typically placed on lifelong prophylactic oral antibiotics.

- 2 -

[0005] The biological mechanism driving ineffective erythropoiesis, or ineffective production of red blood cells has not been completely understood. Accordingly, there is a need to understand these mechanisms and develop compounds useful as modulators of one or more of these processes for the treatment and/or management of genetic blood disorders such as thalassemia.

SUMMARY

[0006] Provided herein are methods of treating and/or managing genetic blood disorders such as thalassemia and sickle cell anemia by a Jak2 inhibitor. Such Jak2 inhibitors include those compounds disclosed herein. Exemplary methods include treatment of thalassemia minor, thalassemia intermedia, and thalassemia major using Jak2 inhibitors.

[0007] In an embodiment, a method of treating, ameliorating, or delaying at least one symptom of a genetic blood disorder in a patient in need thereof is provided, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor and/or a compound provided herein, for example, a compound represented by formula I, defined below. For example, the genetic blood disorder may be thalassemia, e.g., beta- thalassemia. In certain embodiments, methods for delaying at least one symptom of a genetic blood disorder is provided in a patient in need thereof, wherein the symptom is an enlarged spleen.

[0008] For example, a method of reducing an enlarged spleen in a patient suffering from thalassemia, is provided, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor. A method of preventing or reducing iron overload in a patient suffering from thalassemia, is also provided, comprising administering a therapeutically effective amount of a Jak2 inhibitor.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[0009] Figure 1 depicts levels of hemolytic markers (A) bilirubin and (B) LDH (N $\geq$ 6 per Genotype), (C) Epo levels in mice 2-months post-BMT and (D) Epo and Hb levels in mice up to 1 year of age. In (C), a non-parametric t-test was used for statistical analysis; N $\geq$ 3 per genotype; p=0.0370 (*) and p=0.0008 (***), respectively, for th3/+ and th3/th3 mice compared to wildtype animals. th3/+ and th3/th3 mice are indicated respectively as +/- and -/-. Epo levels were measured in random mice up to 1 year of age or 1 year post-BMT in wildtype (squares,

- 3 -

n=17) and th3/+ (triangles, n=18) mice. Pearson's r test was used to determine the degree of linear association or the correlation coefficient between the Hb and Epo levels (wildtype, non significant, $p = 0.0867$; th3/+, $p = 0.0296$).

5 [0010] Figure 2 depicts FACS analysis of (A) FACS analysis of CFSE-treated cells co-stained with antibodies to CD71 and Ter119. Erythroid cells from wt mice cultured in the presence of colcemid or AG490 (dashed line) showed little difference from untreated cells. Staining with 7-AAD, PI and Annexin-V excluded dead or apoptotic cells (n=4 per genotype). After 48 hours, no further cell expansion was observed, instead there is a decline in cell number, indicating that these cells did not have an intrinsic selfsustaining ability to proliferate under these tissue culture conditions; (B) FACS analysis of freshly purified erythroid cells using an antibody that recognizes the phosphorylated form of Jak2 (arrow indicating line). As a control for the specificity of the antibody, the same cells were stained with the antibody after preincubation with the competitor peptide (n=3 per genotype).

15 [0011] Figure 3 depicts resulting Hb and spleen analysis after animals were administered a Jak2 inhibitor or placebo. Hb levels, spleen weight, age of the animal and days of treatment are indicated.

[0012] Figure 4 depicts spleen size of representative animals after administration of a Jak2 inhibitor or a placebo.

DETAILED DESCRIPTION

20 [0013] The present disclosure stems in part from the discovery that ineffective erythropoiesis (IE) in thalassemia is characterized by limited erythroid cell differentiation, and that thalassemic cells are associated with the expression of the cell cycle promoting gene Jak2.

[0014] Before further description of the present invention, certain terms employed in the specification, examples and appended claims are collected here. These definitions should be read in light of the remainder of the disclosure and understood as by a person of skill in the art. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by a person of ordinary skill in the art.

9

[0015] The term “therapeutic effect” is art-recognized and refers to a local or systemic effect in animals, particularly mammals, and more particularly humans caused by a pharmacologically active substance. The term thus means any substance intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease or in the enhancement of desirable physical or mental development and/or conditions in an animal or human. The phrase “therapeutically-effective amount” means that amount of such a substance that produces some desired local or systemic effect at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any treatment. The therapeutically effective amount of such substance will vary depending upon the subject and disease condition being treated, the weight and age of the subject, the severity of the disease condition, the manner of administration and the like, which can readily be determined by one of ordinary skill in the art. For example, certain compositions of the present invention may be administered in a sufficient amount to produce a at a reasonable benefit/risk ratio applicable to such treatment.

[0016] A “patient,” “subject” or “host” to be treated by the subject method may mean either a human or non-human animal.

[0017] The term “treating” is art-recognized and refers to curing as well as ameliorating at least one symptom of any condition or disease.

[0018] The term “alkyl” is art-recognized, and includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups, branched-chain alkyl groups, cycloalkyl (alicyclic) groups, alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has about 30 or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₁-C₃₀ for straight chain, C₃-C₃₀ for branched chain), and alternatively, about 20 or fewer, e.g. from 1 to 6 carbons. Likewise, cycloalkyls have from about 3 to about 10 carbon atoms in their ring structure, and alternatively about 5, 6 or 7 carbons in the ring structure. The term “alkyl” is also defined to include halosubstituted alkyls.

[0019] Moreover, the term “alkyl” (or “lower alkyl”) includes “substituted alkyls”, which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents may include, for example, a hydroxyl, a carbonyl (such as a carboxyl, an alkoxy carbonyl, a formyl, or an acyl), a thiocarbonyl (such as a thioester, a thioacetate, or a thioformate), an alkoxy, a phosphoryl, a phosphonate, a

- 5 -

phosphinate, an amino, an amido, an amidine, an imine, a cyano, a nitro, an azido, a sulfhydryl, an alkylthio, a sulfate, a sulfonate, a sulfamoyl, a sulfonamido, a sulfonyl, a heterocyclyl, an aralkyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. It will be understood by those skilled in the art that the moieties substituted on the hydrocarbon chain may themselves be substituted, if appropriate. For instance, the substituents of a substituted alkyl may include substituted and unsubstituted forms of amino, azido, imino, amido, phosphoryl (including phosphonate and phosphinate), sulfonyl (including sulfate, sulfonamido, sulfamoyl and sulfonate), and silyl groups, as well as ethers, alkylthios, carbonyls (including ketones, aldehydes, carboxylates, and esters), -CN and the like. Exemplary substituted alkyls are described below. Cycloalkyls may be further substituted with alkyls, alkenyls, alkoxy, alkylthios, aminoalkyls, carbonyl-substituted alkyls, -CN, and the like.

[0020] The term “aralkyl” is art-recognized and refers to an alkyl group substituted with an aryl group (e.g., an aromatic or heteroaromatic group).

[0021] The terms “alkenyl” and “alkynyl” are art-recognized and refer to unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but that contain at least one double or triple bond respectively. The term “alkylene” refers to an organic radical formed from an unsaturated aliphatic hydrocarbon; “alkenylene” denotes an acyclic carbon chain which includes a carbon-to-carbon double bond.

[0022] Unless the number of carbons is otherwise specified, “lower alkyl” refers to an alkyl group, as defined above, but having from one to about ten carbons, alternatively from one to about six carbon atoms in its backbone structure. Likewise, “lower alkenyl” and “lower alkynyl” have similar chain lengths.

[0023] The term “heteroatom” is art-recognized and refers to an atom of any element other than carbon or hydrogen. Illustrative heteroatoms include boron, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur and selenium.

[0024] The term “aryl” is art-recognized and refers to 5-, 6- and 7-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, benzene, pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyridazine and pyrimidine, and the like. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may

also be referred to as "heteroaryl" or "heteroaromatics." The aromatic ring may be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, for example, halogen, azide, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, hydroxyl, alkoxy, amino, nitro, sulfhydryl, imino, amido, phosphonate, phosphinate, carbonyl, carboxyl, silyl, ether, alkylthio, sulfonyl, sulfonamido, ketone, aldehyde, ester, heterocyclyl, aromatic or heteroaromatic moieties, -CF₃, -CN, or the like. The term "aryl" also includes polycyclic ring systems having two or more cyclic rings in which two or more carbons are common to two adjoining rings (the rings are "fused rings") wherein at least one of the rings is aromatic, e.g., the other cyclic rings may be cycloalkyls, cycloalkenyls, cycloalkynyls, aryls and/or heterocyclyls.

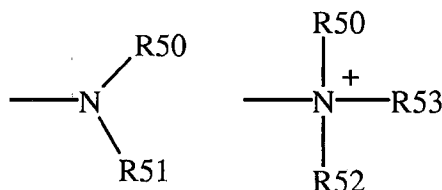
10 [0025] The terms ortho, meta and para are art-recognized and refer to 1,2-, 1,3- and 1,4-disubstituted benzenes, respectively. For example, the names 1,2-dimethylbenzene and ortho-dimethylbenzene are synonymous.

[0026] The terms "heterocyclyl" or "heterocyclic group" are art-recognized and refer to 3- to about 10-membered ring structures, alternatively 3- to about 7-membered rings, whose ring structures include one to four heteroatoms. Heterocycles may also be polycycles. Heterocyclyl groups include, for example, thiophene, thianthrene, furan, pyran, isobenzofuran, chromene, xanthene, phenoxanthene, pyrrole, imidazole, pyrazole, isothiazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indolizine, isoindole, indole, indazole, purine, quinolizine, isoquinoline, quinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, pteridine, carbazole, carboline, phenanthridine, acridine, pyrimidine, phenanthroline, phenazine, phenarsazine, phenothiazine, furazan, phenoxazine, pyrrolidine, oxolane, thiolane, oxazole, piperidine, piperazine, morpholine, lactones, lactams such as azetidinones and pyrrolidinones, sultams, sultones, and the like. The heterocyclic ring may be substituted at one or more positions with such substituents as described above, as for example, halogen, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, hydroxyl, amino, nitro, sulfhydryl, imino, amido, phosphonate, phosphinate, carbonyl, carboxyl, silyl, ether, alkylthio, sulfonyl, ketone, aldehyde, ester, a heterocyclyl, an aromatic or heteroaromatic moiety, -CF₃, -CN, or the like.

[0027] The term "carbocycle" is art-recognized and refers to an aromatic or non-aromatic ring in which each atom of the ring is carbon.

[0028] The term “nitro” is art-recognized and refers to -NO₂; the term “halogen” is art-recognized and refers to -F, -Cl, -Br or -I; the term “sulfhydryl” is art-recognized and refers to -SH; the term “hydroxyl” means -OH; and the term “sulfonyl” is art-recognized and refers to -SO₂.

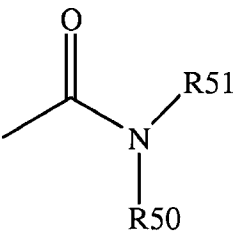
5 [0029] The terms “amine” and “amino” are art-recognized and refer to both unsubstituted and substituted amines, e.g., a moiety that may be represented by the general formulas:



10 wherein R50, R51 and R52 each independently represent a hydrogen, an alkyl, an allenyl, -
(CH₂)_m-R61, or R50 and R51, taken together with the N atom to which they are attached
complete a heterocycle having from 4 to 8 atoms in the ring structure; R61 represents an aryl, a
cycloalkyl, a cycloalkenyl, a heterocycle or a polycycle; and m is zero or an integer in the range
of 1 to 8. In certain embodiments, only one of R50 or R51 may be a carbonyl, e.g., R50, R51
15 and the nitrogen together do not form an imide. In other embodiments, R50 and R51 (and
optionally R52) each independently represent a hydrogen, an alkyl, an allenyl, or -(CH₂)_m-
R61. Thus, the term “alkylamine” includes an amine group, as defined above, having a
substituted or unsubstituted alkyl attached thereto, i.e., at least one of R50 and R51 is an alkyl
group.

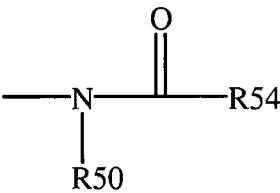
20 [0030] The term “amido” is art recognized as an amino-substituted carbonyl and includes a
moiety that may be represented by the general formula:

- 8 -



wherein R50 and R51 are as defined above. Certain embodiments of the amide in the present invention will not include imides which may be unstable.

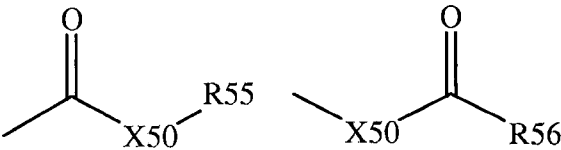
[0031] The term “acylamino” is art-recognized and refers to a moiety that may be represented by the general formula:



[0032] wherein R50 is as defined above, and R54 represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl or $-(CH_2)_m-R61$, where m and R61 are as defined above.

[0033] The term “alkylthio” refers to an alkyl group, as defined above, having a sulfur radical attached thereto. In certain embodiments, the “alkylthio” moiety is represented by one of -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, and -S- $(CH_2)_m-R61$, wherein m and R61 are defined above. Representative alkylthio groups include methylthio, ethyl thio, and the like.

[0034] The term “carbonyl” is art recognized and includes such moieties as may be represented by the general formulas:



14

- 9 -

wherein X50 is a bond or represents an oxygen or a sulfur, and R55 and R56 represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl, $-(CH_2)_m-R61$ or a pharmaceutically acceptable salt, R56 represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl or $-(CH_2)_m-R61$, where m and R61 are defined above. Where X50 is an oxygen and R55 or R56 is not hydrogen, the formula represents an “ester”. Where X50 is an oxygen, and R55 is as defined above, the moiety is referred to herein as a carboxyl group, and particularly when R55 is a hydrogen, the formula represents a “carboxylic acid”. Where X50 is an oxygen, and R56 is hydrogen, the formula represents a “formate”. In general, where the oxygen atom of the above formula is replaced by sulfur, the formula represents a “thiolcarbonyl” group. Where X50 is a sulfur and R55 or R56 is not hydrogen, the formula represents a “thiolester.” Where X50 is a sulfur and R55 is hydrogen, the formula represents a “thiolcarboxylic acid.” Where X50 is a sulfur and R56 is hydrogen, the formula represents a “thiolformate.” On the other hand, where X50 is a bond, and R55 is not hydrogen, the above formula represents a “ketone” group. Where X50 is a bond, and R55 is hydrogen, the above formula represents an “aldehyde” group.

[0035] The definition of each expression, e.g. alkyl, m, n, and the like, when it occurs more than once in any structure, is intended to be independent of its definition elsewhere in the same structure.

[0036] Certain compounds contained in compositions of the present invention may exist in particular geometric or stereoisomeric forms. In addition, polymers of the present invention may also be optically active. The present invention contemplates all such compounds, including cis- and trans-isomers, *R*- and *S*-enantiomers, diastereomers, (D)-isomers, (L)-isomers, the racemic mixtures thereof, and other mixtures thereof, as falling within the scope of the invention. Additional asymmetric carbon atoms may be present in a substituent such as an alkyl group. All such isomers, as well as mixtures thereof, are intended to be included in this invention.

[0037] If, for instance, a particular enantiomer of compound of the present invention is desired, it may be prepared by asymmetric synthesis, or by derivation with a chiral auxiliary, where the resulting diastereomeric mixture is separated and the auxiliary group cleaved to provide the pure desired enantiomers. Alternatively, where the molecule contains a basic functional group, such as amino, or an acidic functional group, such as carboxyl,

15

- 10 -

diastereomeric salts are formed with an appropriate optically-active acid or base, followed by resolution of the diastereomers thus formed by fractional crystallization or chromatographic means well known in the art, and subsequent recovery of the pure enantiomers.

[0038] It will be understood that “substitution” or “substituted with” includes the implicit proviso that such substitution is in accordance with permitted valence of the substituted atom and the substituent, and that the substitution results in a stable compound, e.g., which does not spontaneously undergo transformation such as by rearrangement, cyclization, elimination, or other reaction.

[0039] The term “substituted” is also contemplated to include all permissible substituents of organic compounds. In a broad aspect, the permissible substituents include acyclic and cyclic, branched and unbranched, carbocyclic and heterocyclic, aromatic and nonaromatic substituents of organic compounds. Illustrative substituents include, for example, those described herein above. The permissible substituents may be one or more and the same or different for appropriate organic compounds. For purposes of this invention, the heteroatoms such as nitrogen may have hydrogen substituents and/or any permissible substituents of organic compounds described herein which satisfy the valences of the heteroatoms. This invention is not intended to be limited in any manner by the permissible substituents of organic compounds.

[0040] For purposes of this invention, the chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside cover. Also for purposes of this invention, the term “hydrocarbon” is contemplated to include all permissible compounds having at least one hydrogen and one carbon atom. In a broad aspect, the permissible hydrocarbons include acyclic and cyclic, branched and unbranched, carbocyclic and heterocyclic, aromatic and nonaromatic organic compounds that may be substituted or unsubstituted.

[0041] The term “pharmaceutically-acceptable salts” is art-recognized and refers to the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts of compounds, including, for example, those contained in compositions of the present invention.

- 11 -

[0042] The term “pharmaceutically acceptable carrier” is art-recognized and refers to a pharmaceutically-acceptable material, composition or vehicle, such as a liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material, involved in carrying or transporting any subject composition or component thereof from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body. Each carrier must be “acceptable” in the sense of being compatible with the subject composition and its components and not injurious to the patient. Some examples of materials which may serve as pharmaceutically acceptable carriers include: (1) sugars, such as lactose, glucose and sucrose; (2) starches, such as corn starch and potato starch; (3) cellulose, and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; (4) powdered tragacanth; (5) malt; (6) gelatin; (7) talc; (8) excipients, such as cocoa butter and suppository waxes; (9) oils, such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; (10) glycols, such as propylene glycol; (11) polyols, such as glycerin, sorbitol, mannitol and polyethylene glycol; (12) esters, such as ethyl oleate and ethyl laurate; (13) agar; (14) buffering agents, such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; (15) alginic acid; (16) pyrogen-free water; (17) isotonic saline; (18) Ringer’s solution; (19) ethyl alcohol; (20) phosphate buffer solutions; and (21) other non-toxic compatible substances employed in pharmaceutical formulations.

Methods

[0043] Methods of treating and/or ameliorating genetic blood disorders, such as thalassemia or sickle cell anemia, or delaying or ameliorating at least one symptom thereof, are contemplated herein, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a Jak2 inhibitor, such as a small molecule Jak2 inhibitor (e.g. a Jak2 inhibitor having a molecular weight (e.g. a free base molecular weight) of about 100 g/mol to about 700 g/mol, or about 400 g/mol to about 600 g/mol. In some embodiments, the Jak2 inhibitor is represented by a compound of formula I, as provided herein. Exemplary symptoms of thalassemia include enlarged spleen and/or anemia. Symptoms may also include excessive iron absorption, and those resulting from ineffective erythropoiesis due to excessive iron absorption, including osteoporosis, e.g. secondary osteoporosis.

17

- 12 -

[0044] In an embodiment, a method is provided to ameliorate or delay an enlarged spleen in a patient suffering from thalassemia, comprising administering a pharmaceutically effective amount of a Jak2 inhibitor, e.g. a compound of formula I. For example, transfusion independent beta-thalassemia intermedia patients, if affected by splenomegaly, may develop a need for blood transfusion therapy and may eventually undergo a splenectomy. For example, patients affected by thalassemia intermedia and splenomegaly may be treated temporarily with a Jak2 inhibitor to reduce spleen size while also using blood transfusion to prevent further anemia.

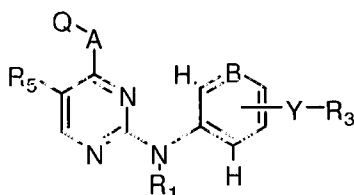
[0045] In some embodiments, the spleen size of a patient suffering from thalassemia and receiving a Jak2 inhibitor may be reduced by 10%, 20%, 30%, 40%, or even 50% or more as compared to a patient with a similar spleen size suffering from thalassemia and not receiving a Jak2 inhibitor.

[0046] Methods of treating, or ameliorating or delaying at least one symptom of genetic blood disorders provided herein include methods directed to e.g., the treatment of sickle cell disease, alpha-thalassemia, delta-thalassemia, and beta-thalassemia. Contemplated treatments herein include treatment of patients suffering from thalassemia minor, thalassemia intermedia, thalassemia major (Cooley's disease), e-beta thalassemia, and sickle beta thalassemia. An exemplary method for reducing the frequency of chelation therapy in a patient, e.g., suffering from thalassemia, that includes administering a disclosed compound is provided herein.

Compounds

[0047] Contemplated herein, for use in the provided methods are Jak2 inhibitors. In another embodiment, compounds of formula I are contemplated for use in the provided methods. Such compounds may be, e.g., Jak2 inhibitors. The compounds of formula I include those represented by:

- 13 -



I

wherein A is selected from the group consisting of alkylene (e.g. C₁-C₆ alkylene) or NR₁.

Q may be a monocyclic or bicyclic aryl, or monocyclic or bicyclic heteroaryl, bonded to A

through a ring carbon, wherein Q may be optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents each

independently selected from the group consisting of: halo, hydroxyl, cyano, amino, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, NR₁R₁', amido, carboxyl, alkanoyl,

alkoxycarbonyl, ureido, N-alkylsulphamoyl, N-alkylcarbamoyl, carboxamide, sulphamoyl, carbamoyl, heteroaryl, heterocycle, -NR₁-C(O)-NR₁'- phenyl, SO₂NH-cycloalkyl; SO₂NH-

heterocycle, SO₂H, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-heterocycle, or C(O)-heterocycle, wherein the

heterocycle, phenyl or cycloalkyl, for each occurrence if any, may be optionally substituted by

C₁-C₆ alkyl. For example, Q may be optionally substituted phenyl, naphthyl, quinoline,

benzothiophene, indole, or pyridine. In a particular embodiment, Q is phenyl, optionally substituted by one N-*tert*-butyl sulfonamide.

[0048] R₁ and R₁', independently, for each occurrence, can be selected from H or C₁-C₆

alkyl, e.g. may be methyl, or ethyl.

[0049] R₃ is H, cyano, or C₁-C₆ alkyl, for example, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, etc.

In a particular embodiment, R₃ is methyl.

[0050] B is N or CR₂, wherein R₂ is selected from the group consisting of H, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; or alkoxycarbonyl.

[0051] Y can be selected from the group consisting of: a bond, -O-alkylene; -SO₂-, SO₂-NR₁-alkylene-, -O-, alkylene, and -C(O)-, wherein R₁ is defined above. In a particular embodiment, Y is an optionally substituted methylene. In another embodiment, Y is -O-CH₂-CH₂-.

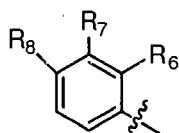
(9)

- 14 -

[0052] R_3 is selected from the group consisting of H, halo, hydroxyl, and R_4 , wherein R_4 is a monocyclic heterocycle or heteroaryl bonded to Y through a ring carbon or heteroatom, and wherein R_4 is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halo, hydroxyl, cyano, amino, nitro, C_1 - C_6 alkyl, carboxyl,alkanoyl, or alkoxy-carbonyl. In certain embodiments, R_4 is selected from the group consisting of pyrrolidyl, piperazinyl, morpholinyl, or piperdinyl, tetrazole, imidazole, triazole, pyrazole, or pyridinyl.

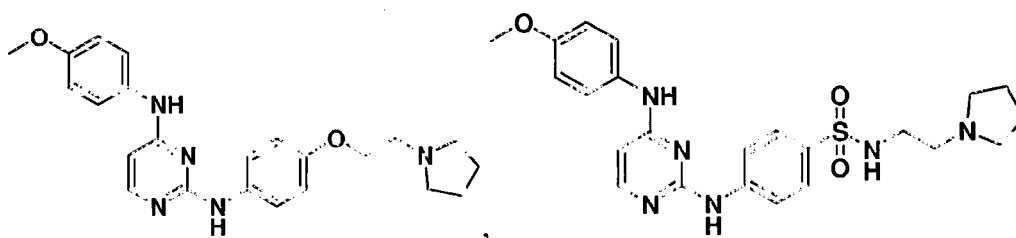
[0053] For each occurrence, if any, in formula I, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy or alkylene (e.g. C_1 - C_6 alkylene) can be optionally substituted one, two, three or more times by halo, amino, hydroxyl, or cyano. Contemplated herein are also pharmaceutically acceptable salts or N-oxide thereof of compounds of Formula I.

[0054] In certain embodiments, Q can be represented by:



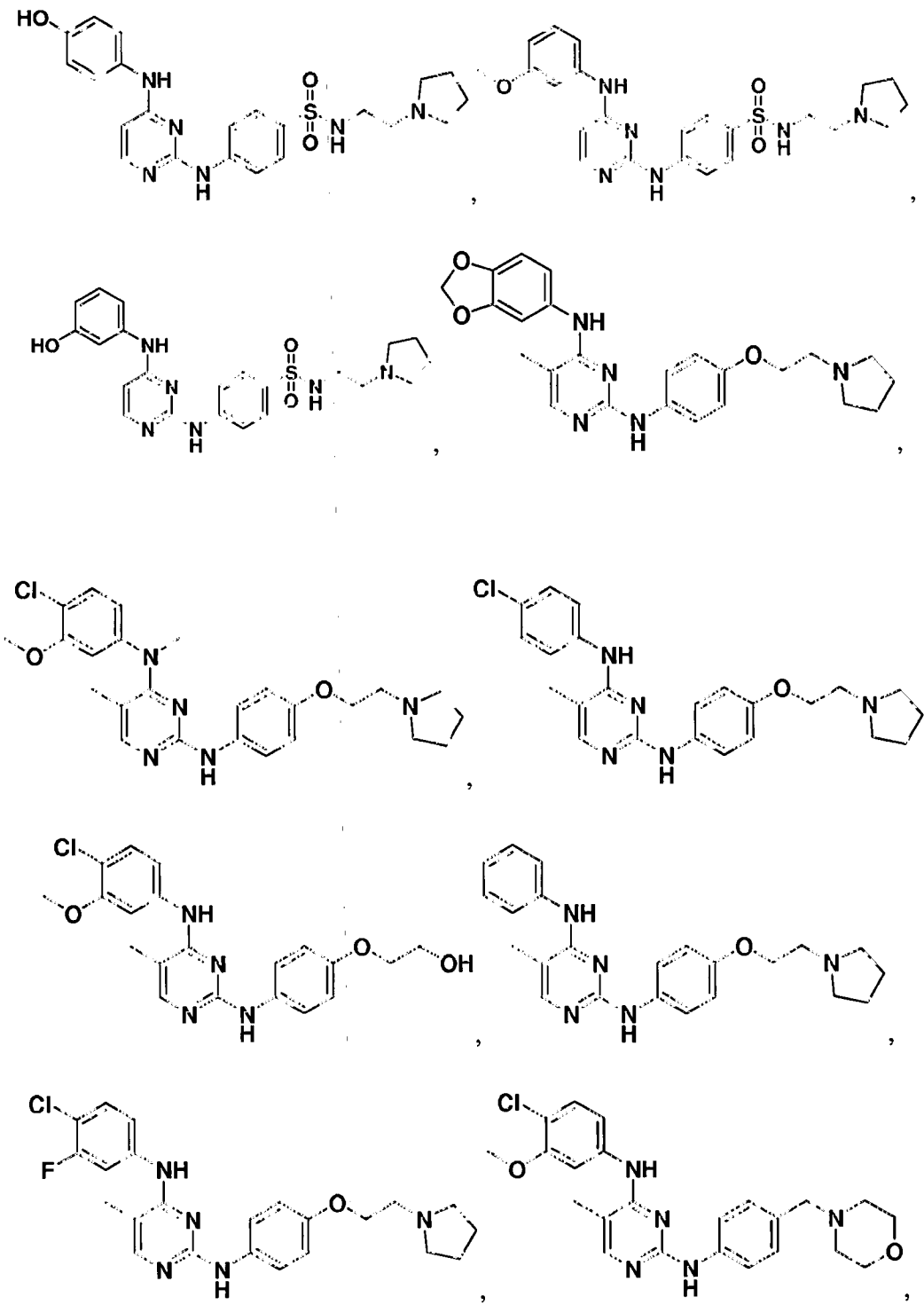
wherein R_6 , R_7 , and R_8 are, independently, for each occurrence, selected from the group consisting of: H, halo, hydroxyl, cyano, amino, nitro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amido, carboxyl, alkanoyl, alkoxy-carbonyl, N-alkylsulphamoyl, N-alkylcarbamoyl, carboxamide, sulphamoyl, carbamoyl, SO_2H , and SO_2 -(C_1 - C_6)alkyl.

[0055] Exemplary compounds contemplated for use in the methods provided herein include the following, or the pharmaceutically acceptable salts and/or N-oxides thereof:

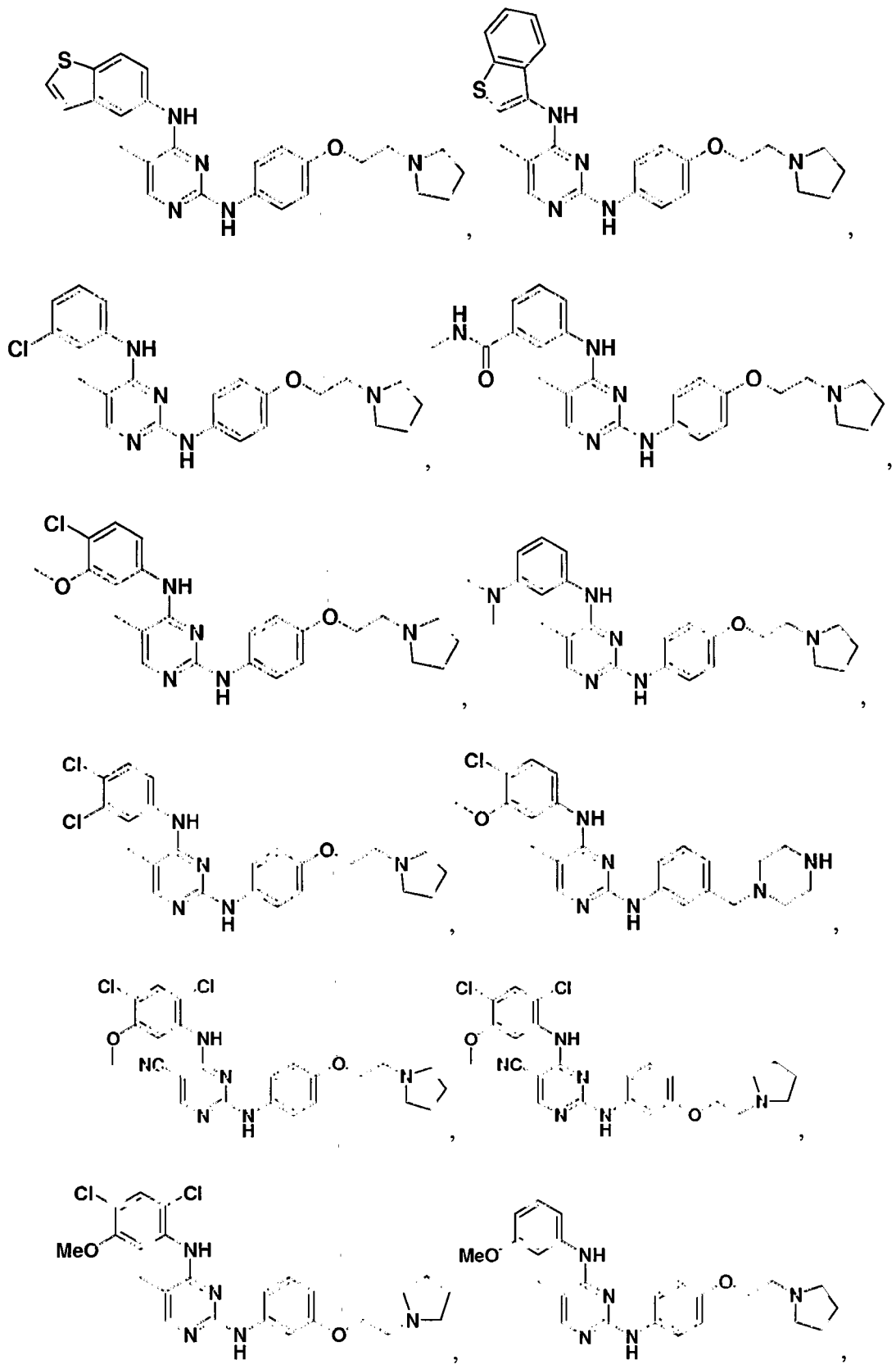


20

- 15 -

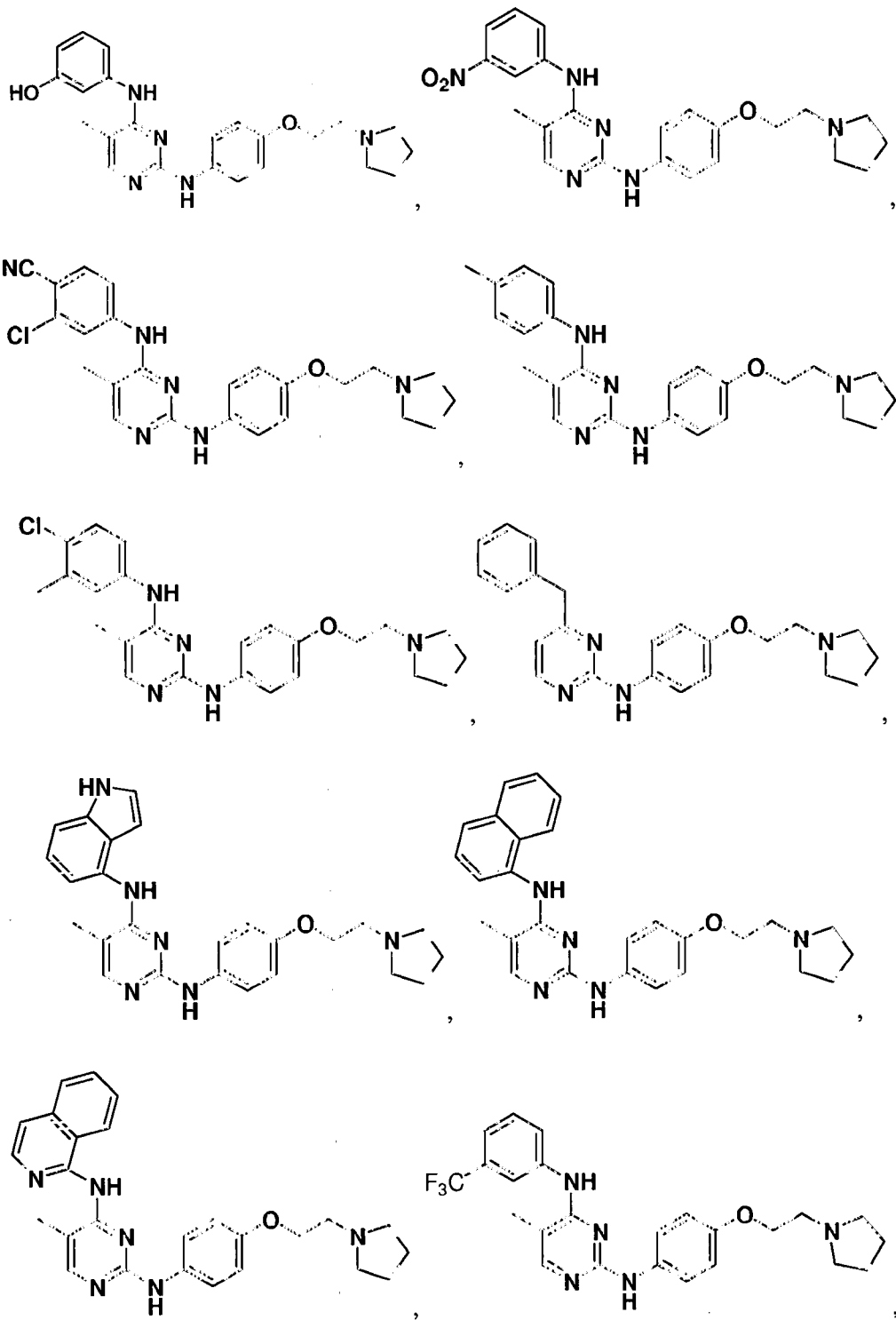


21



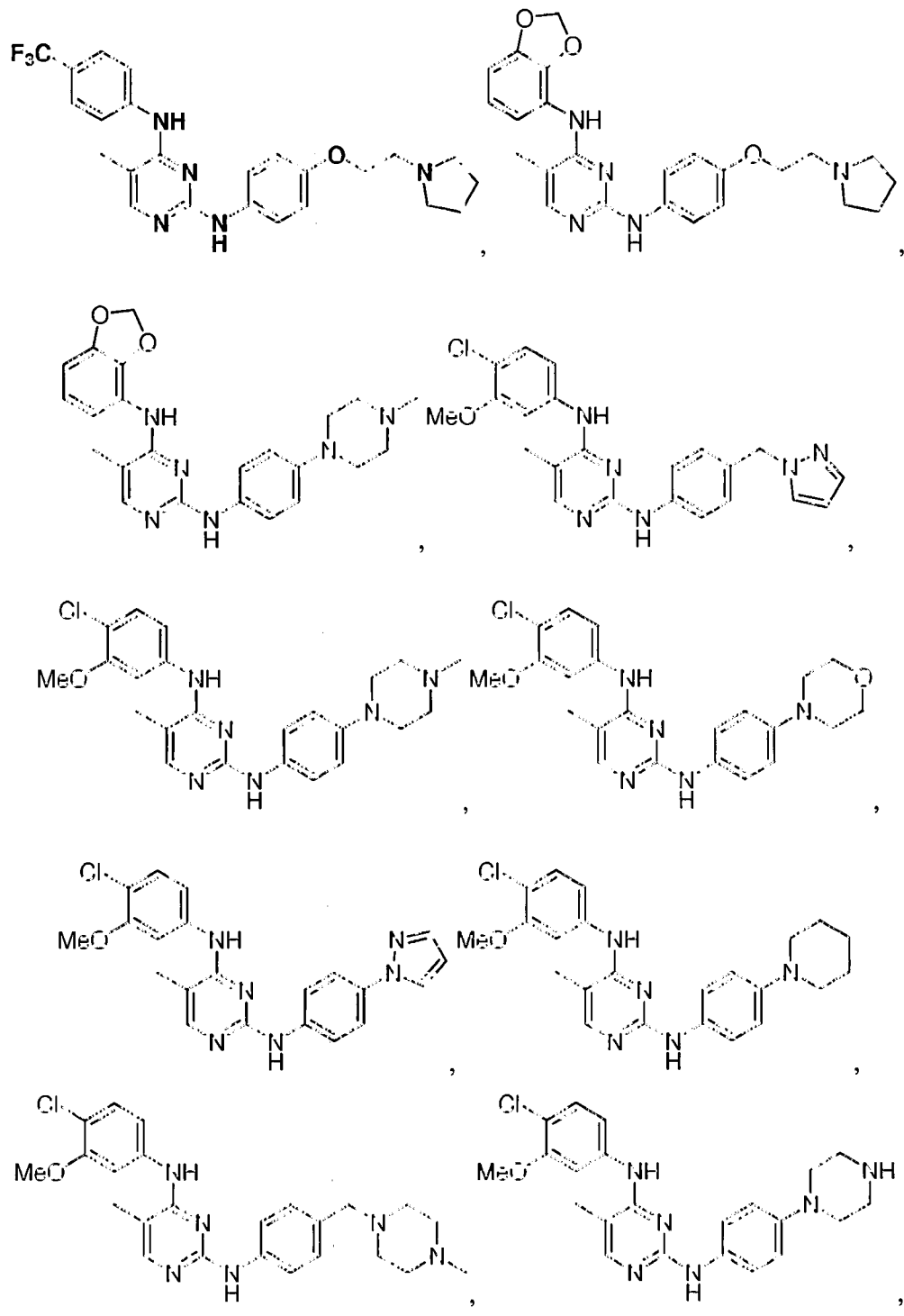
22

- 17 -

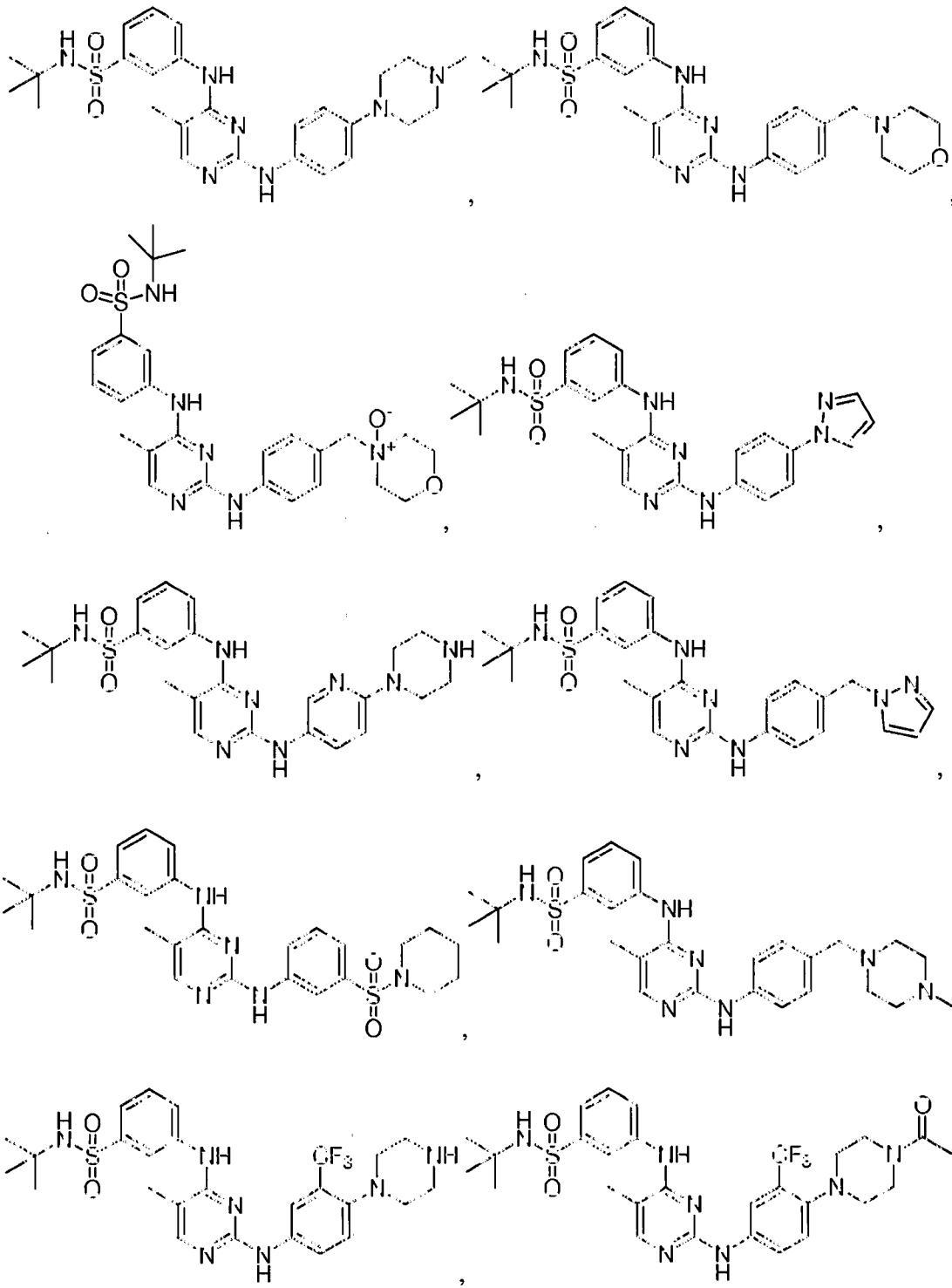


23

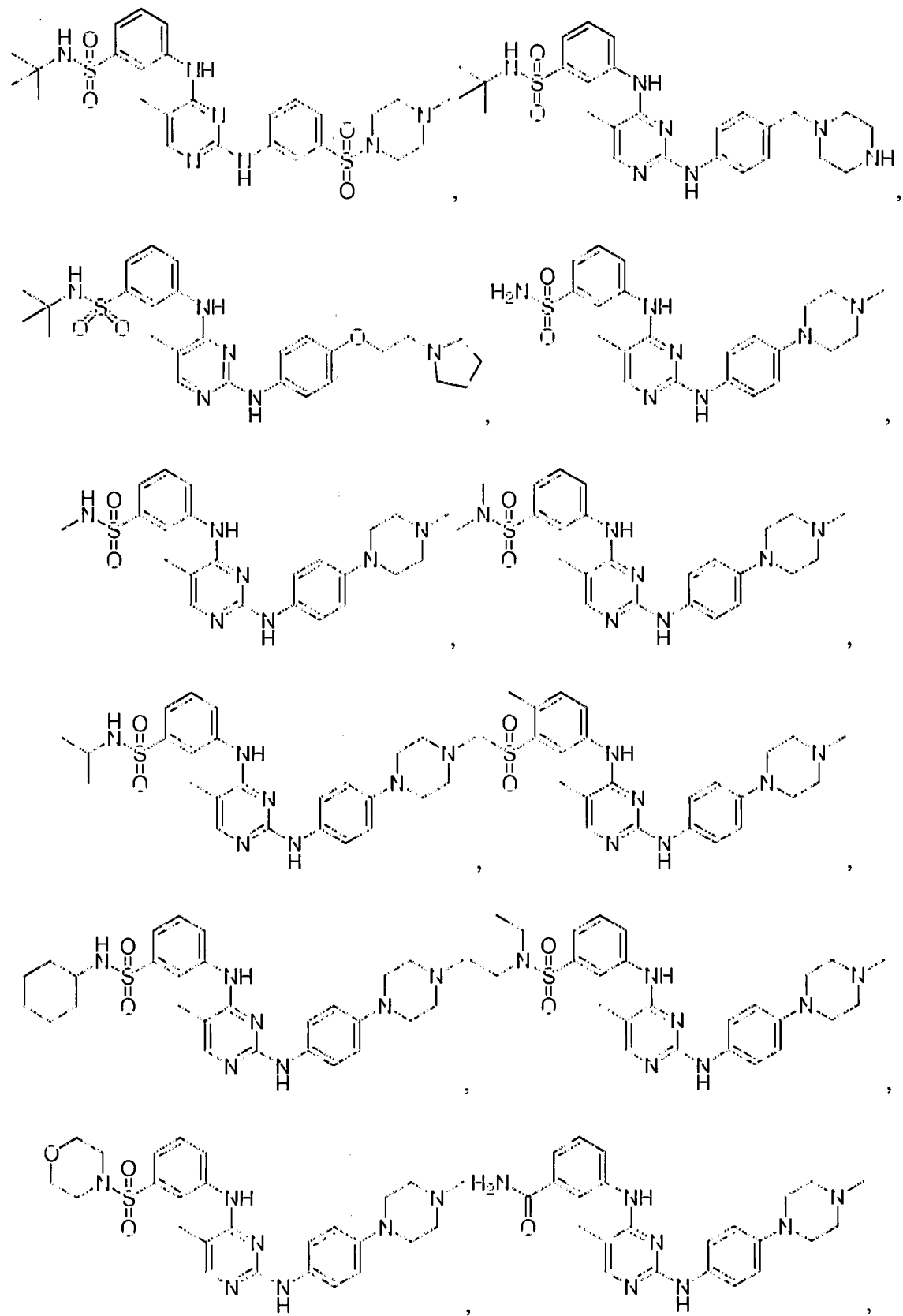
- 18 -



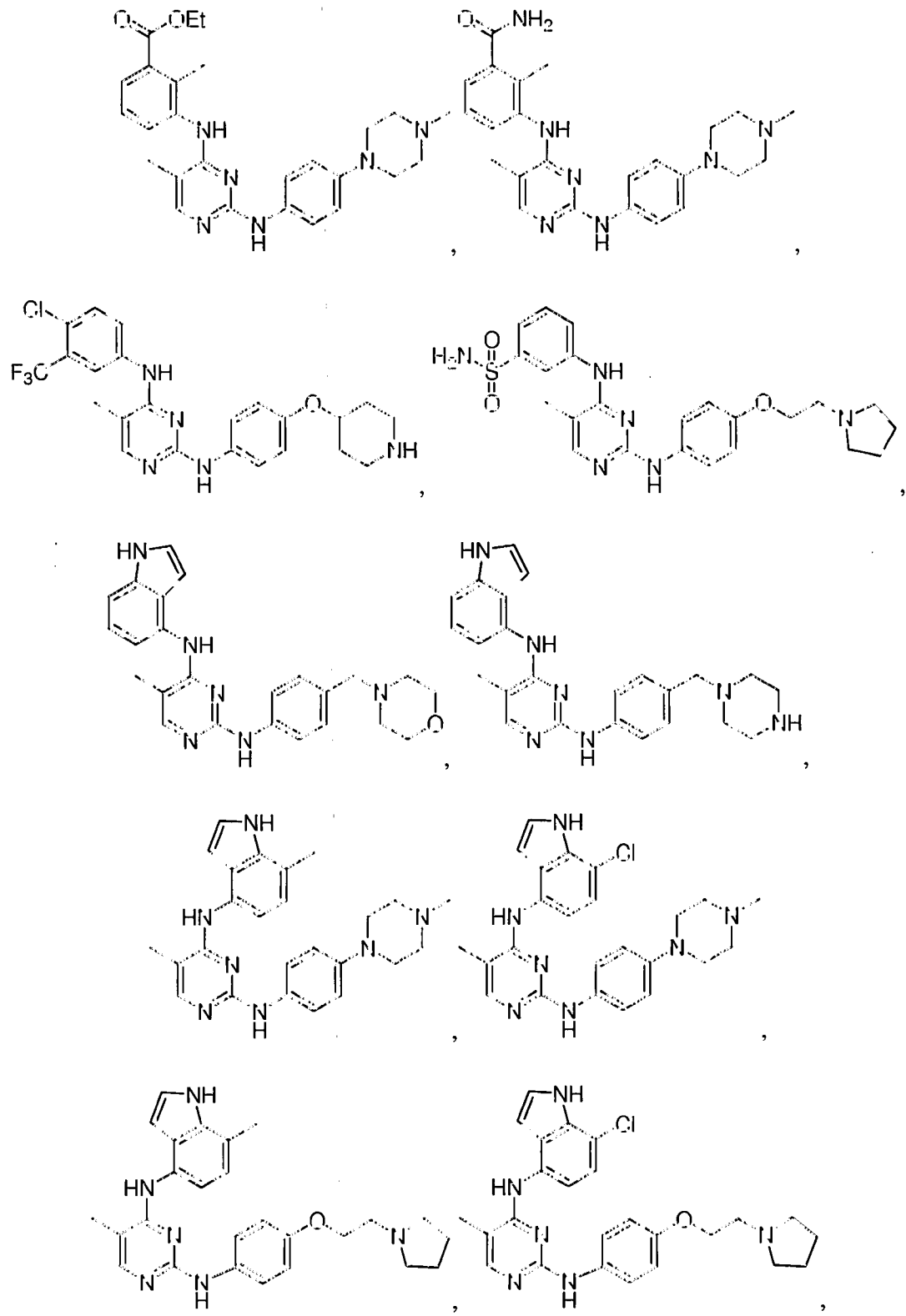
24



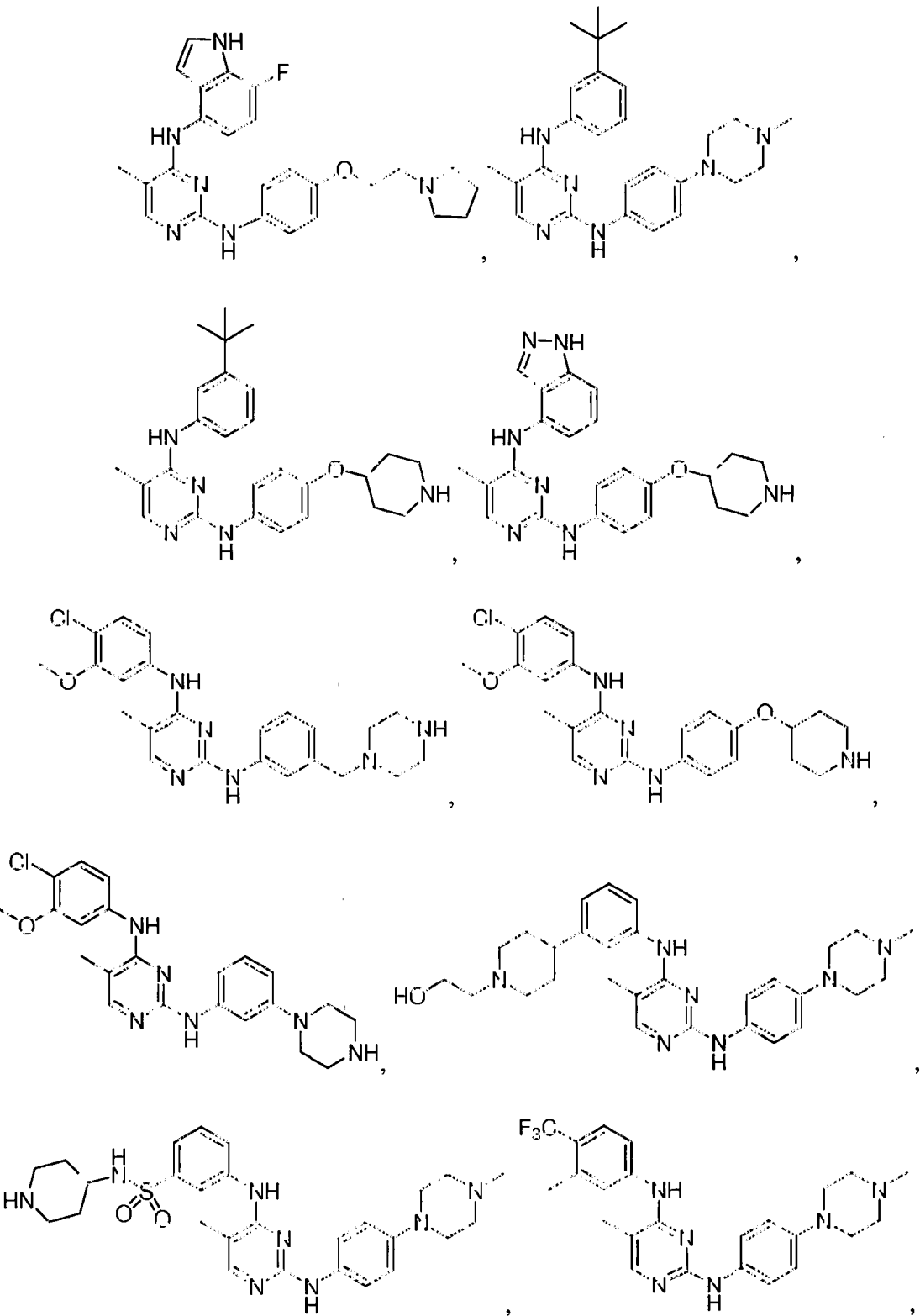
25



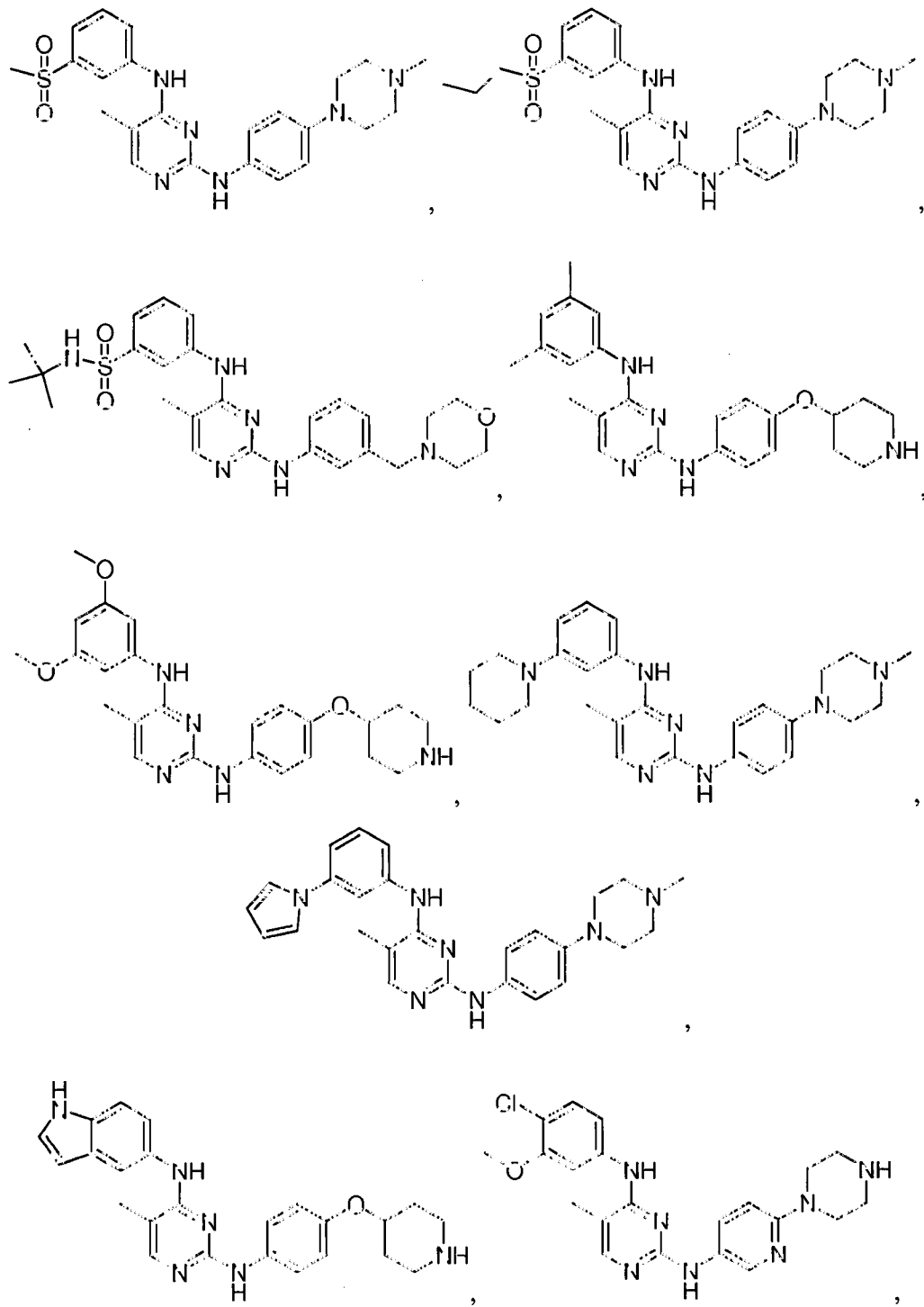
26



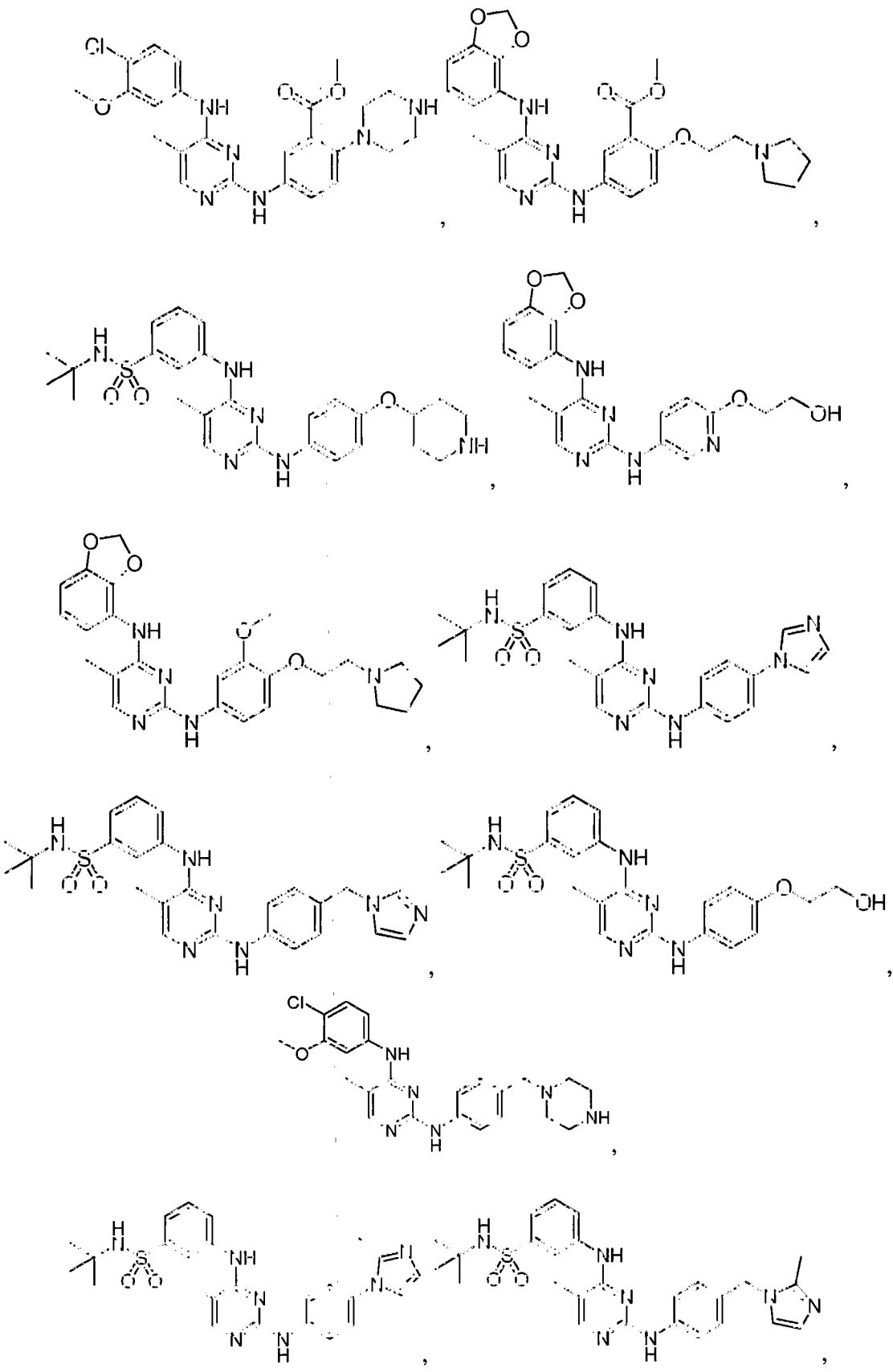
Handwritten signature or mark.



