

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 074**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2014 PCT/CN2014/076794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14194741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2014 E 14807030 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3006445**

54 Título: **Bisulfato de inhibidor de quinasa Janus (JAK) y procedimiento de preparación del mismo**

30 Prioridad:
07.06.2013 CN 201310227683

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2018

73 Titular/es:
**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. LTD. (100.0%)
No. 7 Kunlunshan Road Economic and
Technological Development Zone Lianyungang
Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:
**SUN, PIAOYANG;
WU, GUAILI;
GAO, XIAOHUI y
SHEN, LINGJIA**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 655 074 T3

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

DESCRIPCIÓN

Bisulfato de inhibidor de quinasa Janus (JAK) y procedimiento de preparación del mismo

5 **Campo de la invención**

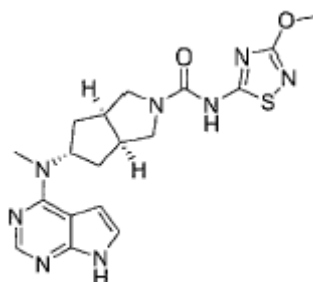
La presente invención se refiere a un bisulfato de un inhibidor de quinasa Janus (JAK) y un procedimiento de preparación del mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida y un procedimiento de preparación del mismo.

Antecedentes de la invención

La artritis es la enfermedad crónica más común en el mundo, existen muchas razones que conducen a la artritis y las lesiones articulares provocadas por las cuales son diferentes. Actualmente, los principales fármacos para el tratamiento de artritis reumatoide incluyen adalimumab (Humira) de America Abbott Laboratories, etanercept (Enbrel) desarrollado conjuntamente por Pfizer y Amgen, e infliximab (Remicade) de la compañía farmacéutica Janssen. Estos fármacos son actualmente los fármacos más vendidos en el mercado farmacéutico, pero vale la pena señalar que estos fármacos más vendidos son solo fármacos inyectables. Aunque el MTX (metotrexato), que comúnmente se administra por vía oral, tiene una eficacia significativa, su toxicidad es muy alta.

Los estudios han mostrado que los trastornos de la ruta de la señal de múltiples citoquinas desempeñan una función importante en el proceso fisiopatológico de la artritis reumatoide (RA). La cascada inflamatoria mediada por una serie de citoquinas no controladas conduce a múltiples células relacionadas con RA, que incluyen células T, células B, monocitos, macrófagos y osteoclastos en el estado activado a largo plazo, provocando inflamación persistente y daño estructural de la articulación. La ruta de señal de quinasa Janus (JAK) puede regular la actividad proinflamatoria de las células relacionadas con RA, en las que JAK es una proteína central en la transducción de señal de la red de citoquinas inflamatorias, y el nivel de JAK se aumenta significativamente en los tejidos sinoviales de la articulación con RA. En la actualidad, el tofacitinib (CP-690550) desarrollado por Pfizer es un inhibidor de JAK1. Los resultados del ensayo clínico de fase III mostraron que la eficacia de tofacitinib de Pfizer es significativamente mejor que el metotrexato. En este ensayo, los investigadores asignaron pacientes al azar, a un grupo de pacientes se les administró 5 mg/10 mg de tofacitinib como un solo fármaco y al otro grupo de pacientes se les administró 5 mg/10 mg de metotrexato. Los resultados mostraron que la eficacia de tofacitinib en la inhibición del daño estructural interno de humanos fue ligeramente mejor que el metotrexato en el período de seis meses, lo que podría mejorar efectivamente diversos síndromes de pacientes con artritis reumatoide.

Los inventores han partido de la idea de desarrollar inhibidores de quinasa JAK y seguir la dirección de desarrollo de los fármacos similares internacionales. Con base en la estructura del tofacitinib, desarrollamos una serie de fármacos que tienen actividad in vitro e in vivo y alta absorción, y se obtuvo con éxito un compuesto de fórmula (IV) como inhibidor de la quinasa JAK. Con respecto al compuesto de fórmula (IV), su información se describió por completo en la solicitud de patente PCT No. PCT/CN2012/086922 presentada conjuntamente por el solicitante con otra persona.



