

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 665**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2008** **E 08770794 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 2173752**

54 Título: **Sales del inhibidor de cinasas Janus (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

30 Prioridad:

13.06.2007 US 943705 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.06.2014

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)
EXPERIMENTAL STATION, ROUTE 141 & HENRY
CLAY ROAD, BUILDING E336
WILMINGTON, DE 19880, US**

72 Inventor/es:

**LI, HUI-YIN y
RODGERS, JAMES D.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 467 665 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales del inhibidor de cinasas Janus (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

CAMPO DE LA INVENCIÓN

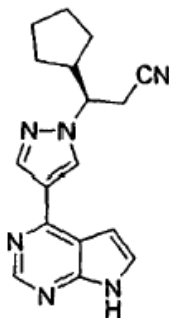
La presente invención proporciona formas de sal de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo que son útiles en la modulación de la actividad de cinasas Janus y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de cinasas Janus que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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas cinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes que incluyen crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación de órganos y morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejido, entre otros. Las proteínas cinasas ejercen sus funciones fisiológicas mediante la catalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulando así las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteínas cinasas también desempeñan funciones más especializadas en un receptor de enfermedades humanas que incluyen cáncer. Un subconjunto de proteínas cinasas (también denominadas proteínas cinasas oncogénicas), cuando se desregulan, pueden producir formación y crecimiento tumoral, y adicionalmente contribuyen al mantenimiento y progresión tumoral (Blume-Jensen P y col., Nature 2001, 411(6835):355-365). Hasta ahora, las proteínas cinasas oncogénicas representan uno de los mayores grupos y más atractivos de dianas de proteína para la intervención de cáncer y el desarrollo de fármacos.

La familia de las cinasas Janus (JAK) desempeña una función en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y función de células que participan en respuesta inmunitaria. Actualmente hay cuatro miembros de la familia JAK de mamífero conocidos: JAK1 (también conocida como cinasa Janus 1), JAK2 (también conocida como cinasa Janus 2), JAK3 (también conocida como leucocito de la cinasa Janus; JAKL; L-JAK y cinasa Janus 3) y TYK2 (también conocida como proteína tirosina cinasa 2). Las proteínas JAK oscilan en tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología de JAK (JH) conservados; uno de estos es un dominio de cinasa catalítico funcional, y el otro es un dominio pseudo-cinasa que posiblemente sirve de función reguladora y/o sirve de sitio de enlace para STAT (Scott, Godshall y col. 2002, arriba).

El bloqueo de la transducción de señales al nivel de las cinasas JAK mantiene la promesa de desarrollar tratamientos para cánceres humanos. La inhibición de las cinasas JAK también se prevé que tenga beneficios terapéuticos en pacientes que padecen trastornos de la piel inmunitarios tales como psoriasis, y sensibilización de la piel. Por consiguiente, se buscan ampliamente inhibidores de cinasas Janus o cinasas relacionadas y varias publicaciones informan de clases eficaces de compuestos. Por ejemplo, ciertos inhibidores de JAK, que incluyen (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo representado a continuación, se informan en la patente de EE.UU. nº de serie 11/637.545 presentada el 12 de diciembre de 2006.



Así, continuamente se necesitan formas nuevas o mejoradas de inhibidores de cinasas Janus existentes para desarrollar formulaciones farmacéuticas nuevas, mejoradas y más eficaces para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades. Las formas de sal y procedimientos descritos en el presente documento están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona, entre otras cosas, sales seleccionadas de:

sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;
 sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo; y
 sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.

5 La presente invención proporciona además procedimientos de preparación de una sal de la invención que comprende combinar (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo con ácido maleico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

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

La presente invención proporciona además procedimientos de modulación de una actividad de JAK que comprende poner en contacto JAK con una sal de la invención.

15 La presente invención proporciona además compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en los que la enfermedad está asociada con actividad de JAK, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención.

20 La presente invención proporciona además compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de cáncer, trastornos de la piel o inflamación en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención.

