

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                                                     |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>ZP000141A | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                                     |
| International application No.<br>PCT/US2017/016778 | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>7 February 2017 (07-02-2017)              | (Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> )<br>16 February 2016 (16-02-2016) |
| Applicant<br><br>ZOETIS SERVICES LLC               |                                                                                                  |                                                                                     |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

**Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐

**Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☐

the text is approved as submitted by the applicant

☒

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

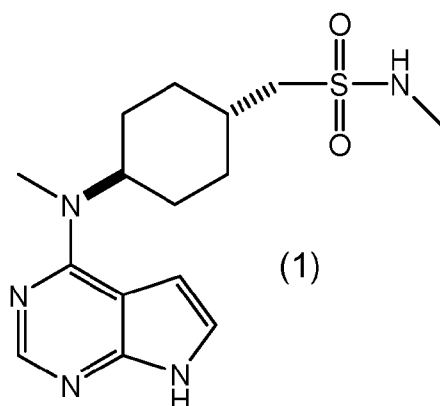
as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

## Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Described herein are improved processes for the preparation of the 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound, N-methyl-1-{trans-4-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]cyclohexyl}-methanesulfonamide, intermediates thereof, and veterinary acceptable salts thereof.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2017/016778

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/519 C07C309/19 C07C309/30  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2010/020905 A1 (PFIZER [US]; BERLINSKI<br>PAMELA JO [US]; BIRCHMEIER MATTHEW JOSEPH<br>[US];) 25 February 2010 (2010-02-25) | 15                    |
| A         | preparations 1-8;<br>example 1a<br>-----                                                                                       | 1-14                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2017

Date of mailing of the international search report

15/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/016778

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2010020905                             | A1                  | 25-02-2010                 |                     |
|                                           |                     | AR 073073 A1               | 13-10-2010          |
|                                           |                     | AU 2009283844 A1           | 25-02-2010          |
|                                           |                     | BR PI0917459 A2            | 01-12-2015          |
|                                           |                     | CA 2733359 A1              | 25-02-2010          |
|                                           |                     | CN 102131812 A             | 20-07-2011          |
|                                           |                     | CO 6331437 A2              | 20-10-2011          |
|                                           |                     | DK 2384326 T3              | 05-05-2014          |
|                                           |                     | EC SP11010904 A            | 29-04-2011          |
|                                           |                     | EP 2384326 A1              | 09-11-2011          |
|                                           |                     | ES 2467109 T3              | 11-06-2014          |
|                                           |                     | HK 1160116 A1              | 10-10-2014          |
|                                           |                     | HR P20140395 T1            | 06-06-2014          |
|                                           |                     | JP 4884570 B2              | 29-02-2012          |
|                                           |                     | JP 2012500253 A            | 05-01-2012          |
|                                           |                     | KR 20110043697 A           | 27-04-2011          |
|                                           |                     | PT 2384326 E               | 09-06-2014          |
|                                           |                     | RS 53382 B                 | 31-10-2014          |
|                                           |                     | RU 2011106331 A            | 27-08-2012          |
|                                           |                     | SI 2384326 T1              | 30-06-2014          |
|                                           |                     | US 2010075996 A1           | 25-03-2010          |
|                                           |                     | US 2012122901 A1           | 17-05-2012          |
|                                           |                     | US 2015148357 A1           | 28-05-2015          |
|                                           |                     | US 2015374701 A1           | 31-12-2015          |
|                                           |                     | UY 32059 A                 | 26-03-2010          |
|                                           |                     | WO 2010020905 A1           | 25-02-2010          |
|                                           |                     | ZA 201101701 B             | 30-05-2012          |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

|                                                    |                                                          |                                              |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| International application No.<br>PCT/US2017/016778 | International filing date (day/month/year)<br>07.02.2017 | Priority date (day/month/year)<br>16.02.2016 |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D487/04 A61K31/519 C07C309/19 C07C309/30

Applicant  
ZOETIS SERVICES LLC

### 1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

### 2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Name and mailing address of the ISA:</p>  <p>European Patent Office<br/>D-80298 Munich<br/>Tel. +49 89 2399 - 0<br/>Fax: +49 89 2399 - 4465</p> | <p>Date of completion of this opinion</p> <p>see form<br/>PCT/ISA/210</p> | <p>Authorized Officer</p> <p>Johnson, Claire</p> <p>Telephone No. +49 89 2399-0</p>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

---

**Box No. I Basis of the opinion**

---

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed.
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
  - a. ☐ forming part of the international application as filed:
    - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - ☐ on paper or in the form of an image file.
  - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
    - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
    - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

1. Statement

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
|                               | No: Claims  | <u>15</u>   |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
|                               | No: Claims  | <u>15</u>   |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-15</u> |
|                               | No: Claims  |             |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

---

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

---

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**see separate sheet**

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following document:

D1: WO2010/020905

**Novelty**

The process of present claims 1-10 proceeds via the reaction of a 4-substituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine with trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanesulfonic acid in the presence of base. In D1 a 4-substituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine is reacted with trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanol, and the resulting alcohol is converted into a sulfonic acid group in a series of later steps (see preparations 1-8 and example 1a).

The involvement of trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanesulfonic acid establishes novelty over D1. Furthermore, this compound is not disclosed in the prior art, and as a consequence, nor is its preparation, which is the subject matter of present claims 11-14.

Claims 1-14 fulfil the requirements of novelty.

The first two compounds of claim 15 are the trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanesulfonic acid which is essential to the processes of claims 1-14 and its immediate precursor. Neither of these compounds have been disclosed in the prior art.

The third, fourth and fifth compounds of claim 15 differ from compounds disclosed in D1 in that they lack the tosyl protecting group on the pyrrole nitrogen atom.

The sixth and seventh compounds of claim 15 are the sodium and potassium salts of the sulfonic acid prepared in D1, preparation 3. In preparation 3, method (a), the sulfonic acid is prepared from a solution to which 161 ml of 33 wt.% aqueous sodium hydroxide solution is added. No mention is made of the pH of the resulting solution, hence it could be alkaline, in which case the sodium salt would be formed. It is considered that the disclosure of D1, [0092] implicitly anticipates present claim 15 in so far as the seventh compound (the sodium salt) is concerned.

Claim 15 therefore does not fulfil the requirements of novelty.

### **Inventive step**

D1 discloses a method of providing a compound of formula I (which corresponds to the compound of present formula (1)), proceeding via reaction of a 4-substituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine with trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanol, followed by a series of reactions which include i.a. the protection and later deprotection of the pyrrole N-atom with a p-toluenesulfonyl group.

The technical problem underlying the present claims is that of providing an alternative method of preparing compound (1) to that disclosed in D1. It can be seen from the present disclosure that the process of present claims 1-10, proceeding via the reaction of a 4-substituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine with trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanesulfonic acid, is effective, and allows the steps of protecting the pyrrole N-atom with a p-toluenesulfonyl group as disclosed in D1 to be dispensed with.

