



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0814254-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 12/06/2008**

**(45) Data de Concessão: 16/03/2021**

---

**(54) Título:** SAIS DO INIBIDOR DE JANUS QUINASE (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILA, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO QUE OS COMPREENDE

**(51) Int.Cl.:** C07D 487/04; A61K 31/519.

**(30) Prioridade Unionista:** 13/06/2007 US 60/943,705.

**(73) Titular(es):** INCYTE HOLDINGS CORPORATION.

**(72) Inventor(es):** JAMES D. RODGERS; HUI-YIN LI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2008066662 de 12/06/2008

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/157208 de 24/12/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 14/12/2009

**(57) Resumo:** SAIS DO INIBIDOR DE JANUS QUINASE (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIR&OL-1-IL)-3-CICLOPENTIL-PROPANONITRILA A presente invenção fornece formas de sal de (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo[l-i]-3-ciclopentilpropanonitril) que são úteis na modulação de atividade de Janus quinase e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a atividade de Janus quinases incluindo, por exemplo, doenças imunorrelacionadas, distúrbios da pele, distúrbios proliferativos mieloides, câncer, e outras doenças.

Faint, illegible text, possibly a stamp or watermark, located in the lower-left quadrant of the page.

1972-1973  
Comissão de Inquérito  
DA JUSTIÇA - RJ  
AUTENTICAÇÃO  
JFQ

FH320205  
ins

1972

Matrícula



DANNEMANN  
SIEMSEN  
BIGLER &  
IPANEMA MOREIRA

PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DECLARAÇÃO

Declaro, sob as penas da lei, que o documento retro constitui cópia fiel do original, reproduzindo-lhe a forma e o conteúdo.

Rio de Janeiro, 34/12/09

Marlene Cordeiro Gomes

NOME: MARLENE CORDEIRO GOMES

CPF: 853.918.167-34

TABELIÃO Luiz Fernando C. de Faria

SUBSTITUTO Jaques Rezende Faria

13º Ofício  
de notas



DANNEMANN - 35

PROCURAÇÃO BASTANTE QUE FAZ  
DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER &  
IPANEMA MOREIRA, PROPRIEDADE  
INDUSTRIAL LTDA, NA FORMA ABAIXO:

CERTIDÃO

LIVRO: 0678 FOLHAS: 149/150 ATO: 079 DATA: 14/05/2009

SAIBAM quantos este público instrumento de procuração bastante virem que, no ano de dois mil e nove, aos 14 (quatorze) dias do mês de maio, nesta cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, neste cartório do 13º Ofício de Notas, sito na Av. Rio Branco nº 135/3º andar, perante mim, RICARDO DA SILVA DINIZ, Escrevente Substituto, compareceu como OUTORGANTE: DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA, PROPRIEDADE INDUSTRIAL LTDA, sociedade civil, agente da propriedade industrial, com escritório na Rua Marquês de Olinda, 70 nesta cidade, inscrita no CNPJ sob o n.º 33.163.049/0001-14, neste ato representada por seu sócio, David Merrylees, britânico, divorciado, agente da propriedade industrial, API n.º 951, portador da carteira de identidade n.º W 214210-Q RNE expedida pelo SE/DPMAF, inscrito no CPF/MF sob o n.º 109.678.937-04, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; por mim identificado, conforme documentos mencionados, do que dou fé, e por ele me foi dito que, por este público instrumento, a outorgante nomeava e constituía seus bastante procuradores - Antônio Weber Natividade Milagre, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial, API n.º 201, portador da carteira de identidade n.º 3.283.522, expedida pelo Instituto Felix Pacheco, inscrito no CPF/MF sob o n.º 098.134.707-04, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; Ivan Bocellar Ahleri, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial, API n.º 204, portador da carteira de identidade n.º 04335754-0, expedida pelo Instituto Felix Pacheco, inscrito no CPF/MF sob o n.º 752.030.737-91, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; Carlos Cesar Cordeiro Pires, brasileiro, solteiro, agente da propriedade industrial, API n.º 282, portador da carteira de identidade n.º 82100473-6, expedida pelo CREA/RJ, inscrito no CPF/MF sob o n.º 752.030.147-87, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; Maria Carmen de Souza Brito, brasileira, solteira, agente da propriedade industrial, API n.º 304, portadora da carteira de identidade n.º 04681696-3, expedida pelo Instituto Felix Pacheco, inscrita no CPF/MF sob o n.º 609.674.397-87, domiciliada à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; Raul Hey, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial, API n.º 137, portador da carteira de identidade n.º 66.370, expedida pela OAB/RJ, inscrito no CPF/MF sob o n.º 430.330.327-53, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; Markus Michael de Mendonça Wolff, casado, agente da propriedade industrial, API n.º 1651, portador da carteira de identidade n.º 851013717-D, expedida pelo CREA/RJ, inscrito no CPF/MF sob o n.º 667.250.547-49, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; José Marcelo de Oliveira Fernandes, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial, API n.º 1822, portador da carteira de identidade n.º 006.972.983-8, expedida pelo Detran/RJ, inscrito no CPF/MF sob o n.º 020.575.407-40, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70; Bruno Lopes Hoffinger, brasileiro, solteiro, agente da propriedade industrial, portador da carteira de identidade n.º 149524, expedida pela OAB/RJ, inscrito no CPF/MF sob o n.º 078741457-39, API n.º 1662, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, nesta cidade; Maurício Tebello Desiderio da Silva, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial, portador da carteira de identidade n.º 08111297-1, inscrito no CPF/MF sob o n.º 008436137-93, API n.º 1675, domiciliado à Rua Marquês de Olinda, 70, com poderes para em conjunto de dois ou isoladamente, representarem a Outorgante perante as Autoridades e Órgãos Governamentais Federais, Estaduais e Municipais no Brasil, incluindo o Instituto Nacional da Propriedade Industrial, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior e suas delegacias e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; podendo para tanto assinar quaisquer documentos, requerimentos, petições, enfim; representar a Outorgante com os poderes e para os fins aludidos nas procurações a ela conferidas por seus clientes e que instruem processos de seus interesses em trâmite naquele órgão federal, para os devidos fins, os poderes ora conferidos permanecerão em vigor até 31.12.2009. Os poderes ora conferidos são meramente enunciativos e não restritivos, atendendo aos fins colimados. O nome e dados dos procuradores e os elementos relativos ao objeto do presente instrumento,