La presente invención proporciona además las sales de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

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

30 La presente invención proporciona además uso de las sales de la invención para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos citados en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 La presente invención proporciona, entre otras cosas, sales del inhibidor de JAK (R)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo seleccionadas de la sal de ácido maleico, sal de ácido sulfúrico y sal de ácido fosfórico. Estas sales modulan la actividad de una o más JAK y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades asociadas a expresión o actividad de JAK.

40 Las sales de la invención tienen numerosas propiedades ventajosas con respecto a la forma de base libre y otras formas de sal. En particular, estas sales eran altamente cristalinas lo que facilitaría la preparación de formulaciones farmacéuticas y mejoraría el transporte, manipulación y almacenamiento generales del principio activo. Las sales de la invención también tienen solubilidad acuosa, velocidad de disolución, estabilidad química (con una estabilidad en almacén prolongada), compatibilidad con excipientes y reproducibilidad superiores en comparación con la forma de base libre.

45 En algunas realizaciones, las sales de la invención están sustancialmente aisladas. Por “sustancialmente aisladas” se indica que la sal está al menos parcialmente o sustancialmente separada del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en la sal de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso de la sal.

50 Las sales de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que se producen en las sales. Isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

55 Las sales de la invención pueden prepararse usando técnicas conocidas. Convencionalmente, una forma de sal se prepara combinando en disolución el compuesto de base libre y un ácido que contiene el anión de la forma de sal deseada, y luego aislando el producto de sal sólido de la disolución de reacción (por ejemplo, por cristalización, precipitación, evaporación, etc.). Pueden emplearse otras técnicas de formación de sales.

Procedimientos de uso

65 Las sales de la invención pueden modular la actividad de una o más cinasas Janus (JAK). El término “modular” pretende referirse a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia JAK

de cinasas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en procedimientos de modulación de una JAK poniendo en contacto la JAK con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, las sales de la presente invención pueden actuar de inhibidores de una o más JAK. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar estimulando la actividad de una o más JAK. En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de una JAK en un individuo en necesidad de modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de una sal de la invención.

JAK con las que las presentes sales se unen y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK3.

Las sales de la invención pueden ser selectivas. Por "selectivo" se indica que el compuesto se une a o inhibe una JAK con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra JAK. En algunas realizaciones, las sales de la invención son inhibidores selectivos de JAK1 o JAK2 con respecto a JAK3 y/o TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, con respecto a JAK1, JAK3 y TYK2). Sin desear ceñirse a ninguna teoría, debido a que inhibidores de JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que es selectivo para JAK2 con respecto a JAK3 y que es útil en el tratamiento de cáncer (tal como mieloma múltiple, por ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad puede medirse mediante procedimientos rutinarios en la materia. En algunas realizaciones, la selectividad puede probarse en la Km de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de sales de la invención por JAK2 con respecto a JAK3 puede determinarse por la concentración de ATP celular.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad o dosis de una sal de la presente invención o una composición farmacéutica de la misma. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directamente o indirectamente ligada a expresión o actividad de JAK, que incluye expresión en exceso y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada a JAK también pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando actividad de JAK.

Ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades que implican el sistema inmunitario que incluyen, por ejemplo, rechazo de trasplante de órgano (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades autoinmunitaria tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, trastornos tiroideos autoinmunitarios, y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel bulloso autoinmunitario tal como pénfigo vulgar (PV) o penfigoide bulloso (PB).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen afecciones alérgicas tales como asma, alergias alimentarias, dermatitis atópica y rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades virales tales como virus de Epstein Barr (VEB), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de la varicela zóster (VVZ) y virus del papiloma humano (VPH).

Otros ejemplos de enfermedades o afecciones asociadas a JAK incluyen trastornos de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen algunos productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente pueden producir sensibilización de la piel. En algunas realizaciones, la co-administración o administración secuencial de al menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente causante de sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de tal sensibilización no deseada o dermatitis. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel se trata por administración tópica de al menos un inhibidor de JAK de la invención.

En otras realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es cáncer que incluye aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y el cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA) o mieloma múltiple) y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) y linfoma cutáneo de linfocitos B. Ejemplos de linfomas cutáneos de linfocitos T incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoide.

Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir adicionalmente aquellas caracterizadas por expresión de una JAK2 mutante tal como aquellas que tienen al menos una mutación en el dominio pseudo-cinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

5 Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir adicionalmente trastornos mieloproliferativos (TMP) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), enfermedad sistémica de mastocitos (ESM), y similares.

10 Otras enfermedades asociadas a JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, las vías respiratorias superiores que incluyen la nariz y los senos tales como rinitis o sinusitis o las vías respiratorias inferiores que incluyen bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias. Otras enfermedades inflamatorias tratables por los compuestos de la invención incluyen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y choque séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones de isquemia-reperfusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como accidente cerebrovascular o parada cardíaca. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar anorexia, caquexia o fatiga tal como aquella resultante de o asociada a cáncer. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar reestenosis, esclerodermis o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar afecciones asociadas a hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Véase, por ejemplo, Dudley, A.C. y col. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. y col. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Publicación electrónica de 2 de marzo de 2004.

Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar gota y elevado tamaño de próstata debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

30 Como se usa en el presente documento, el término “poner en contacto” se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” una JAK con una sal de la invención incluye la administración de una sal de la presente invención con un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una JAK, además de, por ejemplo, introducir una sal de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK.

Como se usa en el presente documento, el término “individuo” o “paciente,” usados indistintamente, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

40 Como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de sal activa o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico.

45 Como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

55 *Terapias de combinación*

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, además de inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes, pueden usarse en combinación con las sales de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies desvelados en la patente de EE.UU. nº 5.521.184, documentos WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408 y la patente de EE.UU. nº de serie 60/578.491.

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

Ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

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

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

En algunas realizaciones, uno o más formas de sal de la invención pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, tal como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta de tratamiento con respecto a la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Efectos aditivos o sinérgicos son desenlaces deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de células de mieloma múltiple a agentes tales como dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con al menos un inhibidor de JAK cuando la dexametasona se administra intermitentemente a diferencia de continuamente.

En algunas otras realizaciones, las combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes de, durante, y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de citoblastos.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, las sales de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse mediante una variedad de vías, que dependen de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas que incluyen administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una dosis de un único bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles preservativos recubiertos, guantes y similares.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel y otro recipiente. Si el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa de vehículo, soporte o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

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

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartícula) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud de patente internacional n° WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; edulcorantes; y aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más normalmente aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del principio activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad 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 eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrada se determinará normalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el actual compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el anterior. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse usando gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial, o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasalmente de dispositivos que administran de la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de sal o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que esté siendo administrado, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que esté tratándose, además del criterio del profesional clínico adjunto dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los anteriores excipientes, vehículos o estabilizadores producirá la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de las sales de la presente invención puede variar, por ejemplo, según el uso particular para el que el tratamiento esté hecho, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el criterio del médico prescriptor. La proporción o concentración de una sal de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, las sales de la invención pueden proporcionarse en una disolución fisiológica acuosa de tampón que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicas son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales.

Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran anteriormente en este documento.

Compuestos marcados y procedimientos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a sales marcadas de la invención (radiomarcadas, marcadas con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, que incluye ser humano, y para identificar ligandos de JAK por unión de la inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente sales isotópicamente marcadas de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es una sal de la invención en la que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, que se produce naturalmente). Radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito 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 presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de metaloproteasa *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de obtención de radio-imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

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

La presente invención puede incluir adicionalmente procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son muy conocidos en la técnica, y un experto habitual en la materia reconocerá fácilmente los procedimientos aplicables a los compuestos de invención.

