

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 279**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2013 PCT/US2013/055170**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028756**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2013 E 13753059 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2885303**

54 Título: **Baricitinib deuterada**

30 Prioridad:

17.08.2012 US 201261684196 P

13.03.2013 US 201361780661 P

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

20.06.2019

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
65 Hayden Avenue, Suite 3000N
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

TUNG, ROGER, D.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 717 279 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).

DESCRIPCION

Baricitinib deuterada

Antecedentes de la invención

5 Muchas medicinas actuales están afectadas por propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) pobres, lo cual impide su uso más amplio o limita su uso en ciertas indicaciones. Las propiedades ADME pobres son igualmente una razón principal del fracaso de candidatos a fármacos en ensayos clínicos. Aún cuando las tecnologías de formulación y las estrategias pro-medicamentos pueden usarse en algunos casos para mejorar ciertas propiedades ADME, estas vías frecuentemente omiten enfrentarse a los problemas ADME básicos que existen para muchos fármacos y candidatos a fármacos. Uno de tales problemas es el rápido metabolismo que causan un cierto número de fármacos, lo cual por otra parte sería altamente eficaz en el tratamiento de una enfermedad, de aclararse demasiado rápidamente del cuerpo. Una solución posible al rápido aclaramiento del fármaco es la dosificación frecuente o alta para alcanzar un índice en plasma suficientemente alto de fármaco. Sin embargo, esto introduce un cierto número de problemas de tratamiento potenciales tales como pobre adaptabilidad del paciente con el régimen de dosificación, efectos secundarios que pueden llegar a ser más agudos con dosis más altas, e incremento de coste del tratamiento. Un fármaco rápidamente metabolizado puede igualmente exponer a los pacientes a metabolitos tóxicos o reactivos no deseables.

20 Otra limitación de ADME que afecta a muchas medicinas es la formación de metabolitos tóxicos o reactivos biológicamente. Como un resultado de ello, algunos pacientes que reciben el fármaco pueden experimentar toxicidades, o la dosificación segura de dichos fármacos puede ser limitada, de manera que los pacientes reciben una cantidad sub-óptima del agente activo. En ciertos casos, la modificación de los intervalos de dosificación o de las vías de formulación pueden ayudar a reducir efectos clínicos adversos, pero frecuentemente la formación de dichos metabolitos no deseables es intrínseca al metabolismo del compuesto.

25 En algunos casos seleccionados, se co-administra un inhibidor metabólico con un fármaco que es aclarado demasiado rápidamente. Este es el caso con la clase de inhibidores de proteasa de fármacos que se usan para tratar la infección por VIH. La FDA recomienda que estos fármacos sean co-dosados con ritonavir, un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), la enzima típicamente responsable de su metabolismo (véase Kempf, D.J. y otros, Antimicrobial agents and Chemotherapy, vol. 43 (nº. 3), págs. 654-60, (1997)). Sin embargo, el ritonavir causa efectos adversos y ayuda a la carga de píldoras para los pacientes de VIH que ya previamente deben tomar una combinación de fármacos diferentes. De manera similar, se ha agregado el inhibidor CYP2D6 quinidina al dextrometorfan con el fin de reducir el rápido metabolismo CYP2D6 del dextrometorfan en un tratamiento de afecto pseudobulbar. Sin embargo, la quinidina tiene efectos secundarios no buscados que limitan grandemente su uso en terapia de combinación potencial (véase Wang, L y otros, Clinical Pharmacology and Therapeutics, vol. 56, (nº. 6 Pt 1), págs. 659-67, (1994); y la clasificación de la FDA para la quinidina en www.accessdata.fda.gov).

35 En general, la combinación de fármacos con inhibidores del citocromo P540 no es una estrategia satisfactoria para la disminución del aclaramiento de fármacos. La inhibición de la actividad de una de las enzimas CYP puede afectar el metabolismo y aclaramiento de otros fármacos metabolizados por dicha misma enzima. La inhibición de CYP puede causar que otros fármacos se acumulen en el cuerpo a niveles tóxicos.

40 Una estrategia potencialmente atractiva para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es la modificación con deuterio. En esta vía, se intenta retardar el metabolismo mediado por CYP de un fármaco o reducir la formación de metabolitos no deseables mediante el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo del hidrógeno seguro, estable, no radioactivo. Comparado con el hidrógeno, el deuterio forma enlaces más fuertes con el carbono. En casos seleccionados, el incremento de fuerza del enlace aportada por el deuterio puede impactar positivamente las propiedades de ADME de un fármaco, creando el potencial para mejorar la eficacia, seguridad, y/o tolerabilidad del fármaco. Al mismo tiempo, puesto que el tamaño y forma del deuterio son esencialmente idénticos a las del hidrógeno, el reemplazo de hidrógeno por deuterio no sería de esperar que afectara la potencia y selectividad bioquímica del fármaco, en comparación con la entidad química original que contiene solamente hidrógeno.

