



No. 11-169879- -00000-0000

Fecha: 2011-12-09 17:09:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 94



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O HEPTANO-NITRILO COMO INHIBIDORES DE JAK"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/519

71. SOLICITANTE INCYTE CORPORATION

DOMICILIO WILMINGTON, ESTADO DE DELAWARE,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

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

22. BOGOTÁ, D.C. _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-169879-00000-0000

Fecha: 2011-12-09 17:09:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **INCYTE CORPORATION**

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

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

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **LI, Yun-Long y RODGERS, James D.**

Dirección: 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317 y 2 Hillside
Lane, Landenberg, Pennsylvania 19350.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/035728

Fecha: 21/05/10

Publicación Internacional No. WO 2010/135621 A1

Fecha: 25/11/10

⑥

Título (54)

**"3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O
HEPTANO-NITRILLO COMO INHIBIDORES DE JAK"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/519

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

22/05/09

61/180,582

⑨

Comprobante de Pago No. 11-101805

Fecha: 18 de Octubre de 2011

10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

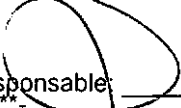
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 101805
		Bogotá D.C., Octubre 18 de 2011 - 16:46:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999583	18/10/2011	38.215.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-169879- -00000-0000
Fecha: 2011-12-09 17:09:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

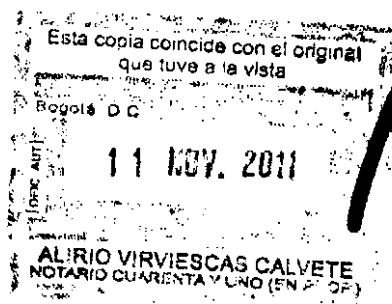
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No.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

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín



APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por Robert P. Duckworth

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

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

Certificado

5. en Annapolis, Maryland

6. el 22 de Enero, 2007

7. por el Secretario de Estado de Maryland

8. Sello Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland No. 190799	10. Firma (Firmado Ilegiblemente) Secretario de Estado Interino Esta copia coincide con el original que tuve a la vista Bogotá D.C. 11 NOV. 2011 ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)
--	---

== =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

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

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

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

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

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

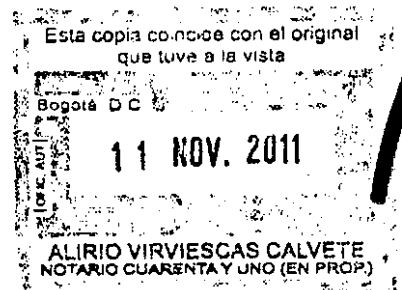
El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

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

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado



Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad

Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente _____

= = =

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

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

Condado de New Castle, Delaware

1 2 3

Derechos de traducción: \$ 45.000

[Handwritten signature]

Esta copia concorda con el original
que tuve a la vista

Bogeta D.C.

11 NOV. 2011

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTAY UNO (EN PROP.)

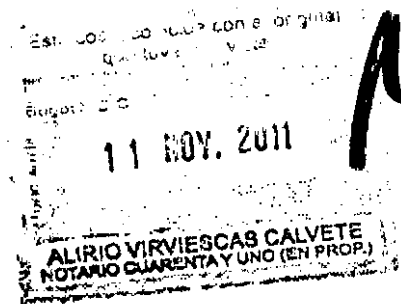


The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)



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

Certified

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



9. Signature

Dennis C. Schuffe

Interim Secretary of State

No. 190799

State of Maryland, Anne Arundel County, Md.

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

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

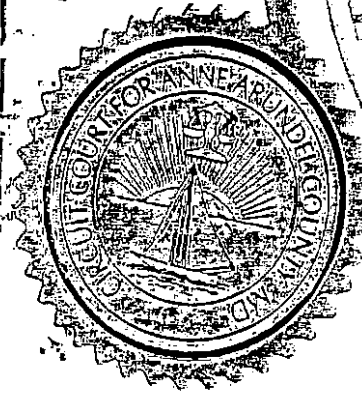
Robert P. Duckworth

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

Esta copia concuerda con el original
que suya es la copia

11 NOV. 2011

ALDO VIRVIESCAS CALVETE
ABOGADO EN LA LEY (EN PROP.)



Los abajo firmados,

The undersigned,

Incyte Corporation

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

con domicilio en

Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880

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

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

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

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

Incyte Corporation

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

Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880

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

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

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

Given and signed this

1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP + General Counsel

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Estado de Delaware
 legalmente constituida para un periodo de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
 Delaware,
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder, que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en
 Estado de , con fecha , y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of **Delaware**
 County of **New Castle**
 On this **5** day of **January**, 2007,
 personally
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the
General Counsel of **INC**
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of **Delaware**
 domiciled at the City of **Wilmington**
 County of **New Castle** State of **Delaware**
 , legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of **Delaware**; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 , State of , under date of , and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Esta copia concuerda con el original
 que fue otorgado en
 11 NOV. 2007

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

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 12-12-11 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 61/180,582 22-05-09 US	(51) Int Cl: A61K 31/519 (71) Solicitante(s): INCYTE CORPORATION (72) Inventor(es): LI, Yun-Long y RODGERS, James D. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-12-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-10 No. de solicitud: PCT/US2010/035728	(87) Publicación internacional Fecha: 25-11-10 No. publicación: WO 2010/135621 A1
(54) Título: 3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O HEPTANO-NITRILO COMO INHIBIDORES DE JAK.	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se relaciona con los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) 3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo, así como con sus composiciones y métodos de uso, los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la JAK incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunes, trastornos de la piel, cáncer y otras enfermedades.

Sector: Industria farmacéutica, inhibidores de la Janus quinasa (JAK), específicamente, los compuestos 3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, los cuales son útiles para el tratamiento de trastornos dermatológicos, inflamatorios, autoinmunes y cáncer entre otros trastornos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 12-12-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/519

(71) Solicitante(s): INCYTE CORPORATION

(72) Inventor(es): LI, Yun-Long y RODGERS, James D.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/180,582

22-05-09

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-12-11

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 25-11-10

Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-10

No. publicación: WO 2010/135621 A1

No. de solicitud: PCT/US2010/035728

(54) Título: 3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O HEPTANO-NITRILO COMO INHIBIDORES DE JAK.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 12-12-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/519			
(71) Solicitante(s): INCYTE CORPORATION			
(72) Inventor(es): LI, Yun-Long y RODGERS, James D.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/180,582	22-05-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-12-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 25-11-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-10		No. Publicación: WO 2010/135621 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/035728			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: 3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O HEPTANO-NITRILLO COMO INHIBIDORES DE JAK.

(57) Resumen:

Resumen.-

La presente invención se relaciona con los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo, así como con sus composiciones y métodos de uso, los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la JAK incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunes, trastornos de la piel, cáncer y otras enfermedades.

Sector: Industria farmacéutica, inhibidores de la Janus quinasa (JAK), específicamente, los compuestos 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, los cuales son útiles para el tratamiento de trastornos dermatológicos, inflamatorios, autoinmunes y cáncer entre otros trastornos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20443-179W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/035728	International filing date (day/month/year) 21/05/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/05/2009
Applicant INCYTE CORPORATION		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/035728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/519 C07D487/04 A61P35/00 A61P17/00 A61P27/02
A61P29/00

ADD.

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 C07D A61P

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, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUJE) 21 June 2007 (2007-06-21) page 7, line 13 - line 28 page 90 - page 91; example 65 page 267, line 13 - page 270, line 30; examples A-E -----	1-57



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 June 2010

Date of mailing of the international search report

08/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nyek1, Agnes

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/035728

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007070514 A1	21-06-2007	AR 057995 A1	09-01-2008
		AU 2006326548 A1	21-06-2007
		CA 2632466 A1	21-06-2007
		EA 200870048 A1	27-02-2009
		EC SP088540 A	30-07-2008
		EP 1966202 A1	10-09-2008
		JP 2009519340 T	14-05-2009
		KR 20080079677 A	01-09-2008
		US 2010022522 A1	28-01-2010
		US 2007135461 A1	14-06-2007



(43) International Publication Date
25 November 2010 (25.11.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/135621 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/519 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/035728
- (22) International Filing Date:
21 May 2010 (21.05.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/180,582 22 May 2009 (22.05.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): IN-
CYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Sta-
tion-Building E336/207, Route 141 & Henry Clay Road,
Wilmington, Delaware 19880 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LI, Yun-Long [US/
US]; 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317
(US). RODGERS, James D. [US/US]; 2 Hillside Lane,
Landenberg, Pennsylvania 19350 (US).
- (74) Agents: GODDARD, Christine A. et al.; Fish &
Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota
55440-1022 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, 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:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2010/135621 A1

- (54) Title: 3-[4-(7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-1-YL]OCTANE- OR HEPTANE-NITRILE AS JAK INHIBITORS
- (57) Abstract: The present invention relates to the Janus kinase (JAK) inhibitors 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octanenitrile or 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptanenitrile, as well as its compositions and methods of use, which is useful in the treatment of JAK-associated diseases including, for example, inflammatory and autoimmune disorders, skin disorders, cancer, and other diseases.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing

(day.month.year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference

see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US2010/035728

International filing date (day.month.year)

21.05.2010

Priority date (day.month.year)

22.05.2009

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

INV. A61K31/519 C07D487/04 A61P35/00 A61P17/00 A61P27/02 A61P29/00

Applicant

INCYTE CORPORATION

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Nyeki, Agnes

Telephone No. +49 89 2399-2518



Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/035728

Box No. I Basis of the opinion

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/035728

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 18-49

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-49 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/035728

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-57</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-57</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-57</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

- 1 Claims 18-49 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item V

- 2 Reference is made to the following document:

D1 WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21)

- 3 Claims 18-49 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Novelty and Inventive step (Article 33(1), 33(2) and 33(3) EPC)

- 4 D1 discloses pyrrolo[2,3-b]pyrimidine compounds for use in the treatment of diseases related to activity of Janus kinases, such as immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders and cancer. D1 explicitly discloses (3S)- and (3R)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexanenitrile in the form of their trifluoroacetate salts.
- 5 However, D1 fails to disclose either 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]octanenitrile or 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptanenitrile.
- Therefore, the subject-matter of Claims 1-57 can be considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

- 6 D1 is regarded as the closest prior art with respect to the subject-matter of the present application.

Compared to D1, the distinguishing feature in the present application is the length of the alkanenitrile part of the JAK inhibitor compounds.

Since this minor modification, namely the definition of octanenitrile and heptanenitrile chain instead of hexanenitrile, is considered obvious to the person skilled in the art, the subject-matter of Claim 1 cannot be considered to involve an inventive step.

In the absence of any surprising technical effect, the definition of the specific phosphoric salts and specific administration forms according to Claims 2-17 also appears obvious.