Una sal marcada de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que se marca puede evaluarse para su capacidad para unirse a JAK monitorizando su variación de la concentración cuando se

pone en contacto con la JAK, mediante monitorización del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse para su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una JAK (es decir, compuesto convencional). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto convencional para unirse a la JAK se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

En cambio, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto convencional se marca y los compuestos de prueba no se marcan. Por consiguiente, la concentración del compuesto convencional marcado se monitoriza con el fin de evaluar la competición entre el compuesto convencional y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a JAK, tales como cáncer, inflamación o trastornos de la piel, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia. Instrucciones, tanto como panfletos como etiquetas, que indican cantidades de los componentes que van a administrarse, pautas para administración y/o pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención en ningún modo. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse dando esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

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

A un tubo de ensayo se añadió (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (153,7 mg, 0,5 mmoles) y ácido maleico (61,7 mg) seguido de alcohol isopropílico (IPA) (4 ml). La mezcla resultante se calentó hasta que fue clara, se enfrió a temperatura ambiente y luego se agitó durante otras 2,5 horas. El precipitado se recogió por filtración y la torta se lavó con 0,8 ml de IPA frío. La torta se secó a vacío a peso constante para proporcionar el producto de sal final (173 mg).

Se mostró que la sal de ácido maleico era una sal 1:1 por RMN ¹H y la cristalinidad se confirmó por difracción de rayos X de polvo (XRPD). La calorimetría diferencial de barrido (DSC) dio un pico de fusión afilado a aproximadamente 175,96 °C (aparición a 175,67 °C). El producto solo mostró una ligera pérdida de peso hasta 150 °C por análisis termogravimétrico (TGA).

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

A un tubo de ensayo se añadió (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (153,5 mg) y ácido fosfórico (56,6 mg) seguido de alcohol isopropílico (IPA) (5,75 ml). La mezcla resultante se calentó hasta que fue clara, se enfrió a temperatura ambiente y luego se agitó durante otras 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y la torta se lavó con 0,6 ml de IPA frío. La torta se secó a vacío a peso constante para proporcionar el producto de sal final (171,7 mg).

Se mostró que la sal de ácido fosfórico era una sal 1:1 por RMN ¹H y la cristalinidad se confirmó por difracción de rayos X de polvo (XRPD). La calorimetría diferencial de barrido (DSC) dio un pico de fusión afilado a aproximadamente 198,66 °C. El producto mostró poca pérdida de peso hasta 200 °C por TGA.

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

A un tubo de ensayo se añadió (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (153,0 mg) y ácido sulfúrico (56,1 mg) seguido de acetonitrilo (7,0 ml). La mezcla resultante se calentó hasta que fue clara, se enfrió a temperatura ambiente y luego se agitó durante otras 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y la torta se lavó con 0,8 ml de acetonitrilo frío. La torta se secó a vacío a peso constante para proporcionar el producto de sal final (180 mg).

Se mostró que la sal de ácido sulfúrico era una sal 1:1 por RMN ¹H y la cristalinidad se confirmó por difracción de rayos X de polvo (XRPD). La calorimetría diferencial de barrido (DSC) dio un pico de fusión afilado a

aproximadamente 186,78 °C. El producto mostró poca pérdida de peso hasta 175 °C por TGA.

Ejemplo A

5 Ensayo *in vitro* de cinasas JAK

La actividad inhibitoria de compuestos de prueba sobre dianas de JAK puede probarse según el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park y col., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) y Jak3 (a.a. 781-1124) con una marca de His del extremo N se expresan usando baculovirus en células de insecto y se purifican. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se ensaya midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Las CI_{50} de los compuestos se miden para cada cinasa en las reacciones que contienen la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y 0,1 mg/ml (0,01%) de BSA. La concentración de ATP en las reacciones es 90 μ M para Jak1, 30 μ M para Jak2 y 3 μ M para Jak3. Las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente durante 1 h y luego se detienen con 20 μ l de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con europio tiene lugar durante 40 minutos y la señal de HTRF se mide en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Se encontró que tanto la sal de ácido fosfórico de la invención como el compuesto de base libre correspondiente tenían valores de CI_{50} inferiores a 50 nM para cada una de JAK1, JAK2 y JAK3.

Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en el presente documento, serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la anterior descripción. Tales modificaciones también pretenden encontrarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Una sal seleccionada de:

5 sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;
sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo; y
sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.

10 2. La sal de la reivindicación 1 que es la sal de ácido maleico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.

3. La sal de la reivindicación 1 que es la sal de ácido sulfúrico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.

15 4. La sal de la reivindicación 1 que es la sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo.