foram fornecidos e conferidos pela Outorgante que por eles se responsabiliza. Certifico que as custas devidas pelo presente ato foram recolhidas ao cartório, de acordo com a portaria 55/2008 da Corregedoria Geral de Justiça do Rio de Janeiro, da seguinte forma: custas R\$ 10,23 (tab. 7, obs. 2ª, letra a); comunicação ao distribuidor R\$ 4,45 (tab 7, obs 14ª); informática R\$ 5,80 (tab 1,9), microfilmagem R\$ 3,87 (tab 1,7); arquivamento de documentos R\$ 9,68 (tab. 2,6); gravação eletrônica R\$ 2,90 (tab. 1,10); Mútua, Acoterj e Anoreg R\$ 8,72; Recolhido o acréscimo de 20% instituído pela lei 3217/99, no valor de R\$ 7,38 devido ao FETJ, o acréscimo de 5% instituído pela Lei 4664/2005, no valor de R\$: 1,84 devido ao FUNDPERJ e o acréscimo de 5% instituído pela Lei Complementar n.º 111/2006, no valor de R\$: 1,84, devido ao FUNPERJ; distribuição R\$ 19,34 (Lei n.º 5.358/2008). Assim o disse, do que dou fé, me pediu lhe lavrasse nestas Notas o presente instrumento, que lhe fi, aceitou e assina dispensando testemunhas, conforme Prov. 92/84 da Corregedoria Geral de Justiça deste Estado do Rio de Janeiro. Eu, (ass) RICARDO DA SILVA DINIZ, Matrícula 94/4921, Escrevente Substituto, lavei, fi e encerro o presente ato colhendo a assinatura. E eu (ass) LUIZ FERNANDO CARVALHO DE FARIA, Tabelião, mat. 06/774 IPERJ, subscrevo e assino. (ASS) DAVID MERRYLEES, Trasladada e Certificada nesta data. Eu            digitei e a subscrevo e assino.

*[Handwritten signatures]*

13º OFÍCIO DE NOTAS  
Ricardo da Silva Diniz  
Esc. Substituto  
Matrícula 94/4921  
Av. Rio Branco 135, 3º  
Andar - Centro RJ  
Rio de Janeiro

Av. Rio Branco, 135 - 3º Andar  
13º OFÍCIO DE NOTAS  
CERTIFICADO  
BRE  
1 ATO  
UPUJ 6553  
FEB 2008 09 09:00:00

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

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

Date of mailing (day/month/year) 03 December 2009 (03.12.2009)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference 20443-14WO1	
International application No. PCT/US2008/066662	International filing date (day/month/year) 12 June 2008 (12.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:  
 the applicant       the inventor       the agent       the common representative

Name and Address RODGERS, James, D. 2 Hillside Lane Landenberg, PA 19350 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:  
 the person       the name       the address       the nationality       the residence

Name and Address RODGERS, James, D. 2 Hillside Lane Landenberg, PA 19350 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address <input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:  
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:  
 the receiving Office       the International Preliminary Examining Authority  
 the International Searching Authority       the designated Offices concerned  
 the Authority(ies) specified for supplementary search       the elected Offices concerned  
 other:

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



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SAIS DO INIBIDOR DE JANUS QUINASE (R)-3-(4-(7H-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-3-CICLOPENTILPROPANONITRILA**".