The subject-matter of Claims 18-49 relates to the medical use of the new JAK inhibitor compounds. Since the claimed diseases appear to be associated with JAK activity, the subject-matter of Claims 18-49 cannot be considered to involve an inventive step.

The subject-matter of Claims 50-57 does not involve an inventive step. The claimed processes do not appear to define any technical feature requiring an inventive skill.

- 7 Consequently, the present application fails to meet the requirements of Article 33(1) PCT in the sense of Article 33(3) PCT.

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

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

**3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O
HEPTANO-NITRILO COMO INHIBIDORES DE JAK**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo, así como con sus composiciones y métodos de uso, los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la JAK incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunes, trastornos de la piel, cáncer y otras enfermedades.

10

SECTOR: Industria farmacéutica, inhibidores de la Janus quinasa (JAK), específicamente, los compuestos 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, los cuales son útiles para el tratamiento de trastornos dermatológicos, inflamatorios, autoinmunes y cáncer entre otros trastornos.

15

**3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]OCTANO- O
HEPTANO-NITRILO COMO INHIBIDORES DE JAK**

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Prov. de EE.UU. No. 61/180,582, introducida el 22 de mayo de 2009, la cual se incorpora en su totalidad en la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los inhibidores de Janus quinasa (JAK) 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo, así como sus composiciones y métodos de uso, los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la JAK incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunes, trastornos de la piel, cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas quinasas (PK, por sus siglas en inglés) regulan diversos procesos biológicos incluyendo el crecimiento celular, la supervivencia celular, la diferenciación celular, la formación de órganos, morfogénesis, neovascularización, reparación de tejidos y regeneración, entre otros. Las proteínas quinasas también juegan roles especializados en un huésped de las enfermedades humanas incluyendo el cáncer. Las citocinas, polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, regulan muchas vías involucradas en la respuesta inflamatoria del huésped a la sepsis. Las citocinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular tanto las respuestas pro-inflamatorias como las antiinflamatorias para permitirle al huésped reaccionar apropiadamente a los patógenos. La señalización de un amplio rango de citocinas involucra la familia de las Janus quinasas (JAK) de las proteínas tirosina quinasas y los Transductores de Señales y Activadores de la Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés). Existen

cuatro JAK de mamíferos conocidos: JAK1 (Janus quinasa 1), JAK2, JAK3 (también conocido como Janus quinasa, leucocito; JAKL; y L-JAK) y TYK2 (proteína tirosina quinasa 2).

Las respuestas inflamatorias e inmunes estimuladas por la citocina
5 contribuyen a la patogénesis de enfermedades: patologías tales como
inmunodeficiencia combinada severa (SCID, por sus siglas en inglés) provienen de
la supresión del sistema inmune, mientras que una respuesta hiperactiva o
inapropiada inmune/inflamatoria contribuye a la patología de enfermedades
autoinmunes (p. Ej., asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis) y
10 enfermedades tales como esclerodermia y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et
al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Las deficiencias en la expresión de la JAK están asociadas con muchos
estados de la enfermedad. Por ejemplo, los ratones Jak1^{-/-} se pasan al nacer, no
se pueden amamantar y mueren en forma perinatal (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al.
15 (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratones Jak2^{-/-} son anémicos y
mueren alrededor del día 12,5 post-coito debido a la ausencia de eritropoyesis
definitiva.

Se cree que la vía JAK/STAT y en particular, las cuatro JAK, juegan un papel
en la patogénesis de la respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas de las vías
respiratorias bajas. Múltiples citocinas que señalan a través de las JAK han sido
ligadas a enfermedades/condiciones inflamatorias de las vías respiratorias
superiores, tales como aquellas que afectan a la nariz y los senos (p. Ej., rinitis y
sinusitis) ya sean reacciones alérgicas clásicas o no. La vía JAK/STAT también ha
25 sido implicada en enfermedades/condiciones inflamatorias del ojo y en respuestas
alérgicas crónicas.

La activación de JAK/STAT en cánceres puede ocurrir por la estimulación de la citocina (p. Ej., IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización de la JAK tales como SOCS (acrónimo en inglés de supresor de la señalización de citocina) o PIAS (siglas en inglés de inhibidor de la proteína del STAT activado) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasia*, 49:349-355, 2002). La activación de la señalización del STAT, así como otras vías aguas abajo de las JAK (p. Ej., Akt), ha sido correlacionada con una pobre prognosis en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., *et al. Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Niveles elevados de citocinas circulantes que señalan a través de JAK/STAT juegan un rol causal en la caquexia y/o la fatiga crónica. Como tal, la inhibición de la JAK puede ser beneficiosa en los pacientes con cáncer por razones que se extienden más allá de la actividad antitumoral potencial.

La tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos, p. Ej., policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM) (Levin, *et al., Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). La inhibición de la quinasa JAK2V617F disminuye la proliferación de células hematopoyéticas, sugiriendo la JAK2 como una diana potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, TE y MMM.

La inhibición de las JAK puede beneficiar a los pacientes que sufren de trastornos inmunes de la piel tales como soriasis y sensibilización de la piel. Se cree que el mantenimiento de la soriasis depende de un número de citocinas inflamatorias en adición a diversas quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675), muchas de las cuales señalan a través de las JAK (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74).

Por consiguiente, los inhibidores de las Janus quinasas o quinasas relacionadas son ampliamente buscados. Por ejemplo, ciertos inhibidores de la JAK,

incluyendo pirrolopiridina y pirrolopirimidinas, son indicadas en la Ser. de EE.UU. No. 11/637.545, introducida el 12 de diciembre de 2006.

Así, agentes nuevos o mejorados que inhiban las quinasas tales como las JAK son continuamente necesarios para el desarrollo de nuevos y más efectivos fármacos que están dirigidos al aumento o supresión de las vías inmunes e inflamatorias (tales como agentes inmunosupresores para transplantes de órganos), así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades que involucran una respuesta inflamatoria hiperactiva (p. Ej., eczema), alergias, cáncer (p. Ej., de próstata, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunes (p. Ej., erupción de la piel o dermatitis por contacto o diarrea) causadas por otros terapéuticos. Los compuestos de la invención, así como sus composiciones y métodos de uso descritos en la presente están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, *inter alia*, el inhibidor JAK 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también métodos para el tratamiento de cualquiera de las diversas enfermedades y trastornos asociados con la JAK

nombrados en la presente al administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 La presente invención proporciona también 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia.

10 La presente invención proporciona también el uso de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento a ser utilizado en terapia.

La presente invención proporciona también composiciones para administración tópica o transdérmica donde las composiciones comprenden 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención proporciona también métodos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cánceres, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, enfermedades virales y trastornos de la piel en un paciente administrándole tópicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

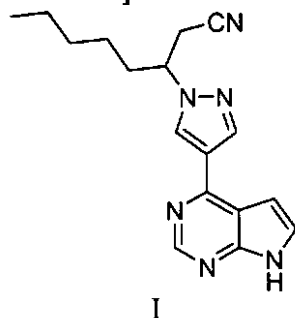
25 La presente invención proporciona también los procesos para la preparación de la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

il]octanonitrilo ó de la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo.

La presente invención proporciona también los intermediarios, los procesos para la preparación de los mismos y las composiciones que contienen los mismos, los cuales son útiles en la preparación de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo ó 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

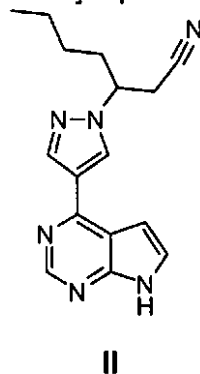
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, *inter alia*, el inhibidor de la JAK 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo (Fórmula I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona, *inter alia*, el inhibidor de la JAK 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo (Fórmula II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (p. Ej., tener uno o más estereocentros). Están previstos ambos enantiómeros R/S a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en formas ópticamente activas o en mezclas racémicas. Los métodos sobre cómo preparar las formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en el arte, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. En algunas representaciones, el compuesto de Fórmula I o II es el enantiómero R, opcionalmente aislado sustancialmente del enantiómero S. En algunas representaciones, el compuesto de Fórmula I o II es el enantiómero S, opcionalmente aislado sustancialmente del enantiómero R.

La resolución de mezclas racémicas de los compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en el arte. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccional utilizando un ácido de resolución quiral, el cual es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activas. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido α -canforsulfónico.

La resolución de mezclas racémicas puede también llevarse a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (p. Ej., dinitrobenzoilfenilglicina). La composición adecuada del solvente de elución puede ser determinada por un experto en la materia.

El término "compuesto", según se utiliza en la presente incluye, al menos que se especifique lo contrario, todos los estereoisómeros e isótopos de las estructuras descritas.

Todos los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden encontrarse junto a otras sustancias tales como agua y solventes (p. Ej., hidratos y solvatos) o pueden ser aisladas.

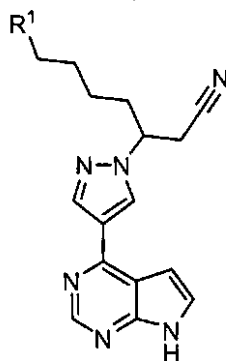
En algunas representaciones, los compuestos de la invención, o una sal de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se quiere decir que el compuesto es al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en el cual fue formado o detectado. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente, 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 99% en peso de un compuesto de la invención o su sal. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en el arte.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance de una opinión médica sensata, adecuadas para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones excesivas, proporcionales a una relación razonable de riesgo/beneficio.

Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de la habitación" según se utilizan en la presente, son entendidas en el arte y se refieren generalmente a una temperatura, p. Ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la cual se está llevando a cabo

la reacción, por ejemplo, una temperatura desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo a los procedimientos de síntesis descritos más adelante en la sección de Ejemplos. En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una sal de ácido fosfórico de un compuesto de Fórmula III:



III

donde R¹ es H o metilo, que comprende combinar un compuesto de Fórmula III con ácido fosfórico. En algunas representaciones, la combinación se realiza en presencia de un solvente orgánico (tal como un alcohol) a una temperatura mayor a aproximadamente 20°C (p. Ej., mayor a aproximadamente 40°C, mayor a aproximadamente 60°C, mayor a aproximadamente 80°C o mayor a aproximadamente 100°C). En algunas representaciones, la combinación puede realizarse a aproximadamente 60°C. En algunas representaciones, el alcohol puede ser metanol, etanol, isopropanol o butanol. En algunas representaciones, el alcohol es isopropanol.

En algunas representaciones, la presente invención proporciona un proceso para preparar la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo, el cual incluye combinar 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo con ácido fosfórico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico (tal como un alcohol) a una temperatura mayor a

aproximadamente 20°C (p. Ej., mayor a aproximadamente 40°C, mayor a aproximadamente 60°C, mayor a aproximadamente 80°C o mayor a aproximadamente 100°C). En algunas representaciones, la combinación puede realizarse a aproximadamente 60°C. En algunas representaciones, el alcohol puede ser metanol, etanol, isopropanol o butanol.