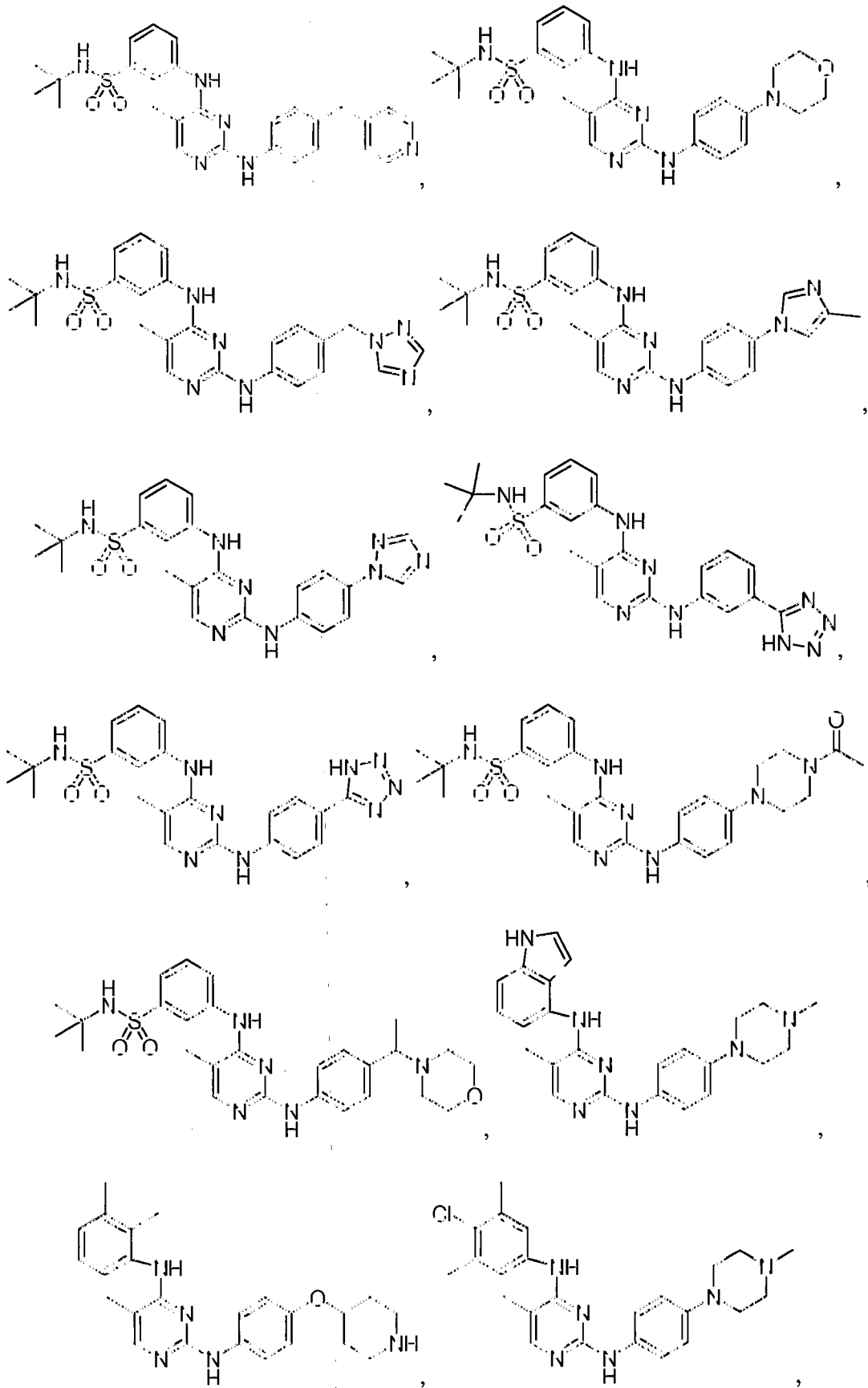
28



29

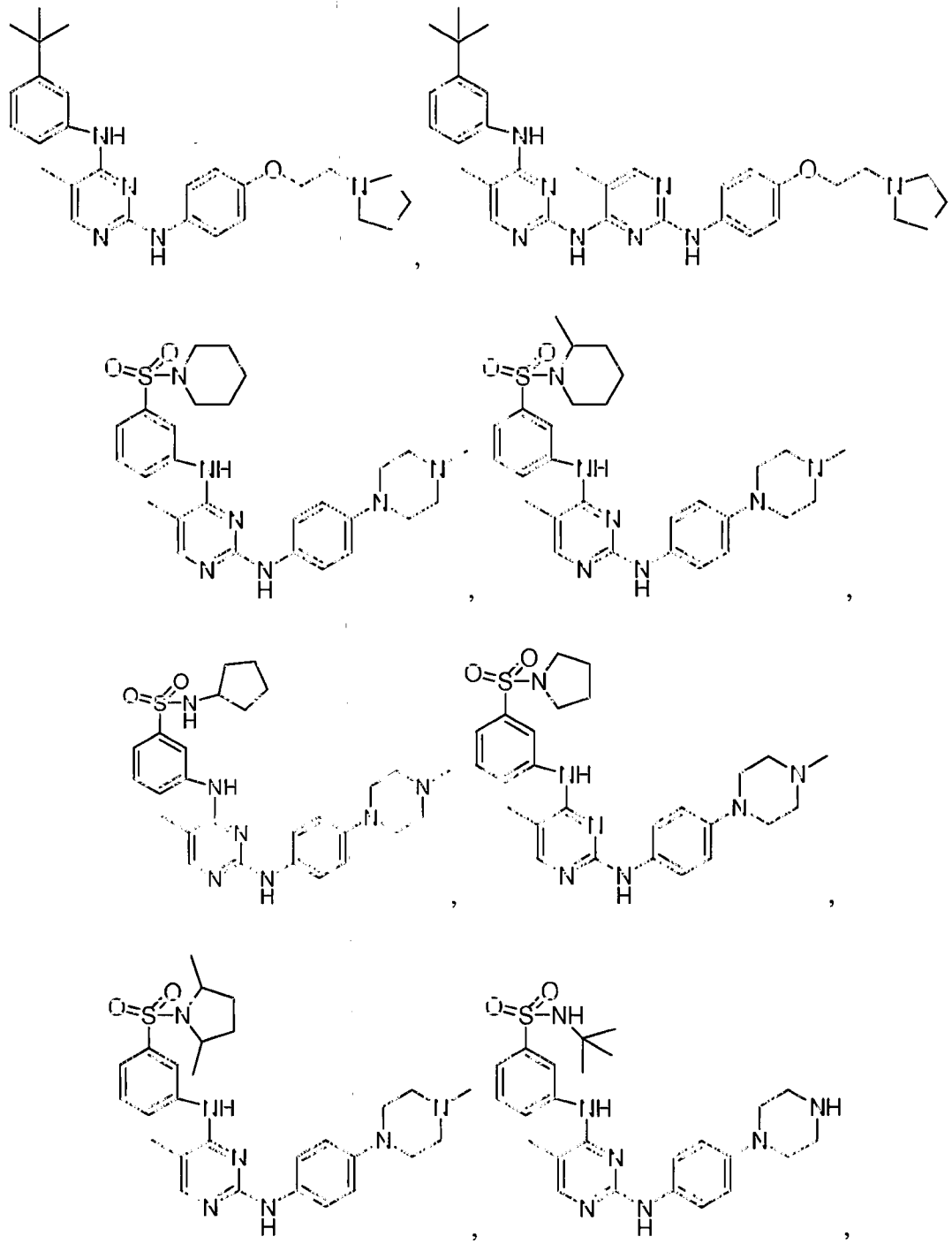


30



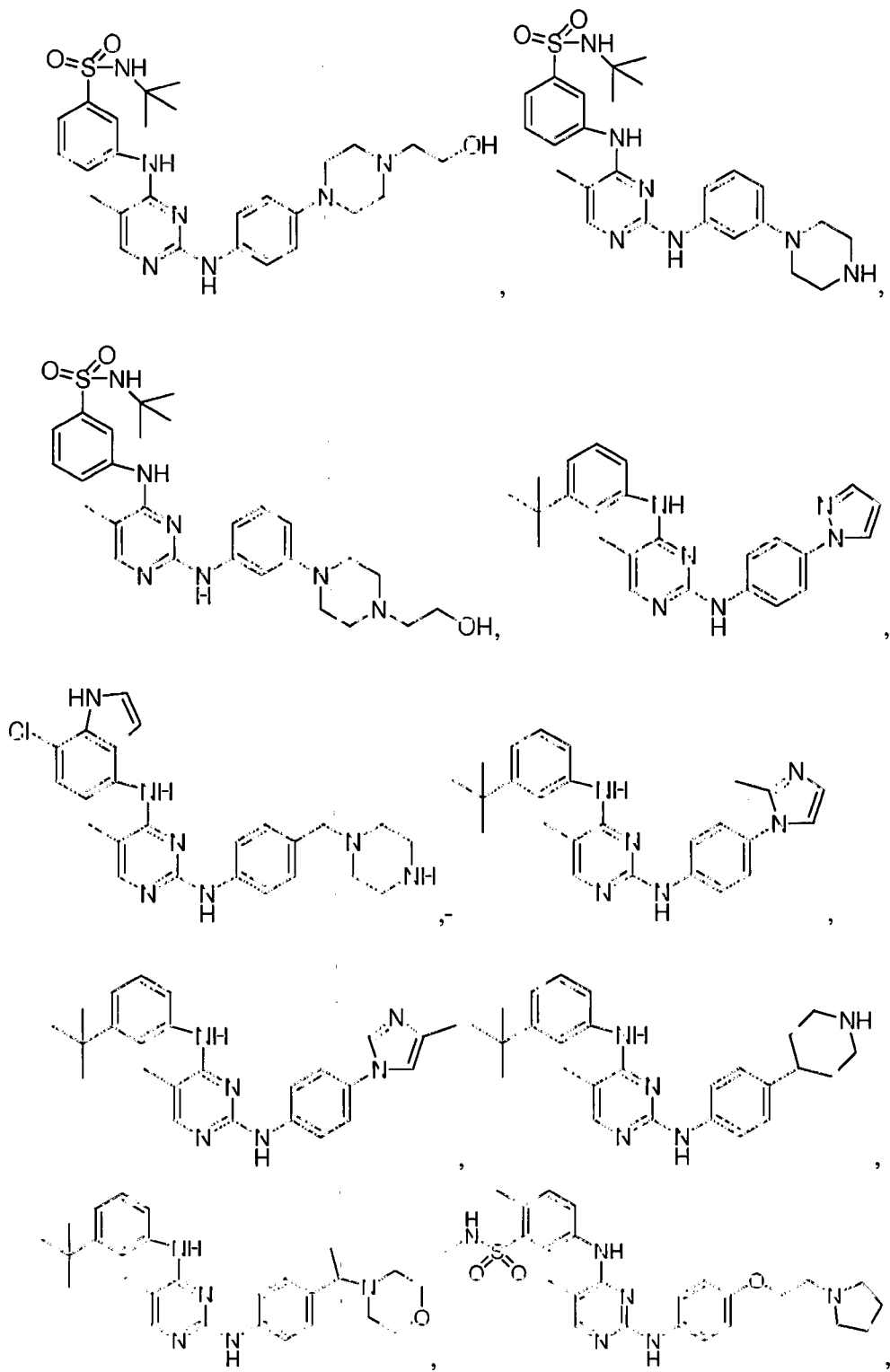
31

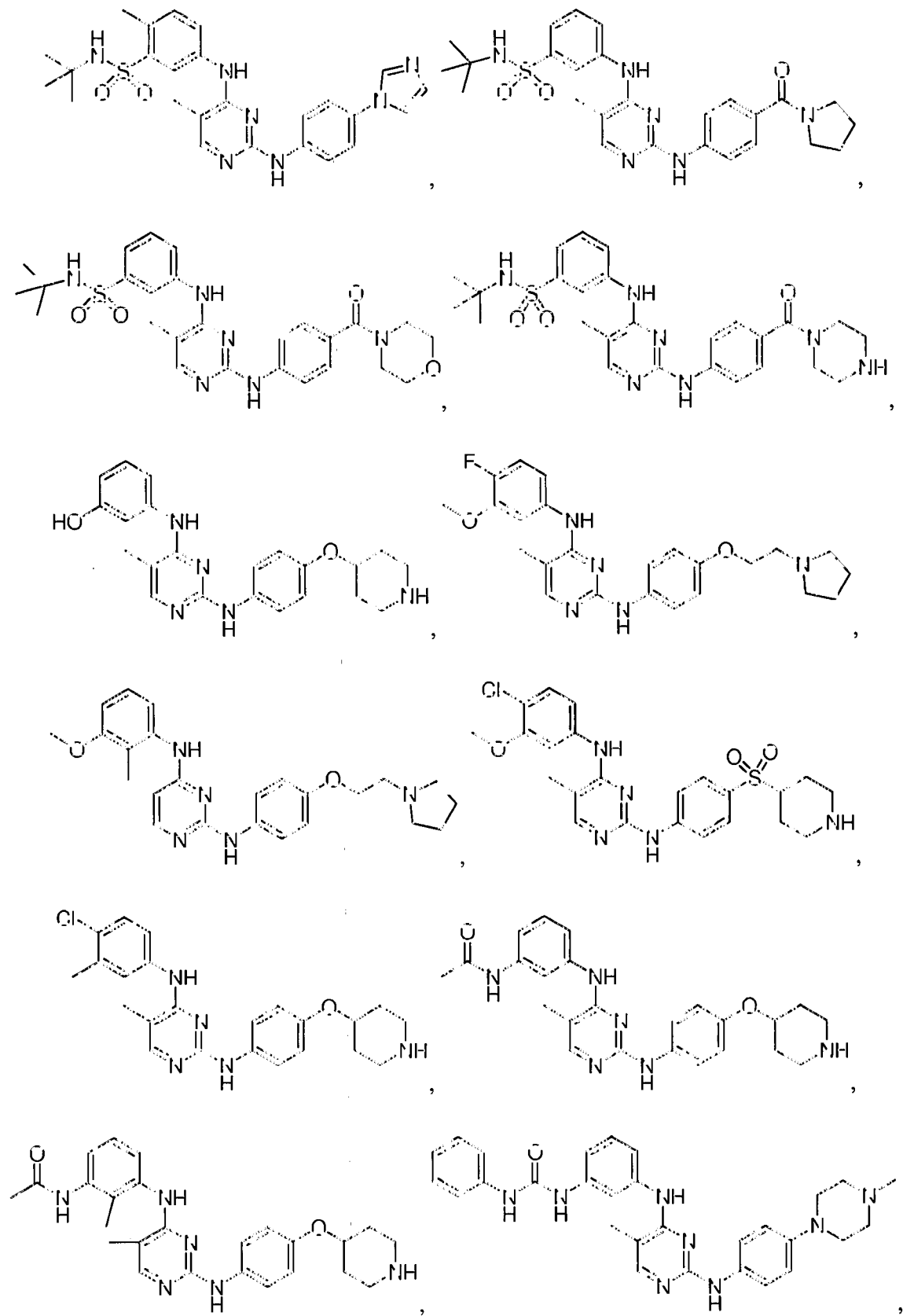
- 26 -



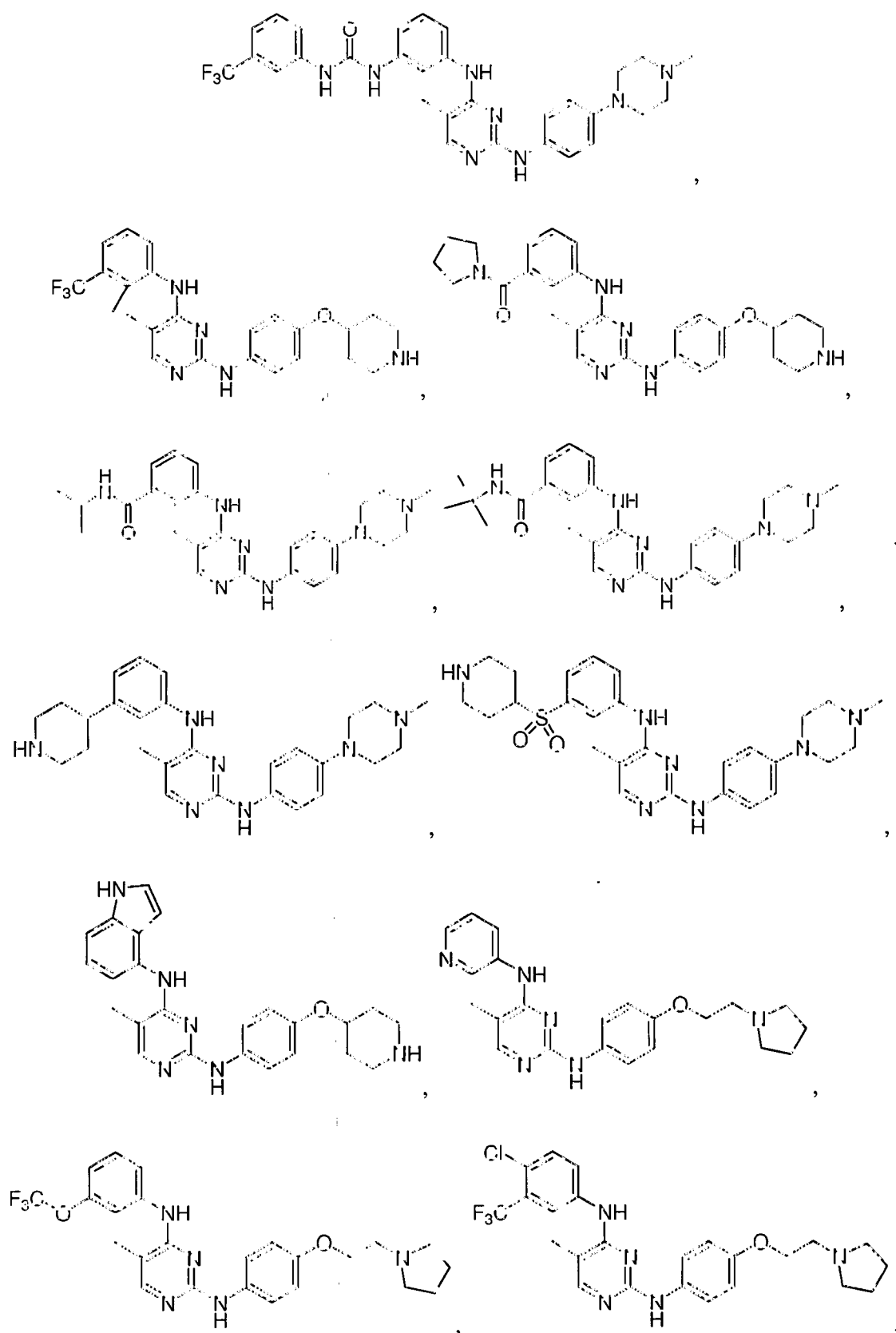
32

- 27 -

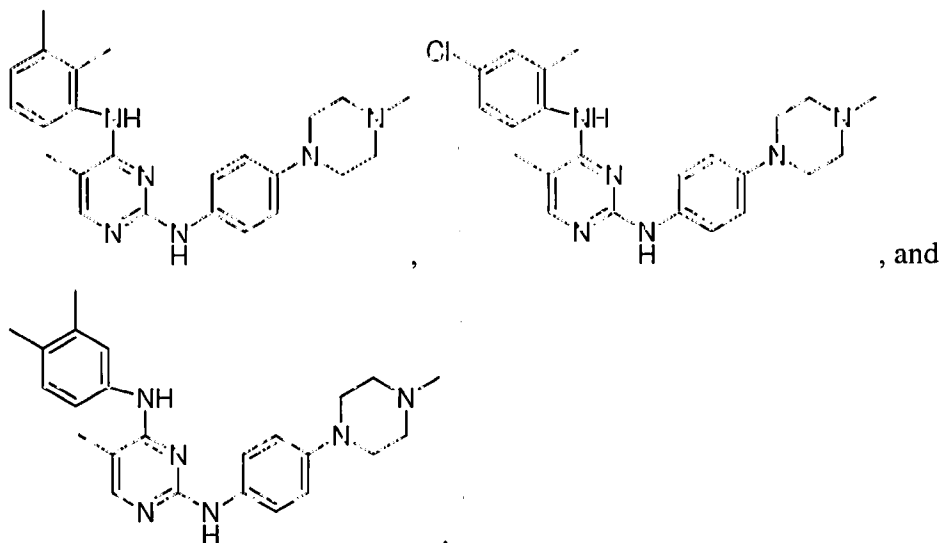




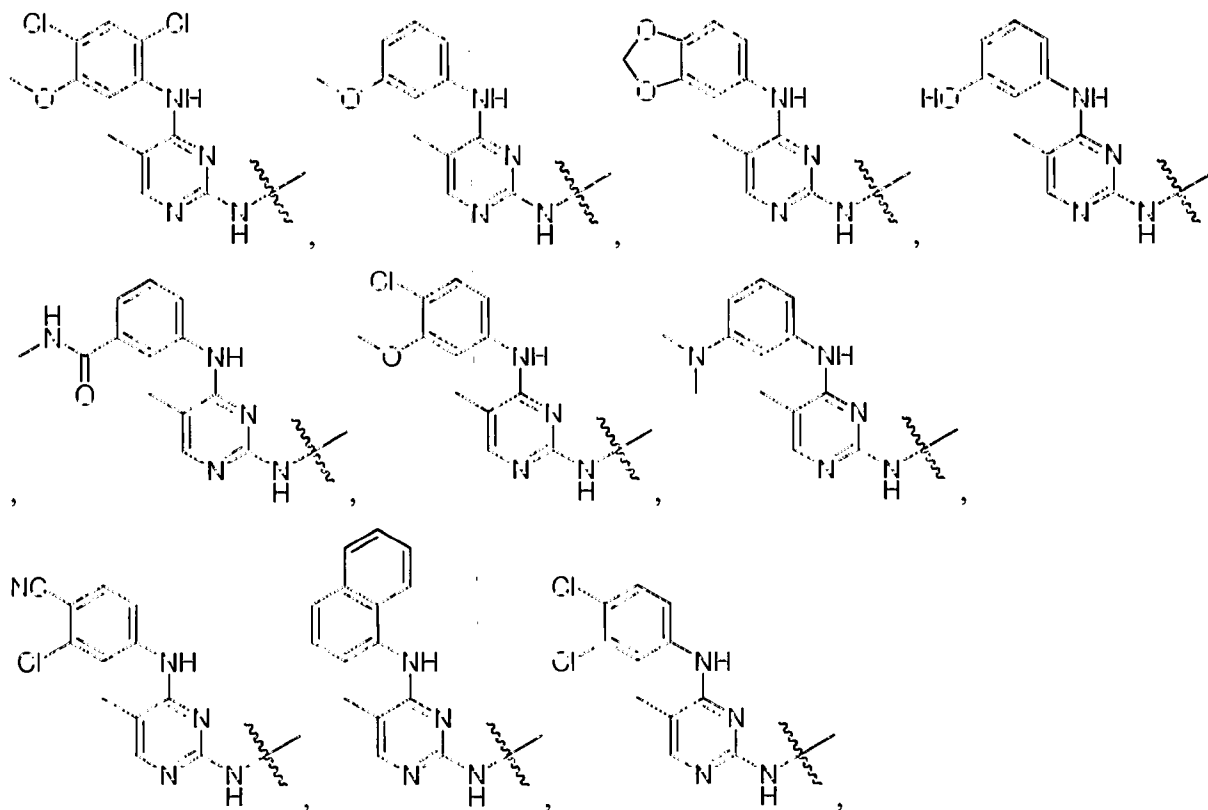
- 29 -

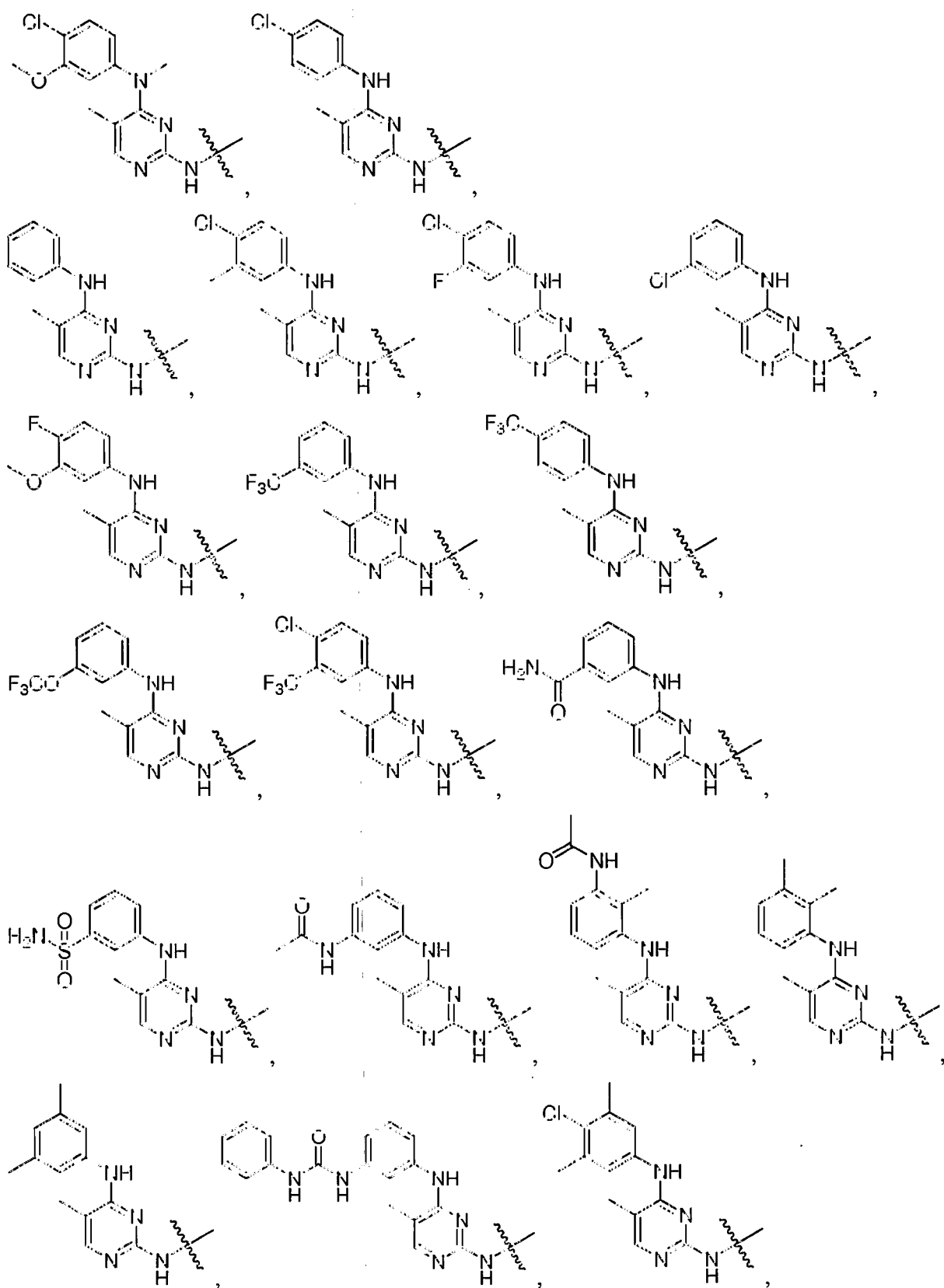


35

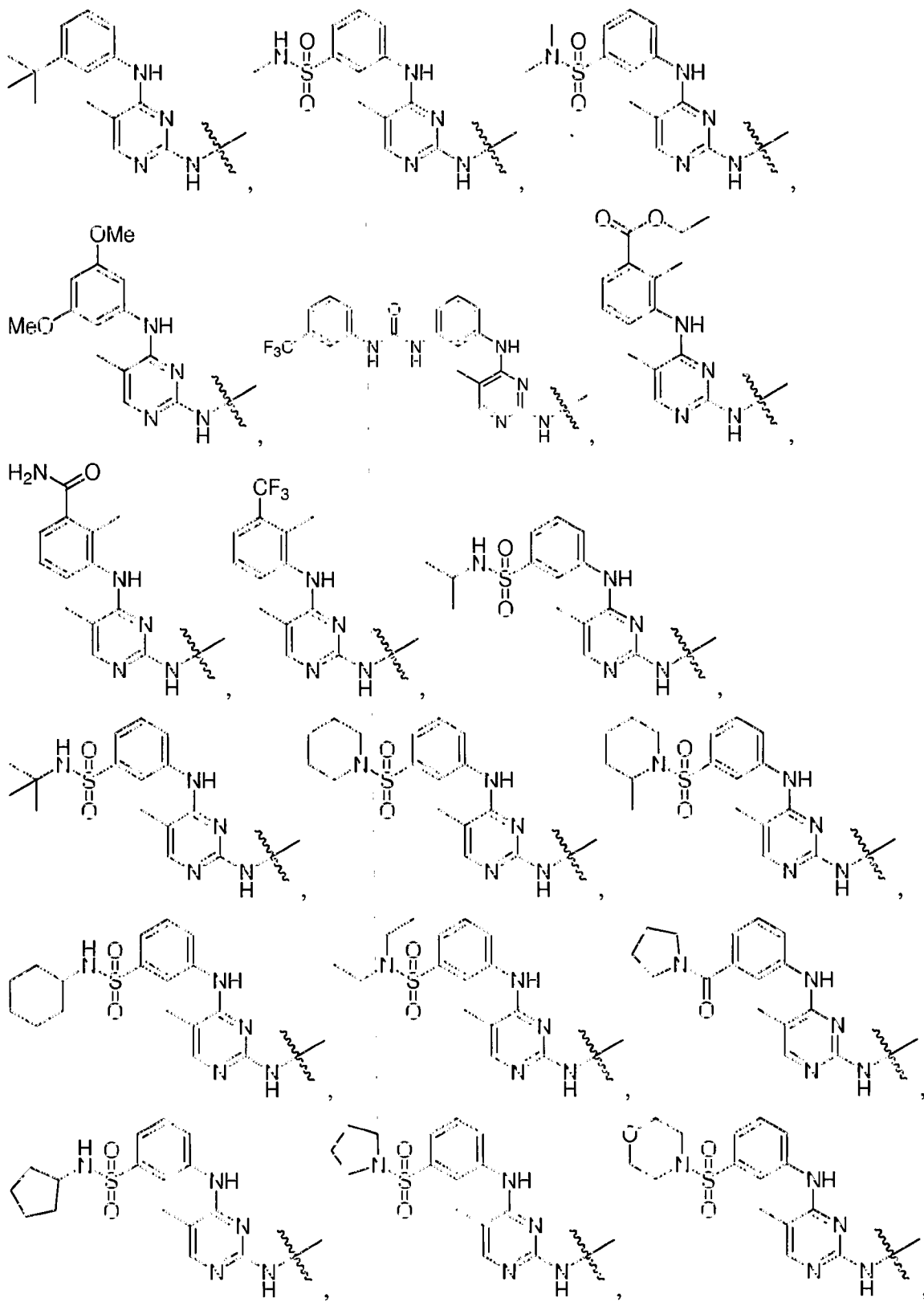


[0056] Compounds provided herein for use in the claimed methods include those compounds represented by a first moiety chemically connected to a second moiety, or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, wherein the first moiety is selected from the group consisting of:

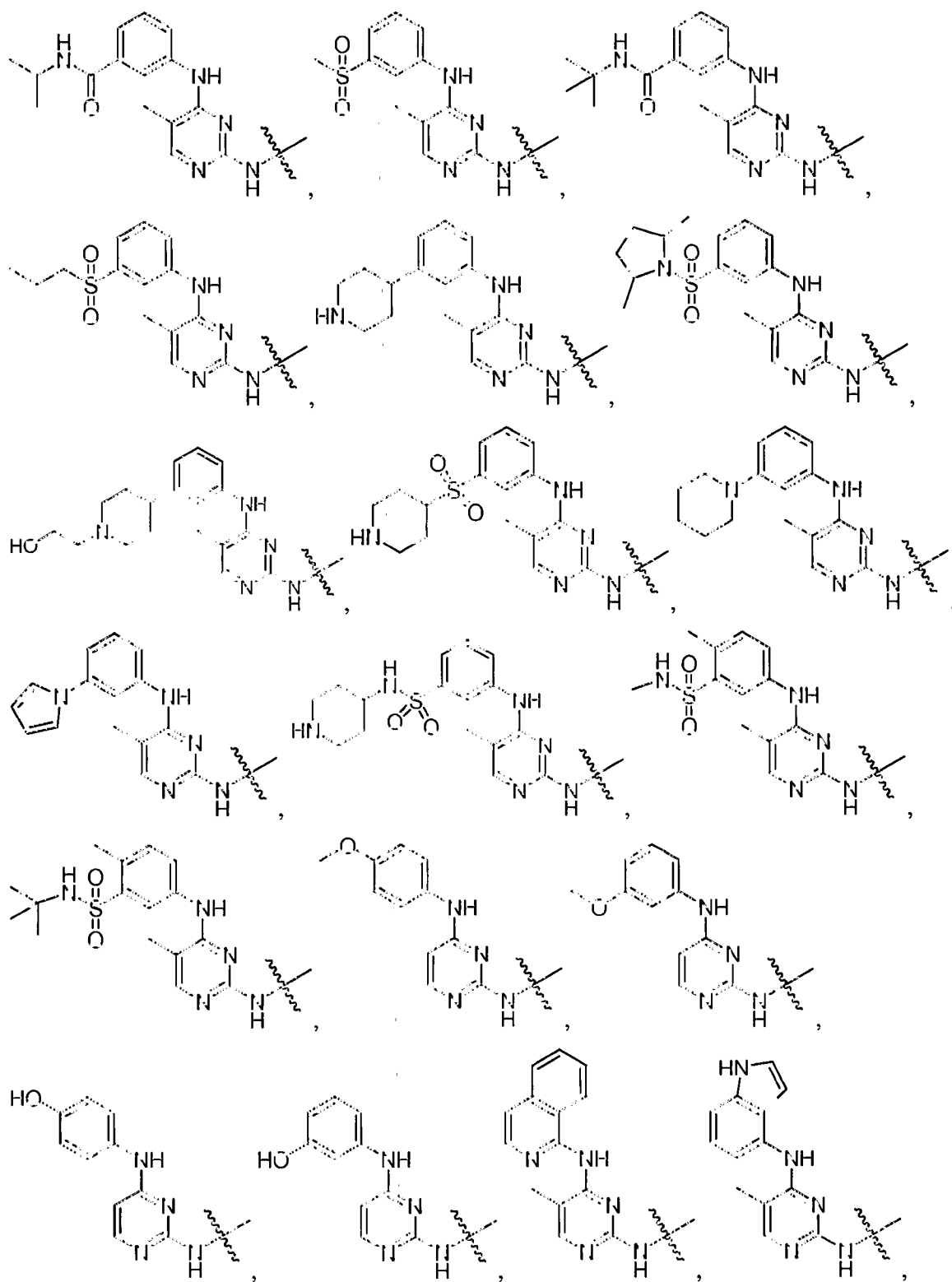


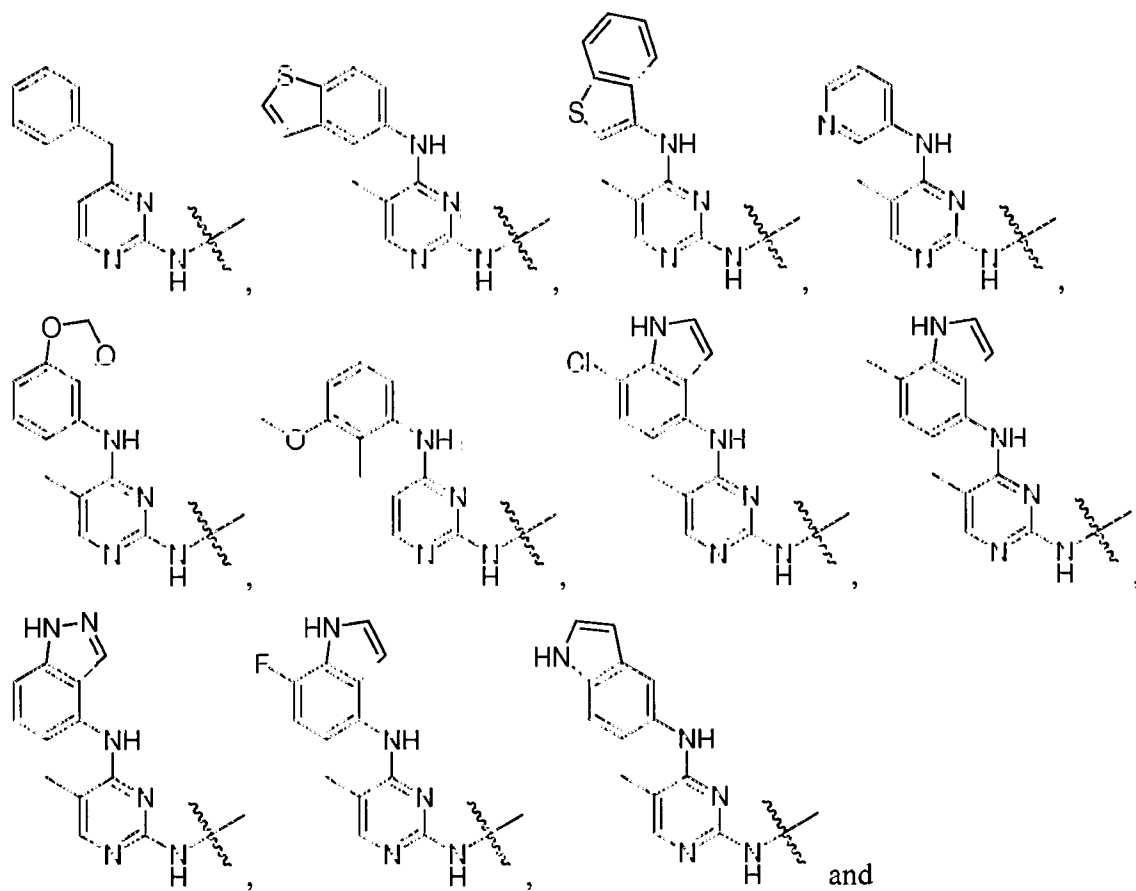


37

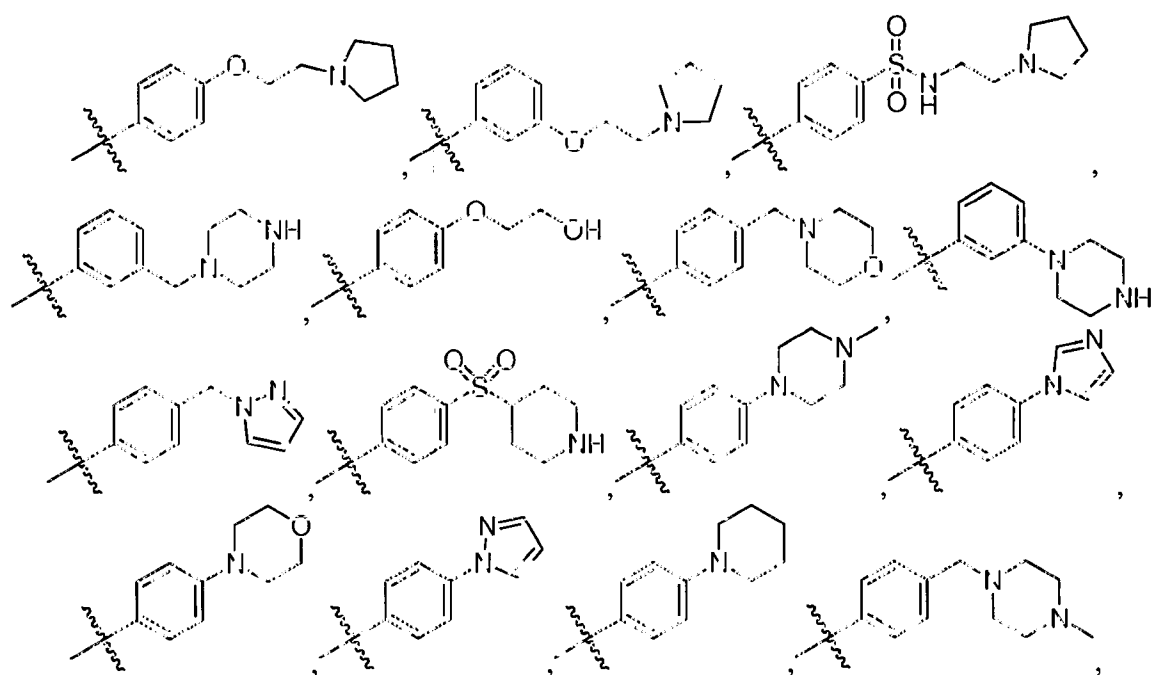


58



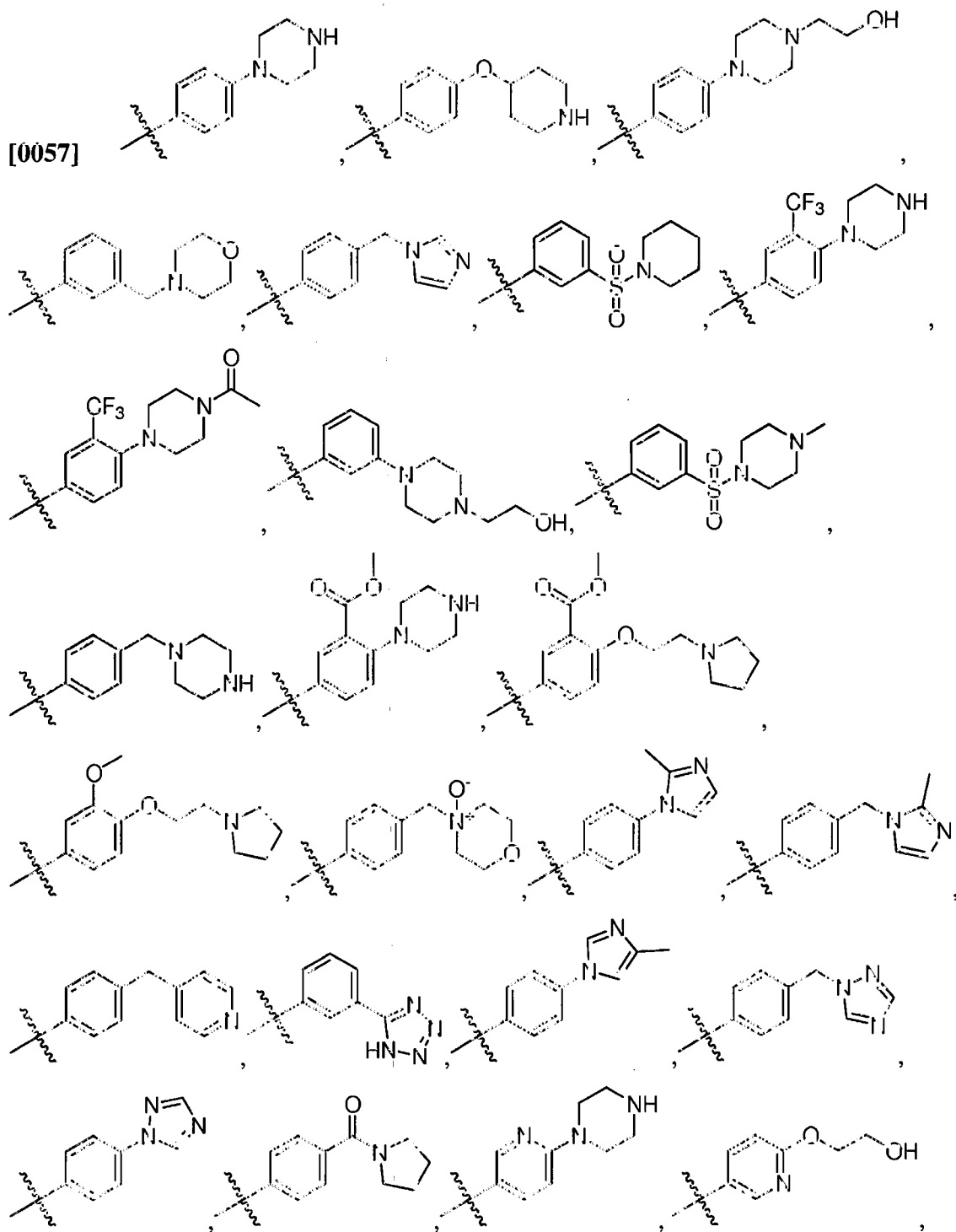


wherein the second moiety is selected from the group consisting of:

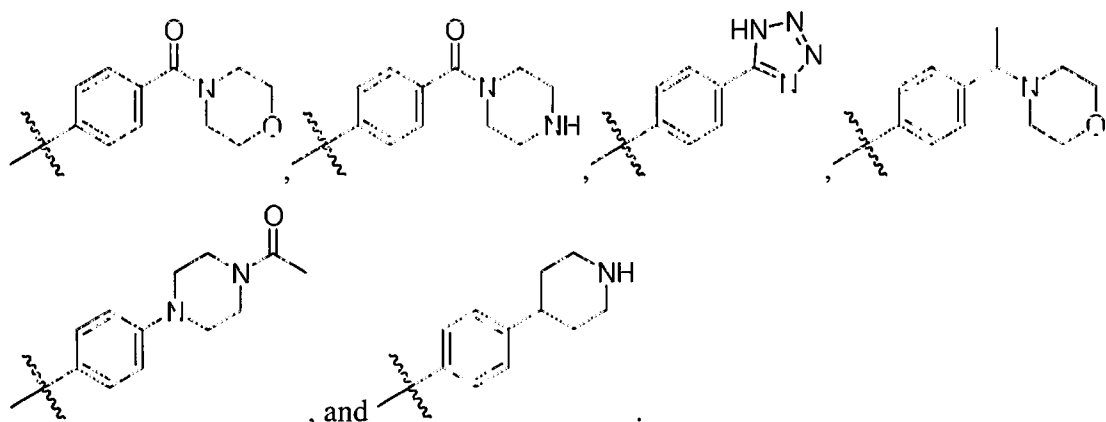


40

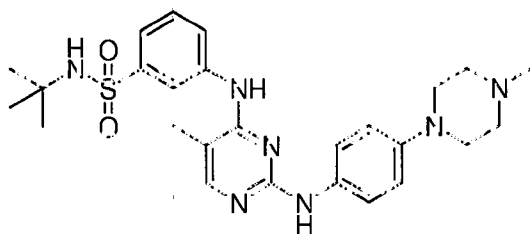
- 35 -



- 36 -

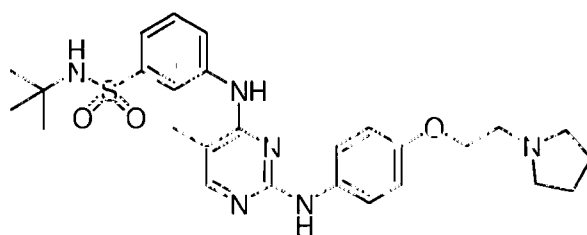


[0058] The compounds of the invention may be Jak2 inhibitors. An exemplary Jak2 inhibitor is compound A, which has the chemical structure:



or its pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 5 [0059] In another embodiment, an exemplary compound for use with the contemplated methods herein can be represented by:



or its pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 10 [0060] For example, IC_{50} values for compounds can be determined using e.g. a luminescence-based kinase assay with recombinant JAK2. Such Jak2 inhibition properties are provided, for example, in U.S.S.N. 11/588,638, filed October 25, 2006 and U.S.S.N. 11/796,717 filed April 26, 2007, both of which are incorporated by reference in their entirety.

[0061] Compounds disclosed herein can be made using processes and procedures such as those disclosed in U.S.S.N 11/588,638, filed October 25, 2006 and U.S.S.N. 11/796,717 filed April 26, 2007, both of which are incorporated by reference in their entirety.

Dosages

5 [0062] The dosage of any compositions of the present invention will vary depending on the symptoms, age and body weight of the patient, the nature and severity of the disorder to be treated or prevented, the route of administration, and the form of the subject composition. Any of the subject formulations may be administered in a single dose or in divided doses. Dosages for the compositions of the present invention may be readily determined by techniques known
10 to those of skill in the art or as taught herein.

[0063] In certain embodiments, the dosage of the subject compounds will generally be in the range of about 0.01 ng to about 10 g per kg body weight, specifically in the range of about 1 ng to about 0.1 g per kg, and more specifically in the range of about 100 ng to about 10 mg per kg.

[0064] An effective dose or amount, and any possible effects on the timing of administration
15 of the formulation, may need to be identified for any particular composition of the present invention. This may be accomplished by routine experiment as described herein, using one or more groups of animals (preferably at least 5 animals per group), or in human trials if appropriate. The effectiveness of any subject composition and method of treatment or prevention may be assessed by administering the composition and assessing the effect of the
20 administration by measuring one or more applicable indices, and comparing the post-treatment values of these indices to the values of the same indices prior to treatment.

[0065] The precise time of administration and amount of any particular subject composition that will yield the most effective treatment in a given patient will depend upon the activity, pharmacokinetics, and bioavailability of a subject composition, physiological condition of the
25 patient (including age, sex, disease type and stage, general physical condition, responsiveness to a given dosage and type of medication), route of administration, and the like. The guidelines presented herein may be used to optimize the treatment, e.g., determining the optimum time and/or amount of administration, which will require no more than routine experimentation consisting of monitoring the subject and adjusting the dosage and/or timing.

- 38 -

[0066] While the subject is being treated, the health of the patient may be monitored by measuring one or more of the relevant indices at predetermined times during the treatment period. Treatment, including composition, amounts, times of administration and formulation, may be optimized according to the results of such monitoring. The patient may be periodically reevaluated to determine the extent of improvement by measuring the same parameters. Adjustments to the amount(s) of subject composition administered and possibly to the time of administration may be made based on these reevaluations.

[0067] Treatment may be initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage may be increased by small increments until the optimum therapeutic effect is attained.

[0068] The use of the subject compositions may reduce the required dosage for any individual agent contained in the compositions because the onset and duration of effect of the different agents may be complimentary.

[0069] Toxicity and therapeutic efficacy of subject compositions may be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, e.g., for determining the LD50 and the ED50.

[0070] The data obtained from the cell culture assays and animal studies may be used in formulating a range of dosage for use in humans. The dosage of any subject composition lies preferably within a range of circulating concentrations that include the ED50 with little or no toxicity. The dosage may vary within this range depending upon the dosage form employed and the route of administration utilized. For compositions of the present invention, the therapeutically effective dose may be estimated initially from cell culture assays.

Formulations

[0071] The compositions of the present invention may be administered by various means, depending on their intended use, as is well known in the art. For example, if compositions of the present invention are to be administered orally, they may be formulated as tablets, capsules, granules, powders or syrups. Alternatively, formulations of the present invention may be administered parenterally as injections (intravenous, intramuscular or subcutaneous), drop infusion preparations, suppositories or administration intranasally (for example, to deliver a

- 39 -

dosage to the brain via the nose or to deliver a dosage to the nose directly) or by inhalation (e.g. to treat a condition of the respiratory tract or to pretreat or vaccinate via the respiratory tract).

[0072] The examples which follow are intended in no way to limit the scope of this invention but are provided to illustrate how to prepare and use compounds of the present invention. Many other embodiments of this invention will be apparent to one skilled in the art.

EXAMPLES

General

Mouse models

[0073] Mouse models that mimic beta-thalassemia intermedia (*th3/+*) and major (*th3/th3*) were used. (Rivella, S. et al, A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral mediated human beta globin gene transfer. Blood (2003) 101: 2932-2939, hereby incorporated by reference.) In *th3/+* mice both the betaminor and betamajor gens have been deleted from one chromosome. Mice completely lacking adult beta-globin (*th3/th3*) die late in gestation. To circumvent this problem, bone marrow transplantation is conducted wherein hematopoietic fetal liver cells (HFLCs) were harvested from *th3/th3* embryos at embryonic day 14.5 (E14.5) and injected into lethally irradiated syngeneic wild-type (wt) adult recipients.

Purification of erythroid cells from the spleen

[0074] Spleens from wt, *th3/+* and *th3/th3* mice were harvested and mechanically dissociated into single cell suspensions. Murine mononuclear cells were then isolated by centrifugation using Lympholyte-M density gradients (Cedarlane Laboratories Ltd, Westbury, NY) following the manufacturer's instructions. Cells were incubated on ice for 15 minutes with a cocktail containing 10 µg each of non-erythroid FITCconjugated antibodies (GR-1, MAC1, CD4, CD8, CD11b, and CD49) (BD PharMingen). After washing, the cells were incubated for 15 minutes at 4°C with anti-FITC microbeads (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). The cell suspension was placed on a magnetic column and the eluted erythroid cells were kept for RNA extraction, protein analysis, in vitro culture with carboxy-fluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE; MolecularProbes, Eugene, OR) staining or flow cytometric analysis.

45

- 40 -

Primary Splenic erythroid cell cultures and CFSE staining

[0075] CFSE was added to the cells to give a final concentration of 1.25 μ M. After 10 minutes at 37°C, further dye uptake was prevented by addition of 5 volumes of cold medium and incubated in ice for 5 minutes. The cells were then washed three times and seeded at 1×10^7 cells/ml in IMDM with 30% FBS (Hyclone, South Logan, UT 84321), 1% deionized BSA, 100IU/ml of penicillin, 100 μ g/mL of streptomycin (Mediatech, Manassas, VA), 70.1 mM beta-thioglycerol (mTG; Sigma-Aldrich), and 0.1 mM rHuEpo (10U/ml; Amgen Mfg. Ltd. Thousand Oaks, CA). Aliquots of the cells were then cultured in the presence and absence of 100 μ M colcemid with and without AG490 (100 μ M, Calbiochem-EMD Biosciences, San Diego, CA) or compound A, two Jak2 inhibitors.

Phospho-Jak2 analysis

[0076] One million cells per genotype were fixed and permeabilized (Fix and Perm Kit; Invitrogen, Grand Island, NY) as per the manufacturer's instructions. Cells were incubated for 30 minutes with 0.05 μ g of phospho-Jak2 polyclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) or with 0.05 μ g of isotype control (Santa Cruz Biotechnology). The cells were washed twice with 1% BSA-PBS and then incubated for 30 minutes at room temperature in the dark with 0.05 μ g of a secondary antibody (Jackson ImmunoResearch, West Baltimore Pike, West Grove, PA). After washing twice, the cells were immediately analyzed using flow cytometry.

[0077] For the peptide competition assay, 0.05 μ g of phospho-Jak2 polyclonal antibody were incubated for 2 h at room temperature with a 5-fold concentration of blocking peptide in Medium B of the Fix and Perm Kit. The peptide-antibody solution was then added to the fixed cells and they were incubated as above.

EXAMPLE 1 Bilirubin and lactic acid dehydrogenase (LDH) levels in thalassemic mice

[0078] Bilirubin and lactic acid dehydrogenase (LDH) levels, which are elevated if red cells hemolyze, were unchanged or only slightly increased in thalassemic compared to normal mice (Figure 1A and 1B). In th3/+ mice, these observations indicated that limited hemolysis was present despite erythrocyte formation. In th3/th3 erythroid cells, the average amount of alpha-globin transcript was, on average, 3 fold less than that in wt animals. The low bilirubin

46

- 41 -

and LDH levels in th3/th3 mice emphasize the limited maturation of their erythroid cells, with the erythropoiesis blockade happening before the formation of fully hemoglobinized cells. Such immature morphology exhibited by thalassemic erythroid cells suggests that an altered cell cycle and limited cell differentiation may be responsible for the low levels of apoptosis and hemolysis seen in this disease compared to earlier predictions arising from ferrokinetic measurements.

EXAMPLE 2 Jak2 inhibition

[0079] Purified erythroid cells isolated from the spleens of normal and thalassemic mice were cultured in the presence of Epo, with and without colcemid, an anti-mitotic agent. In order to visualize cell division, the cultured erythroid cells were stained with CFSE.

[0080] Once the dye is inside the cell, it binds to cytoskeletal proteins and is divided equally between daughter cells. Thus, it is possible to determine if cells are dividing by monitoring the reduction of CFSE fluorescence (Figure 2A). After 48 h in culture, wt cells exhibited some differences, depending upon whether they were cultured with or without colcemid, indicating absent or limited cell proliferation ($46 \pm 9\%$ and $61 \pm 12\%$ of the initial cell numbers, respectively, with and without colcemid; $n=4$). In contrast, a large proportion of th3/+ and th3/th3 cells were able to proliferate over the same time period (Figure 2A), leading to an increase in the total cell number (th3/+, $88 \pm 18\%$ with colcemid and $132 \pm 19\%$ without; th3/th3, $72 \pm 25\%$ with and $170 \pm 22\%$ without, respectively; $n=4$ each genotype).

[0081] The phosphorylation of Jak2 in normal and thalassemic erythroid cells was then investigated. This analysis showed that a larger percentage of erythroid cells was positive for phospho-Jak2 (pJak2) in thalassemic compared to normal mice (Figure 2B, $n=3$).

[0082] Based on these observations, the effect of Jak2 inhibitors on the erythroid cultures was investigated. AG490 and compound A, inhibitors of Jak2, had the same effect as colcemid, blocking cell proliferation (Figure 2A, only the results for AG490 are shown). The FACS profile and the total number of cells were also similar with colcemid and the Jak2 inhibitors. Altogether, these data indicate that the increased number of proliferating cells in beta-thalassemia is associated with Jak2-mediated signaling.