45 Durante los pasados 35 años, los efectos de la sustitución del deuterio sobre la velocidad del metabolismo han sido reportados sobre un porcentaje muy pequeño de los fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, MI y otros, J. Pharm. Sci., vol. 64, págs. 367-91, (1975); Foster, AB, Adv. Drug Res., vol. 14, págs. 1-40, (1985) ("Foster"); Kushner, DJ y otros, Can. J. Physiol. Pharmacol., págs. 79-88, (1999); Fisher, MB y otros, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., vol. 9, págs. 101-09, (2006) ("Fisher")). Los resultados han sido variables e impredecibles. Para algunos compuestos la deuteración causó aclaramiento metabólico disminuido *in vivo*. Para otros, no hubo cambio en el metabolismo. Para otros aún, se demostró aclaramiento metabólico incrementado. La variabilidad en los efectos del deuterio ha conducido también a los expertos a cuestionar o descartar la modificación por deuterio como una estrategia de diseño de fármacos viable para la inhibición del metabolismo adverso (véase Foster en la página 35 y Fisher en la página 101).

Los efectos de la modificación por deuterio sobre las propiedades metabólicas del fármaco no son predecibles incluso cuando los átomos de deuterio son incorporados a sitios conocidos de metabolismo. Solamente mediante la preparación y ensayo realmente de un fármaco deuterado puede determinarse si y cómo la velocidad del metabolismo diferirá de la de su contraparte no deuterada. Véase, por ejemplo, Fukuto y otros, (J. Med. Chem., vol. 34, págs. 2871-76, (1991)). Muchos fármacos tienen sitios múltiples en los cuales es posible el metabolismo. El sitio(s) en el cual se requiere la sustitución por deuterio y la extensión de la deuteración necesaria para ver un efecto sobre el metabolismo, si es que hay alguno, será diferente para cada fármaco.

La Patente WO 2010/085684 A1 divulga derivados 2,3-pirimidino-diamina deuterados los cuales son inhibidores de JAK-1 y JAK-2 para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades autoinmunes.

10 La Patente WO 2012/079075 A1 describe derivados dioxipiperidinil ftalimida deuterados para el tratamiento del mieloma múltiple o leucemia.

Sumario de la invención

La materia sujeto de la invención está establecida en las reivindicaciones adjuntas.

15 La invención se refiere a nuevos derivados de baricitinib (también conocido como LY3009104), un inhibidor de Janus quinasa-1 y -2 (JAK-1 y JAK-2) que está bajo desarrollo activo para el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis de placa crónica moderada o severa, y para inflamación. El baricitinib puede ser también útil para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos tales como leucemia mielógena crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyendo la esclerosis múltiple, lupus, diabetes tipo 1, miastenia grave, rechazo a trasplantes, miocarditis, alopecia y otros trastornos de pérdida de pelo, 20 y ojo seco, síndrome de Sjogren y otras enfermedades relacionadas con los ojos. La presente invención proporciona igualmente composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como las anteriores.

A pesar de las actividades beneficiosas potenciales del baricitinib, existe una necesidad continuada de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y estados anteriormente mencionados.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, parar, o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en la presente invención), reduciendo la severidad de la enfermedad o mejorando los síntomas asociados con la enfermedad.

30 Por "enfermedad" se entiende cualquier estado o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano.

Se admite que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Así, una preparación de baricitinib contendrá inherentemente cantidades pequeñas de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y 35 carbono estables abundantes de manera natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial comparada con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada, E. y otros, Seikagaku, vol. 66, pág. 15, (1994); Gannes, LZ- y otros, Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol., vol. 119, pág. 725, (1998).

40 En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo particular, se entiende que representa cualquier isótopo estable de dicho átomo. Salvo que se establezca lo contrario, cuando una posición está específicamente designada como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Igualmente, salvo que se establezca lo contrario, cuando una posición está específicamente designada como "D" o "deuterio", la posición se entiende que tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3000 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es el 0,015% 45 (es decir, al menos 45% de incorporación de deuterio).

El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se usa en la presente invención, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

En otras realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para 50 cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

El término "isotópologo" se refiere a especies en las cuales la estructura química difiere de un compuesto específico de la presente invención únicamente en la composición isotópica del mismo.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de la presente invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto en que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Así, resultará evidente para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contenga los átomos de deuterio indicados, contendrá igualmente menor cantidad de isotópologos que tienen los átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en dicha estructura. La cantidad relativa de dichos isotópologos en un compuesto de la presente invención dependerá de un cierto número de factores incluyendo la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para hacer el compuesto y de la eficacia de incorporación del deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. No obstante, tal como se ha establecido anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotópologos *in toto* será menor del 55% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de dichos isotópologos *in toto* será menor del 50%, menor del 47,5%, menor del 40%, menor del 32,5%, menor del 25%, menor del 17,5%, menor del 10%, menor del 5%, menor del 3%, menor del 1%, o menor del 0,5% del compuesto.

La invención proporciona igualmente sales de los compuestos de la invención.

Una sal de un compuesto de la presente invención está formada entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.

El término "aceptable farmacéuticamente" tal como se usa en la presente invención, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebida, y acorde con una relación beneficio/riesgo aceptable. Una "sal aceptable farmacéuticamente" significa cualquier sal no tóxica que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, bien directamente o indirectamente, un compuesto de la presente invención. Un "contraión aceptable farmacéuticamente" es una parte iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras administración a un receptor.