En algunas representaciones, la presente invención proporciona un proceso para preparar la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo, el cual incluye combinar 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo con ácido fosfórico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico (tal como un alcohol) a una temperatura mayor a aproximadamente 20°C (p. Ej., mayor a aproximadamente 40°C, mayor a aproximadamente 60°C, mayor a aproximadamente 80°C o mayor a aproximadamente 100°C). En algunas representaciones, la combinación puede realizarse a aproximadamente 60°C. En algunas representaciones, el alcohol puede ser metanol, etanol, isopropanol o butanol.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos divulgados donde el compuesto original es modificado al convertir una fracción ácida o básica existente a su forma salina. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser

sintetizadas a partir del compuesto original, el cual contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en
5 agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (p. Ej., metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2
10 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente mediante referencia.

Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más Janus quinasas (JAK). El término "modular" se refiere a la capacidad de aumentar o
15 disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia de quinasas JAK. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse en los métodos de modulación de una JAK poniendo en contacto la JAK con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en la presente. En algunas representaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como
20 inhibidores de una o más JAK. En otras representaciones, los compuestos de la invención pueden utilizarse para modular la actividad de una JAK en un individuo que necesite modular el receptor administrándole una cantidad moduladora de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención pertenece a los métodos de tratamiento
25 de una enfermedad o trastorno asociado a la JAK en un individuo (p. Ej., un paciente) administrándole al individuo en necesidad de dicho tratamiento una

cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada a la JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directa o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la JAK, incluyendo la sobre-
5 expresión y/o niveles anormales de actividad. Una enfermedad asociada a la JAK puede incluir también cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede ser prevenida, aliviada o curada modulando la actividad de la JAK.

Ejemplos de enfermedades asociadas a la JAK incluyen enfermedades que involucran el sistema inmune, por ejemplo, rechazo de órganos transplantados (p.
10 Ej., rechazo de injerto heteroplástico y de injerto versus la enfermedad del huésped).

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a la JAK incluyen enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis soriática, diabetes tipo I, lupus, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías por
15 inmunoglobulina, trastornos autoinmunes de la tiroides y similares. En algunas representaciones, la enfermedad autoinmune es un trastorno cutáneo ampolloso autoinmune tal como pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampolloso (BP, por sus siglas en inglés).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a la JAK incluyen condiciones
20 alérgicas tales como asma, alergias a alimentos, dermatitis atópica y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a la JAK incluyen enfermedades virales tales como el Virus de Epstein-Barr (VEB), Hepatitis B, Hepatitis V, HIV, HTLV 1, Virus de la Varicela-Zoster (VVZ) y Virus Papiloma Humano (VPH).

Otros ejemplos de enfermedades o condiciones asociadas a la JAK incluyen
25 trastornos de la piel tales como soriasis (por ejemplo, soriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción de la piel, irritación de la piel, sensibilización de la piel (p. Ej.,

dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias incluyendo algunos fármacos cuando se aplican tópicamente pueden causar sensibilización en la piel. En algunas representaciones, la co-administración o administración secuencial de al menos un inhibidor de la JAK de la invención junto
5 con el agente causante de la sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de tal sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas representaciones, el trastorno de la piel es tratado mediante la administración tópica de al menos un inhibidor de la JAK de la invención.

En representaciones adicionales, la enfermedad asociada a la JAK es cáncer,
10 incluyendo aquellos caracterizados por tumores sólidos (p. Ej., cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mamas, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (p. Ej., linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica
15 aguda, leucemia mielógena aguda (LMA) o mieloma múltiple) y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de células T (LCCT) y linfoma cutáneo de células B. Ejemplos de LCCT incluyen el síndrome de Sézary y la micosis fungoide.

En algunas representaciones, los inhibidores de la JAK descritos en la presente, así como otros inhibidores de la JAK, tales como aquellos indicados en la
20 Ser. de EE.UU. No. 11/637.545, pueden utilizarse para el tratamiento de cánceres asociados con inflamación. En algunas representaciones, el cáncer está asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas representaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerativa. En algunas representaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn. En algunas
25 representaciones, el cáncer asociado con inflamación es cáncer asociado con colitis. En algunas representaciones, el cáncer asociado con inflamación es cáncer de colon

o cáncer colorrectal. En algunas representaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado o cáncer rectal.

Las enfermedades asociadas a la JAK pueden incluir también aquellas
5 caracterizadas por la expresión de un JAK2 mutante tal como aquellos que tienen al menos una mutación en el dominio de la pseudo-quinasa (p. Ej., JAK2V617F).

Las enfermedades asociadas a la JAK pueden incluir también trastornos mieloproliferativos (MPD, por sus siglas en inglés) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM),
10 mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), enfermedad sistémica de mastocitos (SMCD, por sus siglas en inglés) y similares. En otras representaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (MFP) o post policitemia vera/trombocitemia esencial mielofibrosis (Post-PV/TE MF).

15 La presente invención proporciona también métodos para el tratamiento de la soriasis u otros trastornos de la piel mediante la administración de una formulación tópica que contenga un compuesto de la invención.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento de efectos secundarios dermatológicos producidos por otros fármacos mediante la
20 administración de un compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos producen reacciones alérgicas no deseadas, las cuales pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionada. Ejemplos de agentes farmacéuticos que tienen tales efectos secundarios no deseados incluyen fármacos contra el cáncer tales como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Los
25 compuestos de la invención pueden ser administrados en forma sistémica o tópicamente (p. Ej., localizados en la vecindad de la dermatitis) en combinación con

(p. Ej., simultáneamente o en secuencia) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico no deseado. En algunas representaciones, un compuesto de la invención puede ser administrado tópicamente junto con uno o más de otros fármacos, donde los demás fármacos cuando son aplicados tópicamente en ausencia de un compuesto de la invención producen dermatitis por contacto, sensibilización alérgica por contacto o trastornos de la piel similares. Por consiguiente, las composiciones de la invención incluyen formulaciones tópicas que contienen un compuesto de la invención y un agente farmacéutico adicional, el cual puede causar dermatitis, trastornos de la piel o efectos secundarios relacionados.

Otras enfermedades asociadas a la JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias del ojo (p. Ej., iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (p. Ej., la vía respiratoria superior incluyendo la nariz y los senos tales como rinitis o sinusitis o la vía respiratoria inferior incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares, miopatía inflamatoria tal como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse también para el tratamiento de lesiones por isquemia-reperfusión o de una enfermedad o condición relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como una apoplejía o un paro cardíaco. Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse también para el tratamiento de la anorexia, caquexia o fatiga tal como aquella producida por o asociada con el cáncer. Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse también para el tratamiento de reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse también para el tratamiento de condiciones asociadas con hipoxia o

astroglisis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Ver, p. Ej., Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub el 2 de marzo de 2004. Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse para el

5 tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse también para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias tales como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la conmoción séptica.

Los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse también

10 para el tratamiento de la gota y el tamaño aumentado de la próstata debido a, p. Ej., hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

En algunas representaciones, los inhibidores de la JAK descritos en la presente pueden utilizarse además en el tratamiento del síndrome del ojo seco. Como se utiliza en la presente, el "síndrome del ojo seco" intenta englobar los

15 estados de la enfermedad resumidos en un informe oficial reciente del Taller del Ojo Seco (DEWS, por sus siglas en inglés), el cual definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que produce síntomas de molestia, alteración visual e inestabilidad de la película de lágrimas con daño potencial a la superficie ocular. Va acompañado de osmolaridad aumentada de

20 la película de lágrimas e inflamación de la superficie ocular". Lemp, "La Definición y Clasificación del Síndrome del Ojo Seco; Informe del Subcomité de Definición y Clasificación del Taller Internacional del Ojo Seco", *La Superficie Ocular*, 5(2), 75-92, abril 2007. En algunas representaciones, el síndrome del ojo seco es seleccionado entre el ojo seco deficiente de lágrimas acuosas (ADDE, por sus siglas en inglés) o el

25 trastorno del ojo seco evaporatorio o combinaciones apropiadas de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la conjuntivitis, uveítis (incluyendo uveítis crónica), coroiditis, retinitis, ciclitis, escleritis, episcleritis o iritis; el tratamiento de la inflamación o el dolor relacionado con el trasplante de córnea, LASIK (siglas en inglés de queratomileusis in situ asistida por láser), queratectomía fotorrefractiva o LASEK (siglas en inglés de queratomileusis sub-epitelial asistida por láser); la inhibición de la pérdida de agudeza visual relacionada con el trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva o LASEK; o la inhibición del rechazo al trasplante en un paciente en necesidad de la misma, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, un compuesto de la invención, así como otros inhibidores de la JAK tales como aquellos indicados en la Ser. de EE.UU. No. 11/637.545, pueden ser utilizados en el tratamiento de la disfunción respiratoria o la falla asociada con infección viral, tal como influenza y SARS.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o sal de la invención para utilizarse en uno de los métodos de tratamiento como se describe en la presente. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o sal de la invención para la preparación de un medicamento a fin de utilizarse en uno de los métodos de tratamiento como se describe en la presente.

Según se utiliza en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a poner juntas las fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene un JAK, así como, por ejemplo, introducir un

compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK..

Según se utiliza en la presente, el término "individuo" o "paciente" utilizado en forma intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas y otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y más preferiblemente humanos.

Como se utiliza en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que es buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, medico u otro profesional de la medicina.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto para la enfermedad, condición o trastorno pero que aun no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (i.e., dificultando un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (3) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (i.e., invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la severidad de la enfermedad.

Terapias de Combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así

como los inhibidores de quinasa de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en WO 2006/056399 u otros agentes pueden utilizarse en combinación con el compuesto de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con la JAK. El uno o más agentes
5 farmacéuticos adicionales pueden ser administrados a un paciente simultáneamente o en secuencia.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen los inhibidores de proteosoma (p. Ej., bortezomib), talidomida, revlimid y agentes perjudiciales para el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposida, carmustina y similares.

10 Ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, del género y especie divulgados en la Pat. de EE.UU. No. 5.521.184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408 y la Ser.
15 de EE.UU. No. 60/578.491.

Ejemplos adecuados de inhibidores de Flt-3 incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según se divulga en WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Ejemplos adecuados de inhibidores de RAF incluyen los compuestos y sus
20 sales farmacéuticamente aceptables, según se divulga en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Ejemplos adecuados de inhibidores de FAK incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según se divulga en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

25 En algunas representaciones, un compuesto de la invención puede utilizarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa incluyendo imatinib,

particularmente para tratar pacientes resistentes al imatinib o a otros inhibidores de quinasa.