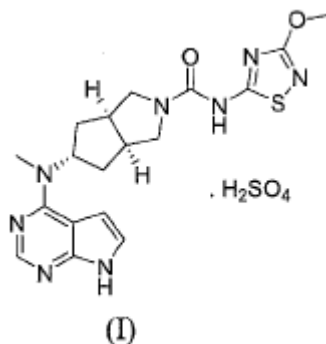
(IV)

Teniendo en cuenta la menor solubilidad del compuesto de fórmula (IV), estudiamos su formación de sal para mejorar su solubilidad y biodisponibilidad, los ácidos investigados incluían ácido cítrico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. En base a los datos de solubilidad y los resultados farmacocinéticos de experimentos en animales de las sales resultantes, se encontró sorprendentemente que se esperaba que un compuesto de fórmula (I) se convirtiera en un compuesto preferido como inhibidor de quinasa JAK, que tenía importancia de investigación importante en el tratamiento del reumatismo y artritis reumatoide.

El documento WO02/00661 describe ciertos compuestos de pirrolo-[2,3-d]-pirimidina como inhibidores útiles de proteínas quinasas, tales como la enzima Janus Kinasa 3.

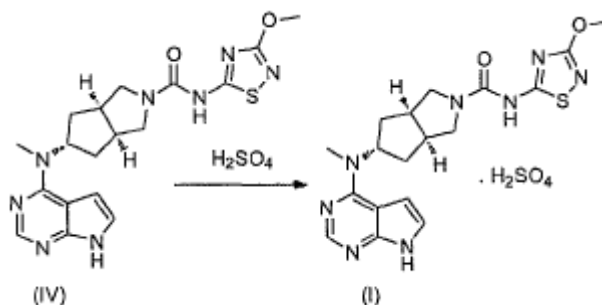
Descripción de la invención

5 La invención proporciona una sal de inhibidor de JAK que tiene actividad más soluble en agua y actividad farmacocinética mejorada. Más específicamente, la invención proporciona bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I) y un procedimiento de preparación del mismo.



10 La relación estequiométrica de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida a ácido sulfúrico es 1:1.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida, que comprende una etapa de reacción de formación de sal de un compuesto de la fórmula (IV) y ácido sulfúrico.



20 La reacción anterior se puede llevar a cabo en un solvente, en el que el solvente de reacción es un solvente mezclado de haloalcanos y alcoholes que tienen menos de o igual a 3 átomos de carbono, preferiblemente un solvente mezclado de diclorometano y metanol.

25 La temperatura de la reacción anterior es preferiblemente 10-30 °C, y el tiempo de reacción es preferiblemente 0,5-4 horas.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que comprenden lo mismo en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de reumatismo y artritis reumatoide.

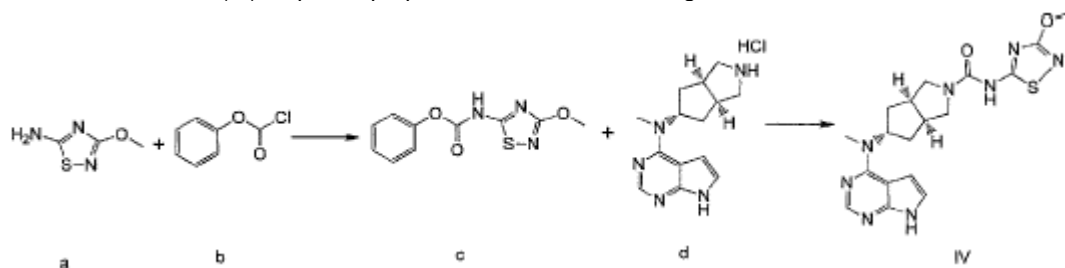
35 El bisulfato de la fórmula (I) preparado de acuerdo con el procedimiento de la invención no contiene solvente residual o solo contiene baja cantidad de solvente residual, y cumplen con el requerimiento límite de solvente residual de los productos farmacéuticos relevantes en la Farmacopea China, de esta manera el bisulfato de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se puede utilizar bien como un ingrediente activo farmacéutico.