EXAMPLE 3 In vivo administration of Jak2

- 42 -

[0083] Compound A, a Jak2 inhibitor, was administered to cohorts of normal and thalassemic mice of different ages. At 10 and 18 days of treatment, the spleen size was dramatically reduced in 6- and 12-week old thalassemic mice (Figures 3 and 4). These changes were associated with decreasing Hb levels (Figure 3). These observations indicate that the main role of pJak2 is to propel the erythropoietic drive. Administration of the Jak2 inhibitor also affected both erythropoiesis and the size of the spleen in young normal animals, at a time when the erythron is still expanding.

References

[0084] All publications and patents mentioned herein, including those items listed below, are hereby incorporated by reference in their entirety as if each individual publication or patent was specifically and individually incorporated by reference. In case of conflict, the present application, including any definitions herein, will control.

Equivalents

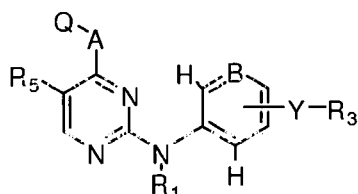
[0085] While specific embodiments of the subject invention have been discussed, the above specification is illustrative and not restrictive. Many variations of the invention will become apparent to those skilled in the art upon review of this specification. The full scope of the invention should be determined by reference to the claims, along with their full scope of equivalents, and the specification, along with such variations.

[0086] Unless otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients, reaction conditions, and so forth used in the specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term "about." Accordingly, unless indicated to the contrary, the numerical parameters set forth in this specification and attached claims are approximations that may vary depending upon the desired properties sought to be obtained by the present invention.

[0087] What is claimed is:

CLAIMS

1. The method of treating, ameliorating, or delaying at least one symptom of thalassemia in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound represented by formula I:



I

wherein

A is selected from the group consisting of alkylene or NR_1 ;

Q is a monocyclic or bicyclic aryl, or monocyclic or bicyclic heteroaryl, bonded to A through a ring carbon,

wherein Q may be optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of: halo, hydroxyl, cyano, amino, nitro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{NR}_1\text{R}_1'$, amido, carboxyl,alkanoyl, alkoxycarbonyl, ureido, N-alkylsulphamoyl, N-alkylcarbamoyl, carboxamide, sulphamoyl, carbamoyl, heteroaryl, heterocycle, $-\text{NR}_1\text{-C(O)-NR}_1'$ - phenyl, $\text{SO}_2\text{NH-cycloalkyl}$; $\text{SO}_2\text{NH-heterocycle}$, SO_2H , $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-heterocycle}$, or C(O)-heterocycle , wherein the heterocycle, phenyl or cycloalkyl, for each occurrence if any, may be optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

R_1 and R_1' , independently, for each occurrence, is selected from H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

R_5 is H, halo, cyano, or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

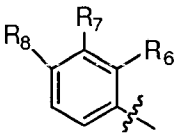
B is N or CR_2 ;

R_2 is selected from the group consisting of H, halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; or alkoxycarbonyl;

Y is selected from the group consisting of: a bond, $-\text{O-alkylene}$; $-\text{SO}_2-$, $\text{SO}_2\text{-NR}_1\text{-alkylene-}$, $-\text{O-}$, alkylene, and $-\text{C(O)-}$;

23 R₃ is selected from the group consisting of H, halo, hydroxyl, and R₄, wherein R₄ is a
 24 monocyclic heterocycle or heteroaryl bonded to Y through a ring carbon or heteroatom, and
 25 wherein R₄ is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents each independently selected from
 26 the group consisting of halo, hydroxyl, cyano, amino, nitro, C₁-C₆ alkyl, carboxyl, alkanoyl, or
 27 alkoxy carbonyl;
 28 wherein for each occurrence, if any, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy or
 29 alkylene can be optionally substituted by halo, amino, hydroxyl, or cyano;
 30 or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof.

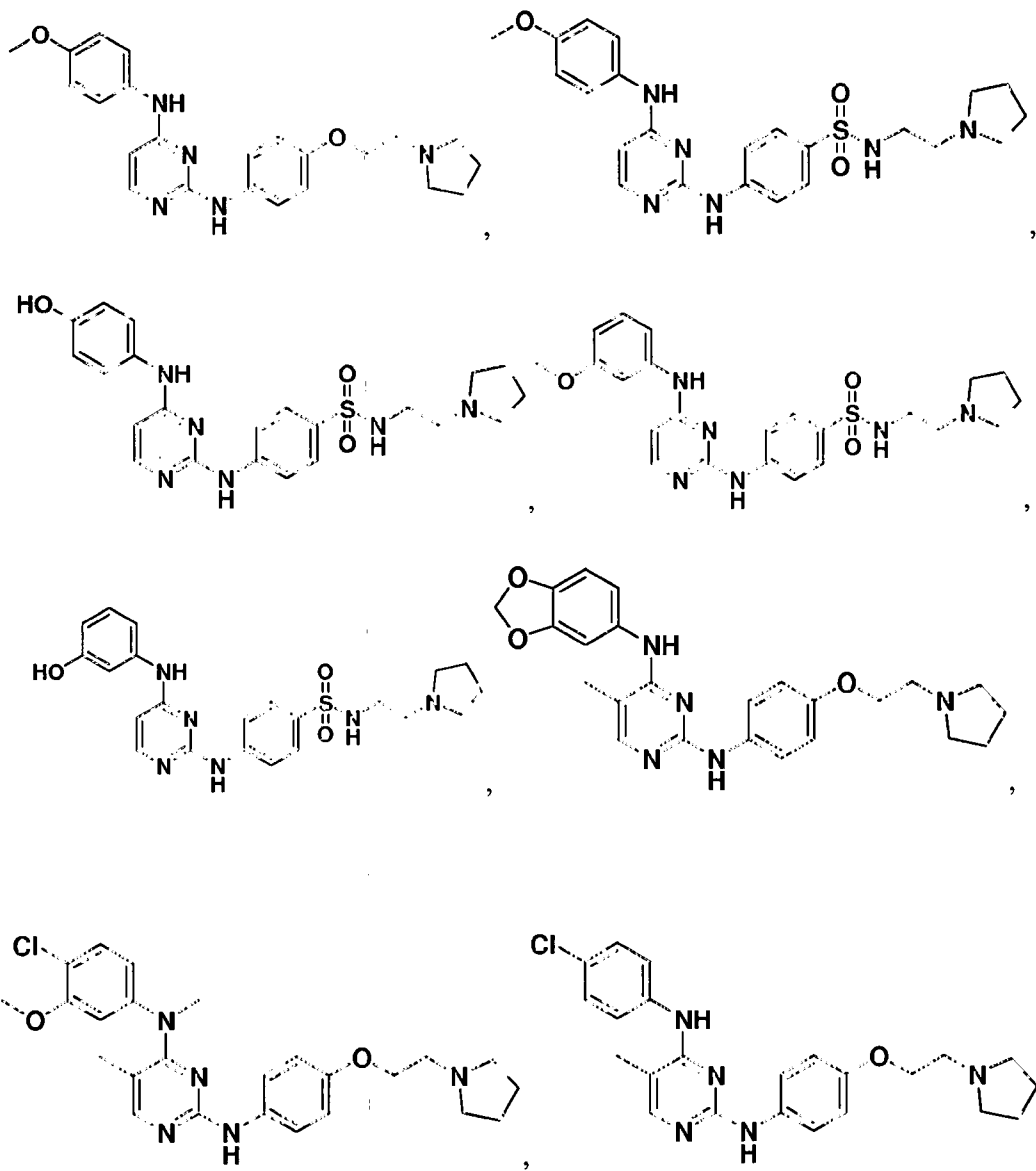
- 1 2. The method of claim 1, wherein Q is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl,
 2 quinoline, benzothiophene, indole, or pyridine.
- 1 3. The method of claim 1 or 2, wherein R₅ is C₁-C₆ alkyl.
- 1 4. The method of any one of claims 1-3, wherein R₅ is methyl.
- 1 5. The method of any one of claims 1-4, wherein Y is methylene.
- 1 6. The method of any one of claims 1-4, wherein Y is -O-CH₂-CH₂-.
- 1 7. The method of any one of claims 1-6, wherein R₄ is selected from the group consisting of
 2 pyrrolidyl, piperazinyl, morpholinyl, or piperdinyl.
- 1 8. The method of any one of claims 1-6, wherein R₄ is selected from the group consisting of
 2 tetrazole, imidazole, triazole, pyrazole, or pyridinyl.
- 1 9. The method of claim 7 or 8, wherein R₄ is substituted with a methyl.
- 1 10. The method of any one of claims 1-9, wherein Q is phenyl.
- 1 11. The method of any one of claims 1-10, wherein Q is substituted by N-*tert*-butyl
 2 sulfonamide.
- 1 12. The method of any one of claims 1-9, wherein Q is represented by:



50

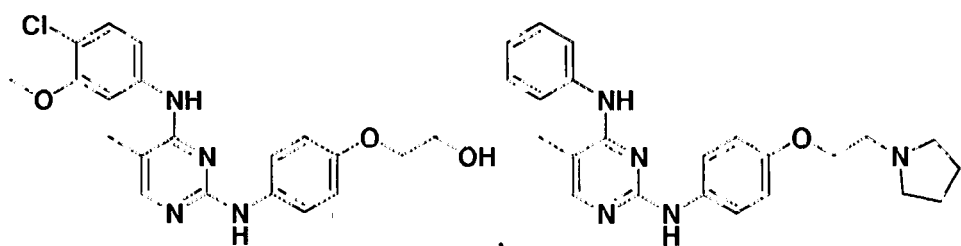
wherein R₆, R₇, and R₈ are, independently, for each occurrence, selected from the group consisting of: H, halo, hydroxyl, cyano, amino, nitro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amido, carboxyl, alkanoyl, alkoxycarbonyl, N-alkylsulphamoyl, N-alkylcarbamoyl, carboxamide, sulphamoyl, carbamoyl, SO₂H, and SO₂-(C₁-C₆)alkyl.