No prior art has been found that would make it obvious for the skilled person seeking an alternative to the process of D1 to proceed via the process of present claims 1-10. These claims are therefore considered to be inventive.

Furthermore, as the reagent, trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanesulfonic acid (the second compound of claim 15), is essential for this process, this reagent, as well as the process for its preparation of present claim 11 and the necessary precursor therefor, (4-(methylamino)phenyl)methanesulfonic acid (the first compound of claim 15), are considered to derive an inventive step from the inventive nature of claims 1-10.

Moreover, as the process of present claims 1-10 allows the preparation process to proceed with an unprotected pyrrole N-atom, in contrast with D1, the third, fourth and fifth compounds of claim 15, which are intermediates having an unprotected pyrrole N-atom, may also be considered to derive an inventive step from the inventive nature of claims 1-10.

The sixth and seventh compounds of claim 15 are not essential intermediates of the processes of claims 1-14 and hence cannot derive an inventive step from the inventivity of claims 1-14. The seventh compound is in any case anticipated by D1. The sixth compound is considered to form an obvious alternative to the compound formed during preparation 3, method (a) of D1.

In summary, claims 1-14 fulfil the requirements of inventive step, whereas claim 15 does not.

**Re Item VIII**

**Certain observations on the international application**

Claim 1 refers to a "7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine analog". However, what constitutes such an analog is not defined in this claim, nor is it unambiguously clear to the skilled person. This claim therefore does not comply with the requirements of Article 6 PCT. On p. 7, l. 20 to p. 8, l. 1, the analog is given the formula (D1), i.e. pyrrolo[2,3-d]pyrimidine which is 4-substituted by Cl, F, Br, I, O-triflate, O-mesyl or O-tosyl. The above opinion has been made only for claim 1 in which the 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine analog has this meaning.

Claim 2 is directed to the process of claim 1, step (a). It is not clear if this claim is in fact intended to be directed to the process of claim 1, wherein in step (a) the features given in claim 2 are present, or if it is intended to be directed to step (a) of claim 1 only (in which case it would not be a dependent claim). It has been interpreted for the purposes of this opinion as having the former meaning. The same is true for claim 3, directed to the process of claim 1, step (b) for analogous reasons.

Claims 12, 13 and 14 are directed to the process of claim 11, steps (a) and (b), (c), and (d) respectively. These claims have been interpreted, analogously to claims 2 and 3, as being truly dependent on claim 11, wherein the additional features of each of claims 12-14 are applied to steps (a) and (b), (c), or (d), respectively.

Claim 10 is formulated as an independent claim. However, it comprises all the essential technical features of claim 1 and thus should be formulated as dependent thereon (Rule 6.4 PCT).

# PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA

## CAMPO DE LA INVENCION

5 En la presente se describe un proceso mejorado para preparar un compuesto de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, particularmente, *N*-metil-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, intermediarios de estos y sales veterinarias aceptables de estos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

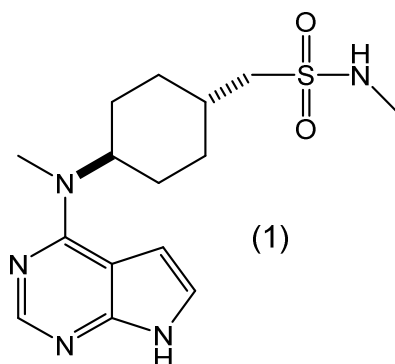
10 Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas, ampliamente clasificadas en tirosina y serina/treonina cinasas. La actividad cinasa inadecuada, que surge de la mutación, la sobreexpresión o regulación  
15 inadecuada, mala regulación o desregulación, así como también la super o sobreproducción de los factores de crecimiento o citocinas ha estado implicada en muchas enfermedades, que incluyen de modo no taxativo cáncer, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias. La actividad cinasa inadecuada desencadena una variedad de respuestas celulares biológicas relacionadas con el crecimiento  
20 celular, diferenciación celular, supervivencia, apoptosis, mitogénesis, control del ciclo celular y movilidad celular implicados en las enfermedades relacionadas y mencionadas anteriormente.

Por lo tanto, las proteínas cinasas han surgido como una clase importante de enzimas como objetivo para la intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de proteínas tirosinas  
25 cinasas celulares (JAK-1, JAK-2, JAK-3 y Tyk-2) cumplen un rol central en la señalización de citocinas (Kisseleva et ál, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et ál. Genome Biology 2004, 5, 253)). Tras la unión a sus receptores, las citocinas activan JAK que luego fosforila el receptor de citocinas, lo que crea sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, principalmente, miembros de la familia del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT, por  
30 sus siglas en inglés) que finalmente conducen a la expresión génica. Se sabe que numerosas citocinas activan la familia JAK.

Los procesos para preparar inhibidores de JAK se han descrito previamente en la patente estadounidense n.º US 6,610,847. Los procesos para preparar el inhibidor de JAK específico, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida se describió en la patente estadounidense n.º US 8,133,899. El proceso sintético actual para preparar el compuesto de Fórmula 1 está compuesto de al menos 10 etapas sintéticas que incluyen 7 aislamientos. La vía sintética mejorada descrita en la presente está compuesta de solo 6 etapas sintéticas y 4 aislamientos. Por consiguiente, persiste la necesidad de procesos alternativos para preparar el inhibidor de JAK, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, particularmente uno que pueda reducir el tiempo y costo de procesamiento.

### COMPENDIO DE LA INVENCION

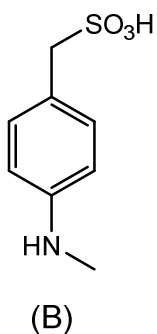
La presente invención proporciona un proceso mejorado para la fabricación de un compuesto de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina de Fórmula 1,



N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal veterinariamente aceptable de estos, e intermedios de estos.

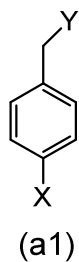
Un aspecto de la invención, es un proceso para preparar ácido (4-(metilamino)fenil)-metanosulfónico, Intermedio B,

5



10 que comprende las etapas de hacer reaccionar el Intermedio a1

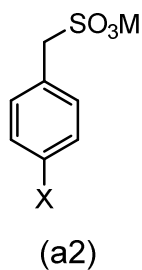
15



20

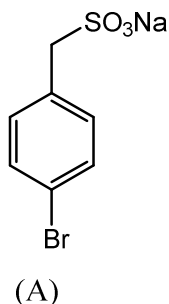
donde X es bromo o yodo e Y es Cl, Br, I, O-tosilo, O-mesilo, o O-triflato, (o cualquier grupo funcional que sea susceptible al desplazamiento nucleofílico mediante una sal de sulfito) con una sal de sulfito ( $\text{MSO}_3$ , donde M es Na, K, o Ca) en agua o un solvente orgánico acuoso a una temperatura de alrededor de  $50^\circ\text{C}$  a reflujo proporcionará la sal de sulfito resultante, Intermedio a2.