40 **Realizaciones preferidas**

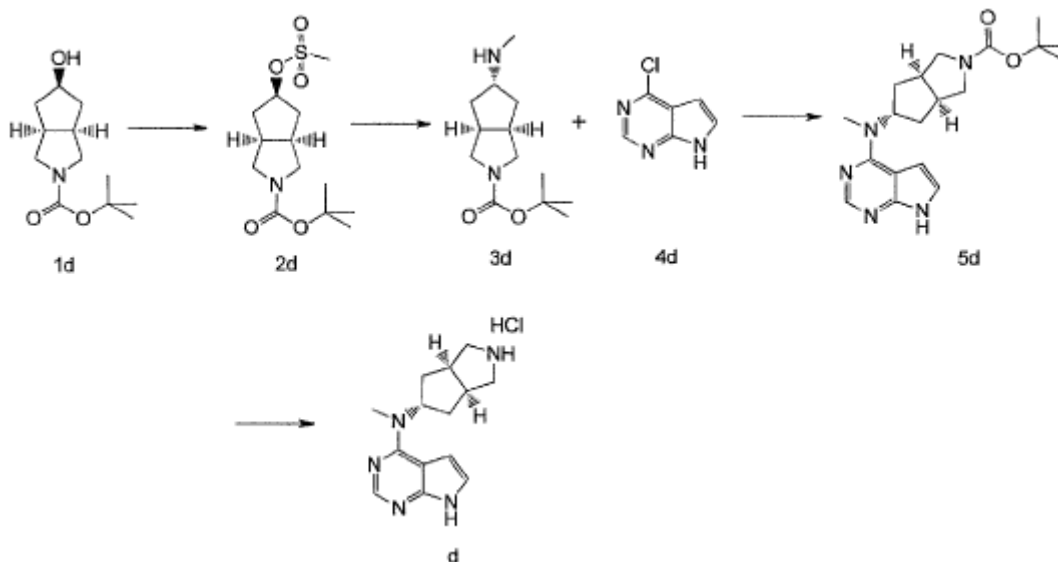
Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención en detalle, y describen las soluciones técnicas de la presente invención. Se debe entender que los siguientes ejemplos no limitan el espíritu y alcance de la presente invención.

5 **Ejemplo 1:** Preparación del compuesto de la fórmula (IV) (descrito en la PCT/CN2012/086922)

El compuesto de la fórmula (IV) se puede preparar de acuerdo con la siguiente ruta:



10 En la que la preparación de compuesto **d** se proporcionó como sigue:



Específicamente, la preparación del compuesto de la fórmula (IV) comprende las siguientes dos partes:

15 Parte I: Preparación de compuesto **d**

Etapa 1

5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-tert-butilo

20 El 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-tert-butilo **1d** (9 g, 40 mmol) se disolvió en 150 mL de diclorometano, seguido por adición de cloruro de metilsulfonilo (4,70 mL, 60 mmol) y trietilamina (11,20 mL, 80 mmol) a 0 °C. Después de hacer reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, 200 mL de solución de bicarbonato de sodio saturada se agregó a la mezcla de reacción. La fase acuosa y la fase orgánica se separaron. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto del título 5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-tert-butilo **2d** (12,00 g, rendimiento 98,4 %) como un líquido amarillo.

30 Etapa 2

5-(metilamino)hexahidrociclopenta[c]pirrole -2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-tert-butilo

35 5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-tert-butilo **2d** (60 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 10 mL de metanol, seguido por adición de 5 mL de metilamina. Después de hacer reaccionar durante 16 horas a 40 °C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto del título crudo 5-

(metilamino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-tert-butilo **3d** (60 mg, aceite marrón), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z (ESI): 241,5 [M+1].

Etapa 3

5-(metil(7H-pirrole[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-tert-butilo

5-(metilamino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-tert-butilo **3d** (200 mg, 0,8 mmol) y 4-cloro-7H-pirrole[2,3-d]pirimidina **4d** (127 mg, 0,8 mmol) se disolvieron en 5 mL de n-butanol, seguido por adición de trietilamina (168 mg, 1,6 mmol). Después de hacer reaccionar durante 48 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, seguida por adición de 10 mL de H₂O y 10 mL de acetato de etilo. La fase acuosa y fase orgánica se separaron. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para obtener el producto del título 5-(metil(7H-pirrole[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-tert-butilo **5d** (5 mg, rendimiento 5,0 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 358,5[M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,07 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 5H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Etapa 4