**CAMPO DA INVENÇÃO**

5 A presente invenção refere-se a formas de sal de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila que são úteis na modulação de atividade de Janus quinase e são úteis no tratamento de doenças relacionadas à atividade de Janus quinase incluindo, por exemplo, doenças imunorelacionadas, distúrbios da pele, distúrbios proliferativos  
10 mieloides, câncer, e outras doenças.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

As proteína quinases (PKs) são um grupo de enzimas que regulam diversos processos biológicos importantes incluindo o crescimento celular, sobrevivência e diferenciação, formação de órgão e morfogênese, neo-vascularização, reparo de tecido e regeneração, entre outros. As proteína  
15 quinases exercem suas funções fisiológicas através da catalisação da fosforilação de proteínas (ou substratos) e desse modo modulam as atividades celulares dos substratos em vários contextos biológicos. Além das funções em tecidos/órgãos normais, muitas proteína quinases também desempenham papéis mais especializados em um hospedeiro de doenças humanas  
20 incluindo o câncer. Um subgrupo de proteína quinases (também referidas como proteína quinases oncogênicas), quando desreguladas, podem causar formação e desenvolvimento de tumor, e também contribuir para a manutenção e progressão de tumor (Blume-Jensen P e outro, Nature 2001, 411(6835):355-365). Até aqui, as proteína quinases oncogênicas representam um dos grupos maiores e mais atrativos de alvos de proteína para inter-  
25 venção de câncer e desenvolvimento de fármaco.

A família de Janus Quinase (JAK) desempenha um papel na regulação de proliferação dependente de citocina e função de células envolvidas em resposta imune. Atualmente, existem quatro membros da família  
30 JAK mamífera: JAK1 (também conhecida como Janus quinase-1), JAK2 (também conhecida como Janus quinase-2), JAK3 (também conhecida como

Janus quinase, leucócito; JAKL; L-JAK e Janus quinase-3) e TYK2 (também conhecida como proteína-tirosina quinase 2). As proteínas JAK variam em tamanho de 120 a 140 kDa e compreendem sete domínios de homologia JAK (JH) conservados; um destes é um domínio de quinase catalítica funcional, e outro é um domínio de pseudoquinase potencialmente apresentando uma função reguladora e/ou servindo como um sítio de atração para STATs (Scott, Godshall e outro, 2002, supra).

O bloqueio da transdução de sinal no nível das JAK quinases mantém a promessa de desenvolvimento de tratamentos para cânceres humanos. A inibição das JAK quinases é também considerada ter benefícios terapêuticos em pacientes que estão sofrendo de distúrbios imunes da pele, tais como psoríase, e sensibilização da pele. Consequentemente, inibidores de Janus quinases ou quinases relacionadas são amplamente procurados e diversas publicações reportam classes eficazes de compostos. Por exemplo, certos inibidores de JAK, incluindo (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila representada abaixo, são reportados na U.S. Número de Série 11/637.545, depositada em 12 de dezembro de 2006.



Desse modo, formas novas ou melhoradas de inibidores de Janus quinase existentes são continuamente necessários para desenvolver formulações farmacêuticas novas, melhoradas, e mais eficazes para o tratamento de câncer e outras doenças. As formas de sal e métodos descritos aqui são direcionadas a estas necessidades e outras finalidades.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece, entre outras coisas, sais selecionados de:



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

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

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

A presente invenção também fornece métodos de preparação de um sal da invenção que compreende combinar (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila com ácido maleico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico.

A presente invenção também fornece composições que compreendem uma forma de sal da invenção e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.

A presente invenção também fornece métodos de modular uma atividade de JAK compreendendo contatar JAK com um sal da invenção.

A presente invenção também fornece métodos de tratar uma doença em um paciente, em que a doença está associada à atividade de JAK, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal da invenção.

20 A presente invenção também fornece métodos de tratar câncer, distúrbios de pele, ou inflamação em um paciente, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal da invenção.

A presente invenção também fornece os sais da invenção para uso em métodos de tratar o corpo humano ou animal por terapia.

A presente invenção também fornece os sais da invenção para uso no tratamento de câncer, distúrbios da pele, ou inflamação.

A presente invenção também fornece o uso dos sais da invenção para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de qualquer das doenças ou distúrbios mencionados aqui.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção fornece, entre outras coisas, sais do inibidor de JAK (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila selecionado do sal de ácido maleico, sal de ácido sulfúrico, e sal de ácido fosfórico. Estes sais modulam a atividade de uma ou mais JAKs e são úteis, por exemplo, no tratamento de doenças associadas a expressão ou atividade de JAK.

Os sais da invenção têm numerosas propriedades vantajosas sobre a forma de base livre e outras formas de sal. Em particular, estes sais foram altamente cristalinos que facilitariam a preparação de formulações farmacêuticas e melhorariam o manuseio geral, manipulação, e armazenagem do ingrediente ativo. Os sais da invenção também têm superior solubilidade aquosa, taxa de dissolução, estabilidade química (com uma vida de prateleira maior), compatibilidade com excipientes, e reproduzibilidade em comparação com a forma de base livre.

Em algumas modalidades, os sais da invenção são substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" entende-se que o sal é pelo menos parcialmente ou substancialmente separado do ambiente no qual ele foi formado ou detectado. Separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida no sal da invenção. Separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso do sal.