En algunas representaciones, un compuesto de la invención puede utilizarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tal como mieloma múltiple y puede mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la
5 respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbar sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros
10 agentes adicionales utilizados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de la quinasa de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de la JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células del mieloma múltiple a agentes tales como la dexametasona puede ser reversible después del
15 tratamiento con el inhibidor de la JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua o los agentes pueden ser administrados simultáneamente o en secuencia como formas de dosificación separadas.

En algunas representaciones, un corticosteroide tal como la dexametasona es
20 administrado a un paciente en combinación con un compuesto de la invención donde la dexametasona es administrada intermitentemente a diferencia de continuamente.

En algunas otras representaciones, combinaciones de un compuesto de la invención con otros agentes terapéuticos pueden ser administrados a un paciente antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o de un trasplante
25 de célula madre.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación

Cuando se emplean como fármacos, los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden ser preparadas de una manera bien conocida en el arte farmacéutico y pueden ser administradas por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un

5 tratamiento local o sistémico y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas incluyendo entrega intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. Ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa,

10 intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, p. Ej., administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de un sola dosis de bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos,

15 pomadas, lociones, cremas, gel, gotas, supositorios, rociadores, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Condones recubiertos, guantes y similares pueden también ser útiles.

Esta invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen,

20 como ingrediente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas representaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones de la invención, el ingrediente activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye con un

25 excipiente o se introduce dentro de un portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente funciona como un

diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, cápsulas de oblea, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles empacados.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño de partícula menor a 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ser ajustado mediante la molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. Ej., aproximadamente 40 mesh.

Un compuesto de la invención puede ser molido utilizando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación del comprimido y para otros tipos de formulación. Se pueden hacer preparaciones finamente divididas (nanopartículas) del compuesto de la invención mediante procesos conocidos en el arte, p. Ej., ver la Solicitud Internacional No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes tensoactivos; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes

preservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas para proporcionar la liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo luego de su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en el arte.

Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosificación unitaria, cada dosis conteniendo desde aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más usualmente aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio rango de dosis y es generalmente administrado en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada usualmente por un médico, de acuerdo a las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta individual de cada paciente, la severidad de los síntomas del paciente y otros similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición pre-formulada sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones pre-reformuladas como homogéneas, el ingrediente activo está típicamente dispersado uniformemente a través de la composición a fin de que la composición pueda ser

subdividida fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta pre-formulación sólida es entonces subdividida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente conteniendo desde, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg
5 del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden ser recubiertas o si no compuestas para proporcionar una forma de dosificación que proporcione las ventajas de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y una dosificación externa del componente,
10 estando la última en forma de un sobre alrededor de la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, la cual sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o retrasar su liberación. Una variedad de materiales pueden ser utilizados para tales capas entéricas o recubrimientos, tales materiales incluyen un
15 número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales el compuesto y las composiciones de la presente invención pueden ser incorporados para su administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados,
20 suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones de sabores con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables, o
25 mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se describió

anteriormente. En algunas representaciones, las composiciones son administradas por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el nebulizador o el
5 nebulizador puede estar unido a una mascarilla o a una máquina de respiración intermitente de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo pueden ser administradas oral o nasalmente desde dispositivos que entregan la formulación de una forma apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores
10 convencionales. En algunas representaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrofóbicos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, éter de polioxietileno alquilo, propilenglicol, Vaselina blanca y similares. Las composiciones del portador en cremas pueden estar basadas en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes diferentes, p. Ej., monoestearato
15 de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetilestearílico. Los gel también pueden formularse utilizando alcohol isopropílico y agua, combinados adecuadamente con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas representaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25,
20 al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 ó al menos aproximadamente 5% p de un compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden estar empacadas adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g, los cuales van opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, p. Ej., soriasis u otra
25 condición de la piel.

La invención proporciona también una formulación farmacéutica para aplicación tópica en la piel, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende:
una emulsión de aceite en agua; y
una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En algunas representaciones, la emulsión comprende agua, un componente aceitoso y un componente emulsionante.

- Según se utiliza en la presente, el término "componente emulsionante" se refiere, en un aspecto, a una sustancia o mezclas de sustancias que mantienen un elemento o partícula en suspensión dentro de un medio fluido. En algunas representaciones, el componente emulsionante permite que una fase aceitosa forme
15 una emulsión cuando se combina con agua. En algunas representaciones, el componente emulsionante se refiere a uno o más tensoactivos no iónicos.

En algunas representaciones, el componente aceitoso está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la formulación.

- 20 En algunas representaciones, el componente aceitoso comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.

- En algunas representaciones, el componente aceitoso comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral liviano, triglicéridos de cadena media y
25 dimeticona.

En algunas representaciones, el componente aceitoso comprende un componente de agente oclusivo.

En algunas representaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la formulación.

Según se utiliza en la presente, el término "componente de agente oclusivo" se refiere a un agente hidrofóbico o mezclas de agentes hidrofóbicos que forman una película oclusiva sobre la piel que reduce la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, por sus siglas en inglés) para evitar la evaporación de agua del estrato córneo.

En algunas representaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre ácidos grasos (p. Ej., ácido de lanolina), alcoholes grasos (p. Ej., alcohol de lanolina), aceites y ceras de hidrocarburos (p. Ej., petrolato), alcoholes polihídricos (p. Ej., propilenglicol), siliconas (p. Ej., dimeticona), esteroides (p. Ej., colesterol), grasas vegetales o animales (p. Ej., manteca de cacao), cera vegetal (p. Ej., cera de Carnauba) y éster de cera (p. Ej., cera de abeja).

En algunas representaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre alcoholes grasos del ácido de lanolina, alcohol de lanolina, petrolato, propilenglicol, dimeticona, colesterol, manteca de cacao, cera de Carnauba y cera de abeja.

En algunas representaciones, el componente de agente oclusivo comprende petrolato.

En algunas representaciones, el componente de agente oclusivo comprende petrolato blanco.

En algunas representaciones, el componente aceitoso comprende un componente de agente endurecedor.

En algunas representaciones, el componente de agente endurecedor está presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de la formulación.

Según se utiliza en la presente, el término "componente de agente endurecedor" se refiere a una sustancia o mezclas de sustancias que aumentan la viscosidad y/o la consistencia de la formulación o mejoran la reología de la formulación.

En algunas representaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alcoholes grasos.

En algunas representaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alcoholes grasos de C₁₂₋₂₀.

En algunas representaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alcoholes grasos de C₁₆₋₁₈.

En algunas representaciones, el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alcohol cetílico y alcohol estearílico.

En algunas representaciones, el componente aceitoso comprende un componente emoliente.

En algunas representaciones, el componente emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la formulación.

Según se utiliza en la presente, el término "componente emoliente" se refiere a un agente que suaviza o alivia la piel o alivia una superficie interna irritada.

En algunas representaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre aceites minerales y triglicéridos.

En algunas representaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre aceite mineral liviano y
5 triglicéridos de cadena media.

En algunas representaciones, el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre aceite mineral liviano, triglicéridos de cadena media y dimeticona.

En algunas representaciones, el agua está presente en una cantidad de
10 aproximadamente 35% a aproximadamente 65% en peso de la formulación.

En algunas representaciones, el componente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 9% en peso de la formulación.

En algunas representaciones, el componente emulsionante comprende una o
15 más sustancias independientemente seleccionadas entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitan.

En algunas representaciones, el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre estearato de glicerilo y polisorbato 20.

20 En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende también un componente de agente estabilizador.

En algunas representaciones, el componente de agente estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% en peso de la formulación.

25 Según se utiliza en la presente, el término "componente de agente estabilizador" se refiere a una sustancia o mezclas de sustancias que mejoran la

estabilidad de la formulación farmacéutica y/o la compatibilidad de los componentes en la formulación. En algunas representaciones, el componente de agente estabilizador evita la aglomeración de la emulsión y estabiliza las gotas en la emulsión de aceite en agua.

5 En algunas representaciones, el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre polisacáridos.

 En algunas representaciones, el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

10 En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende también un componente solvente.

 En algunas representaciones, el componente solvente está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% en peso de la formulación.

15 Según se utiliza en la presente, el término "componente solvente" es una sustancia líquida o una mezcla de sustancias líquidas capaces de disolver un compuesto de la invención u otras sustancias de la formulación. En algunas representaciones, el componente solvente es una sustancia líquida o una mezcla de sustancias líquidas en las cuales un compuesto de la invención, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una solubilidad razonable.

 En algunas representaciones, el componente solvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre glicoles de alquileo y glicoles de polialquileo.

 En algunas representaciones, el componente solvente comprende una o más
25 sustancias independientemente seleccionadas entre propilenglicol y polietilenglicol.

En algunas representaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,0% en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones, el compuesto de la invención está presente en
5 una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso de la formulación en base a la base libre.

10 En algunas representaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad seleccionada entre aproximadamente 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1;
15 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 y 2,0% en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende: agua; un componente aceitoso; un componente emulsionante; un componente solvente; un componente de agente estabilizador; y desde aproximadamente 0,5% a
20 aproximadamente 2,0% de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende:

desde aproximadamente 35% a aproximadamente 65% de agua en peso de la
25 formulación;

desde aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de un componente aceitoso en peso de la formulación;

desde aproximadamente 1% a aproximadamente 9% de un componente emulsionante en peso de la formulación;

5 desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35% de un componente solvente en peso de la formulación;

desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la formulación; y

10 desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,0% de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones:

el componente aceitoso comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre petrolatos, alcoholes grasos, aceites
15 minerales, triglicéridos y dimeticonas;

el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitan;

20 el componente solvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles; y

el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre polisacáridos.

En algunas representaciones:

25 el componente aceitoso comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre petrolato blanco, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral liviano, triglicéridos de cadena media y dimeticona;

el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre estearato de glicerilo y polisorbato 20;

el componente solvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre propilenglicol y polietilenglicol; y

5 el componente de agente estabilizador comprende goma xantana.

En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende:

desde aproximadamente 35% a aproximadamente 65% de agua en peso de la formulación;

10 desde aproximadamente 2% a aproximadamente 15% de un componente de agente oclusivo en peso de la formulación;

desde aproximadamente 2% a aproximadamente 8% de un componente de agente endurecedor en peso de la formulación;

desde aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de un componente emoliente en peso de la formulación;

15 desde aproximadamente 1% a aproximadamente 9% de un componente emulsionante en peso de la formulación;

desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de un componente de agente estabilizador en peso de la formulación;

20 desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35% de un componente solvente en peso de la formulación; y

desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,0% de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la formulación en base a la base libre.

En algunas representaciones:

25 el componente de agente oclusivo comprende un petrolato;

el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre uno o más alcoholes grasos;

el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre aceites minerales y triglicéridos;

5 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitan;

el componente de agente estabilizador comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre polisacáridos; y

10 el componente solvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles.

