



\* B R 1 2 2 0 2 3 0 2 2 2 4 7 A 2 \*

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 122023022247-4 A2

(22) Data do Depósito: 14/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional:  
15/12/2020

(54) **Título:** USOS DE INIBIDORES DA VIA DE JAK1 PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RELACIONADOS A CITOCINAS

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/4155; A61K 31/437; A61K 31/519; A61P 37/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 16/02/2018 US 62/710,446; 18/02/2018 US 62/631,825.

(71) **Depositante(es):** INCYTE CORPORATION.

(72) **Inventor(es):** MICHAEL O'NEILL MONTGOMERY; AHMAD NAIM; SUSAN SNODGRASS.

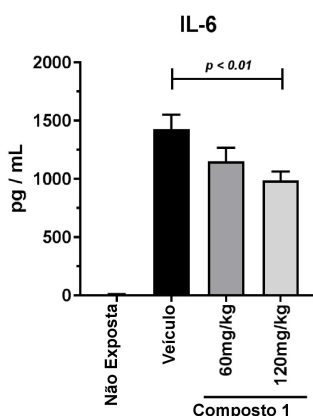
(86) **Pedido PCT:** PCT US2019018066 de 14/02/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/161098 de 22/08/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 25/10/2023

(62) **Pedido original do dividido:** BR112020016628-6 - 14/02/2019

(57) **Resumo:** USOS DE INIBIDORES DA VIA DE JAK1 PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RELACIONADOS A CITOCINAS. A presente invenção se refere a inibidores da via de JAK1 e ao uso dos mesmos no tratamento de doenças ou distúrbios relacionados a citocinas, como síndrome de liberação de citocinas (CRS), linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), síndrome de ativação macrófágica (MAS) e síndrome de encefalopatia relacionada a células CAR-T (CRES).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USOS DE INIBIDORES DA VIA DE JAK1 PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RELACIONADOS A CITOCINAS"**.

Dividido do BR112020016628-6, depositado em 14.02.2019.

CAMPO DA TÉCNICA

[001] A presente invenção se refere a inibidores da via de JAK1 e o uso destes no tratamento de doenças ou distúrbios relacionados a citocinas.

ANTECEDENTES

[002] Doenças ou distúrbios relacionados a citocinas são caracterizados por ativação imunológica excessiva e incluem síndrome de liberação de citocinas (CRS), linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), síndrome de ativação macrofágica (MAS) e síndrome de encefalopatia relacionada às células CAR-T (CRES).

[003] A síndrome de liberação de citocina (CRS) é um resultado direto da superprodução de citocinas inflamatórias causada por níveis suprafisiológicos de ativação imunológica e se manifesta como uma constelação clínica de sintomas, incluindo febre, náusea, fadiga, mialgia, mal-estar, hipotensão, hipóxia, vazamento capilar, resultando em potencial toxicidade para múltiplos órgãos.

[004] A CRS é um efeito colateral indesejado de, por exemplo, terapias baseadas no sistema imunológico para doenças graves como o câncer. As terapias de base imunológica que podem resultar em CRS incluem a administração de anticorpos monoclonais (mAbs) e, mais recentemente, terapias de células T adotivas para o câncer. Lee *et al.* Blood. 2014, 124(2): 188-195. Por exemplo, a terapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) usa células T alteradas para direcionar os cânceres e já foi aprovada pelo FDA para uso em certas

formas de linfoma não Hodgkin refratário e leucemia linfoblástica recidiva pediátrica (ALL).

[005] Os perfis de citocinas envolvidos na CRS abrangem duas fontes celulares principais: citocinas derivadas de linfócitos T, incluindo interferon-gama (IFN)  $\gamma$ , IL-2, IL-6, receptor solúvel de IL-6 (IL-6R) e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF); e citocinas secretadas principalmente pelos monócitos e/ou macrófagos tais como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18 e fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$ . Xu XJ, Tang YM. *Cancer Lett.* 2014; 343:172–8. Zhang Y., *et al.* *Sci China Life Sci.* 2016; 59: 379–85. Brentjens R., *et al.* *Mol Ther.* 2010; 18: 666–8.

[006] A modulação da resposta exagerada de citocinas resultando em CRS tem o potencial de fornecer benefício clínico significativo. Por exemplo, tocilizumabe, um anticorpo contra o receptor de IL-6 (IL-6R), diminui as taxas de CRS grave e é aprovado pelo FDA para uso em CRS. No entanto, o mecanismo de ação do tocilizumabe é restrito apenas ao anti-IL-6R.

[007] A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), outra síndrome de ativação imunológica excessiva ou descontrolada, ocorre principalmente em bebês desde o nascimento até 18 meses de idade, mas também pode ocorrer em adultos. HLH pode ser primário (familiar) ou secundário, o que significa que ocorre no contexto de outras condições infecciosas, malignas, reumatológicas ou metabólicas. Os sintomas de HLH incluem citopenias, hepatoesplenomegalia e febres. Schram, A. e Berliner, N. *Blood.* 2005. 125(19), 2908-2914.

[008] A síndrome de ativação macrofágica (MAS) apresenta-se clinicamente de forma semelhante à HLH (e até mesmo considerada secundária ou adquirida por HLH) e é um episódio de inflamação aumentada associada a infecção, doença reumática ou malignidade. Borgia, R. E. *et al.* *Arthritis Rheumatol.*, 2018, doi: 10.1002/art.40417,

pré-publicação. A MAS foi inicialmente descrita como associada à artrite idiopática juvenil, mas também é cada vez mais reconhecida como uma complicação de outras doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (cSLE). Shimizu M., *et al.* Clin Immunol. 2013 Feb;146(2):73-6. O desenvolvimento de MAS é caracterizado por um aumento substancial de numerosas citocinas pró-inflamatórias, ou seja, uma tempestade de citocinas. Borgia, R. E. *et al.* Arthritis Rheumatol., 2018, doi: 10.1002/art.40417, pré-publicação. MAS é uma condição com risco de vida com altas taxas de mortalidade: 8-22% em doenças autoimunes pediátricas em geral e 10-22% em MAS complicando cSLE. Borgia, R. E. *et al.* Arthritis Rheumatol., 2018, doi: 10.1002/art.40417, pré-publicação.

[009] A síndrome da encefalopatia relacionada às células CAR-T (CRES) é o segundo evento adverso mais comum, depois da CRS, associada à terapia com células CAR-T. A CRES é tipicamente caracterizada por um estado de encefalopatia tóxica com sintomas de confusão e delírio e convulsões ocasionais e edema cerebral. A manifestação de CRES pode ser bifásica com sintomas que ocorrem nos primeiros 5 dias e/ou 3-4 semanas após a imunoterapia celular. Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico envolva a difusão passiva de citocinas no cérebro de pacientes tratados com terapia com células CAR-T. A redução ou eliminação desse mecanismo pode ser benéfica para tais pacientes. Neelapu, *et al.* Nat Rev Clin Oncol. 2018, 15(1) 47-62.

[0010] Consequentemente, existe a necessidade de desenvolver novas terapias para o tratamento de doenças ou distúrbios relacionados com citocinas. Este aplicativo atende a essa necessidade e outras.

#### DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0011] A Figura 1 representa a inibição dependente da dose das concentrações de IL-6 após a administração do Composto 1 dentro do

compartimento do sangue durante a síndrome de liberação de citocina induzida por anticorpo anti-CD3 (ver Exemplo B).

[0012] As Figuras 2A-2C representam a inibição dependente da dose de citocinas derivadas de células T (isto é, IL-6, IFN $\gamma$  e GM-CSF) após a administração do Composto 1 durante a síndrome de liberação de citocina induzida por concanavalina A (ver Exemplo C). A Figura 2A mostra a inibição de IL-6. A Figura 2B mostra a inibição de IFN $\gamma$ . A Figura 2C mostra a inibição de GM-CSF.

[0013] As Figuras 3A-3C representam a inibição dependente da dose de monócitos e/ou citocinas derivadas de macrófagos (isto é, IL-12, IL-1 $\beta$  e IL-18) após a administração do Composto 1 durante a síndrome de liberação de citocina induzida por concanavalina A (ver Exemplo C). A Figura 3A mostra a inibição de IL-12. A Figura 3B mostra a inibição de IL-1 $\beta$ . A Figura 3C mostra a inibição de IL-18.

[0014] A Figura 4 mostra que a citocina IL-5 não é afetada pelo tratamento com Composto 1 durante a síndrome de liberação de citocina induzida por concanavalina A (ver Exemplo C).

## SUMÁRIO

[0015] São fornecidos neste documento métodos para o tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado a citocinas em um indivíduo em necessidade, compreendendo a administração ao referido paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0016] É fornecido neste documento um inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado com citocinas em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[0017] É fornecido neste documento o uso de um inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença

ou distúrbio relacionado com citocinas em um indivíduo em necessidade do mesmo.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0018] A presente invenção fornece, *inter alia*, um método de tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado a citocinas em um indivíduo em necessidade, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0019] Os métodos descritos neste documento utilizam inibidores da via de JAK1, particularmente inibidores seletivos de JAK1. Um inibidor seletivo de JAK1 é um composto que inibe a atividade de JAK1 preferencialmente em relação a outras quinases de Janus. JAK1 desempenha um papel central em diversas vias de sinalização de citocinas e fatores de crescimento que, quando desregulados, podem resultar em ou contribuir para estados de doença. Por exemplo, níveis de IL-6 são elevados em artrite reumatoide, uma doença na qual eles foram sugeridos terem efeitos prejudiciais (Fonesca, *et al.*, *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Devido ao sinais de IL-6, pelo menos em parte, por meio de JAK1, IL-6 pode ser indiretamente por meio de inibição de JAK1, resultando em benefício clínico potencial (Guschin, *et al.* *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, *et al.* *Lancet* 371:987, 2008). Além disso, em alguns cânceres, JAK1 sofre mutação, resultando em crescimento e sobrevivência de célula tumoral constitutiva indesejável (Mullighan, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:9414-8, 2009; Flex, *J Exp Med.* 205:751-8, 2008). Em outras doenças autoimunes e cânceres, níveis sistêmicos elevados de citocinas inflamatórias que ativam JAK1 também podem contribuir para a doença e/ou os sintomas associados. Portanto, pacientes com essas doenças podem se beneficiar da inibição de JAK1. Os inibidores seletivos de JAK1 podem

ser eficazes enquanto evitam efeitos indesejáveis e potencialmente desnecessárias de inibir outras JAK quinases.

[0020] Um inibidor da via de JAK1, especificamente Composto 1 (isto é, {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila, ver Tabela 1), atinge modulação dependente da dose altamente eficaz de citocinas inflamatórias relevantes para CRS (ver, por exemplo, Exemplos B e C e Figuras 1, 2A-2C e 3A-3C). Surpreendentemente, o perfil terapêutico abrange múltiplas citocinas patogênicas e não se restringe apenas ao eixo IL-6/IL-6R (ao contrário, por exemplo, do tocilizumabe). A eficácia é alcançada através da inibição de citocinas derivadas de células T e monócitos/macrófagos com alta relevância clínica para a patogênese de CRS. Além disso, os dados apresentados neste documento em conexão com o inibidor de JAK1, Composto 1, mostram que o benefício do tratamento é alcançado sem ampla imunossupressão de citocinas (conforme demonstrado por níveis inalterados de IL-5) (Figura 4).

[0021] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio relacionado a citocinas é a síndrome de liberação de citocinas (CRS), linfocitose hemofagocítica (HLH), síndrome de ativação macrófágica (MAS) ou síndrome de encefalopatia relacionada às células CAR-T (CRES).

[0022] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio relacionado a citocinas é a síndrome de liberação de citocinas (CRS).

[0023] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio relacionado a citocinas é a linfocitose hemofagocítica (HLH).