Os sais da invenção também incluem todos os isótopos de átomos que ocorrem nos sais. Os isótopos incluem aqueles que têm o mesmo número atômico, porém diferentes números de massa. Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

Os sais da invenção podem ser preparados usando técnicas conhecidas. Convencionalmente, uma forma de sal é preparada combinando-se em solução o composto de base livre e um ácido contendo o ânion da

forma de sal desejada, e em seguida isolando o produto de sal sólido da solução de reação (por exemplo, por cristalização, precipitação, evaporação, etc.). Outras técnicas de formação de sal podem ser empregadas.

### **Métodos de Uso**

5 Os sais da invenção podem modular a atividade de uma ou mais Janus quinases (JAKs). O termo "modulam" significar referir-se a uma capacidade de aumentar ou diminuir a atividade de um ou mais membros da família JAK de quinases. Consequentemente, os compostos da invenção podem ser usados nos métodos de modulação de uma JAK contatando-se a  
10 JAK com qualquer um ou mais dos compostos ou composições descritos aqui. Em algumas modalidades, os sais da presente invenção podem agir como inibidores de uma ou mais JAKs. Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção podem agir para estimular a atividade de uma ou mais JAKs. Em outras modalidades, os compostos da invenção podem  
15 ser usados para modular a atividade de uma JAK em um indivíduo em necessidade de modulação do receptor administrando-se uma quantidade de modulação de um sal da invenção.

JAKs às quais os presentes sais ligam-se e/ou modulam incluem qualquer membro da família JAK. Em algumas modalidades, a JAK é JAK1, JAK2, JAK3 ou TYK2. Em algumas modalidades, a JAK é JAK1 ou JAK2. Em  
20 algumas modalidades, a JAK é JAK2. Em algumas modalidades, a JAK é JAK3.

Os sais da invenção podem ser seletivos. Por "seletivo" entende-se que o composto liga-se a ou inibe uma JAK com maior afinidade ou  
25 potência, respectivamente, em comparação a pelo menos uma outra JAK. Em algumas modalidades, os compostos da invenção são inibidores seletivos de JAK1 ou JAK2 além de JAK3 e/ou TYK2. Em algumas modalidades, os sais da invenção são inibidores seletivos de JAK2 (por exemplo, além de JAK1, JAK3 e TYK2). Sem desejar ser ligado pela teoria, por que os inibidores de JAK3 podem induzir a efeitos imunossuppressores, um composto que  
30 é seletivo de JAK2 além de JAK3 e que é útil no tratamento de câncer (tal como mieloma múltiplo, por exemplo) pode oferecer a vantagem adicional de

ter efeitos colaterais imunossupressores menores. A seletividade pode ser pelo menos cerca de 5 vezes, 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos cerca de 200 vezes, pelo menos cerca de 500 vezes ou pelo menos cerca de 1000 vezes. A seletividade pode ser avaliada por métodos de rotina na técnica. Em algumas modalidades, a seletividade pode ser testada no Km de cada enzima. Em algumas modalidades, a seletividade de sais da invenção para JAK2 além de JAK3 pode ser determinada pela concentração de ATP celular.

10                    Outro aspecto da presente invenção pertence a métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio associado a JAK em um indivíduo (por exemplo, paciente) administrando-se ao indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade ou dose terapêuticamente eficaz de um sal da presente invenção ou uma composição farmacêutica do mesmo. Uma doença associada a JAK pode incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que está diretamente ou indiretamente ligado à expressão ou atividade da JAK, incluindo os níveis de superexpressão e/ou atividade anormal. Uma doença associada a JAK pode também incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que pode ser prevenido, melhorado, ou curado por modulação da atividade de JAK.

20                    Exemplos de doenças associadas a JAK incluem doenças que envolvem o sistema imune incluindo, por exemplo, rejeição a transplante de órgão (por exemplo, rejeição a aloenxerto e doença do enxerto versus hospedeiro).

25                    Outros exemplos de doenças associadas por JAK incluem doenças autoimunes tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide, artrite juvenil, diabetes tipo I, lúpus, psoríase, doença do intestino inflamatória, colite ulcerativa, síndrome de Crohn, miastenia grave, nefropatias de imunoglobulina, distúrbios de tireoide autoimunes, e similares. Em algumas modalidades, a doença autoimune é um distúrbio de pele bolhosa autoimune tal como pênfigo vulgar (PV) ou penfigoide bolhoso (BP).

30                    Outros exemplos de doenças associadas a JAK incluem condições alérgicas tais como asma, alergias alimentares, dermatite atópica e

rinite. Outros exemplos de Doenças associadas a JAK incluem doenças vi-  
rais tais como Epstein Barr Virus (EBV), Hepatite B, Hepatite C, HIV, HTLV  
1, Vírus da Varicela Zoster (VZV) e Papiloma Vírus Humano (HPV).