En algunas representaciones:

el componente de agente oclusivo comprende petrolato blanco;

15 el componente de agente endurecedor comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alcohol cetílico y alcohol estearílico;

el componente emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre aceite mineral liviano, triglicéridos de cadena media y dimeticona;

20 el componente emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre estearato de glicerilo y polisorbato 20;

el componente de agente estabilizador comprende goma xantana; y

el componente solvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre propilenglicol y polietilenglicol.

25 En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende también un componente preservante antimicrobiano.

En algunas representaciones, el componente preservante antimicrobiano está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3% en peso de la formulación.

Según se utiliza en la presente, la frase "componente preservante antimicrobiano" es una sustancia o mezclas de sustancias que el crecimiento microbiano en la formulación.

En algunas representaciones, el componente preservante microbiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre alquilparabenos y fenoxietanol.

En algunas representaciones, el componente preservante microbiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas entre metilparabeno, propilparabeno y fenoxietanol.

En algunas representaciones, la formulación farmacéutica comprende también un componente de agente quelante.

Según se utiliza en la presente, la frase "componente de agente quelante" se refiere a un compuesto o mezclas de compuestos que tienen la capacidad de enlazarse fuertemente con iones metálicos.

En algunas representaciones, el componente de agente quelante comprende edetato disódico.

Según se utiliza en la presente, "% en peso de la formulación" significa que la concentración en porcentaje del componente en la formulación está en base a peso/peso. Por ejemplo, 1% p/p del componente A = $\frac{[(\text{masa del componente A}) / (\text{masa total de la formulación})] \times 100}{1}$.

Según se utiliza en la presente, "% en peso de la formulación en base a la base libre de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo" significa que el % p/p es calculado en base al peso de la base libre del compuesto de la invención en la formulación total.

En algunas representaciones, los componentes están presentes en exactamente los rangos especificados (p. Ej., el término "aproximadamente" no está presente). En algunas representaciones, "aproximadamente" significa más o menos 10% del valor.

Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, una sustancia dada puede actuar tanto como un componente de agente emulsionante como un agente estabilizador. En algunos de tales casos, la función de un componente dado puede considerarse singular, aun cuando sus propiedades pueden permitirle múltiples funcionalidades. En algunas representaciones, cada componente de la formulación comprende una sustancia diferente o una mezcla diferente de sustancias.

Según se utiliza en la presente, el término "componente" puede significar una sustancia o una mezcla de sustancias.

Según se utiliza en la presente, el término "ácido graso" se refiere a un ácido alifático que es saturado o insaturado. En algunas representaciones, el ácido graso es una mezcla de diferentes ácidos grasos. En algunas representaciones, el ácido graso tiene entre aproximadamente ocho a aproximadamente treinta carbonos en promedio. En algunas representaciones, el ácido graso tiene aproximadamente 12 a 20, 14-20 ó 16-18 carbonos en promedio. Ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cetílico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxiesteárico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido cetoesteárico, ácido isoesteárico, ácido sesquioleico, ácido

sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido behénico, ácido isobehénico y ácido araquidónico o mezclas de los mismos.

Según se utiliza en la presente, el término "alcohol graso" se refiere a un alcohol alifático que es saturado o insaturado. En algunas representaciones, el alcohol graso es una mezcla de diferentes alcoholes grasos. En algunas representaciones, el alcohol graso tiene entre aproximadamente 12 a aproximadamente 20, aproximadamente 14 a aproximadamente 20 ó aproximadamente 16 a aproximadamente 18 carbonos en promedio. Alcoholes grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol palmitílico, alcohol cetílico, alcohol caprílico, alcohol caprilílico, alcohol oleílico, alcohol linolenílico, alcohol araquílico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selaquílico, alcohol quimílico y alcohol linoleílico o mezclas de los mismos.

Según se utiliza en la presente, el término "polialquilenglicol", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un polímero que contiene unidades del monómero oxialquileno o a un copolímero de diferentes unidades del monómero de oxialquileno, donde el grupo alquileno tiene 2 a 6, 2 a 4 ó 2 a 3 átomos de carbono. Según se utiliza en la presente, el término "oxialquileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquileno-. En algunas representaciones, el polialquilenglicol es polietilenglicol.

Según se utiliza en la presente, el término "éster graso de sorbitan" incluye los productos derivados de sorbitan o sorbitol y ácidos grasos y opcionalmente, unidades de poli(etilenglicol), incluyendo ésteres de sorbitan y ésteres polietoxilados de sorbitan. En algunas representaciones, el éster graso de sorbitan es un éster polietoxilado de sorbitan.

Según se utiliza en la presente, el término "éster de sorbitan" se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos, derivados de la esterificación del sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitan incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la presente. Ésteres de sorbitan adecuados incluyen, pero no se limitan a, la serie Span™ (disponible de Uniqema), la cual incluye Span 20 (monolaurato de sorbitan), 40 (monopalmitato de sorbitan), 60 (monoestearato de sorbitan), 65 (triestearato de sorbitan), 80 (monooleato de sorbitan) y 85 (trioleato de sorbitan). Otros ésteres de sorbitan adecuados incluyen aquellos enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Manual de excipientes farmacéuticos, (2006), 5ª ed., el cual se incorpora en su totalidad en la presente mediante referencia.

Según se utiliza en la presente, el término "éster polietoxilado de sorbitan" se refiere a un compuesto o mezcla de los mismos, derivados de la etoxilación de un éster de sorbitan. La parte de polioxietileno del compuesto puede estar entre el éster graso y la molécula de sorbitan. Según se utiliza en la presente, el término "éster de sorbitan" se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos, derivados de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres polietoxilados de sorbitan incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la presente. En algunas representaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas representaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas representaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas representaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas

representaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Ésteres polietoxilados de sorbitan incluyen, pero no se limitan a, la serie Tween™ (disponible de Uniqema), la cual incluye Tween 20 (POE(20) monolaurato de sorbitan), 21 (POE(4) monolaurato de sorbitan), 40 (POE(20) monopalmitato de sorbitan), 60 (POE(20) monoestearato de sorbitan), 60K (POE(20) monoestearato de sorbitan), 61 (POE(4) monoestearato de sorbitan), 65 (POE(20) triestearato de sorbitan), 80 (POE(20) monooleato de sorbitan), 80K (POE(20) monooleato de sorbitan), 81 (POE(5) monooleato de sorbitan) y 85 (POE(20) trioleato de sorbitan). Según se utiliza en la presente, la abreviatura "POE" se refiere a polioxietileno. El número que sigue a la abreviatura POE se refiere al número de unidades de oxietileno que se repiten en el compuesto. Otros ésteres polietoxilados de sorbitan adecuados incluyen los ésteres de ácidos grasos de sorbitan polioxietileno enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Manual de excipientes farmacéuticos, (2006), 5ª ed., el cual se incorpora en su totalidad en la presente mediante referencia. En algunas representaciones, el éster polietoxilado de sorbitan es un polisorbato. En algunas representaciones, el éster polietoxilado de sorbitan es polisorbato 20.

Según se utiliza en la presente, el término "ésteres grasos de glicerilo" se refiere a mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos. Los ésteres grasos de glicerilo pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos de ácido sulfónico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ácidos grasos adecuados para derivar glicéridos de ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la presente. En algunas representaciones, el éster graso de glicerilo es un monoglicérido de un ácido graso que tiene 12 a 18 átomos de carbono. En algunas representaciones, el éster graso de glicerilo es estearato de glicerilo.

Según se utiliza en la presente, el término "triglicéridos" se refiere a un triglicérido de un ácido graso. En algunas representaciones, el triglicérido son triglicéridos de cadena media.

Según se utiliza en la presente, el término "alquilenglicol" se refiere a un grupo de fórmula -O-alquileo-, donde el grupo alquileo tiene 2 a 6, 2 a 4 ó 2 a 3 átomos de carbono. En algunas representaciones, el alquilenglicol es propilenglicol (1,2-propanodiol).

Según se utiliza en la presente, el término "polietilenglicol" se refiere a un polímero que contiene unidades del monómero etilenglicol de fórmula -O-CH₂-CH₂-. Los polietilenglicoles adecuados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula del polímero o pueden tener uno o más grupos hidroxilos eterificados con un alquilo más pequeño, p. ej., un grupo metilo. También son adecuados los derivados de polietilenglicol que tienen grupos carboxi esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular y pueden incluir ramificaciones. En algunas representaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol va desde aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas representaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol va desde aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas representaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol va desde aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas representaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es aproximadamente 400. Polietilenglicoles adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600 y polietilenglicol-900. El número que sigue al guión en el nombre se refiere al peso molecular promedio del polímero.

Las formulaciones de cremas de aceite en agua pueden ser sintetizadas utilizando un mezclador de varilla con cuchillas de mezclado de bajo y alto corte. Por ejemplo, en algunas representaciones, la formulación puede ser sintetizada mediante el siguiente procedimiento.

- 5 1. Una fase de preservante antimicrobiana puede ser preparada mezclando al menos una parte del componente preservante antimicrobiano con una parte de un componente solvente.
2. A continuación, una fase de agente estabilizador se prepara mezclando un componente de agente estabilizador con una parte del componente solvente.
- 10 3. Una fase aceitosa se prepara entonces mezclando un componente emoliente, un componente emulsionante, un componente de agente oclusivo y un componente de agente endurecedor. La fase aceitosa se calienta a 70-80°C para fundirla y formar una mezcla uniforme.
4. Una fase acuosa se prepara a continuación mezclando agua purificada, el
15 resto del componente solvente y un componente de agente quelante. La fase se calienta a 70-80°C.
5. La fase acuosa del paso 4, la fase preservante antimicrobiana del paso 1 y el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combinan para formar una mezcla.
- 20 6. La fase de agente estabilizador del paso 2 se adiciona entonces a la mezcla del paso 5.
7. La fase aceitosa del paso 3 se combina entonces bajo agitación a alta velocidad con la mezcla del paso 6 para formar una emulsión.
8. Finalmente, se puede añadir entonces el componente de preservante
25 antimicrobiano adicional a la emulsión del paso 7. Se continúa mezclando y luego el producto se enfría bajo mezclado a baja velocidad.

La cantidad del compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, del propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y otros. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden ser administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que está siendo tratada así como de la opinión del médico tratante dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente y otros.

Las composiciones administradas a un paciente pueden encontrarse en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas mediante técnicas convencionales de esterilización o pueden filtrarse en forma estéril. Las soluciones acuosas pueden ser empacadas para su uso así como están o liofilizadas, la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, portadores o estabilizadores previos producirá la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica del compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo a, por ejemplo, el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y la opinión del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores incluyendo la dosis, características químicas (p. Ej., hidrofobia) y la vía de

administración. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser proporcionado en una solución fisiológica acuosa amortiguada que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos típicos de dosis van desde aproximadamente 1 μ g/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas representaciones, el rango de dosis va desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis va a depender probablemente de tales variables como el tipo y el grado de avance de la enfermedad o trastorno, el estatus general de salud de un paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba modelos de animales o *in vitro*.