La sal aceptable farmacéuticamente puede ser también una sal de un compuesto de la presente invención y una base. Las bases a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitarse a ellas, hidróxidos de metales alcalinos incluyendo sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amonio, aminas orgánicas tales como mono-, di- o tri-alkilaminas no substituidas o hidroxilo-substituidas, dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilamina; N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-OH-alkil(C₁-C₆))amina, tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Los compuestos de la presente invención (compuestos de Fórmula I), pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como el resultado de la substitución de deuterio o de otra forma. Como tal, los compuestos de la presente invención pueden existir o bien como enantiómeros individuales, o como mezclas de los dos enantiómeros. De acuerdo con ello, un compuesto de la presente invención puede existir o bien como una mezcla racémica como una mezcla escalémica, o bien como estereoisómeros respectivos individuales que están substancialmente libres de otro posible estereoisómero. El término "substancialmente libre de otros estereoisómeros", tal como se usa en la presente invención, se refiere a que están presentes menos del 25% de otros estereoisómeros, preferiblemente menos del 10% de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos del 5% de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos del 2% de otros estereoisómeros. Los procedimientos de obtención o de síntesis de un enantiómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse como posibles a los compuestos finales o al material de partida o los compuestos intermedios.

Salvo que se indique lo contrario, cuando un compuesto divulgado se denomina o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se sobreentiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

El término "compuestos estables", tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad como para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente como para ser útil para los propósitos detallados en la presente invención (por ejemplo, formulación dentro de productos farmacéuticos, compuestos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o estado responsable de agentes terapéuticos).

Tanto "D" como "d" se refieren a deuterio. "d_{x-y}" se refiere a substitución con un número de átomos de deuterio de desde x hasta y. "Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros. "Terc" y "t-" se refieren cada uno a terciario. "US" se refiere a Estados Unidos de América.

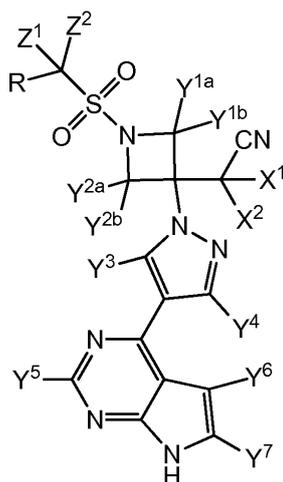
Un grupo está "substituido con" un substituyente cuando uno o más átomos de hidrógeno del grupo son reemplazados con un número correspondiente de átomos substituyentes (si el substituyente es un átomo) o grupos (si el subs-

tituyente es un grupo). Por ejemplo, "sustituido con deuterio" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con un número correspondiente de átomos de deuterio.

A lo largo de la presente especificación, una variable puede referirse a generalmente (por ejemplo, "cada Y") o puede referirse a específicamente (por ejemplo, Y¹, Y², Y³, etc.). Salvo que se indique lo contrario, cuando una variable se refiere a generalmente, se entiende que incluye todas las realizaciones específicas de dicha variable particular.

Compuestos terapéuticos

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

Y^{1a} y Y^{1b} son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio;

Y^{2a} y Y^{2b} son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio;

cada una de Y³, Y⁴, Y⁶ e Y⁷ está seleccionada independientemente entre hidrógeno y deuterio;

Y⁵ es deuterio;

X¹ y X² son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio;

Z¹ y Z² son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio; y

R está seleccionada entre -CH₃ y -CD₃.

En un aspecto de esta realización, cada Y^{1a} e Y^{1b} es hidrógeno. En un aspecto alternativo de esta realización, cada Y^{1a} e Y^{1b} es deuterio. En un aspecto de esta realización, cada Y^{2a} e Y^{2b} es hidrógeno. En un aspecto alternativo de esta realización, cada Y^{2a} e Y^{2b} es deuterio. En un aspecto de esta realización, cada Z¹ y Z² es hidrógeno. En un aspecto alternativo de esta realización, cada Z¹ y Z² es deuterio.

En el compuesto de Fórmula I, R es -CH₃ o -CD₃.

En un aspecto de esta realización, cada X¹ y X² es hidrógeno. En un aspecto alternativo de esta realización, cada X¹ y X² es deuterio.

En una realización del compuesto de Fórmula I, cada Y³ e Y⁴ es hidrógeno.

En una realización del compuesto de Fórmula I, cada Y³ e Y⁴ es deuterio.

En el compuesto de Fórmula I, Y⁵ es deuterio. En un aspecto de esta realización, cada Y⁶ e Y⁷ es deuterio. En un aspecto alternativo de esta realización, cada Y⁶ e Y⁷ es hidrógeno.

En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones, aspectos o ejemplos establecidos anteriormente, está presente en su abundancia isotópica natural.