Outros exemplos de doenças ou condições associadas a JAK  
5 incluem distúrbios da pele tais como psoríase (por exemplo, psoríase vul-  
gar), dermatite atópica, brotoeja da pele, irritação da pele, sensibilização da  
pele (por exemplo, dermatite de contato ou dermatite de contato alérgica).  
Por exemplo, certas substâncias incluindo alguns produtos farmacêuticos  
quando topicamente aplicados podem causar sensibilização da pele. Em  
10 algumas modalidades, a co-administração ou administração sequencial de  
pelo menos um inibidor de JAK da invenção juntamente com o agente cau-  
sando sensibilização indesejada pode ser proveitosa no tratamento de tal  
sensibilização indesejada ou dermatite. Em algumas modalidades, o distúr-  
bio de pele é tratado por administração tópica de pelo menos um inibidor de  
15 JAK da invenção.

Em outras modalidades, a doença associada de JAK é câncer  
incluindo aqueles caracterizados por tumores sólidos (por exemplo, câncer  
da próstata, câncer renal, câncer hepático, câncer pancreático, câncer gás-  
trico, câncer de mama, câncer de pulmão, cânceres da cabeça e pescoço,  
20 câncer da tireoide, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, doença de Castleman,  
melanoma etc.), cânceres hematológicos (por exemplo, linfoma, leucemia tal  
como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda (AML), ou  
mieloma múltiplo), e câncer de pele tal como linfoma de célula T cutânea  
(CTCL) e linfoma de célula B cutânea. Exemplo linfoma de célula T cutânea  
25 incluem síndrome de Sezary e fungoides de micose.

Doenças associadas a JAK podem também incluir aquelas  
caracterizadas por expressão de uma JAK2 mutante tal como aquelas tendo  
pelo menos uma mutação no domínio de pseudo-cinase (por exemplo,  
JAK2V617F).

30 Doenças associadas a JAK podem também incluir distúrbios  
mieloproliferativos (MPDs) tais como policitemia rubra (PV), trombocitemia  
essencial (ET), metaplasia mieloide com mielofibrose (MMM), leucemia mie-

logenosa crônica (CML), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), síndrome hipereosinofílica (HES), doença de mastócito sistêmica (SMCD), e similares.

5 Outras doenças associadas a JAK incluem inflamação e doenças inflamatórias. Exemplos de doenças inflamatórias incluem doenças inflamatórias dos olhos (por exemplo, irite, uveíte, esclerite, conjuntivite, ou doença relacionada), doenças inflamatórias do trato respiratório (por exemplo, o trato respiratório superior incluindo o nariz e seios tal como rinite ou sinusite ou o trato respiratório inferior incluindo bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica, e similares), miopatia inflamatória tal como miocardite, e outras doenças inflamatórias. Outras doenças inflamatórias tratáveis pelos compostos da invenção incluem síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e choque séptico.

15 Os inibidores de JAK descritos aqui podem também ser usados para tratar danos de reperfusão de isquemia ou uma doença ou condição relacionada a um evento isquêmico inflamatório tal como acidente vascular cerebral ou parada cardíaca. Os inibidores de JAK descritos aqui podem também ser usados para tratar anorexia, caquexia, ou fadiga tal como aquela resultante de ou associada a câncer. Os inibidores de JAK descritos aqui podem também ser usados para tratar restenose, esclerodermite, ou fibrose. Os inibidores de JAK descritos aqui podem também ser usados para tratar condições associadas a hipoxia ou astrogliose tal como, por exemplo, retinopatia diabética, câncer, ou neurodegeneração. Vide, por exemplo, Dudley, A.C. e outro, *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 e Sriram, K. e outro, *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2004 Mar 2.

25 Os inibidores de JAK descritos aqui podem também ser usados para tratar gota e tamanho aumentado da próstata devido a, por exemplo, hipertrofia prostática benigna ou hiperplasia prostática benigna.

30 Como aqui usado, O termo "contatar" refere-se a trazer juntos de porções indicadas em um sistema in vitro ou um sistema in vivo. Por exemplo, "contatar" uma JAK com um sal da invenção inclui a administração de um sal da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um

humano, tendo uma JAK, bem como, por exemplo, introduzir um sal da invenção em uma amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo a JAK.

5 Como aqui usado, O termo "indivíduo" ou "paciente," usado alternadamente, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferivelmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, gado, ovelha, cavalos, ou primatas, e mais preferivelmente seres humanos.

10 Como aqui usado, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de sal ativo ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal que está sendo pesquisada em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

15 Como aqui usado, O termo "tratar" ou "tratamento" refere-se a um ou mais de (1) prevenção da doença; por exemplo, prevenção de uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, condição ou distúrbio, porém ainda não experimenta ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença; (2) inibição da doença; por exemplo, inibição da doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou apresentando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio; e (3) melhora da doença; por exemplo, melhora da doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou apresentando a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, revertendo a patologia e/ou sintomatologia) tal como diminuindo a severidade da doença.