25



30

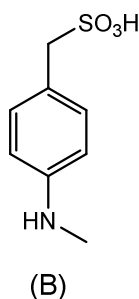
Preferentemente, las variables X e Y para el Intermedio a1 son ambas Br (es decir, 4-bromobencilbromuro) y M es Na o K para el intermedio a2. En un aspecto, la sal de sulfito es sulfito de sodio. En otro aspecto, la sal de sulfito es sulfito de potasio. El uso de sulfito de sodio en presencia de 4-bromobencilbromuro en la reacción definida anteriormente proporciona el Intermedio A, (4-bromofenil)metano-sulfonato de sodio (es decir, Intermedio a2) donde X es Br y M es Na, mostrado más adelante). El solvente orgánico acuoso para esta conversión de sulfito es alrededor de 1 % a alrededor de 50 % de solvente orgánico. Una cantidad preferida de solvente orgánico es alrededor de 10 % a alrededor de 30 %. Una cantidad más preferida de solvente orgánico es alrededor de 15 %. Un solvente orgánico preferido es acetonitrilo. En otro aspecto de la invención, el solvente orgánico también puede seleccionarse de acetona, alcoholes miscibles en agua y éteres miscibles en agua. La temperatura de reacción es alrededor de 50 °C hasta reflujo. La temperatura de reacción preferida es alrededor de 80 °C durante alrededor de 4 horas, luego de lo cual los reactantes se enfrían hasta alrededor de 10 °C. Los sólidos de sulfonato de sodio resultantes, Intermedio A,



se aíslan mediante filtración. El Intermedio A se hace reaccionar posteriormente con cobre o una sal de cobre en una solución de metilamina acuosa a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C. La reacción se enfría y se agrega agua. El pH se ajusta hasta alrededor de 3.2 con un ácido. La suspensión resultante se enfría adicionalmente y los sólidos resultantes, Intermedio B, se aíslan. La temperatura de reacción preferida de al menos alrededor de 50 °C es alrededor de 90 °C y el tiempo de reacción es alrededor de 16 horas. El catalizador de cobre puede ser Cu(0) o una sal de Cu(1). El catalizador de cobre preferido es una sal de Cu(1). El catalizador de cobre más preferido es CuBr. La carga del catalizador

puede ser cualquier catalizador mayor que alrededor de 0.25 % molar. La carga de catalizador de cobre preferida es alrededor de 2 % molar. La metilamina acuosa se encuentra a una concentración de alrededor de 5 % a alrededor de 40 % de metilamina. La cantidad preferida de metilamina para la reacción es alrededor de 10 % a alrededor de 25 % de metilamina. La cantidad más preferida de metilamina para la reacción es alrededor de 17 % de metilamina. La reacción se enfría desde alrededor de 90 °C a alrededor de 65 °C. Una solución de ácido cítrico se agrega a los reactantes y se agitó durante alrededor de 20 minutos para eliminar los residuos de cobre. Se agrega agua y el pH se ajusta a alrededor de 3.2 con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La suspensión resultante se enfría hasta alrededor de 15 °C y los sólidos de resultantes, Intermedio B, se aíslan mediante filtración, y se lavan con agua.

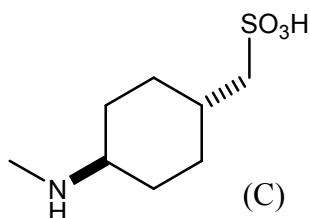
En otro aspecto de la invención, es un proceso para preparar ácido (4-(metilamino)fenil)-metanosulfónico, Intermedio B,



que comprende las etapas de hacer reaccionar 4-bromobencilbromuro con sulfito de sodio en agua o un solvente orgánico acuoso que comprende alrededor de 15 % de acetonitrilo a una temperatura de alrededor de 80 °C durante alrededor de 4 horas, luego de lo cual los reactantes se enfrían hasta alrededor de 10 °C. Los sólidos de sulfonato de sodio resultantes, Intermedio A, se aíslan mediante filtración y se hacen reaccionar con un catalizador de CuBr 2 % molar en un solvente orgánico acuoso que comprende alrededor de 17 % de metilamina a una temperatura de alrededor de 90 °C durante alrededor de 16 horas. La reacción se enfría hasta alrededor de 65 °C. Se agrega una solución de ácido cítrico y los reactantes se agitan durante alrededor de 20 minutos para eliminar los residuos de cobre, luego de lo cual se agrega agua. El pH se ajusta hasta alrededor de 3.2 con un HCl acuoso concentrado. La

suspensión resultante se enfría hasta alrededor de 15 °C y los sólidos de resultantes, Intermedio B, se aíslan mediante filtración, y se lavan con agua.

Otro aspecto de la invención es la preparación del isómero aquiral trans-geométrico, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico, Intermedio C,



mediante la hidrogenación catalítica del Intermedio B a una temperatura elevada. El Intermedio B se hace reaccionar en un solvente orgánico acuoso con hidrógeno en presencia de un catalizador a una temperatura de alrededor de 40 °C hasta alrededor de 100 °C durante alrededor de 12 horas a alrededor de 20 horas. Una temperatura de reacción preferida es alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C durante alrededor de 14 horas a alrededor de 18 horas. Una temperatura de reacción más preferida es alrededor de 70 °C durante alrededor de 16 horas. La hidrogenación puede lograrse con gas hidrógeno presurizado o en otras condiciones de transferencia de hidrógeno, por ejemplo, usando ácido fórmico o sales de ácido fórmico como la fuente de hidrógeno. La fuente de hidrógeno preferida es gas hidrógeno que se encuentra bajo presión a alrededor de 20psi a alrededor de 70psi. La presión preferida es alrededor de 30psi. El catalizador es un catalizador de metal reactivo, por ejemplo, paladio (por ejemplo, Pd(0); o Pd(II); hidróxido de paladio (Pd(OH)<sub>2</sub>)), rutenio (Rh), platino (Pt y PtO<sub>2</sub>)), y similares. El catalizador preferido es paladio. El catalizador de paladio preferido es Pd(0) sobre carbono. La carga preferida de Pd(0) es alrededor de 10 % sobre carbono. El solvente orgánico acuoso es agua y metanol. La cantidad preferida de metanol es alrededor de 25 %. La reacción proporciona los isómeros aquirales geométricos trans (70 %) y cis (30 %) del ácido (4-(metilamino)ciclohexil)metanosulfónico en solución. Para purificar la suspensión trans/cis para obtener el isómero trans, se concentra el volumen de reactante y se agrega un

alcohol a la suspensión acuosa. El alcohol preferido es metanol, etanol o isopropanol. El alcohol más preferido es etanol. La solución acuosa de etanol tiene alrededor de 10 % a alrededor de 20 % de agua. Preferentemente, la solución acuosa de etanol tiene alrededor de 16 % a alrededor de 17 % de agua. La suspensión se calienta hasta alrededor de 45 °C y luego se enfría hasta alrededor de 0 °C durante un período de alrededor de 4 horas. Los sólidos (Intermedio C) se aíslan mediante filtración y se lavan con un alcohol, preferentemente etanol.