13. The method of claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

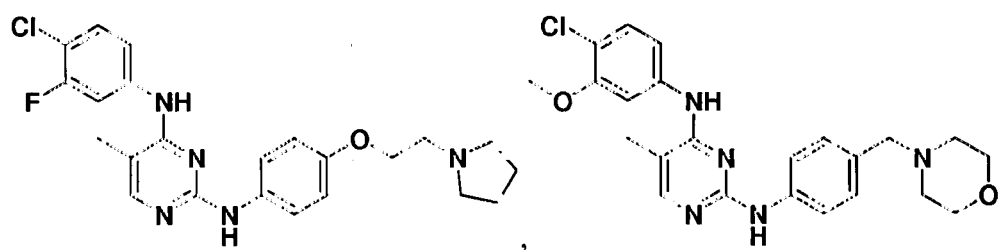


- 46 -

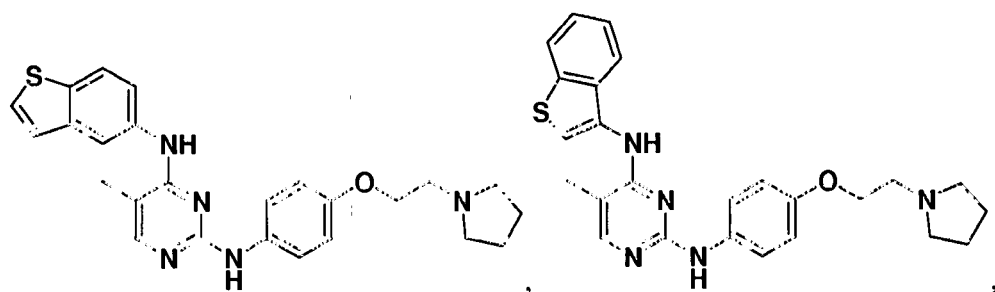
8



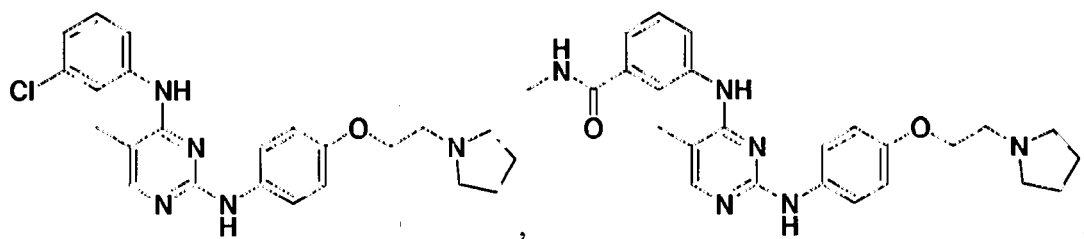
9



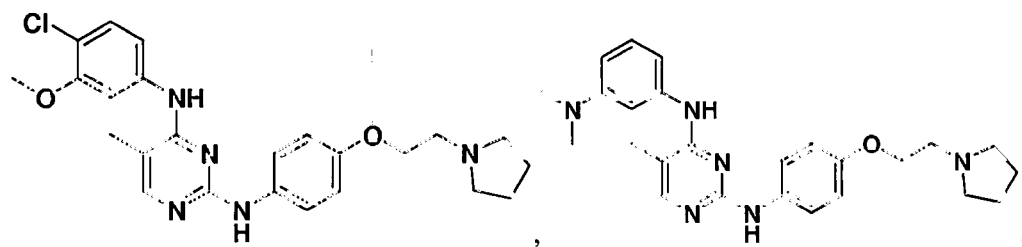
10



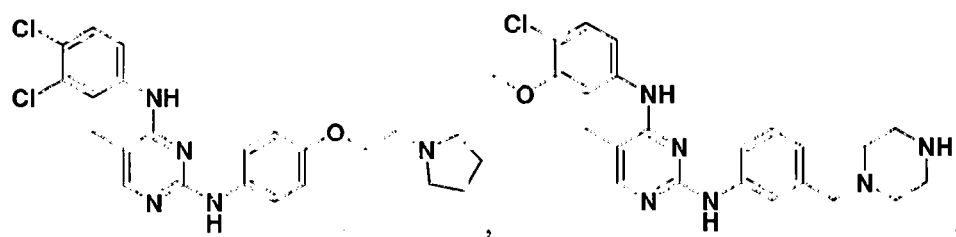
11



12

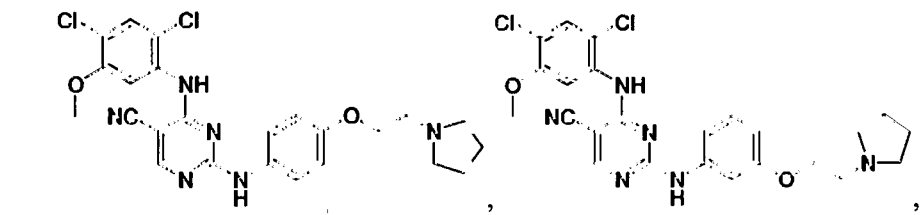


13

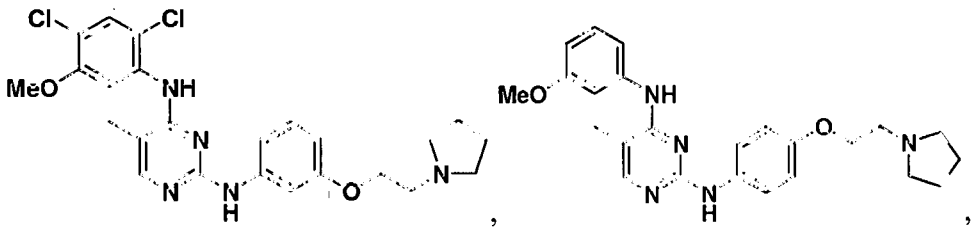


52

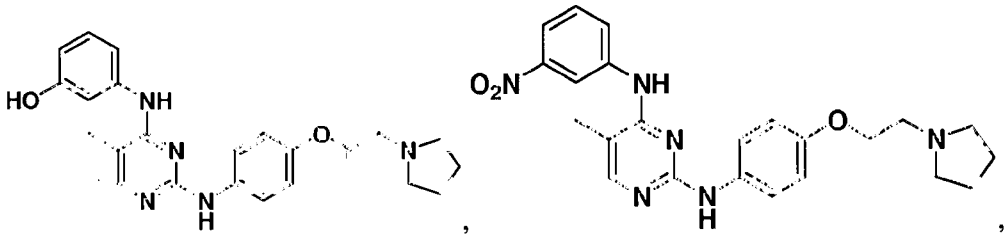
14



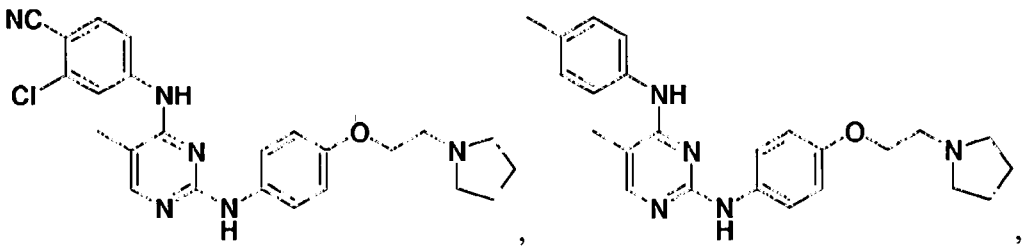
15



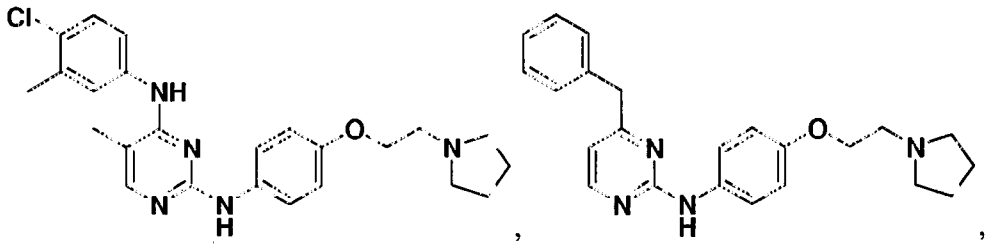
16



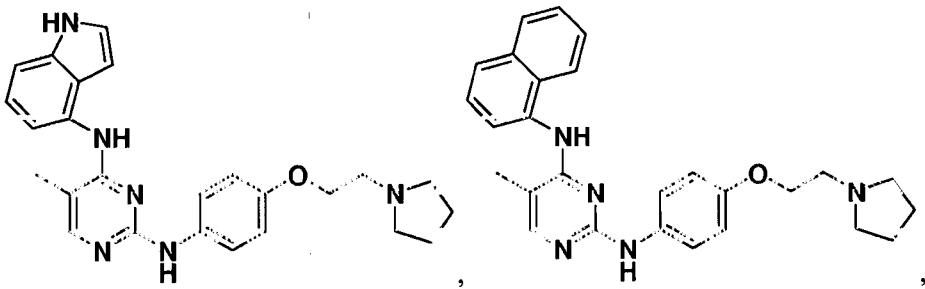
17



18

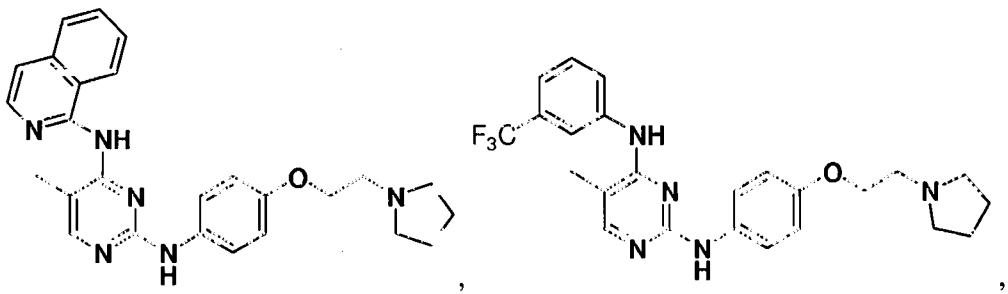


19

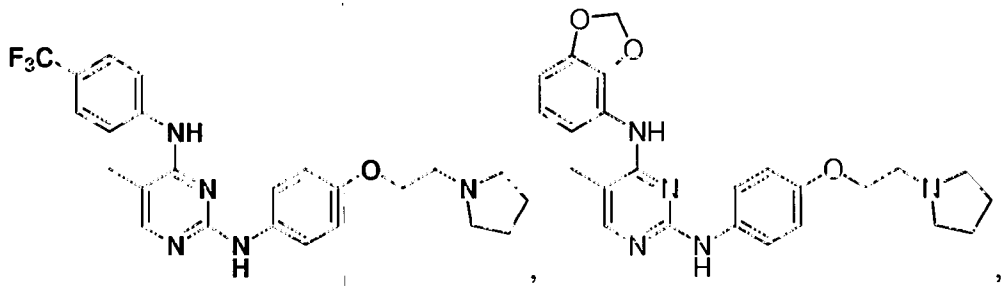


53

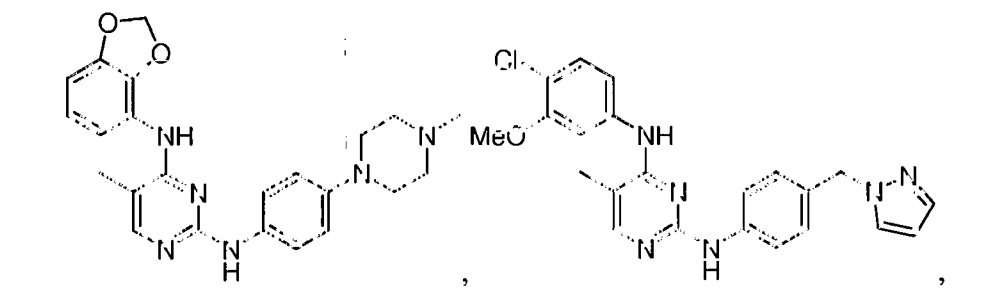
20



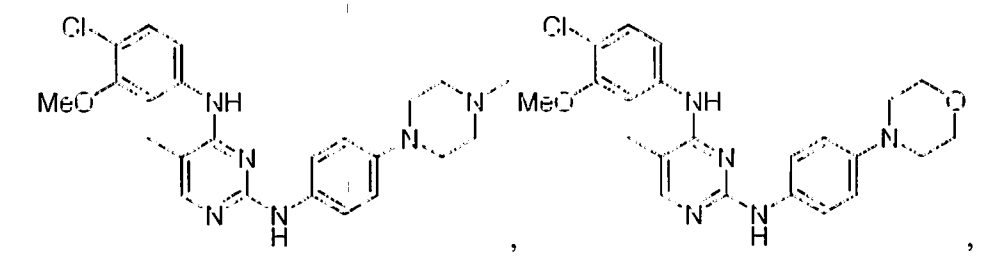
21



22



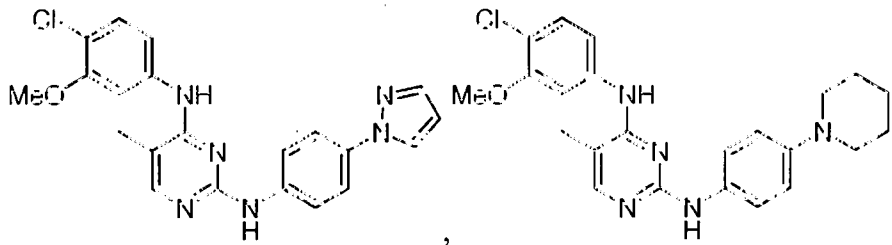
23



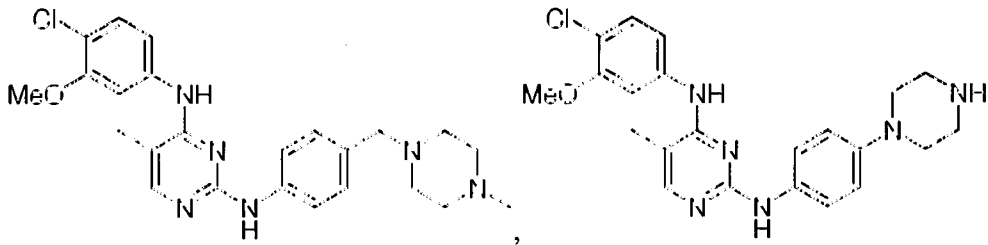
54

- 49 -

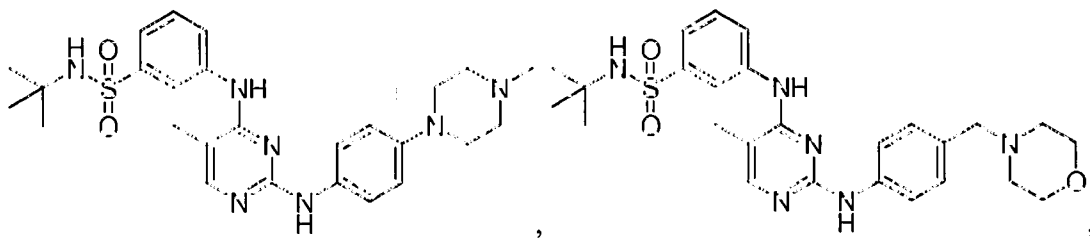
24



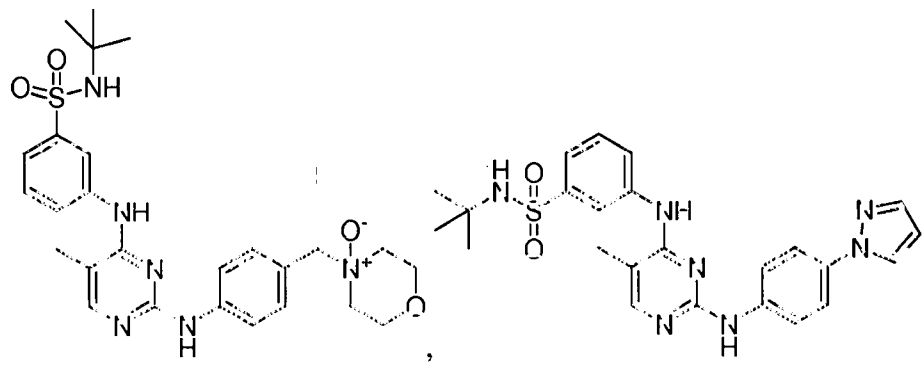
25



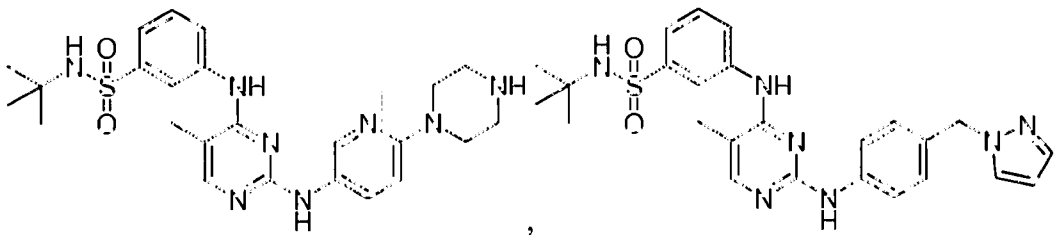
26



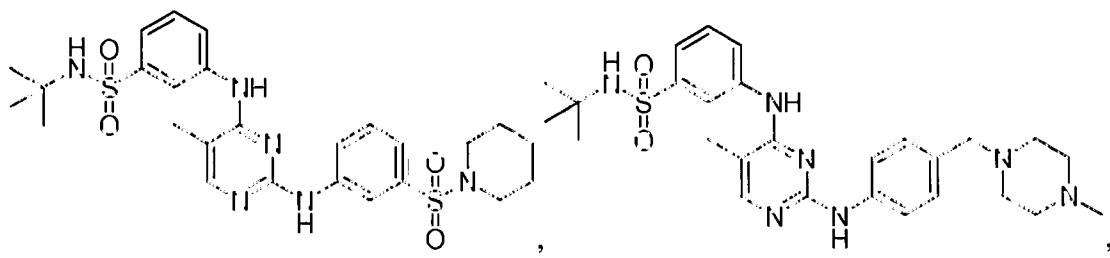
27



28

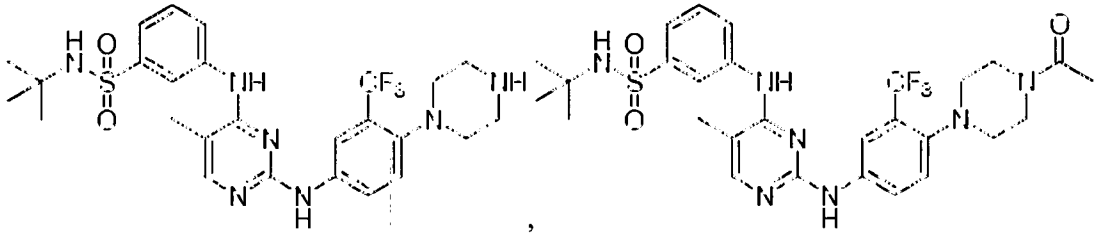


29

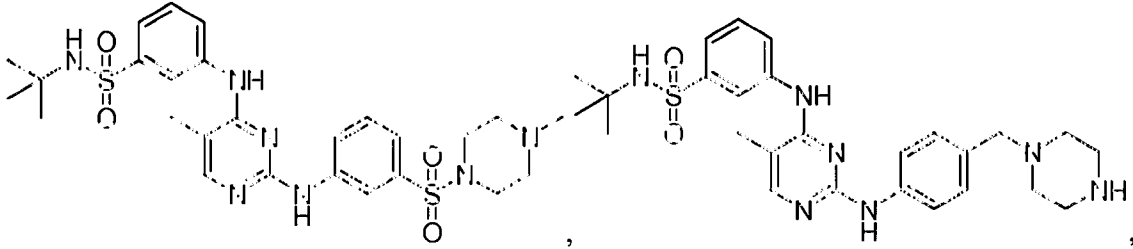


55

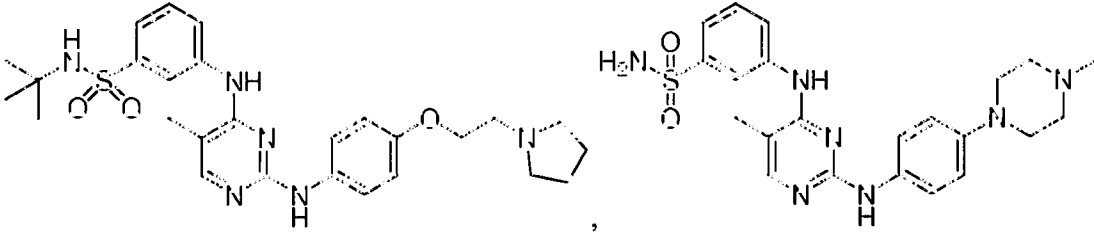
30



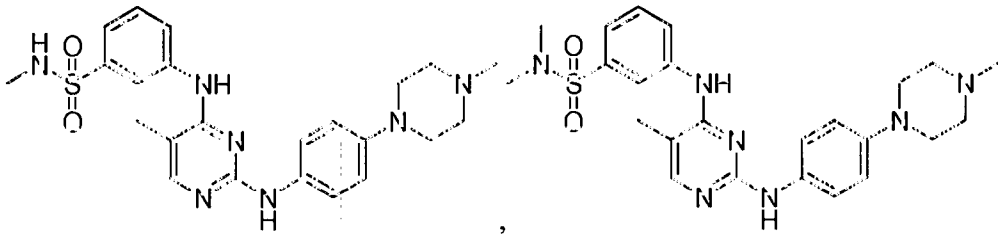
31



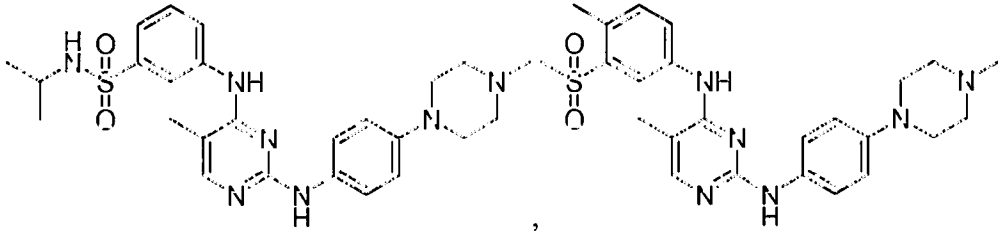
32



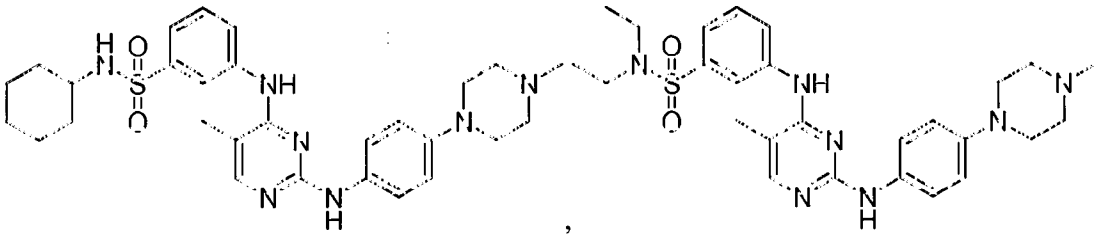
33



34



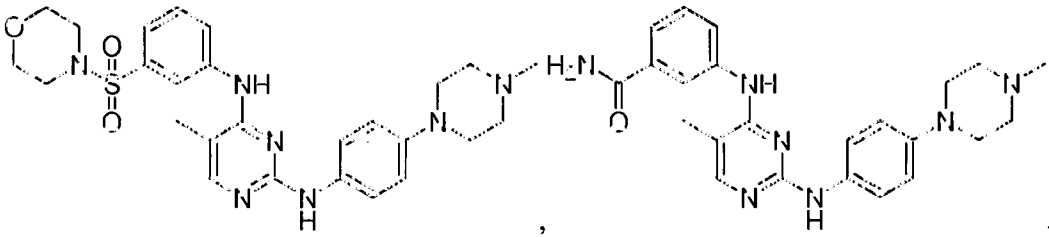
35



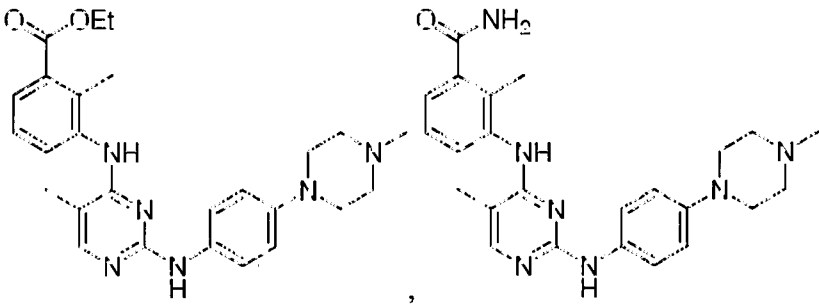
56

- 51 -

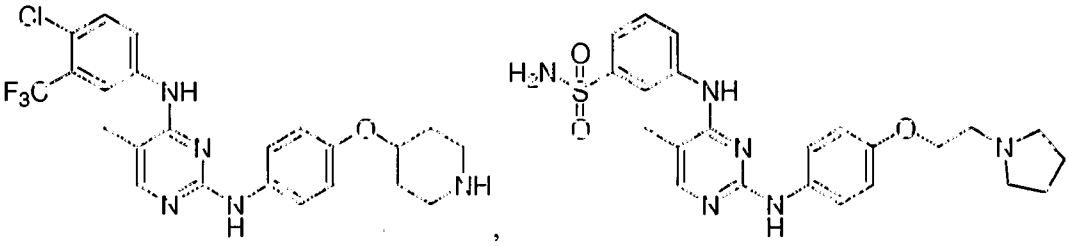
36



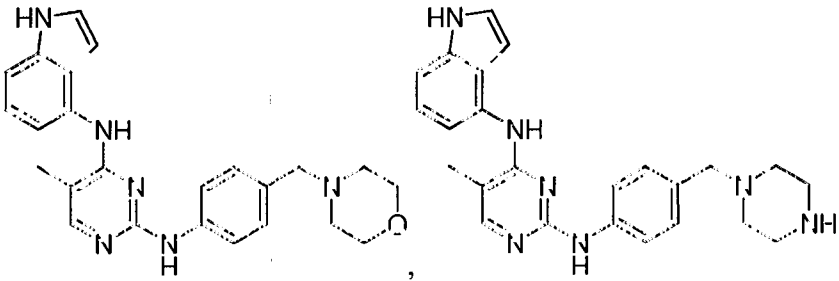
37



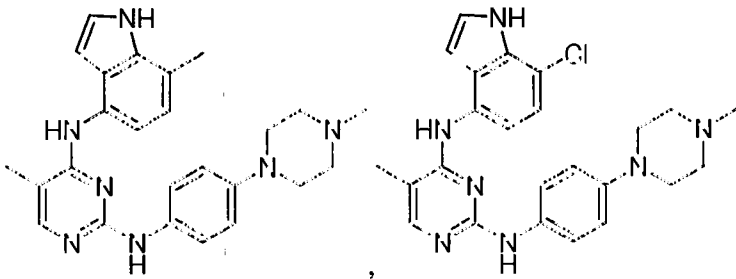
38



39

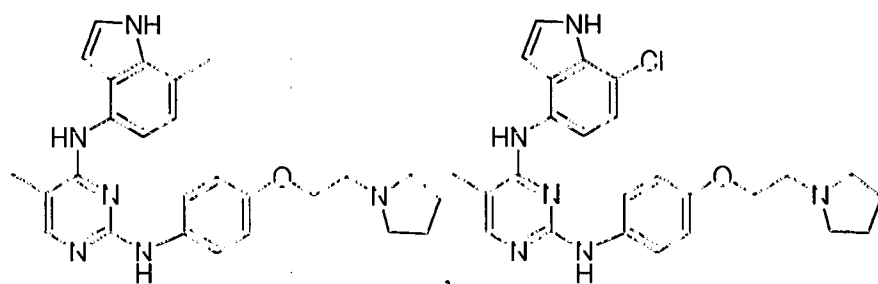


40

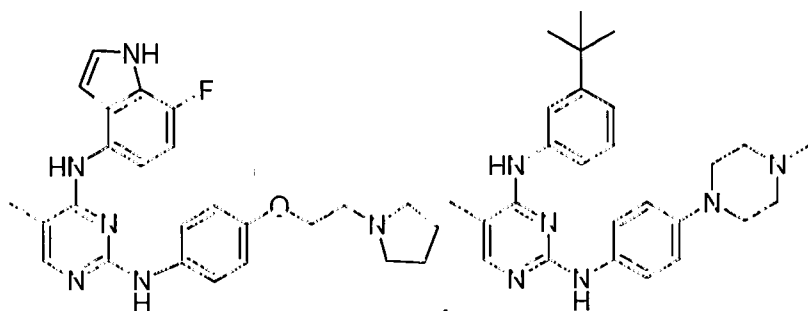


57

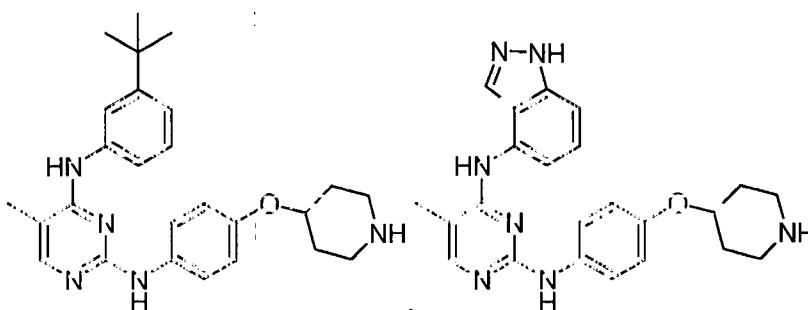
41



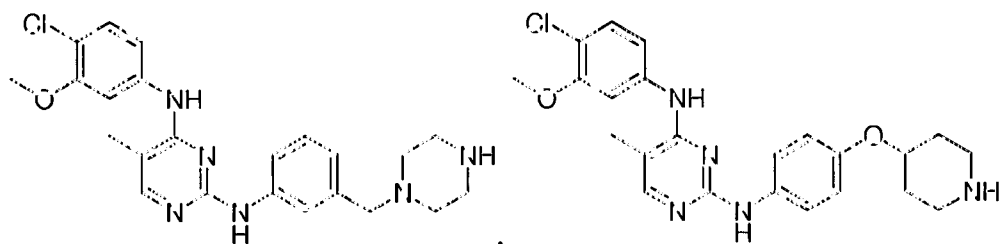
42



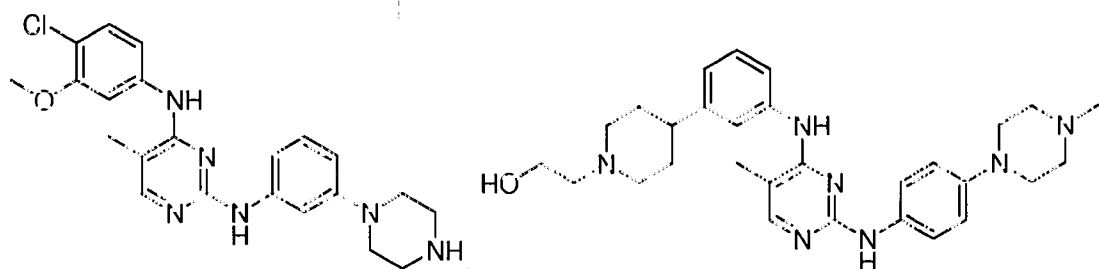
43



44



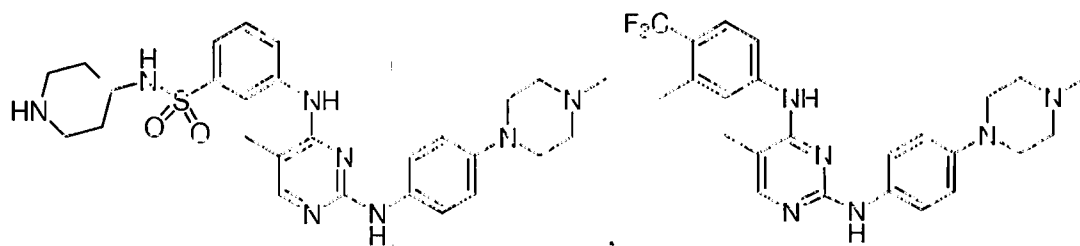
45



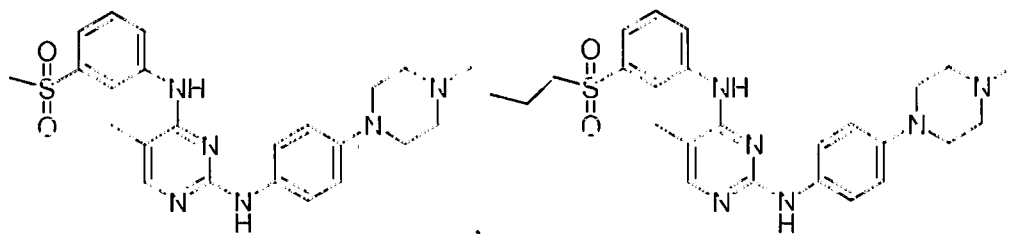
58

- 53 -

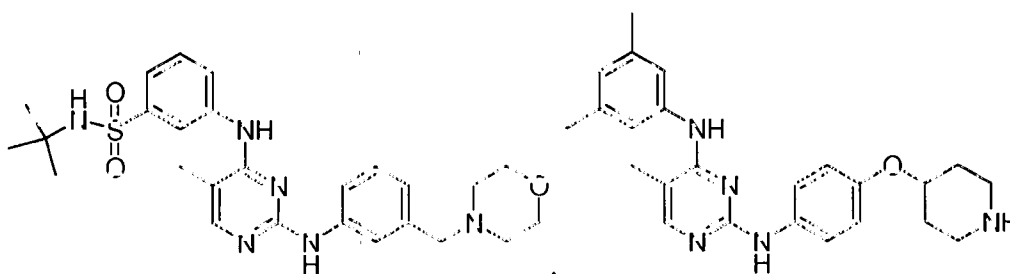
46



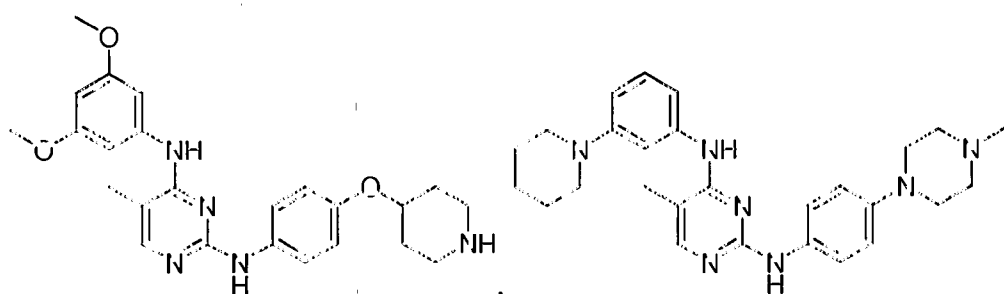
47



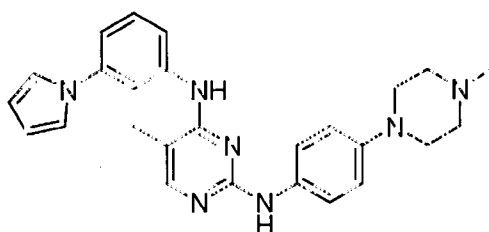
48



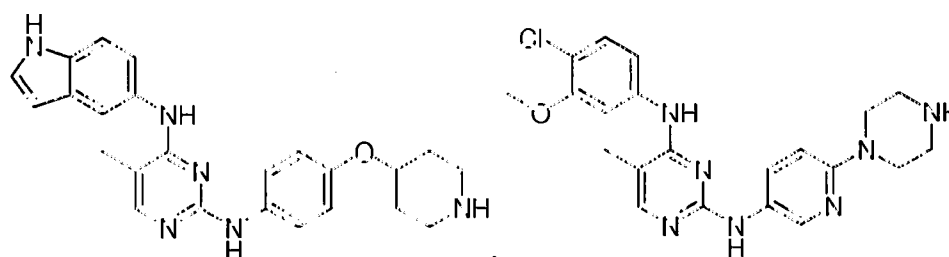
49



50



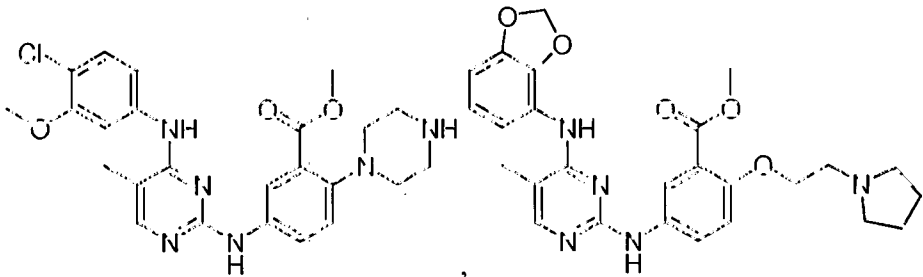
51



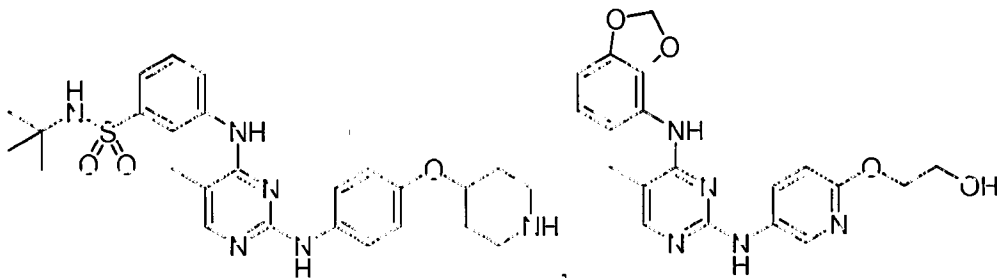
59

- 54 -

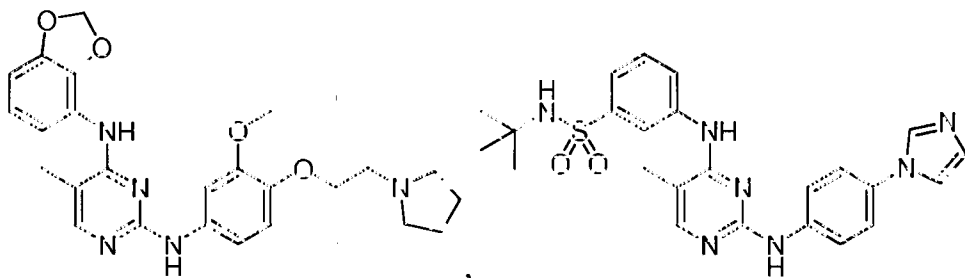
52



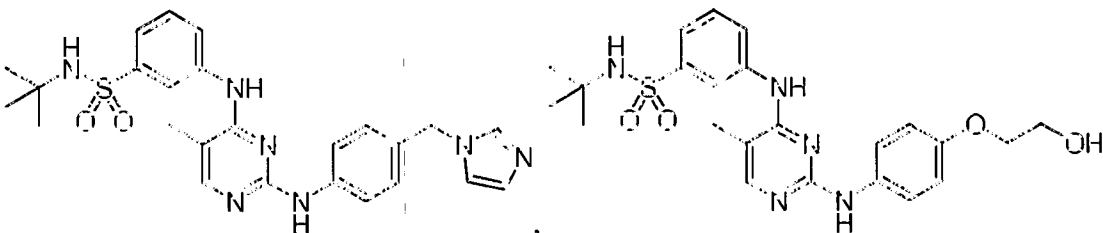
53



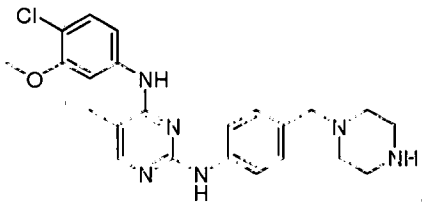
54



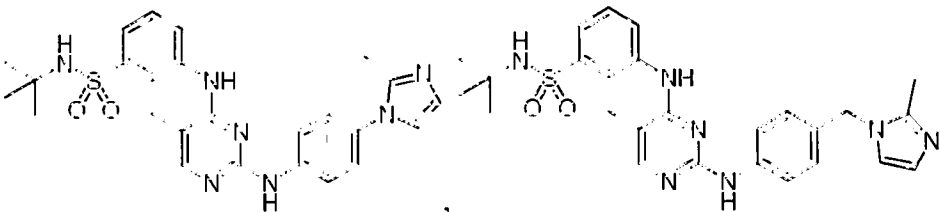
55



56



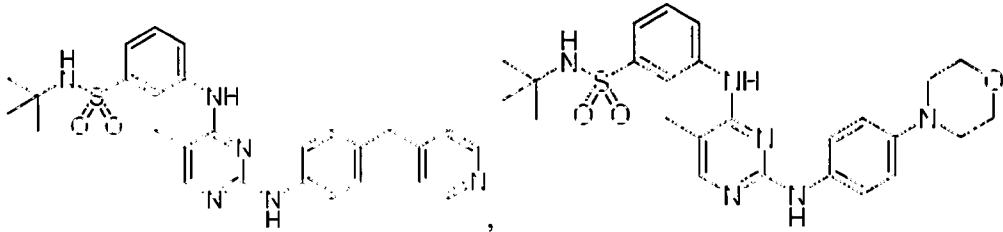
57



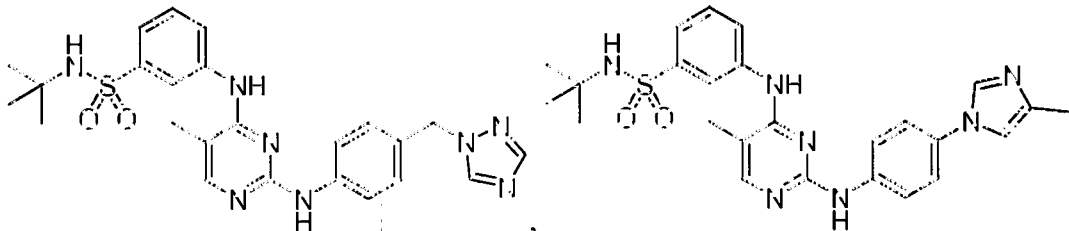
60

- 55 -

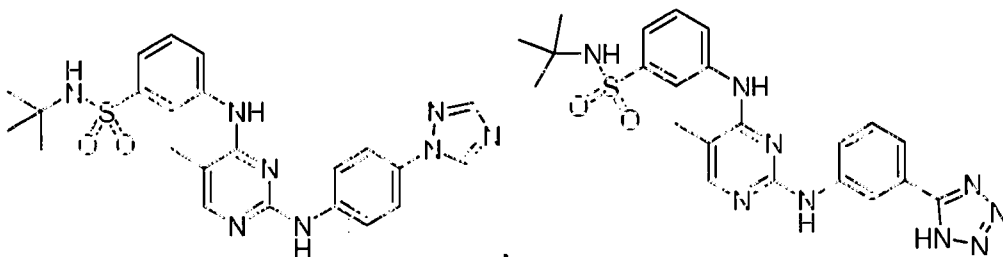
58



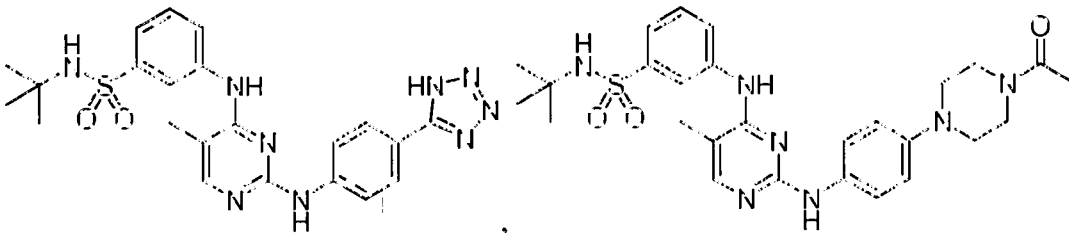
59



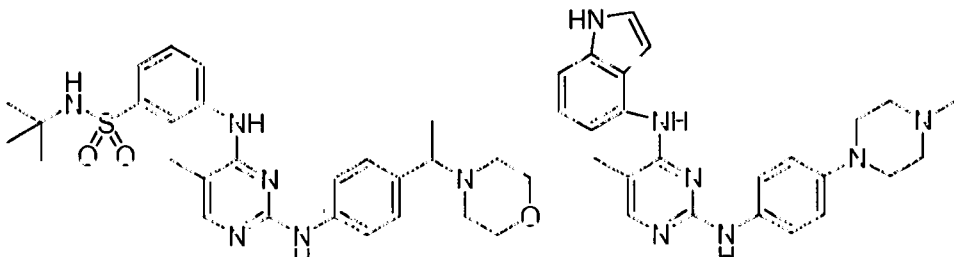
60



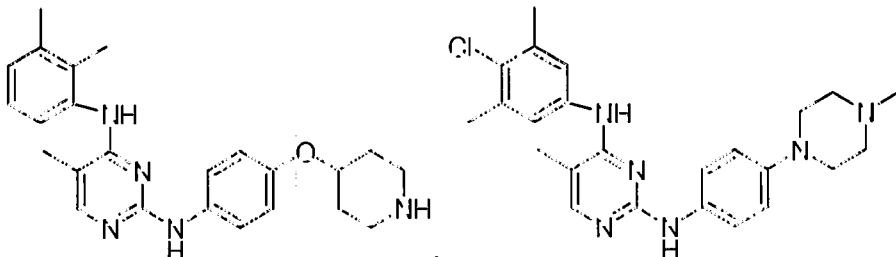
61



62

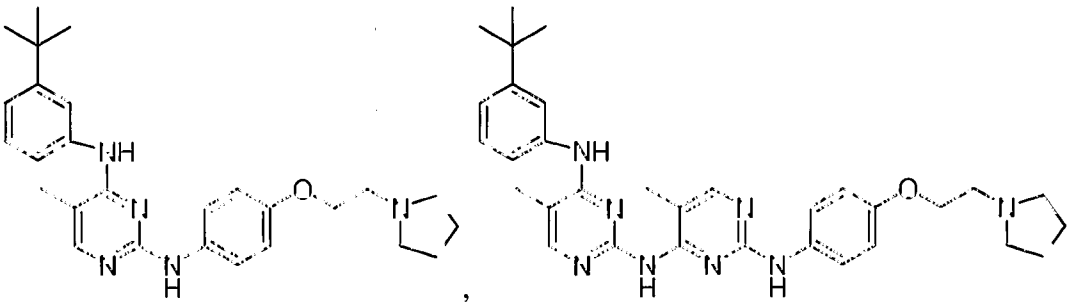


63

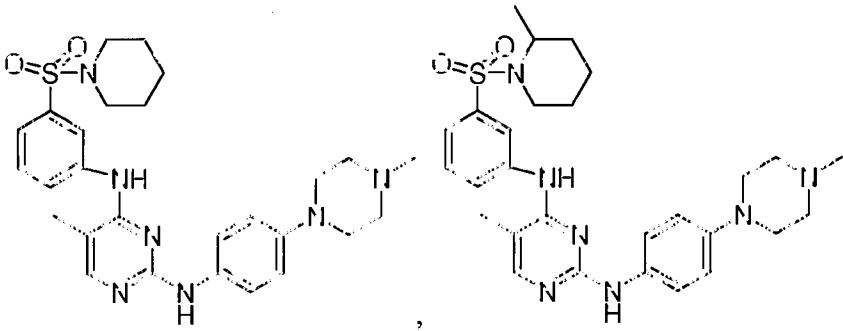


- 56 -

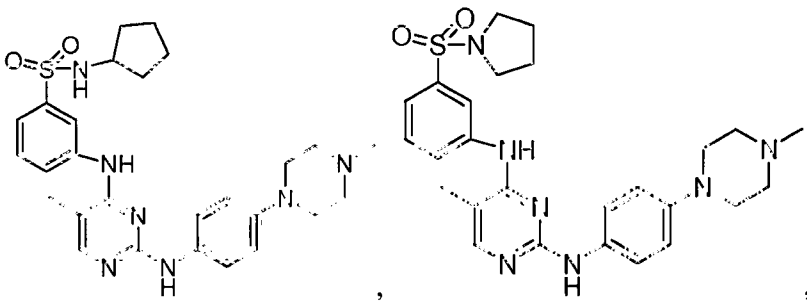
64



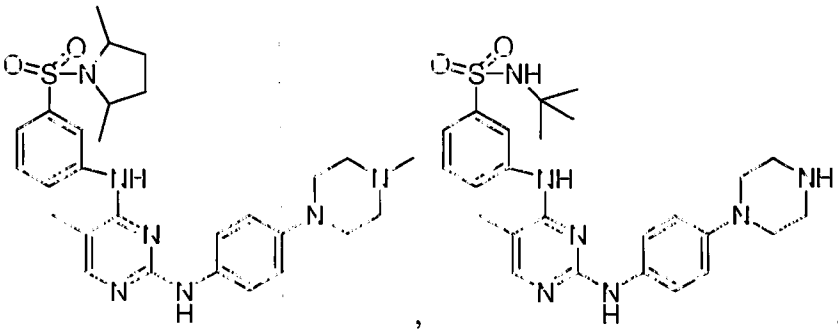
65



66



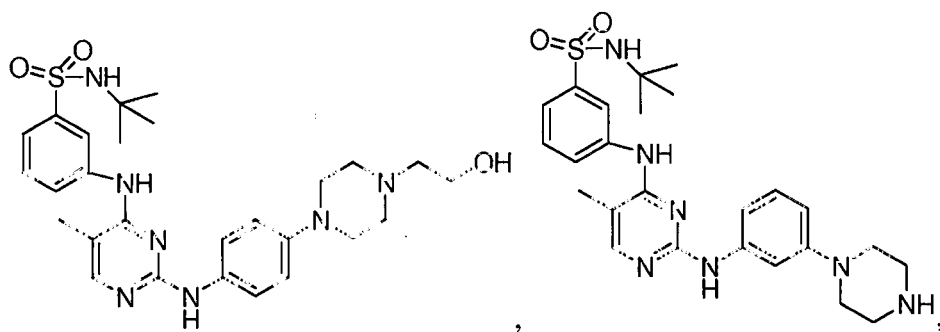
67



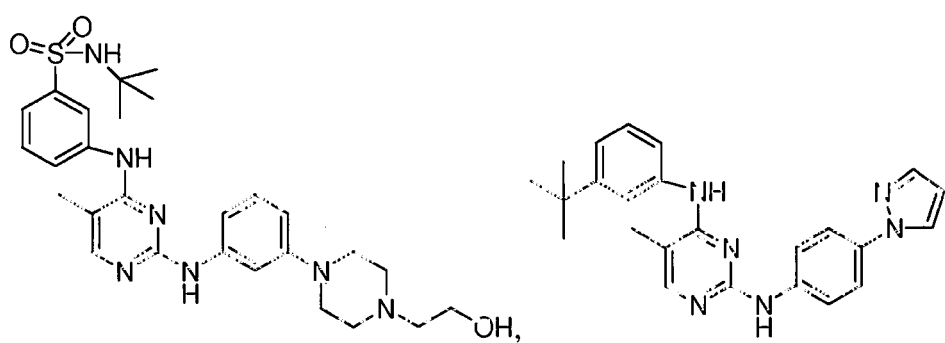
62

- 57 -

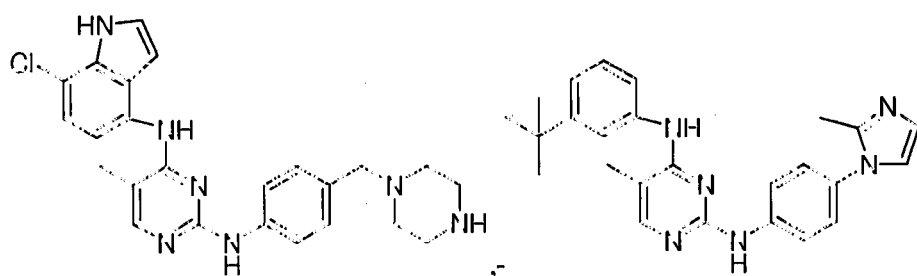
68



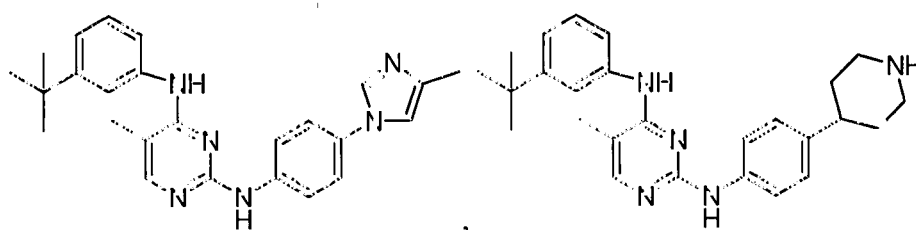
69



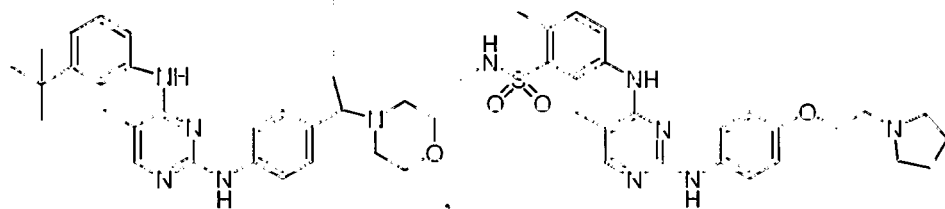
70



71

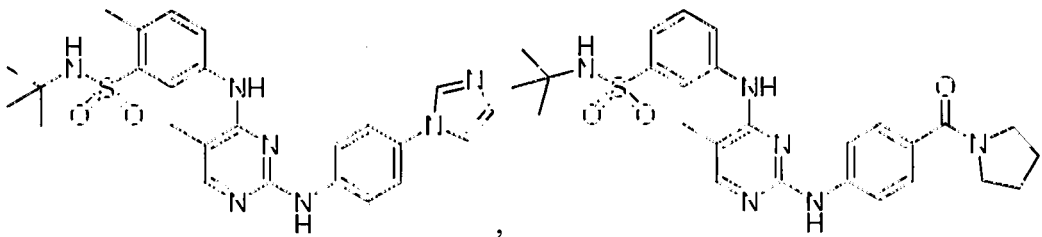


72

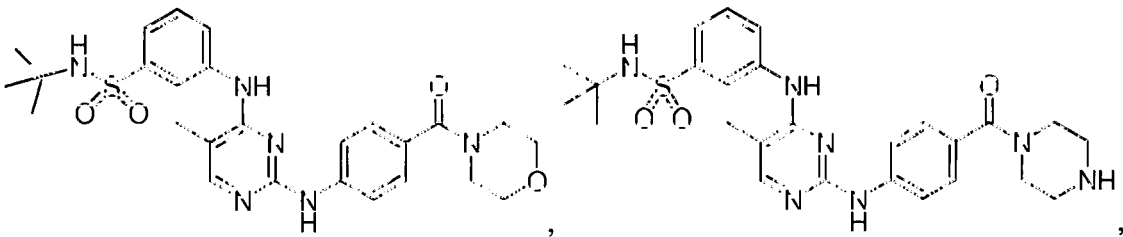


63

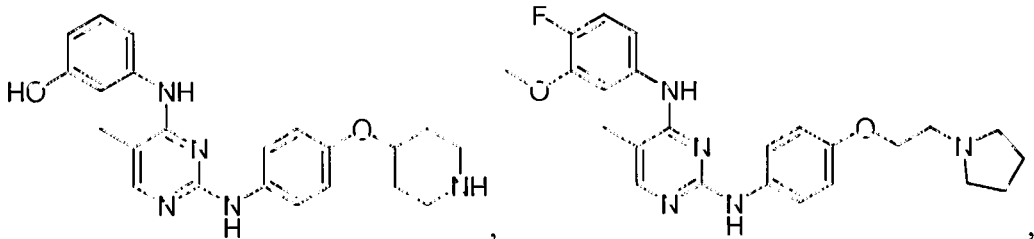
73



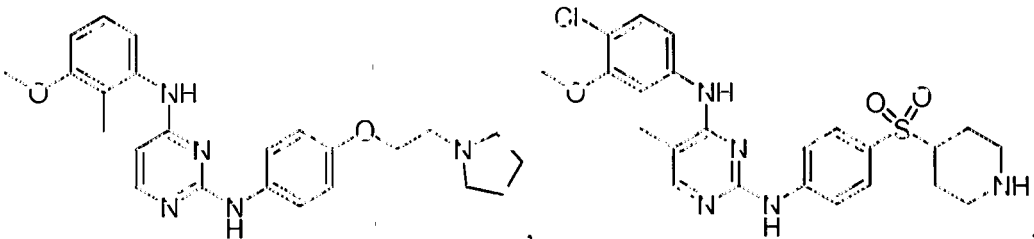
74



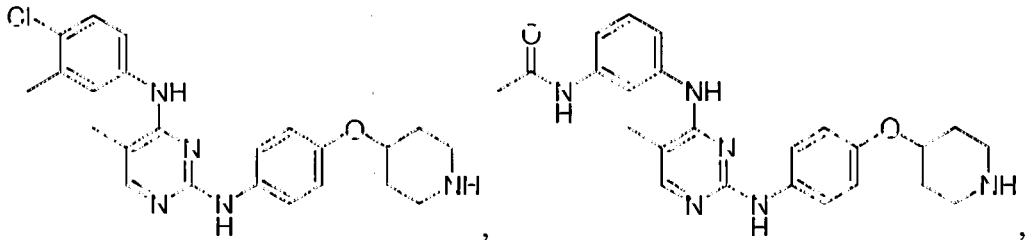
75



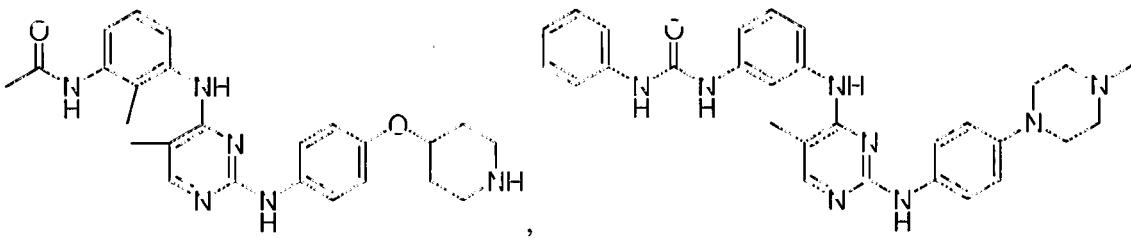
76



77



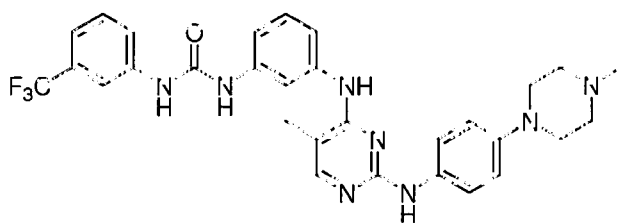
78



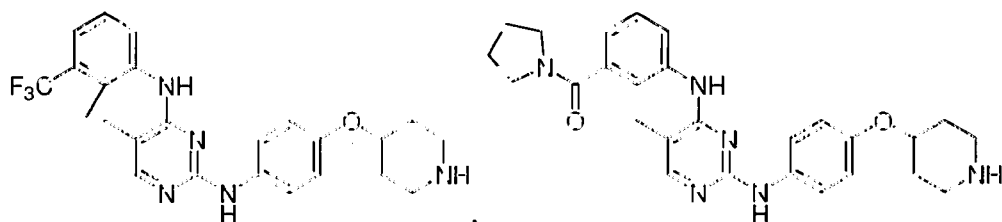
64

- 59 -

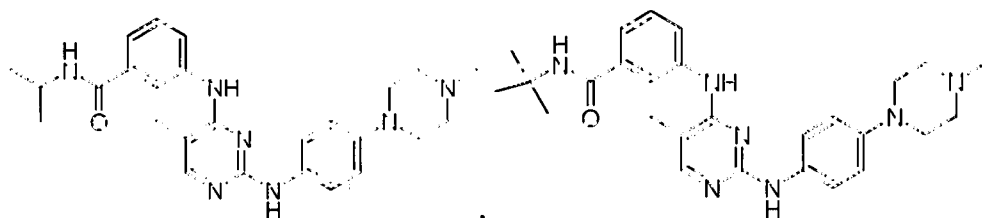
79



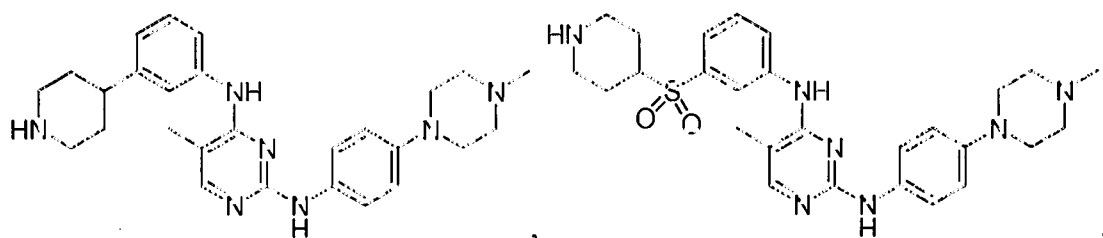
80



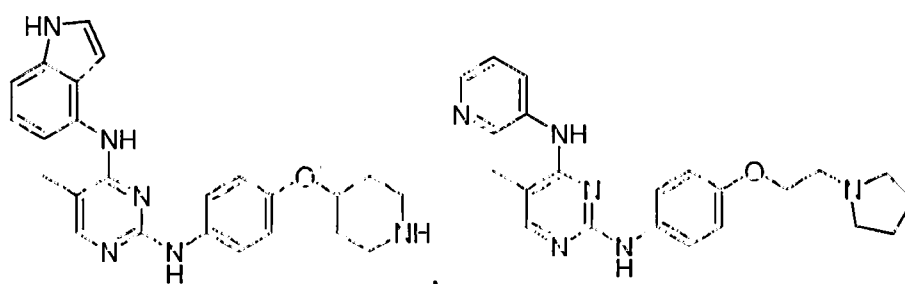
81



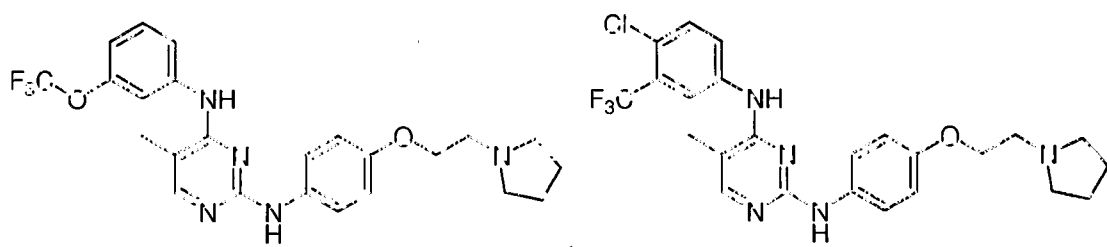
82



83



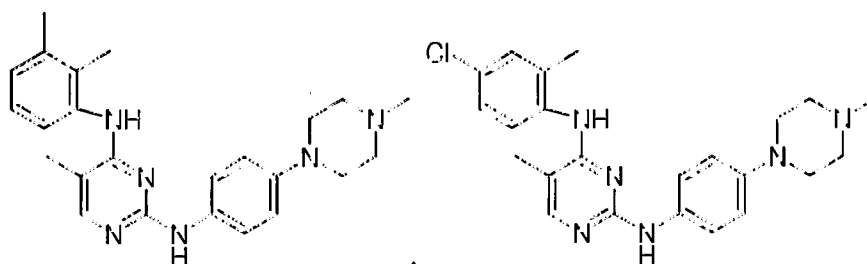
84



65

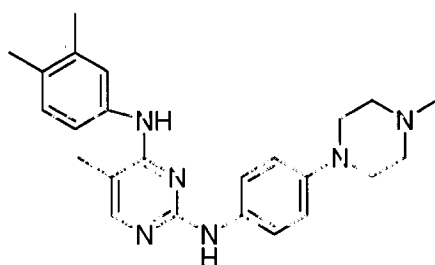
- 60 -

85



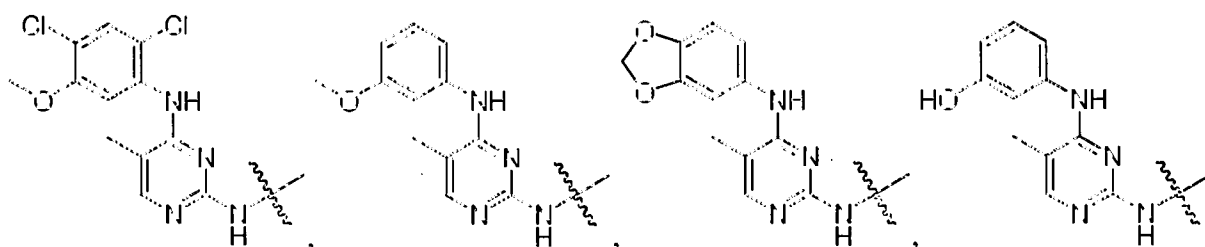
, and

86

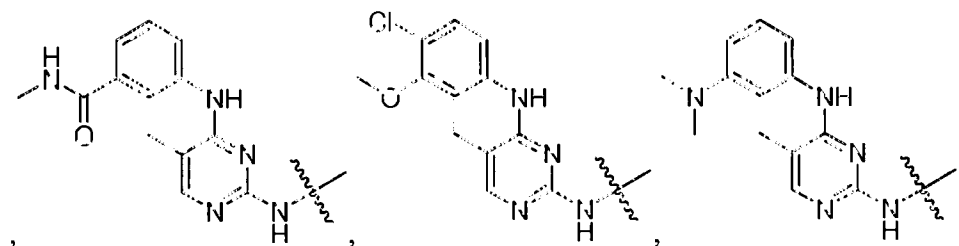


- 1 14. A method of treating thalassemia, or ameliorating or delaying at least one symptom of
2 thalassemia in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective
3 amount of a compound represented by a first moiety chemically connected to a second moiety,
4 or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, wherein the first moiety is selected
5 from the group consisting of:

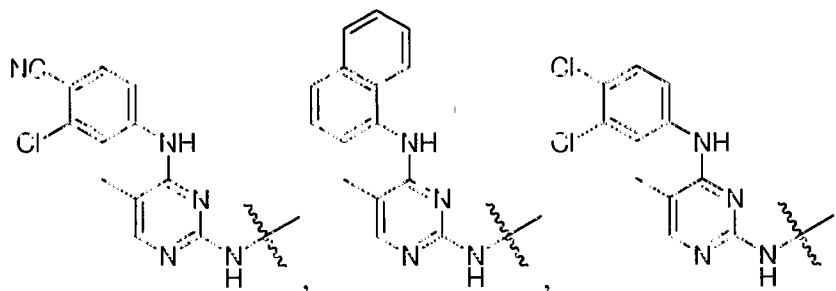
6



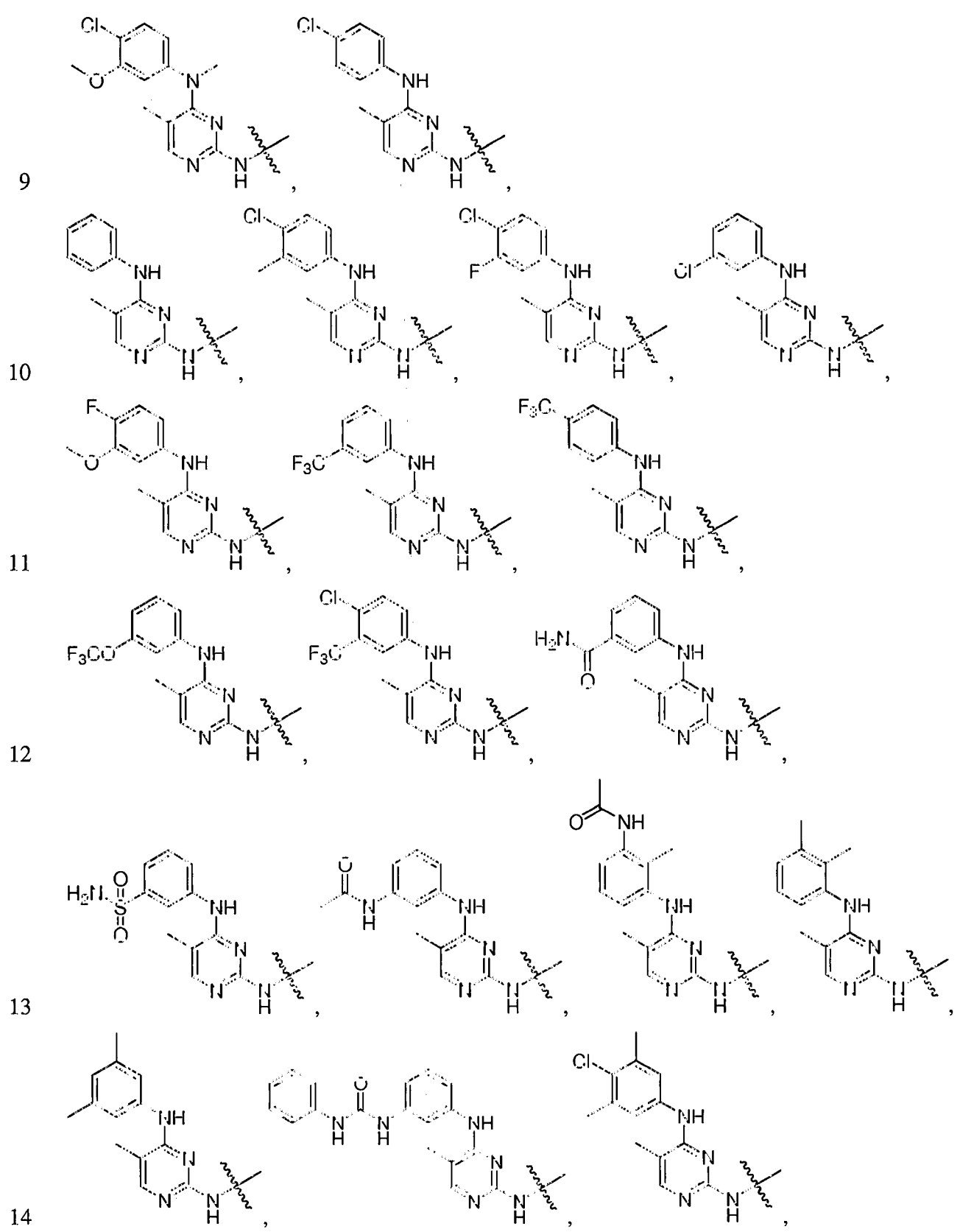
7



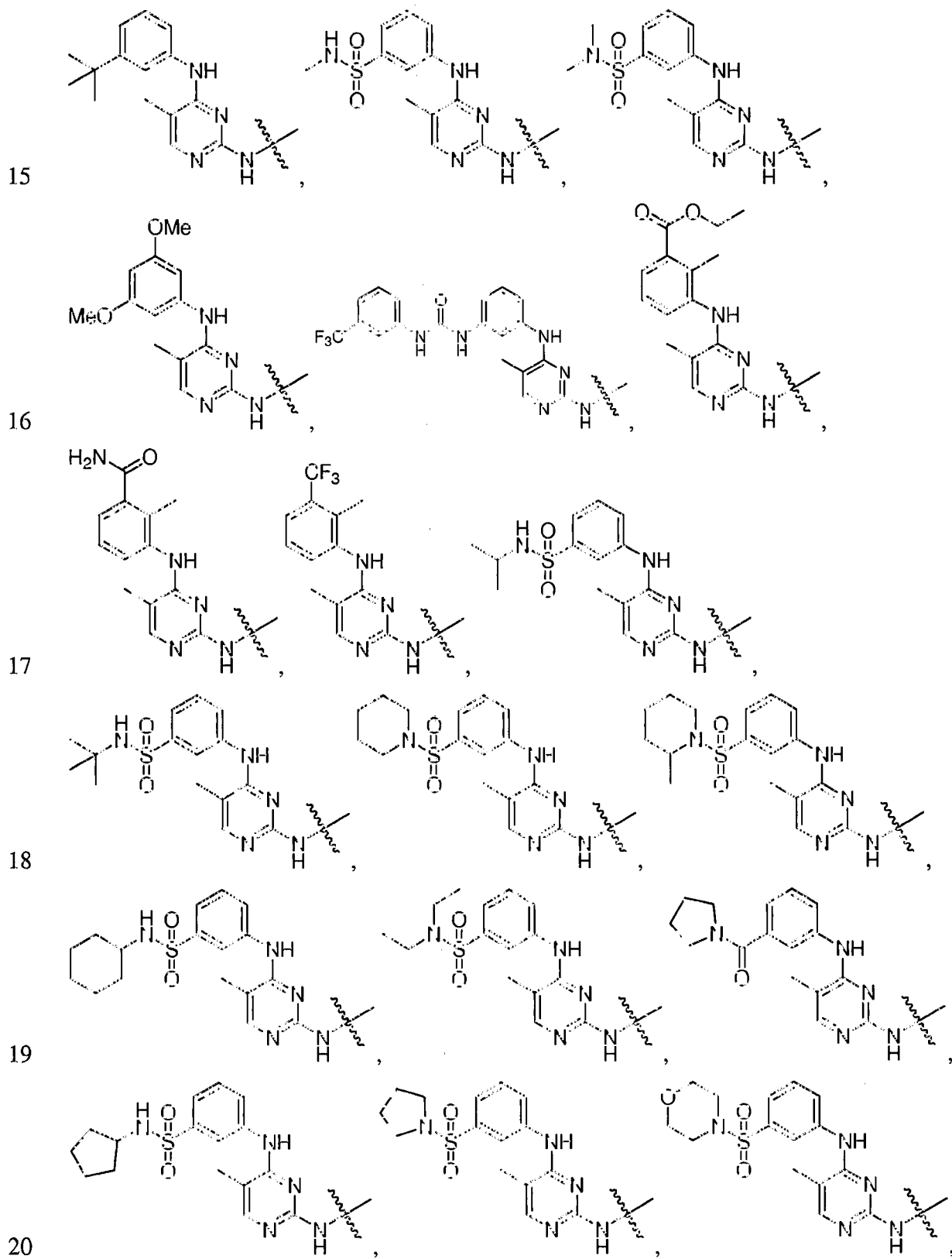
8



66

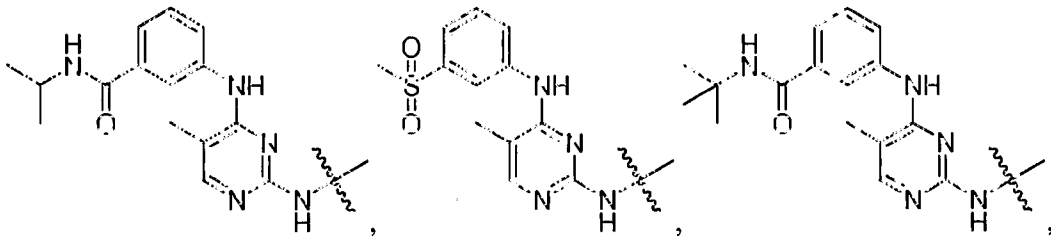


67

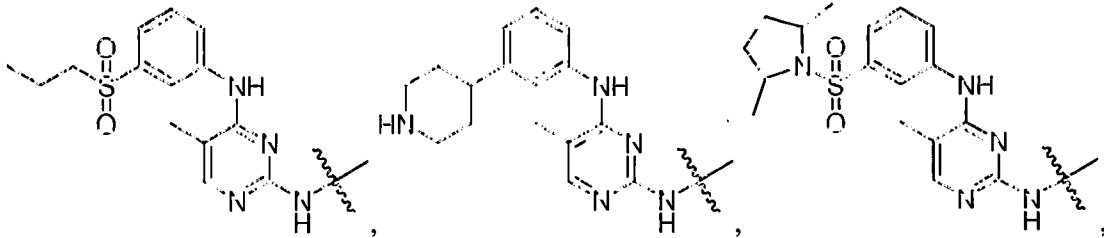


68

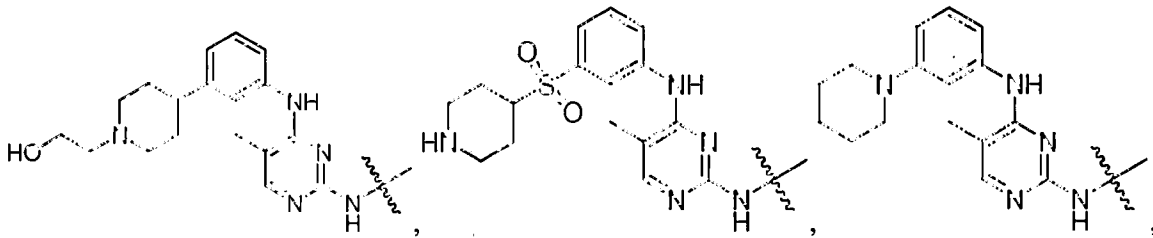
21



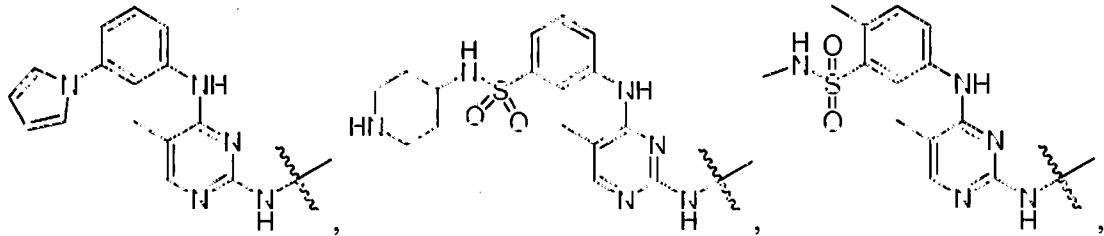
22



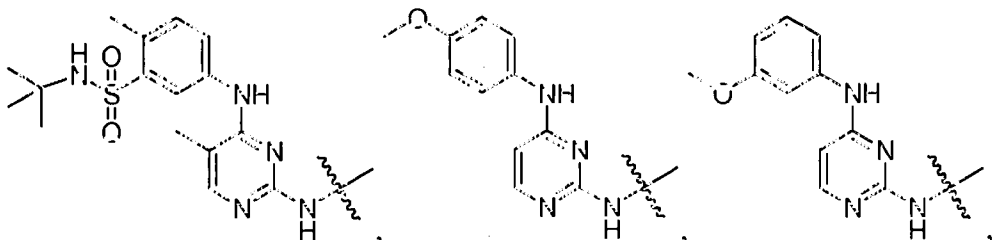
23



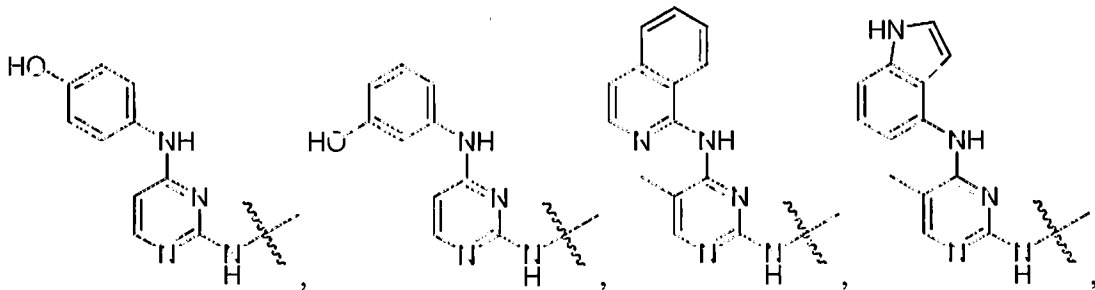
24

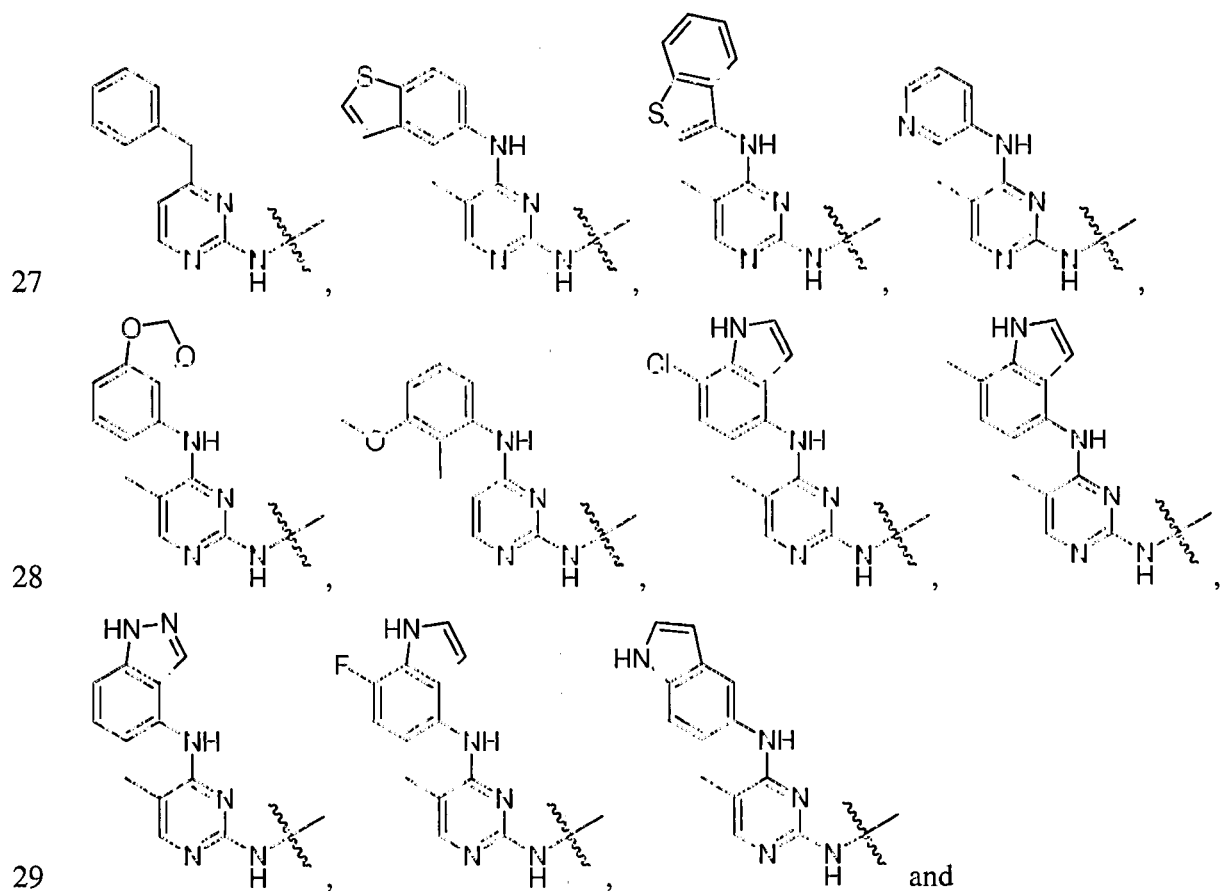


25

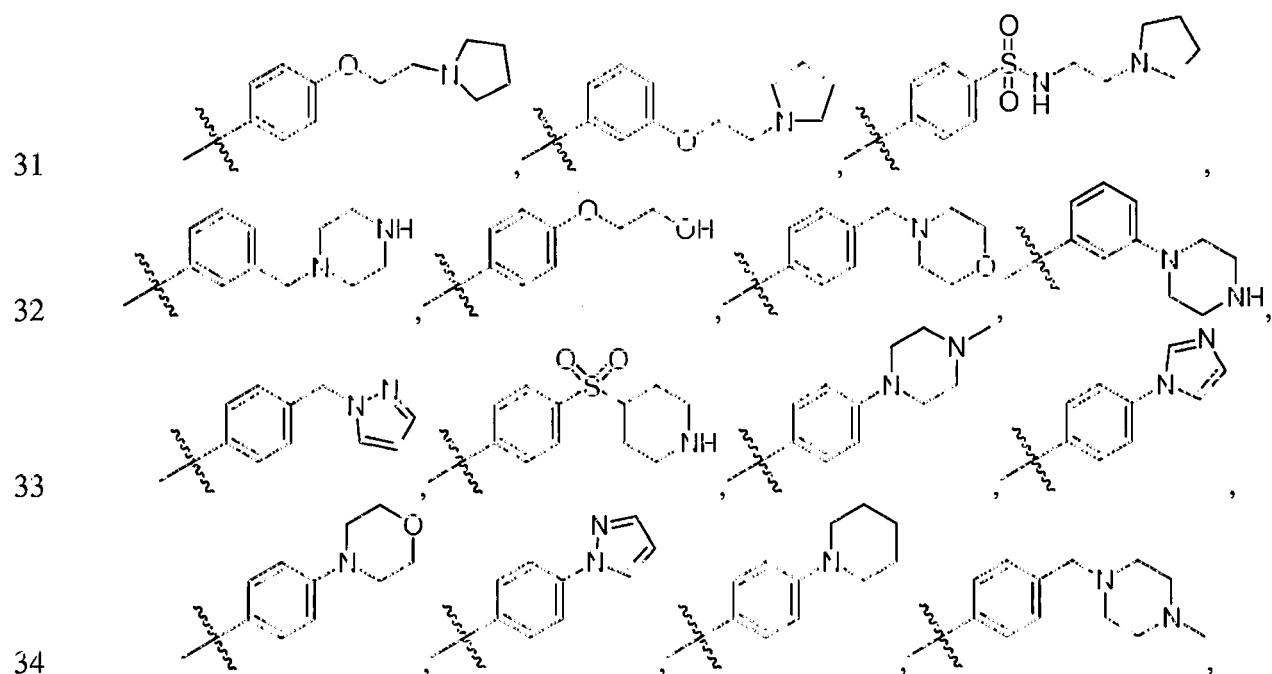


26

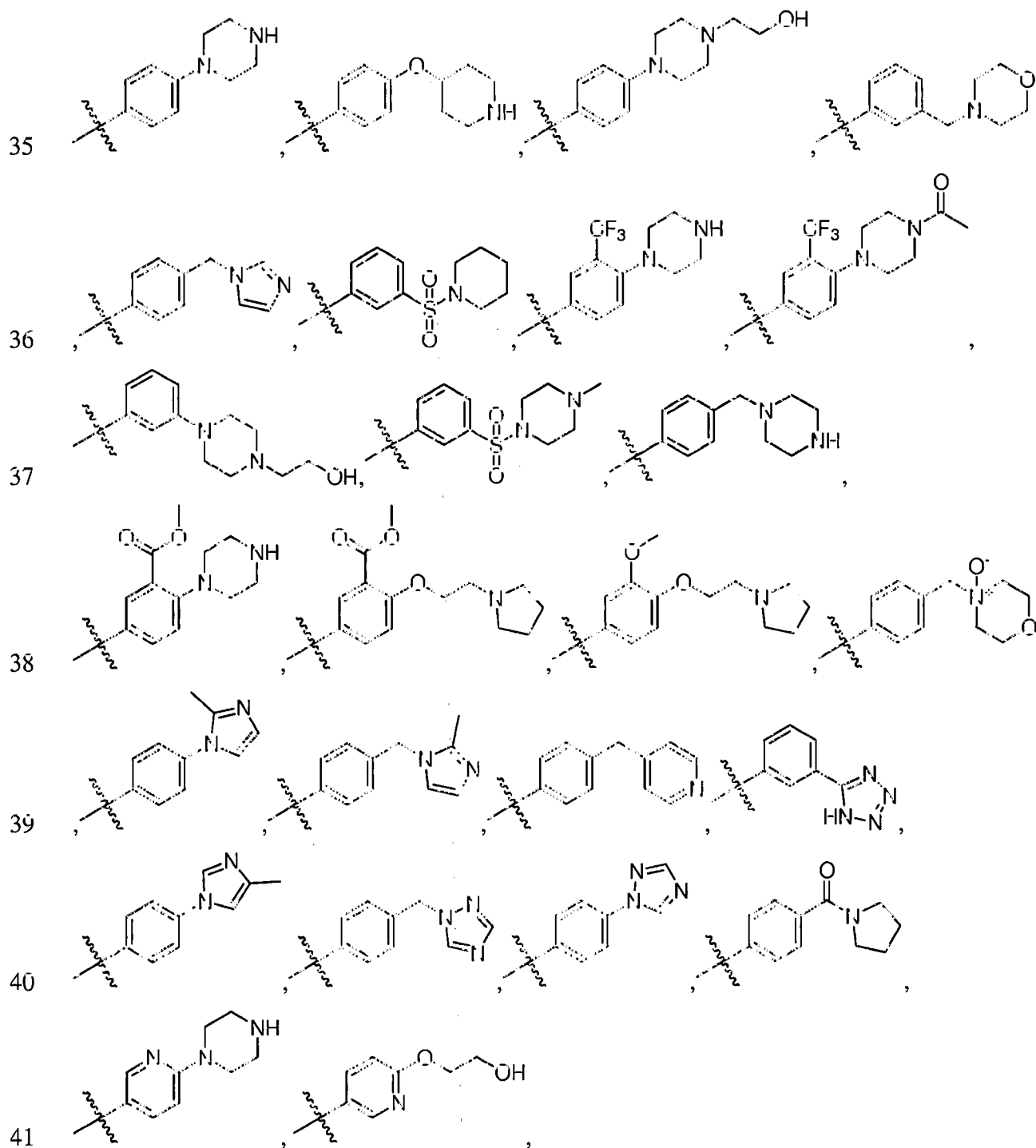




30 wherein the second moiety is selected from the group consisting of:

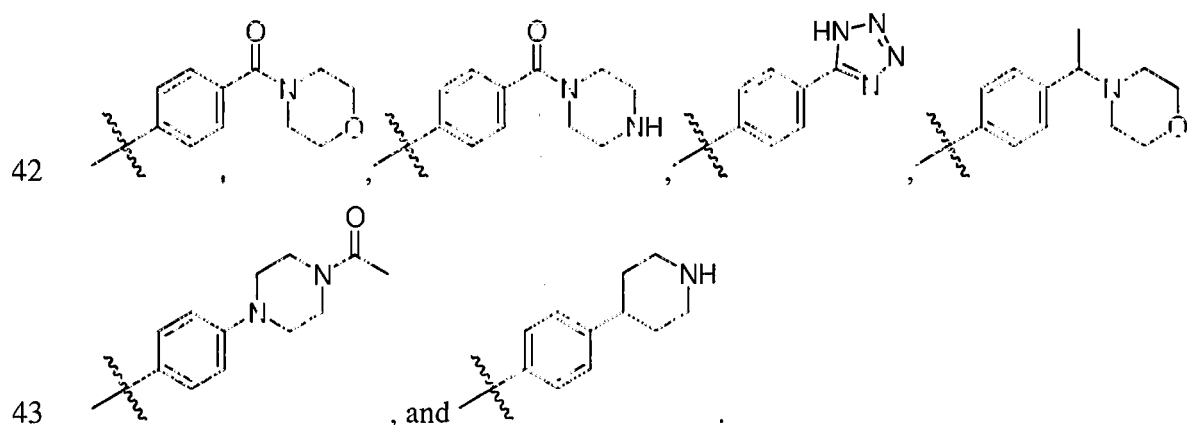


30



21

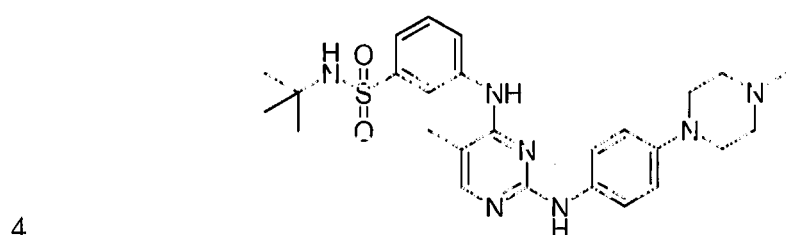
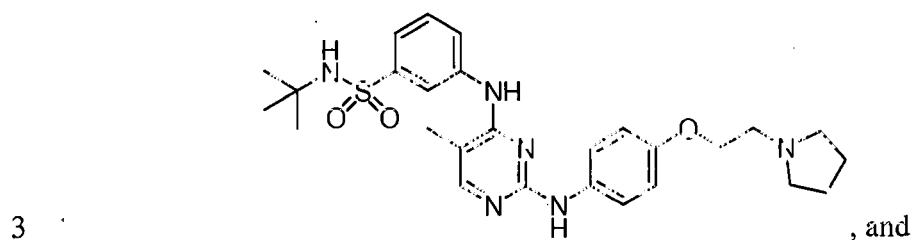
- 66 -



1 15. The method of any one of claims 1-14, wherein the symptom is an enlarged spleen.

1 16. The method of any one of claims 1-15, wherein the symptom is iron overload.

1 17. A method of treating thalassemia comprising administering to a patient in need thereof a
2 therapeutically effective amount of a compound selected from:



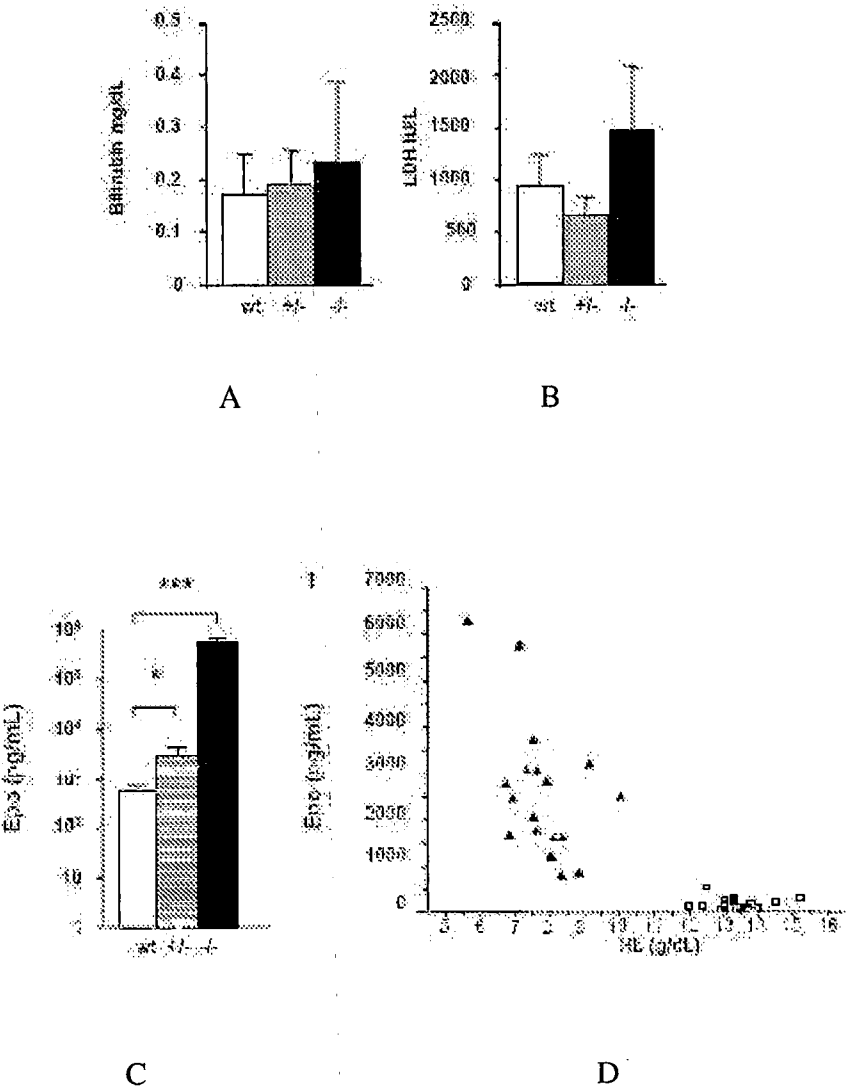
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

1 18. The method of any one of claims 1-17, wherein the thalassemia is alpha-thalassemia.

1 19. The method of any one of claims 1-17, wherein the thalassemia is beta-thalassemia.

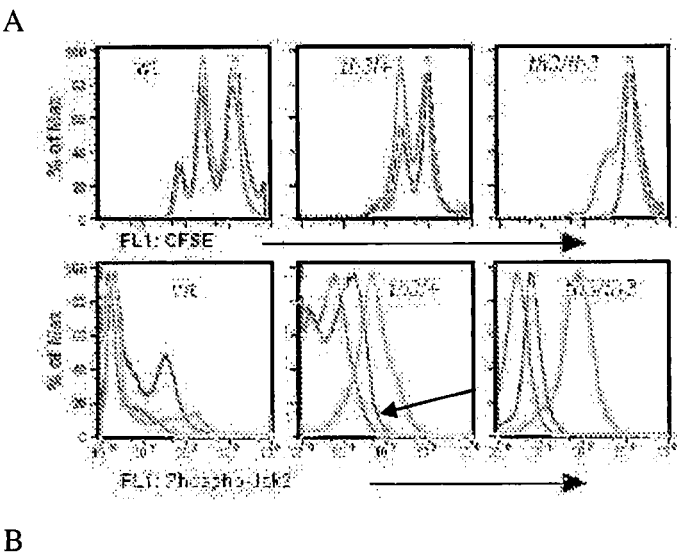
72

FIGURE 1



3

FIGURE 2



74

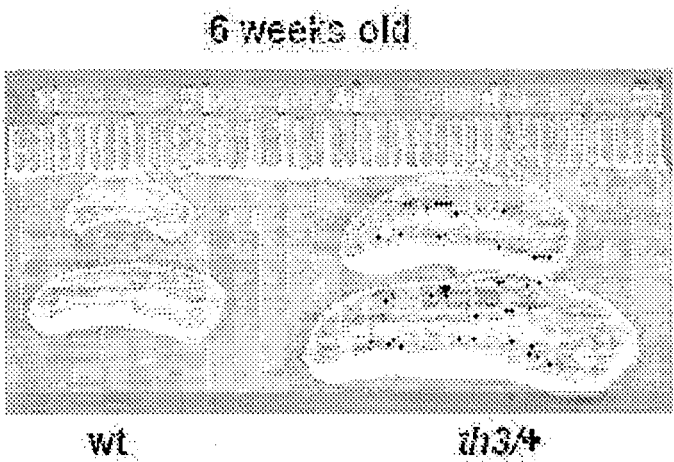
FIGURE 3

Age	wt				th3/+				Treatment
	Placebo		A		Placebo		A		
	Hb g/dL	Spleen mg	Hb g/dL	Spleen mg	Hb g/dL	Spleen mg	Hb g/dL	Spleen mg	
6 weeks	15.2	60	12.6	20	9.6	250	7.2	120	10 days
					9.2	320	8.4	50	10 days
					9.2	340	6.8	116	12 days
12 weeks	16.5	60	14.6	50	10.0	250	8.4	120	10 days

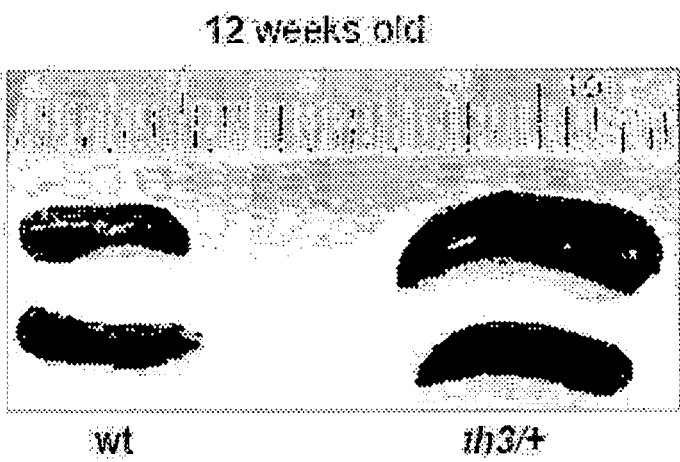
75

FIGURE 4

Top: Compound A
Bottom: Placebo



Top: Placebo
Bottom: Compound A



MÉTODOS PARA TRATAR LA TALASEMIA

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad del documento de patente U.S.S.N. 61/086.233 presentado el 5 de agosto de 2008, por la presente incorporado por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

5 [0002] La talasemia y la anemia drepanocítica son trastornos sanguíneos genéticos que provocan la formación de moléculas de hemoglobina anormales, dando como resultado cifras bajas de glóbulos rojos. La hemoglobina consiste en dos proteínas diferentes, alfa y beta. Si el cuerpo no produce bastante de cualquiera de estas dos proteínas, los glóbulos rojos no se forman apropiadamente, y no pueden transportar suficiente oxígeno.

10 [0003] La talasemia β , una de las anemias congénitas más comunes, surge a raíz de una falta parcial o completa de síntesis de globina β . Tanto en la forma moderada como en la grave de la enfermedad, a la que a veces se hace referencia como enfermedad de Cooley, los pacientes pueden necesitar transfusiones regulares de sangre para preservar la vida. Ya que no hay un modo natural para que el cuerpo elimine el hierro en los pacientes con talasemia, el hierro se acumula en los glóbulos rojos transfundidos en un estado conocido como sobrecarga de hierro,
15 y se vuelve tóxico para los tejidos y órganos, particularmente el hígado y el corazón. Como consecuencia, los pacientes necesitan a menudo un tratamiento de quelación de hierro.

[0004] Los síntomas comunes de la talasemia incluyen un bazo dilatado o esplenomegalia, provocada por la acumulación de glóbulos rojos malformados dentro del cuerpo. El bazo trabaja para filtrar estas células malsanas, para proteger el cuerpo del daño, pero, en un paciente
20 con talasemia, el bazo finalmente se dilata, y comúnmente se retira mediante cirugía para prevenir un estallido potencialmente mortal. Desafortunadamente, después de retirar el bazo, los pacientes tienen un riesgo mucho más alto para sufrir ictus e infecciones. Además, la retirada del bazo puede provocar un aumento de coágulos de sangre con riesgo para la vida. Después de una esplenectomía, los pacientes están inmunodeprimidos, y se mantienen
25 típicamente de por vida con antibióticos profilácticos por vía oral.

[0005] El mecanismo biológico que conduce a una eritrocitopoyesis ineficaz, o una producción ineficaz de glóbulos rojos, no se ha comprendido completamente. Por lo tanto, hay una necesidad de comprender estos mecanismos, y de desarrollar compuestos útiles como moduladores de uno o más de estos procesos, para el tratamiento y/o atención al paciente con trastornos sanguíneos genéticos tales como talasemia.

COMPENDIO

[0006] En la presente invención se proporcionan métodos para el tratamiento y/o atención al paciente con trastornos sanguíneos genéticos tales como talasemia y anemia drepanocítica, mediante un inhibidor de Jak2. Tales inhibidores de Jak2 incluyen los compuestos descritos en la presente invención. Los métodos ilustrativos incluyen el tratamiento de talasemia menor, talasemia intermedia y talasemia mayor, usando inhibidores de Jak2.

[0007] En una realización, se proporciona un método para tratar, mejorar, o retrasar al menos un síntoma de un trastorno sanguíneo genético en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak2 y/o un compuesto que se proporciona en la presente invención, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula I, definida más adelante. Por ejemplo, el trastorno sanguíneo genético puede ser talasemia, por ejemplo talasemia β . En ciertas realizaciones, se proporcionan los métodos para retrasar al menos un síntoma de un trastorno sanguíneo genético, en un paciente que los necesite, en el que el síntoma es un bazo dilatado.

[0008] Por ejemplo, se proporciona un método para reducir un bazo dilatado en un paciente que padece talasemia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak2. Se proporciona también un método para prevenir o reducir la sobrecarga de hierro en un paciente que padece talasemia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak2.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009] La figura 1 representa niveles de marcadores hemolíticos (A) bilirrubina y (B) LDH (N $\nlessgtr$ por genotipo), (C) niveles de Epo en ratones de 2 meses post-trasplante de médula ósea (TMO) y (D) niveles de Epo y Hb en ratones hasta 1 año de edad. En (C), se usó una prueba t no paramétrica para el análisis estadístico; N $\nlessgtr$ por genotipo; $p=0,0370$ (*) y $p=0,0008$ (***),

respectivamente, para ratones th3/+ y th3/th3, comparados con animales genéticamente intactos. Los ratones th3/+ y th3/th3 se indican respectivamente como +/- y -/-. Los niveles de Epo se determinaron en ratones elegidos al azar hasta de 1 año de edad o 1 año post-TMO en ratones genéticamente intactos (cuadrados, n=17) y th3/+ (triángulos, n=18). Se usó una prueba r de Pearson para determinar el grado de asociación lineal o el coeficiente de correlación entre los niveles de Hb y Epo (genéticamente intactos, no significativo, $p = 0,0867$; th3/+, $p = 0,0296$).

[0010] La figura 2 representa (A) análisis FACS de células tratadas con CFSE co-teñidas con anticuerpos frente a CD71 y Ter119. Las células eritroides de ratones genéticamente intactos (wt), cultivadas en presencia de colcemida o AG490 (línea discontinua), mostraron poca diferencia con respecto a las células sin tratar. La tinción con 7-AAD, PI y anexina V excluyó las células muertas o apoptóticas (n=4 por genotipo). Después de 48 hours, no se observó más expansión celular, en cambio, hubo una disminución del número de células, indicando que estas células no tenían una capacidad intrínseca autosuficiente para proliferar en estas condiciones de cultivo de tejidos; (B) Análisis FACS de células eritroides recién purificadas, usando un anticuerpo que reconoce la forma fosforilada de Jak2 (línea indicada por una flecha). Como testigo para la especificidad del anticuerpo, las mismas células se tiñeron con el anticuerpo después de preincubación con el péptido competidor (n=3 por genotipo).

[0011] La figura 3 representa un análisis de Hb y bazo después de administrar a los animales inhibidor de Jak2 o placebo. Se indican los niveles de Hb, peso del bazo, edad del animal, y los días de tratamiento.

[0012] La figura 4 representa el tamaño del bazo de animales representativos, después de la administración de un inhibidor de Jak2 o un placebo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0013] La presente descripción proviene en parte del descubrimiento que la eritrocitopoyesis ineficaz (EI) en la talasemia está caracterizada por una diferenciación limitada de células eritroides, y que las células talasémicas están asociadas con la expresión del gen promotor del ciclo celular Jak2.

[0014] Antes de una descripción adicional de la presente invención, se recogen ciertas expresiones empleadas en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas

definiciones deben interpretarse a la vista del resto de la descripción, y entenderse como por una persona experta en la técnica. A menos que se defina de otra manera, todas las expresiones técnicas y científicas usadas en la presente invención tienen el mismo significado, como se entiende comúnmente por una persona de habilidad común en la técnica.

5 [0015] La expresión “efecto terapéutico” está reconocida en la técnica, y se refiere a un efecto local o generalizado en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente seres humanos, provocado por una sustancia farmacológicamente activa. La expresión significa de este modo cualquier sustancia para usar en la diagnosis, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad, o en la mejora del desarrollo y/o estado físico o mental
10 deseable en un animal o ser humano. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de una sustancia tal que produce algún efecto local o generalizado deseado con una relación beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de tal sustancia variará dependiendo del sujeto y del estado de la enfermedad que se está tratando, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el
15 modo de administración, y similares, que se determinarán fácilmente por una persona de habilidad común en la técnica. Por ejemplo, ciertas composiciones de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a tal tratamiento.

[0016] Un “paciente”, “sujeto” o “anfitrión” que ha de tratarse mediante el método de la
20 presente invención puede significar un ser humano o un animal.

[0017] La expresión “tratar” está reconocida en la técnica, y se refiere a curar, así como a mejorar al menos un síntoma de cualquier estado o enfermedad.

[0018] La expresión “alquilo” está reconocida en la técnica, e incluye grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquílicos de cadena lineal, grupos alquílicos de cadena
25 ramificada, grupos cicloalquílicos (alicíclicos), grupos cicloalquílicos sustituidos con alquilo, y grupos alquílicos sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_1 - C_{30} para cadena lineal, C_3 - C_{30} para cadena ramificada), y alternativamente, aproximadamente 20 o menos, por ejemplo, desde 1 hasta 6 átomos de
30 carbono. Asimismo, los cicloalquilos tienen desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y alternativamente, aproximadamente 5, 6 ó 7

80

átomos de carbono en la estructura de anillo. La expresión “alquilo” también está definida para incluir alquilos halosustituídos.

[0019] Además, la expresión “alquilo” (o “alquilo inferior”) incluye “alquilos sustituidos”, que se refiere a restos alquílicos con sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más átomos de carbono de la cadena principal del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un hidroxilo, un carbonilo (tal como carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcóxido, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamóilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por los expertos en la técnica que los restos sustituidos sobre la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos ellos mismo, si fuera apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y sin sustituir de, grupos de amino, azido, imino, amido, fosforilo (que incluye fosfonato y fosfinato), sulfonilo (que incluye sulfato, sulfonamido, sulfamóilo y sulfonato), y sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (que incluyen cetonas, aldehídos, carboxilatos, y ésteres), -CN y similares. Alquilos sustituidos ilustrativos se describen más adelante. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente con alquilos, alquilenos, alcóxidos, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CN, y similares.

[0020] La expresión “aralquilo” está reconocida en la técnica, y se refiere a un grupo alquílico sustituido con un grupo arílico (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

[0021] Las expresiones “alquilenilo” y “alquilenilo” están reconocidas en la técnica, y se refieren a grupos alifáticos insaturados, análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente. La expresión “alquilenilo” se refiere a un radical orgánico formado a partir de un hidrocarburo alifático insaturado; “alquilenilo” denota una cadena carbonada acíclica que incluye un doble enlace carbono-carbono.