La síntesis de compuestos de Fórmula I puede llevarse a cabo fácilmente por químicos de síntesis de experiencia normal mediante referencia a la Síntesis ejemplar y Ejemplos divulgados en la presente invención. Procedimientos

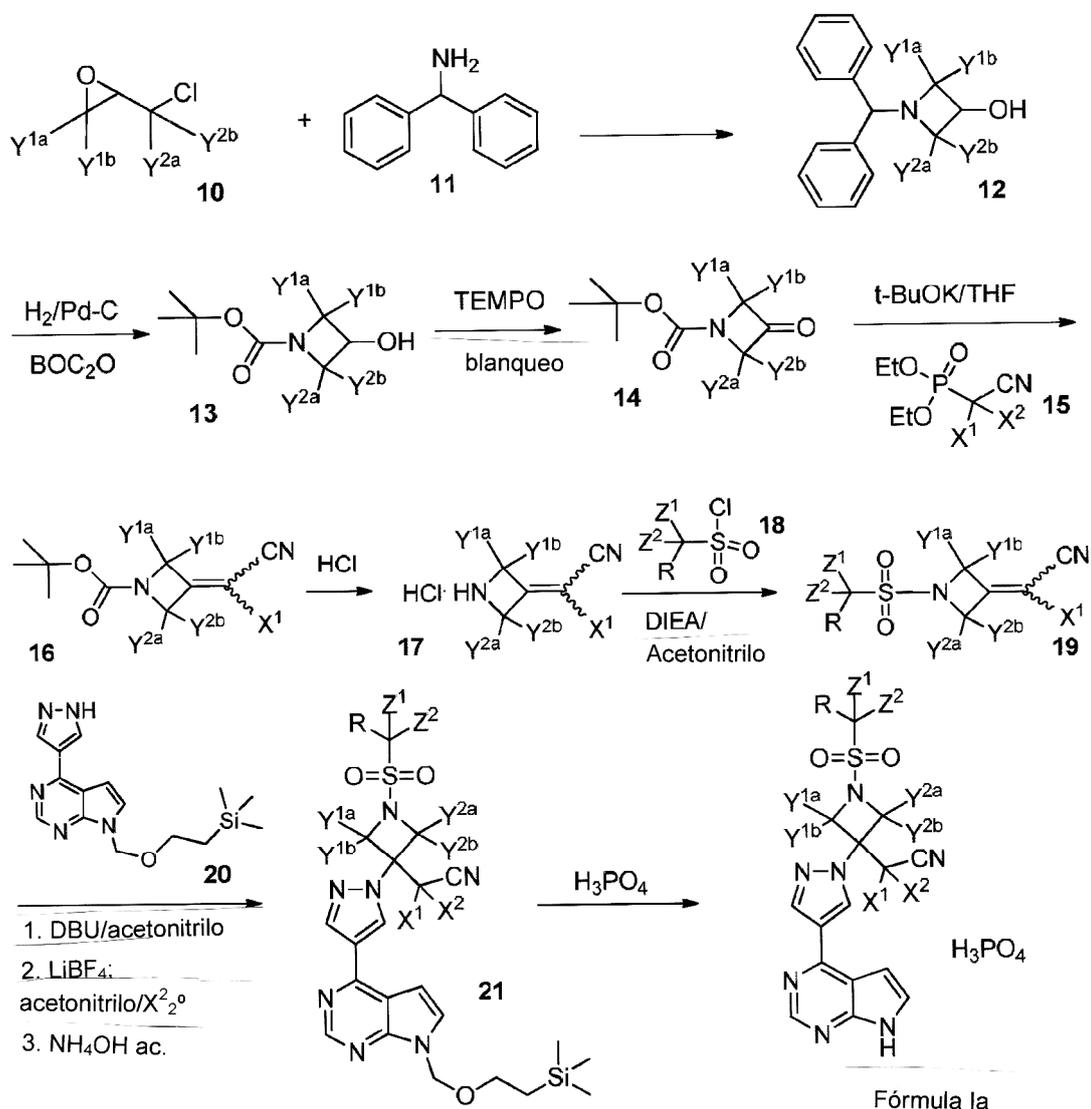
análogos correspondientes a los usados para la preparación de los compuestos de Fórmula I y compuestos intermedios de los mismos, se encuentran descritos en la Publicación de Patente de EE.UU. 2009/036635; King, FJ y otros, J. Am. Chem. Soc., vol. 114, págs. 1743-1749, (1992); Seguineau, P y otros, Tetrahedron Let., vol. 29, págs. 477-480, (1988); y Kawakami, Y y otros, J. Org. Chem., vol. 47, págs. 3581-3585, (1982).

- 5 Dichos procedimientos pueden realizarse usando los reactivos y/o compuestos intermedios deuterados correspondientes y opcionalmente otros isótopos, para sintetizar los compuestos descritos en la presente invención, o recurriendo a protocolos de síntesis convencionales en la técnica para la introducción de átomos isotópicos a una estructura química.

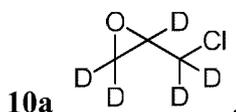
Síntesis ejemplar

- 10 El Esquema 1 divulga un procedimiento para la preparación de los compuestos de referencia de Fórmula Ia.

Esquema 1. Síntesis de compuestos de referencia de Fórmula Ia:



La forma per-deuterada del compuesto intermedio 10, que se muestra a continuación como 10a, se encuentra comercialmente disponible (Aldrich):



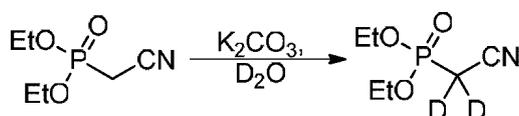
Otras formas deuteradas del compuesto intermedio **10** están descritas en Kawakami, Y. y otros, J. Or. Chem., vol. 47, págs. 3581-3585, (1982), incluyendo **10b** y **10c** a continuación:



5 En los compuestos intermedios **16**, **17** y **19**, la estereoquímica del enlace C=C puede ser (E) o (Z) si C(Y^{1a}Y^{1b}) y C(Y^{2a}Y^{2b}) son diferentes. Si C(Y^{1a}Y^{1b}) y C(Y^{2a}Y^{2b}) son el mismo, los compuestos intermedios no muestran estereoisomerismo (E)/(Z).