Clorhidrato de N-Metil-N-((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-7H-pirrole [2,3-d]pirimidin-4-amina

5-(metil(7H-pirrole[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-tert-butilo **5d** (1,5 g, 4,2 mmol) se disolvió en 20 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 1M en metanol. Después de hacer reaccionar durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto del título crudo clorhidrato de N-Metil-N-((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-7H-pirrole [2,3-d]pirimidin-4-amina **d** (1,5 g, sólido marrón). MS m/z (ESI): 258,1 [M+1].

Parte II: Preparación del compuesto de la fórmula (IV)

Etapa 1

(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)carbamato de fenilo

3-Metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-amina **a** (500 mg, 3,82 mmol) y carbonochloridato de fenilo **b** (600 mg, 3,82 mmol) se disolvieron en 20 mL de diclorometano, seguido por adición de trietilamina (0,8 mL, 5,73 mmol). Después de hacer reaccionar durante 16 horas, 30 mL de H₂O se agregaron en la mezcla de reacción para diluir la solución. La fase acuosa y fase orgánica se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2), y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el producto del título (3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)carbamato de fenilo **c** (200 mg, rendimiento 20,8 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 252,0 [M+1].

Etapa 2

(3aR,5s,6aS)-N-(3-Metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrole[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida

Clorhidrato de N-Metil-N-((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-7H-pirrole[2,3-d]pirimidin-4-amina **d** (120 mg, 0,47 mmol) se disolvió en 15 mL de tetrahidrofurano, seguido por adición de (3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)carbamato de fenilo **c** (117 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,94 mmol). Después de hacer reaccionar durante 5 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se mezcló con 30 mL de H₂O y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el producto del título (3aR,5s,6aS)-N-(3-Metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrole[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida (IV) (50 mg, rendimiento 25,9 %) como un sólido blanco.

MS m/z (ESI): 412,9 [M-1].

¹RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 2: Preparación de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrole[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida (el compuesto de la fórmula (I))

(3aR,5s,6aS)-N-(3-Metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrol-2,3-d) pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida (IV) (140 g, 0,34 mol), metanol anhidro (350 g) y diclorometano (2,0 kg) se agregaron en un matraz de reacción de 10 L bajo agitación. Se agregó ácido sulfúrico (34,8 g, 0,36 mol) lentamente a temperatura ambiente, y la solución de reacción se volvió clara. Después de agitación durante 30 min, se eliminó el material insoluble mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y se secó para obtener el producto del título 135 g-168 g, rendimiento: 80-90 %.

MS m/z (ESI): 415,1651 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,75 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,41-7,42 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,15-5,19 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H)

Ejemplo 3

Se llevaron a cabo experimentos comparativos de solubilidad de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopent a[c]pirrol-2(1H)-carboxamida (el compuesto de fórmula (IV)) y su correspondiente citrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato en agua y HCl 0,1N. Los resultados mostraron que la solubilidad de su bisulfato se incrementó en gran medida y también fue mucho mejor que otras sales. Los resultados detallados se mostraron en la Tabla 1.

Tabla 1. Experimentos comparativos de solubilidad del compuesto de (IV) y sus sales

Compuesto	Solvente	Solubilidad	Conclusión
Compuesto de la fórmula (IV)	agua	10000 ml/g	Insoluble
	HCl 0,1 N	-	-
Citrato	agua	10000 ml/g	Insoluble
	HCl 0,1 N	160 ml/g	ligeramente soluble
Clorhidrato	agua	1500 ml/g	muy ligeramente soluble
	HCl 0,1 N	10000 ml/g	Insoluble
Sulfato	agua	10000 ml/g	Insoluble
	HCl 0,1 N	2500 ml/g	muy ligeramente soluble
Bisulfato	agua	70 ml/g	ligeramente soluble
	HCl 0,1 N	50 ml/g	ligeramente soluble