[0022] A menos que el número de átomos de carbono se especifique de otra manera, “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquílico, como se ha definido anteriormente, pero que tiene desde uno hasta aproximadamente diez átomos de carbono, alternativamente desde uno

hasta aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura de cadena principal. Asimismo, “alquenilo inferior” y “alquinilo inferior” tienen longitudes de cadena similares.

[0023] La expresión “heteroátomo” está reconocida en la técnica, y se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente al carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

[0024] La expresión “arilo” está reconocida en la técnica, y se refiere a grupos aromáticos de un único anillo, de 5, 6 y 7 miembros, que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. También se puede hacer referencia a los grupos arílicos con heteroátomos en la estructura de anillo como “heteroarilo” o “heteroaromático”. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, o similares. La expresión “arilo” incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son “anillos fusionados”), en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos.

[0025] Las expresiones orto, meta y para están reconocidas en la técnica, y se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituídos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

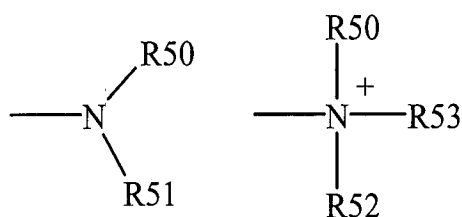
[0026] Las expresiones “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” están reconocidas en la técnica, y se refieren a estructuras de anillos de 3 a aproximadamente 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a aproximadamente 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos pueden ser también policiclos. Los grupos de heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromoeno, xanteno, fenoxanteno, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina,

pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con
 5 sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN, o similares.

[0027] La expresión “carbociclo” está reconocida en la técnica, y se refiere a un anillo
 10 aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

[0028] La expresión “nitro” está reconocida en la técnica, y se refiere a -NO₂; la expresión “halógeno” está reconocida en la técnica, y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; la expresión “sulfhidrilo” está reconocida en la técnica, y se refiere a -SH; la expresión “hidroxilo” significa -OH; y la expresión “sulfonilo” está reconocida en la técnica, y se refiere a -SO₂-.

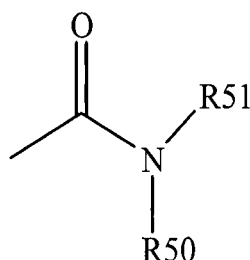
15 **[0029]** Las expresiones “amina” y “amino” están reconocidas en la técnica, y ambas se refieren a aminas sin sustituir y sustituidas, por ejemplo, un resto que puede estar representado mediante las fórmulas generales:



20 en las que R50, R51 y R52 representan, cada uno independientemente, un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH₂)_m-R61, o R50 y R51, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, completan un heterociclo con desde 4 hasta 8 átomos en la estructura de anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es
 25 cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En ciertas realizaciones, sólo uno de R50 o R51 puede ser un carbonilo, por ejemplo, R50, R51 y el nitrógeno conjuntamente no forman

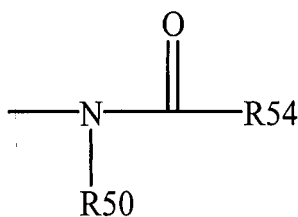
una imida. En otras realizaciones, R50 y R51 (y opcionalmente R52), cada uno representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(CH_2)_m-R61$. De este modo, la expresión “alquilamina” incluye un grupo de amina, como se ha definido anteriormente, con un alquilo sustituido o sin sustituir unido a él, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquílico.

[0030] La expresión “amido” está reconocida en la técnica como un carbonilo sustituido con amino, e incluye un resto que puede estar representado mediante la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se ha definido anteriormente. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que pueden ser inestables.

[0031] La expresión “acilamino” está reconocida en la técnica, y se refiere a un resto que puede estar representado mediante la fórmula general:

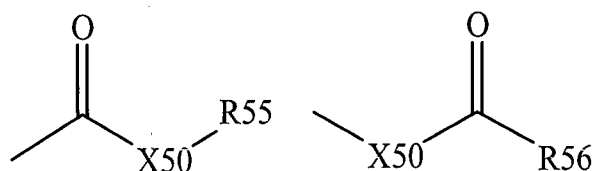


en la que R50 es como se ha definido anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, en el que m y R61 son como se ha definido anteriormente.

[0033] La expresión “alquiltio” se refiere a un grupo alquílico, como se ha definido anteriormente, con un radical de azufre unido a él. En ciertas realizaciones, el resto “alquiltio” está representado por uno de -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, y -S- $(CH_2)_m-R61$, en el que

m y R61 son como se ha definido anteriormente. Los grupos de alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

[0034] La expresión “carbonilo” está reconocida en la técnica, e incluye los restos tales que pueden estar representados mediante las fórmulas generales:



- en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R56
- 10 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, en el que m y R61 se han definido anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un “éster”. Cuando X50 es un oxígeno, y R55 es como se ha definido anteriormente, se hace referencia en la presente invención al resto como un grupo carboxílico, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un “ácido carboxílico”.
- 15 Cuando X50 es un oxígeno, y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un “formiato”. En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza con azufre, la fórmula representa un grupo “tiolcarbonilo”. Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un “tioléster”. Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un “ácido tiolcarboxílico”. Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula
- 20 representa un “tiolformiato”. Por otra parte, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo de “cetona”. Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo de “aldehído”.

[0035] La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando tiene lugar más de una vez en cualquier estructura, se pretende que sea independiente de su

25 definición en otro lugar en la misma estructura.

[0036] Ciertos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. Además, compuestos de la presente invención pueden ser también ópticamente activos. La presente invención contempla todos de tales compuestos, que incluyen isómeros cis y trans, enantiómeros R y S,

diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), sus mezclas racémicas, y otras de sus mezclas, dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes carbonos asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquílico. Se pretende que todos de tales isómeros, así como sus mezclas, estén incluidos en esta invención.

5 **[0037]** Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante una síntesis asimétrica, o mediante formación de un derivado con un auxiliar quiral, en la que la mezcla diastereoisómera resultante se separa, y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o
10 un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoisómeras con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereoisómeros formados de este modo mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y recuperación posterior de los enantiómeros puros.

[0038] Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con”, incluye la condición implícita que
15 tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta una transformación espontánea tal como transposición, ciclación, eliminación, u otra reacción.

[0039] La expresión “sustituido” también se contempla que incluya todos los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes admisibles
20 incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en la presente invención. Los sustituyentes admisibles pueden ser uno o más, y los mismos o diferentes, para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el
25 nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente admisible de compuestos orgánicos descrito en la presente invención, que satisfaga las valencias de los heteroátomos. No se pretende que esta invención esté limitada de ningún modo por los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos.

[0040] Para los fines de esta invención, los elementos químicos están identificados de
30 acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión de CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, cubierta interior. También para los fines de esta invención, se

contempla que la expresión “hidrocarburo” incluya todos los compuestos admisibles que tengan al menos un hidrógeno y un átomo de carbono. En un aspecto amplio, los hidrocarburos admisibles incluyen compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, que puedan estar sustituidos o sin

5 sustituir.

[0041] La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” está reconocida en la técnica, y se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas, relativamente atóxicas, de compuestos, que incluyen, por ejemplo, las contenidas en composiciones de la presente invención.

10

[0042] La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” está reconocido en la técnica, y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar cualquier composición de la presente invención o componente de la misma

15 desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con la composición de la presente invención y sus componentes, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3)

20 celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerol,

25 sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de cloruro sódico compuesta (Ringer’s solution); (19) etanol; (20) disoluciones tamponantes de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en

30 formulaciones farmacéuticas.

Métodos

87

[0043] En la presente invención están contemplados métodos para tratar y/o mejorar trastornos sanguíneos genéticos, tales como talasemia o anemia drepanocítica, o retrasar o mejorar al menos uno de sus síntomas, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de Jak2, tal como un inhibidor de Jak2 de molécula pequeña (por ejemplo, un inhibidor de Jak2 con un peso molecular (por ejemplo, peso molecular de la base libre) de aproximadamente 100 g/mol a aproximadamente 700 g/mol, o de aproximadamente 400 g/mol a aproximadamente 600 g/mol). En algunas realizaciones, el inhibidor de Jak2 está representado por un compuesto de fórmula I, como se proporciona en la presente invención. Síntomas ilustrativos de talasemia incluyen bazo dilatado y/o anemia. Los síntomas pueden incluir también una absorción excesiva de hierro, y los que resultan de una eritrocitopoyesis ineficaz debido a una absorción excesiva de hierro, que incluyen osteoporosis, por ejemplo, osteoporosis secundaria.

[0044] En una realización, se proporciona un método para mejorar o retrasar un bazo dilatado en un paciente que padece talasemia, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak2, por ejemplo, un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, los pacientes con talasemia β intermedia independiente de transfusión, si están afectados por esplenomegalia, pueden desarrollar necesidad de un tratamiento con transfusiones sanguíneas, y pueden someterse finalmente a una esplenectomía. Por ejemplo, los pacientes afectados por talasemia intermedia y esplenomegalia pueden ser tratados temporalmente con un inhibidor de Jak2, para reducir el tamaño del bazo, mientras se usan también transfusiones sanguíneas para prevenir más anemia.

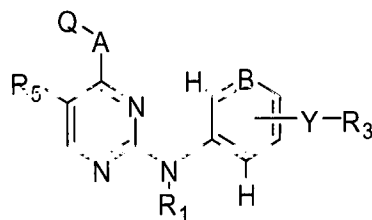
[0045] En algunas realizaciones, el tamaño del bazo de un paciente que padece talasemia, y que recibe un inhibidor de Jak2, puede reducirse en 10%, 20%, 30%, 40%, o incluso 50% o más, cuando se compara con un paciente con un tamaño de bazo similar que padece talasemia y que no recibe un inhibidor de Jak2.

[0046] Los métodos para tratar o mejorar o retrasar al menos un síntoma de trastornos sanguíneos genéticos proporcionados en la presente invención, incluyen métodos dirigidos a, por ejemplo, el tratamiento de anemia drepanocítica, talasemia α , talasemia δ y talasemia β . Los tratamientos contemplados en la presente invención incluyen tratamiento de pacientes que padecen talasemia menor, talasemia intermedia, talasemia mayor (enfermedad de Cooley),

talasemia E-β, y talasemia falciforme β (sickle beta thalassemia). Se proporciona en la presente invención un método ilustrativo para reducir la frecuencia de la terapia de quelación en un paciente, por ejemplo, que parece talasemia, que incluye administrar un compuesto descrito.

Compuestos

- 5 [0047] En la presente invención están contemplados inhibidores de Jak2, para usar en los métodos proporcionados. En otra realización, los compuestos de fórmula I están contemplados para usar en los métodos proporcionados. Tales compuestos pueden ser, por ejemplo, inhibidores de Jak2. Los compuestos de fórmula I incluyen los representados por:



I

- 10 en la que A se selecciona del grupo que consiste en alquileo (por ejemplo, alquileo C₁-C₆) o NR₁.

- Q puede ser un arilo monocíclico o bicíclico, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, unido a A por medio de un carbono de anillo, en el que Q puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR₁R₁', amido, carboxilo, alcanilo, alcocarbonilo, ureido, N-alquilsulfamoilo, N-alquilcarbamoilo, carboxamida, sulfamoilo, carbamoilo, heteroarilo, heterociclo, -NR₁-C(O)-NR₁'- fenilo, SO₂NH-cicloalquilo; SO₂NH-heterociclo, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-heterociclo, o C(O)-heterociclo, en el que el heterociclo, fenilo o cicloalquilo, para cada aparición si hay alguna, puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, Q puede ser fenilo sustituido opcionalmente, naftilo, quinolina, benzotiofeno, indol, o piridina. En una realización particular, Q es fenilo, sustituido opcionalmente con una N-*tert*-butil-sulfonamida.

[0048] R_1 y R_1' , independientemente, para cada aparición, puede seleccionarse de H o alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, puede ser metilo, o etilo.

[0049] R_5 es H, ciano, o alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, etc. En una realización particular, R_5 es metilo.

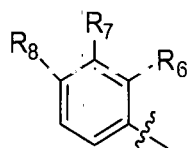
5 [0050] B es N o CR_2 , en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o alcóxicarbonilo.

[0051] Y puede seleccionarse del grupo que consiste en: un enlace, $-O$ -alquilenó; $-SO_2-$, SO_2-NR_1 -alquilenó-, $-O-$, alquilenó, y $-C(O)-$, en el que R_1 se ha definido anteriormente. En una realización particular, Y es un metileno sustituido opcionalmente. En otra realización, Y es
10 $-O-CH_2-CH_2-$.

[0052] R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, y R_4 , en el que R_4 es un heterociclo o heteroarilo monocíclico unido a Y por medio de un carbono de anillo o heteroátomo, y en el que R_4 está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno
15 seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C_1-C_6 , carboxilo, alcanoílo, o alcóxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R_4 se selecciona del grupo que consiste en pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, o piperidinilo, tetrazol, imidazol, triazol, pirazol, o pridinilo.

[0053] Para cada aparición, si hay alguna, en la fórmula I, alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alquilenó (por ejemplo, alquilenó C_1-C_6), pueden estar
20 sustituidos opcionalmente una, dos, tres o más veces con halo, amino, hidroxilo, o ciano. También están contempladas aquí las sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

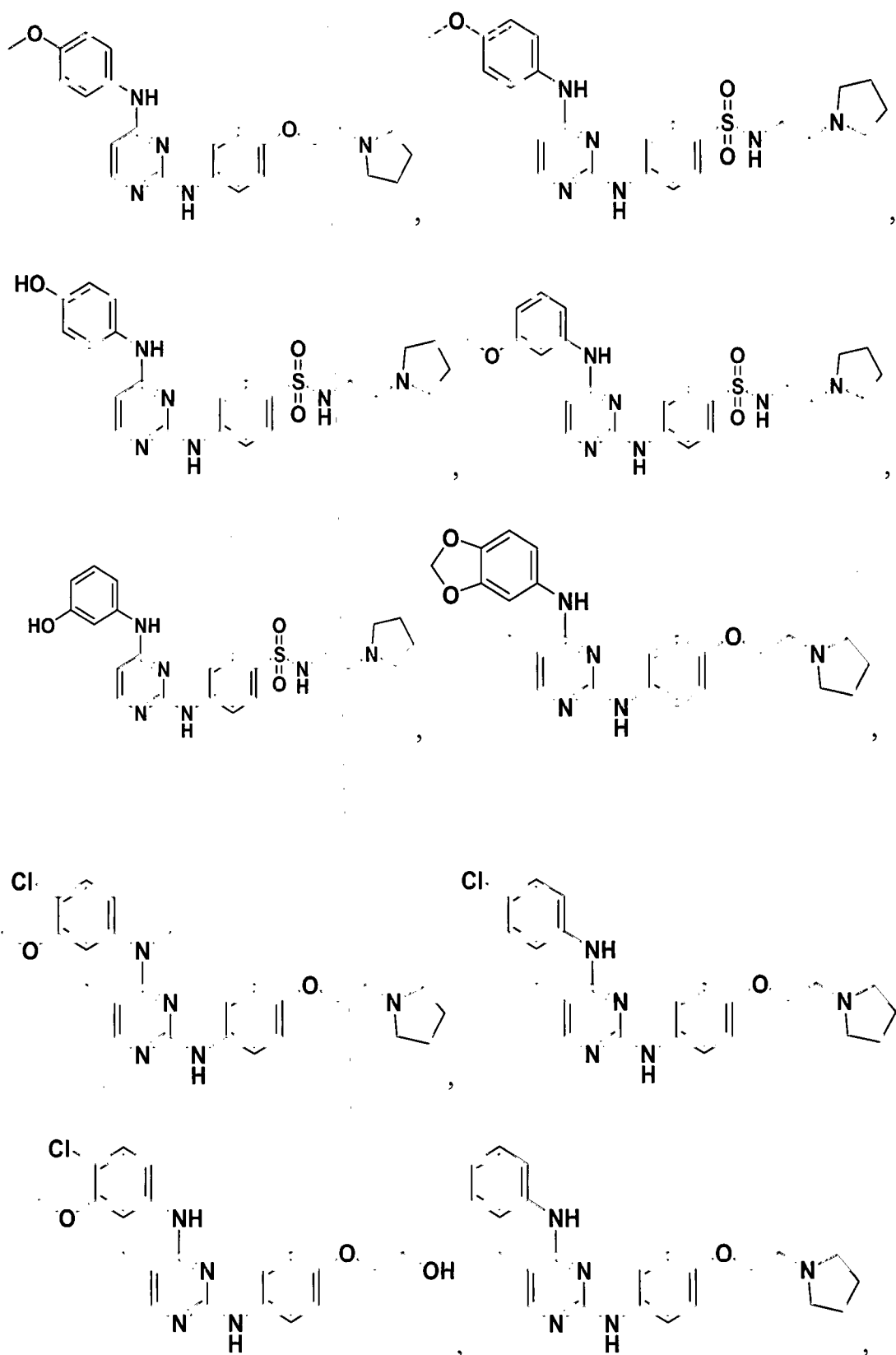
[0054] En ciertas realizaciones, Q puede estar representado por:

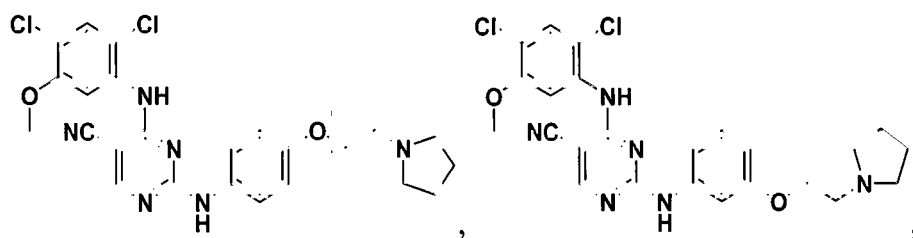
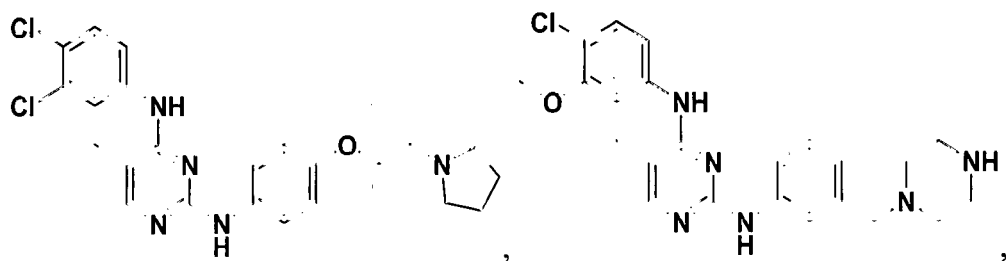
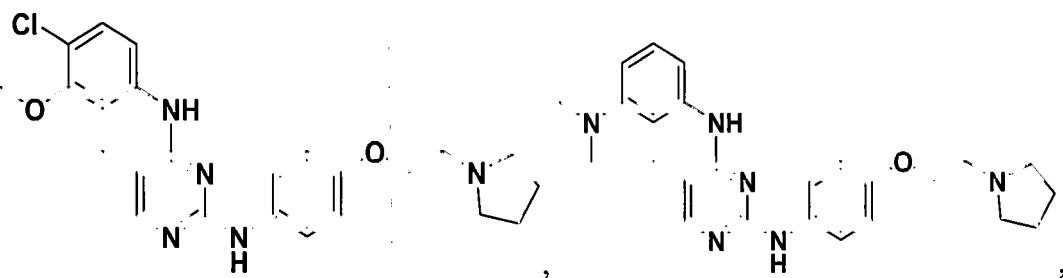
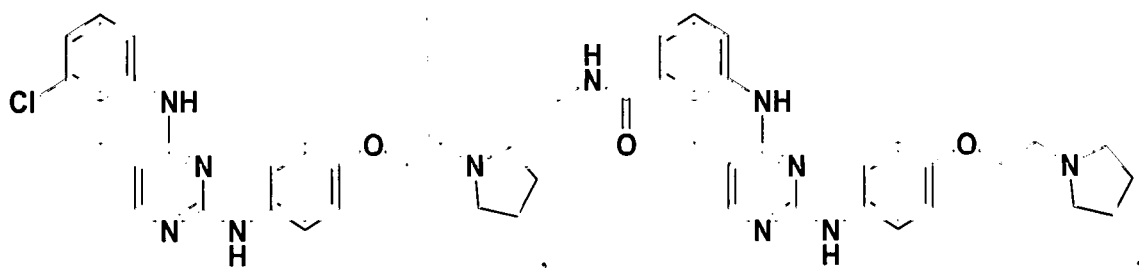
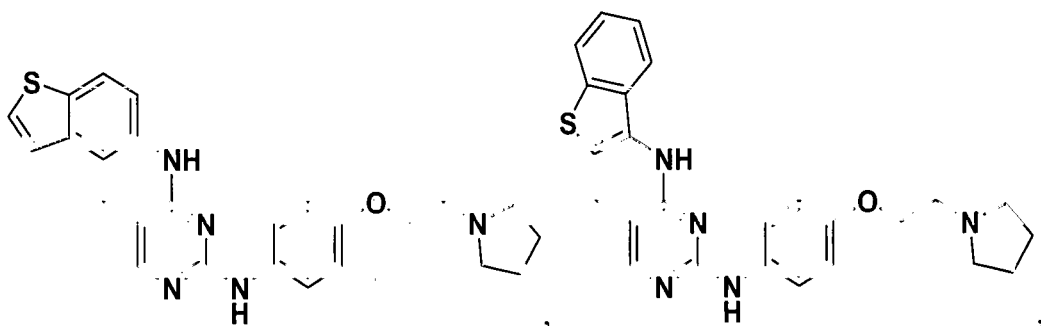
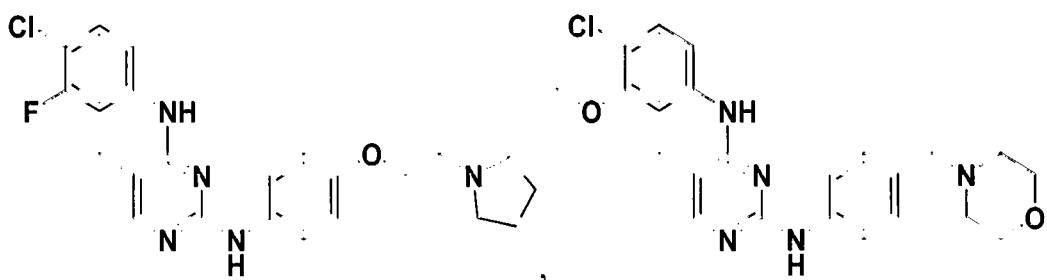


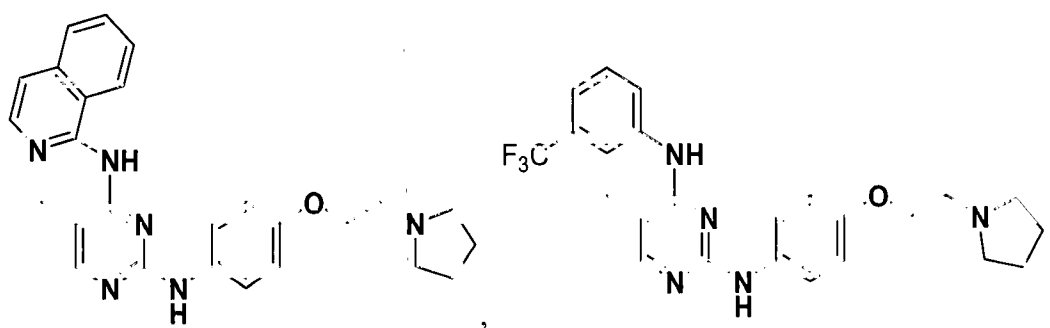
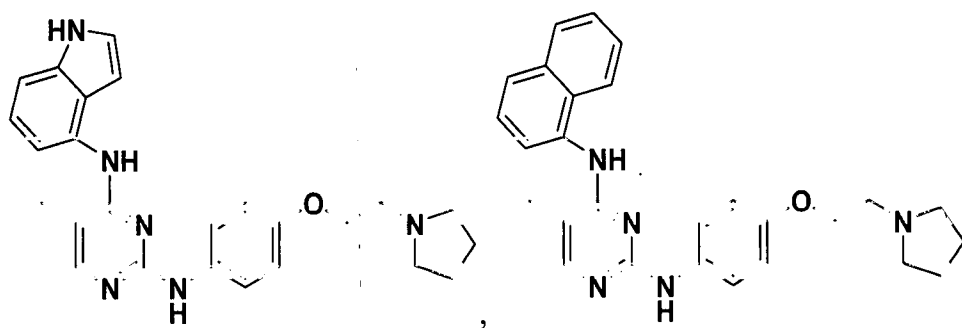
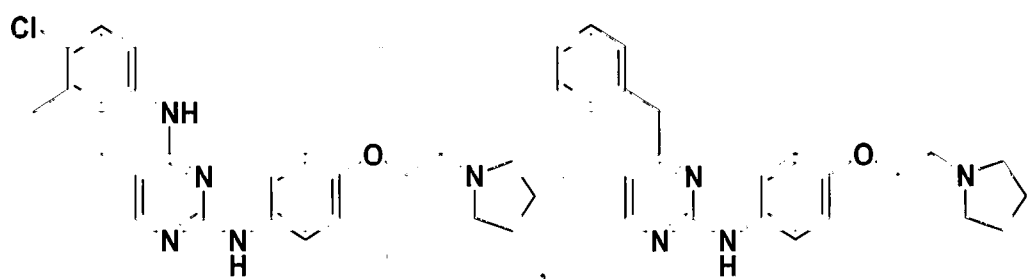
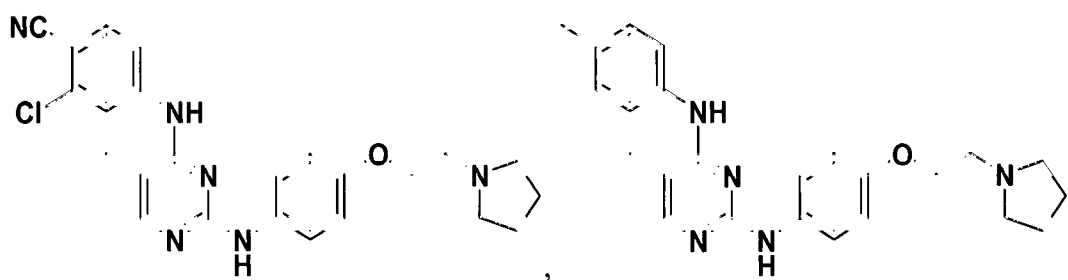
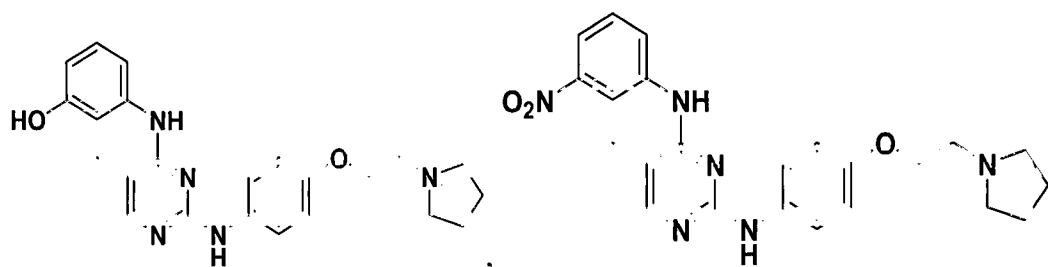
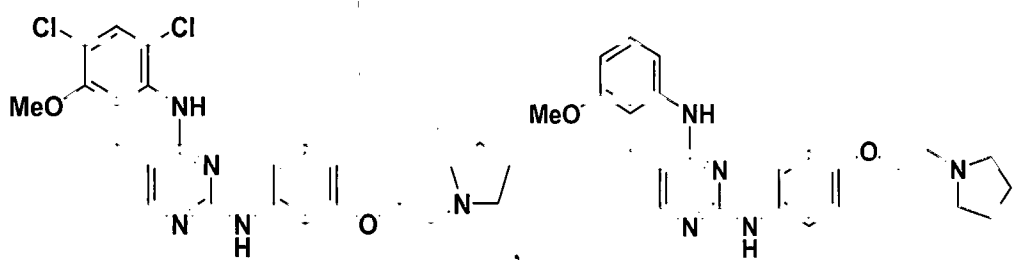
25 en el que R_6 , R_7 , y R_8 están, independientemente, para cada aparición, seleccionados del grupo que consiste en: H, halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amido,

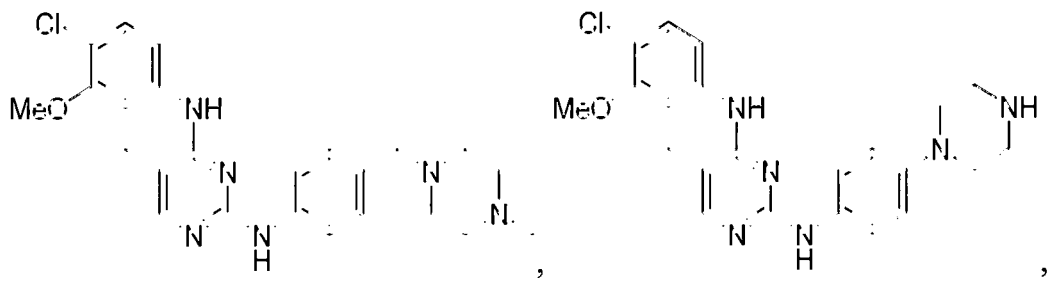
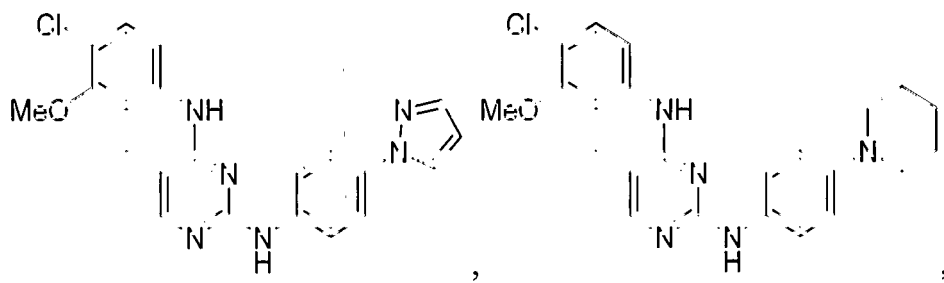
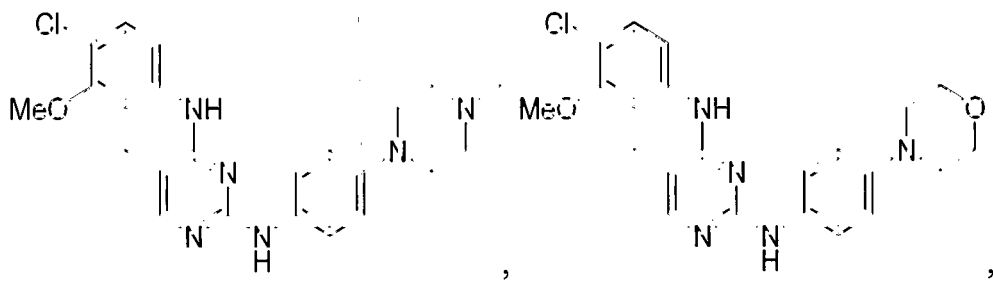
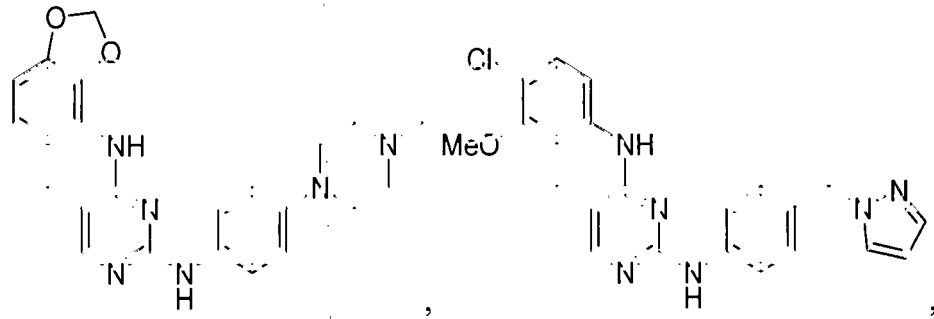
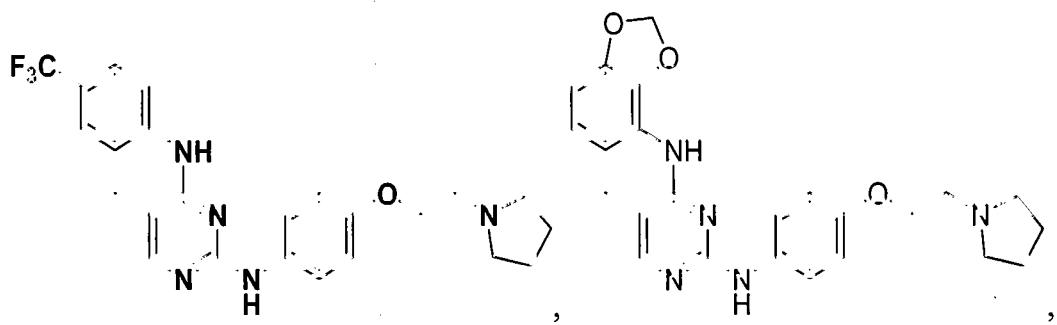
carboxilo, alcanóilo, alcóxicarbonilo, N-alquilsulfamóilo, N-alquilcarbamoílo, carboxamida, sulfamóilo, carbamoílo, SO_2H , y SO_2 -alquilo (C_1 - C_6).

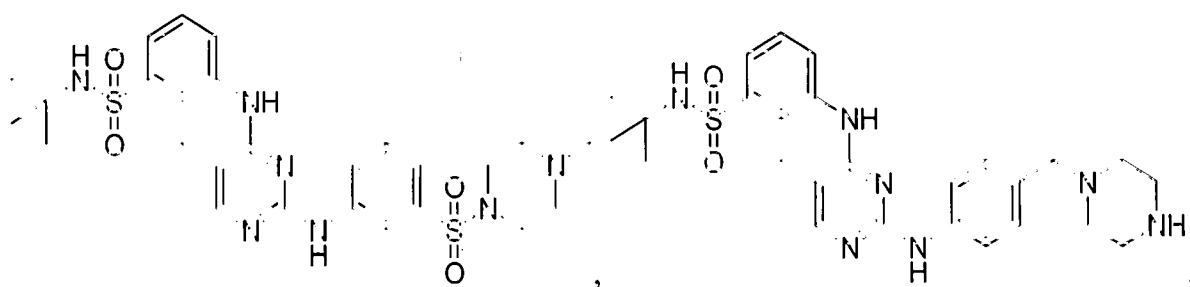
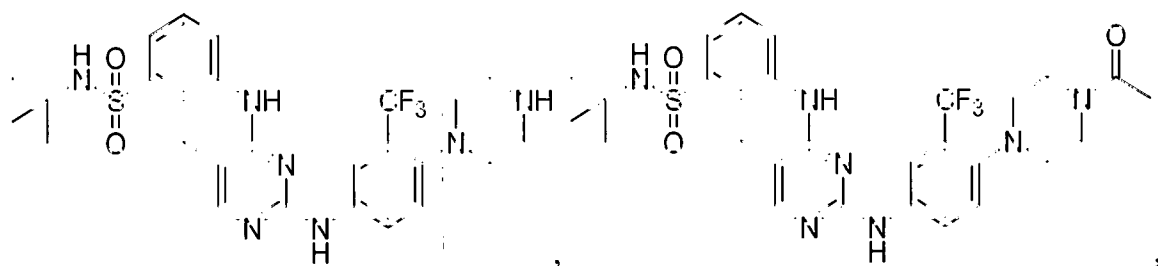
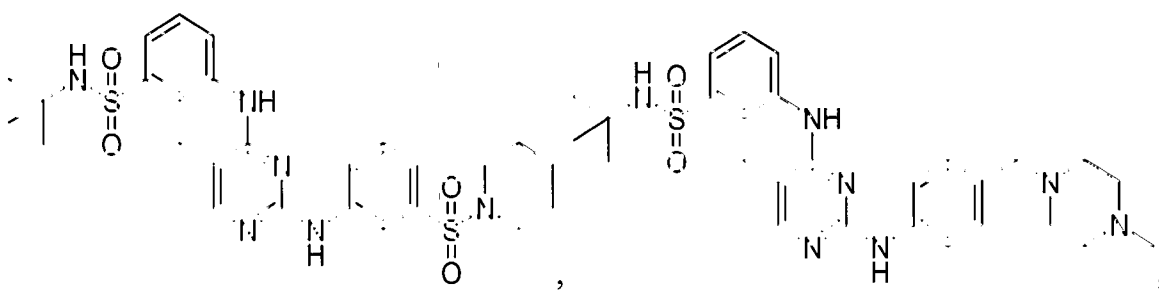
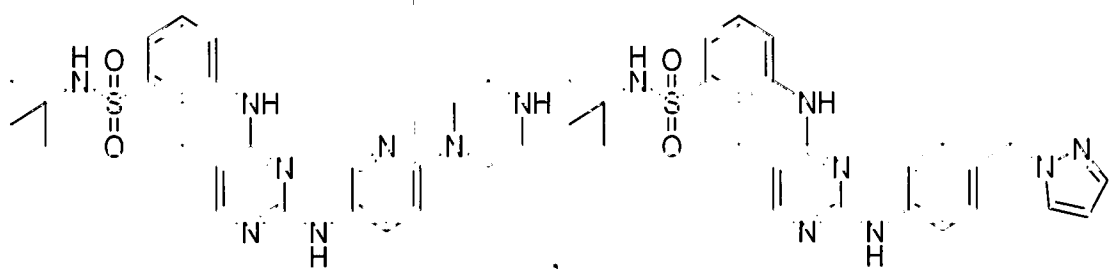
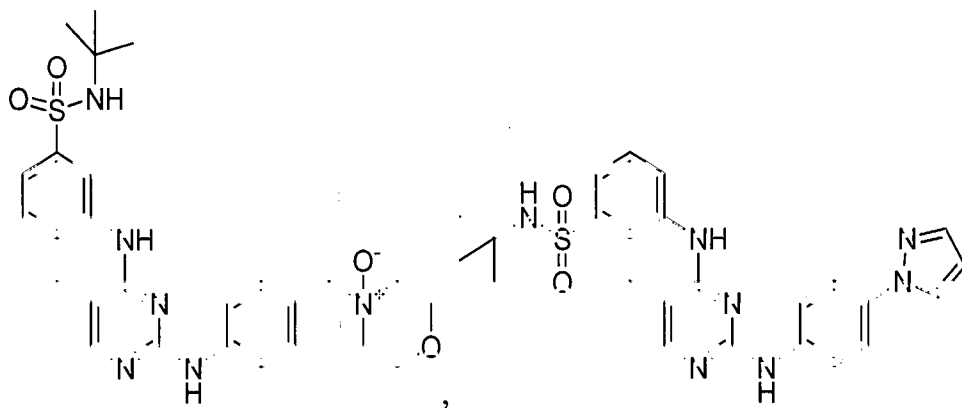
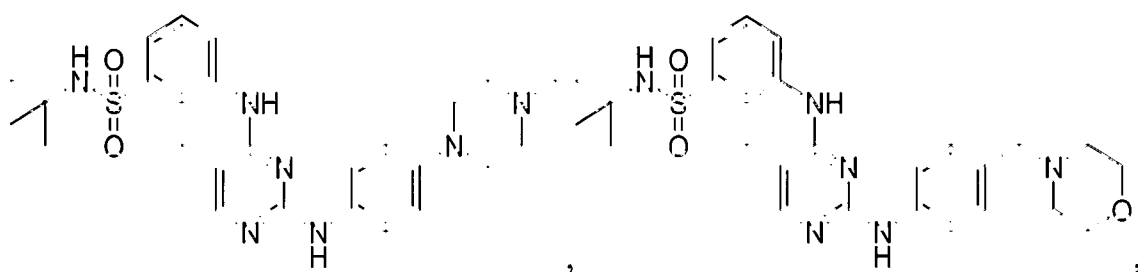
[0055] Los compuestos ilustrativos contemplados para usar en los métodos proporcionados en la presente invención incluyen los siguientes, o sus sales y/o N-óxidos farmacéuticamente aceptables:

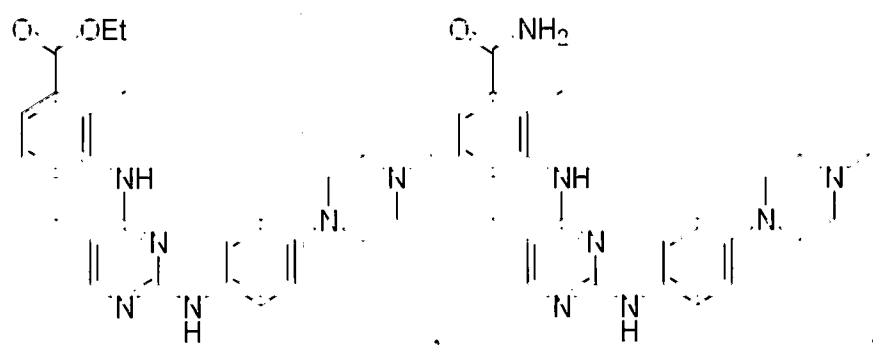
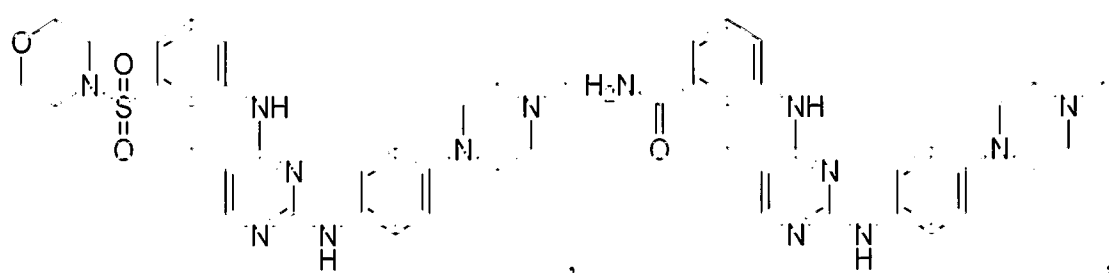
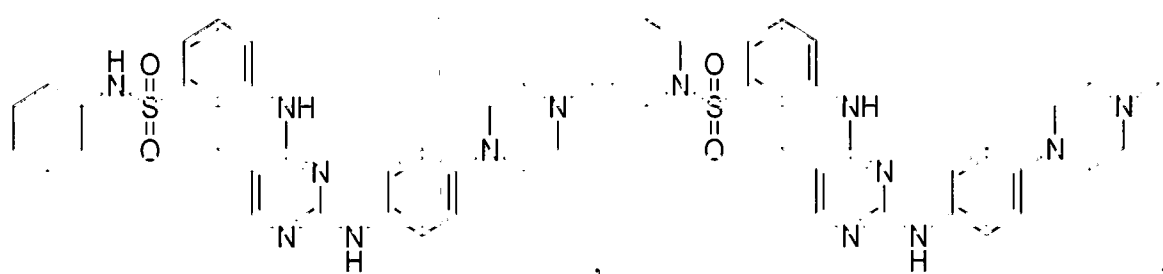
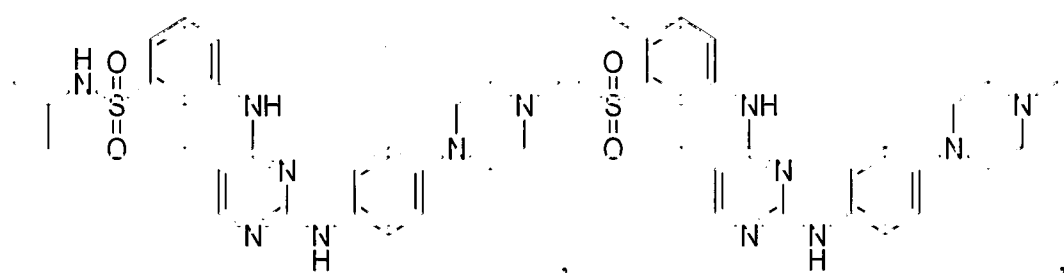
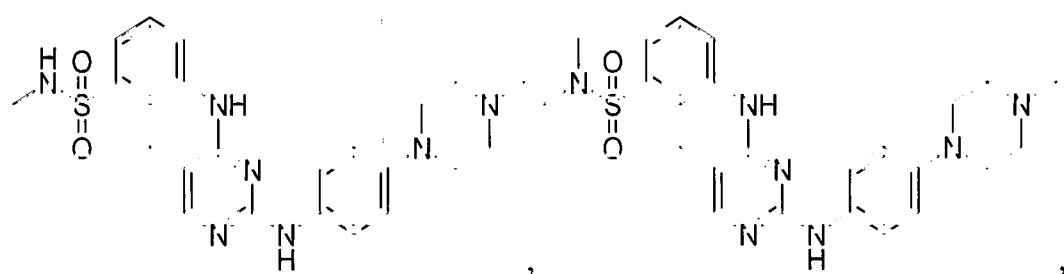
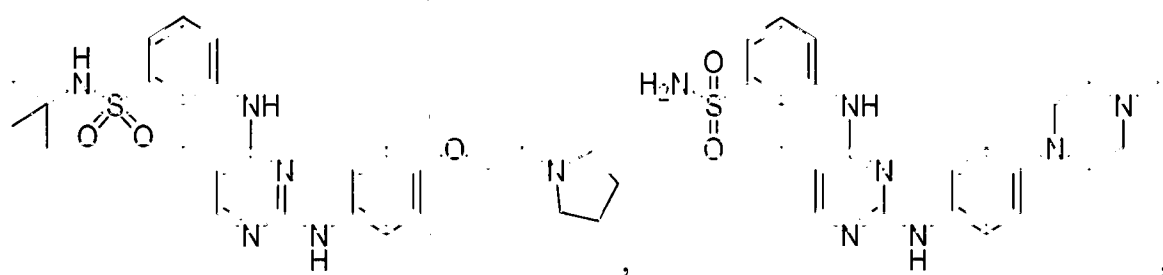


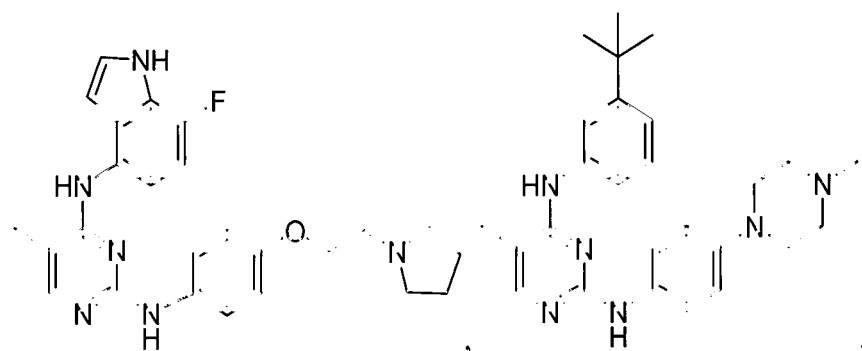
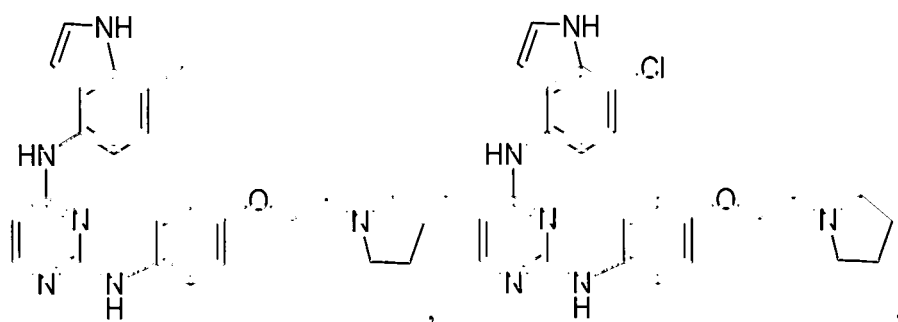
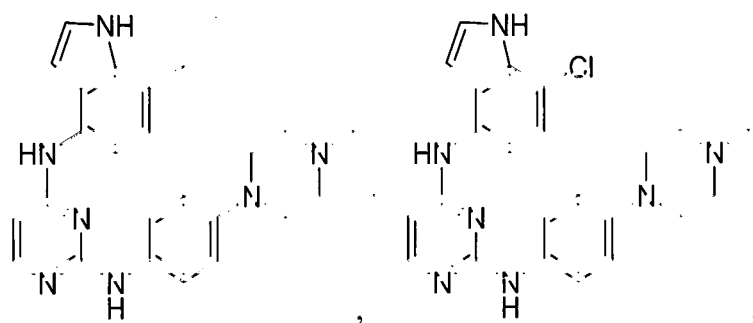
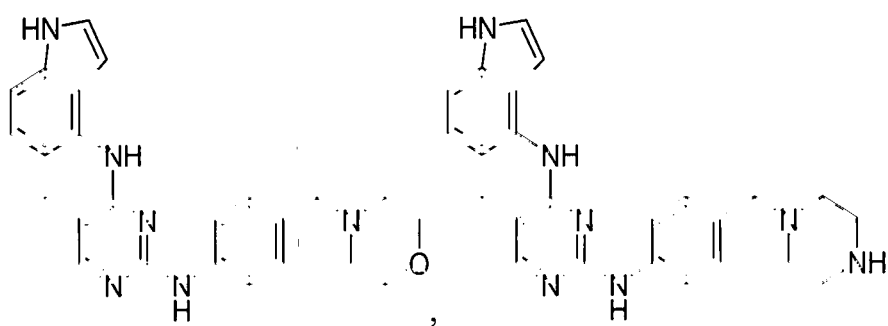
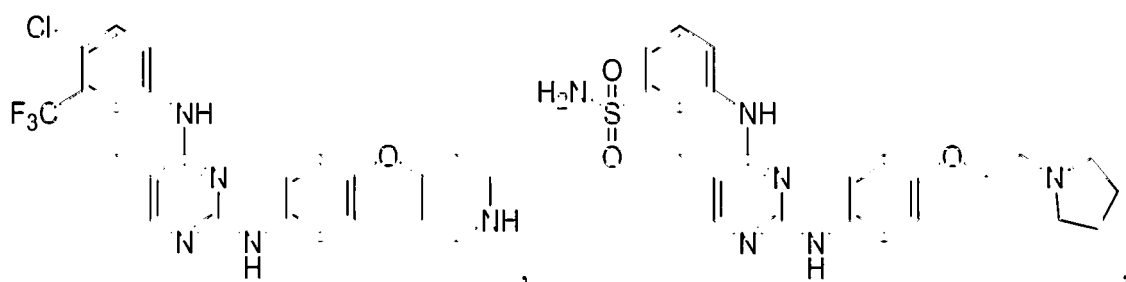


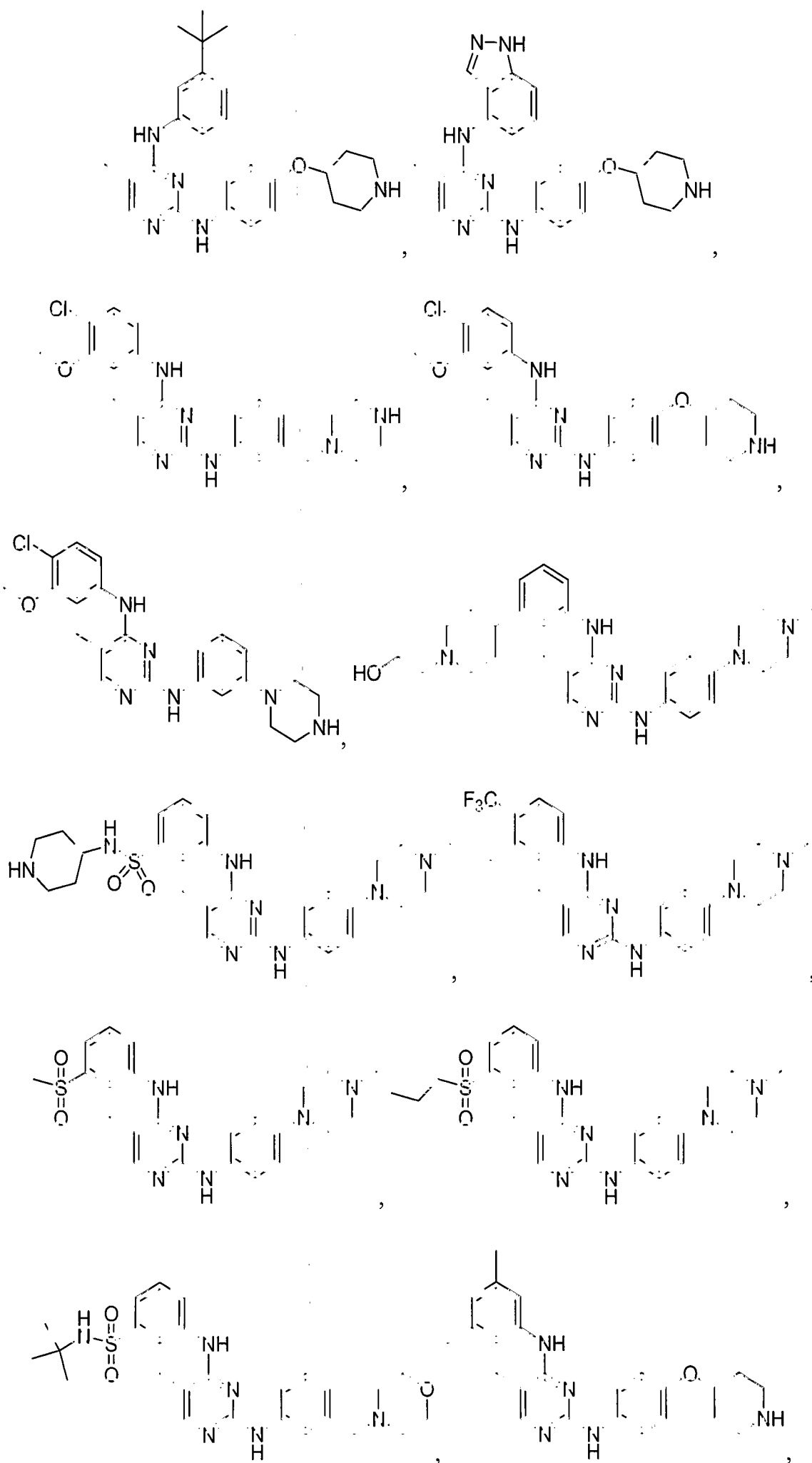


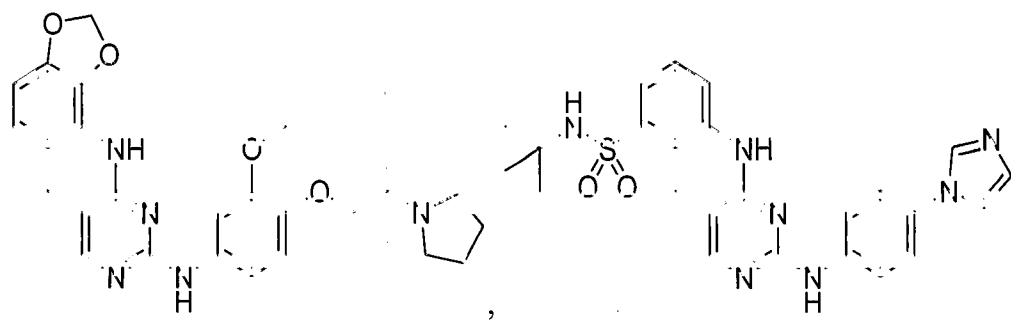
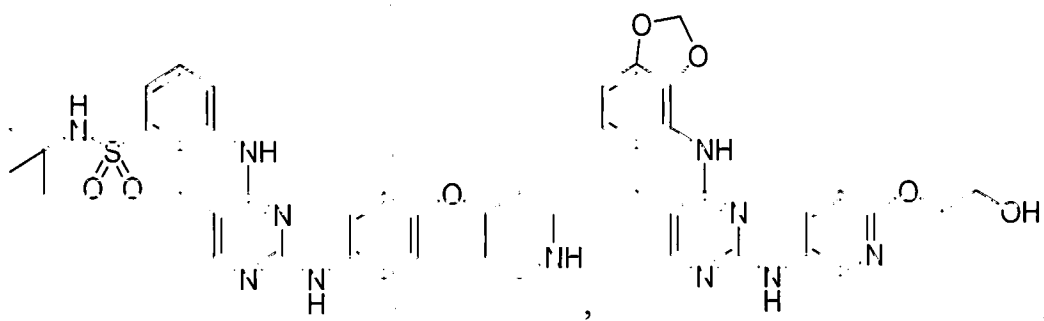
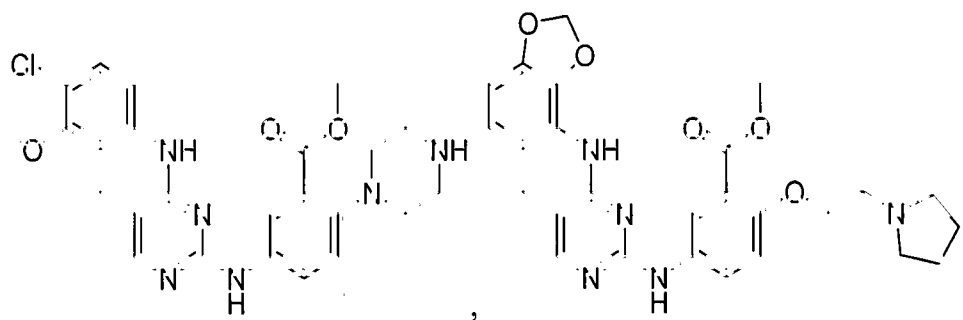
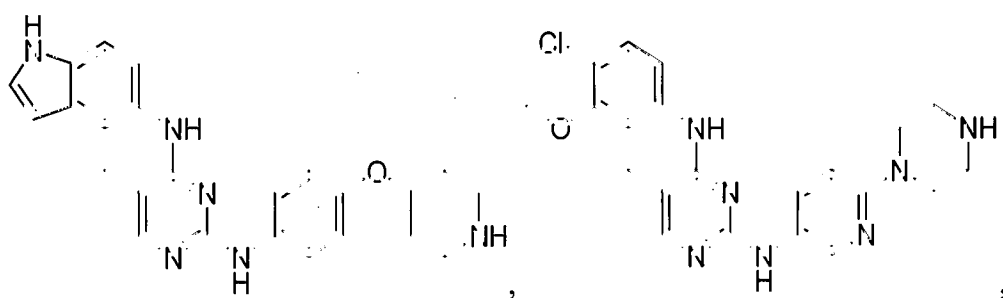
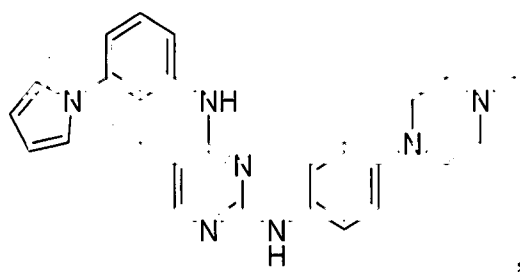
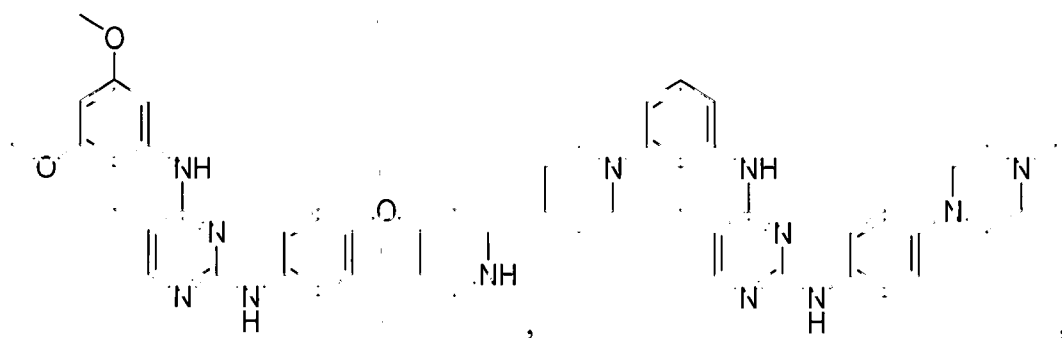