El Esquema 2 divulga un procedimiento para la preparación de una forma deuterada del reactivo **15** para su uso en el Esquema 1.

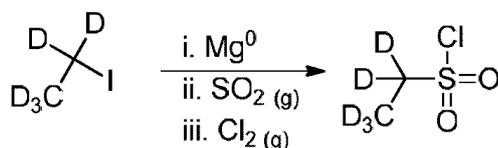
Esquema 2. Síntesis de una forma deuterada del reactivo 15 (Esquema 1):



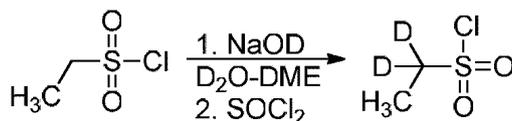
10 “Et” representa etilo. Tal como se muestra en el Esquema 2, **15** puede prepararse a partir de dietil cianometil fosfonato comercialmente disponible, usando un procedimiento descrito en Seguinéau, P., y otros, Tetrahedron Let., vol. 29, págs. 477-480, (1988). El **15** se trató con K₂CO₃ en agua pesada para proporcionar la versión deuterada de **15**.

15 Los Esquemas 3a y 3b divulgan procedimientos para la preparación de versiones deuteradas del reactivo **18** para su uso en el Esquema 1.

Esquema 3a. Síntesis de una forma deuterada del reactivo 18:



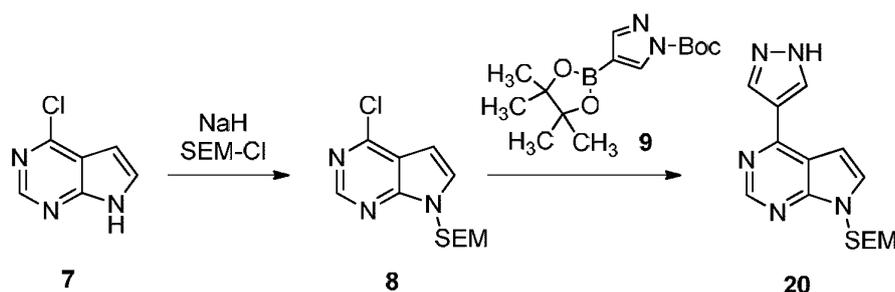
Esquema 3b. Síntesis de una forma deuterada alternativa del reactivo 18:



20 Tal como se muestra en el Esquema 3a, el yoduro de etilo per-deuterado comercialmente disponible se trató secuencialmente con sulfato y cloruro de magnesio para producir un sulfonilcloruro de etilo per-deuterado. Tal como se muestra en el Esquema 3b, el yoduro de sulfonilcloruro de etilo comercialmente disponible se trató secuencialmente con hidróxido sódico deuterado en agua pesada conteniendo dimetoxietano (DME) y, a continuación, con cloruro de sulfonilo para obtener cloruro de 2,2-dideutero-etilsulfonilo.

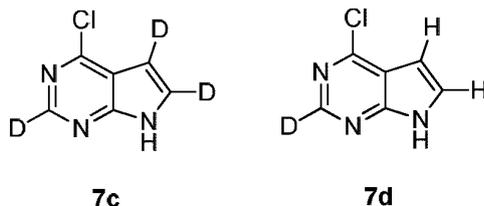
25 El Esquema 4 proporciona un procedimiento ejemplar para la preparación de una forma deuterada del reactivo **20** para su uso en el Esquema 1.

Esquema 4. Síntesis de un reactivo de referencia 20 (Esquema 1):



De una manera análoga a la descrita en la Patente WO 2010/083283, se trató 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, **7** (Aldrich) comercialmente disponible, con hidruro sódico y cloruro de SEM, para proporcionar **8**, el cual se hizo reaccionar con **9** comercialmente disponible para proporcionar **20**. En lugar de **7** como el material de partida, puede usarse igualmente 4-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la primera etapa, para proporcionar la 4-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina SEM-protegida (análogo a **8**) que puede hacerse reaccionar con **9** para proporcionar **20**.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse tal como se describe en el Esquema 1 anterior, usando los compuestos intermedios deuterados de manera apropiada **7c** ó **7d** y/o **9**. Los compuestos intermedios **7c-7d** pueden prepararse usando reactivos deuterados de manera apropiada de una forma análoga a los de Chen, L. y otros, Faming Zhuanli Shenqing, 101830904, 15 Sep. 2010.



El compuesto intermedio deuterado **9^a** (Y3=Y4=D), puede prepararse usando procedimientos conocidos y pirazol-d4 comercialmente disponible.