[0024] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio relacionado a citocinas é a síndrome de ativação de macrófagos (MAS). Em algumas modalidades, a síndrome de ativação macrófágica está associada à artrite idiopática juvenil sistêmica. Em algumas modalidades, a

síndrome de ativação de macrófagos está associada ao lúpus eritematoso sistêmico pediátrico.

[0025] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio relacionado a citocinas é a síndrome de encefalopatia relacionada às células CAR-T (CRES).

[0026] Em algumas modalidades, o presente pedido fornece um método de tratamento da síndrome de liberação de citocinas em um indivíduo, compreendendo a administração de uma terapia de células CAR-T ao referido indivíduo e um inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, tratar é melhorar ou inibir. Em algumas modalidades, tratar é prevenir.

[0027] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado simultaneamente com a terapia com células CAR-T.

[0028] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado após a administração da terapia com células CAR-T.

[0029] Em algumas modalidades, a terapia com células CAR-T é axicabtagene ciloleucel.

[0030] Em algumas modalidades, a terapia com células CAR-T é tisagenlecleucel.

[0031] Em algumas modalidades, o indivíduo sofre de uma malignidade de células B.

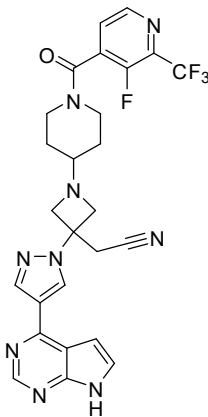
[0032] Em algumas modalidades, o indivíduo sofre de linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), linfoma mediastinal primário de grandes células B, linfoma de células B de alto grau, linfoma folicular transformado ou leucemia linfoblástica aguda.

[0033] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é seletivo para JAK1 em relação a JAK2, JAK3 e TYK2 (ou seja, um inibidor seletivo de JAK1).

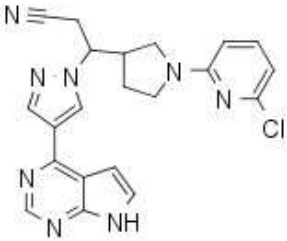
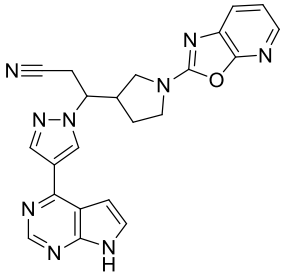
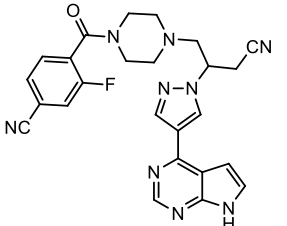
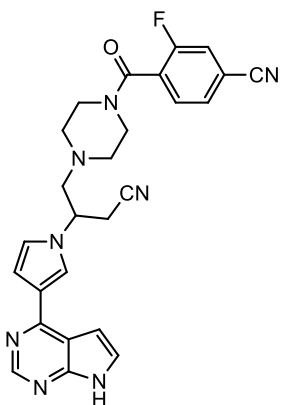
Por exemplo, os compostos descritos neste documento, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, inibem preferencialmente JAK1 sobre um ou mais de JAK2, JAK3 e TYK2. Em algumas modalidades, os compostos inibem JAK1 preferencialmente sobre JAK2 (por exemplo, tem uma razão de IC<sub>50</sub> de JAK2/JAK1 >1). Em algumas modalidades, os compostos ou sais são cerca de 10 vezes mais seletivos para JAK1 sobre JAK2. Em algumas modalidades, os compostos ou sais são cerca de 3 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 15 vezes, ou cerca de 20 vezes mais seletivos para JAK1 sobre JAK2 como calculado medindo IC<sub>50</sub> em 1 mM de ATP (por exemplo, vide Exemplo A).

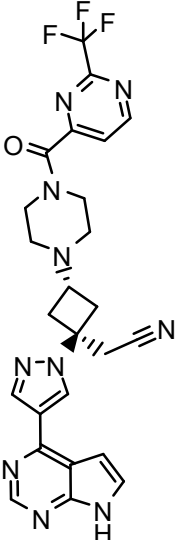
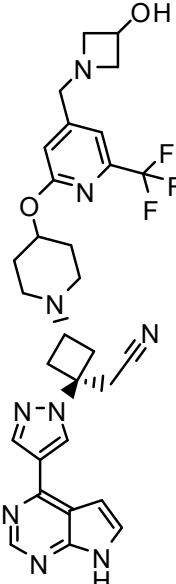
[0034] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os compostos na Tabela 1 são inibidores de JAK1 seletivos (seletivos sobre JAK2, JAK3 e TYK2). Os valores de IC<sub>50</sub> obtidos pelo método do Exemplo A em 1 mM ATP são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Composto Nº	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
1	US 2011/ 0224190 (Exemplo 1)	{1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinóil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila		+	>10

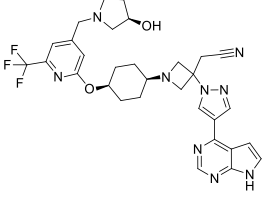
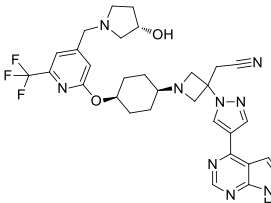
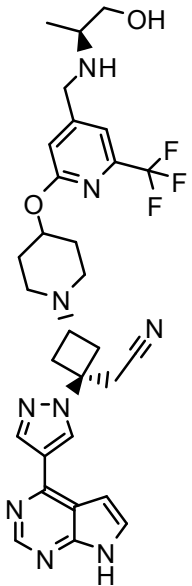
Composto Nº	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
2	US 2011/ 0224190 (E- xemplo 154)	4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il]- N-[4-fluoro-2-(trifluorome- til)fenil]piperidina-1-carboxa- mida		+	>10
3	US 2011/ 0224190 (E- xemplo 85)	[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimi- din-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1- {[2-(trifluorometil)pirimidin-4- il]carbonil}piperidin-4-il)azeti- din-3-il]acetoneitrila		+	>10
4	US 2014/0343030 (Exemplo 7)	4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-di- metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1- il)azetidina-1-il]-2,5-difluoro-N- [[1S)-2,2,2-trifluoro-1-metile- til]benzamida		+++	>10
5	US 2014/0121198 (Exemplo 20)	((2R,5S)-5-[2-[(1R)-1-hidroxi- etil]-1H-imidazo[4,5- d]tieno[3,2-b]piridin-1-il]tetra- hidro-2H-piran-2-il)acetonitrila		++	>10

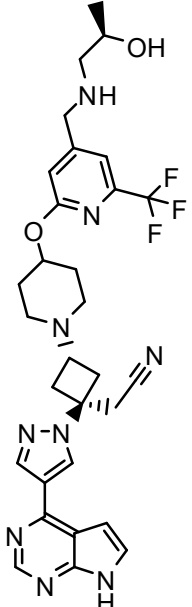
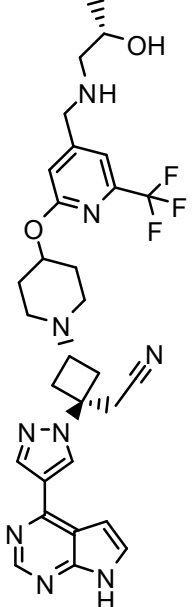
Composto N°	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
6	US 2010/ 0298334  (Exemplo 2) <sup>a</sup>	3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrila		+	>10
7	US 2010/ 0298334  (Exemplo 13c)	3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrila		+	>10
8	US 2011/ 0059951  (Exemplo 12)	4-[[4-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrol-1-il]propil)piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorobenzonitrila		+	>10
9	US 2011/ 0059951  (Exemplo 13)	4-[[4-(3-ciano-2-[3-(7H-pirrol-1-il]propil)piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorobenzonitrila		+	>10

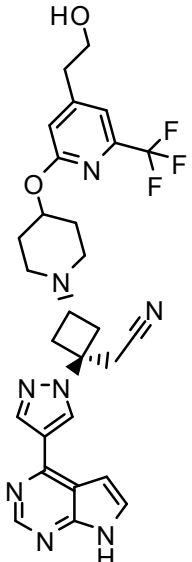
Composto Nº	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
10	US 2012/ 0149681 (E- xemplo 7b)	[ <i>trans</i> -1-[4-(7H-pirroló[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il]-3-(4-[[2-(trifluorometil)piri- midin-4-il]carbonil]piperazin- 1-il)ciclobutil]acetonitrila		+	>10
11	US 2012/ 0149681 (E- xemplo 157)	{ <i>trans</i> -3-(4-[4-[(3-hidroxiaze- tidin-1-il)metil]-6-(trifluorome- til)piridin-2-il]óxi}piperidin-1- il)-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]piri- midin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ci- clobutil}acetonitrila		+	>10

Composto N°	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/JAK1
12	US 2012/0149681 (Exemplo 161)	{ <i>trans</i> -3-(4-{[4-{{(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]óxi}piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetoneitrila		+	>10
13	US 2012/0149681 (Exemplo 162)	{ <i>trans</i> -3-(4-{[4-{{(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil}-6-(trifluorometil)piridin-2-il]óxi}piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetoneitrila		+	>10
14	US 2012/0149682 (Exemplo 20) <sup>b</sup>	4-(4-{3-[(dimetilamino)metil]-5-fluorofenóxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butoneitrila		+	>10

Composto Nº	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
15	US 2013/ 0018034 (E- xemplo 18)	5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}- N-isopropilpirazina-2-carbo- xamida		+	>10
16	US 2013/ 0018034 (E- xemplo 28)	4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}- 2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-tri- fluoro-1-metiletil]benzamida		+	>10
17	US 2013/ 0018034 (E- xemplo 34)	5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H- pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H- pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-i- sopropilpirazina-2-carboxa- mida		+	>10
18	US 2013/ 0045963 (E- xemplo 45)	{1-( <i>cis</i> -4-[[6-(2-hidroxietil)-2- (trifluorometil)pirimidin-4- il]óxi]ciclo-hexil)-3-[4-(7H-pir- rolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1-il]azetidín-3-il}ace- tonitrila		+	>10
19	US 2013/ 0045963 (E- xemplo 65)	{1-( <i>cis</i> -4-[[4-[(etilamino)me- til]-6-(trifluorometil)piridin-2- il]óxi]ciclo-hexil)-3-[4-(7H-pir- rolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1-il]azetidín-3-il}ace- tonitrila		+	>10
20	US 2013/ 0045963 (E- xemplo 69)	{1-( <i>cis</i> -4-[[4-(1-hidróxi-1-me- tiletíl)-6-(trifluorometil)piridin- 2-il]óxi]ciclo-hexil)-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}a- cetonitrila		+	>10

Composto N°	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
21	US 2013/ 0045963 (E- xemplo 95)	{1-( <i>cis</i> -4-[[4-[[[(3R)-3-hidroxi- pirrolidin-1-il]metil]-6-(trifluo- rometil)piridin-2-il]óxi]ciclo- hexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il]azetidín-3-il]acetonitrila		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (E- xemplo 95)	{1-( <i>cis</i> -4-[[4-[[[(3S)-3-hidroxi- pirrolidin-1-il]metil]-6-(trifluo- rometil)piridin-2-il]óxi]ciclo- hexil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il]azetidín-3-il]acetonitrila		+	>10
23	US 2014/ 0005166 (E- xemplo 1)	{ <i>trans</i> -3-(4-[[4-[[[(1S)-2-hi- dróxi-1-metiletil]amino]metil]- 6-(trifluorometil)piridin-2- il]óxi]piperidin-1-il)-1-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]ciclobutil]ace- tonitrila		+	>10

Composto N°	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
24	US 2014/ 0005166 (E- xemplo 14)	{ <i>trans</i> -3-(4-[4-(((2R)-2-hidroxiopropil]amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il]óxi)piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetoneitrilo		+	>10
25	US 2014/ 0005166 (E- xemplo 15)	{ <i>trans</i> -3-(4-[4-(((2S)-2-hidroxiopropil]amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il]óxi)piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetoneitrila		+	>10

Composto Nº	Preparo	Nome	Estrutura	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2/ JAK1
26	US 2014/ 0005166 (E- xemplo 20)	{ <i>trans</i> -3-(4-{[4-(2-hidroxi)etil]- 6-(trifluorometil)piridin-2- il]óxi}piperidin-1-il)-1-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]ciclobutil}ace- tonitrila		+	>10

+ significa <10 nM (ver o Exemplo A quanto às condições do ensaio)

++ significa ≤ 100 nM (ver o Exemplo A quanto às condições do ensaio)

+++ significa ≤ 300 nM (ver o Exemplo A quanto às condições do ensaio)

<sup>a</sup>Dados para o enantiômero 1

<sup>b</sup>Dados para o enantiômero 2

[0035] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoneitrila ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

[0036] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é sal de ácido {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoneitrila adípico.