Las composiciones de la invención pueden incluir también uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales fueron enumerados anteriormente en la presente.

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos marcados de la invención (marcados radiactivamente, marcados por fluorescencia, etc.) que podrían ser útiles no sólo en técnicas de imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la JAK en muestras de tejidos, incluyendo humanos, y para identificar los ligandos de la JAK mediante la inhibición del enlace con un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye los ensayos de JAK que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye también compuestos de la invención marcados con isótopos. Un "compuesto marcado isotópica" o "radiactivamente" es un compuesto de

la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (*i.e.*, que están presente en la naturaleza). Radionúclidos adecuados que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ^2H (escrito también como D por deuterio), ^3H (escrito también como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos instantáneos marcados radiactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiactivamente marcado. Por ejemplo, para el marcado de la JAK *in vitro* y los ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de radio-imagen ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ó ^{77}Br serán generalmente más útiles.

Se entiende que un "compuesto marcado" o "marcado radiactivamente" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas representaciones, el radionúclido es seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

La presente invención puede incluir también métodos de síntesis para incorporar isótopos radiactivos en los compuestos de la invención. Los métodos de síntesis para incorporar isótopos radiactivos en compuestos orgánicos son bien conocidos en el arte y una persona con habilidad normal en el arte reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

Un compuesto marcado de la invención puede utilizarse en un ensayo de exploración para identificar/evaluar los compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (*i.e.*, compuesto de prueba) el cual está marcado puede ser evaluado de acuerdo a su capacidad de enlazarse con una JAK

monitoreando la variación de su concentración cuando hace contacto con la JAK, a través del rastreo del marcaje. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede ser evaluado de acuerdo a su capacidad para reducir el enlace de otro compuesto, el cual se sabe que se enlaza con una JAK (*i.e.*, compuesto estándar).

- 5 Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir en el enlace con la JAK contra el compuesto estándar se correlaciona directamente con su afinidad enlazante. Por otro lado, en algunos otros ensayos exploratorios, el compuesto estándar es marcado y los compuestos de prueba permanecen sin marcar. Por consiguiente, se monitorea la concentración del compuesto estándar
- 10 marcado a fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba y así, se establece la afinidad relativa de enlazamiento del compuesto de prueba.

Kits

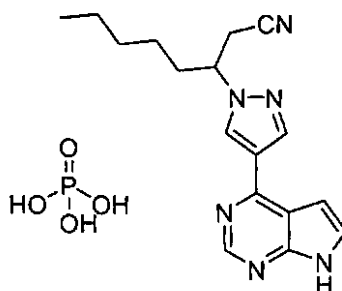
- La presente invención incluye también kits farmacéuticos útiles, por ejemplo,
- 15 en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a la JAK, tales como cáncer, los cuales incluyen uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir también, si se desea, uno o más de los diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por
- 20 ejemplo, envases con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será evidente para aquellos expertos en el arte. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los componentes a ser administradas, las pautas para su administración y/o las pautas para mezclar los componentes, pueden también incluirse en el kit.

- 25 La invención será descrita en mayor detalle por vía de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos y no intentan limitar la

invención de ninguna forma. Aquellos expertos en el arte reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1. Sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo

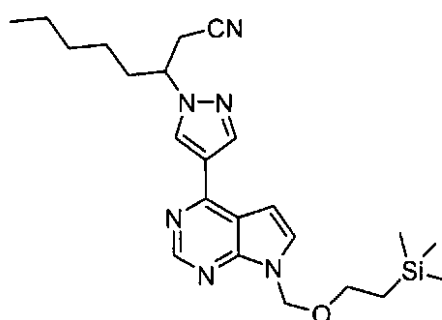


Paso 1: Oct-2-enonitrilo



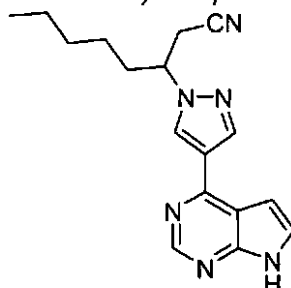
- 10 A una solución de tert-butoxido de potasio 1,0 M en tetrahydrofurano (165 mL; 0,165 mol) a 0 °C se le adicionó gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (27 mL; 0,17 mol) en tetrahydrofurano (100 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C de nuevo después de agitar durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hexanal (18 mL;
- 15 0,15 mol) en tetrahydrofurano (150 mL). La reacción se agitó durante la noche, permitiéndole calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre sílica gel (eluyendo con 0 a 15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el
- 20 producto deseado (~17 g, 92%) como una mezcla de isómeros cis y trans. El MS calculado para C₈H₁₄N(M+H)⁺: m/z = 124,113; Encontrado: 124,3.

Paso 2: 3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo



Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (preparada substancialmente como se describe en el Ejemplo 65 de la Solicitud de Pat. de EE.UU. Pub. No. 2007/0135461 o la Solicitud Internacional No. PCT/US2006/047369 (publicada como WO 2007/070514); 12 g; 0,038 mol), oct-2-enonitrilo (6,0 g; 0,049 mol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 4,6 mL; 0,030 mol) en acetonitrilo (120 mL; 2,3 mol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de concentrarse al vacío, el residuo resultante se purificó en sílica gel (eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (15 g; 89,89%). Los enantiómeros (tiempo de retención del primer pico 11,02 min, tiempo de retención del segundo pico 14,10 min) se separaron en una columna ChiralCel OD-H (30x250 mm, 5μM), eluyendo con una fase móvil de etanol 15% y hexano 85% a 25 mL/min. El MS calculado para $C_{23}H_{35}N_6OSi(M+H)^+$: $m/z = 439,264$; Encontrado: 439,4. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (1H, s); 8,38 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,46 (1H, d; $J = 3,8$ Hz); 6,86 (1H, d; $J = 3,8$ Hz); 5,73 (2H, s); 4,59 (1H, m); 3,60 (2H, t; $J = 8,3$ Hz); 3,06 (2H, td; $J = 16,8$ y $7,5$ Hz); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,40-1,21 (6H, m); 0,98 (2H, t; $J = 8,3$ Hz); 0,91 (3H, t; $J = 6,3$ Hz); 0,00 (9H, s) ppm.

Paso 3: 3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo



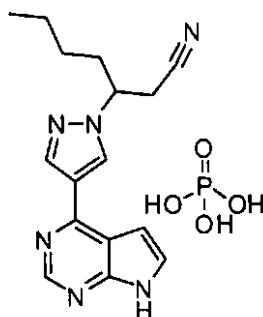
A una solución de 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo (13 g; 0,030 mol) (pico 2 de la separación quiral del Paso 2) en acetonitrilo (200,0 mL; 3,829 mol) y agua (16,0 mL; 0,888 mol; ~8% acetonitrilo/agua) se le adicionó tetrafluoroborato de litio (28,4 g; 0,297 mol). La
5 reacción se mantuvo en reflujo a 100°C toda la noche. La mezcla se enfrió y se le añadió hidróxido de amonio 7,2 M en agua (17 mL; 0,12 mol) en porciones sobre un período de 5 minutos a temperatura ambiente, ajustando el pH a 9-10 con agitación por 2 h. El sólido se extrajo mediante filtración y el filtrado se diluyó con acetonitrilo, agua y MeOH para purificarse mediante LCMS preparativa (Columna XBridge C18,
10 eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,15% de NH₄OH) para dar el producto deseado (5,9 g; 64%). El MS calculado para C₁₇H₂₁N₆(M+H)⁺: m/z = 309,183; Encontrado: 309,3. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ 12,10 (1H, s); 8,78 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,36 (1H, s); 7,58 (1H, m); 6,97 (1H, m); 4,71 (1H, m); 3,18 (1H, m); 3,16 (1H, br s); 1,93 (1H, m); 1,81 (1H, m); 1,19 (5H, m); 0,97 (1H, m); 0,78 (3H;
15 t; J = 6,3 Hz) ppm.

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

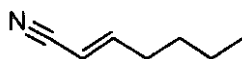
A una solución de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo (del paso 3; 4,50 g; 0,0146 mol) en alcohol isopropílico (80 mL, 1 mol)
20 se le añadió una mezcla de ácido fosfórico (1,43 g; 0,0146 mol) en isopropanol (5,0 mL) mientras que se mantenía la solución a 60 °C. La sal del ácido fosfórico precipitó. El calentamiento se continuó pero esto no afectó la disolución. Después de enfriarse a temperatura ambiente, las sales del ácido fosfórico se filtraron, se secaron al aire, luego se enjuagaron con un poco de éter dietílico y se secaron al
25 aire. El MS calculado para la base, C₁₇H₂₁N₆(M+H)⁺: m/z = 309,183; Encontrado: 309,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,36

(1H, s); 7,58 (1H; d; J = 3,6 Hz); 6,97 (1H; d; J = 3,6 Hz); 4,71 (1H, m); 3,17 (2H, m); 1,94 (1H, m); 1,81 (1H, m); 1,18 (5H, m); 0,97 (1H, m); 0,78 (3H; t; J = 6,8 Hz). Se confirmó que el producto era 99,9% puro mediante tres corridas diferentes en una columna de HPLC de fase reversa y que tenía 99,7% de exceso enantiomérico mediante seis diferentes corridas en una columna de HPLC quiral.

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

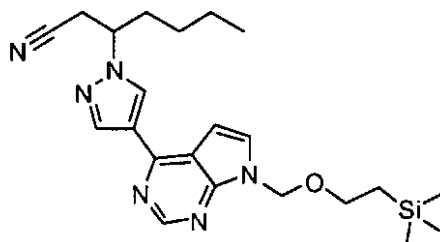


Paso 1. Hept-2-enonitrilo



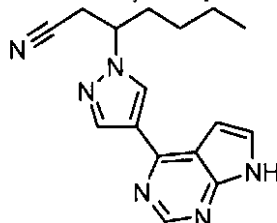
A una solución de *tert*-butóxido de potasio 1,00 M en tetrahidrofurano (49,3 mL; 49,3 mmol) a 0 °C se le adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (8,37 mL; 51,7 mmol) en tetrahidrofurano (63 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C de nuevo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de pentanal (5,0 mL; 47 mmol) en tetrahidrofurano (12,6 mL). La reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se detuvo con agua, la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se utilizó directamente en el próximo paso. El LCMS calculado para $C_7H_{12}N(M+H)^+$: $m/z = 110,1$; Encontrado: 110,3.