Las vías y compuestos específicos mostrados anteriormente no están destinados a ser limitativos. Las estructuras químicas en los esquemas de la presente invención representan variables que se definen de forma acorde con las definiciones del grupo químico (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas del compuesto de la presente invención, ya estén definidas por el mismo nombre de la variable (es decir, R¹, R², R³, etc.) o no. El grado de adecuación de un grupo químico en una estructura de un compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto entra dentro del conocimiento de un experto normal en la técnica.

Procedimientos adicionales de síntesis de compuestos de Fórmula I y sus precursores de síntesis, incluyendo aquellos cuyas vías no se muestran explícitamente en los esquemas de la presente invención, entran dentro de los medios de químicos de experiencia normal en la técnica. Las transformaciones de la química de síntesis y las metodologías de los grupos de protección (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock, R-, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW. y otros, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L. y otros, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L., ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por la presente invención son únicamente las resultantes de la formación de compuestos estables.

Composiciones

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente de dicho compuesto; y un vehículo aceptable farmacéuticamente. El vehículo(s) son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo aceptable farmacéuticamente, no perjudicial para el receptor del mismo en una cantidad usada en el medicamento.

Los vehículos, adyuvantes y portadores que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, cambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteína de suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, bifosfato disódico, bifosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celuloide, polietileno glicol, carboximetilcelulosa sódica, poli-acrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietileno glicol y grasa de lana.

Si se requiere, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas puede potenciarse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Un procedimiento incluye el uso de excipientes líquidos en la formulación. Véase, "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drug and the Pharmaceutical Sciences)", David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples", Kishor M. Wasan, ed. Wiley Interscience, 2006.

Otro procedimiento conocido de potenciación de la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de la presente invención opcionalmente formulado con un poloxámero, tal como LUTROLTM y PLURONICTM

(BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase Patente de EE.UU. 7.014.866; y Publicaciones de Patentes de EE.UU. 20060094744 y 20060079502.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen los adecuados para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas de la presente invención se administra transdérmicamente (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000).

10 Dichos procedimientos preparativos incluyen la etapa de asociación con la molécula a administrar a ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan mediante la asociación de manera uniforme e íntima de los ingredientes activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, la conformación del producto.

15 En ciertas realizaciones, el compuesto se administra oralmente. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas, o comprimidos conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; un polvo o gránulos; una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; empaquetado en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, lo cual puede incrementar de manera beneficiosa el índice de absorción del componente.

20 En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, son igualmente típicamente agregados. Para administración oral en forma de una cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, pueden agregarse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

25 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen tabletas que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

30 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen ser isotónica la formulación con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

35 Dichas soluciones para inyección pueden estar en la forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica que usan agentes dispersantes o humectantes adecuados (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser igualmente una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse están el manitol, agua solución de Ringer, y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos, estériles, son usados convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales aceptables farmacéuticamente, tal como aceite de oliva y aceite de ricino, especialmente en sus versiones polietoxiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite pueden igualmente contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado, el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, en consecuencia, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitarse a ellos, manteca de cacao, cera de abejas y polietileno glicoles.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes

adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni, AC, Patente de EE.UU. 6.803.031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

5 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica típicamente a la piel, la composición farmacéutica suele formularse con un ungüento adecuado conteniendo los componentes activos suspendidos o disueltos en el vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, aceite mineral, petróleo líquido, vaselina, propileno glicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsificante, y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada conteniendo el ingrediente activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden igualmente aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos de aplicación tópica y la administración iontoforética están igualmente incluidas en la presente invención.

En una realización particular, la composición de la invención se administra oralmente.

La aplicación de los compuestos terapéuticos sujetos puede ser local, con el fin de ser administrados al sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones sujeto al sitio de interés, tal como inyección, uso de catéteres, trocar, proyectiles, gel plurónico, stents, polímeros de liberación de fármaco sostenida u otros dispositivos que proporcionen acceso interno..

Así, de acuerdo con otra realización aún, los compuestos de esta invención pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents, o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos son conocidos en la técnica y se ejemplifican en las Patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietileno glicol, ácido poliláctico, vinil acetato de etileno, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden opcionalmente estar recubiertos además por un recubrimiento final de fluorosilicona, polisacáridos, polietileno glicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos han de incluirse dentro de la definición de vehículo, adyuvante o portador aceptable farmacéuticamente, tal como dichos términos se usan en la presente invención.

Igualmente, se divulga un procedimiento de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de puesta en contacto de dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Resultará obvio para los expertos en la técnica que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación dentro de un mamífero.

Igualmente, se divulga un procedimiento de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de puesta en contacto de dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de la presente invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantable incluyen, pero sin limitarse a ellos, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difusible, no degradable, y obleas de polímero biodegradable.

Igualmente, se divulga un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de manera tal que el compuesto es terapéuticamente activo.

Igualmente, se divulga un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con, o conteniendo, un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de manera tal que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

50 Cuando un órgano o tejido está accesible debido a la separación del sujeto, dicho órgano o tejido puede ser bañado en un medio que contiene una composición de la presente invención, una composición de la presente invención puede ser pintada sobre el órgano, o una composición de la presente invención puede ser aplicada por cualquier otro camino conveniente.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que el baricitinib.

55 En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente anti-inflamatorio.

En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente usado para tratar o mejorar síntomas asociados con artritis reumatoide o psoriasis. En un aspecto más específico de estas realizaciones, el segundo agente terapéutico es metotrexato.