[0037] A síntese e preparação de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoneitrila e o sal de ácido adípico do mesmo pode ser encontrado, por exemplo, na Publicação de Patente

US N° 2011/0224190, depositada em 9 de março de 2011, Publicação de Patente US N° 2013/0060026, depositado em 6 de setembro de 2012 e Publicação de Patente US N° 2014/0256941, depositado em 5 de março de 2014, cada uma das quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

[0038] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0039] O inibidor da via de JAK1 é 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, sal de ácido fosfórico.

[0040] A síntese e preparação de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida e sal de ácido fosfórico do mesmo podem ser encontrados, por exemplo, na Publicação de Patente US N° 2014/0343030, depositada em 16 de maio de 2014, que é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

[0041] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il}tetra-hidro-2H-piran-2-il)acetoneitrila, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

[0042] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il}tetra-hidro-2H-piran-2-il)acetoneitrila mono-hidratada.

[0043] Síntese de ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il}tetra-hidro-2H-piran-2-il)acetoneitrila e caracterização das formas anidra e mono-hidratada do mesmo são descritos na Publicação de Patente US N° 2014/0121198, depositada em 31 de outubro de 2013 e Publicação de Patente US N°

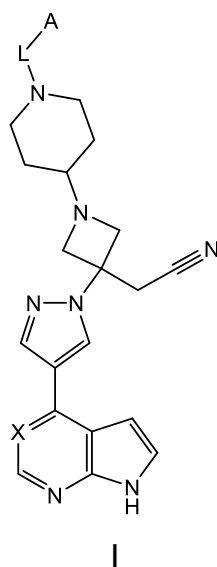
2015/0344497, depositada em 29 de abril de 2015, cada uma das quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

[0044] Em algumas modalidades, os compostos da Tabela 1 são preparados pelos processos de síntese descritos na Publicação de Patente US N° 2011/0224190, depositada em 9 de março de 2011, Publicação de Patente US N° 2014/0343030, depositada em 16 de maio de 2014, Publicação de Patente US N° 2014/0121198, depositada em 31 de outubro de 2013, Publicação de Patente US N° 2010/0298334, depositada em 21 de maio de 2010, Publicação de Patente US N° 2011/0059951, depositada em 31 de agosto de 2010, Publicação de Patente US N° 2012/0149681, depositada em 18 de novembro de 2011, Publicação de Patente US N° 2012/0149682, depositada em 18 de novembro de 2011, Publicação de Patente US 2013/0018034, depositada em 19 de junho de 2012, Publicação de Patente US N° 2013/0045963, depositada em 17 de agosto de 2012 e Publicação de Patente US N° 2014/0005166, depositada em 17 de maio de 2013, cada uma das quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

[0045] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é selecionado dentre os compostos, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, da Publicação de Patente US N° 2011/0224190, depositada em 9 de março de 2011, Publicação de Patente US N° 2014/0343030, depositada em 16 de maio de 2014, Publicação de Patente US N° 2014/0121198, depositada em 31 de outubro de 2013, Publicação de Patente US N° 2010/0298334, depositada em 21 de maio de 2010, Publicação de Patente US N° 2011/0059951, depositada em 31 de agosto de 2010, Publicação de Patente US N° 2012/0149681, depositada em 18 de novembro de 2011, Publicação de Patente US N° 2012/0149682, depositada em 18 de novembro de 2011, Publicação de Patente US 2013/0018034,

depositada em 19 de junho de 2012, Publicação de Patente US N° 2013/0045963, depositada em 17 de agosto de 2012 e Publicação de Patente US N° 2014/0005166, depositada em 17 de maio de 2013, cada uma das quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

[0046] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é um composto da Fórmula I



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

X é N ou CH;

L é C(=O) ou C(=O)NH;

A é fenila, piridinila ou pirimidinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos R<sup>1</sup> selecionados independentemente; e

cada R<sup>1</sup> é, independentemente, flúor ou trifluorometila.

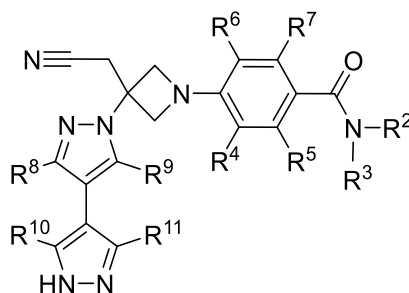
[0047] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula I é {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0048] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula I é 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-

carboxamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0049] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula I é [3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidín-3-il]acetónitrila, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0050] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é um composto da Fórmula II



II

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R<sup>2</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, ou C<sub>3-6</sub> cicloalquil-C<sub>1-3</sub> alquila, em que o referido C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila e C<sub>3-6</sub> cicloalquil-C<sub>1-3</sub> alquila, são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre fluoro, -CF<sub>3</sub> e metila;

R<sup>3</sup> é H ou metila;

R<sup>4</sup> é H, F, ou Cl;

R<sup>5</sup> é H ou F;

R<sup>6</sup> é H ou F;

R<sup>7</sup> é H ou F;

R<sup>8</sup> é H ou metila;

R<sup>9</sup> é H ou metila;

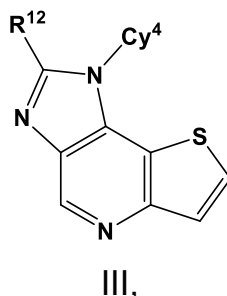
R<sup>10</sup> é H ou metila; e

R<sup>11</sup> é H ou metila.

[0051] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula II é 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-

difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0052] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1 é um composto da Fórmula III



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Cy<sup>4</sup> é um anel tetra-hidro-2H-pirano, o qual é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos independentemente selecionados dentre CN, OH, F, Cl, C<sub>1-3</sub> alquil, C<sub>1-3</sub> haloalquil, ciano-C<sub>1-3</sub> alquila, HO-C<sub>1-3</sub> alquila, amino, C<sub>1-3</sub> alquilamino e di(C<sub>1-3</sub> alquil)amino, em que o referido C<sub>1-3</sub> alquila e di(C<sub>1-3</sub> alquil)amino é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre F, Cl, C<sub>1-3</sub> alquilaminossulfonila e C<sub>1-3</sub> alquilsulfonila; e

R<sup>12</sup> é -CH<sub>2</sub>-OH, -CH (CH<sub>3</sub>) -OH ou -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0053] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula III é ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il}tetra-hidro-2H-piran-2-il)acetonitrila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0054] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg em uma base livre. Em conformidade, em algumas modalidades, o inibidor seletivo da via de JAK1 é administrado em uma quantidade diária de cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 550 mg ou cerca de 600 mg em uma base livre.

[0055] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de cerca de 200 mg em uma base livre.

[0056] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de cerca de 300 mg em uma base livre.

[0057] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de cerca de 400 mg em uma base livre.

[0058] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de cerca de 500 mg em uma base livre.

[0059] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de cerca de 600 mg em uma base livre.

[0060] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez por dia em uma quantidade de cerca de 200 mg em uma base livre.

[0061] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez ao dia em uma quantidade de cerca de 300 mg em uma base livre.

[0062] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez por dia em uma quantidade de cerca de 400 mg em uma base livre.

[0063] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez por dia em uma quantidade de cerca de 500 mg em uma base livre.

[0064] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez ao dia em uma quantidade de cerca de 600 mg em uma base livre.

[0065] Em algumas modalidades, o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado como uma ou mais formas de dosagem de liberação sustentada, cada uma compreendendo o inibidor da via de JAK1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0066] É fornecido neste documento um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado a citocinas em um indivíduo em necessidade em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo de uma dose diária de cerca de 100 mg a 600 mg em uma base livre de um inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado como uma ou mais formas de dosagem de liberação sustentada compreendendo o inibidor da via de JAK1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0067] As modalidades descritas neste documento se destinam a ser combinadas em qualquer combinação adequada, como se as modalidades fossem múltiplas reivindicações dependentes (por exemplo, as modalidades relacionadas ao inibidor seletivo da via de JAK1 e doses do mesmo, as modalidades relacionadas a quaisquer formas de sal dos compostos divulgados neste documento, as modalidades relacionadas aos tipos individuais de doenças ou distúrbios relacionados a citocinas e as modalidades relacionadas à composição e/ou a administração pode ser combinada em qualquer combinação).

[0068] Por exemplo, é fornecido neste documento um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio relacionado a citocinas selecionado do grupo que consiste em síndrome de liberação de citocinas (CRS), linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), síndrome de ativação macrofágica (MAS) ou relacionada à célula CAR-T síndrome

de encefalopatia (CRES), em um indivíduo, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma dose diária de cerca de 200 mg em uma base livre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrila, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a dose compreende uma ou mais formas de dosagem de liberação sustentada, cada uma compreendendo o {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrila, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0069] Formas de dosagem de liberação sustentada de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrila, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável da mesma (Tabela 1, Composto 1) podem ser encontradas na Publicação US Nº 2015/0065484, depositada em 6 de agosto de 2014, cada uma das quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

[0070] Todas as combinações possíveis não são listadas separadamente neste documento meramente por uma questão de brevidade.

[0071] Os compostos descritos neste documento podem ser assimétricos (por exemplo, com um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, como diastereômeros e enantiômeros, são visados, salvo quando houver indicação contrária. Os compostos que contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos de como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais de partida opticamente inativos são conhecidos na técnica, como por resolução das misturas racêmicas ou por síntese estereoseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas de C=N, e similares também podem estar

presentes nos compostos descritos neste documento, e todos esses isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.

[0072] Em algumas modalidades, o composto tem a configuração (R). Em algumas modalidades, o composto tem a configuração (S).

[0073] A dissolução de misturas racêmicas dos compostos pode ser realizada por qualquer um dos inúmeros métodos conhecidos na técnica. Um método exemplificativo inclui recristalização usando um ácido de dissolução quiral, que é um ácido orgânico formador de sal opcionalmente ativo. Agentes de resolução adequados para os métodos de recristalização fracional são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tal como as formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos, tais como ácido  $\beta$ -canforsulfônico. Outros agentes de dissolução adequados, por métodos de cristalização fracionada incluem formas estereoisomericamente puras de metilbenzilamina (por exemplo, formas S e R, ou formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclo-hexiletilamina, 1,2-diaminociclo-hexano, e semelhantes.

[0074] A dissolução de misturas racêmicas também podem ser realizadas pela eluição em uma coluna embalada com um agente de dissolução opticamente ativo (por exemplo, di-nitrobenzoilfenilglicina). Uma composição de solvente de eluição adequada pode ser determinada por um versado na técnica.

[0075] Os compostos também podem incluir formas tautoméricas. As formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples por uma ligação dupla adjacente junto com a migração concomitante de um

próton. As formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isomérica tendo a mesma fórmula empírica e carga total. Exemplos de tautômeros prototrópicos incluem pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactam-lactim, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina, e formas anulares, onde um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, tais como, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H-1,2,4-triazol, 1H- e 2H-isoindol e 1H- e 2H-pirazol. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente bloqueadas em uma forma por substituição apropriada.