Paso 2. 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo



A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,1 g; 19 mmol) en acetonitrilo (58 mL) se le adicionó hept-2-enonitrilo crudo (2,6 g; 23 mmol), seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,49 mL; 23,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana y luego se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en sílica gel, eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (6,90 g; 84%). El LCMS calculado para $C_{22}H_{33}N_6OSi(M+H)^+$: $m/z = 425,2$; Encontrado: 425,4. La mezcla racémica se aplicó a una columna OD-H (3x25cm, 5 μ M), eluyendo con una mezcla de 15% etanol y 85% hexano a una velocidad de flujo de 28 mL/min para dar los dos enantiómeros deseados. Tiempo de retención del primer pico de 9,46 min; tiempo de retención del segundo pico (3,45 g) de 12,35 min.

Paso 3. 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 500 mL preparado con una barra de agitación, condensador y una entrada de nitrógeno, se cargó acetonitrilo (58 mL), agua (5,0 mL), 3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo (2° pico de la separación quiral del paso 2; 3,50 g; 8,24 mmol) y tetrafluoroborato de litio (7,88 g; 82,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción se le cargó hidróxido de amonio 7,2 M en agua (4,3 mL; 31 mmol) en porciones sobre un período de 5 minutos a temperatura

ambiente ajustándose el pH a 9-10. La mezcla de reacción resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se purificó en RP-HPLC (Columna XBridge de C18, 30 x 100 mm, 5 μ M; con un volumen de inyección de 5 mL y una velocidad de flujo de 60 mL/min; a un gradiente de agua y acetonitrilo y 0,15% de NH_4OH) para dar el producto deseado (1,79 g; 74%). El LCMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_6(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 295,2$; Encontrado: 295,2.

Paso 4. Fosfato de 3-[4-(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo

A una solución de 3-[4-(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo (0,363 g; 1,23 mmol) en alcohol isopropílico (8,0 mL) se le añadió ácido fosfórico (0,133 g; 1,36 mmol) en alcohol isopropílico 1,0 mL a 60 °C. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó al aire, se enjuagó con éter etílico y luego se secó con aire aun más para proporcionar la sal del ácido fosfórico deseada (418 mg; 86,5%). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,10 (1H, s); 8,78 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,36 (1H, s); 7,58 (1H, m); 6,97 (1H, m); 4,71 (1H, m); 3,18 (1H, m); 3,17 (1H, m); 1,93 (1H, m); 1,82 (1H, m); 1,21 (3H, m); 0,95 (1H, m); 0,78 (3H, t; J = 7,2 Hz) ppm.

Ejemplo A: Ensayo de JAK Quinasa *In vitro*

Los compuestos de la invención se analizaron con respecto a la actividad inhibitoria de las dianas de JAK de acuerdo al siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park et al., *Bioquímica Analítica* **1999**, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de la JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) humanas con una cola de Histidina en el extremo N-terminal fueron expresados utilizando baculovirus en células de insecto y purificados. La actividad catalítica de la JAK1, JAK2 ó JAK3 fue ensayada midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó mediante fluorescencia resuelta con tiempo homogéneo (HTRF, por sus siglas en inglés). IC_{50} fue medida para cada quinasa en

las reacciones de 40 μ L que contienen la enzima, ATP y péptido 500 nM en una solución amortiguadora Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y BSA 0,1 mg/mL (0,01%). La concentración de ATP en las reacciones fue de 90 μ M para Jak1, 30 μ M para Jak2 y 3 μ M para Jak3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hr y luego se detuvieron con 20 μ L de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en una solución amortiguadora de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). El enlace al anticuerpo marcado con Europio tomó lugar durante 40 minutos y se midió la señal HTRF en un lector de Fusión de placa (Perkin Elmer, Boston, MA).

Se encontró que los compuestos de la invención son unos inhibidores potentes de la JAK. Para el Ejemplo 1, se encontró que el enantiómero que se deriva del pico 2 del paso de separación quiral tiene un valor de IC_{50} menor a 10 nM para la JAK2. La forma salina fosfórica del mismo enantiómero fue similarmente activa. También para el Ejemplo 1, se encontró que el enantiómero que se deriva del pico 1 del paso de separación quiral tiene un valor de IC_{50} menor a 10 nM para la JAK2, aunque no fue tan potente como el otro enantiómero.

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} (nM) de JAK1 a ATP Km	IC_{50} (nM) de JAK2 a ATP Km
1, primer pico (base libre)	3,9	2,2
1, segundo pico (base libre)	0,34	0,26
1, segundo pico (sal de fosfato)	0,63	0,29
2, primer pico (base libre)	1,8	1,4
2, segundo pico (base libre)	0,57	0,3
2, segundo pico (sal de fosfato)	2	0,65

Ejemplo B: Ensayos Celulares

Líneas celulares de cáncer dependientes de citocinas y por tanto transducción de señales de JAK/STAT, para su crecimiento (p. Ej., INA-6), son colocadas en placas a 6000 células por pocillo (formato de placas de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10% FBS y 1 ng/mL de la citocina apropiada. Los compuestos son añadidos a las células en DMSO/medio (concentración final de 0,2% de DMSO) e incubados durante 72 horas a 37°C, 5% de CO₂. El efecto del compuesto en la viabilidad celular se evalúa utilizando el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido por una cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA).

Los efectos potenciales fuera de diana de los compuestos son medidos en paralelo utilizando una línea celular no conducida por JAK con la misma lectura del ensayo. Todos los experimentos son realizados típicamente por duplicado.

Las líneas celulares anteriores son utilizadas para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de las JAK quinasas o sobre los sustratos potenciales aguas abajo tales como las proteínas STAT, Akt, Shp2, o Erk. Estos experimentos se realizan después de una noche de inanición de la citocina, seguido por una pre-incubación breve con el compuesto (2 horas o menos) y una estimulación de la citocina de aproximadamente 1 hora o menos. Las proteínas son entonces extraídas de las células y analizadas mediante técnicas familiares para aquellos instruidos en el arte incluyendo el manchado Western o ELISA utilizando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y proteína total. Estos experimentos utilizan células normarles o cancerígenas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de supervivencia de las células tumorales o sobre los mediadores de la enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, en relación a los últimos, las citocinas tales como IL-6, IL-12, IL-23 ó IFN son utilizadas para estimular la activación de la JAK produciendo la fosforilación de la(s) proteína(s) STAST y

potencialmente en perfiles de transcripción (evaluados mediante tecnología de arreglo o qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL-17. La capacidad de los compuestos de inhibir estos efectos mediados por citocina es medida utilizando técnicas comunes a aquellos instruidos en el arte.

5 Los compuestos de la invención pueden ser probados en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación de la JAK2V617F encontrada en trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos utilizan frecuentemente células dependientes de la citocina de linaje hematológico (p. Ej., BaF/3) dentro de las cuales las JAK quinasas mutantes o de
10 tipo salvaje son expresadas de manera ectópica (James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al. JBC* 280:41893-41899). Los puntos finales incluyen los efectos de los compuestos sobre la supervivencia celular, proliferación celular y las proteínas de JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Los compuestos de la invención pueden ser evaluados con respecto a su
15 actividad de inhibición de proliferación de células T. Tal ensayo puede ser considerado un ensayo de proliferación secundaria conducida por citocina (*i.e.*, JAK) y también un ensayo simplista de inmunosupresión o inhibición de la activación inmune. El siguiente es un breve resumen de cómo se realizan tales experimentos. Las células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC, por sus siglas en inglés)
20 son preparadas a partir de muestras completas de sangre humana utilizando el método de separación Ficoll-Hypaque y las células T (fracción 2000) se obtienen a partir de las PBMC por elutriación. Las células T humanas recién aisladas son mantenidas en un medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con 10% de suero fetal bovino, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina) a una densidad de
25 2×10^6 células/ml a 37 °C por hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada de IL-2, las células T son tratadas primero con Fitohemaglutinina (PHA,

acrónimo en inglés) a una concentración final de 10 µg/mL por 72h. Luego de lavarlas una vez con PBS, 6000 células/pocillo son colocadas en la placa con 96 pocillos por placa y son tratadas con los compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/mL de IL-2 humana (ProSpec-Tany
5 TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas son incubadas a 37 °C por 72h y el índice de proliferación es evaluado utilizando los reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficacia antitumoral *In vivo*

10 Los compuestos de la invención pueden ser evaluados en modelos de xenoinjertos con tumores humanos en ratones con sistema inmune comprometido. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea celular del plasmacitoma INA-6 puede ser utilizado para inocular ratones SCID de forma subcutánea (Burger, R., et
15 *al. Hematol J.* 2:42-53, 2001). Los animales que presentaban tumores fueron luego distribuidos en forma aleatoria en grupos de tratamiento con el fármaco o el vehículo y diferentes dosis de los compuestos pueden ser administradas por cualquiera de las vías usuales incluyendo vía oral, i.p., o infusión continua utilizando bombas que
pueden ser insertadas. El crecimiento del tumor puede ser seguido en el tiempo utilizando calibradores. Además, se pueden recolectar muestras del tumor en
20 cualquier momento luego de iniciar el tratamiento para su análisis como se describió anteriormente (Ejemplo B) a fin de evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad de la JAK y las vías de señalización aguas abajo. Adicionalmente, la selectividad del compuesto puede ser evaluada utilizando modelos de xenoinjertos con tumores que son conducidos por otras quinasas conocidas (p. Ej., Bcr-Abl) tales
25 como el modelo de tumor K562.

Ejemplo D: Prueba de Respuesta de Hipersensibilidad Tardía por Contacto con la Piel en Ratones

Los compuestos de la invención pueden también ser analizados en cuanto a su eficacia (para inhibir las dianas de la JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad tardía conducida por las células T en ratones. La respuesta a la hipersensibilidad de tipo tardía (DTH, por sus siglas en inglés) por contacto con la piel en ratones se considera como un modelo válido de dermatitis clínica por contacto y otros trastornos inmunes de la piel mediados por linfocitos T, tales como soriasis (*Immunol Today*. Enero 1998;19(1):37-44). La DTH en ratones comparte múltiples características con la soriasis, incluyendo la infiltración inmune, el aumento que lo acompaña de las citocinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de la soriasis en el consultorio son también inhibidores efectivos de la respuesta DTH en ratones (*Agents Actions*. Enero 1993;38(1-2):116-21).