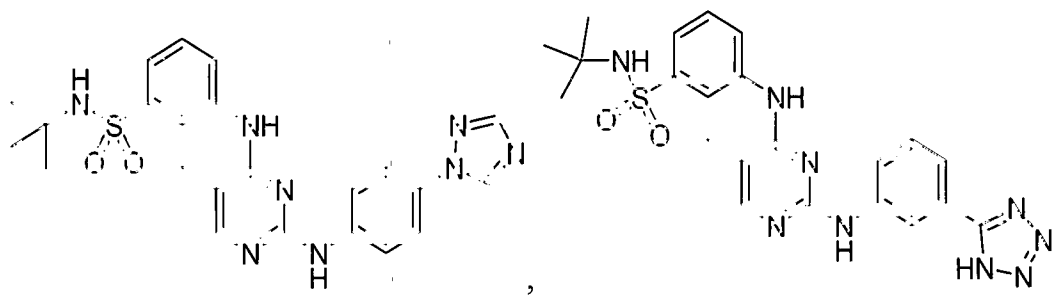
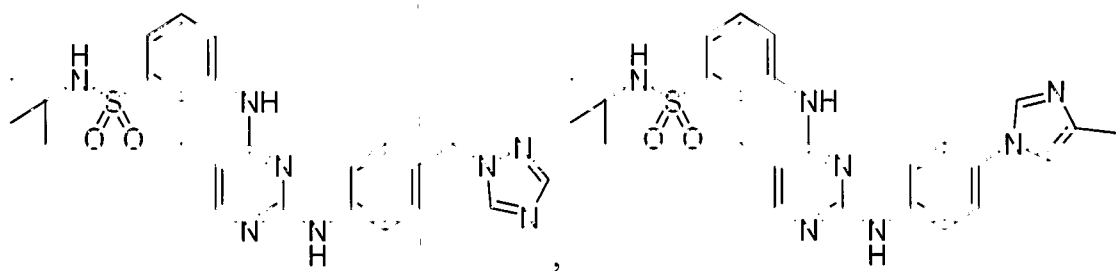
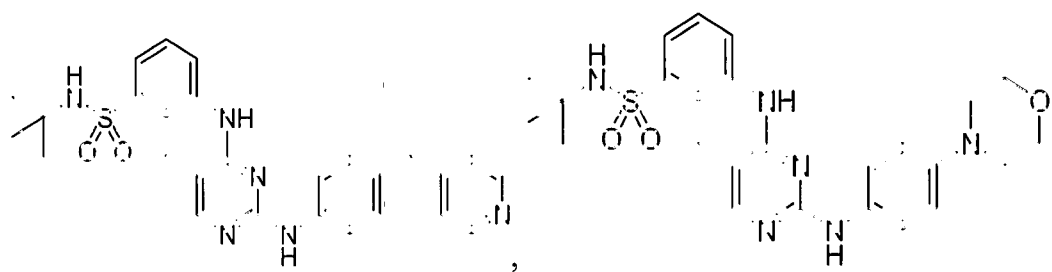
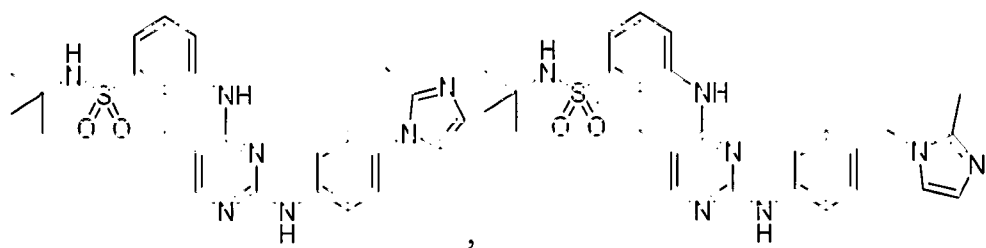
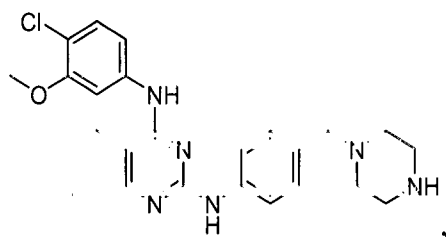
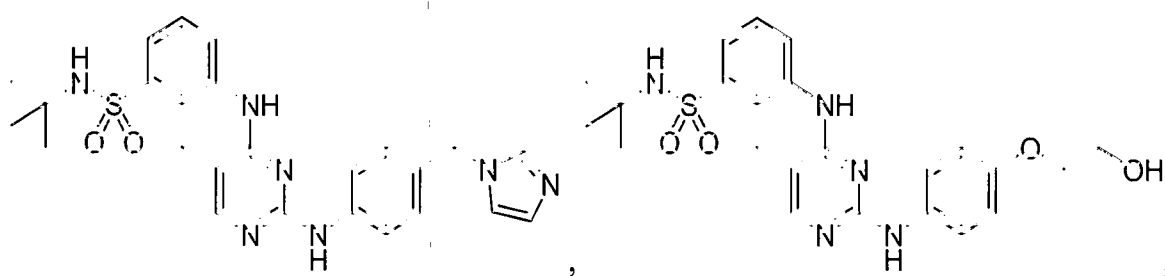




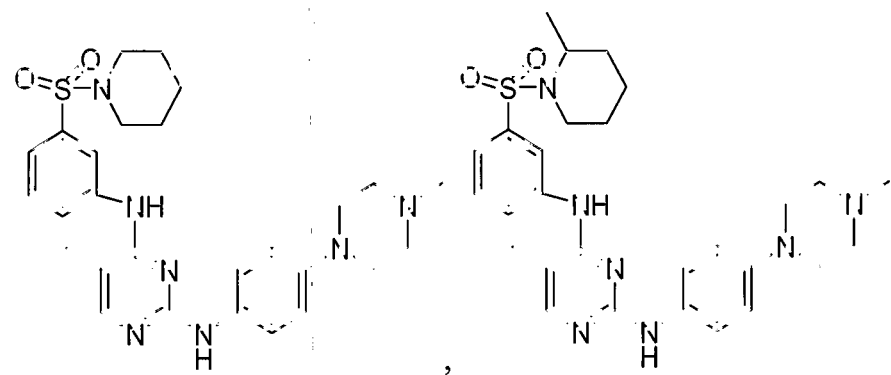
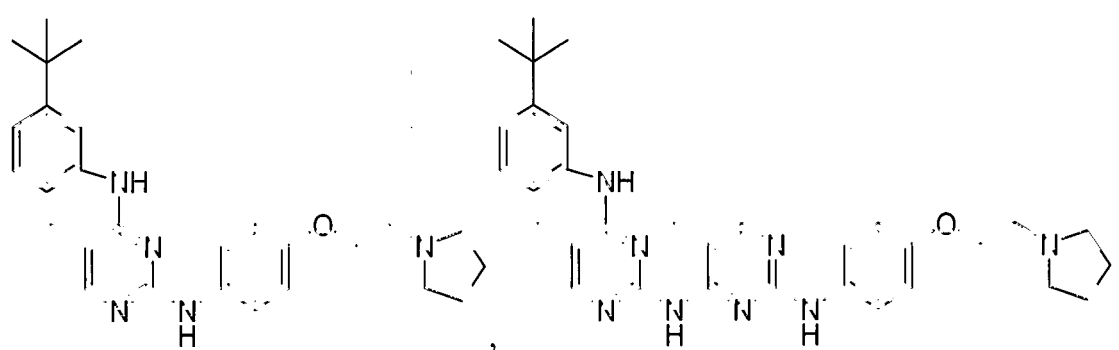
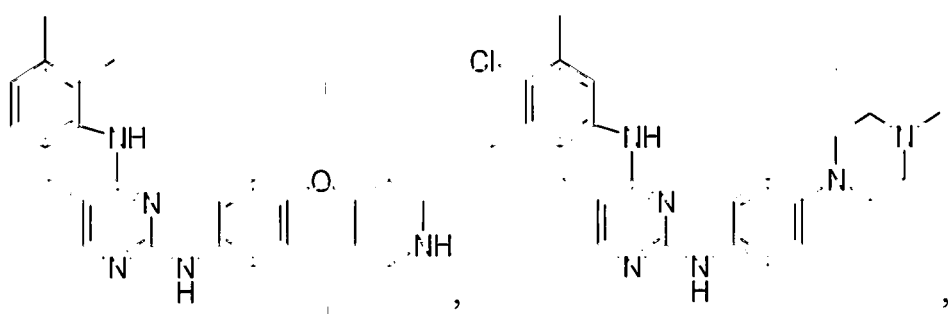
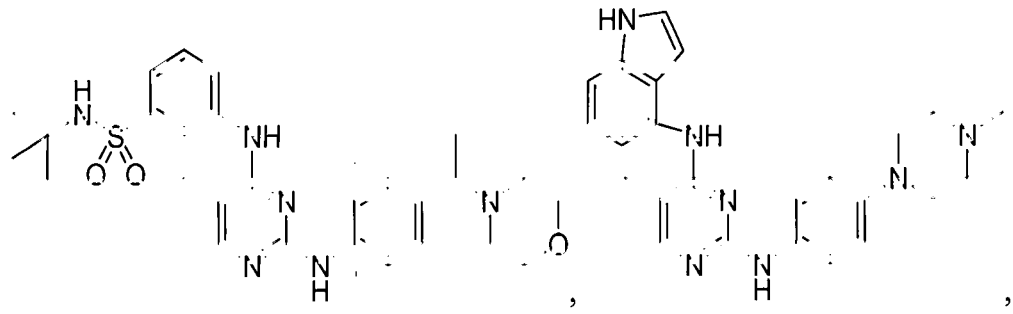
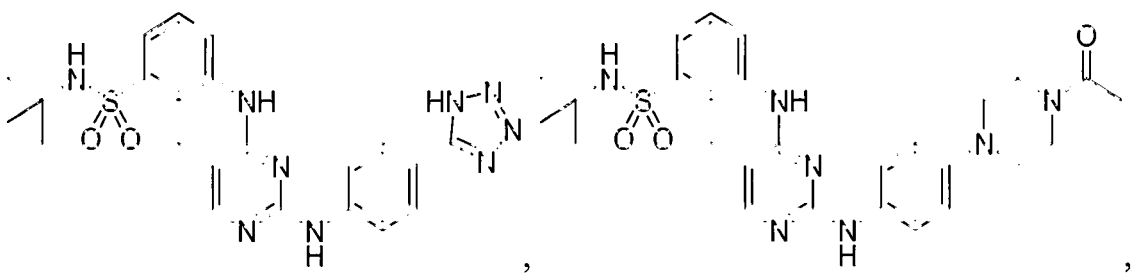




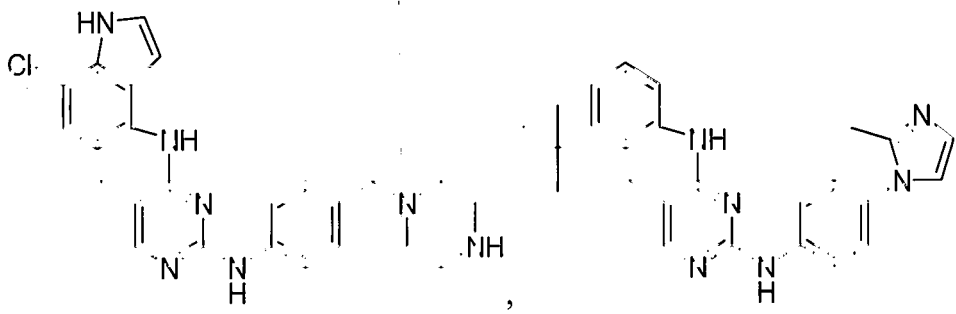
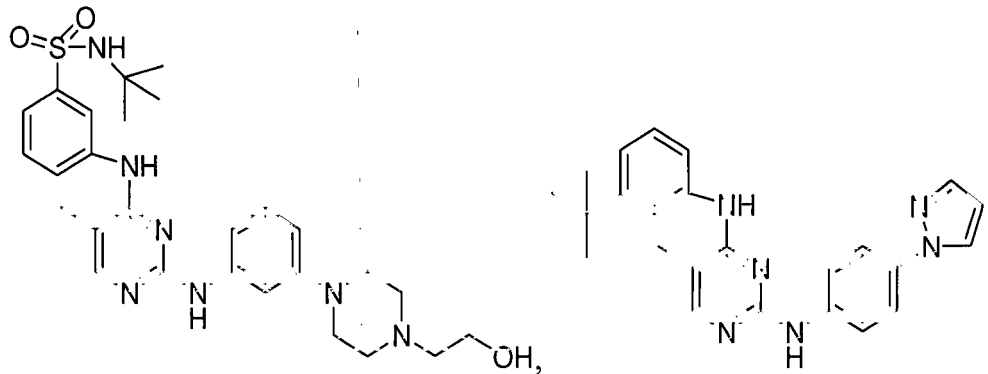
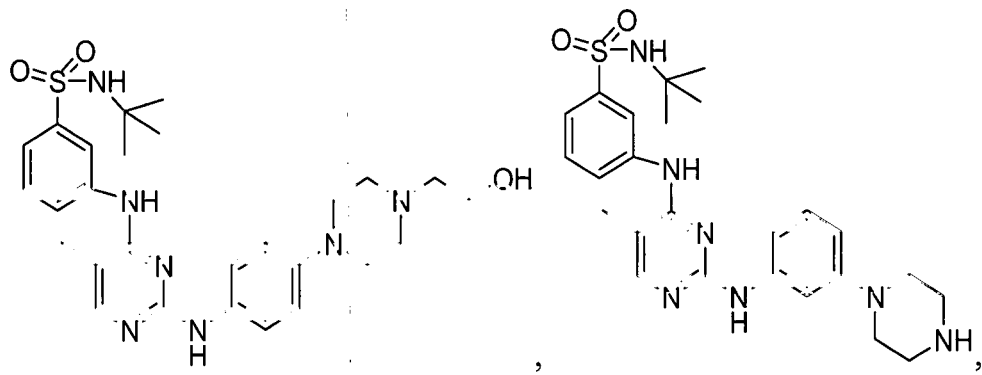
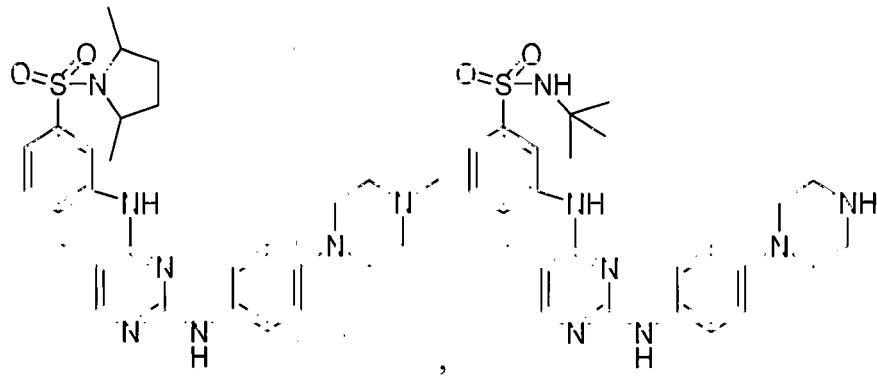
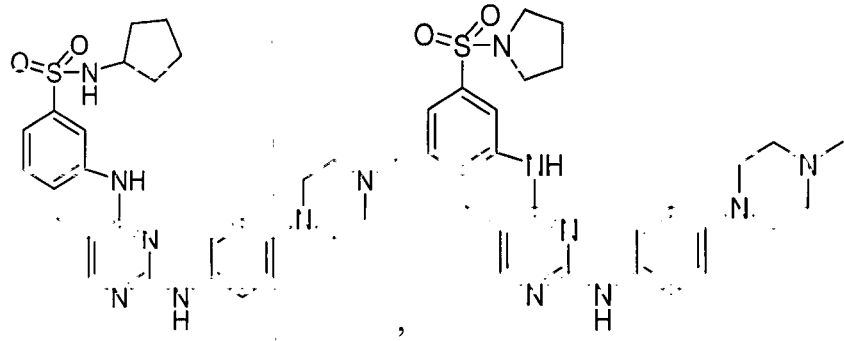


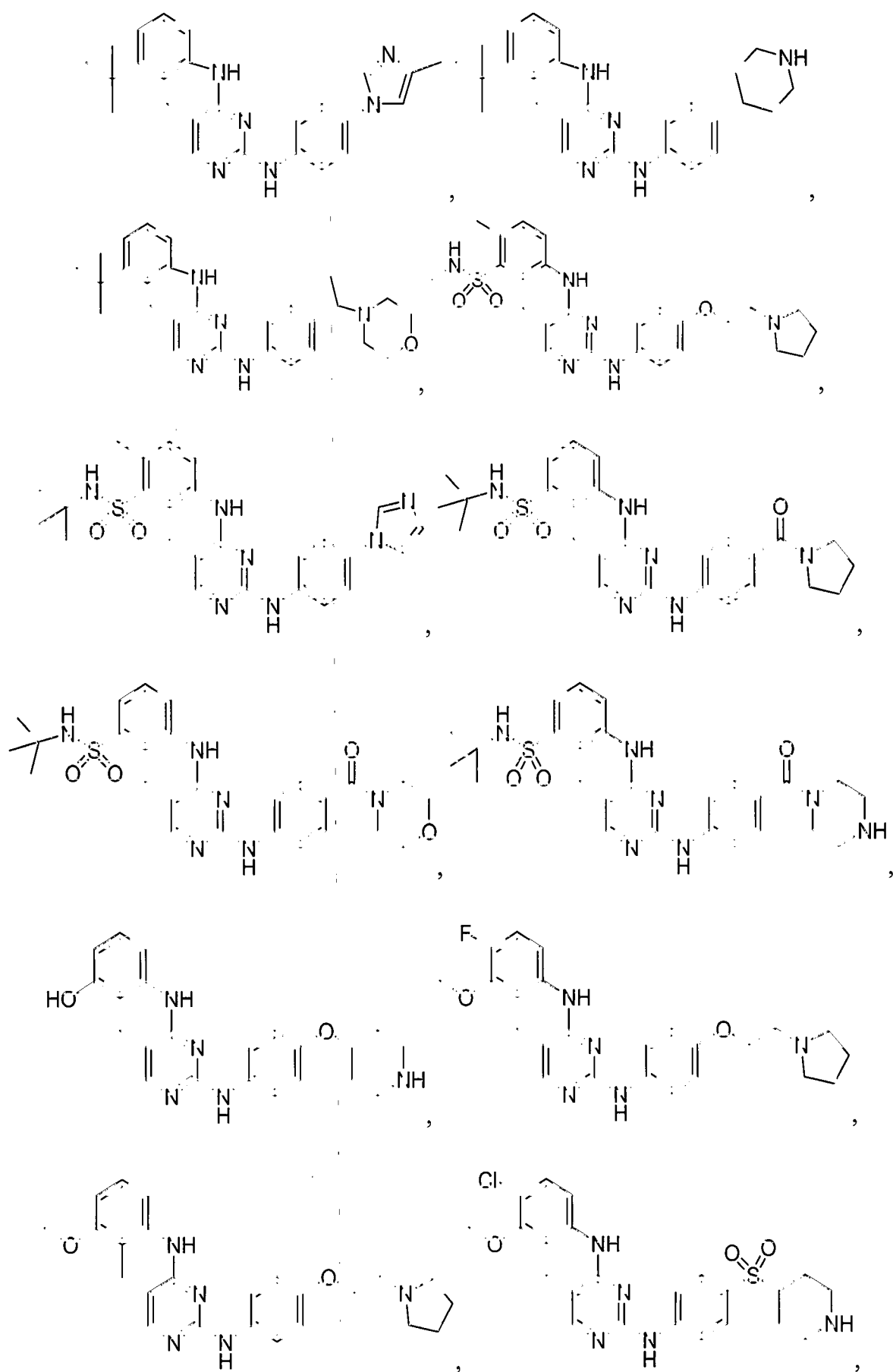


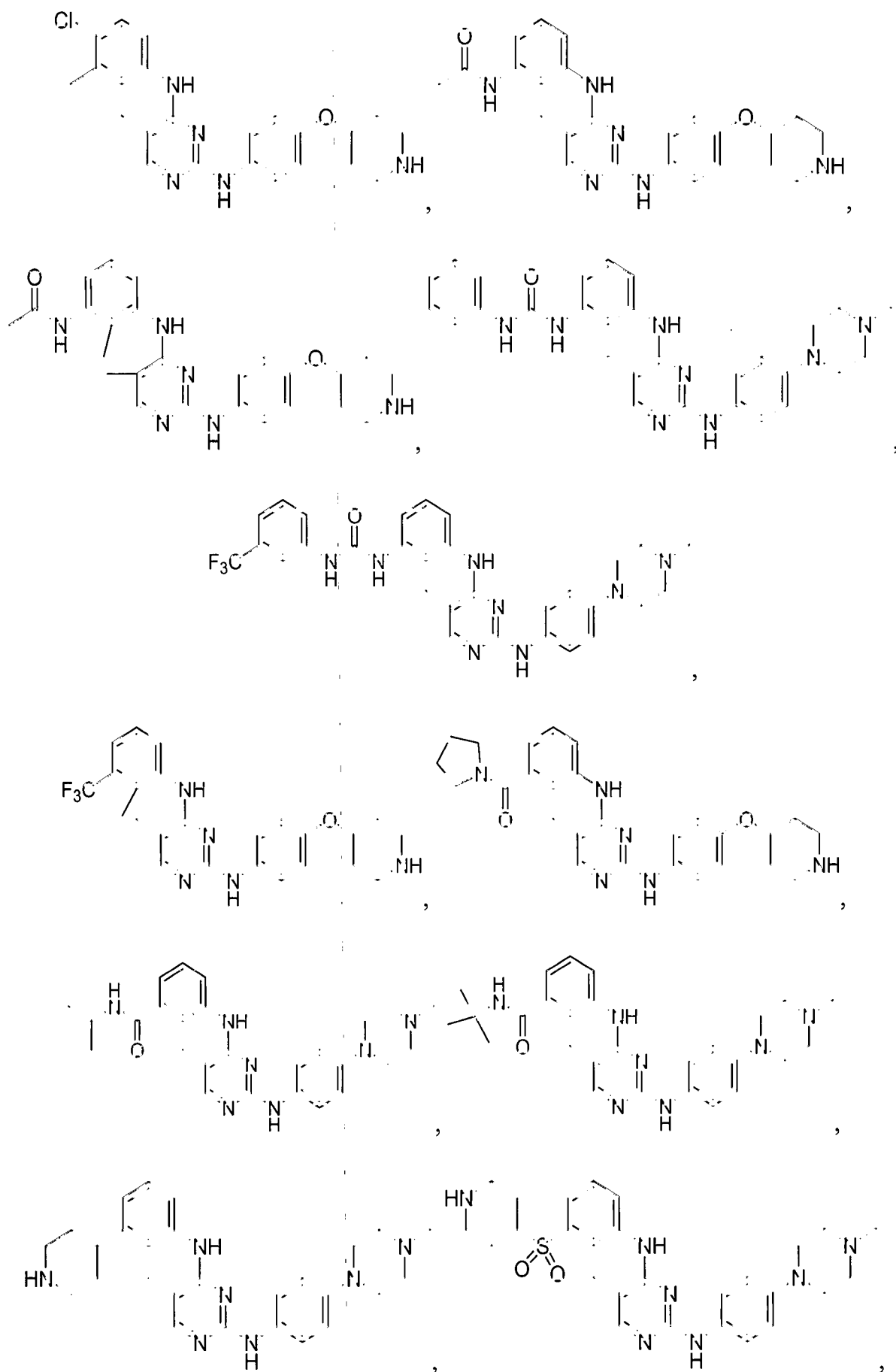
100

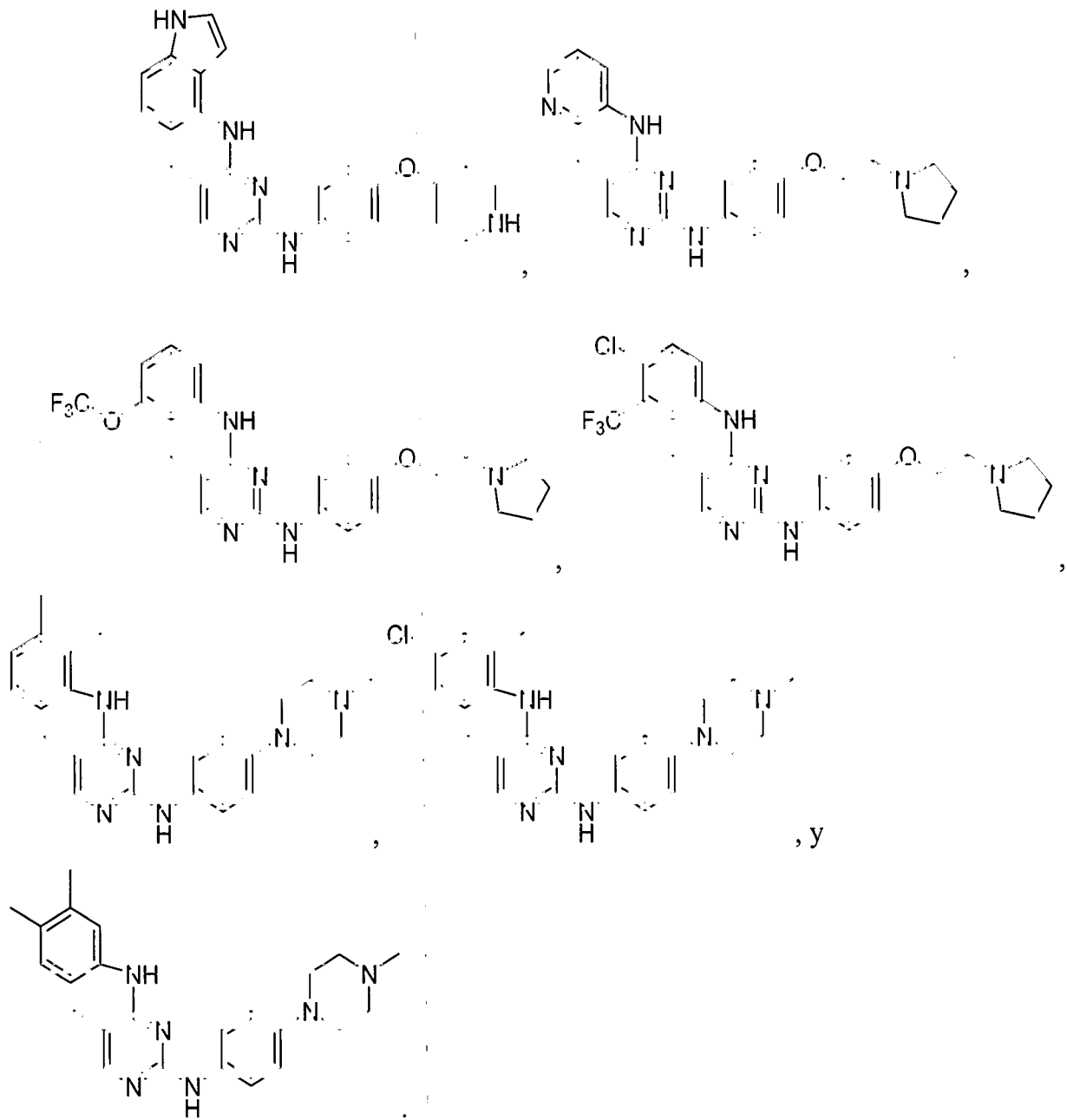


101



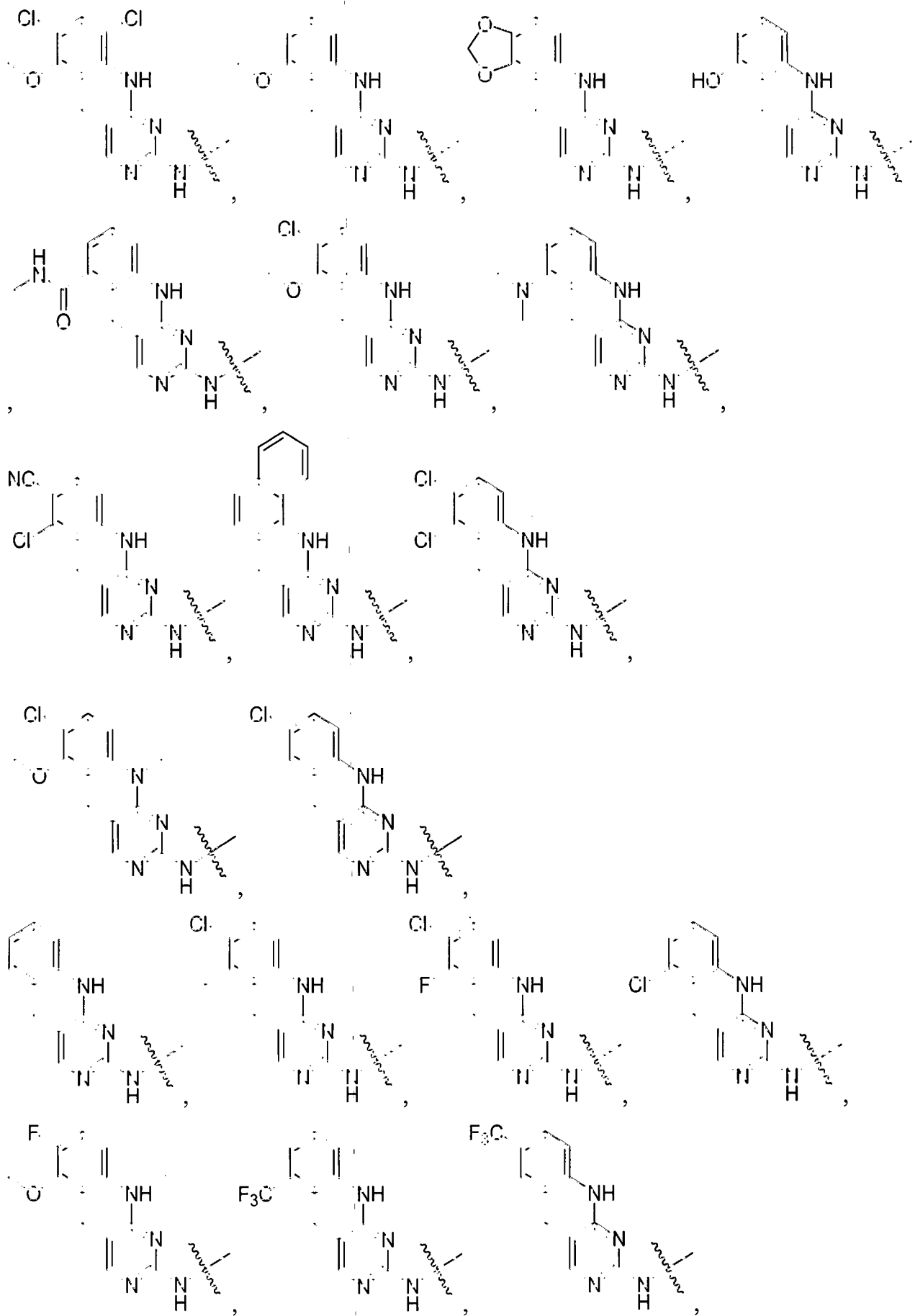




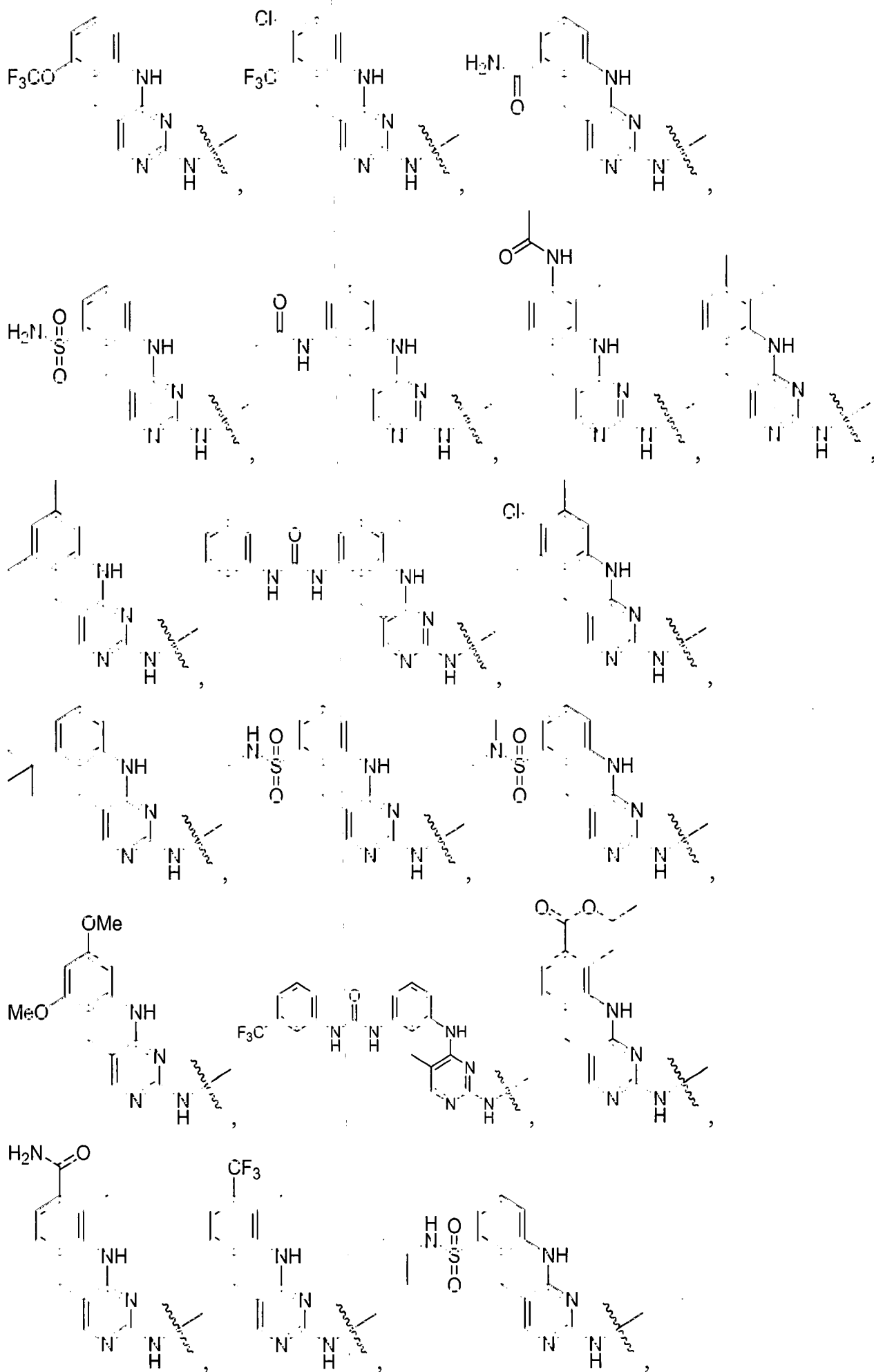


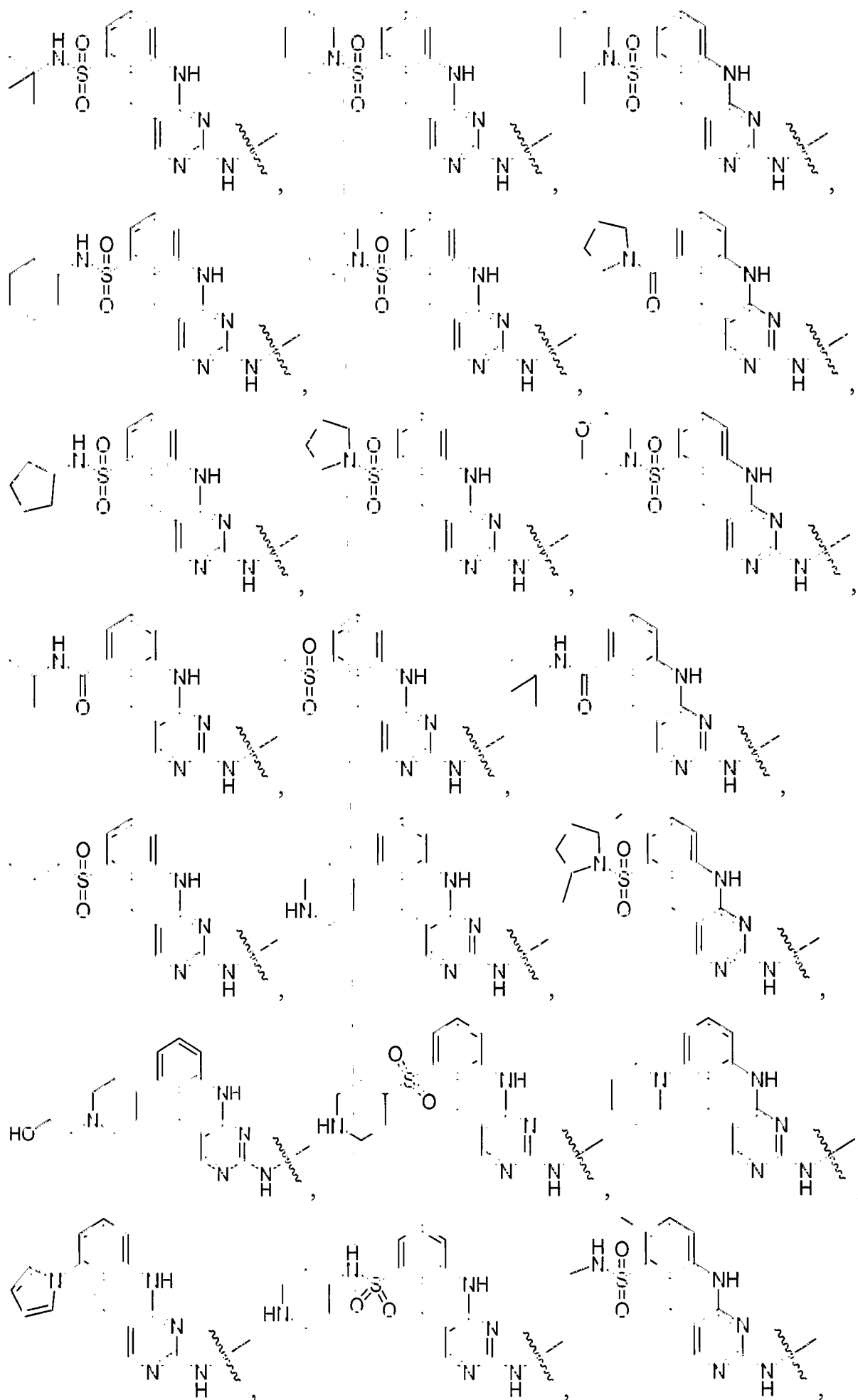
[0056] Los compuestos proporcionados en la presente invención para usar en los métodos reivindicados, incluyen los compuestos representados por un primer resto conectado químicamente a un segundo resto, o una de sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en los que el primer resto se selecciona del grupo que consiste en:

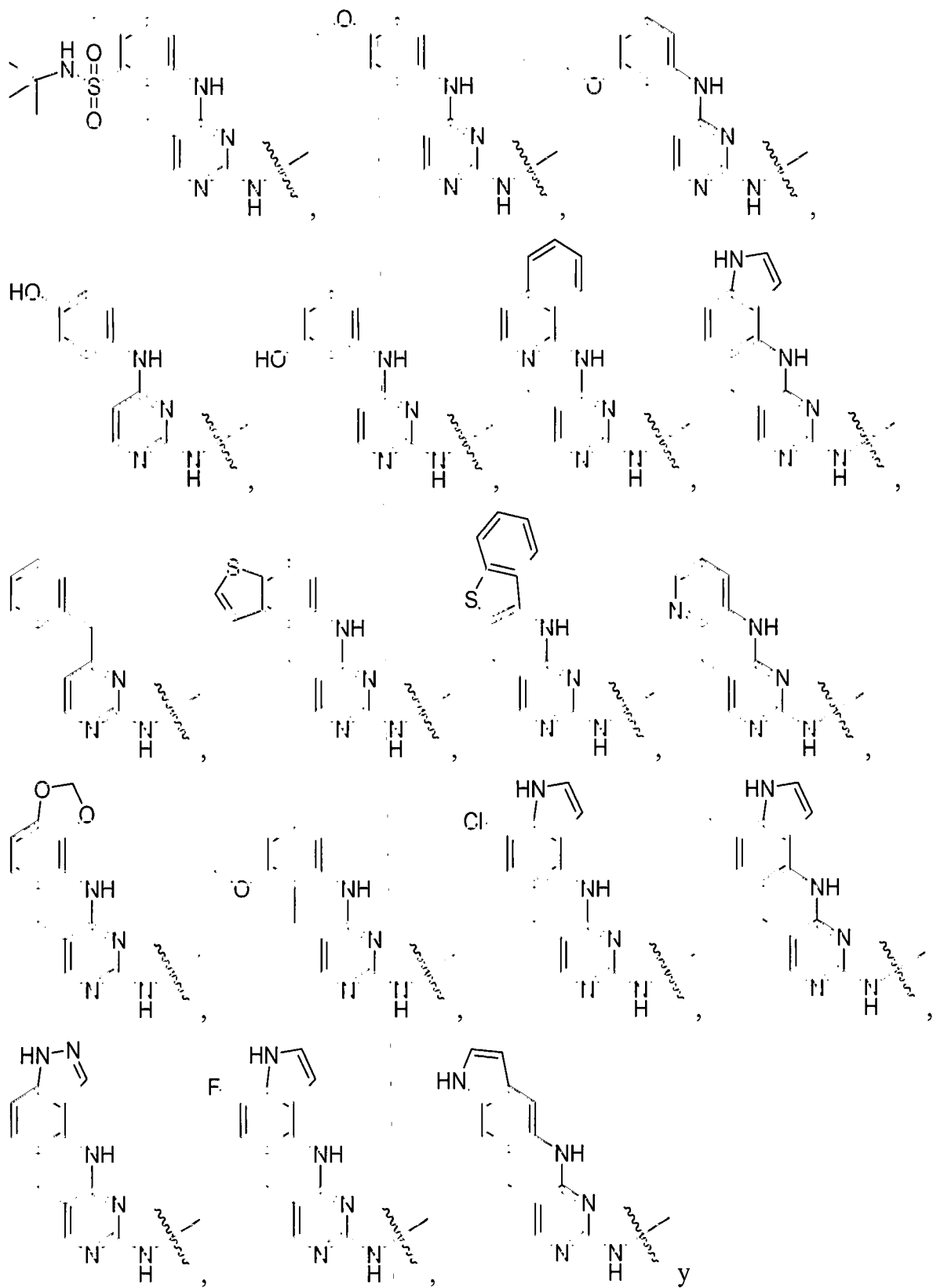
(OS)



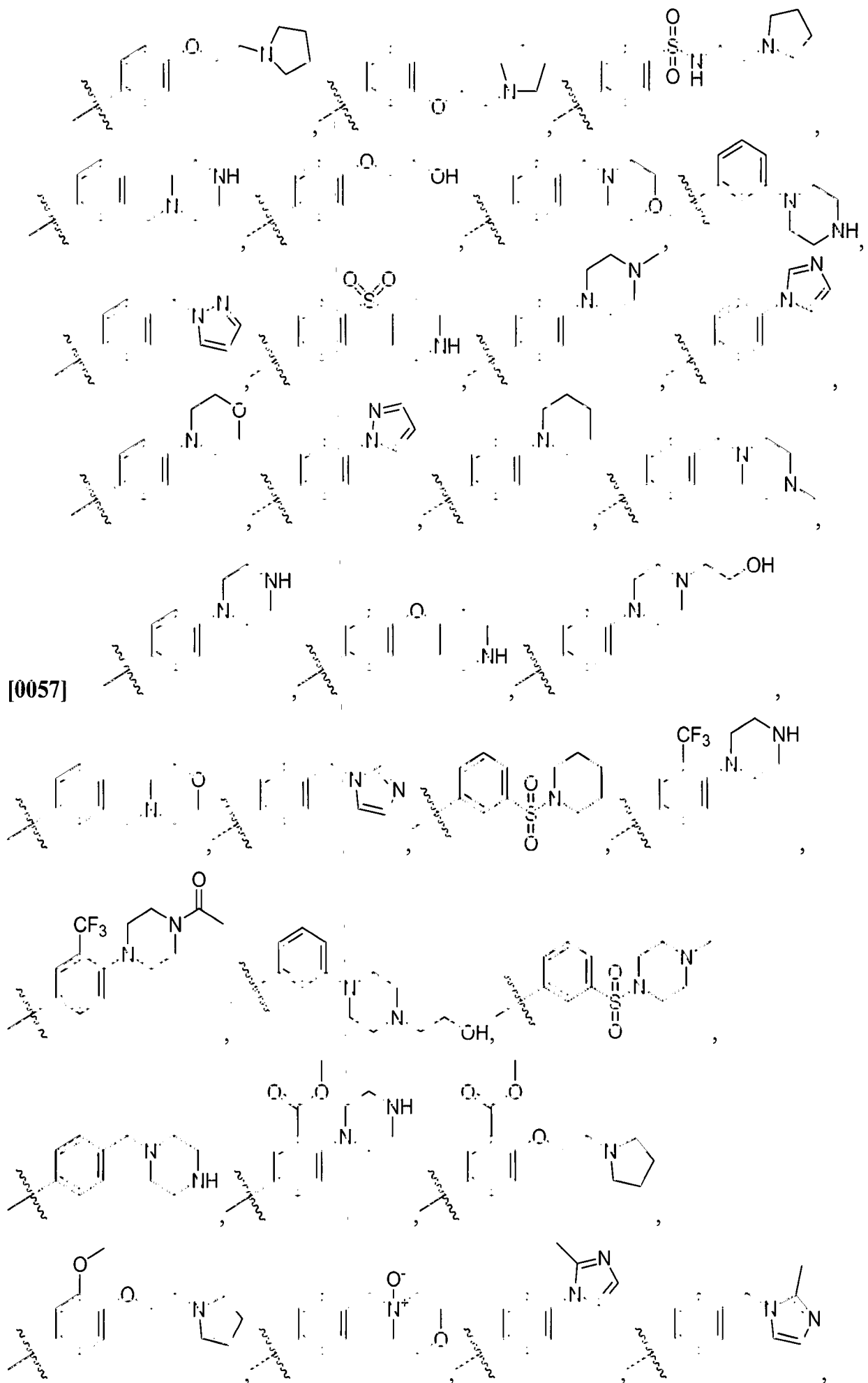
108



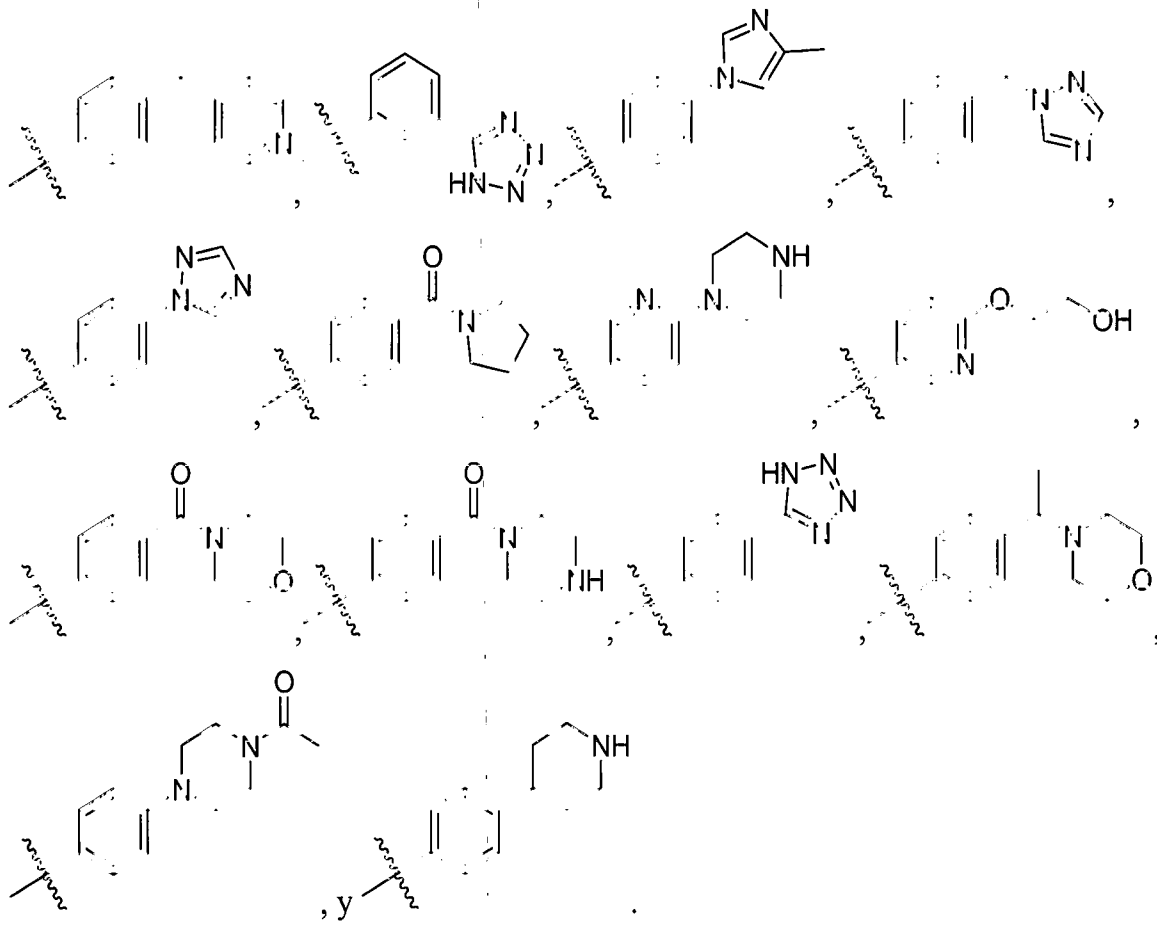




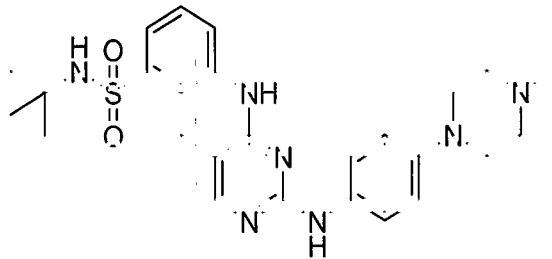
en los que el segundo resto se selecciona del grupo que consiste en:



110

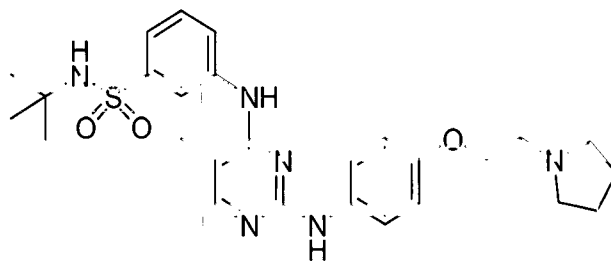


[0058] Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de Jak2. Un inhibidor de Jak2 ilustrativo es un compuesto A, que tiene la estructura química:



o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 **[0059]** En otra realización, un compuesto ilustrativo para usar con los métodos contemplados en la presente invención puede estar representado por:



o sus sales farmacéuticamente aceptables.

CU

[0060] Por ejemplo, los valores de CI_{50} para los compuestos pueden determinarse usando, por ejemplo, un análisis de cinasas basado en luminiscencia con JAK2 recombinante. Tales propiedades de inhibición de Jak2 se proporcionan, por ejemplo, en el documento de patente U.S.S.N 11/588.638, presentado el 25 de octubre de 2006, y el documento de patente U.S.S.N. 11/796.717, presentado el 26 de abril de 2007, ambos incorporados por referencia en su totalidad.

[0061] Los compuestos descritos en la presente invención pueden fabricarse usando procesos y procedimientos tales como los descritos en el documento de patente U.S.S.N 11/588.638, presentado el 25 de octubre de 2006, y el documento de patente U.S.S.N. 11/796.717, presentado el 26 de abril de 2007, ambos incorporados por referencia en su totalidad.

Dosificaciones

[0062] La dosificación de cualquier composición de la presente invención variará dependiendo de los síntomas, edad y peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno que ha de tratarse o prevenirse, la vía de administración, y la forma de la composición de la presente invención. Cualquiera de las formulaciones de la presente invención puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas. Las pautas posológicas para las composiciones de la presente invención pueden determinarse fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica o como se enseña en la presente invención.

[0063] En ciertas realizaciones, la dosificación de los compuestos de la presente invención estarán generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 ng a aproximadamente 10 g por kg de peso corporal, específicamente en el intervalo de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 0,1 g por kg, y más específicamente en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 10 mg por kg.

[0064] Una dosis o cantidad eficaz, y cualquier posible efecto sobre el tiempo de administración de la formulación, puede ser necesario que se identifique para cualquier composición particular de la presente invención. Esto puede lograrse por experimentos habituales, como se describe en la presente invención, usando uno o más grupos de animales (preferiblemente al menos 5 animales por grupo), o en ensayos en seres humanos si es apropiado. La eficacia del cualquier composición de la presente invención y método de tratamiento o prevención puede evaluarse mediante la administración de la composición, y

evaluando el efecto de la administración midiendo uno o más índices aplicables, y comparando los valores de postratamiento de estos índices con los valores de los mismos índices antes del tratamiento.

5 [0065] El tiempo preciso de administración y cantidad de cualquier composición particular de la presente invención que proporcionarán el tratamiento más eficaz en un paciente dado, dependerán de la actividad, farmacocinética, y biodisponibilidad de una composición de la presente invención, estado fisiológico del paciente (que incluye edad, sexo, tipo y fase de la enfermedad, estado físico general, grado de respuesta a una dosis dada y tipo de medicación), vía de administración, y similares. Las directrices presentadas en la presente invención pueden
10 usarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinar el tiempo y/o cantidad óptimos de administración, lo que necesitará solamente una experimentación habitual, que consiste en vigilar al sujeto y ajustar la dosis y/o el tiempo.

[0066] Mientras el sujeto está siendo tratado, la salud del paciente puede vigilarse midiendo uno o más de los índices relevantes en tiempos predeterminados durante el tiempo de
15 tratamiento. El tratamiento, que incluye la composición, cantidades, tiempos de administración y formulación, puede optimizarse conforme a los resultados de tal vigilancia. El paciente puede ser reevaluado periódicamente para determinar el grado de mejora, midiendo los mismos parámetros. Los ajustes de la(s) cantidad(es) de la composición de la presente invención administrada(s), y posiblemente del tiempo de administración, pueden hacerse basándose en
20 estas reevaluaciones.

[0067] El tratamiento puede iniciarse con dosis más pequeñas que sean inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después de eso, las dosis pueden aumentarse en pequeños incrementos hasta lograr el efecto terapéutico óptimo.

[0068] El uso de las composiciones de la presente invención puede reducir la dosis que se
25 necesita para cualquier agente individual contenido en las composiciones, porque el comienzo y duración del efecto de los diferentes agentes pueden ser complementarios.

[0069] La toxicidad y eficacia terapéutica de las composiciones de la presente invención pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos habituales, en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD50 y la ED50.

[0070] Los datos obtenidos de los análisis en cultivos celulares y estudios en animales, pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de cualquier composición de la presente invención cae preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes, que incluyen la ED50, con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo, dependiendo de la forma farmacéutica empleada y de la vía de administración utilizada. Para composiciones de la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de los ensayos en cultivos celulares.

Formulaciones

[0071] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por diversos medios, dependiendo de su uso, como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, si las composiciones de la presente invención han de administrarse por vía oral, pueden formularse como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes. Alternativamente, las formulaciones de la presente invención pueden administrarse por vía parenteral como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparación para infusión por goteo, supositorios o administración intranasal (por ejemplo, para administrar una dosis al cerebro a través de la nariz, o para administrar una dosis a la nariz directamente), o por inhalación (por ejemplo, para tratar un trastorno del aparato respiratorio o para pretratar o vacunar a través del aparato respiratorio).

[0072] No se pretende que los ejemplos que siguen limiten de ningún modo el alcance de esta invención, sino que se proporcionan para ilustrar cómo preparar y usar compuestos de la presente invención. Muchas otras realizaciones de esta invención serán evidentes para un experto en la técnica.

EJEMPLOS

General

Modelos de ratones

[0073] Se usaron modelos de ratones que imitan la talasemia β intermedia ($th3/+$) y mayor ($th3/th3$). (Rivella, S. *et al*, A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral mediated human beta globin gene transfer. Blood (2003) 101: 2932-2939, incorporado por la presente por referencia). En ratones $th3/+$ tanto los genes beta menor como beta mayor se han eliminado de un cromosoma. Los ratones que carecen completamente de globina β adulta

(*th3/th3*) mueren hacia el final de la gestación. Para evitar este problema, se lleva a cabo un trasplante de médula ósea, en el que hepatocitos hematopoyéticos fetales (HFLC) se recogieron de embriones *th3/th3* en el día embrional 14,5 (E14, 5), y se inyectaron en receptores adultos genéticamente intactos (wt), y genéticamente idénticos irradiados de manera mortal.

5 *Purificación de células eritroides del bazo*

[0074] Se recogieron los bazos de ratones genéticamente intactos, *th3/+* y *th3/th3*, y se disociaron mecánicamente en suspensiones de células individuales. Se aislaron luego células mononucleares murinas mediante centrifugación, usando gradientes de densidad Lympholyte-M (Cedarlane Laboratories Ltd, Westbury, NY), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las células se incubaron sobre hielo durante 15 minutos, con una mezcla que contenía 10 µg de cada de anticuerpos conjugados con FITC no eritroides (GR-1, MAC1, CD4, CD8, CD11b, y CD49) (BD PharMingen). Después de lavar, las células se incubaron durante 15 minutos a 4°C con microesferas anti-FITC (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). La suspensión celular se colocó en una columna magnética y las células eritroides eluidas se mantuvieron para extracción de ARN, análisis de proteínas, cultivo *in vitro* con tinción con éster succinimidilico de diacetato de carboxi-flouresceína (CFSE; MolecularProbes, Eugene, OR) o análisis por citometría de flujo.

Cultivos primarios de células eritroides esplénicas y tinción con CFSE

[0075] Se añadió CFSE a las células hasta una concentración final de 1.25 µM. Después de 10 minutos a 37°C, se impidió una captación adicional de tinte mediante la adición de 5 volúmenes de medio frío, y se incubó en hielo durante 5 minutos. Las células se lavaron luego tres veces, y se sembraron a 1×10^7 células/ml en IMDM con 30% de suero fetal bovino (SFB) (Hyclone, South Logan, UT 84321), 1% de seroalbúmina bovina (SAB) desionizada, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Mediatech, Manassas, VA), β-tioglicerol 70,1 mM (MTG; Sigma-Aldrich), y rHuEpo 1 mM (10 U/ml; Amgen Mfg. Ltd. Thousand Oaks, CA). Cantidades iguales de las células se cultivaron luego en presencia y ausencia de colcemida 100 µM con y sin AG490 (100 µM, Calbiochem-EMD Biosciences, San Diego, CA) o compuesto A, dos inhibidores de Jak2.