En otro aspecto de la invención es un proceso para preparar el Intermedio C, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 4-bromobencilbromuro con una sal de sulfito de sodio en agua o un solvente acuoso que comprende alrededor de 10 % a alrededor de 30 % de acetonitrilo a alrededor de 80 °C, y aislar los sólidos, Intermedio A, mediante filtración;
- b) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio A, en metilamina acuosa que es alrededor de 10 % a alrededor de 25 % de metilamina y un catalizador de CuBr a una temperatura de al menos 50 °C durante alrededor de 16 horas, luego enfriar los reactantes hasta alrededor de 65 °C, agregar ácido cítrico para eliminar el cobre residual, agregar agua y ajustar el pH hasta 3.2 con HCl concentrado, enfriar la reacción hasta alrededor de 15 °C, y aislar los sólidos, Intermedio B, mediante filtración;
- c) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio B, en un solvente orgánico acuoso que contiene alrededor de 25 % de metanol con un catalizador de paladio e hidrógeno a alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C durante alrededor de 14 horas a alrededor de 18 horas; y
- d) concentrar el volumen de la reacción anterior, agregar un alcohol y calentar hasta alrededor de 45 °C, luego enfriar la reacción hasta alrededor de 0 °C durante alrededor de 4 horas, y aislar los sólidos, Intermedio C, mediante filtración, y lavar con un alcohol.

En aun otro aspecto de la invención es un proceso para preparar el Intermedio C, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 4-bromobencilbromuro con una sal de sulfito de sodio en un solvente orgánico acuoso que comprende alrededor de 15 % de acetonitrilo a alrededor de 80

°C durante alrededor de 4 horas y luego enfriar la reacción hasta alrededor de 10 °C, y luego aislar los sólidos, Intermedio A, mediante filtración;

b) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio A, con metilamina acuosa que tiene alrededor de 17 % de metilamina y un catalizador de CuBr que es alrededor de 2 % molar a  
5 alrededor de 90 °C durante alrededor de 16 horas, luego enfriar los reactantes hasta alrededor de 65 °C y agregar ácido cítrico para eliminar el cobre residual;

c) agregar agua y ajustar el pH hasta alrededor de 3.2 con ácido clorhídrico acuoso concentrado, enfriar la reacción hasta alrededor de 15 °C, y aislar los sólidos, Intermedio B, mediante filtración;

10 d) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio B, en un solvente orgánico acuoso que contiene alrededor de 25 % de metanol con gas hidrógeno a alrededor de 20psi hasta alrededor de 70psi y un catalizador de Pd(0) a una temperatura de alrededor de 70 °C durante alrededor de 16 horas;

e) concentrar el volumen de reactantes y agregar etanol;

15 f) calentar los reactantes hasta alrededor de 45 °C y luego enfriar hasta alrededor de 0 °C durante alrededor de 4 horas; y

g) aislar los sólidos, Intermedio (C), mediante filtración, y lavar los sólidos con etanol.

20 En aun otro aspecto de la invención es el proceso para preparar el compuesto, Intermedio C, que comprende las etapas de:

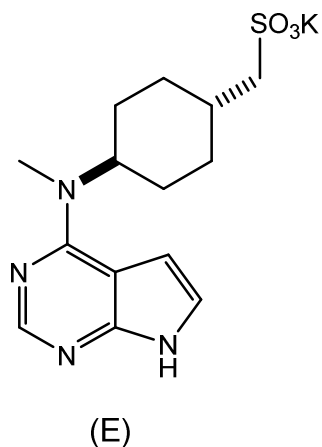
a) hacer reaccionar el Intermedio B en un solvente orgánico acuoso a alrededor de 70 °C durante alrededor de 16 horas con gas hidrógeno a alrededor de 30psi con un catalizador de Pd(0) que tiene alrededor de 10 % de carga sobre carbono, donde el solvente  
25 orgánico acuoso tiene alrededor de 25 % de metanol en agua;

b) concentrar el volumen de reactantes y agregar etanol;

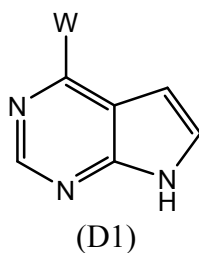
c) calentar los reactantes hasta alrededor de 45 °C y luego enfriar hasta alrededor de 0 °C durante alrededor de 4 horas; y

d) aislar los sólidos, Intermedio C, mediante filtración, y lavar los sólidos con etanol.

En otro aspecto de la invención es el proceso para preparar ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio, Intermedio E,



al hacer reaccionar el Intermedio C con un análogo de 7H-pirrolo{2,3-d} pirimidina, Intermedio D1,



25 donde W es Cl, F, Br, I, O-triflato, O-mesilo, o O-tosilo; con una base en agua o en un solvente orgánico acuoso que contiene alrededor de 1 % a alrededor de 50 % de solvente orgánico a una temperatura de alrededor de 60 °C hasta alrededor de 105 °C. El análogo de pirimidina preferido es el Intermedio D, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (es decir, el Intermedio D1 donde W es Cl). La cantidad preferida de solvente orgánico es alrededor de 1 % a alrededor de 20 %. La cantidad más preferida de solvente orgánico es alrededor de 5 %. El solvente orgánico incluye alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, y similares), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano, bis(2-metoxietoxi)etano, y similares), y solventes apróticos polares (por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), sulfolano, y similares). El solvente preferido para la reacción es un solvente aprótico polar. El solvente orgánico más preferido es

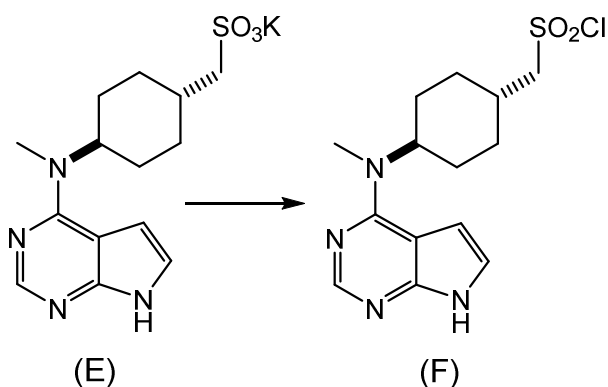
30

NMP o sulfolano. El solvente orgánico acuoso preferido es alrededor de 5 % de NMP o sulfolano en agua. El solvente orgánico acuoso preferido es alrededor de 5 % de NMP. La reacción preferida se produce en agua. La base se selecciona del grupo que consiste en carbonatos (por ejemplo, potasio, sodio, litio, cesio y similares), hidróxidos (por ejemplo, litio, potasio, sodio, cesio y similares) y bases orgánicas tales como trialkilaminas, 1,8-diazabicycloundec-7-eno y similares. La base preferida es un carbonato. La base más preferida es carbonato de potasio. La temperatura preferida para esta etapa reactiva es alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas. Los reactantes se enfrían hasta alrededor de 30 °C, y los sólidos precipitados resultantes constituyen el Intermedio E que se aíslan mediante filtración. Los sólidos se lavan con una mezcla de agua y alcohol (1:1), luego un alcohol; o solo se lavan con un alcohol; y se secan a presión reducida. El alcohol preferido es metanol.