## 25 **Terapias de Combinação**

Um ou mais agentes farmacêuticos adicionais tais como, por exemplo, quimioterápicos, agentes anti-inflamatórios, esteroides, imunossuppressores, bem como inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase tais como, por exemplo, aqueles descritos no WO 2006/056399, ou outros agentes podem ser usados em combinação aos sais da presente invenção para o tratamento de doenças, distúrbios ou condições associados a JAK. Um ou

30

mais agentes farmacêuticos adicionais podem ser administrados a um paciente simultaneamente ou sequencialmente.

Exemplos de quimioterápicos incluem inibidores de proteossoma (por exemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, e agentes danificadores do DNA tal como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposida, 5 carmustina, e similares.

Exemplo de esteroides incluem corticosteroides tal como dexametasona ou prednisona.

Exemplo de inibidores de Bcr-Abl incluem os compostos, e sais 10 farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, dos gêneros e espécies descritos na Patente dos Estados Unidos nº 5.521.184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408, e U.S. Número de série 60/578.491.

Exemplos de inibidores de Flt-3 adequados incluem compostos, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como descrito nos WO 15 03/037347, WO 03/099771, e WO 04/046120.

Exemplos de inibidores de RAF adequados incluem compostos, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como descrito nos WO 00/09495 e WO 05/028444.

Exemplo de inibidores de FAK adequados incluem compostos, e 20 seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como descrito nos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, e WO 01/014402.

Em algumas modalidades, as formas de sal da invenção podem ser usados em combinação com outros inibidores de quinase tal como imatinib, 25 particularmente para o tratamento de pacientes resistentes a imatinib ou outras quinases.

Em algumas modalidades, uma ou mais formas de sal da invenção podem ser usadas em combinação com um quimioterápico no tratamento de câncer, tal como mieloma múltiplo, e podem melhorar a resposta ao 30 tratamento quando comparado à resposta ao agente quimioterápico sozinho, sem exacerbação de seus efeitos tóxicos. Exemplos de agentes farmacêuticos adicionais usados no tratamento de mieloma múltiplo, por exemplo, po-



dem incluir, sem limitação, melfalan, melfalan mais prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, e Velcade (bortezomib). Outros agentes adicionais usados no tratamento de mieloma múltiplo incluem inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase. Efeitos aditivos ou sinérgicos são resultados desejáveis da combinação de um inibidor de JAK da presente invenção com um agente adicional. Além disso, a resistência de células de mieloma múltiplo a agentes tal como dexametasona pode ser reversível no tratamento com um inibidor de JAK da presente invenção. Os agentes podem ser combinados com os presentes compostos em uma forma de dosagem única ou contínua, ou os agentes podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente como formas de dosagem separada.

Em algumas modalidades, um corticosteróide tal como dexametasona é administrado a um paciente em combinação com pelo menos um inibidor de JAK onde a dexametasona é administrada intermitentemente quando em oposição à continuamente.

Em algumas modalidades, combinações de um ou mais inibidores de JAK da invenção com outros agentes terapêuticos podem ser administradas a um paciente antes de, durante, e/ou após um transplante de medula óssea ou transplante de célula tronco.

## 20 **Formulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem**

Quando empregados como farmacêuticos, os sais da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica, e podem ser administradas por uma variedade de rotinas, dependendo de se o tratamento local ou sistêmico é desejado e da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo transdérmica, epidérmica, oftálmica e às membranas mucosas incluindo liberação intranasal, vaginal e retal), pulmonar (por exemplo, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal ou intranasal), oral ou parenteral. A administração parenteral inclui intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular ou injeção ou infusão; ou intracraniana, por exemplo, administração intratecal ou intraventricular. A administração

parenteral pode ser na forma de uma dose em bolo único, pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. As composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir emplastos transdérmicos, unguentos, loções, cremes, geis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e pós. Veículos farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e similares podem ser necessários ou desejáveis. Códons revestidos, luvas e similares podem também ser úteis.

Esta invenção também inclui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da invenção acima em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis (excipientes). Na preparação das composições da invenção, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou incluído em um tal veículo na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel, ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semissólido, ou líquido, que age como um veículo, portador ou meio para o ingrediente ativo. Desse modo, as composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, lozangos, sachês, selos, elixíres, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), unguentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós empacotados estéreis.

Na preparação de uma formulação, o composto ativo pode ser moído para fornecer o tamanho de partícula apropriado antes da combinação com outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, ele pode ser moído para um tamanho de partícula menor do que 200 malhas. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por moagem para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo cerca de 40 malhas.

Os compostos da invenção podem ser moídos usando procedimentos de moagem conhecidos, tal como moagem úmida para obter um tamanho de partícula apropriado para formação de comprimido e para outros

tipos de formulação. Preparações finamente divididas (nanoparticuladas) dos compostos da invenção podem ser preparadas por processos conhecidos na técnica, por exemplo, vide o Pedido de Patente Internacional nº WO 2002/000196.

5                   Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, e metilcelulose. As formulações podem adicionalmente incluir: agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio, e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes conservantes tais como metil- e propil-hidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos na técnica.