5 En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos anteriormente descritos, en el que el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. El término "asociados entre sí" tal como se usa aquí significa que las formas de dosificación separadas están empaquetadas conjuntamente o unidas entre sí de manera tal que es fácilmente obvio que las formas de dosificación separadas están destinadas a vender y administran conjuntamente (dentro de menos de las 24 horas de otra, consecutivamente o simultáneamente).

10 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa en la presente invención, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para tratar el trastorno al que va dirigido.

15 La interrelación de dosificaciones para animales y humanos (sobre una base de miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) está descrita en Freireich y otros, *Cancer Chemother. Rep.*, vol. 50, pág. 219, (1966). El área superficial corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del sujeto. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., pág. 337, (1970).

20 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede estar comprendida desde 0,1 mg hasta 100 mg, administrada una vez al día, tal como 1,0 mg a 15 mg, administrada una vez al día, o tal como 2,0 mg a 10 mg, administrada una vez al día.

Las dosis eficaces variarán igualmente, tal como es admitido por los expertos en la técnica, dependiendo de la enfermedad tratada, la severidad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y estado de salud general del sujeto, uso de excipiente, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tal como el uso de otros agentes y el juicio del médico que le esté tratando.

25 Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente 20% y 100% de la dosificación normalmente usada en un régimen de monoterapia que usa solamente dicho agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente 70% y 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y otros, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stambord, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon *Pharmacopoeia 2000*, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

30 Es de esperar que algunos de los segundos agentes terapéuticos referenciados anteriormente actúen sinérgicamente con los compuestos de la presente invención. Cuando esto ocurre, se admite que las dosis eficaces del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención, se reduzca con respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos tanto del segundo agente terapéutico como de un compuesto de la presente invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, mejora en la facilidad de administración o uso y/o reducción de gastos generales de la preparación o formulación del compuesto.

Tratamiento

40 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en la inhibición de un miembro de la familia JAK de quinasas en una célula, que comprende la puesta en contacto de la célula con un compuesto de Fórmula I. En ciertas realizaciones, la quinasa JAK está seleccionada entre JAK1 y JAK2.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado que es susceptible al tratamiento mediante baricitinib. Dichas enfermedades y estados están establecidas en la Publicación PCT WO 2009/114512.

45 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre artritis reumatoide; psoriasis; inflamación; trastornos mieloproliferativos tales como leucemia mielógena crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; enfermedades autoinmunes incluyendo esclerosis múltiple, lupus, diabetes tipo 1, miastenia grave, rechazo a transplantes, miocarditis, alopecia y otros trastornos de pérdida de pelo; ojo seco; síndrome de Sjogren y otras enfermedades relacionadas con los ojos. En una realización más específica, la enfermedad a tratar está seleccionada entre artritis reumatoide y psoriasis.

50 La identificación de un sujeto que necesite de dicho tratamiento puede estar en el dictamen de un sujeto o de un profesional del cuidado de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible mediante un procedimiento de ensayo o de diagnóstico). En una realización, el sujeto es un paciente.

En otra realización, cualquiera de los usos anteriores comprende la etapa adicional de coadministración al sujeto que lo necesite de uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para la co-administración con baricitinib. La elección del segundo agente terapéutico depende igualmente de la enfermedad o estado particular a tratar.

5 Ejemplos del segundo agente terapéutico que pueden usarse en los procedimientos de la presente invención son compuestos terapéuticos útiles en el tratamiento de la inflamación, artritis reumatoide, o psoriasis. Dichos agentes incluyen, pero sin limitarse al mismo, a metotrexato.

10 El término "co-administrado" tal como se usa en la presente invención, significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse conjuntamente con un compuesto de la presente invención como parte de una forma de dosificación individual (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico tal como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación separadas, múltiples. Como alternativa, el agente adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, ambos de los compuestos de la presente invención y del segundo agente(s) terapéutico se administran mediante procedimientos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no excluye la administración separada de dicho mismo agente terapéutico, cualquier otro agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante el curso del tratamiento.

20 Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas para los expertos en la técnica y las guías para dosificación pueden encontrarse las patentes y solicitudes de patentes publicadas referenciadas en la presente invención, así como en Wells y otros, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. No obstante, está dentro del alcance de los técnicos expertos el determinar el intervalo de cantidad eficaz óptima del segundo agente terapéutico.

25 En una realización de la invención, cuando un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es menor que su cantidad eficaz que se administraría si el segundo agente terapéutico no se administrara. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que su cantidad eficaz que se administraría si el compuesto de la presente invención no se administrara. De esta forma, pueden minimizarse los efectos secundarios indeseables asociados con altas dosis de cualquiera de ambos agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes de dosificación mejorados y/o reducción de costes de fármacos) resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

30 En otro aspecto aún, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I solo o conjuntamente con uno o más de los segundos agentes terapéuticos anteriormente descritos en la fabricación de un medicamento, bien como una composición individual o como formas separadas, para tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma anteriormente establecido. Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma de los descritos en la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Evaluación de estabilidad metabólica

40 **Ensayo microsomal:** Se obtuvieron microsomas de hígado humano (20 mg/ml) de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). El β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, en forma reducida (NADPH), cloruro de magnesio ($MgCl_2$), y dimetil sulfoxido (DMSO) se adquirieron de Sigma-Aldrich.