En otro aspecto de la invención es un proceso para preparar el Intermedio E al hacer reaccionar el Intermedio C con el Intermedio D en agua a alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas en presencia de carbonato de potasio, enfriar los reactantes hasta alrededor de 30 °C, aislar los sólidos mediante filtración, lavar los sólidos con agua:metanol (1:1) y luego metanol o solo lavar con metanol, y secar los sólidos.

En otro aspecto de la invención es el proceso para convertir el Intermedio E, ácido ((trans)-4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfónico, sal de potasio en el cloruro de sulfonilo, Intermedio F, cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo,

5



10 al hacer reaccionar el Intermedio E con un reactivo que se conoce que efectúa esta conversión. La temperatura del reactante varía desde alrededor de -20 °C a alrededor de 30 °C. La temperatura preferida varía desde alrededor de -10 °C a alrededor de 20 °C. La temperatura más preferida para esta reacción es alrededor de 10 °C. Los reactivos comunes que se conocen que efectúan esta conversión incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentaclocuro de fósforo, fosgeno, trifosgeno y similares. El reactivo

15 preferido es cloruro de axalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo. La conversión de sal de sulfonato a cloruro de sulfonilo se puede llevar a cabo en un solvente orgánico que sea compatible con el reactivo de cloruro, por ejemplo, cloruro de metileno, acetonitrilo (ACN), dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP),

20 diisopropilformamida (DIPF), tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, dimetoximetano, dioxano, y similares y mezclas de estos. Un solvente preferido para esta reacción es ACN o THF. Un solvente preferido es ACN. Otro solvente preferido es THF. Las mezclas de solventes pueden variar de 85:15 a 99:1. Las mezclas de solventes incluyen, por ejemplo, ACN:DMA (98:2), ACN:DIPF (97:3), THF:NMP (95:5), THF:DIPF (95:5), THF/DIPF (98:2),

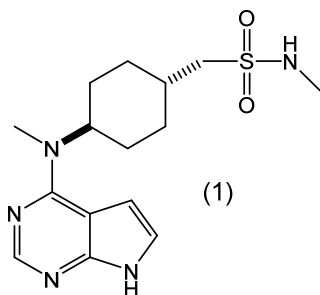
25 THF:DMA (90:10), ACN:DMF (85:15), y similares. En este caso, se agrega alrededor de 5 % de DIPF al THF como catalizador para la reacción. El sulfonato y el solvente orgánico se combinan y se enfrían hasta alrededor de 10 °C. Se agrega cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo a la mezcla de solvente mientras se agita durante alrededor de 1 hora a alrededor de 24 horas (preferentemente alrededor de 3 horas a alrededor de 10 horas,

30 y más preferentemente alrededor de 1 hora a alrededor de 3 horas) mientras se mantiene la

temperatura a alrededor de 10 °C para preparar el Intermedio F. El Intermedio F no está aislado, aunque puede estarlo.

En otro aspecto de la invención es el proceso para convertir el cloruro de sulfonilo (Intermedio F) en el compuesto de Fórmula 1 sulfonamida. La suspensión del cloruro de sulfonilo (Intermedio F) que ya se encuentra a alrededor de 10 °C se agrega lentamente a una solución acuosa de metilamina acuosa fría que se encuentra a alrededor de -10 °C. La solución de metilamina tiene alrededor de 40 % de metilamina. Después de la adición, alrededor de 10 a 15 volúmenes (1 volumen  $\approx$  1 mL / gramo), preferentemente 11 a 14 volúmenes, y más preferentemente, alrededor de 14 volúmenes de agua, se agregan a la mezcla y la suspensión se calienta lentamente a reflujo. Alrededor de 8 a 12 volúmenes, preferentemente alrededor de 10 volúmenes de solvente se retiran mediante destilación a alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C (es decir, alrededor de 100mL para una reacción a escala de 10g). La suspensión se enfría hasta alrededor de 35 °C, los sólidos se filtran, se lavan a temperatura ambiente y se secan. El rendimiento de los sólidos resultantes es alrededor de 92 %. De manera alternativa, después de la adición de metilamina fría, se pueden agregar alrededor de 8 volúmenes de agua a la mezcla y someterla lentamente a reflujo, luego retirar mediante destilación alrededor de 5 volúmenes de solvente a alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C, y luego mientras se destila, agregar alrededor de 6 volúmenes de agua y continuar la destilación hasta que se haya eliminado un total de alrededor de 10 volúmenes de solvente. Enfriar la suspensión a alrededor de 35 °C, filtrar, lavar y secar los sólidos tal como se describió anteriormente.

En otro aspecto de la invención es un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida,



o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende

a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con un análogo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en agua o un solvente orgánico acuoso con una base a una temperatura de reacción de alrededor de 60 °C a alrededor de 105 °C para preparar la sal de sulfonato;

b) conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo en un solvente orgánico; y

c) conversión del intermedio de cloruro de sulfonilo en el compuesto de Fórmula 1 al hacer reaccionar el intermedio de cloruro de sulfonilo con una solución acuosa fría de metilamina.

En la Etapa (a), el análogo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina es 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y la reacción se produce en agua o en un solvente orgánico acuoso que tiene 5 % de N-metilpirrolidona o sulfolano, y la base es carbonato de potasio y la temperatura de reacción es alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas. En la Etapa (b), la conversión de la sal de sulfonato en el cloruro de sulfonilo se prepara al hacer reaccionar la sal de sulfonato con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en un solvente orgánico que comprende acetonitrilo o tetrahidrofurano, y donde la temperatura de reacción es alrededor de 10 °C. Adicionalmente, el solvente orgánico comprende además N,N-dimetilacetamida, N,N-diisopropilformamida o N,N-dimetilformamida. El solvente preferido comprende tetrahidrofurano y N,N-diisopropilformamida. En la Etapa (c), la metilamina acuosa fría es alrededor de 40 % y se encuentra a alrededor de -10 °C. En una reacción preferida, se agrega agua a la reacción después de la adición del intermedio de cloruro de sulfonilo a la solución de metilamina fría. Luego los reactantes se calientan lentamente a reflujo, y los solventes se retiran mediante destilación a una temperatura de alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C, los sólidos resultantes se enfrían hasta alrededor de 35 °C, luego los sólidos se filtran, se lavan con agua a temperatura ambiente, se filtran y se secan. Los sólidos resultantes constituyen el compuesto de la Fórmula 1.