[0076] Os compostos descritos neste documento também podem incluir compostos marcados isotopicamente da divulgação. Um composto "isotopicamente" ou "radiomarcado" é um composto da divulgação em que um ou mais átomos são repostos ou substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza (isto é, de ocorrência natural). Os radionuclídeos adequados que podem ser incorporados nos compostos da presente divulgação incluem, mas não estão limitados a  $^2\text{H}$  (também escrito como D para deutério),  $^3\text{H}$  (também escrito como T para trítio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ . Por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio em um composto da presente divulgação podem ser substituídos por átomos de deutério (por exemplo, um ou mais átomos de hidrogênio de um grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquil das Fórmulas (I), (II), ou (III) ou um composto da Tabela 1 podem ser opcionalmente substituídos por átomos de deutério, tais como  $-\text{CD}_3$  sendo substituído por  $-\text{CH}_3$ ). O termo "composto", conforme usado neste documento, pretende incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros e isótopos de as estruturas representadas, a menos que o nome indique um estereoisômero específico. Os

compostos identificados neste documento pelo nome ou estrutura como uma forma tautomérica particular, destinam-se a incluir outras formas tautoméricas, a menos que especificado de outra forma.

[0077] Todos os compostos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, podem ser encontrados em conjunto com outras substâncias, tais como água e solventes (por exemplo, hidratos e solvatos) ou podem ser isolados.

[0078] Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui, ou seus sais, estão substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" entende-se que o composto seja, pelo menos, parcial ou substancialmente separado do ambiente no qual ele foi formado ou detectado. A separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida nos compostos descritos neste documento. A separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos compostos descritos neste documento, ou sal das mesmas. Os métodos para isolar compostos e seus sais são rotina na técnica.

[0079] A expressão "farmacologicamente aceitável" é usada neste documento para se referir a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, no escopo do julgamento médico, adequados para utilização em contato com os tecidos dos seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, avaliados de acordo com uma razão risco/benefício razoável.

[0080] As expressões, "temperatura ambiente" e "temperatura do ambiente", conforme usadas neste documento, são entendidas na técnica e referem-se geralmente a uma temperatura, por exemplo, uma temperatura de reação, que é cerca da temperatura da sala onde a

reação é realizada, por exemplo, uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 30°C.

[0081] A presente invenção também inclui sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos neste documento. Conforme usado neste documento, "sais farmacologicamente aceitáveis" se refere a derivados dos compostos divulgados em que o composto de origem é modificado através da conversão de um ácido ou uma fração de base existente na sua forma de sal. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, entre outros, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos como aminas; alcalinos ou sais orgânicos de resíduos ácidos, como ácidos carboxílicos; e semelhantes. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente divulgação incluem os sais não tóxicos convencionais do composto de origem formado, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto de origem que contém uma fração básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, esses sais podem ser preparados fazendo reagir as formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, álcoois (por exemplo, metanol, etanol, iso-propanol ou butanol) ou acetonitril (ACN) são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>o</sup> Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada um dos quais é incorporado neste documento por referência na sua totalidade.

[0082] Conforme usado neste documento, o termo "indivíduo", "indivíduo" ou "paciente", usado de forma permutável, se refere a qualquer animal, incluindo mamíferos, de preferência camundongos,

ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, gado, ovelhas, cavalos ou primatas, e mais preferivelmente seres humanos. Em algumas modalidades, o "indivíduo", "indivíduo" ou "paciente" precisa do referido tratamento.

[0083] Em algumas modalidades, os inibidores são administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz. Conforme usado neste documento, a frase "quantidade terapêuticamente eficaz" se refere a quantidade do composto ativo ou do agente farmacêutico que provoca a resposta biológica ou medicinal que está sendo buscada em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou humano por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Em algumas modalidades, a dosagem do composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, administrado a um paciente ou indivíduo é de cerca de 1 mg a cerca de 2 g, cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 1 mg a cerca de 500 mg, cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, cerca de 1 mg a 50 mg ou cerca de 50 mg a cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, a dosagem do composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é de cerca de 200 mg.

[0084] Conforme usado neste documento, o termo "tratar" ou "tratamento" se refere a um ou mais de (1) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, interromper o desenvolvimento posterior da patologia e/ou sintomatologia); (2) melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia), tal como diminuir a gravidade da doença; ou (3) prevenção da doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, condição ou distúrbio, mas ainda não experimenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença. Em algumas modalidades, tratar

se refere a inibir ou melhorar a doença. Em algumas modalidades, tratar é prevenir a doença.

#### Terapias de Combinação

[0085] Os métodos descritos neste documento podem ainda compreender a administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Um ou mais agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados a um paciente simultaneamente ou sequencialmente.

[0086] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista de IL-6 ou antagonista de receptor. Em algumas modalidades, o antagonista do receptor de IL-6 é tocilizumabe.

[0087] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um inibidor de MCP-1. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um inibidor de MIP1B. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um inibidor de IL-2R. Numa modalidade, o agente terapêutico adicional é um inibidor de IL-1R. Em uma modalidade, o agente terapêutico adicional é um inibidor de TNF- $\alpha$ .

[0088] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um anticorpo anti-CD25. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD25 é daclizumab.

[0089] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista de IL-1 $\beta$ .

[0090] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista do receptor IL1 (IL1Ra). Em algumas modalidades, o antagonista do receptor IL1 (IL1Ra) é anakinra.

[0091] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é um corticosteroide. Em algumas modalidades, o corticosteroide é prednisona.

[0092] Em algumas modalidades, qualquer um dos agentes terapêuticos adicionais anteriores é usado em combinação adicional com um corticosteroide (por exemplo, prednisona).

[0093] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais compreendem tocilizumabe e um corticosteroide. Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais compreendem tocilizumabe e prednisona.

#### Formulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem

[0094] Quando usados como produtos farmacêuticos, os inibidores da via de JAK1 ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Essas composições podem ser preparadas de um modo bem conhecido na técnica farmacêutica, e podem ser administrados por uma variedade de vias, dependendo de se o tratamento local ou sistêmico desejado está sobre a área a ser tratada. A administração pode ser tópica (como para as mucosas, incluindo a entrega vaginal e retal) como adesivos transdermais, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e em pós; pela via pulmonar (por exemplo, por inalação ou insuflação de pó ou aerossóis, incluindo por nebulização; intratraqueal, intranasal, epidérmico e transdérmica); oral; ou parenteral incluindo a intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal ou injeção intramuscular ou infusão; ou administração intracraniana (por exemplo, intratecal ou intraventricular). A administração parenteral pode ser sob a forma de uma única dose de bolus ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. As composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir emplastos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, aspersões, líquidos e pós. Os carreadores farmacêuticos convencionais, bases de água, pó ou óleo, espessantes e similares podem ser necessários ou desejáveis.

[0095] Esta invenção também inclui composições farmacêuticas que contêm, como ingrediente ativo, o inibidor de via JAK1 aqui descrito, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um

ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis (excipientes). Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração tópica. Na produção das composições da invenção, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou confinado no interior de tal carreador sob a forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, o mesmo pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Desta forma, as composições podem ser sob a forma de tabletes, pílulas, pós, losangos, sachês, tablete em formato de cápsula, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

[0096] Preparando uma formulação, o composto ativo ou sal pode ser triturado fornecer o tamanho de partícula apropriado antes da combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo ou sal é substancialmente insolúvel, o mesmo pode ser triturado num tamanho de partícula menor que 200 mesh. Se o composto ativo é substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado através de moagem para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme à formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh.

[0097] Os inibidores da via JAK1 podem ser triturados usando procedimentos de trituração conhecidos tais como trituração a úmido para obter um tamanho de partícula apropriado para formação de tablete e para outros tipos de formulação. Preparações finamente divididas (nanoparticulados) dos sais e compostos da invenção podem ser preparadas por processos conhecidos na técnica, por exemplo,

consulte o Pedido Internacional N° WO 2002/000196.

[0098] Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilcelulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes de preservação tal como metila e propil-hidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes flavorizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo após a administração ao paciente usando procedimentos conhecidos na técnica.

[0099] As composições podem ser formuladas numa forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 1000 mg (1 g) mais normalmente cerca de 100 a cerca de 500 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem unitárias" se refere a unidades fisicamente discretas apropriadas como doses unitárias para seres humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculada para produzir o início desejado, tolerabilidade e/ou efeitos terapêuticos, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

[00100] Em algumas modalidades, as composições da invenção contêm de cerca de 5 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo. Um versado na técnica irá entender que isto incorpora composições contendo cerca de 5 a cerca de 10, cerca de 10 a cerca de 15, cerca de 15 a cerca de 20, cerca de 20 a cerca de 25, cerca de 25 a cerca de 30, cerca de 30 a cerca de 35, cerca de 35 a cerca de 40, cerca de 40 a cerca de 45, ou cerca de 45 a cerca de 50 mg do ingrediente ativo.

[00101] Em algumas modalidades, as composições da invenção

contêm de cerca de 50 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo. Alguém versado na técnica apreciará que isto incorpora composições contendo cerca de 50 a cerca de 100, cerca de 100 a cerca de 150, cerca de 150 a cerca de 200, cerca de 200 a cerca de 250, cerca de 250 a cerca de 300, cerca de 350 a cerca de 400, ou cerca de 450 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo.

[00102] Em algumas modalidades, as composições da invenção contêm de cerca de 500 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo. Alguém versado na técnica apreciará que isto incorpora composições contendo cerca de 500 a cerca de 550, cerca de 550 a cerca de 600, cerca de 600 a cerca de 650, cerca de 650 a cerca de 700, cerca de 700 a cerca de 750, cerca de 750 a cerca de 800, cerca de 800 a cerca de 850, cerca de 850 a cerca de 900, cerca de 900 a cerca de 950, ou cerca de 950 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo.

[00103] Dosagens similares podem ser usadas dos compostos e sais descritos no presente documento nos métodos e usos da invenção.

[00104] O composto ativo ou sal pode ser eficaz numa ampla faixa de dosagem e é geralmente administrado numa quantidade farmacologicamente eficaz. Será entendido, no entanto, que a quantidade do composto ou sal realmente administrado será normalmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a rota de administração escolhida, o composto ou sal real administrado, a idade, peso e a resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente e similares.

[00105] Para a preparar composições sólidas, tais como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição sólida de pré-formulação contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Com referência a estas composições de pré-

formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso uniformemente na composição de modo que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes como tabletes, pílulas e cápsulas. A pré-formulação sólida é, então, subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo de, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo do presente pedido.

[00106] Os tabletes ou pílulas do presente pedido podem ser revestidos ou de outra forma formulados para fornecer uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o tablete ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e de dosagem externa, sendo que o segundo está sob a forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto pelo duodeno, ou até seja liberado de maneira retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada nestas camadas ou revestimentos entéricos, como os materiais incluindo inúmeros ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com estes materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[00107] As formas líquidas nas quais os compostos, sais e composições farmacêuticas do presente pedido podem ser incorporadas para a administração oral ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente flavorizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões flavorizadas com óleos comestíveis como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares.

[00108] Composições para inalação e insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos e pós. As composições de líquidos

ou sólidos podem conter excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, as composições são administradas pela rota respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. Composições podem ser nebulizadas pelo uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a uma câmara de máscara facial, ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. Composições em solução, suspensão ou pó podem ser administradas oral ou nasalmente de dispositivos que aplicam a formulação de maneira apropriada.