Análisis de fosfo-Jak2

[0076] Se fijaron y permeabilizaron un millón de células por genotipo (Fix and Perm Kit; Invitrogen, Grand Island, NY) según las instrucciones del fabricante. Las células se incubaron durante 30 minutos con 0,05 µg de anticuerpo policlonal para fosfo-Jak2 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) o con 0.05 µg de testigo de isotipo (Santa Cruz Biotechnology). Las células se lavaron dos veces con SAB al 1% en PBS, y luego se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, con 0,05 µg de un anticuerpo secundario (Jackson ImmunoResearch, West Baltimore Pike, West Grove, PA). Después de lavar dos veces, las células se analizaron inmediatamente usando citometría de flujo.

[0077] Para el análisis de competencia de péptidos, se incubaron, 0.05 µg de anticuerpo policlonal para fosfo-Jak2 durante 2 h a temperatura ambiente, con una concentración 5 veces superior del péptido bloqueante en el medio B del "Fix and Perm Kit". La disolución péptido-anticuerpo se añadió luego a las células fijadas, y luego se incubaron como anteriormente.

EJEMPLO 1 Niveles de bilirrubina y lactato-deshidrogenasa (LDH) en ratones talasémicos

[0078] Los niveles de bilirrubina y lactato-deshidrogenasa (LDH), que son elevados si se produce la hemólisis de los glóbulos rojos, permanecieron inalterados o aumentaron sólo ligeramente en ratones talasémicos comparados con ratones normales (figura 1A y 1B). En ratones th3/+, estas observaciones indicaron que se presentó una hemólisis limitada a pesar de la formación de eritrocitos. En células eritroides th3/th3, la cantidad media de transcrito de globina α , en promedio, 3 veces inferior a la de animales genéticamente intactos. Los niveles bajos de bilirrubina y LDH en ratones th3/th3, enfatizan la maduración limitada de sus células eritroides, produciéndose el bloqueo de la eritrocitopoyesis antes de la formación de células completamente hemoglobinizadas. Tal morfología inmadura mostrada por las células eritroides talasémicas, sugiere que un ciclo celular alterado y una diferenciación celular limitada pueden ser responsables de los bajos niveles de apoptosis y hemólisis vistos en esta enfermedad, comparados con predicciones anteriores que resultan de medidas ferrocinéticas.

EJEMPLO 2 Inhibición de Jak2

[0079] Se cultivaron células eritroides purificadas a partir de bazos de ratones normales y talasémicos, en presencia de Epo, con y sin colcemida, un agente antimitótico. Para visualizar la división celular, las células eritroides cultivadas se tiñeron con CFSE.

[0080] Una vez que el tinte está dentro de la célula, se une a las proteínas citoesqueléticas y se divide por igual entre las células hijas. De este modo, es posible determinar si las células se dividen mediante el seguimiento de la reducción de la fluorescencia de CFSE (figura 2A). Después de 48 h en cultivo, las células genéticamente intactas mostraron algunas diferencias, dependiendo de si se cultivaron con o sin colcemida, indicando ausencia de, o una proliferación celular limitada ($46\pm 9\%$ y $61\pm 12\%$ de las cifras de células iniciales, respectivamente, con o sin colcemida; $n=4$). Por contraste, una gran proporción de células th3/+ y th3/th3 fueron capaces de proliferar durante el mismo período de tiempo (figura 2A), conduciendo a un aumento de la cifra total de células (th3/+, $88\pm 18\%$ con colcemida y $132\pm 19\%$ sin colcemida; th3/th3, $72\pm 25\%$ con colcemida y $170\pm 22\%$ sin colcemida, respectivamente; $n=4$ para cada genotipo).

[0081] Luego se investigó la fosforilación de Jak2 en células eritroides normales y talasémicas. Este análisis mostró que un tanto por ciento mayor de células eritroides dio positivo para fosfo-Jak2 (pJak2) en ratones talasémicos comparado con ratones normales (figura 2B, $n=3$).

[0082] Basándose en estas observaciones, se investigó el efecto de los inhibidores de Jak2 sobre cultivos eritroides. AG490 y compuesto A, inhibidores de Jak2, tuvieron el mismo efecto que la colcemida, bloqueando la proliferación celular (figura 2A, solamente se muestran los resultados para AG490). El perfil FACS y la cifra total de células también fueron similares con colcemida y los inhibidores de Jak2. En conjunto, estos datos indican que el aumento de la cifra de células proliferantes en la talasemia β está asociado con la señalización en la que Jak2 actúa como mediador.

EJEMPLO 3 Administración de Jak2 *in vivo*

[0083] El compuesto A, un inhibidor de Jak2, se administró a cohortes de ratones normales y talasémicos de diferentes edades. A los 10 y 18 días de tratamiento, el tamaño del bazo se redujo espectacularmente en ratones talasémicos de 6 y 12 semanas de edad (figuras 3 y 4). Estos cambios se asociaron con niveles decrecientes de Hb (figura 3). Estas observaciones indican que el papel principal de pJak2 es impulsar el estímulo eritrocitopoyético. La administración del inhibidor de Jak2 también afectó tanto la eritrocitopoyesis como el tamaño del bazo en animales normales jóvenes, en un tiempo en el que el eritrón estaba todavía aumentando.

117

Referencias

5 [0084] Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente invención, se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad, como si cada publicación o patente individual fuera específica e individualmente incorporada por referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluyendo cualquier definición en el presente documento.

Equivalentes

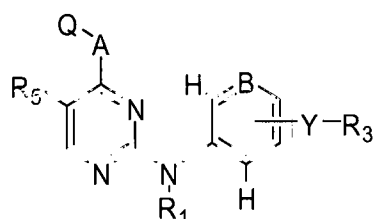
10 [0085] Aunque se han tratado realizaciones específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras examinar esta memoria descriptiva. El alcance completo de la invención debe determinarse mediante la referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con tales variaciones.

15 [0086] A menos que se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente, usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones, en todos los casos debe entenderse que están modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos mostrados en esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende que se obtengan mediante la presente invención.

20 [0087] Lo que se reivindica es

REIVINDICACIONES

1. El método para tratar, mejorar, o retrasar al menos un síntoma de talasemia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula I:



5

I

en la que

A se selecciona del grupo que consiste en alquilenos o NR_1 ;

Q es un arilo monocíclico o bicíclico, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, unido a A por medio de un carbono de anillo,

- 10 en el que Q puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{NR}_1\text{R}_1'$, amido, carboxilo, alcanóilo, alcóxicarbonilo, ureido, N-alquilsulfamóilo, N-alquilcarbamoíilo, carboxamida, sulfamóilo, carbamoíilo, heteroarilo, heterociclo, $\text{-NR}_1\text{-C(O)-NR}_1'$ - fenilo, $\text{SO}_2\text{NH-cicloalquilo}$;
- 15 $\text{SO}_2\text{NH-heterociclo}$, SO_2H , $\text{SO}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{SO}_2\text{-heterociclo}$, o C(O)-heterociclo , en el que el heterociclo, fenilo o cicloalquilo, para cada aparición si hay alguna, puede estar sustituido opcionalmente con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_1 y R_1' , independientemente, para cada aparición, se selecciona de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R_5 es H, halo, ciano, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

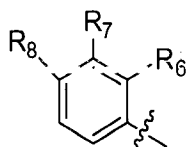
20

B es N o CR_2 ;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; o alcóxicarbonilo;

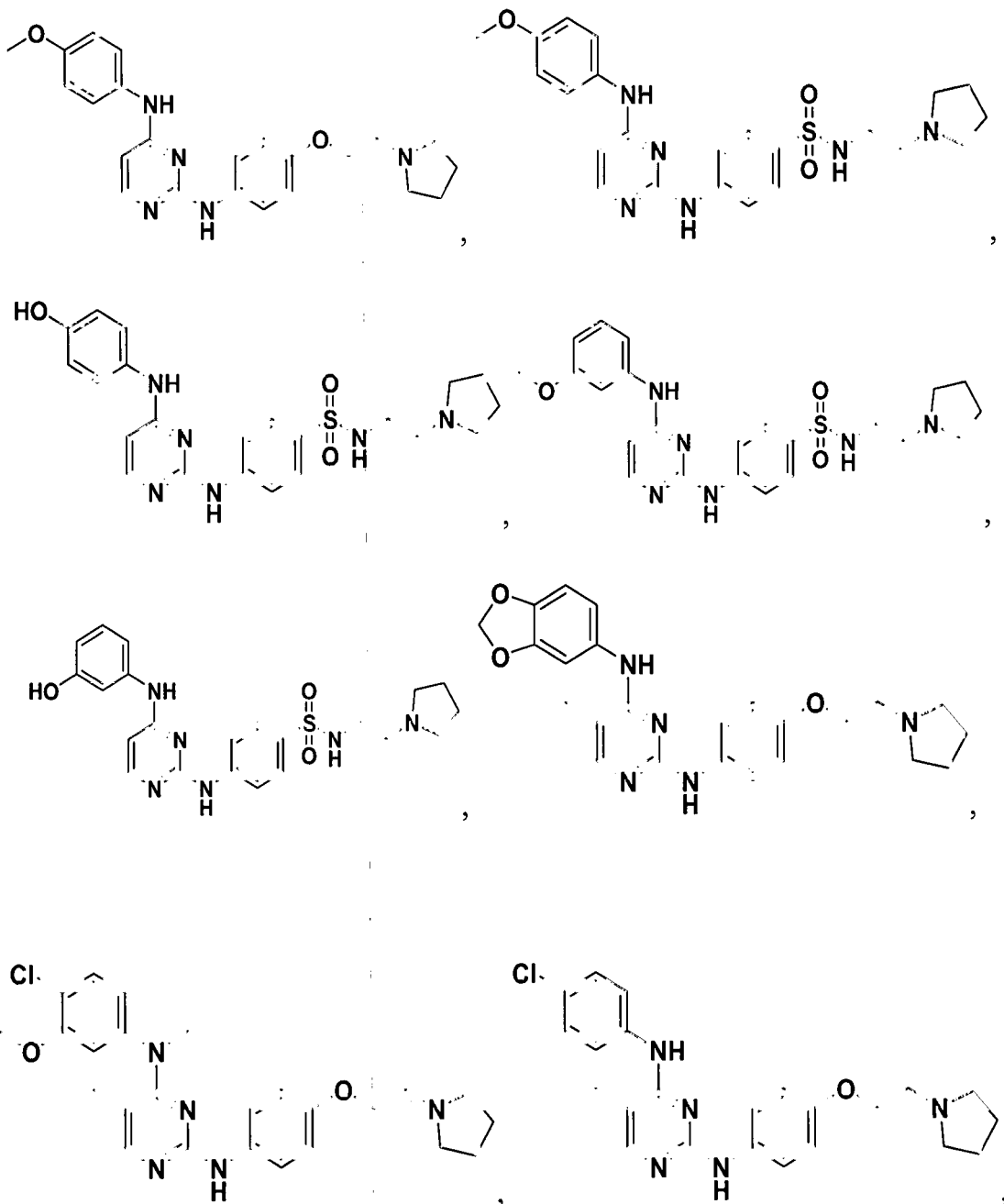
Y se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -O-alquilenos ; $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_1\text{-alquilenos}$, -O- , alquilenos, y -C(O)- ;

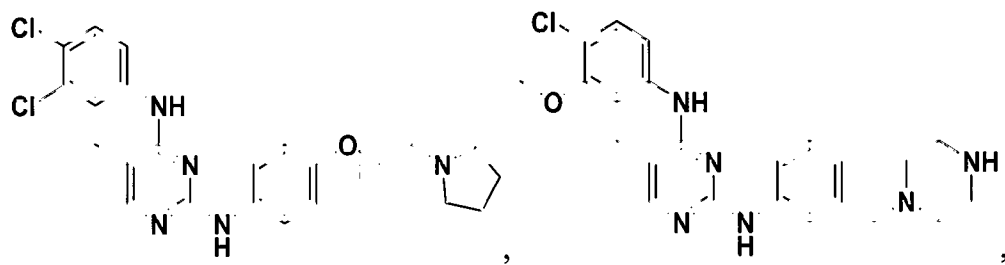
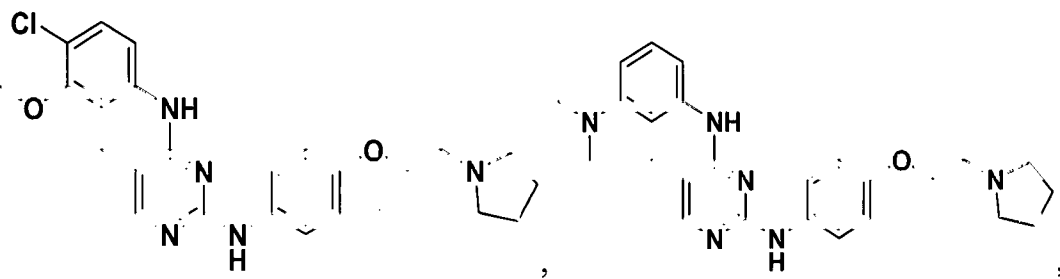
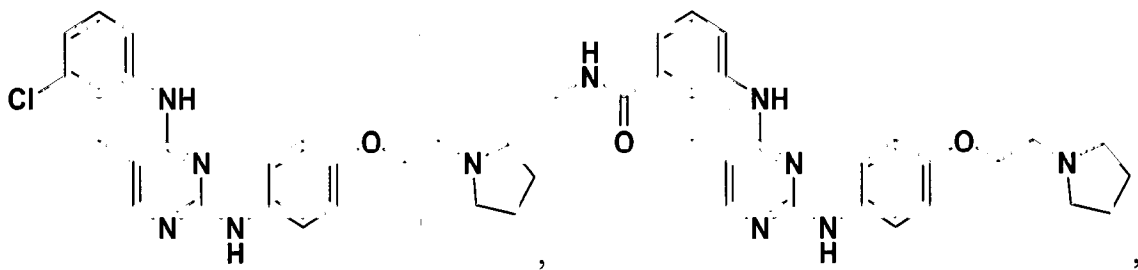
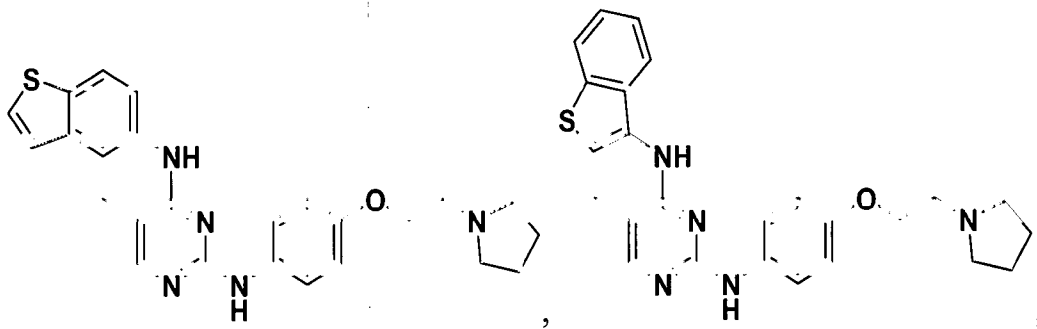
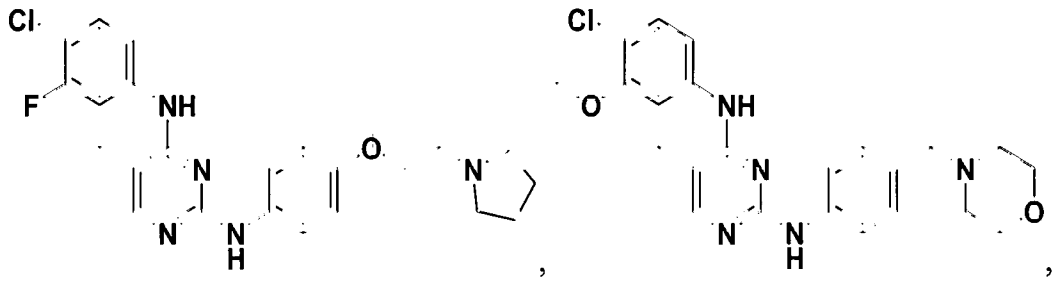
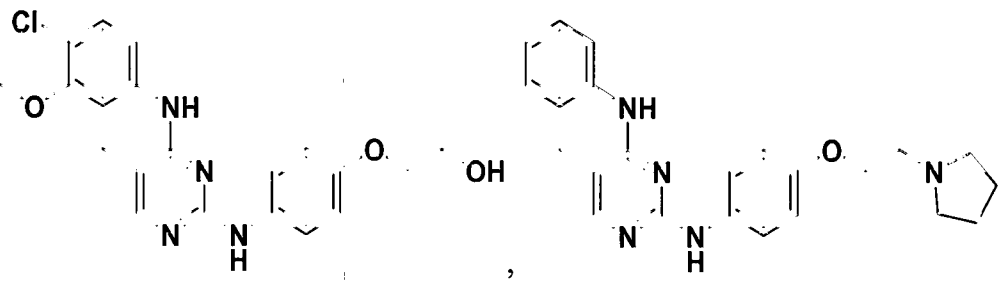
- R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, y R_4 , en el que R_4 es un heterociclo o heteroarilo monocíclico unido a Y por medio de un carbono de anillo o heteroátomo, y en el que R_4 está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C_1-C_6 , carboxilo, alcanóilo, o alcoxicarbonilo;
- en la que para cada aparición, si hay alguna, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno, puede estar sustituido opcionalmente con halo, amino, hidroxilo, o ciano;
- o una de sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.
2. El método de la reivindicación 1, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolina, benzotiofeno, indol, o piridina.
 3. El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que R_5 es alquilo C_1-C_6 .
 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R_3 es metilo.
 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es metileno.
 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es $-O-CH_2-CH_2-$.
 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_4 se selecciona del grupo que consiste en pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, or piperidinilo.
 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_4 se selecciona del grupo que consiste en tetrazol, imidazol, triazol, pirazol, o piridinilo.
 9. El método de la reivindicación 7 ó 8, en el que R_4 está sustituido con un metilo.
 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que Q es fenilo.
 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que Q está sustituido con N-*terc*-butil-sulfonamida.
 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que Q está representado por:

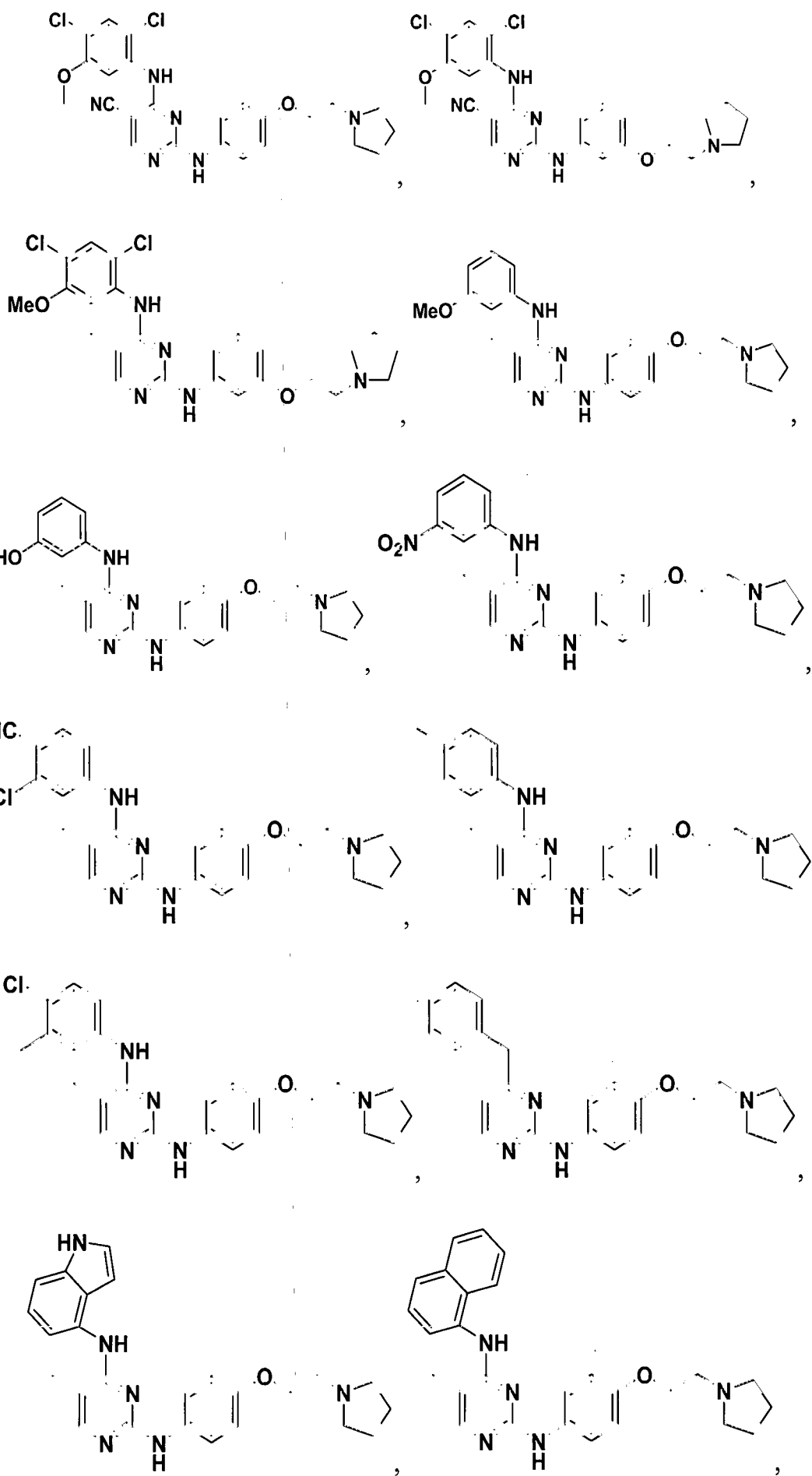


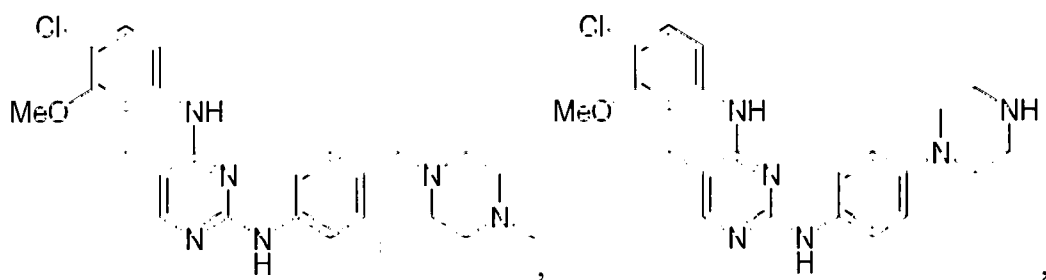
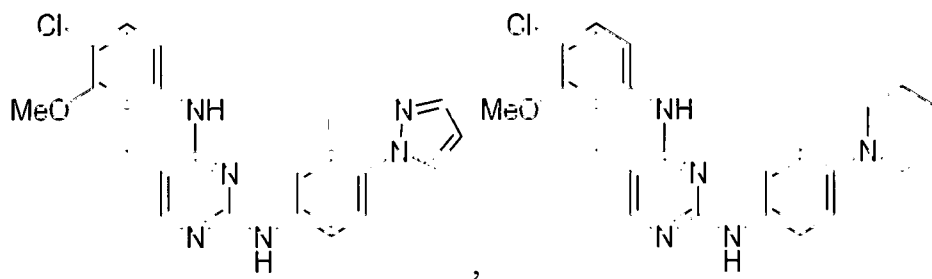
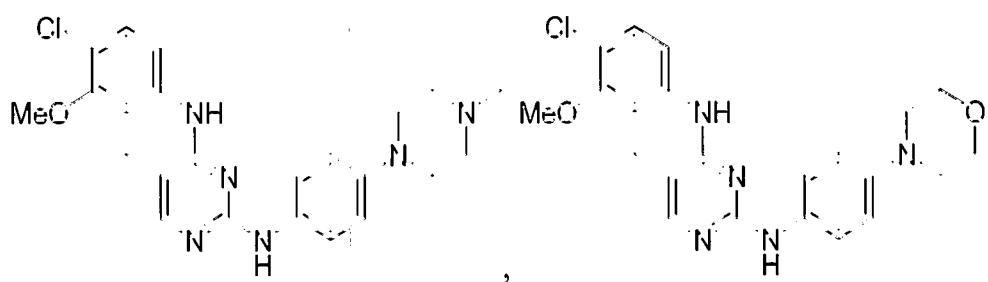
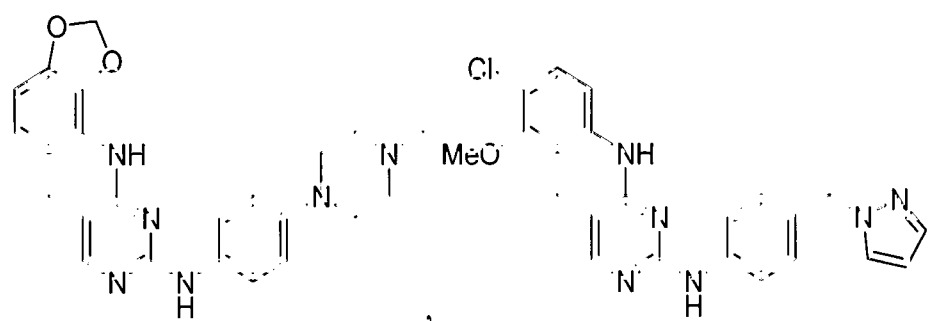
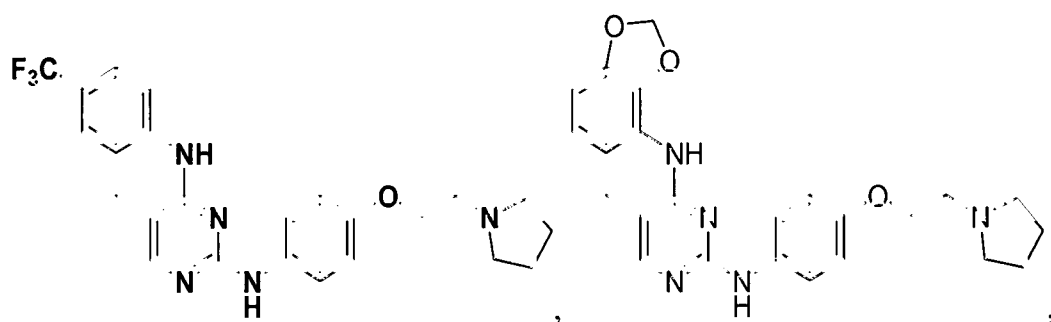
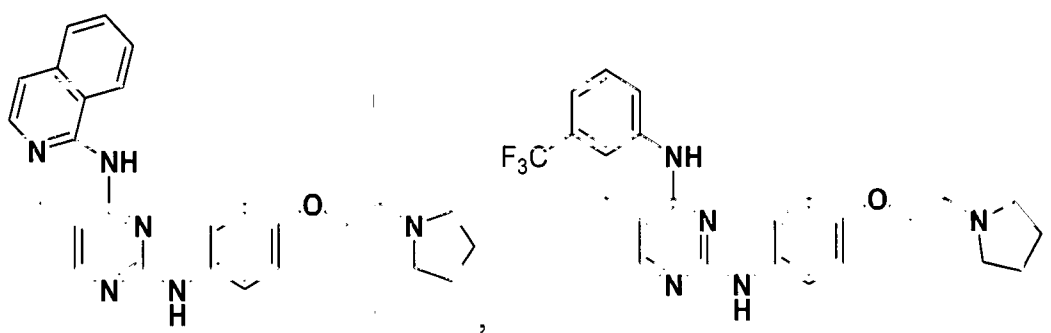
en el que R_6 , R_7 , y R_8 están, independientemente, para cada aparición, seleccionados del grupo que consiste en: H, halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , amido, carboxilo, alcanóilo, alcóxicarbonilo, N-alquilsulfamóilo, N-alquilcarbamoílo, carboxamida, sulfamóilo, carbamoílo, SO_2H , y SO_2 -alquilo (C_1 - C_6).

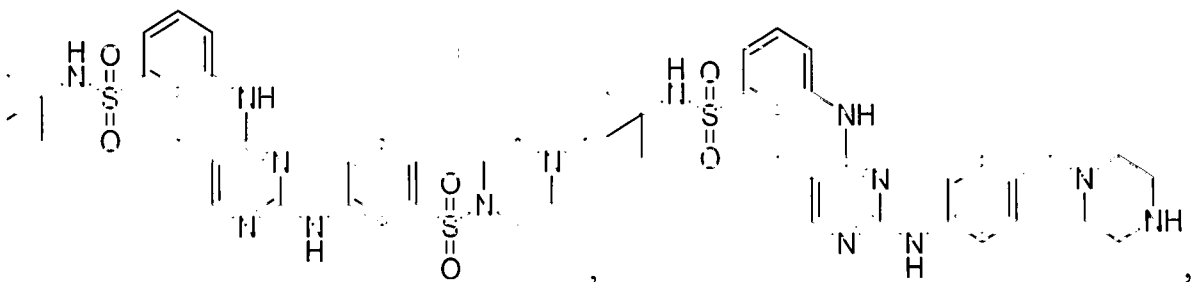
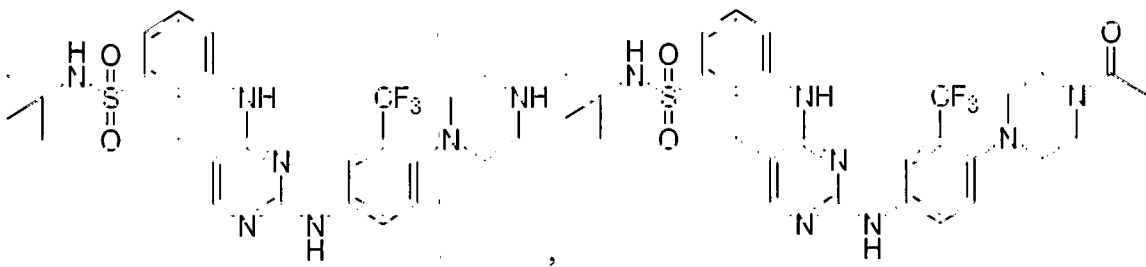
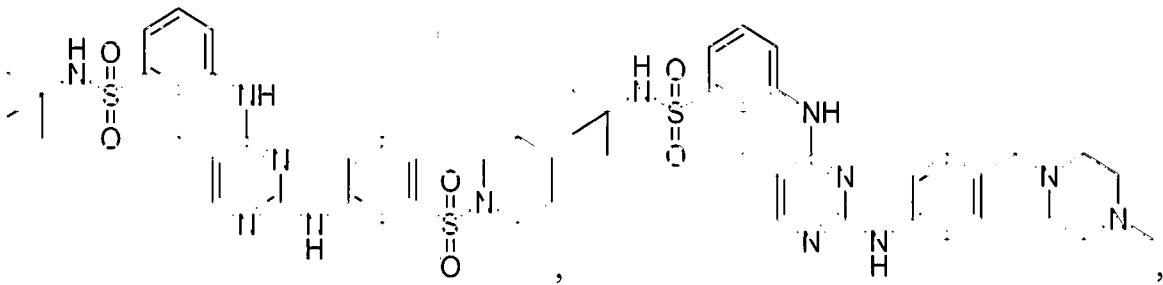
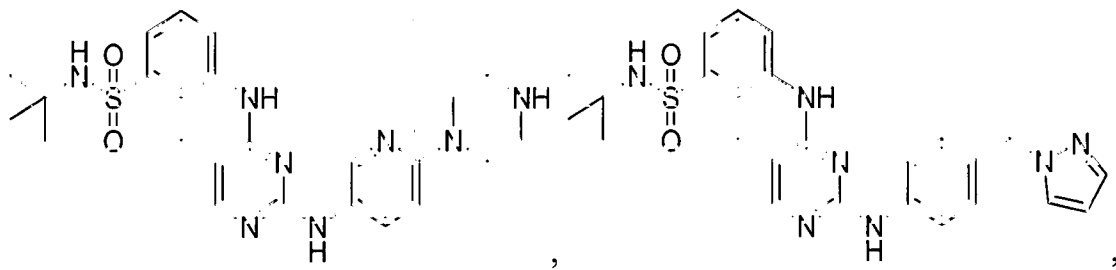
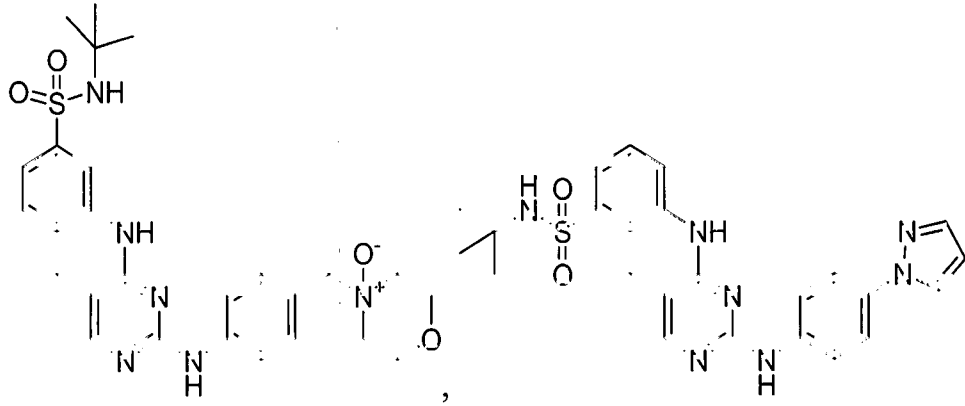
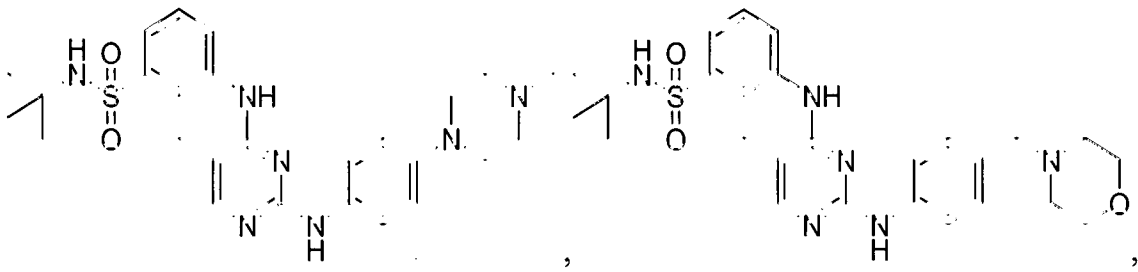
- 5 13. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

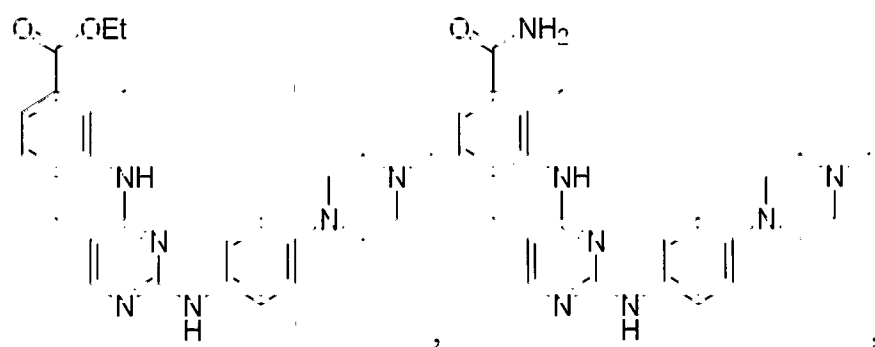
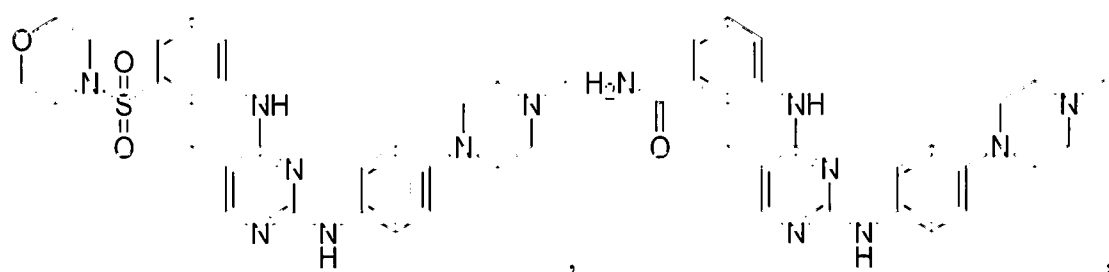
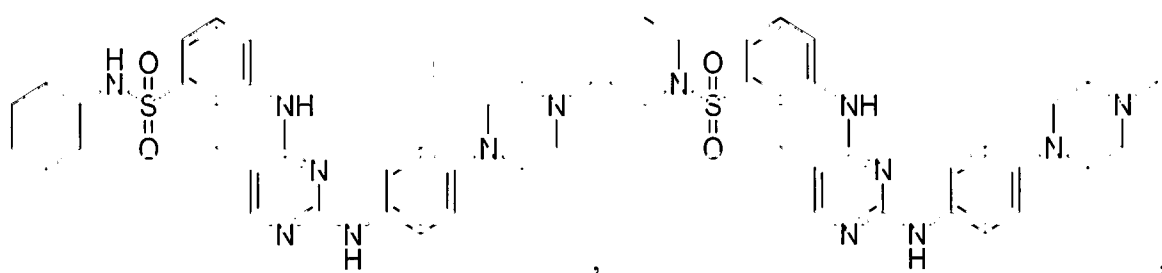
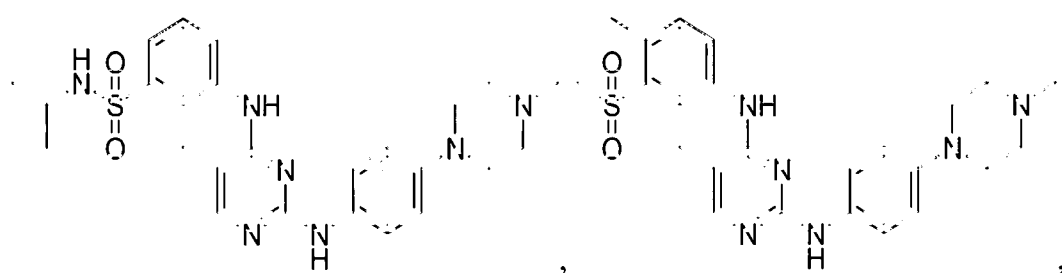
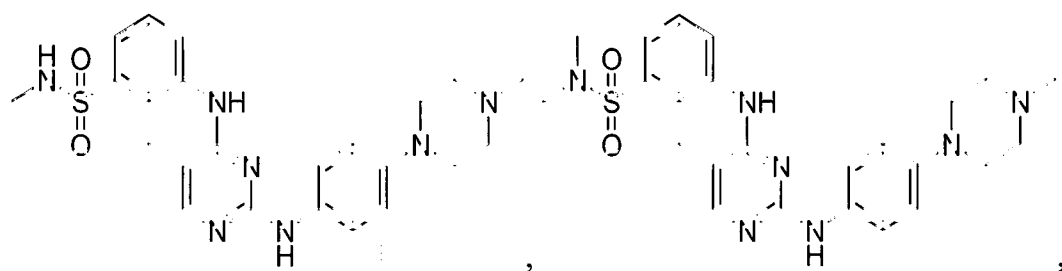
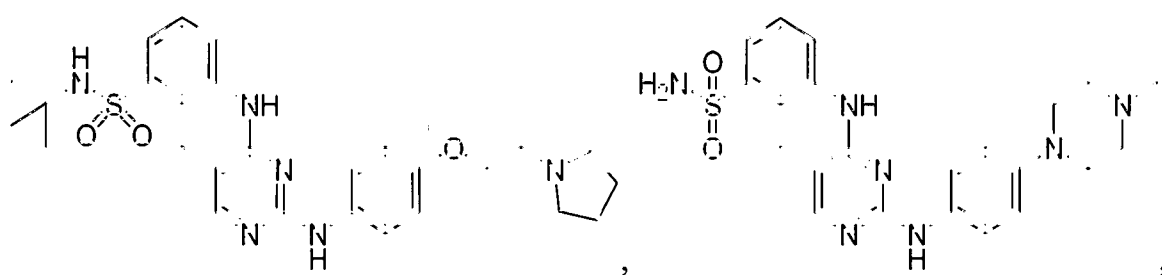




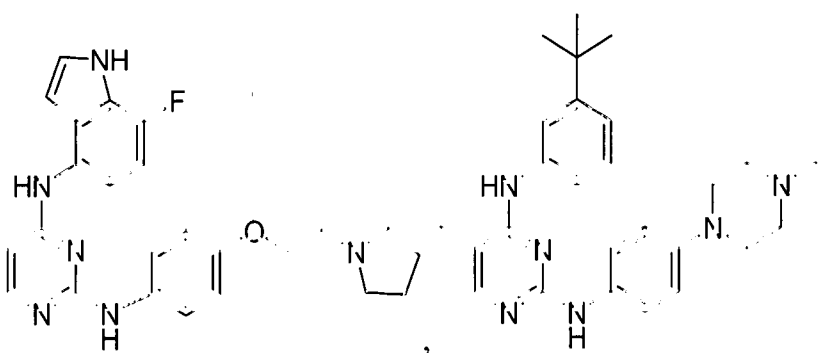
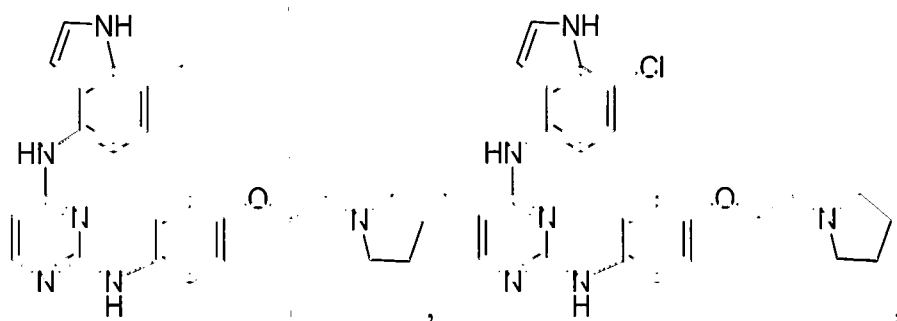
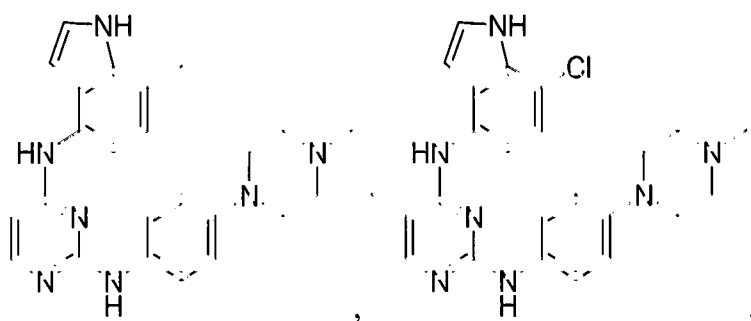
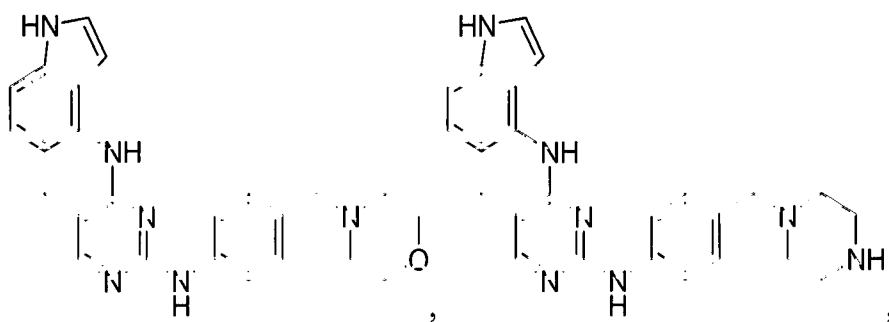
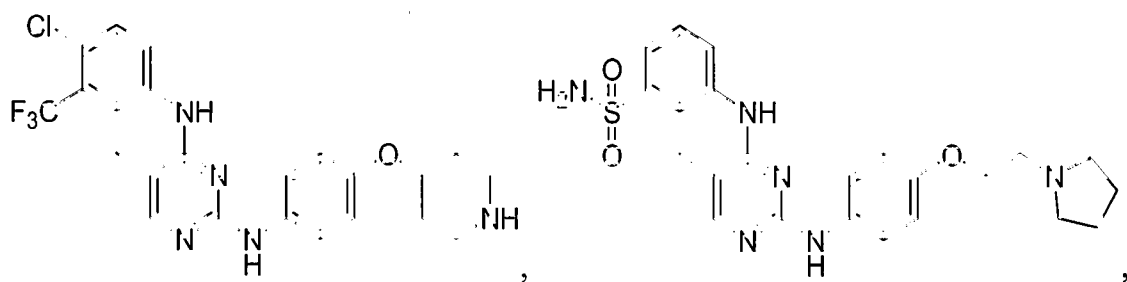


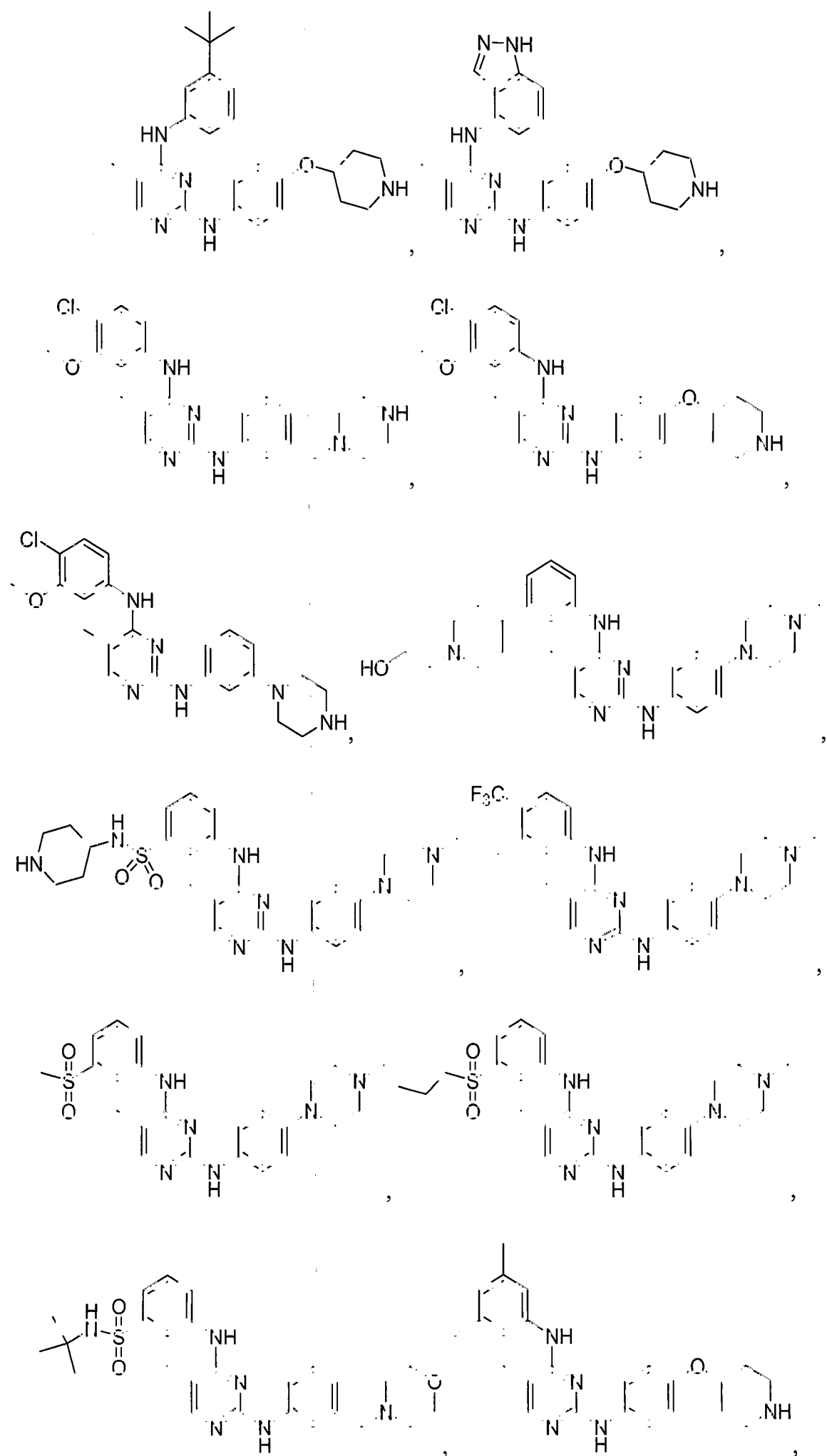


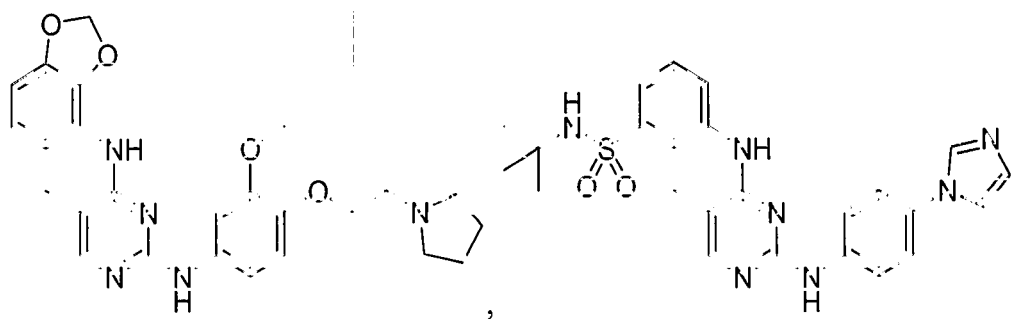
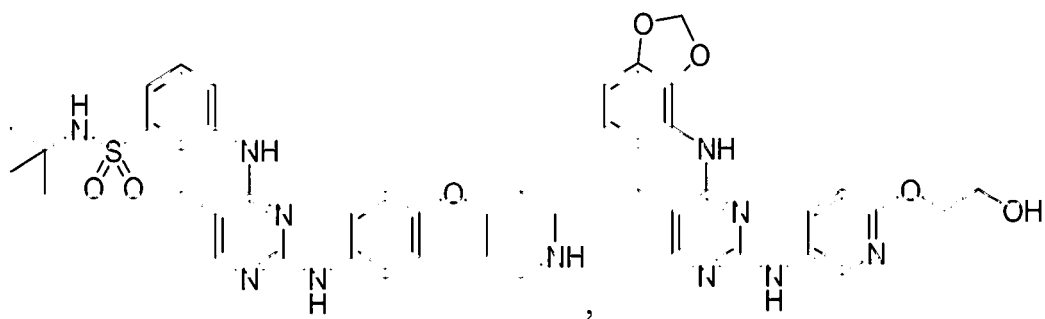
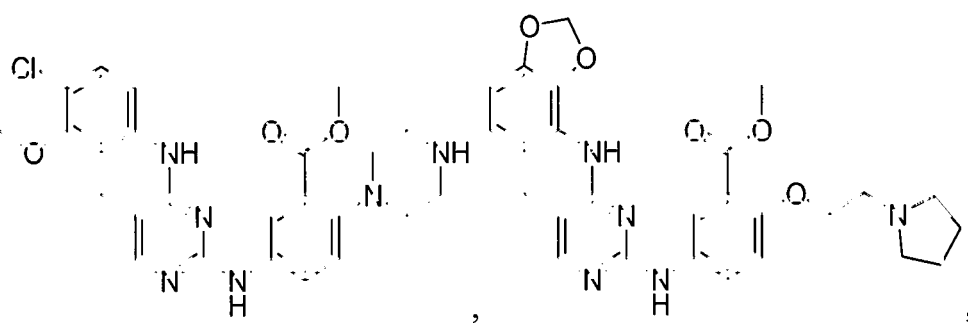
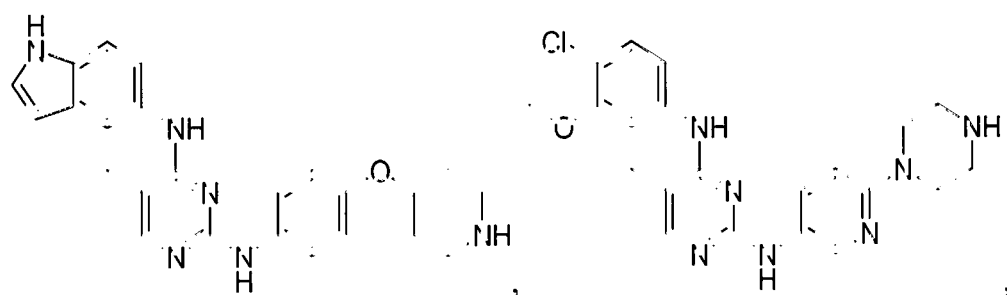
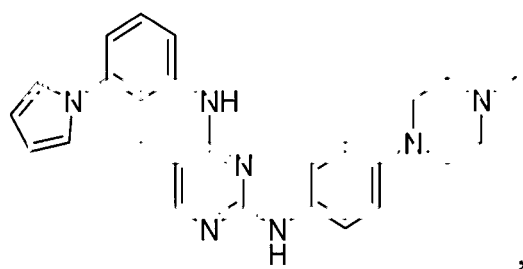
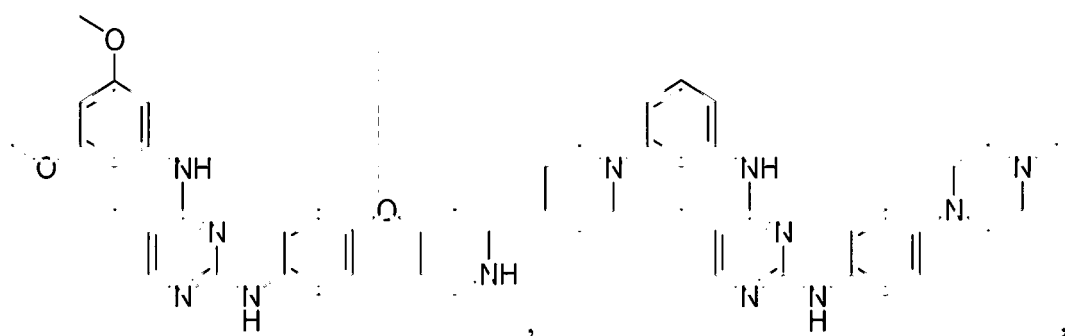


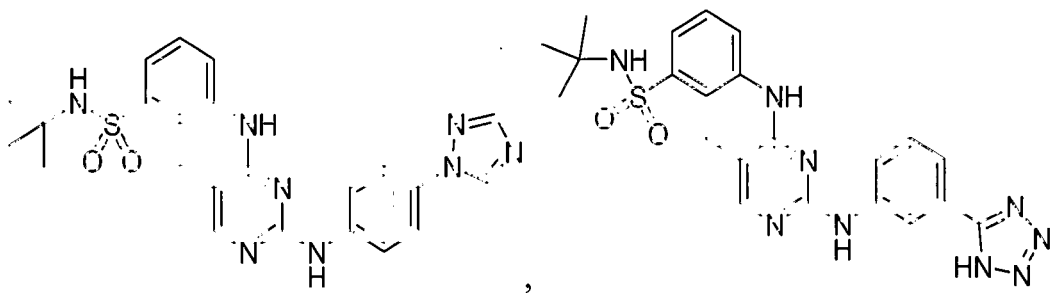
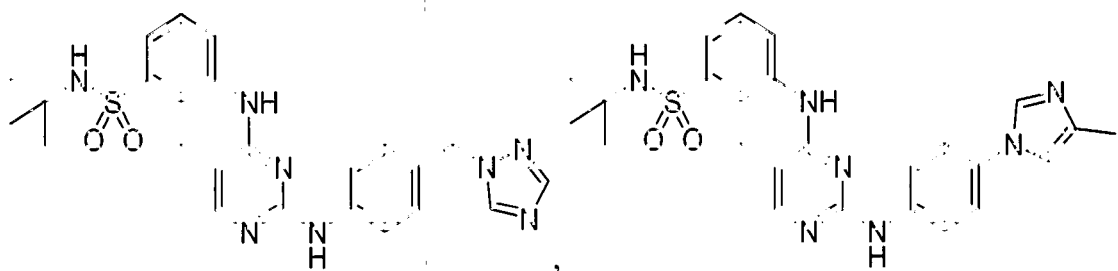
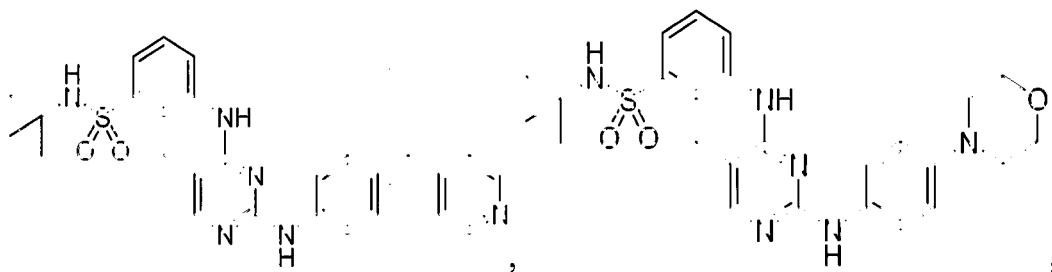
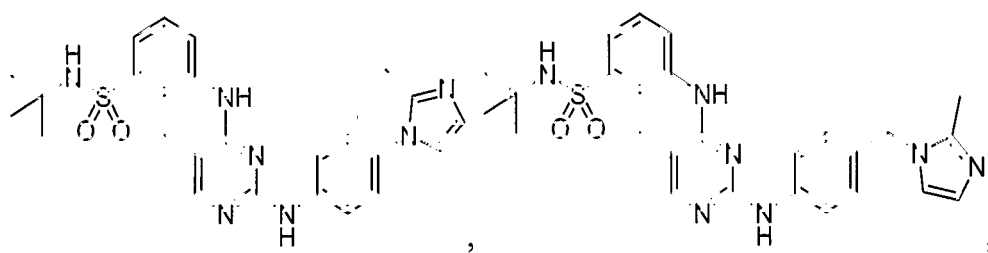
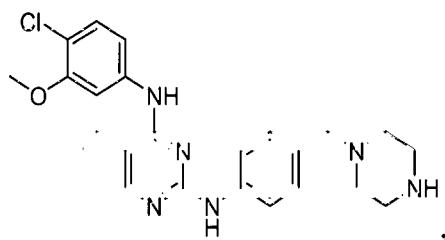
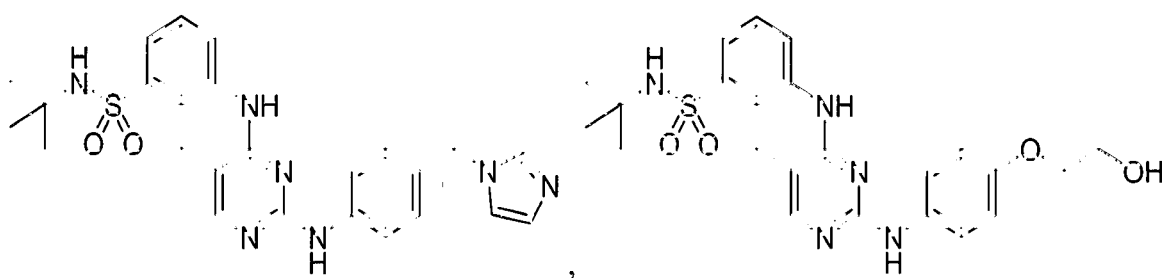