10

15

As composições podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 1000 mg (1 g), mais usualmente cerca de 100 a cerca de 500 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para seres humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

20

O composto ativo pode ser eficaz em uma faixa de dosagem ampla e é geralmente administrado em uma quantidade farmacologicamente eficaz. Será entendido, entretanto, que a quantidade do composto realmente administrada será geralmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a rotina de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso, e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente, e similares.

25

30

Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Quando se referindo a estas composições de preformulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso uniformemente em toda a composição de modo que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo acima descrito contendo de, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas da presente invenção podem ser revestidos ou de outro modo compostos para fornecer uma forma de dosagem que proporcione a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o último sendo na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir o componente interno passar intacto dentro do duodeno ou ser retardado na liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo diversos ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico, e acetato de celulose.

As formas líquidas em que os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente flavorizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões saborizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco, ou óleo de amendoim, bem como elixíres e veículos farmacêuticos similares. Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem

conter excipientes farmacologicamente aceitáveis como descrito supra. Em algumas modalidades, as composições são administradas pela rotina respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. As composições podem ser nebulizadas pelo uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser preso a uma tenda de máscara facial, ou máquina de respiração por pressão positiva intermitente. As composições de solução, suspensão ou pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente de dispositivos que liberem a formulação de uma maneira apropriada.

10 A quantidade de sal ou composição administrada a um paciente variará dependendo do que está sendo administrado, o propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, o estado do paciente, a maneira de administração, e similares. Nas aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente que já está sofrendo de uma doença, em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente deter os sintomas da doença e suas complicações. As doses eficazes dependerá da condição de doença que está sendo tratada, bem como pelo diagnóstico médico do médico atendente, dependendo de fatores tais como a severidade da doença, a idade, peso e condição geral do paciente, e similares.

20 As composições administradas a um paciente podem ser na forma de composições farmacêuticas descritas acima. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais, ou podem ser filtradas estéreis. As soluções aquosas podem ser empacotadas para uso no estado em que se encontram, ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto tipicamente será entre 3 e 11, mais preferivelmente de 5 a 9 e mais preferivelmente de 7 a 8. Será entendido que o uso de certos dos anteriores excipientes, veículos, ou estabilizantes resultará na formação de sais farmacêuticos.

30 A dosagem terapêutica dos sais da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é

feito, a maneira de administração do composto, a saúde e condição do paciente, e o diagnóstico do médico prescrevente. A proporção ou concentração de um sal da invenção em uma composição farmacêutica pode variar dependendo de diversos fatores incluindo a dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade), e a rotina de administração. Por exemplo, os sais da invenção podem ser fornecidos em uma solução de tampão fisiológico aquosa contendo de cerca de 0,1 a cerca de 10% peso/volume do composto para administração parenteral. Algumas faixas de dosagem típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1.g/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, a faixa de dose é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem é provável de depender de tais variáveis como o tipo e extensão da progressão da doença ou distúrbio, o estado de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, formulação do excipiente, e sua rotina de administração. As doses eficazes podem ser extrapoladas de curvas de dose-resposta derivadas de sistemas de teste de modelo animal ou in vitro.

As composições da invenção podem também incluir um ou mais agentes farmacêuticos adicionais tais como um quimioterápico, esteroide, composto anti-inflamatório, ou imunossupressor, exemplos dos quais são listados acima.

### **Compostos Rotulados e Métodos de Ensaio**

Outro aspecto da presente invenção refere-se aos sais rotulados da invenção (radiatorrotulados, fluorescentemente rotulados, etc.) que seriam úteis não apenas em técnicas de imageamento, porém também em ensaios, tanto in vitro quanto in vivo, para localizar e quantificar JAK em amostras de tecido, incluindo ser humano, e para identificar ligantes de JAK por ligação por inibição de um composto rotulado. Consequentemente, a presente invenção inclui ensaios de JAK que contêm tais compostos rotulados.

A presente invenção também inclui sais isotopicamente rotulados da invenção. Um composto "isotopicamente" ou "radiatorrotulado" é um sal da invenção onde um ou mais átomos são repostos ou substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da

massa atômica ou número de massa tipicamente encontrado em natura (isto é, de ocorrência natural). Os radionuclídeos adequados que podem ser incorporados em compostos da presente invenção incluem, porém não estão limitados a  $2\text{H}$  (também escrito como  $\text{D}$  para deutério),  $3\text{H}$  (também escrito como  $\text{T}$  para trítio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ . O radionuclídeo, que é incorporado nos presentes compostos radiorrotulados dependerá da aplicação específica daquele composto radiorrotulado. Por exemplo, para ensaios de rotulagem e competição de metaloprotease in vitro, os compostos que incorporam  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  geralmente serão mais úteis. Para aplicações de radioimageamento  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  ou  $^{77}\text{Br}$  serão mais úteis.

Entende-se que um composto "radiorrotulado" ou "rotulado" é um sal que tem incorporado pelo menos um radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é selecionado do grupo que consiste em  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  e  $^{82}\text{Br}$ .