En aun otro aspecto de la invención es el proceso para preparar el compuesto de Fórmula 1, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-  
5 ((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico (Intermedio C) con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Intermedio D) y una base en agua o un solvente orgánico acuoso que comprende alrededor de 5 % de NMP o sulfolano a una temperatura de alrededor de 60 °C a alrededor de 105 °C, enfriar los reactantes hasta alrededor de 30 °C, aislar los sólidos mediante filtración, lavar los sólidos con agua y metanol (1:1) y luego metanol; o solo lavar los sólidos con metanol y secar  
10 los sólidos de sulfonato (Intermedio E);
- b) conversión del sulfonato (Intermedio E) en el cloruro de sulfonilo (Intermedio F) al agregar los sólidos de sulfonato a un solvente orgánico de acetonitrilo o acetonitrilo/DMA (98:2), o THF:DIPF (90:10 a 98:2), o THF:DMF (97:3 a 99:1); enfriar los reactantes hasta  
15 alrededor de 10 °C, agregar cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a alrededor de 10 °C para preparar el cloruro de sulfonilo, Intermedio F;
- c) conversión del Intermedio F en el compuesto de la Fórmula 1 al agregar los reactantes de la Etapa (b) a una solución acuosa de metilamina fría al 40 % (alrededor de -10 °C);
- 20 d) agregar agua (alrededor de 14 volúmenes) y calentar lentamente la suspensión a reflujo, y retirar mediante destilación alrededor de 10 volúmenes de solvente a alrededor de 65 ° a alrededor de 75 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría nuevamente hasta alrededor de 35 °C;
- e) aislar los sólidos mediante filtración y lavar los sólidos con agua a temperatura  
25 ambiente, filtrar y secar los sólidos.

En aun otro aspecto de la invención es el proceso para preparar el compuesto de Fórmula 1, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, que comprende las etapas de:

- 30 a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-  
((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico (Intermedio C) con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

(Intermedio D) y carbonato de potasio en agua a alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas, enfriar los reactantes hasta alrededor de 30 °C, aislar los sólidos mediante filtración, lavar los sólidos con agua y metanol (1:1) y luego metanol; o solo lavar los sólidos con metanol y secar los sólidos de sulfonato (Intermedio E);

5            b)            conversión del sulfonato (Intermedio E) en el cloruro de sulfonilo (Intermedio F) al agregar los sólidos de sulfonato a un solvente orgánico de THF:DIPF (95:5); enfriar los reactantes hasta alrededor de 10 °C, agregar cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a alrededor de 10 °C para preparar el cloruro de sulfonilo, Intermedio F;

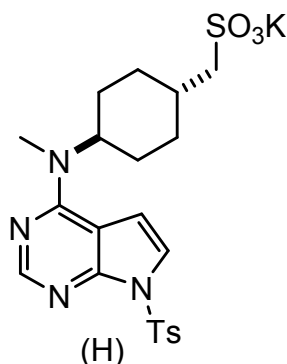
10           c)            conversión de los sólidos de cloruro de sulfonilo, Intermedio F, en el compuesto de la Fórmula 1 al agregar los reactantes de la Etapa (b) a una solución acuosa de metilamina fría al 40 % (alrededor de -10 °C);

15           d)            agregar alrededor de 14 volúmenes de agua y calentar lentamente la suspensión a reflujo, retirar mediante destilación alrededor de 10 volúmenes de solvente a alrededor de 65 ° a alrededor de 75 °C y luego enfriar los reactantes hasta alrededor de 35 °C;

             e)            aislar los sólidos mediante filtración y lavar los sólidos con agua a temperatura ambiente, filtrar y secar los sólidos.

20           En aun otro aspecto de la invención es el proceso para preparar el compuesto ácido trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio (Intermedio H)

25



30

que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico (Intermedio C) y 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (SigmaAldrich) en acetonitrilo acuoso con una base a alrededor de 75 °C;

5 b) calentar hasta alrededor de 80 °C y eliminar alrededor de 70 % del solvente orgánico mediante destilación;

c) agregar n-butanol y desechar la capa acuosa inferior;

d) calentar los orgánicos restantes y agregar n-butanol; y

e) enfriar para obtener los sólidos cristalizados, Intermedio H.

10

En aun otro aspecto de la invención es el proceso para preparar el Intermedio H, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico (Intermedio C) y 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (SigmaAldrich) en acetonitrilo  
15 acuoso que es alrededor de 40 % con carbonato de potasio a alrededor de 75 °C durante alrededor de 4 horas;

b) calentar hasta alrededor de 80 °C y eliminar alrededor de 70 % del solvente orgánico mediante destilación;

c) agregar n-butanol y desechar la capa acuosa inferior;

20 d) calentar los orgánicos restantes hasta alrededor de 65 °C y agregar n-butanol; y

e) enfriar los reactantes hasta alrededor de 15 °C durante alrededor de 3 horas para obtener los sólidos cristalizados, Intermedio H.

En aun otro aspecto de la invención es el proceso para preparar el compuesto de Fórmula 1,  
25 N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio (Intermedio H) con cloruro de tionilo en un solvente orgánico que comprende THF y DMF y calentar hasta alrededor de 35 °C durante  
30 alrededor de 4 horas;

- b) enfriar los reactantes hasta alrededor de 0 °C y agregar lentamente agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de alrededor de 15 °C;
- c) agregar los reactantes a una solución acuosa de metilamina al 20 % mientras se mantiene la temperatura por debajo de alrededor de 15 °C;
- 5 d) calentar los reactantes hasta alrededor de 35 °C, permitiendo la separación de fases, y desechando la capa acuosa inferior;
- e) agregar KOH acuoso y calentar a reflujo durante alrededor de 4 horas;
- f) agregar agua y destilar la solución hasta que la temperatura interna sea alrededor de 70 °C;
- 10 g) enfriar la suspensión hasta alrededor de 10 °C; y
- h) aislar los sólidos (compuesto de Fórmula 1) mediante filtración.

En otro aspecto de la invención es un proceso para preparar la sal de maleato del compuesto de Fórmula 1, que comprende las etapas de:

- 15 a) hacer reaccionar N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida con ácido maleico en agua;
- b) calentar los reactantes hasta alrededor de 60 °C;
- c) enfriar la solución hasta alrededor de 55 °C y cultivar con una sal de ácido del del compuesto de Fórmula 1 previamente preparada;
- 20 d) enfriar hasta alrededor de 37 °C a una velocidad de alrededor de 1 °C por hora y luego hasta alrededor de 5 °C a una velocidad de alrededor de 3 °C por hora; y
- e) aislar los sólidos mediante filtración.

En otro aspecto de la invención es un compuesto que se selecciona de:

- 25 ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico; ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico; ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio; ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio; cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo; ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio; y
- 30 ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio.