[00109] Formulações tópicas podem conter um ou mais carreadores convencionais. Em algumas modalidades, pomadas podem conter água e um ou mais carreadores hidrofóbicos selecionados de, por exemplo, parafina líquida, alquil éter de polioxietileno, propileno glicol, Vaselina branca e similares. Composições carreadoras de cremes podem ser à base de água em combinação com glicerol e um ou mais outros componentes, por exemplo, glicerina monostearato, PEG-glicerina monostearato e álcool cetilsteárico. Géis podem ser formulados usando álcool isopropílico e água, adequadamente em combinação com outros componentes como, por exemplo, glicerol, hidroxietil celulose e similares. Em algumas modalidades, formulações tópicas contêm pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,25, pelo menos cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, ou pelo menos cerca de 5% em peso do composto ou sal da invenção. As formulações tópicas podem ser adequadamente embaladas em tubos de, por exemplo, 100 g que são opcionalmente associados a instruções para o tratamento da indicação selecionada, por exemplo, psoríase ou outra condição de pele.

[00110] A quantidade de composto, sal ou composição administrada

a um paciente irá variar dependendo do que está sendo administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração e similares. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente que já sofre de uma doença numa quantidade suficiente para curar ou acabar, pelo menos parcialmente, com os sintomas da doença e suas complicações. Doses eficazes irão depender da condição da doença sendo tratada bem como pelo julgamento do médico atendente dependendo de fatores tais como a severidade da doença, a idade, o peso e a condição geral do paciente e similares.

[00111] As composições administradas a um paciente podem estar sob a forma de composições farmacêuticas descritas acima. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas até a esterilização. Soluções aquosas podem ser embaladas para uso como são ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de compostos tipicamente estará entre 3 e 11, mais preferencialmente de 5 a 9 e mais preferencialmente de 7 a 8. Será entendido que o uso de alguns dos excipientes, transportadores ou estabilizadores anteriores resultará na formação de sais farmacêuticos.

[00112] A dosagem terapêutica de um composto ou sal do presente pedido pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto ou sal, a saúde e a condição do paciente e o julgamento do médico que prescreve. A proporção ou concentração de um composto descrito neste documento em uma composição farmacêutica pode variar dependendo de um número de fatores, incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a via de administração. Por exemplo, os compostos e sais da invenção podem ser fornecidos em solução

tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% em p/v do composto para administração parenteral. Alguns intervalos de dose típicos são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, o intervalo das doses é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem é provavelmente dependente de tais variáveis como o tipo e extensão da progressão da doença ou distúrbio, o estado geral de saúde do paciente particular, da eficácia biológica relativa do composto selecionado, da formulação do excipiente, e sua via de administração. Doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas dose-resposta derivadas de sistemas de teste in vitro ou modelo animal.

[00113] As composições da invenção podem ainda incluir um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, tais como um agente quimioterapêutico, de esteroides, o composto anti-inflamatório, ou imunossupressor, exemplos dos quais estão listados neste documento.

### **Kits**

[00114] A presente invenção também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento e/ou prevenção de doenças ou distúrbios associados a citocinas, tais como CRS, que incluem um ou mais recipientes que contêm uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito neste documento. Tais kits podem ainda incluir, se desejado, um ou mais de vários componentes do kit farmacêutico convencional, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será prontamente evidente para os versados na técnica. As instruções, como inserções ou como rótulos, indicando quantidades dos componentes a serem administradas, diretrizes para administração e/ou diretrizes para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

## EXEMPLOS

[00115] A invenção será descrita com mais detalhes a título de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos de ilustração e não se destinam a limitar a invenção de maneira alguma. Os versados na técnica irão reconhecer prontamente uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser mudados ou modificados para render essencialmente os mesmos resultados. Verificou-se que os compostos dos Exemplos são inibidores de JAK de acordo com pelo menos um ensaio aqui descrito.

### Exemplo A: Ensaio de JAK Quinase In vitro

[00116] Inibidores de via de JAK1 que podem ser usados para o tratamento de doenças ou distúrbios ligados a citocina são testados quanto à atividade inibidora de alvos de JAK de acordo com o seguinte in vitro descrito em Park *et al.*, Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Os domínios catalíticos de JAK1 humano (aa 837-1142), JAK2 (aa 828-1132) e JAK3 (aa 781-1124) com uma etiqueta His N-terminal são expressos usando baculovírus em células de inseto e purificados. A atividade catalítica de JAK1 e JAK2 JAK3 foi ensaiada medindo a fosforilação de um peptídeo biotinilado. O peptídeo fosforilado foi detectado através de fluorescência determinada por tempo homogêneo (HTRF). IC<sub>50</sub>s de compostos são medidos para cada quinase nas reações de 40 microL que contêm a enzima, ATP e 500 nM de peptídeo em 50 mM de tampão Tris (pH 7,8) com 100 mM NaCl, 5 mM DTT, e 0,1 mg/mL (0,01%) BSA. Para as medidas de 1 mM IC<sub>50</sub> measurements, concentração de ATP nas reações é 1 mM. Reações são realizadas à temperatura ambiente por 1 hora e então extintas com 20 µL 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 tampão de ensaio (Perkin Elmer, Boston, MA). A ligação ao anticorpo marcado com Europium ocorreu por 40 minutos e sinal HTRF foi medido em um leitor de placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Os compostos na Tabela 1 foram testados

neste ensaio e mostraram ter os valores de IC<sub>50</sub> também encontrados na Tabela 1.

### Exemplo B: Síndrome de liberação de citocina induzida por anticorpo anti-CD3

#### Camundongos BALB/c

[00117] Os inibidores da via de JAK1 podem ser testados quanto à eficácia contra CRS de acordo com um ensaio in vivo descrito em Ferran, C. *et al.* Clin. Exp. Immunol. 1991, 86, 537-543. Especificamente, este estudo pode testar a capacidade de um composto para reduzir ou melhorar a síndrome de liberação de citocina induzida por anticorpo anti-CD3 (CRS) em camundongos BALB/c. O anticorpo, clone 145-2C11, é um MoAb de hamster de imunoglobina G (IgG) que é específico para a cadeia  $\epsilon$  da molécula murina CD3 (Léo, O. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sei. USA, 1987, 34, 1374). O tratamento com 145-2C11 induz receptores de IL-2 de alta afinidade na superfície das células T do baço e resulta na liberação de algumas citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), IL-2, IL-3, IL-6 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (Ferran, *et al.* Eur. J. Immunol. 1990, 20, 509-515 e Algre, M. *et al.*, Eur. J. Immunol., 1990, 707). A liberação dessas citocinas resulta em mudanças comportamentais (por exemplo, inatividade, piloereção, etc.) dos animais.

#### A. Materiais e Métodos

Espécie/cepa:	Camundongos: machos BALB/c
Estado fisiológico:	Normal
Intervalo de idade/peso no início do estudo:	6-8 semanas de idade
Fornecedor de animais:	Laboratórios Charles River
Número/sexo dos animais:	32 camundongos machos no total
Randomização:	Os camundongos serão randomizados em

quatro (4) grupos de oito (8) camundongos antes do início do estudo.

**Justificação:** A injeção de anticorpo anti-CD3 (clone 145-2C11) mostrou na literatura induzir a síndrome de liberação de citocinas e serve como um modelo para testar a eficácia de terapias potenciais.

**Substituição** Os animais não serão substituídos durante o estudo.

**Anti-CD3ε**

**Identidade e número do lote:** Clone Anti-CD3ε 145-2C11

**Fonte:** BioXCell

**Condições de armazenamento:** 4°C

**Veículo:** Solução salina estéril

**Dose:** 10µg

**Via de Dosagem/Volume** IV, 100µL por animal

**Composto:** **Composto 1 (inibidor de Jak1)<sup>A</sup>**

**Condições de armazenamento:** RT (formulação RT no rotador do tubo)

**Veículo:** 0,5% de Metilcelulose

**Dose(s):** 60 mg/kg e 120 mg/kg

**Via de Dosagem/Volume** PO, 0,1mL/20g (5mL/kg)

**Frequência e duração da dosagem:** QD no dia 0

<sup>A</sup>A síntese e preparação do Composto 1 da Tabela 1 ou {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrila e o sal de ácido adípico da mesma pode ser encontrado, por exemplo, na Publicação de Patente US Nº 2011/0224190, depositada em 9 de março de 2011, Publicação de Patente US Nº 2013/0060026, depositada em 6 de

setembro de 2012 e Publicação de Patente US N° 2014/0256941, depositada em 5 de março de 2014, cada uma das quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade.

### B. Projeto Experimental

[00118] O principal objetivo deste estudo foi testar a capacidade de um inibidor da via de JAK1 (por exemplo, Composto 1) para reduzir ou melhorar a síndrome de liberação de citocina induzida por anticorpo anti-CD3 (CRS) em camundongos BALB/c. Um total de trinta e dois (32) camundongos BALB/c foram usados para este estudo de um dia. Os animais foram pesados antes da dosagem do artigo de teste e monitorados durante o experimento. No dia 0, uma (1) hora antes da administração do anticorpo anti-CD3, o veículo (0,5% de metilcelulose) ou Composto 1 foram dados em uma única dose de gavagem oral (PO) aos animais nos grupos 2-4, conforme detalhado na Tabela 1A. O Grupo 1 serviu como controles não expostos e não foram tratados. Após o pré-tratamento de 1 hora com veículo ou Composto 1, os animais dos Grupos 2-4 foram administrados com 10 µg de um anticorpo anti-CD3ε (clone 145-2C11) via injeção intravenosa (IV) para induzir CRS. Todos os animais foram eutanasiados através de inalação de CO<sub>2</sub> 1,5 horas após a administração de anti-CD3. O sangue total foi coletado por punção cardíaca em tubos K<sub>2</sub> de EDTA e armazenado em gelo até o processamento do plasma ocorrer. O plasma foi coletado e armazenado a -80°C até a realização do multiplex de citocinas.

Tabela 1A. Projeto de Estudo

Grupo	Nº de Animais	Pré-tratamento de TA (PO)	Cronograma de dosagem	Anti-CD3 (10 µg, (IV))	Cronograma de Sacrificio/Coleta	Pontos Finais
1	8/machos	Não Expostos	60 minutos antes de anti-CD3	-	1,5 hr após administração de anti-CD3 Sangue total por punção cardíaca (tubos K <sub>2</sub> de EDTA)	Coleta de plasma para análise multiplex de citocinas
2	8/machos	Veículo		+		
3	8/machos	Composto 1 (60 mg/kg)		+		
4	8/machos	Composto 1 (120 mg/kg)		+		

## C. Procedimentos Experimentais

### I. Pré-Tratamento do Artigo de Teste

[00119] No dia 0, os animais foram dosados com veículo ou artigos de teste ou Composto 1, conforme mostrado na Tabela 1A. O Grupo 2 recebeu uma única dose do veículo (0,5% de metilcelulose) via PO em 0,1 mL/20g. O Grupo 3 recebeu uma única dose de 60 mg/kg do Composto 1 via PO em 0,1 mL/20 g. O Grupo 4 recebeu uma única dose de 120 mg/kg do Composto 1 via PO em 0,1 mL/20 g. O Grupo 1 se viu como os controles não expostos e não foram tratados.

### II. Administração de anticorpo anti-CD3 $\epsilon$

[00120] Uma (1) hora após a administração do artigo de teste, um anticorpo anti-CD3 $\epsilon$  (clone 145-2C11) foi administrado via injeção IV aos Grupos 2-4. Cada animal nos Grupos 2-4 recebeu 10  $\mu$ g de anticorpo anti-CD3 $\epsilon$  em 0,1 mL.

### III. Monitoramento Durante a Vida

[00121] Após a administração do anticorpo anti-CD3, os animais foram monitorados de perto para sinais de angústia devido à resposta inflamatória sistêmica resultante. Animais que não conseguiram se recuperar, estavam frios ao toque ou moribundos foram eutanasiados. Animais moribundos foram eutanasiados por inalação de CO<sub>2</sub> e sangue foi coletado via punção cardíaca e o plasma foi retido.