A presente invenção pode também incluir métodos sintéticos para incorporação de radioisótopos em compostos da invenção. Métodos sintéticos para incorporação de radioisótopos em compostos orgânicos são bem conhecidos na técnica, e uma pessoa versada na técnica facilmente reconhecerá os métodos aplicáveis para os compostos da invenção.

Um sal rotulado da invenção pode ser usado em um ensaio de avaliação para identificar/avaliar compostos. Por exemplo, um composto recentemente sintetizado ou identificado (isto é, composto teste) que é rotulado pode ser avaliado quanto à sua capacidade de se ligar à JAK por monitoração de sua variação de concentração quando contatar com a JAK, por meio de rastreamento da rotulagem. Por exemplo, um composto teste (rotulado) pode ser avaliado quanto à sua capacidade de reduzir a ligação de outro composto que é conhecido ligar-se a uma JAK (isto é, composto padrão). Consequentemente, a capacidade de um composto teste competir com o composto padrão para ligação à JAK diretamente correlaciona-se com sua afinidade de ligação. Ao contrário, em alguns outros ensaios de avalia-

ção, o composto padrão é rotulado e os compostos testes são não rotulados. Conseqüentemente, a concentração do composto padrão rotulado é monitorada a fim de avaliar a competição entre o composto padrão e o composto teste, e a afinidade de ligação relativa do composto teste é desse modo verificada.

#### Kits

A presente invenção também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados a JAK, tal como câncer, inflamação, ou distúrbios da pele, que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal da invenção. Tais kits podem também incluir, se desejado, um ou mais dos vários componentes de kit farmacêutico convencional, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será facilmente evidente para aqueles versados na técnica. Instruções, ou como inserções ou como rótulos, indicando quantidades dos compostos a serem administrados, normas para administração, e/ou normas para mistura dos componentes, podem também ser incluídas no kit.

A invenção será descrita em maiores detalhes por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para os propósitos ilustrativos, e não se destinam a limitar a invenção de modo algum. Aqueles versados na técnica facilmente reconhecerão uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser alterados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados.

#### EXEMPLOS

**Exemplo 1: Preparação de sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-IL)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.**

A um tubo de teste foi adicionado (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila (153,7 mg, 0,5 mmol) e ácido maleico (61,7 mg) seguido por álcool isopropílico (IPA) (4 mL). A mistura resultante foi aquecida até ficar clara, resfriada para a temperatura ambiente, e em seguida agitada durante mais 2,5 horas. O precipitado foi



coletado por filtração e a massa foi lavada com 0,8 mL de IPA frio. A massa foi seca sob vácuo para peso constante para fornecer o produto de sal final (173 mg).

O sal de ácido maleico foi mostrado ser um sal de 1:1 por  
5 <sup>1</sup>HRMN e a cristalinidade foi confirmada por difração de pó de raio X (XRPD). Calorimetria de varredura diferencial (DSC) forneceu um pico de fusão aguda em cerca de 175,96 °C (início a 175,67 °C). O produto mostrou apenas ligeira perda de peso até 150°C por análise termogravimétrica (TGA).

10 **Exemplo 2: Preparação de sal de ácido fosfórico (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.**

A um tubo de teste foi adicionado (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-  
d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila (153,5 mg) e ácido  
15 fosfórico (56,6 mg) seguido por álcool isopropílico (IPA) (5.75 mL). A mistura resultante foi aquecida até ficar clara, resfriada para a temperatura ambiente, e em seguida agitada durante mais 2 horas. O precipitado foi coletado por filtração e a massa foi lavada com 0,6 mL de IPA frio. A massa foi seca sob vácuo para peso constante para fornecer o produto de sal final (171.7 mg).

O sal de ácido fosfórico foi mostrado ser um sal de 1:1 por \*H  
20 RMN e a cristalinidade foi confirmada por difração de pó de raio X (XRPD). Calorimetria de varredura diferencial (DSC) forneceu um pico de fusão aguda em cerca de 198,66°C. O produto mostrou pequena perda de peso até 200°C por TGA.

25 **Exemplo 3: Preparação de sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.**

A um tubo de teste foi adicionado (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-  
d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila (153,0 mg) e ácido  
30 sulfúrico (56,1 mg) seguido por acetonitrila (7,0 mL). A mistura resultante foi aquecida até ficar clara, resfriada para a temperatura ambiente, e em seguida agitada durante mais 2 horas. O precipitado foi coletado por filtração e a massa foi lavada com 0,8 mL de acetonitrila fria. A massa foi seca sob vácuo para peso constante para fornecer o produto de sal final (180 mg).

## REIVINDICAÇÕES

1. Sal, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:  
Sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila;  
Sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila; e  
Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.
2. Sal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.
3. Sal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.
4. Sal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo [2,3d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila.
5. Sal, de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que é substancialmente isolado.
6. Método de preparação de um sal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende a combinação de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrila com ácido maleico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico.
7. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um sal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.
8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração oral ou tópica.

9. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração tópica.

10. Método de modulação de uma atividade de JAK, caracterizado pelo fato de que compreende o contato de JAK *ex-vivo* com um sal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a referida modulação é inibidora.