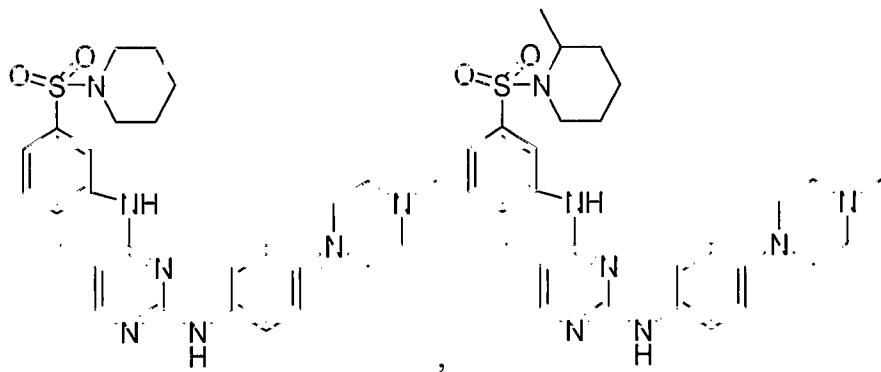
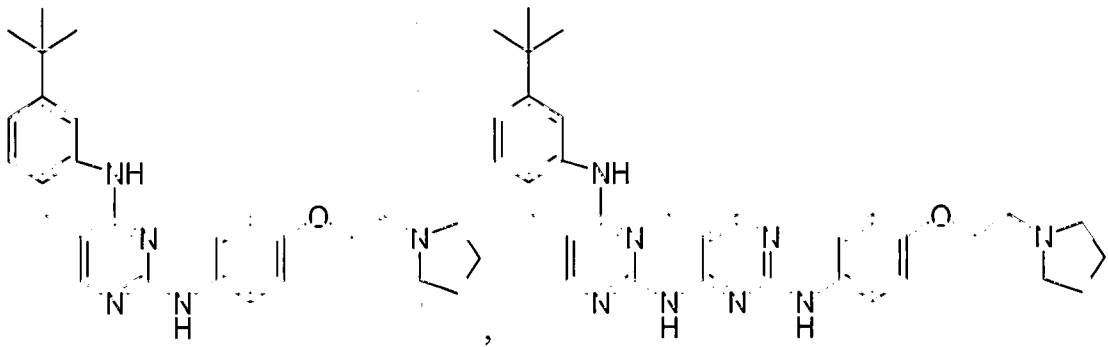
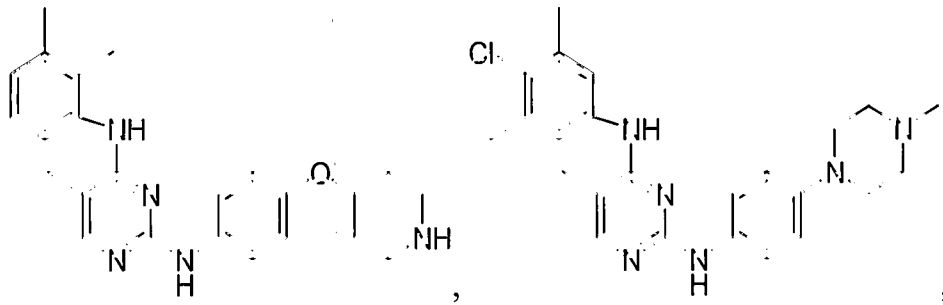
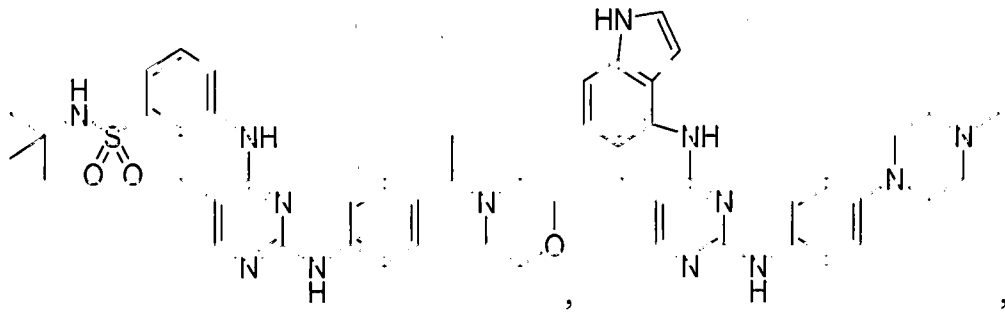
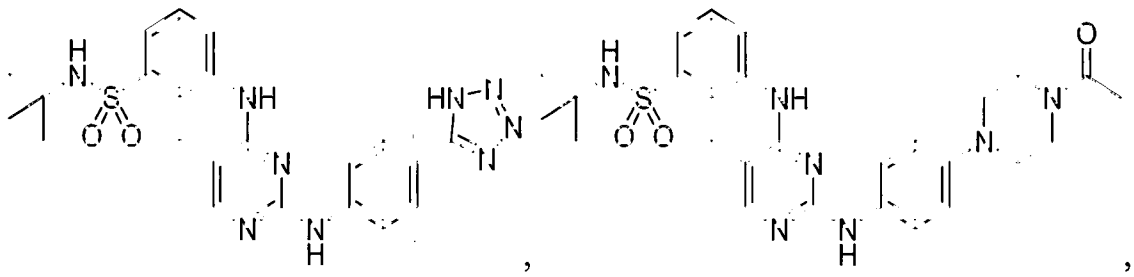
126

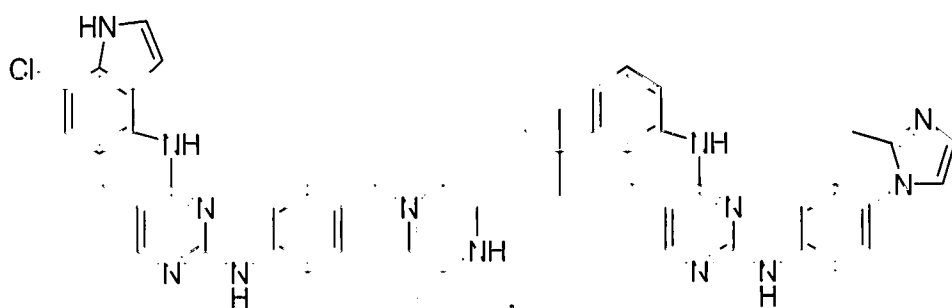
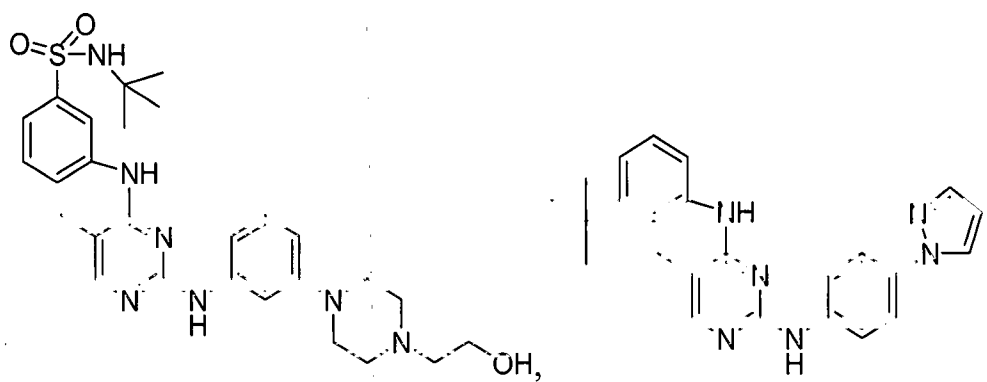
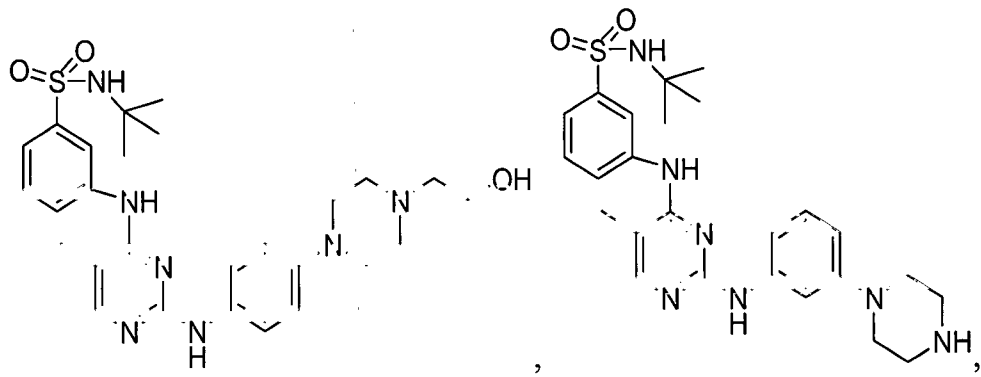
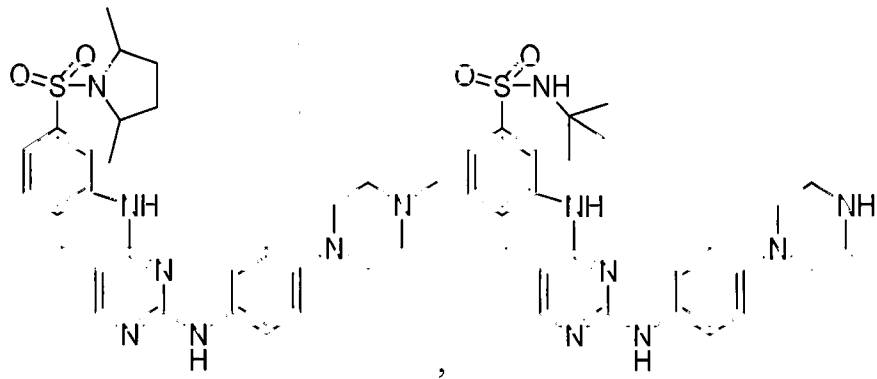
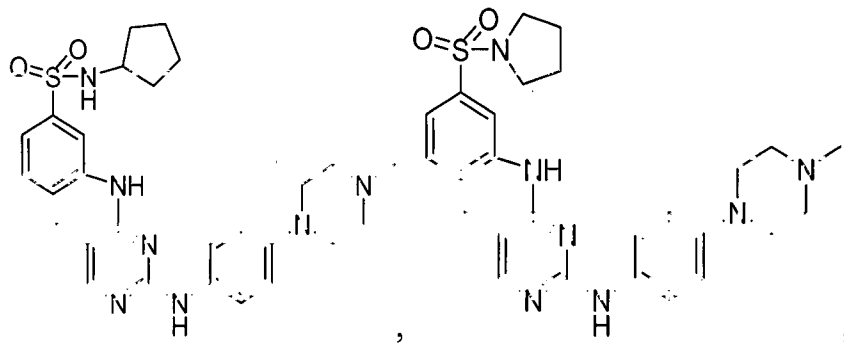




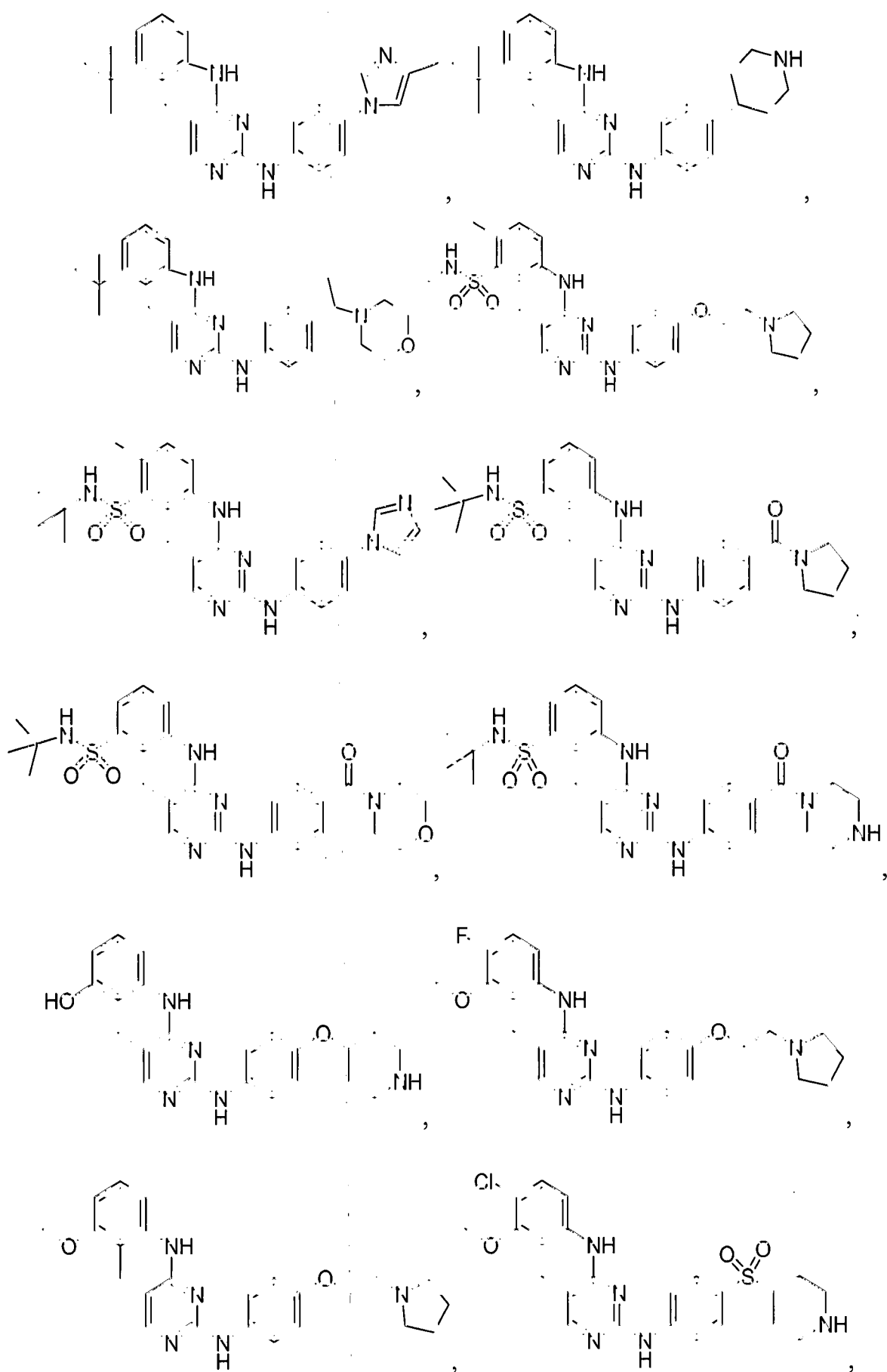


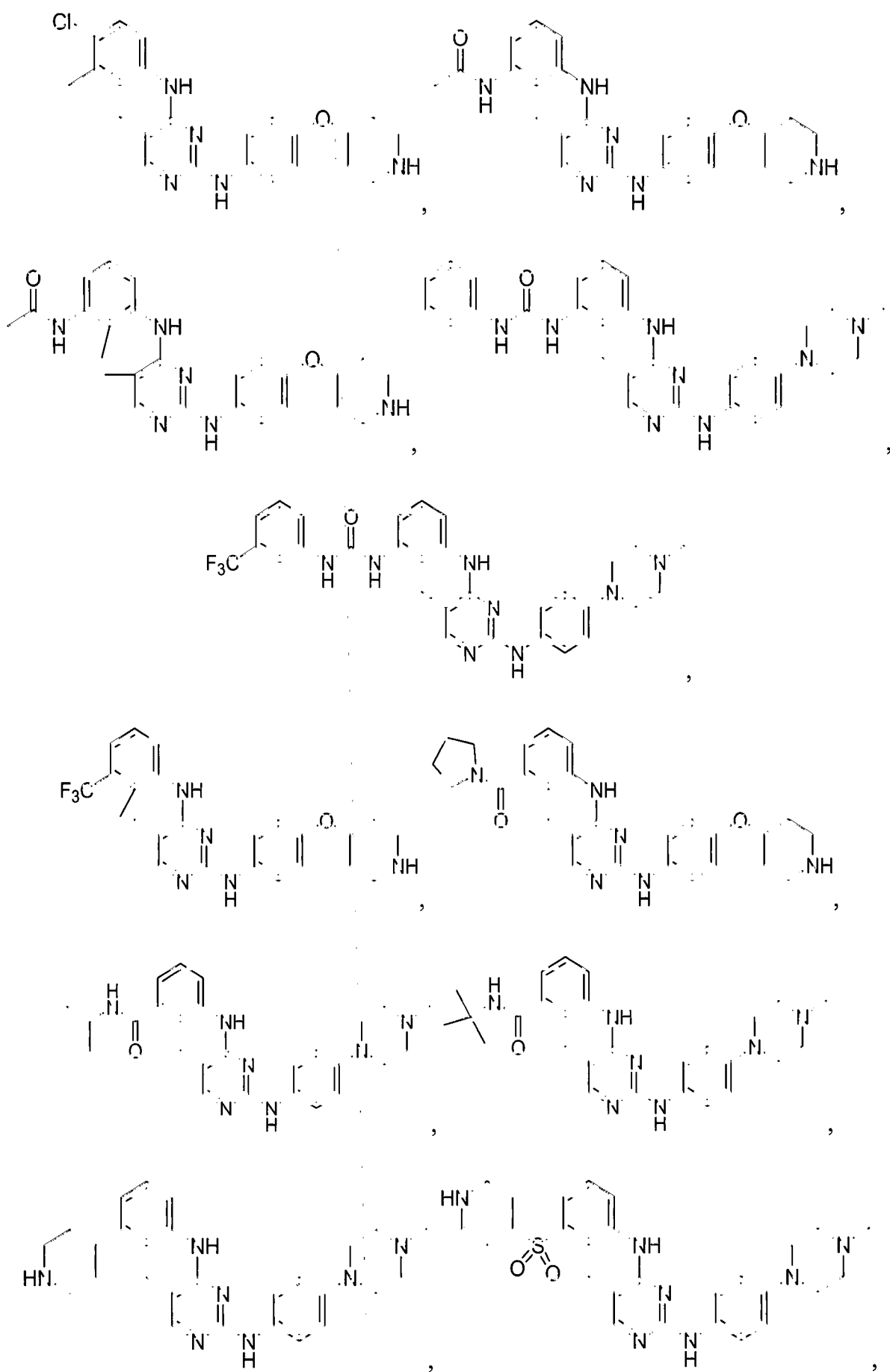


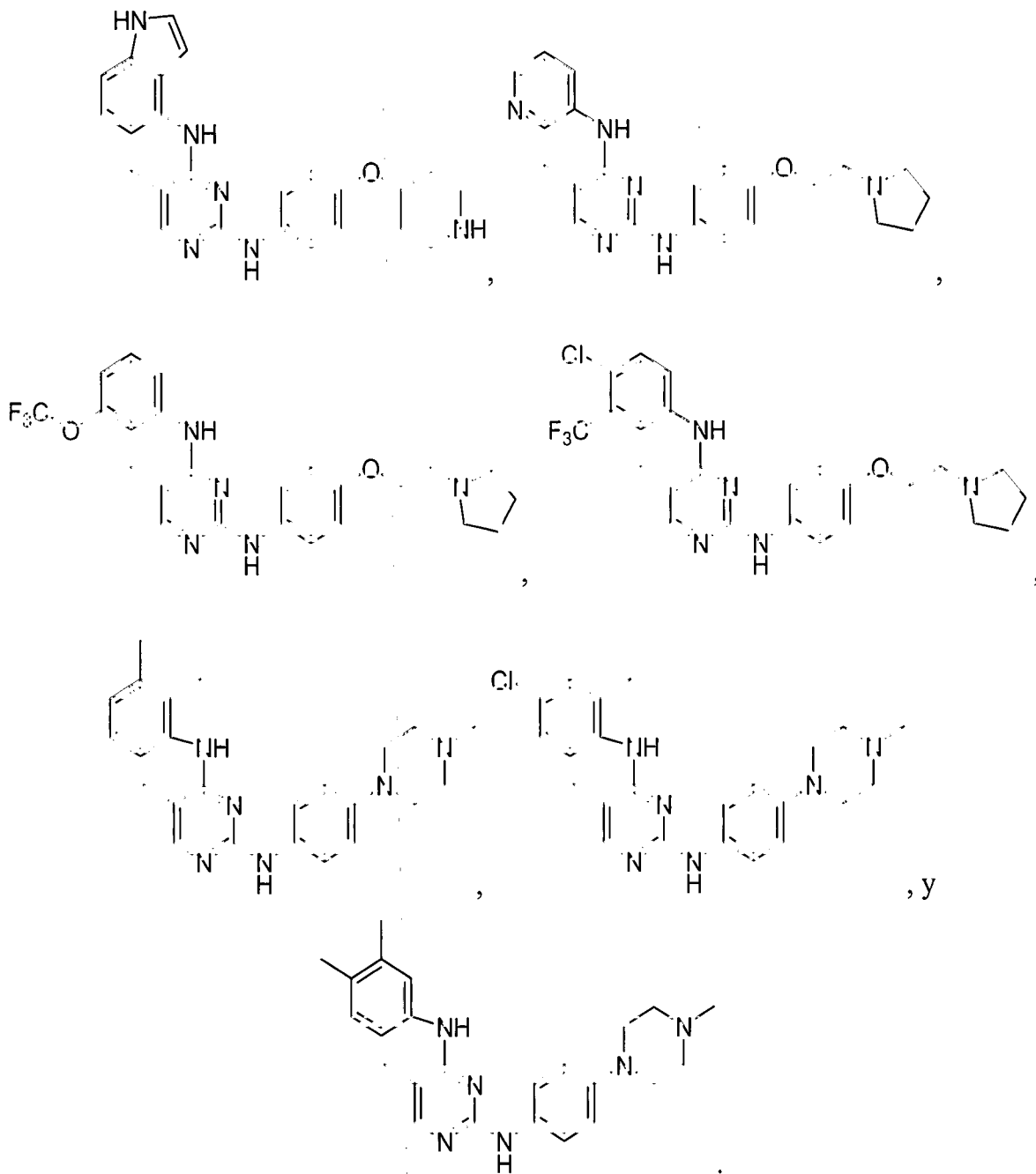




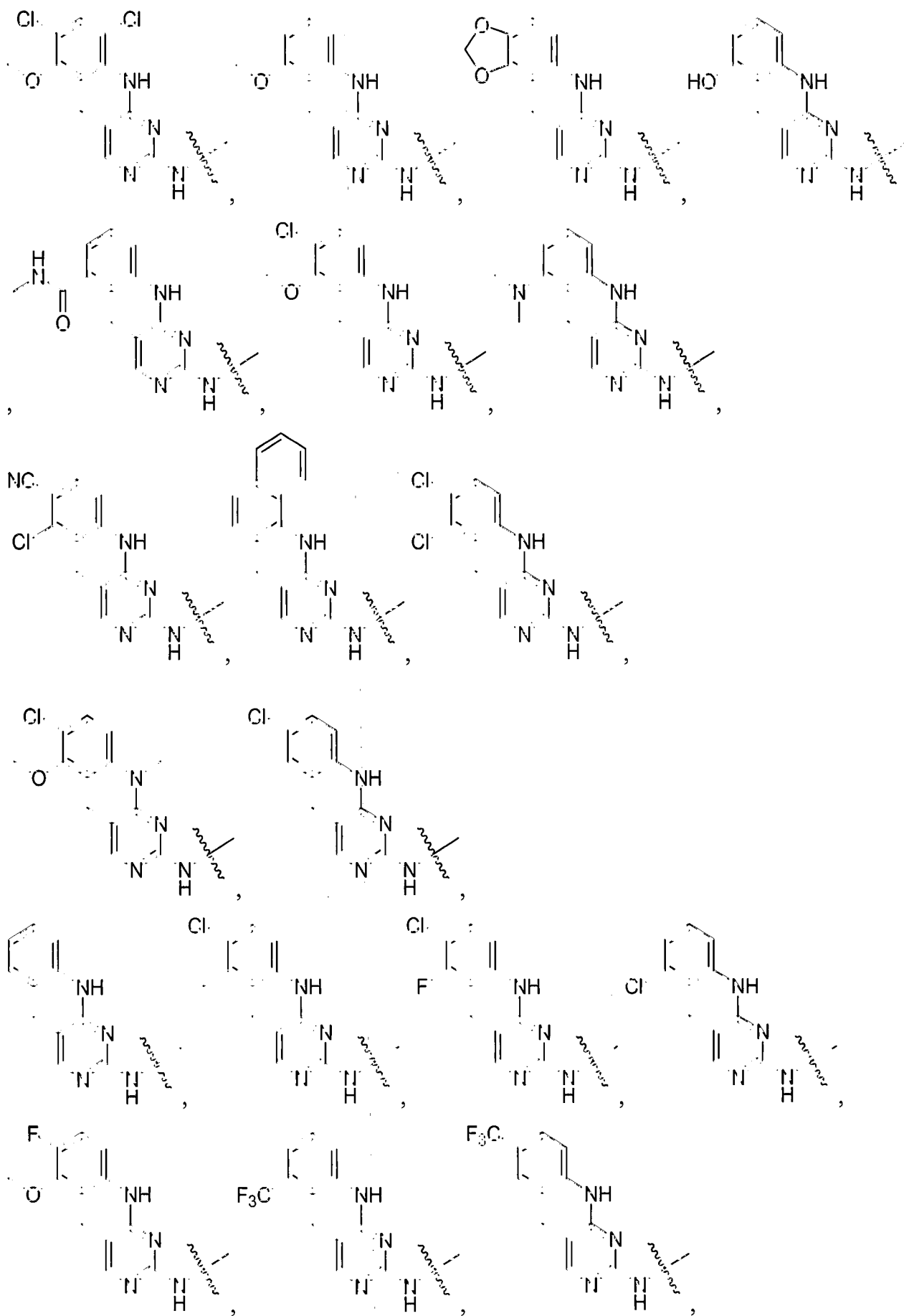
132

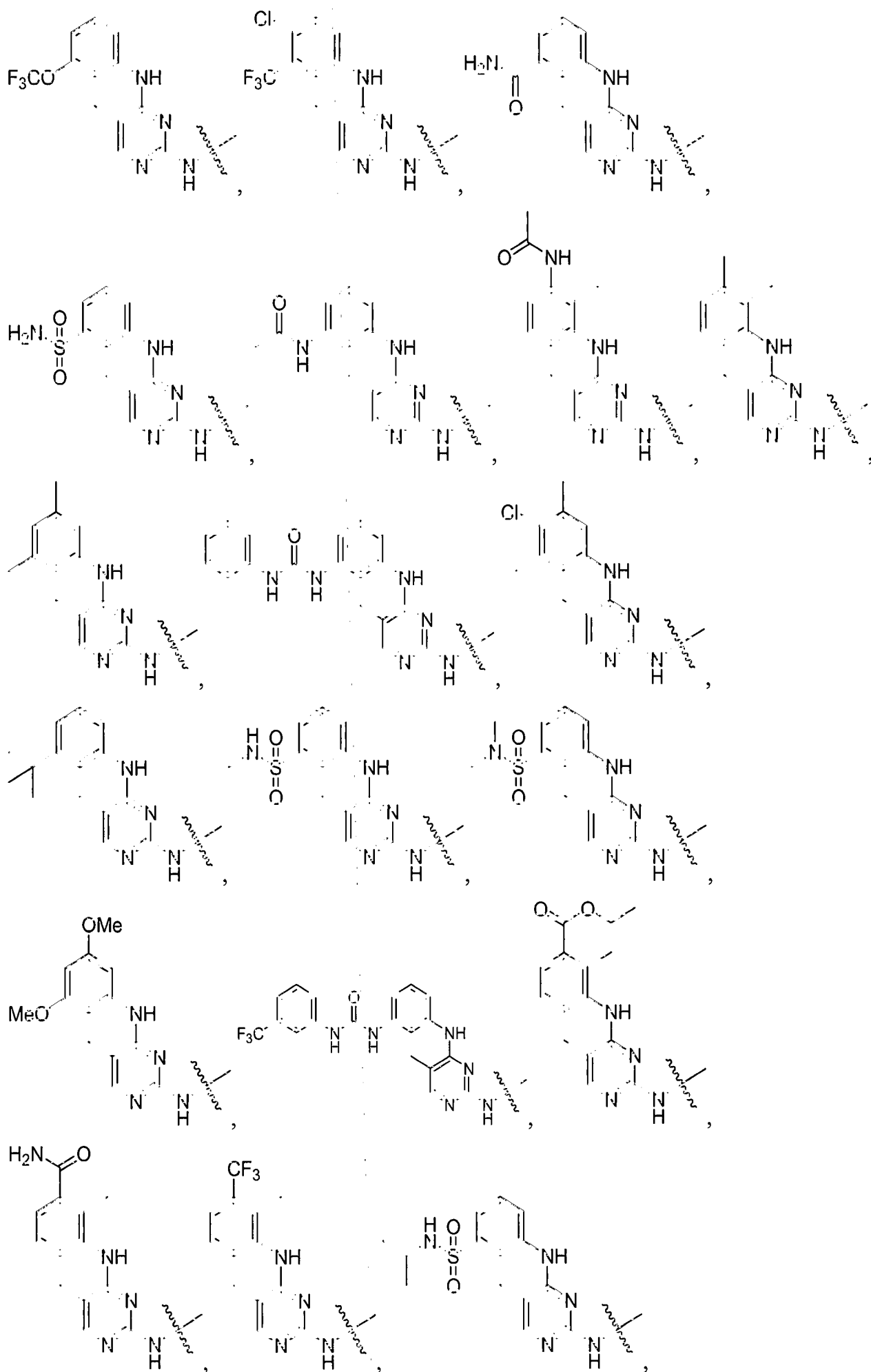


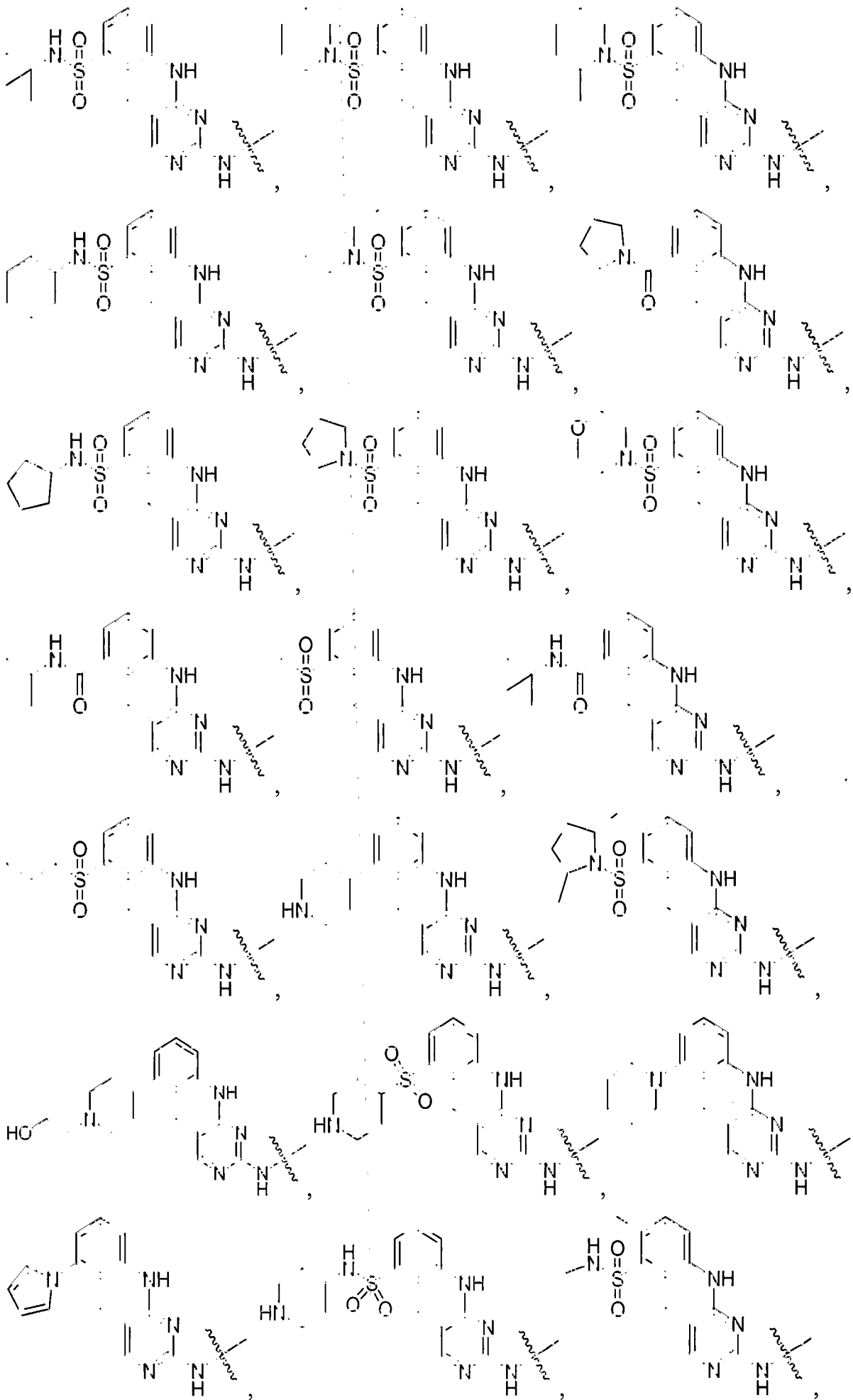


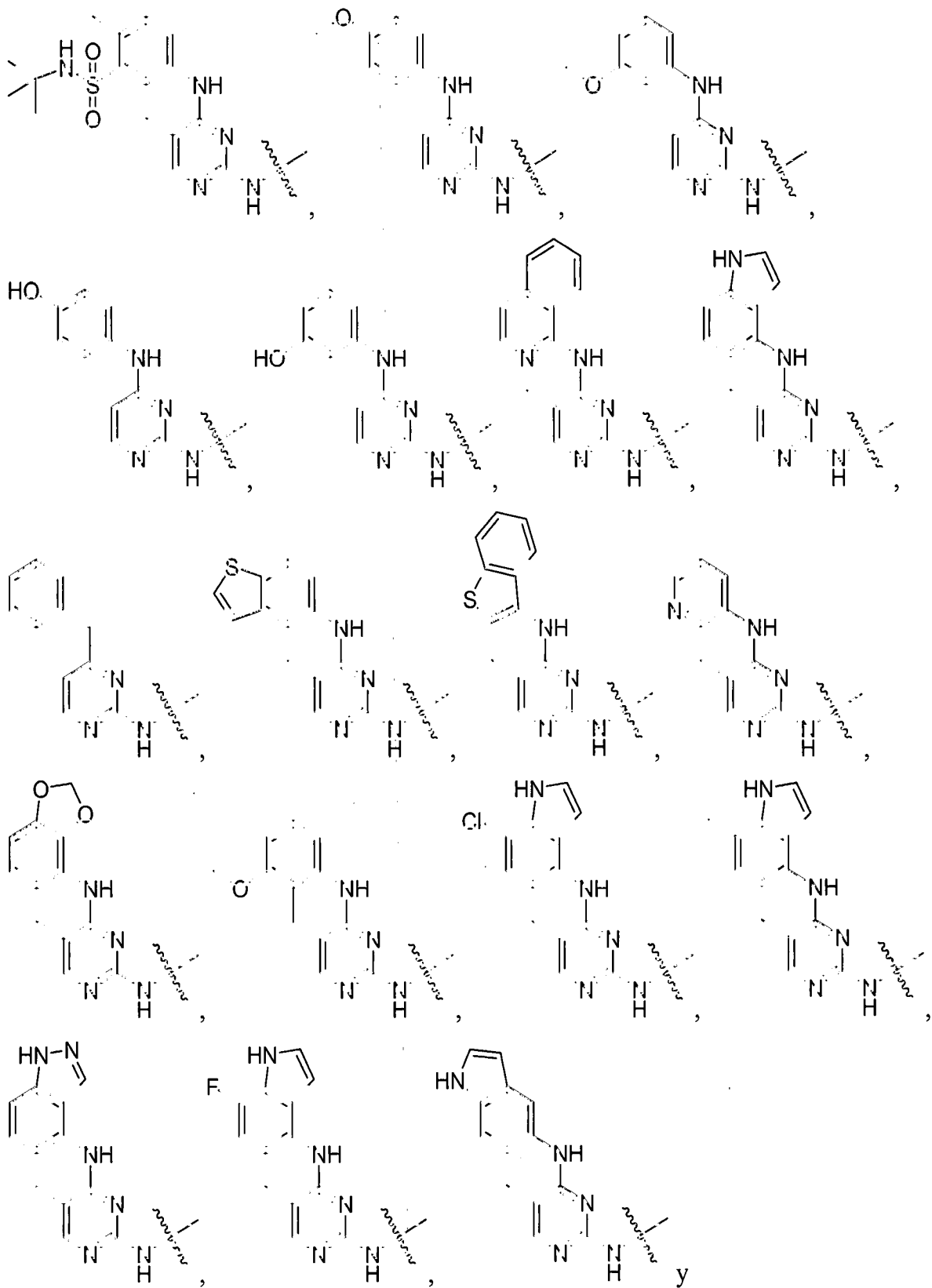


- 5 14. Un método para tratar la talasemia, o mejorar o retrasar al menos un síntoma de talasemia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por un primer resto conectado químicamente a un segundo resto, o una de sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en el que el primer resto se selecciona del grupo que consiste en:

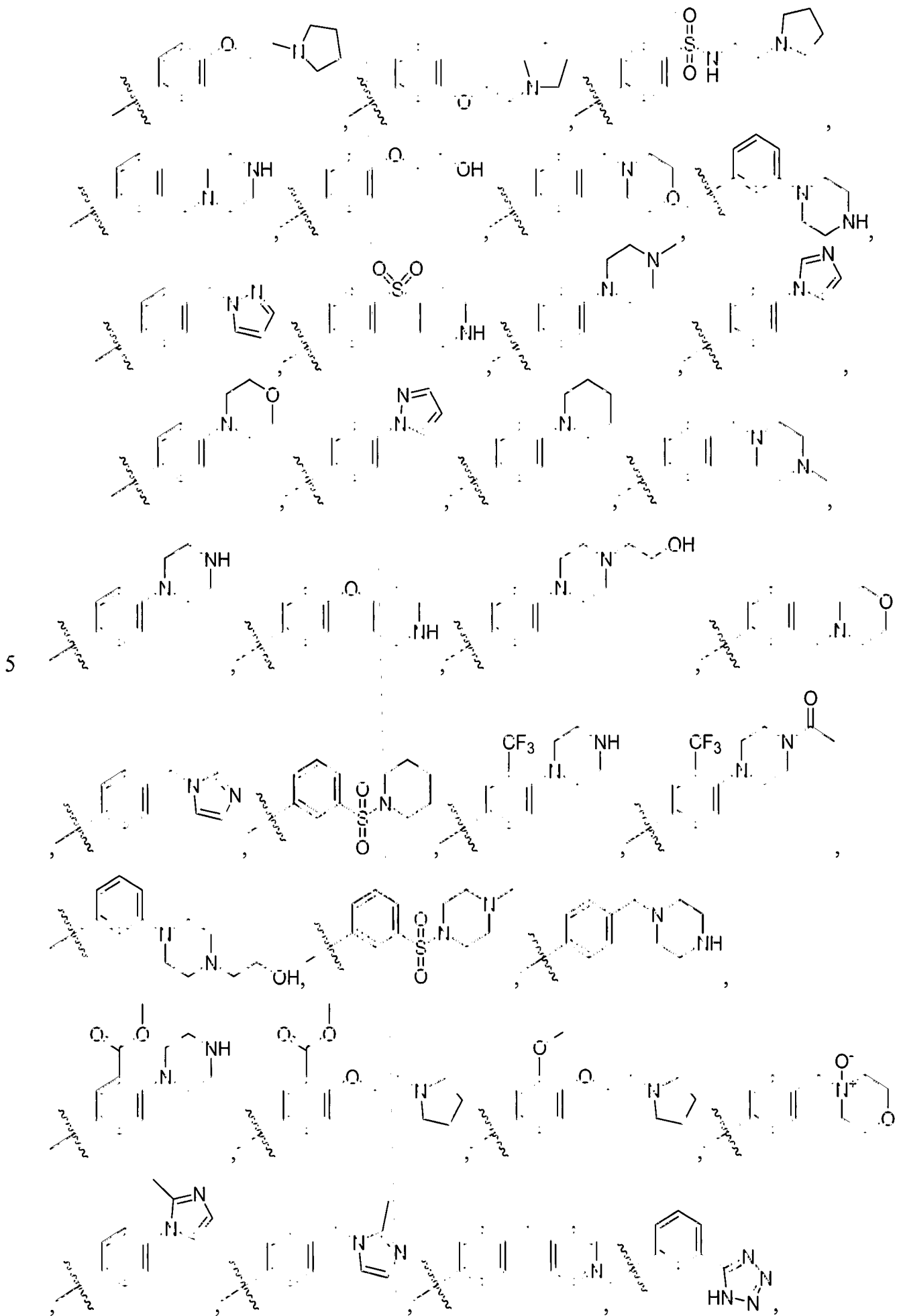




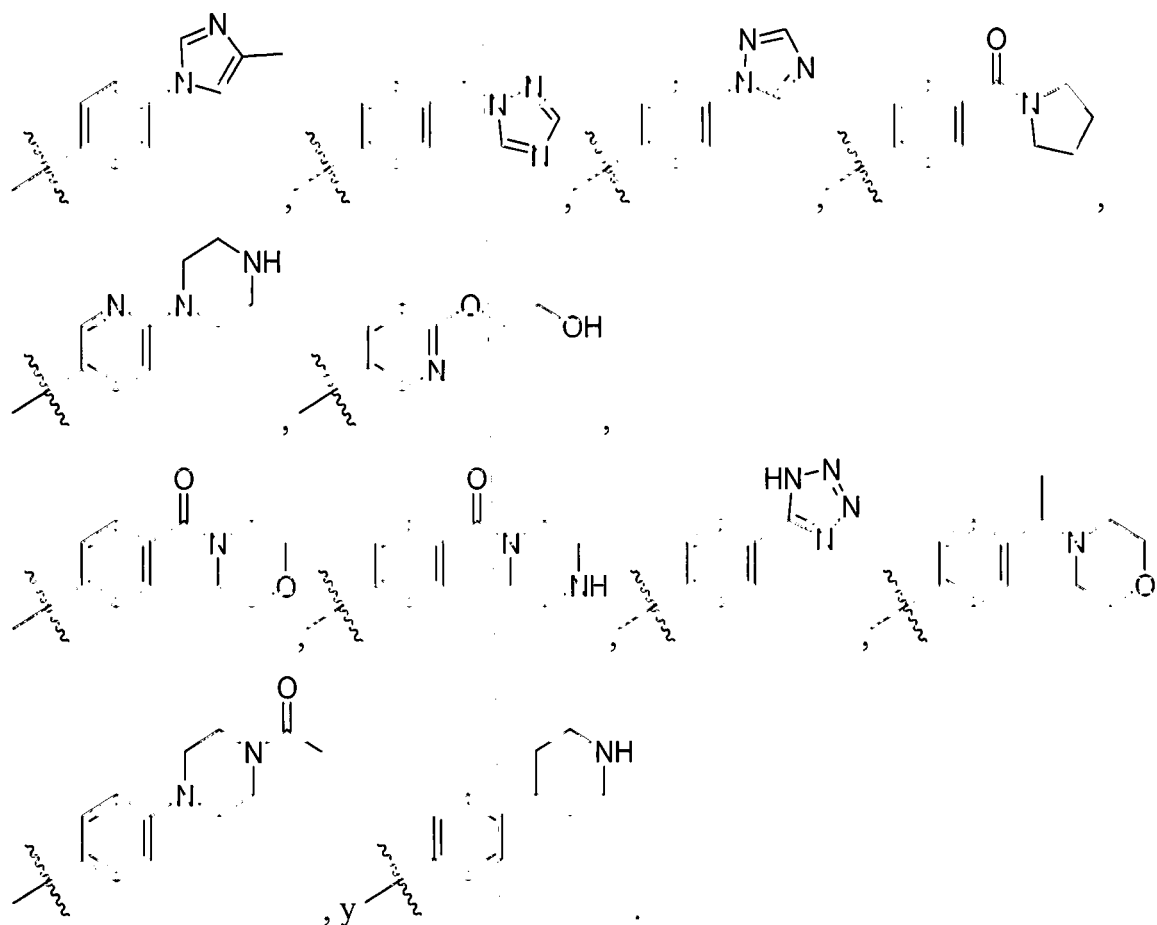




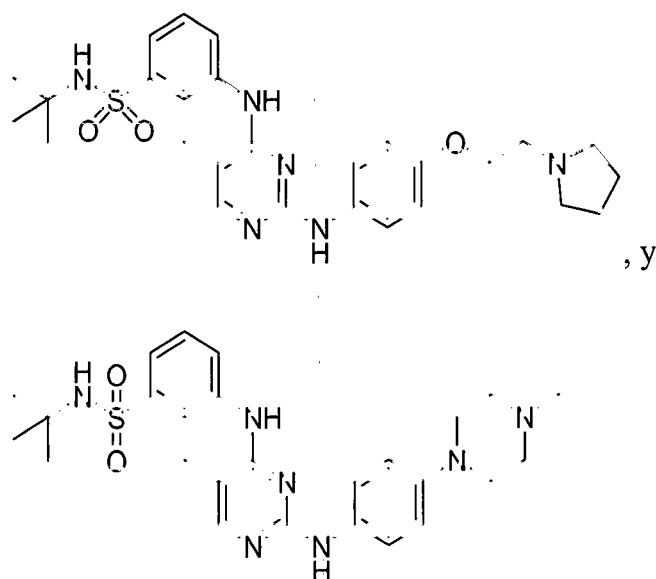
en el que el segundo resto se selecciona del grupo que consiste en:



140



- 5 15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el síntoma es un bazo dilatado.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el síntoma es una sobrecarga de hierro.
17. Un método para tratar la talasemia, que comprende administrar a un paciente que lo
10 necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que la talasemia es talasemia α .

5 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que la talasemia es talasemia β .

RESUMEN

En la presente invención se proporciona un método para tratar, mejorar, o retrasar al menos un síntoma de un trastorno sanguíneo genético, por ejemplo, anemia drepanocítica o talasemia, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak2. También se proporciona en parte un método para reducir un bazo dilatado en un paciente que padece talasemia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Jak2.

10

15

20

Figura 1

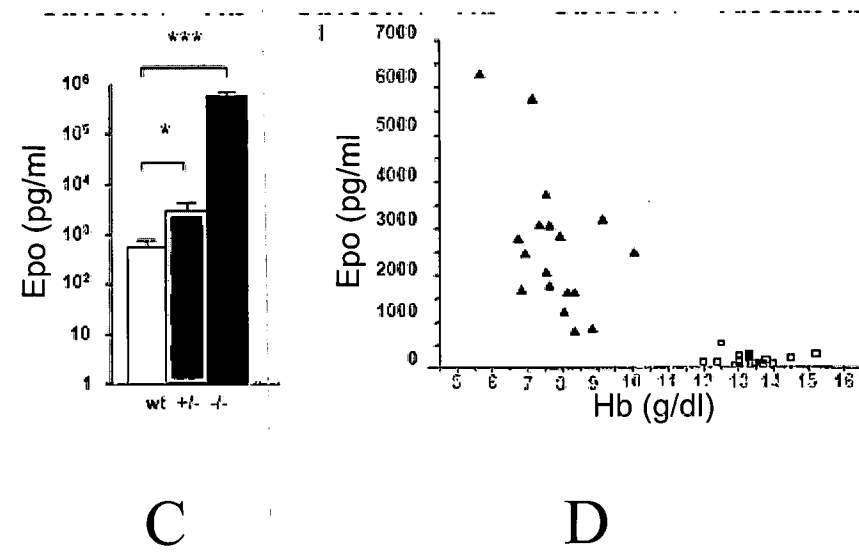
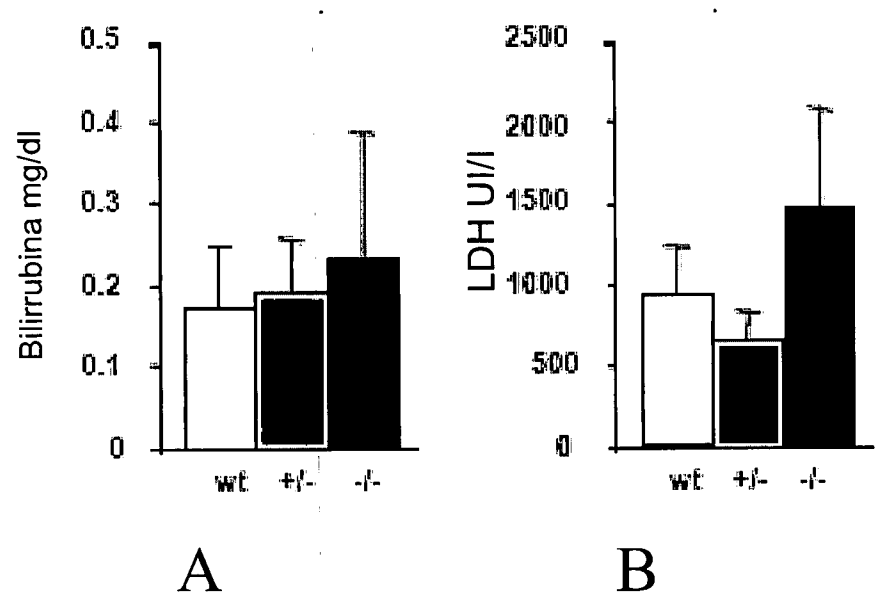
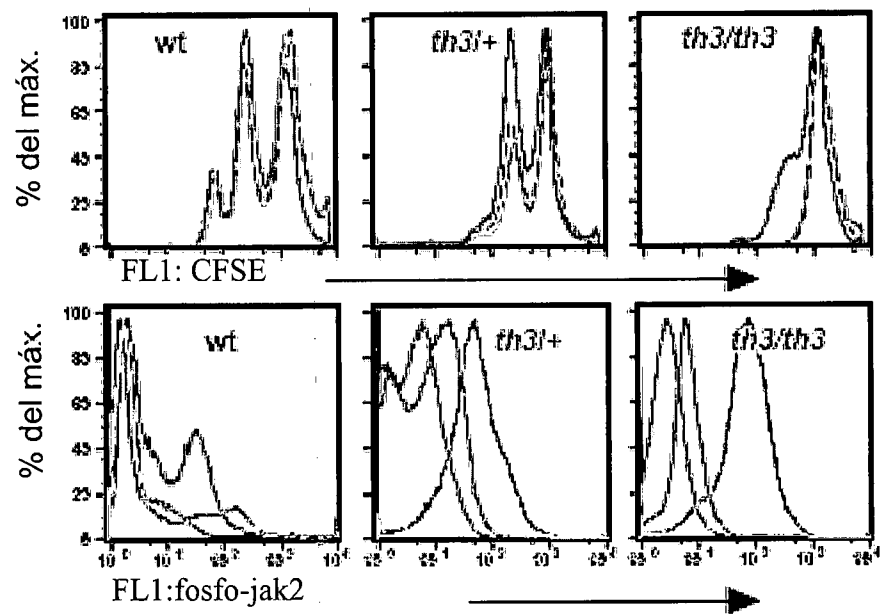


Figura 2

A



B

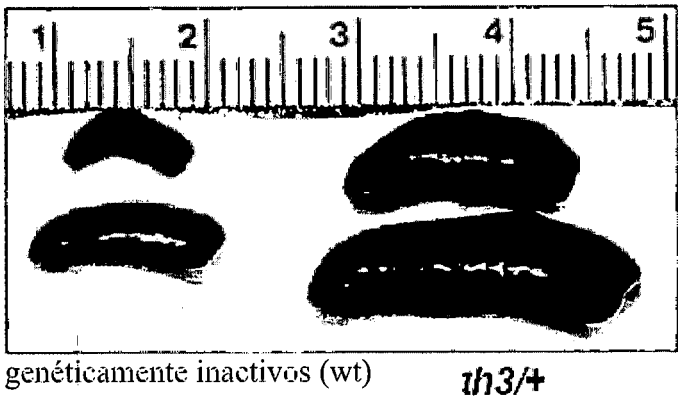
Figura 3

genéticamente intactos (WT)					th3/+					Tratamiento
Edad	Placebo A		TG101209		Placebo A		TG101209			
	Hb g/dL	bazo mg	Hb g/dL	bazo mg	Hb g/dL	bazo mg	Hb g/dL	bazo mg		
6 semanas	15.2	60	13.6	20	9.6	250	7.2	120	10 días	
					9.2	320	3.4	50	10 días	
					9.2	340	6.8	110	18 días	
12 semanas	16.0	60	14.8	50	10.0	250	8.4	120	10 días	

Figura 4

Parte superior: Compuesto A
Parte inferior: Placebo

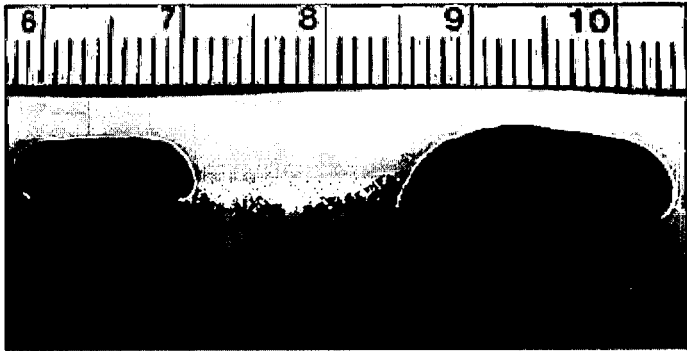
6 semanas de edad



genéticamente inactivos (wt) *th3/+*

Parte superior: Placebo
Parte inferior: Compuesto A

12 semanas de edad



genéticamente inactivos (wt) *th3/+*

(47)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/052544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/506 A61P7/06		
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) 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIBANI ILARIA V ET AL: "Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia" BLOOD, vol. 112, no. 3, 14 May 2008 (2008-05-14), pages 875-885, XP002566483 ISSN: 0006-4971 page 1667 ----- -/--	1-19
☒ 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 doubt 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 2 February 2010		Date of mailing of the international search report 12/02/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 3280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, Martin

149 148

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/052544

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2007 (2007-11), GUY ELLA ET AL: "Accelerated proliferation and limited differentiation, mediated through Jak2, exacerbate ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia" XP002566485 Database accession no. PREV200800215548 abstract & BLOOD, vol. 110, no. 11, Part 1, November 2007 (2007-11), page 88A, 49TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2007 ISSN: 0006-4971	1-19
Y	PARDANANI A ET AL: "TG101209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations" LEUKEMIA (BASINGSTOKE), vol. 21, no. 8, August 2007 (2007-08), pages 1658-1668, XP002566484 ISSN: 0887-6924 abstract	1-19
Y	WO 2007/053452 A (TARGEEN INC [US]; CAO JON JIANGUO [US]; HOOD JOHN [US]; LOHSE DAN [US] 10 May 2007 (2007-05-10) cited in the application pages 109,120; examples 75,90	1-19

150 149

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/052544

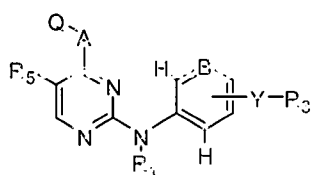
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007053452 A	10-05-2007	AU 2006309013 A1	10-05-2007
		CA 2628283 A1	10-05-2007
		EP 1951684 A1	06-08-2008
		JP 2009513703 T	02-04-2009
		KR 20080066066 A	15-07-2008
		US 2009275582 A1	05-11-2009
		US 2007191405 A1	16-08-2007
		US 2007259904 A1	08-11-2007

151

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/506	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TARGEGEN INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/086,233	(32) Fecha 05/08/2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) JOHN D. HOOD	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/03/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/02/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 03/08/2009		N° publicación: WO 2010/017122 A3
	No. de solicitud PCT/US2009/052544		
(54) Titulo: MÉTODOS PARA TRATAR LA TALASEMIA			

Reivindicación(es):

1. El método para tratar, mejorar, o retrasar al menos un síntoma de talasemia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula I:



en la que

- A se selecciona del grupo que consiste en alquileo o NR1;
- Q es un anillo monocíclico o bicíclico, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, unido a A por medio de un carbono de anillo, en el que Q puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, alquinilo C1-C6, alcoxi C1-C6, NR.R1', amido, carboxilo, alcanilo, alcocarbonilo, ureido, N-alquilsulfamilo, N-alquilcarbamoilo, carboxamida, sulfamilo, carbamoilo, heteroarilo, heterociclo, -NR1-C(O)-NR1'- fenilo, SO2NH-cicloalquilo; SO2NH-heterociclo, SO2H, SO2-alquilo (C1-C6), SO2-heterociclo, o C(O)-heterociclo, en el que el heterociclo, fenilo o cicloalquilo, para cada aparición si hay alguna, puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C1-C6;
- R1 y R1', independientemente, para cada aparición, se selecciona de H o alquilo C1-C6;
- R5 es H, halo, ciano, o alquilo C1-C6;
- B es N o CR2;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6; o alcocarbonilo;
- Y se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -C-alquileo; -SO2-, SO2-NR1-alquileo-, -O-, alquileo, y -C(O)-;

- R3 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, y R4, en el que R4 es un heterociclo o heteroarilo monocíclico unido a Y por medio de un carbono de anillo o heteroátomo, y en el que R4 está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C1-C6, carboxilo, alcanilo, o alcocarbonilo; en la que para cada aparición, si hay alguna, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, alquinilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o alquileo, puede estar sustituido opcionalmente con halo, amino, hidroxilo, o ciano; o una de sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.
- El método de la reivindicación 1, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolina, benzotiofeno, indol, o piridina.
- El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que R5 es alquilo C1-C6.
- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R5 es metilo.
- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es metileno.
- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y es -O-CH2-CH2-.
- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R4 se selecciona del grupo que consiste en pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, or piperidinilo.
- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R4 se selecciona del grupo que consiste en tetrazol, imidazol, triazol, pirazol, o piridinilo.
- El método de la reivindicación 7 ó 8, en el que R4 está sustituido con un metilo.
- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que Q es fenilo.

152-151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015608

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Id. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN LA CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE Y II Eva: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

Colo: 18195-841-001-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 60 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co E-mail: info@sic.gov.co Computador: (571) 5370000 Fax: (571) 5376234 Línea: 010000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 16:45:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015609

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. ENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
			<u>\$118.000.00</u>

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653-00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 157

Cdo: 18195-841-001-9

Sede Centro, Carrera 12 No. 27 - 00 Pisos 3, 4, 5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Continuidador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870234 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 16:45:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

154 *[Signature]*



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015682

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	VL. UNITARIO	VL. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable *[Signature]*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653-00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09 Dep. 2020 DIR. NUEVA SCR
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 378 FASE NACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

006-18195-841-001-9

Estado Centro: Carrera 10 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5670000 Fax: (571) 5370284 Línea: 016000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 16:45:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

155
184



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0018703

Bogotá D.C., Marzo 01 de 2011 - 17:09:59

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411749374	01/03/2011	36.726.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			<u>\$571.000.00</u>
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 157

Coto 18 195 -841-001- 9.

Sede Central: Carrera 13 No. 27 - 60 Pisos 3, 4, 5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 570000 Fax: (571) 570204 Línea: 013000-810165 Call Center: (571) 6510240

, Marzo 1 de 2011 - 17:10:08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

156
155

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0018735
		Bogotá D.C., Marzo 01 de 2011 - 17:09:59

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NII 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	411745374	01/03/2011	36.726.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UUDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
			<u>\$1.000.00</u>	

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

Cdo. 18195-841-001-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3, 4 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co E-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5876284 Línea: 010000-016165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 1 de 2011 - 17:10:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

157
[Signature]



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0018736

Bogotá D.C., Marzo 01 de 2011 - 17:09:59

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745274	01/03/2011	36.726.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
			=====	\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026653 - 00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 157

Código: 18195-841-001-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Correo: (571) 5670000 Fax: (571) 5670251 Línea: 013000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 1 de 2011 - 17:10:09



No. 11-026653- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:12:09
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVA SCOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 157

158

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

159

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TARGEEN INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 026653
	Solicitud internacional	PCT/US2009/052544
	Fecha inicio fase nacional	05/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	05825

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 62 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal E) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título II de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 026653


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

01 ABR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11