5. La sal de la reivindicación 1 que está sustancialmente aislada.

20 6. Un procedimiento de preparación de una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende combinar (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo con ácido maleico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

25 7. Una composición que comprende al menos una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición de la reivindicación 7 que es adecuada para administración oral o tópica.

30 9. La composición de la reivindicación 7 que es adecuada para administración tópica.

10. Un procedimiento de modulación de una actividad de JAK que comprende poner en contacto JAK *ex vivo* con una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

35 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicha modulación es inhibición.

12. Una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente en el que dicha enfermedad está asociada a actividad de JAK.

40 13. La sal para su uso de la reivindicación 12

en la que dicha enfermedad es rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra huésped; o

en la que dicha enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria; o

en la que dicha enfermedad es un trastorno de la piel; o

en la que dicha enfermedad es una enfermedad vírica; o

45 en la que dicha enfermedad es cáncer; o

en la que dicha enfermedad se caracteriza por una JAK2 mutante; o

en la que dicha enfermedad es un trastorno mieloproliferativo; o

en la que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria; o

en la que dicha enfermedad es isquemia-reperfusión o relacionada con un evento isquémico; o

50 en la que dicha enfermedad es anorexia o caquexia resultante de o asociada a cáncer; o

en la que dicha enfermedad es fatiga resultante de o asociada a cáncer.

14. La sal para su uso de la reivindicación 13

55 en la que dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis o trastorno de tiroides autoinmunitario; o

en la que dicha enfermedad autoinmunitaria es trastorno de la piel bulloso; o

en la que dicho trastorno de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel,

60 erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización por contacto alérgico; o

en la que dicha enfermedad viral es virus de Epstein Barr (VEB), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de la varicela zóster (VZV) o virus del papiloma humano (VPH); o

en la que dicho cáncer es un tumor sólido; o

en la que dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón,

65 cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático; o

en la que dicho cáncer es hematológico; o

- en la que dicho cáncer es un cáncer de piel; o
 en la que dicho cáncer es mieloma múltiple; o
 en la que al menos una mutación de dicha JAK2 mutante reside en el dominio pseudo-cinasa de dicha JAK2; o
 en la que dicho trastorno mieloproliferativo (TMP) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia
 5 mielode con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC),
 síndrome hipereosinofílico (SHE) o enfermedad sistémica de mastocitos (ESM); o
 en la que dicha enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del ojo; o
 en la que dicha enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias; o
 en la que dicha enfermedad inflamatoria es una miopatía inflamatoria; o
 10 en la que dicha enfermedad inflamatoria es miocarditis.
15. La sal para su uso de la reivindicación 14, en la que dicho trastorno de la piel bulloso es pénfigo vulgar (PV) o
 penfigoide bulloso (PB); o
 en la que dicho cáncer es cáncer de próstata; o
 15 en la que dicho cáncer hematológico es linfoma, leucemia o mieloma múltiple; o
 en la que dicho cáncer de piel es linfoma cutáneo de linfocitos T o linfoma cutáneo de linfocitos B; o
 en la que dicha enfermedad inflamatoria del ojo es iritis, uveítis, escleritis o conjuntivitis; o
 en la que dicha enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias se refiere a las vías respiratorias superiores; o
 en la que dicha enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias se refiere a las vías respiratorias inferiores.
 20
16. Una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de cáncer; un trastorno de
 la piel; inflamación; artritis reumatoide; cáncer de próstata; psoriasis; mieloma múltiple; metaplasia mielode con
 mielofibrosis (MMM); policitemia vera (PV); trombocitemia esencial (TE); micosis fungoide; un cáncer hematológico;
 leucemia mielógena crónica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA); o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
 25
17. Una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de metaplasia mielode con
 mielofibrosis (MMM); policitemia vera (PV); o trombocitemia esencial (TE).
18. Sal de ácido fosfórico de (R)-3-(4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo para
 su uso en el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo.
 30
19. El compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que dicho trastorno mieloproliferativo es metaplasia
 mielode con mielofibrosis (MMM); policitemia vera (PV); o trombocitemia esencial (TE).