En aun otro aspecto es el compuesto ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico. En aun otro aspecto es el compuesto ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)-metanosulfónico. En aun otro aspecto es el compuesto ácido trans-4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio. En aun otro aspecto es el compuesto ácido trans-4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio. En aun otro aspecto es el compuesto cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo. En aun otro aspecto es el compuesto ácido trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio. En aun otro aspecto es el compuesto ácido trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio.

En otro aspecto de la invención son composiciones veterinarias que comprenden un portador veterinario aceptable y un compuesto de Fórmula 1 preparado a partir del proceso descrito en la presente.

En aun otro aspecto de la invención es un método para usar o el uso de un compuesto de Fórmula 1 preparado a partir de los procesos tal como se describen en la presente para controlar o tratar un trastorno o afección que se selecciona de reacciones alérgicas, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema, prurito, asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que se seleccionan de asma crónica, asma inveterada, asma tardía, bronquitis con hipersensibilidad de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma de polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunitarias que se seleccionan de artritis reumatoide, trombocitopenia autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, penfigoide ampolloso y alopecia, cáncer que se selecciona de cáncer de mama, cáncer óseo, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, carcinoma de mastocitos, carcinoma de células escamosas, linfoma y leucemia, enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, queratoconjuntivitis y queratoconjuntivitis seca en un mamífero.

En aun otro aspecto de la invención es un método para usar o el uso de un compuesto de Fórmula 1 preparado a partir de los procesos tal como se describen en la presente para controlar o tratar un trastorno o afección que se selecciona de reacciones alérgicas, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema, prurito, asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que se seleccionan de asma crónica, asma inveterada, asma tardía, bronquitis con hipersensibilidad de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma de polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero. Los métodos preferidos de uso o usos de estos incluyen controlar o tratar un trastorno o afección que se selecciona de reacciones alérgicas, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y prurito.

En aun otro aspecto de la invención es el uso del compuesto de Fórmula 1 preparado a partir de los procesos tal como se describen en la presente para preparar un medicamento para la administración a un mamífero que lo necesita.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Ilustra un patrón de PXRD ilustrativo de la Forma cristalina B(A).

Figura 2. Ilustra un patrón de PXRD ilustrativo de la Forma cristalina B (estándar de referencia) recubriendo la Forma B(A).

Figura 3. Ilustra un patrón de PXRD ilustrativo de la Forma cristalina C.

Figura 4. PXRD comparativo de la Forma cristalina B(A) de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, maleato

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

Con respecto al compuesto de Fórmula 1, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, intermedios de este, y sales veterinarias aceptables de este, los siguientes términos tienen los significados definidos a continuación.

## 5 Definiciones

“Alrededor de”, tal como se usa en la presente,, hace referencia al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza de 95 % para la media) o dentro del 10 por ciento del valor indicado, el que sea mayor.

“Controlar”, “tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas o signos clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta los síntomas/signos de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas/signos clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas/signos clínicos.

“Mamífero”, tal como se usa en la presente, hace referencia a animales humanos y no humanos. Animal/es incluye tanto ganado como animales de compañía. La frase “animal de compañía” o “animales de compañía” hace referencia a animales criados como mascotas. Los ejemplos de animales de compañía incluyen gatos, perros y caballos. El término “ganado” se refiere a animales criados en un marco agrícola para elaborar productos tales como alimentos o fibras, o para su trabajo. En algunas modalidades, el ganado es adecuado para su consumo por parte de humanos. Los ejemplos de animales ganaderos incluyen reses, cabras, caballos, cerdos, ovejas que incluyen corderos, y conejos, así como también aves, tal como pollos, patos y pavos.

“Porcentaje” (%), tal como se usa en la presente, hace referencia a valores de porcentaje individual. Cuando se hace referencia al % en líquidos (% en volumen/volumen o % en v/v)

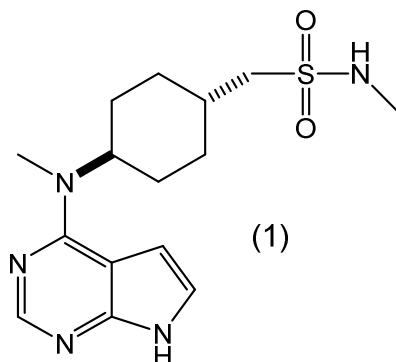
como un solvente orgánico acuoso, el % es el volumen % del solvente en el volumen total de la solución (por ejemplo, 5 % de NMP = 5mL de NMP y 95mL de agua). Cuando se hace referencia al % para sólidos en líquidos (% en peso/volumen o % p/v), se interpreta que el valor de % es el peso del sólido en el volumen total de la solución y hace referencia a la cantidad de gramos de soluto en 100mL de solución. Cuando se hace referencia a sólidos (% en peso o % en p/p) se refiere al peso (masa) de un componente con respecto al peso total (masa) de la composición sólida.

“Cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc. del mamífero que se desea tratar. En este caso, la cantidad terapéuticamente eficaz es de alrededor de 0.4 mg/kg a alrededor de 0.6 mg/kg.

“Veterinariamente aceptable” significa adecuado para usar en animales no humanos.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman “isómeros”. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los expertos en la técnica entenderán que el compuesto de Fórmula 1 puede existir como diastereómeros aquirales *cis* y *trans*. Específicamente, la presente invención proporciona un procesos para preparar un compuesto de Fórmula 1, que tiene el nombre químico N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida,

5



10

o una sal veterinariamente aceptable de este.

15

Todos los isómeros se encuentran dentro del alcance de la presente invención (por ejemplo, diastereómeros aquirales *cis*, *trans*) del Intermedio descrito en la presente así como también cualquier mezcla de estos, que incluye las de Fórmula 1.

20

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, las mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes de manera conocida por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solventes y procedimientos similares. Esta separación puede producirse ya sea a nivel de uno de los compuestos de partida o en un compuesto de Fórmula 1 en sí mismo.

### Vías de administración

En el uso terapéutico para tratar trastornos en un animal, el compuesto (Fórmula 1) de la presente invención o sus composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosa o intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones directas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas en el área afectada. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de la piel u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, por ejemplo, en ojos u oídos. También incluye la administración transdérmica para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma de supositorios. Las vías de administración preferidas son oral y parenteral.

### Sales veterinarias

El compuesto de la Fórmula 1 se puede utilizar en su forma natural o como una sal. En casos donde se desee formar una sal básica o ácida no tóxica estable, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal veterinariamente aceptable. Las sales veterinariamente aceptables del compuesto de Fórmula 1 incluyen las sales de acetato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, etoglutarato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glicerofosfato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodohidrato/yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Una sal preferida es la sal de maleato.