### IV. Sacrifício

[00122] Uma hora e meia (1,5) após a administração de anticorpo anti-CD3, todos os animais foram eutanasiados por inalação de CO<sub>2</sub>.

### V. Coleta de Amostras

[00123] No momento do sacrifício, o sangue total foi coletado de cada animal via punção cardíaca em tubos K<sub>2</sub>de EDTA. O sangue foi centrifugado e o plasma coletado em criotubos. O plasma foi congelado e armazenado a -80°C para o ensaio multiplex de citocinas a jusante.

## VI. Análise de Citocinas

[00124] As amostras de plasma são descongeladas em gelo e usadas para um multiplex de citocinas de acordo com o protocolo do fabricante (ThermoFisher).

### D. Resultados

[00125] O Composto 1 inibiu de forma dependente da dose as concentrações de IL-6 dentro do compartimento do sangue (Figura 1). Isso serve como confirmação da atividade biológica observada no modelo pré-clínico Con A descrito abaixo no Exemplo C. Uma análise de variância unilateral não pareada (ANOVA) incorporando a comparação de teste múltiplo de Sidak foi realizada usando GraphPad Prism (versão 4.00; GraphPad Software, San Diego Califórnia, EUA). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

### Exemplo C: Síndrome de Liberação de Citocinas Induzida por Concanavalina A

[00126] A Concanavalina A (Con A) é um mitógeno seletivo de linfócitos T, resultando em ampla liberação de citocinas inflamatórias e proliferação de células T CD4 e CD8. A injeção de Con-A foi mostrada na literatura para induzir a síndrome de liberação de citocinas e serve como um modelo para testar a eficácia das terapias da síndrome de liberação de citocinas (Gantner, F. et al. *Hepatology*, **1995**, 21, 190-198). A resposta do mitógeno é dependente da expressão do receptor de células T. Os animais exibem alterações comportamentais, como febre, mal-estar, hipotensão, hipóxia, vazamento capilar e potencial toxicidade para múltiplos órgãos.

### A. Materiais e Métodos

Espécie/cepa:	Camundongos: Fêmeas BALB/c
Estado fisiológico:	Normal
Intervalo de idade/peso no início do estudo:	6-8 semanas de idade

Fornecedor de animais:	Taconic
Número/sexo dos animais:	40 camundongos no total
Randomização:	Os camundongos foram randomizados em cinco (5) grupos de oito (8) camundongos antes do início do estudo.
Justificação:	A injeção con-A mostrou na literatura induzir a síndrome de liberação de citocinas e serve como um modelo para testar a eficácia de terapias potenciais.

### B. Projeto Experimental

[00127] Em particular, este estudo testa a capacidade de um inibidor de JAK1 seletivo (por exemplo, Composto 1, Tabela 1) para reduzir ou melhorar a síndrome de liberação de citocina induzida por Con A (CRS) em camundongos BALB/c. Um total de quarenta (40) camundongos BALB/c foram usados para este estudo de um dia. Os animais foram pesados antes da dosagem do artigo de teste e monitorados durante o experimento. No dia 0, sessenta (60) minutos antes da administração de Con A, veículo (0,5% de metilcelulose) ou Composto 1 (60 e 120 mg/kg) foi dado em uma dose única via gavagem oral (PO) aos animais nos grupos 2- 4, conforme detalhado na Tabela 2A. O Grupo 1 se viu como controles não expostos e não foram tratados. Após o pré-tratamento de 45 minutos com veículo ou Composto 1, os animais dos Grupos 2-4 foram administrados com 20 mg/kg de Con A via injeção intravenosa (IV) para induzir CRS. Todos os animais foram sacrificados por inalação de CO<sub>2</sub> duas horas após a administração de Con A. O sangue total foi coletado por punção cardíaca em tubos K<sub>2</sub>de EDTA e armazenado em gelo até o processamento do plasma ocorrer. O plasma foi coletado e armazenado a -80°C até a realização do multiplex de citocinas.

**Tabela 2A. Projeto de Estudo**

Grupo	Nº de Animais	Pré-tratamento (PO)	Cronograma de dosagem	Con-A (IV)	Cronograma de Sacrifício/Coleta	Pontos Finais
1	10	Não Expostos	60 minutos antes de Con A	-	2 h após a administração de Con A Sangue total por punção cardíaca	Coleta de plasma para análise multiplex de citocinas
2	10	Veículo		+		
3	10	Composto 1 (60 mg/kg)		+		
4	10	Composto 1 (120 mg/kg)		+		

**C. Procedimentos Experimentais****Dia 1**

[00128] Os animais foram pesados e dose de Con-A (20 mg/kg) foi calculada.

[00129] Veículo e Composto 1 foram preparados nas doses correspondentes.

**Dia 0****I. Pré-Tratamento do Artigo de Teste**

[00130] No dia 0, os animais foram doseados com veículo ou Composto 1, conforme na Tabela 2A. O Grupo 1 serviu como os controles não expostos e não foram tratados. O Grupo 2 recebeu uma única dose do veículo (0,5% de metilcelulose) via PO em 0,1 mL/20g. O Grupo 3 recebeu uma única dose de 60 mg/kg do Composto 1 via PO em 0,1 mL/20 g. O Grupo 4 recebeu uma única dose de 120 mg/kg do Composto 1 via PO em 0,1 mL/20 g.

**II. Administração de Con-A**

[00131] Sessenta (60) minutos após a administração do artigo de teste, Con-A foi administrado via injeção IV aos Grupos 2-4. Cada animal dos Grupos 2-4 recebeu 20 mg/kg de Con-A em 0,2 mL.

**III. Monitoramento Durante a Vida**

[00132] Após a administração de Con-A, os animais foram monitorados de perto para sinais de angústia devido à resposta inflamatória sistêmica resultante.

#### IV. Sacrifício

[00133] Duas horas após a administração de Con-A, todos os animais foram sacrificados por inalação de CO<sub>2</sub>.

#### V. Coleta de Amostras

[00134] No momento do sacrifício, o sangue total foi coletado de cada animal via punção cardíaca em tubos K<sub>2</sub> de EDTA. O sangue foi centrifugado e o plasma coletado em criotubos. O plasma foi congelado e armazenado a -80°C para o ensaio multiplex de citocinas a jusante.

#### VI. Análise de Citocinas

[00135] As amostras de plasma são descongeladas em gelo e usadas para um multiplex de citocinas de acordo com o protocolo do fabricante (ThermoFisher).

#### D. Resultados

[00136] O Composto 1 inibiu de forma dependente da dose as concentrações de IL-6 dentro do compartimento do sangue (Figura 2A). Essa citocina é uma das principais medidas da fisiopatologia da CRS. As citocinas IFN $\gamma$  e GM-CSF derivadas de células T também foram significativamente inibidas, sugerindo que o Composto 1 tem potencial terapêutico além do mecanismo de ação restrito de tocilizumabe (apenas anti-IL-6R) (Figuras 2B e 2C).

[00137] Monócitos e/ou as citocinas derivadas de macrófagos também foram reduzidas. A redução estatisticamente significativa de IL-12 dependente da dose (Figura 3A) foi observada, bem como tendências para o efeito do tratamento com IL-1 $\beta$  (Figura 3B) e IL-18 (Figura 3C), sugerindo que a inibição específica para JAK1 tem potencial terapêutico através tipos de células imunes implicados na patologia de CRS.

[00138] É importante notar que a citocina IL-5 (Figura 4) não foi afetada pelo tratamento do Composto 1, é independente de JAK1 e não

está implicada na patologia de CRS. Estes dados sugerem que a eficácia baseada no Composto 1 não é mediada por meio de supressão imunológica ampla e não específica.

[00139] Uma análise de variância unilateral não pareada (ANOVA) incorporando a comparação de múltiplos testes de Sidak foi realizada usando GraphPad Prism (versão 4.00; GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

#### Exemplo D: Preparação de Formulações de Liberação Sustentada do Composto 1

[00140] Comprimidos de liberação prolongada compreendendo o Composto 1 foram preparadas com os excipientes estando nas quantidades mostradas nas tabelas abaixo. O protocolo A foi usado para os comprimidos SR1, o Protocolo B foi usado para os comprimidos SR2, o Protocolo C foi usado para os comprimidos SR3 e os comprimidos SR de 25 mg, e o Protocolo D foi usado para os comprimidos SR4. Estes procedimentos são divulgados na Publicação de Patentes US. N° 2015/0065484, que é direcionado a formas de dosagem de liberação sustentada do Composto 1.

#### Protocolo A:

[00141] Etapa 1. Peneire individualmente o sal de ácido adípico do Composto 1, celulose microcristalina, hipromeloses (Methocel K100 LV e Methocel K4M) e lactose mono-hidratada.

[00142] Etapa 2. Transfira o material peneirado da Etapa 1 para um liquidificador adequado e misture.

[00143] Etapa 3. Transfira a mistura da Etapa 2 para um granulador adequado e misture.

[00144] Etapa 4. Adicione água purificada enquanto mistura.

[00145] Etapa 5. Transfira os grânulos da Etapa 4 para um secador adequado e seque até que o LOD seja menor que 3%.

[00146] Etapa 6. Faça a triagem dos grânulos da Etapa 5.

[00147] Etapa 7. Misture estearato de magnésio filtrado com grânulos na Etapa 6 em um liquidificador adequado.

[00148] Etapa 8. Comprima a mistura final da Etapa 7 em uma prensa rotativa para comprimidos adequada.

*Protocolo B:*

[00149] Etapa 1. Peneire individualmente o sal de ácido adípico do Composto 1, celulose microcristalina, hipromelose e amido pré-gelatinizado.

[00150] Etapa 2. Transfira o material peneirado da Etapa 1 para um liquidificador adequado e misture.

[00151] Etapa 3. Transfira a mistura da Etapa 2 para um granulador adequado e misture.

[00152] Etapa 4. Adicione água purificada enquanto mistura.

[00153] Etapa 5. Transfira os grânulos da Etapa 4 para um secador adequado e seque até que o LOD seja menor que 3%.

[00154] Etapa 6. Faça a triagem dos grânulos da Etapa 5.

[00155] Etapa 7. Faça a triagem individual de poliox, hidroxitolueno butilado e dióxido de silicone coloidal.

[00156] Etapa 8. Transfira os grânulos da Etapa 6 e Etapa 7 do material em um liquidificador adequado e misture.

[00157] Etapa 9. Adicione o Estearato de Magnésio peneirado com o material na Etapa 8 e continue misturando.

[00158] Etapa 10. Comprima a mistura final na Etapa 9 em uma prensa rotativa para comprimidos adequada.

*Protocolo C:*

[00159] Etapa 1. Faça a triagem individual da lactose monohidratada, o sal de ácido adípico do Composto 1, a celulose microcristalina e as hipromeloses através de uma triagem adequada.

[00160] Etapa 2. Transfira o material peneirado da Etapa 1 a um liquidificador adequado e misture.

[00161] Etapa 3. Transfira a mistura da Etapa 2 para um granulador adequado e misture.

[00162] Etapa 4. Adicione água purificada enquanto mistura.

[00163] Etapa 5. Peneire os grânulos úmidos em uma peneira adequada.

[00164] Etapa 6. Transfira os grânulos da Etapa 5 para um secador adequado e seque até que o LOD seja menor que 3%.

[00165] Etapa 7. Moa os grânulos da Etapa 6.

[00166] Etapa 8. Misture o estearato de magnésio filtrado com grânulos na Etapa 7 em um liquidificador adequado.

[00167] Etapa 9. Comprima a mistura final na Etapa 8 em uma prensa rotativa para comprimidos adequada.

*Protocolo D:*

[00168] Etapa 1. Peneire individualmente o amido pré-gelatinizado, o sal de ácido adípico do Composto 1, a hipromelose e uma porção da celulose microcristalina necessária através de uma peneira adequada.

[00169] Etapa 2. Transfira o material peneirado da Etapa 1 a um liquidificador adequado e misture.