45 **Determinación de la estabilidad metabólica:** Se prepararon soluciones madre 7,5 mM de los compuestos de ensayo en DMSO. Las soluciones madre 7,5 mM se diluyeron a 12,5-50 μM en acetonitrilo (ACN). Los 20 mg/ml de microsomas de hígado humano se diluyeron a 0,625 mg/ml en tampón de fosfato potásico 0,1 M, pH 7,4, conteniendo $MgCl_2$ 3 mM. Los microsomas diluidos se agregaron a pocillos de una placa de polipropileno de pocillo profundo de 96 pocillos por triplicado. Se agregaron partes alícuotas de 10 μl del compuesto de ensayo 12,5-50 μM a los microsomas y la mezcla se pre-calentó durante 10 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de solución NADPH pre-calentada. El volumen de reacción final es de 0,5 ml y contiene 0,5 mg/ml de microsomas de hígado humano, compuesto de ensayo 0,25-1,0 μM y NADPH 2 mM en tampón de fosfato potásico 0,1 N, pH 7,4, y $MgCl_2$ 3 mM. Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C y se retiraron partes alícuotas de 50 μl a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos y se agregaron a placas de 96 pocillos de pocillos poco profundos, que contiene 50 μl de ACN enfriado en hielo con patrón interno para parar las reacciones. Las placas se almacenaron a 4°C durante 20 minutos, después de lo cual se agregaron 100 μl de agua a los pocillos de la placa antes de centrifugación para granular las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfirieron a oya placa de 96 pocillos y se analizaron para determinar las cantidades de células madre remanentes mediante LC-MS/MS usando un espectrómetro de masas Applied Bio-Sciences API 4000: Se siguió el mismo procedimiento para la contraparte no deuterada del compuesto de Fórmula I y el control positivo, 7-etoxicumarina (1 μM). El ensayo se realizó por triplicado.

Análisis de datos: El $t_{1/2s}$ *in vitro* para los compuestos de ensayo se calcularon a partir de las pendientes de la relación de la regresión lineal del % de células madre remanentes (ln) frente al tiempo de incubación.

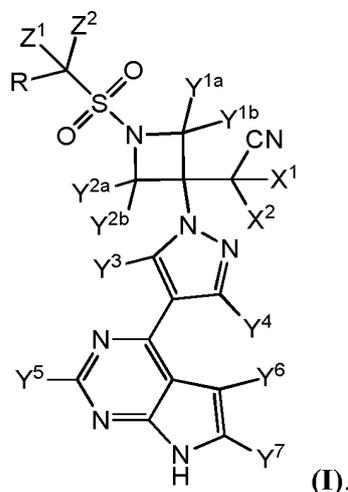
$$t_{1/2} \text{ in vitro} = 0,693/k$$

$$k = - [\text{pendiente de regresión lineal de \% de células madre remanentes (ln) frente a tiempo de incubación}]$$

- 5 El análisis de datos se realizó usando Microsoft Excel Software.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

- 5 Y^{1a} y Y^{1b} son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio;
 Y^{2a} y Y^{2b} son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio;
 cada una de Y³, Y⁴, Y⁶ e Y⁷ está seleccionada independientemente entre hidrógeno y deuterio;
 Y⁵ es deuterio;
 X¹ y X² son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio;
- 10 Z¹ y Z² son iguales y están seleccionadas entre hidrógeno y deuterio; y
 R está seleccionada entre -CH₃ y -CD₃.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹ y X² son hidrógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹ y X² son deuterio.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y^{1a} e Y^{1b} son hidrógeno.
- 15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y^{1a} e Y^{1b} son deuterio.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y^{2a} e Y^{2b} son hidrógeno.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y^{2a} e Y^{2b} son deuterio.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Z¹ y Z² son hidrógeno o en el que Z¹ y Z² son deuterio.
- 20 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo; y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, para su uso en la inhibición de al menos una de las quinasas JAK1 y JAK2 en una célula.
- 25 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre artritis reumatoide; psoriasis; inflamación; trastornos mieloproliferativos tales como leucemia mielógena crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; enfermedades autoinmunes incluyendo esclerosis múltiple, lupus, diabetes tipo 1, miastenia grave, rechazo a transplantes, miocarditis, alopecia y otros trastornos de pérdida de pelo; ojo seco; síndrome de Sjogren y otras enfermedades relacionadas con los ojos.
- 30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre artritis reumatoide y psoriasis.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, para su uso conjuntamente con metotrexato.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que Z^1 y Z^2 son hidrógeno.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 ó 14, en el que Y^3 e Y^4 son cada una hidrógeno.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 ó 14, en el que Y^3 e Y^4 son cada una deuterio.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 ó 14-16, en el que Y^6 e Y^7 son cada una hidrógeno.
- 5 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 ó 14-16, en el que Y^6 e Y^7 son cada una deuterio.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 ó 14-18, en el que cada posición designada como "D" o "deuterio" tiene al menos una incorporación del 90% de deuterio.
20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que cada posición designada como "D" o "deuterio" tiene al menos una incorporación del 95% de deuterio.