Ejemplo 4

Se estudiaron los comportamientos farmacocinéticos del compuesto de fórmula (IV) y sus diferentes formas de sales en monos rhesus, y se evaluaron en detalle las naturalezas de las diferentes formas de los compuestos. Cuatro monos rhesus se utilizaron como animales de prueba, mitad machos y mitad hembras. Los monos Rhesus se administraron a una dosis única de 50 mg/kg; se adoptó el diseño de cruce múltiple para administrar diferentes fármacos para evaluar animales, y la convalecencia de cada ciclo fue de tres días; se tomaron muestras de sangre (0,5 mL) de la vena femoral antes de administración (0 h) y a las 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la administración, se almacenaron en tubos heparinizados, se agitaron bien y se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm para separar el plasma sanguíneo. Las muestras de plasma se almacenaron a baja temperatura, LC-MS/MS se utilizó para medir la concentración del fármaco en plasma e hígado, y los parámetros farmacocinéticos se analizaron mediante el software Win-Nonlin 5.3. Los resultados experimentales se muestran como sigue:

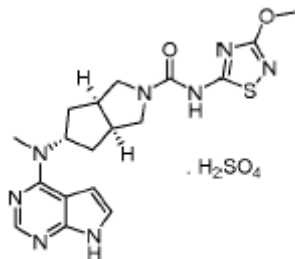
Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del compuesto de fórmula (IV), su citrato y bisulfato

	Dosis	Tiempo de administración	t _{1/2}	AUC _(0-t)	MRT	C _{max}
	mg/kg	Día (s)	hora	ng/ml*hora	Hora	ng/ml
Compuesto de la fórmula (IV)	50	Dosis única	6,3 ± 3,5	41111±59593	8,8 ± 5,16	6176±8838
Citrato	50		6,3 ± 5,5	44357±45012	10,0 ± 7,6	5627±4201
Bisulfato	50		5,3 ± 1,6	63007±53558	6,3 ± 1,7	9940±5325

5 Conclusiones: Los resultados farmacocinéticos de los monos anteriores mostraron que la exposición in vivo del compuesto de fórmula (IV) es 41111 ng/ml*h, pero hubo una gran diferencia individual; la exposición in vivo de citrato es similar a aquella de la base; la exposición in vivo de bisulfato aumentó en un 50 % con respecto a aquella de la base y hubo una pequeña diferencia individual, se puede observar que el bisulfato tenía una alta exposición in vivo y una pequeña diferencia individual, por lo que era adecuado para propósitos medicinales.

REIVINDICACIONES

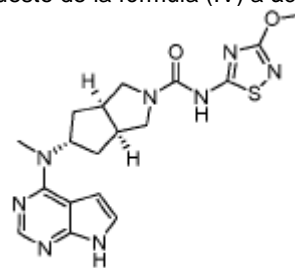
1. Bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I),



(I)

5

2. Bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación estequiométrica de un compuesto de la fórmula (IV) a ácido sulfúrico es 1:1.

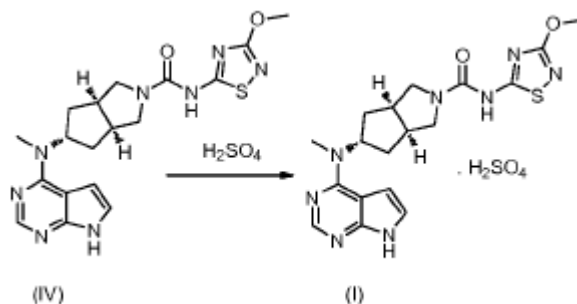


(IV)

10

3. Un procedimiento de preparación de bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1 H)-carboxamida de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de reacción de formación de sal de un compuesto de la fórmula (IV) y ácido sulfúrico.

15



(IV)

(I)

4. El procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la reacción de formación de sal se lleva a cabo en un solvente, y el solvente es un solvente mezclado de haloalcanos y alcoholes que tienen menos de o igual a 3 átomos de carbono, preferiblemente un solvente mezclado de diclorometano y metanol.

20

5. El procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 4, la temperatura de reacción de la reacción de formación de sal es 10-30 °C, y el tiempo de reacción es preferiblemente 0,5-4 horas.

25 6. Una composición farmacéutica que comprende bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 7. Bisulfato de (3aR,5s,6aS)-N-(3-metoxil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(metil (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxamida de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de reumatismo y artritis reumatoide.