[00170] Etapa 3. Transfira a mistura da Etapa 2 para um granulador adequado e misture.

[00171] Etapa 4. Adicione água purificada enquanto mistura.

[00172] Etapa 5. Peneire os grânulos úmidos em uma peneira adequada.

[00173] Etapa 6. Transfira os grânulos da Etapa 5 para um secador adequado e seque até que o LOD seja menor que 3%.

[00174] Etapa 7. Moa os grânulos da Etapa 6.

[00175] Etapa 8. Faça a triagem da porção restante de celulose microcristalina e metade do bicarbonato de sódio.

[00176] Etapa 9. Transfira os grânulos moídos da Etapa 7 e os

materiais peneirados da Etapa 8 para um liquidificador adequado e misture.

[00177] Etapa 10. Peneire a porção restante de bicarbonato de sódio e misture com a mistura na Etapa 9.

[00178] Etapa 11. Selecione o estearato de magnésio e misture com a mistura na Etapa 10.

[00179] Etapa 12. Comprima a mistura final na Etapa 11 em uma prensa rotativa para comprimidos adequada.

**SR1: Composição de comprimidos de liberação sustentada de 100 mg**

Componente	Função	Peso (mg/comprimido)	Composição (% em peso)
Sal de ácido adípico do Composto 1 <sup>a</sup>	Ativo	126,42 <sup>a</sup>	21,1
Celulose Microcristalina	Carga	60,0	10,0
Hipromelose (Methocel K100LV)	Controle de Liberação	60,0	10,0
Hipromelose (Methocel K4M)	Controle de Liberação	60,0	10,0
Lactose Mono-hidratada	Carga	290,58	48,4
Estearato de Magnésio <sup>b</sup>	Lubrificante	3,0	0,5
Água Purificada <sup>c</sup>	Líquido de Granulação	q.s.	--
Total		600,0	100

<sup>a</sup> Fator de conversão de sal adípato a base livre é 0,7911

<sup>b</sup> Adicionado após a granulação

<sup>c</sup> Removido durante o processamento

**SR2: Composição de Comprimidos de Liberação Sustentada de 100 mg**

Componente	Função	Peso (mg/comprimido)	Composição (% em peso)
Sal de ácido adípico do Composto 1 <sup>a</sup>	Ativo	126,4 <sup>a</sup>	21,1
Celulose Microcristalina	Carga	180,0	30,0
Hipromelose (Methocel K100LV)	Aglutinante	6,0	1,0
Óxido de polietileno (Poliox WRS 1105) <sup>b</sup>	Controle de Liberação	180,0	30,0
Amido pré-gelatinizado	Carga	101,6	16,9
Dióxido de silício coloidal <sup>b</sup>	Deslizante	3,0	0,5
Hidroxitolueno de butilato <sup>b</sup>	Antioxidante	0,012	0,002
Estereato de magnésio <sup>b</sup>	Lubrificante	3,0	0,5
Água purificada <sup>c</sup>	Líquido de Granulação	q.s.	--
Total		600,0	100,0

<sup>a</sup>Fator de conversão para sal adipato a base livre é 0,7911

<sup>b</sup>Adicionado após a granulação

<sup>c</sup>Removido durante o processamento

**SR3 (100 mg): Composição de comprimidos de liberação sustentada de 100 mg**

Componente	Função	Peso (mg/comprimido)	Composição (% em peso)
Sal de ácido adípico do Composto 1 <sup>a</sup>	Ativo	126,4 <sup>a</sup>	21,1
Celulose Microcristalina	Carga	108,0	18,0
Hipromelose (Methocel K100LV)	Controle de Liberação	42,0	7,0
Hipromelose (Methocel K4M)	Controle de Liberação	30,0	5,0
Lactose Mono-hidratada	Carga	290,6	48,4
Estearato de magnésio <sup>b</sup>	Lubrificante	3,0	0,5
Água Purificada <sup>c</sup>	Líquido de Granulação	q.s.	--
Total		600,0	100,0

<sup>a</sup> Fator de conversão de sal adipate a base livre é 0,7911

<sup>b</sup> Adicionado após a granulação

<sup>c</sup> Removido durante o processamento

**SR4: Composição de Comprimidos de Liberação Sustentada de 100 mg**

Excipiente	Função	Peso (mg/comprimido)	Composição (% em peso)
Sal de ácido adípico do Composto 1 <sup>a</sup>	Ativo	126,4 <sup>a</sup>	21,1
Celulose Microcristalina <sup>d</sup>	Carga	104,6	17,4
Hipromelose (Methocel K100LV)	Controle de Liberação	210,0	35,0
Amido pré-gelatinizado	Carga	60,0	10,0
Bicarbonato de sódio <sup>b</sup>	Auxiliar de flutuação gástrica	96,0	16,0
Estearato de magnésio <sup>b</sup>	Lubrificante	3,0	0,5
Água purificada <sup>c</sup>	Líquido de Granulação	q.s.	--
Total		600,0	100,0

<sup>a</sup> Fator de conversão de sal adípato a base livre é 0,7911

<sup>b</sup> Adicionado após a granulação

<sup>c</sup> Removido durante o processamento

<sup>d</sup> Parcialmente adicionado antes e parcialmente adicionado após a granulação

**25 mg SR: composição de comprimidos de liberação sustentada de 25 mg**

<b>Componente</b>	<b>Função</b>	<b>Peso (mg/comprimido)</b>	<b>Composição (% em peso)</b>
Sal de ácido adípico do Composto 1 <sup>a</sup>	Ativo	31,6 <sup>a</sup>	12,6
Celulose Microcristalina	Carga	105,0	42,0
Hipromelose, (Methocel K100LV)	Controle de Liberação	25,0	10,0
Hipromelose, (Methocel K4M)	Controle de Liberação	25,0	10,0
Lactose Mono-hidratada	Carga	62,15	24,9
Estearato de Magnésio <sup>b</sup>	Lubrificante	1,25	0,5
Água purificada <sup>c</sup>	Líquido de Granulação	q.s.	--
<b>Total</b>		<b>250</b>	<b>100,0</b>

<sup>a</sup> Fator de conversão de sal adípato a base livre é 0,7911

<sup>b</sup> Adicionado após a granulação

<sup>c</sup> Removido durante o processamento

[00180] Várias modificações da invenção, além daquelas mostradas no presente documento, serão evidentes aos versados na técnica a partir da descrição anteriormente mencionada. Tais modificações pretendem ser abrangidas pelo escopo das reivindicações anexas. Cada referência, incluindo todas as patentes, pedidos de patente e publicações, citada no presente pedido está incorporada neste documento, a título de referência em sua totalidade.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um inibidor da via de JAK1 que é {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma composição farmacêutica, um medicamento ou um kit para a prevenção e/ou o tratamento de Síndrome de encefalopatia relacionada às células CAR-T.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor da via de JAK1 é sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tratamento compreende ainda tocilizumabe.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tratamento compreende ainda um corticosteroide.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tratamento compreende ainda prednisona.

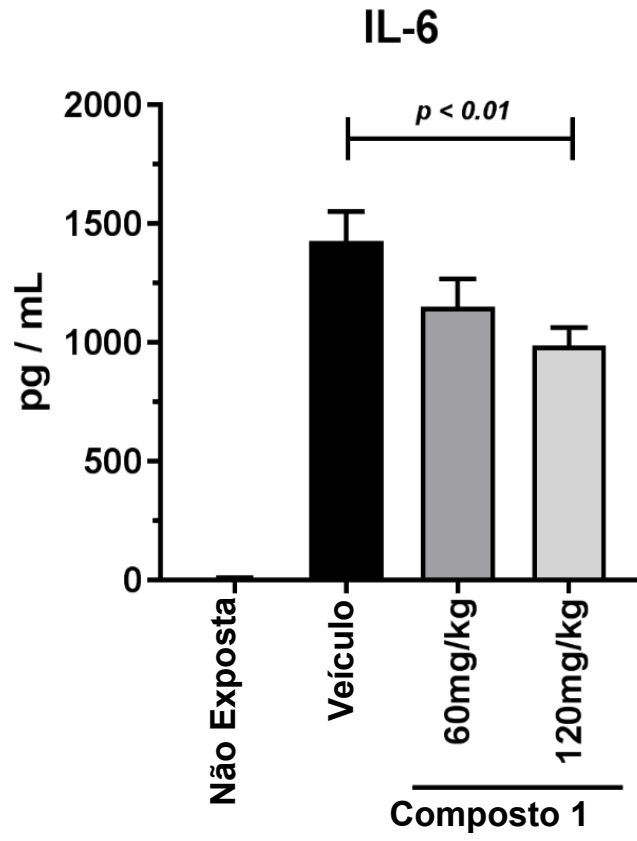
6. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tratamento compreende ainda tocilizumabe e um corticosteroide.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é para a fabricação de uma composição farmacêutica, um medicamento ou um kit como uma monoterapia para a prevenção e/ou o tratamento de Síndrome de encefalopatia relacionada às células CAR-T.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo

fato de que o sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrila, é para a fabricação de uma composição farmacêutica, um medicamento ou um kit como uma monoterapia para a prevenção e/ou o tratamento de síndrome de liberação de citocina.

FIG. 1



A Figura 2A:

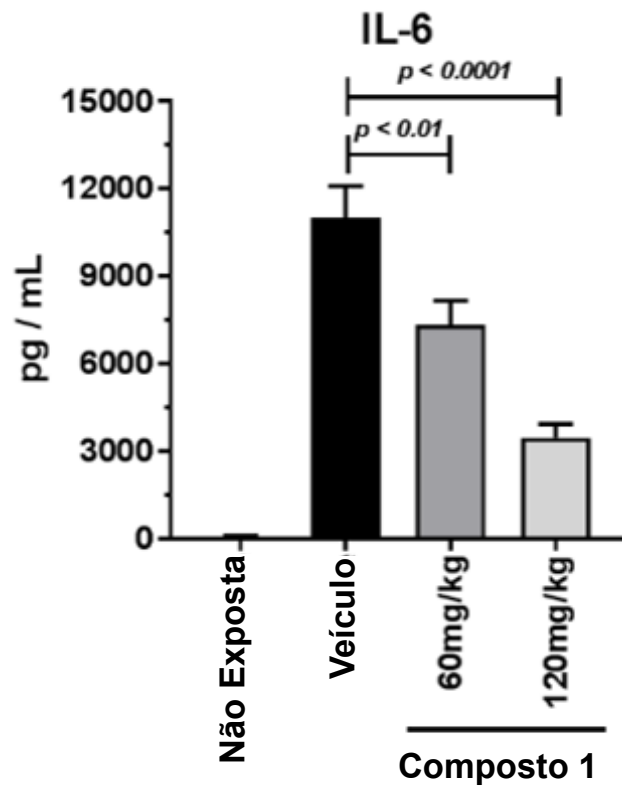
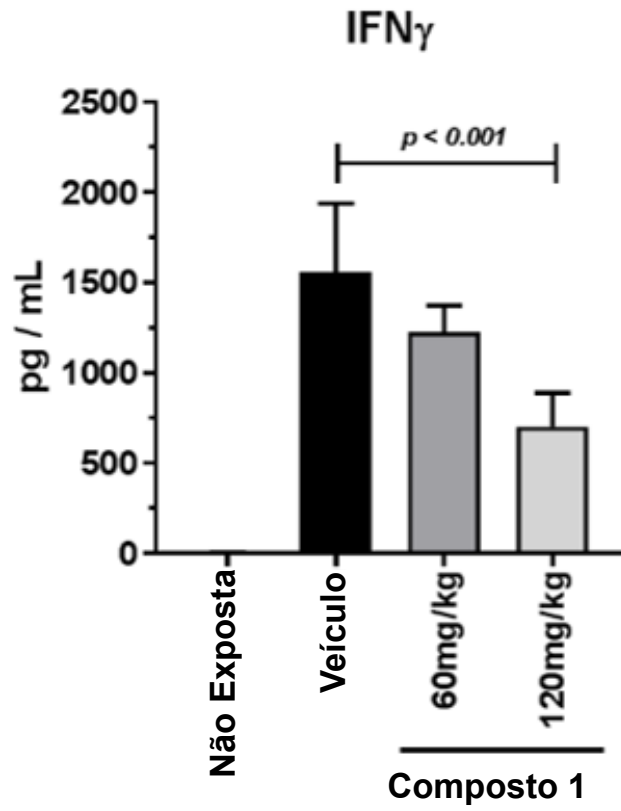