Los Días 0 y 1, los ratones Balb/c son sensibilizados con una aplicación tópica, en su abdomen rasurado con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). El Día 5, se mide el grosor de las orejas utilizando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se utiliza como línea base. Ambas orejas de los animales son luego desafiadas por una aplicación tópica de DNFB con un total de 20 μ L (10 μ L en el pabellón auricular interno y 10 μ L en el pabellón auricular externo) a una concentración de 0,2%. Veinticuatro a setenta y dos horas luego del desafío, las orejas son medidas de nuevo. El tratamiento con el compuesto de prueba fue proporcionado durante las fases de sensibilización y desafío (día -1 a día 7) o previo a y durante la fase de desafío (usualmente en la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento del compuesto de prueba (en concentración diferente) se administró sistémica o tópicamente (aplicación tópica del tratamiento a las orejas). La eficacia

del compuesto de prueba es indicada por una reducción en la inflamación de las orejas en comparación a la situación sin tratamiento. Si el compuesto produce una reducción del 20% o más se considera eficaz. En algunos experimentos, los ratones son desafiados pero no sensibilizados (control negativo).

- 5 El efecto inhibidor (activación de inhibición de las vías de JAK-STAT) de los compuestos de prueba puede confirmarse mediante el análisis inmunohistoquímico. La activación de la(s) vía(s) de JAK-STAT produce la formación y translocación de los factores de transcripción funcional. Además, la afluencia de células inmunes y la proliferación elevada de queratinocitos deberían proporcionar también cambios en el
- 10 perfil de expresión único de la oreja que pueden ser investigados y cuantificados. Secciones de la oreja fijas con formalina e incrustadas en parafina (cultivadas luego de la fase de desafío en el modelo DTH) son sometidas al análisis inmunohistoquímico utilizando un anticuerpo que interacciona específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Tecnologías de Señalización Celular). Las orejas del
- 15 ratón son tratadas con el compuesto de prueba, el vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la soriasis) o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH para compararlos. El compuesto de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativa como cuantitativamente y tanto el compuesto de prueba como la dexametasona pueden reducir el número de
- 20 células infiltradas. Tanto la administración sistémica como tópica del compuesto de prueba puede producir efectos inhibitorios, *i.e.*, reducción en el número de células infiltradas e inhibición de los cambios transcripcionales.

Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria *In vivo*

- 25 Los compuestos de la invención pueden ser evaluados en modelos con roedores o no roedores para replicar una respuesta inflamatoria sencilla o compleja.

Por ejemplo, los modelos con roedores de artritis pueden utilizarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos dosificados preventiva o terapéuticamente. Estos modelos incluyen pero no se limitan a artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por adyuvante en ratas y artritis inducida por el anticuerpo del colágeno. Las enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveorretinitis, tiroiditis, miastenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías aéreas (asma), lupus o colitis pueden utilizarse también para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos de la presente. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad investigativa y son familiares para aquellos instruidos en el arte (*Protocolos Actuales de Inmunología*, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; *Métodos en Biología Molecular*. Vol. 225, Protocolos de Inflamación., Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Ejemplo F: Modelos Animales para el Tratamiento del Ojo Seco, Uveítis y Conjuntivitis

Los agentes que pueden ser evaluados en uno o más modelos preclínicos del ojo seco conocidos por aquellos instruidos en el arte incluyen, pero no se limitan a, el modelo de la concanavalina A (ConA) en la glándula lacrimal del conejo, el modelo de escopolamina en ratones (subcutánea o transdérmica), el modelo de la Botulina en la glándula lacrimal de ratones o cualquier número de modelos autoinmunes espontáneos en roedores que produzcan una disfunción de la glándula ocular (p. Ej., NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW) (Barabino et al., *Investigación Experimental del Ojo* 2004, 79, 613-621 y Schrader et al., *Oftalmología en Desarrollo*, Karger 2008, 41, 298-312). Los puntos finales en estos modelos pueden incluir la histopatología de las glándulas oculares y del ojo (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de

Schirmer o sus versiones modificadas (Barabino *et al.*), la cual mide la producción de lágrimas. La actividad puede ser evaluada por medio de la dosificación a través de múltiples vías de administración (p. Ej., sistémica o tópica), la cual puede comenzar antes de o después de que se aprecie la existencia de la enfermedad.

- 5 Los agentes pueden ser evaluados en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos por aquellos instruidos en el arte. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos de uveítis autoinmune experimental (EAU, por sus siglas en inglés) y uveítis inducida por endotoxinas (EIU, por sus siglas en inglés). Los experimentos de la EAU pueden ser realizados en conejos, ratas o ratones y pueden involucrar
- 10 inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, cualquier número de antígenos de la retina pueden ser utilizados para sensibilizar a los animales a un inmunógeno relevante luego del cual los animales pueden ser desafiados ocularmente con el mismo antígeno. El modelo EIU es más preciso e involucra la administración local o sistémica de lipopolisacáridos en dosis subletales. Los puntos finales para tanto el
- 15 modelo EIU como el modelo EAU pueden incluir el examen fundoscópico y la histopatología entre otros. Estos modelos son revisados por Smith *et al.* (*Inmunología y Biología Celular* 1998, 76, 497-512). La actividad se evalúa dosificando a través de múltiples vías de administración (p. Ej., sistémica o tópica), lo cual puede comenzar antes o después de que se aprecia que la enfermedad existe.
- 20 Algunos modelos enumerados anteriormente pueden desarrollar también escleritis/episcleritis, coroiditis, ciclitis o iritis y son por lo tanto útiles en la investigación de la actividad potencial de los compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

- Los agentes también pueden ser evaluados en uno o más modelos preclínicos
- 25 de conjuntivitis conocidos por aquellos instruidos en el arte. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos con roedores que utilizan conejillos de Indias, ratas o ratones.

Los modelos con conejillos de Indias incluyen aquellos que utilizan la inmunización activa o pasiva y/o protocolos de desafío inmune con antígenos tales como ovalbúmina o artemisa (revisados en Groneberg, D.A., *et al.*, *Alergia* 2003, 58, 1101-1113). Los modelos con ratas y ratones son similares en su diseño general a aquellos con conejillos de Indias (también revisados por Groneberg). La actividad puede ser evaluada dosificando a través de múltiples vías de administración (p. Ej., sistémica o tópica), lo cual puede comenzar antes o después de que se aprecia que la enfermedad existe. Los puntos finales para tales estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológicos, inmunológicos, bioquímicos o moleculares de los tejidos oculares tales como la conjuntiva.

Diversas modificaciones de la invención, en adición a aquellas descritas en la presente, serán evidentes para aquellos expertos en el arte a partir de la descripción previa. Tales modificaciones pretenden caer también dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones, citadas en la presente solicitud están incorporadas en su totalidad en la presente mediante referencia.

SE REIVINDICA:

1. Un compuesto, el cual es seleccionado entre:
3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo; y
3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es (3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es la sal del ácido fosfórico de (3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es la sal del ácido fosfórico de (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es (3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo.
12. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es la sal del ácido fosfórico de (3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo.
13. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es la sal del ácido fosfórico de (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo.
14. Una composición que comprende el compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10 o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
15. La composición de la reivindicación 14, la cual es adecuada para administración tópica.
16. La composición de la reivindicación 14, la cual es adecuada para administración transdérmica.
17. La composición de la reivindicación 16, la cual está en forma de un parche transdérmico, pomada, loción, crema o gel.
18. Un método para el tratamiento de una enfermedad en un paciente, donde dicha enfermedad está asociada con la actividad de la JAK, el método comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, ó de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.
19. Un método para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

20. El método de la reivindicación 19, donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis soriática, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis o trastorno autoinmune de la tiroides.

21. El método de la reivindicación 19, donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno ampolloso de la piel.

22. El método de la reivindicación 21, donde dicho trastorno ampolloso de la piel es pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampolloso (BP, por sus siglas en inglés).

23. El método de la reivindicación 19, donde dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

24. El método de la reivindicación 19, donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel.

25. El método de la reivindicación 24, donde dicho trastorno de la piel es dermatitis atópica o soriasis.

26. El método de la reivindicación 24, donde dicho trastorno de la piel es sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupción de la piel, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto.

27. Un método para el tratamiento del cáncer en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

28. El método de la reivindicación 27, donde dicho cáncer es un tumor sólido.

29. El método de la reivindicación 27, donde dicho cáncer es un cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer del pulmón, cáncer de la tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer de páncreas.

30. El método de la reivindicación 27, donde dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple.

31. El método de la reivindicación 27, donde dicho cáncer es linfoma cutáneo de células T o linfoma cutáneo de células B.

32. Un método para el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

33. El método de la reivindicación 32, donde dicho trastorno mieloproliferativo es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), mielofibrosis idiopática (MFI) o enfermedad sistémica de mastocitos (SMCD, por sus siglas en inglés).

34. Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

35. El método de la reivindicación 34, donde dicha enfermedad inflamatoria es iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, miopatía inflamatoria o miocarditis.

36. Un método para el tratamiento de una enfermedad viral en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

37. El método de la reivindicación 36, donde dicha enfermedad viral es el Virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés), Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, HTLV 1, Virus de Varicela-Zoster (VZV, por sus siglas en inglés) o Virus Papiloma Humano (VPH).

38. Un método para el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

39. Un método para el tratamiento de isquemia-reperfusión o de una enfermedad relacionada con un evento isquémico en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

40. Un método para el tratamiento de anorexia o caquexia en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13, donde la anorexia o caquexia es producto de o está asociada con el cáncer.

41. Un método para el tratamiento de la fatiga en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la

sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13, donde la fatiga es producto de o está asociada con el cáncer.

42. Un método para el tratamiento del rechazo de injerto heteroplástico o de injerto versus la enfermedad del huésped en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

43. Un método para el tratamiento de artritis reumatoide en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

44. Un método para el tratamiento de soriasis en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

45. Un método para el tratamiento de dermatitis en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

46. Un método para el tratamiento de iritis en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

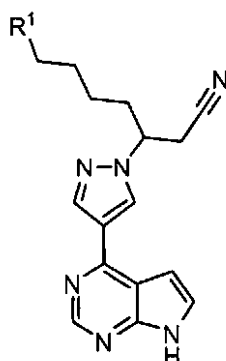
47. Un método para el tratamiento de uveítis en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del

compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

48. Un método para el tratamiento de escleritis en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

49. Un método para el tratamiento de conjuntivitis en un paciente que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, o de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 y 11 a 13.

50. Un proceso para la preparación de una sal del ácido fosfórico de un compuesto de Fórmula III:



III

donde R¹ es H o metilo, que comprende combinar un compuesto de Fórmula III con ácido fosfórico.

51. El proceso de la reivindicación 50, donde dicho proceso es un proceso para la preparación de la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]octanonitrilo.

52. El proceso de la reivindicación 50, donde dicho proceso es un proceso para la preparación de la sal del ácido fosfórico de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanonitrilo.

53. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, donde dicha combinación se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico.
54. El proceso de la reivindicación 53, donde el solvente orgánico es un alcohol.
55. El proceso de la reivindicación 54, donde el alcohol es seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y butanol.
56. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, donde la combinación se realiza a una temperatura mayor a aproximadamente 20°C.
57. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, donde la combinación se realiza a una temperatura de aproximadamente 60°C.