FIG. 2B



A Figura 2C:

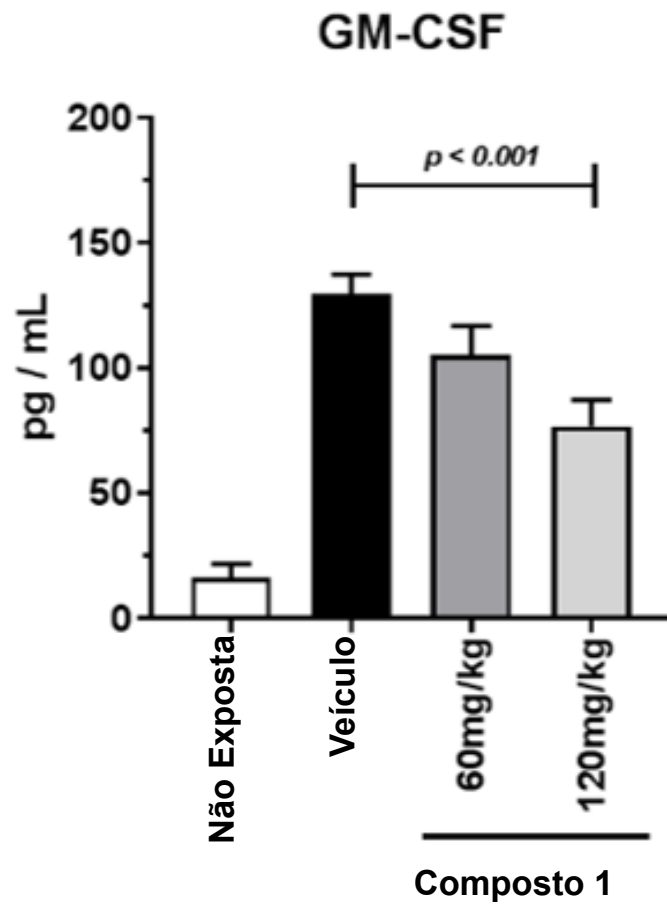


Figura 3A:

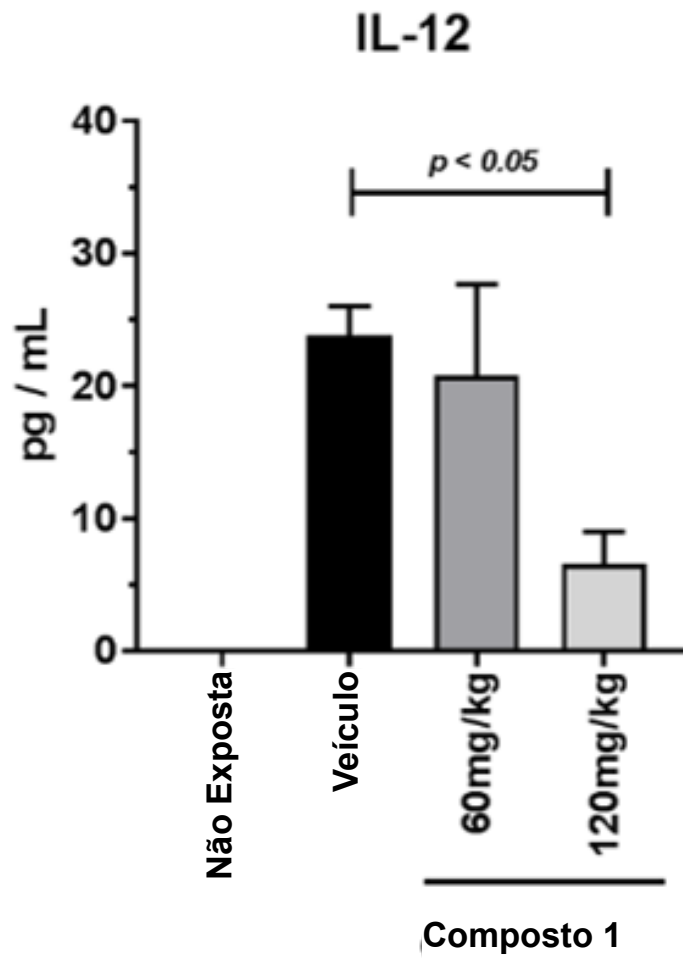


Figura 3B:

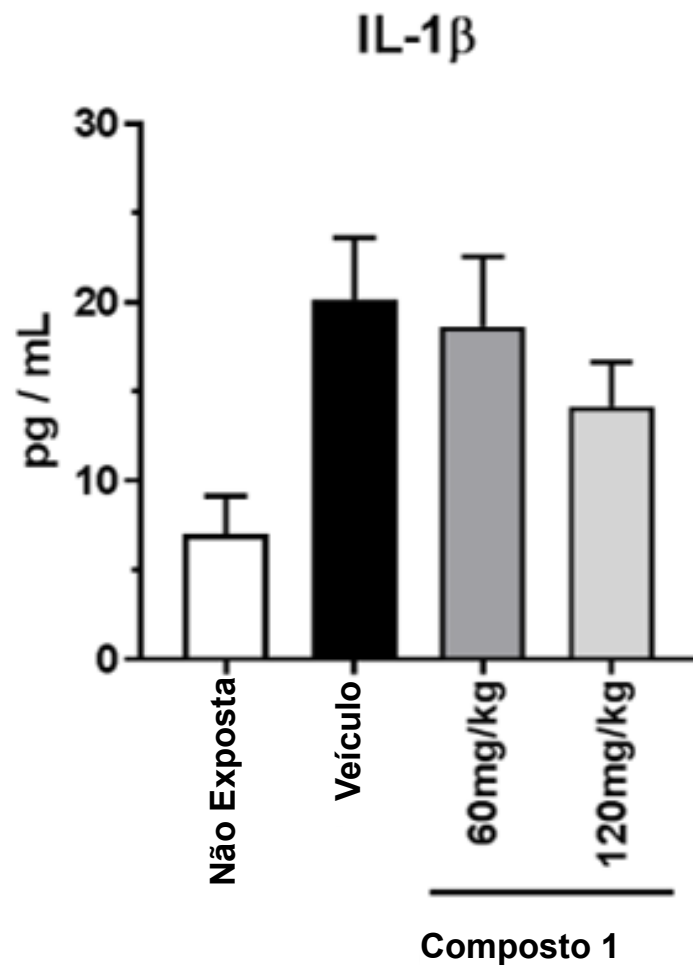


Figura 3C:

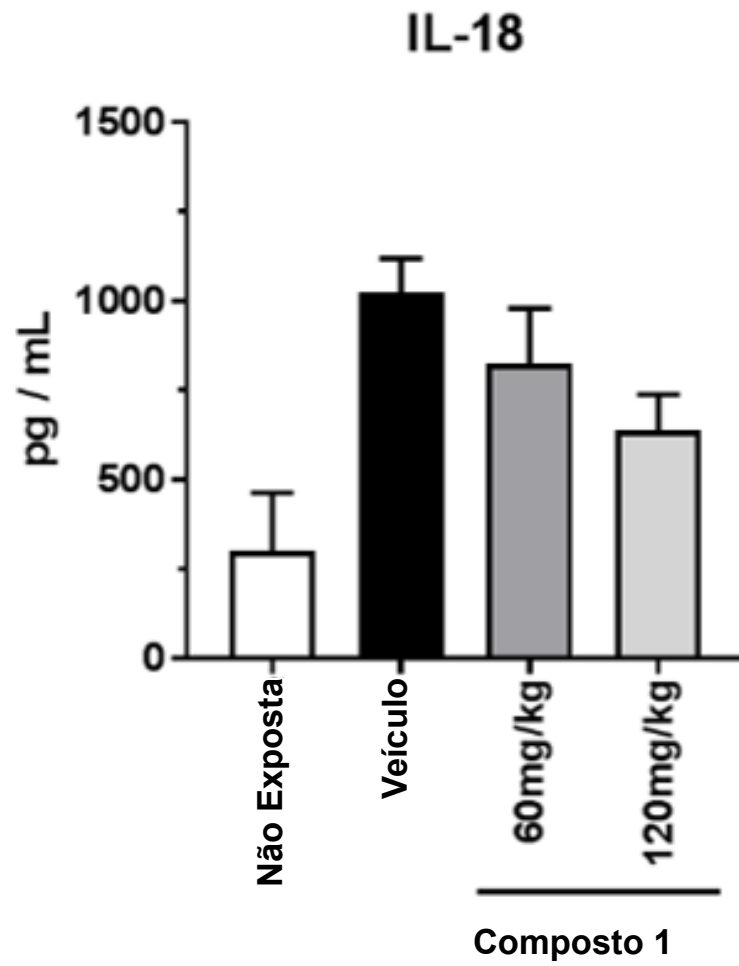
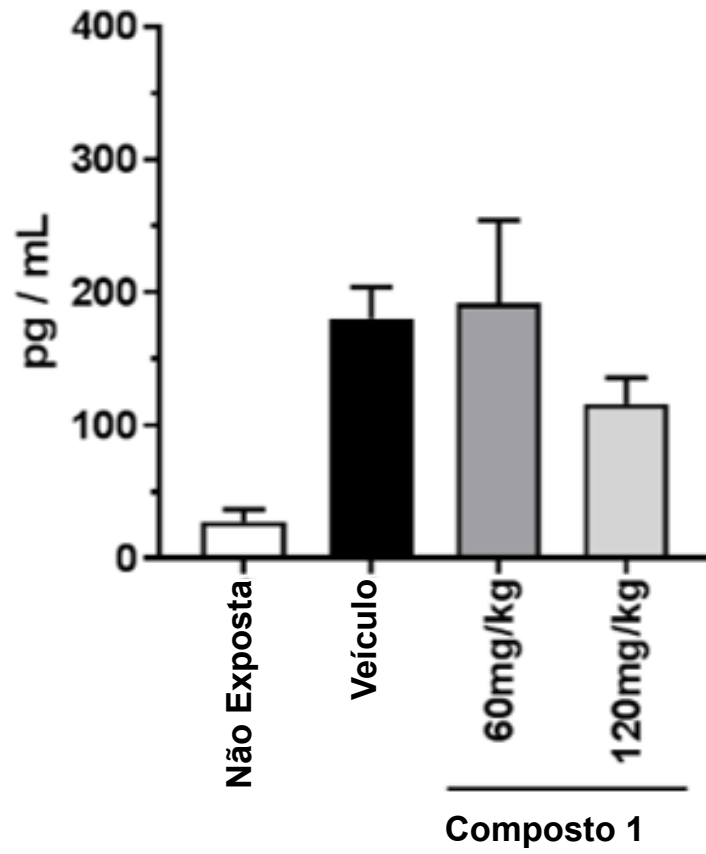


FIG. 4

IL-5



## RESUMO

Patente de Invenção: **"USOS DE INIBIDORES DA VIA DE JAK1 PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RELACIONADOS A CITOCINAS"**.

A presente invenção se refere a inibidores da via de JAK1 e ao uso dos mesmos no tratamento de doenças ou distúrbios relacionados a citocinas, como síndrome de liberação de citocinas (CRS), linfocitose hemofagocítica (HLH), síndrome de ativação macrofágica (MAS) e síndrome de encefalopatia relacionada a células CAR-T (CRES).