### Composición/formulación

Las composiciones veterinarias de la presente invención se pueden elaborar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigado, emulsificación, encapsulamiento, atrapado o liofilización convencionales o secado por pulverización. Las composiciones veterinarias para

uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular en forma convencional con uno o más portadores veterinariamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, lo que facilita el procesamiento del compuesto activo en las preparaciones, que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Los excipientes y portadores veterinariamente aceptables son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y, por lo tanto, se incluyen en la presente invención. Dichos excipientes y portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). Las formulaciones de la invención pueden ser diseñadas como de rápida acción, liberación rápida, acción prolongada y liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones veterinarias también se pueden formular para la liberación controlada o la liberación lenta.

### Dosificación

Las composiciones veterinarias para usar en la presente invención incluyen composiciones donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito previsto, es decir, el control o tratamiento de trastornos o enfermedades. Los En otra modalidad, una cantidad terapéuticamente eficaz de ingredientes activos para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto en tratamiento. La cantidad de componente activo, que es el compuesto de Fórmula 1 de la presente invención, en la composición veterinaria y la forma de dosificación unitaria de esta puede variar o ajustarse ampliamente dependiendo de la manera de administración, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las capacidades del experto en la técnica. Generalmente, la cantidad del componente activo variará de 0.01 % a 99 % en peso de la composición.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de la dosificación del componente activo se encontrará en el intervalo de alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente alrededor de 0.1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente alrededor de 0.3 mg/kg a alrededor de 3 mg/kg de peso

corporal/día, aun más preferentemente alrededor de 0.3 mg/kg a alrededor de 1.5 mg/kg de peso corporal/día, y aun más preferentemente alrededor de 0.4 mg/kg a alrededor de 0.6 mg/kg de peso corporal/día. Un régimen de dosificación preferida es administrar por vía oral alrededor de 0.4 mg/kg a alrededor de 0.6 mg/kg de peso corporal por día durante hasta 14 días y luego administrar por vía oral a una dosis de alrededor de 0.4 mg/kg a alrededor de 0.6 mg/kg de peso corporal una vez al día para una terapia de mantenimiento. Las potencias del comprimido de la sal de maleato del compuesto de Fórmula 1 se proporcionan en dosis de 3.6mg, 5.4mg, y 16mg. Estos comprimidos pueden administrarse en proporciones variables con el fin de garantizar una dosis de alrededor de 0.4 a 0.6mg/kg de peso corporal para una dosificación de una vez al día o dos veces al día. Se entenderá que las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos de cada sujeto y la gravedad de los trastornos o enfermedades que se tratarán. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis individual o como dosis divididas administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis puede dividirse en más partes, por ejemplo, en varias administraciones individuales espaciadas de forma aproximada, como múltiples inhalaciones de un inhalador o mediante la aplicación de múltiples gotas en los ojos.

Además, se debe entender que la dosificación inicial administrada se puede aumentar por encima del nivel superior con el fin de lograr rápidamente la concentración en plasma deseada. Por otro lado, la dosificación inicial puede ser menor que la óptima y la dosificación diaria puede aumentarse de manera progresiva durante el curso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también puede dividirse en múltiples dosis para su administración, por ejemplo, dos a cuatro veces por día.

25

### Usos médicos y veterinarios

El compuesto de la presente invención es un inhibidor de la cinasa Janus (JAK-i) con eficacia contra la cinasa Janus 1 (JAK-1), cinasa Janus 2 (JAK-2) y cinasa Janus 3 (JAK-3) y, particularmente, JAK-1. Por consiguiente, es útil como agente terapéutico para el cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunitarios, control del prurito, enfermedad

30

respiratoria crónica y otras indicaciones donde es deseable la inmunosupresión/inmunomodulación. Un uso preferido es para el control del prurito asociado a la dermatitis alérgica y el control de dermatitis atópica en canes.

- 5 El compuesto de Fórmula 1 se puede administrar de forma veterinariamente aceptable ya sea solo o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan un sistema inmunitario de mamífero o con agentes antiinflamatorios. Estos agentes pueden incluir, de modo no taxativo, ciclosporina A, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxispergualina, micofenolato, azatioprina, daclizumab, aspirina, acetaminofeno, 10 ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Estos agentes se pueden administrar como parte de la misma forma de dosificación o formas individuales, por medio de la misma vía de administración o vías diferentes y con el mismo cronograma de administración o cronogramas diferentes de acuerdo con la práctica veterinaria estándar conocida por el experto en la técnica.

15

- Las cinasas JAK, que incluyen JAK-3, se expresan de manera abundante en células de leucemia primaria de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer infantil y los estudios han correlacionado la activación de STAT en determinadas células con las señales que regulan la apoptosis (Demoulin et ál., (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; 20 Jurlander et ál., (1997), Blood 89:4146-52; Kaneko et ál., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; y Nakamura et ál.,(1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8). También se sabe que son importantes para la supervivencia, función y supervivencia de linfocitos. JAK-3 en particular cumple un rol esencial en la función de los linfocitos, macrófagos y mastocitos. Dad la importancia de esta cinasa JAK, los compuestos que modulan la vía de JAK, que incluyen los 25 que son selectivos para JAK-3, pueden ser útiles para tratar enfermedades o afecciones donde participa la función de los linfocitos, macrófagos o mastocitos (Kudlacz et ál., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878).

- Las afecciones en las cuales se contempla que el direccionamiento de la vía de JAK o la 30 modulación de las cinasas JAK es terapéuticamente útil incluyen, artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, cánceres o tumores, diabetes, determinadas enfermedades, trastornos o

afecciones oculares, inflamación, inflamaciones intestinales, alergias, enfermedad neurodegenerativas, psoriasis, rechazo a trasplantes e infección viral. Las afecciones que pueden beneficiarse de la inhibición de JAK se describen detalladamente más adelante.

- 5 Por consiguiente, el compuesto de Fórmula 1 o sus sales veterinariamente aceptables y composiciones veterinarias se pueden utilizar para tratar una variedad de afecciones o enfermedades tales como:

10 asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen asma crónica o inveterado, asma tardía, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseca, asma extrínseca, asma de polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

15 trastornos o enfermedades autoinmunitarias, que incluyen las especificadas como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o un solo tipo de célula, por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria de la anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, esas que implican un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y penfigoide  
20 ampolloso, y enfermedades autoinmunitarias, que pueden basarse en células O (humoral) o células T, que incluyen alopecia autoinmunitaria y tiroiditis;

cánceres o tumores, que incluyen cáncer del tracto gastrointestinal/alimenticio, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel que incluye tumor de mastocitos y carcinoma de  
25 células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, que incluye leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmones, cáncer de los músculos, cáncer óseo, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma que incluye melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas que incluyen mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética  
30 proliferativa y trastornos angiogénicos asociados que incluyen tumores sólidos;

enfermedades, trastornos o afecciones oculares, que incluyen enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis y queratoconjuntivitis seca (ojo seco);

5 inflamaciones, alergias o afecciones intestinales que incluyen colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica y mastocitosis;

enfermedades, afecciones o trastornos de la piel que incluyen dermatitis atópica, eczema, psoriasis, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruríticas;

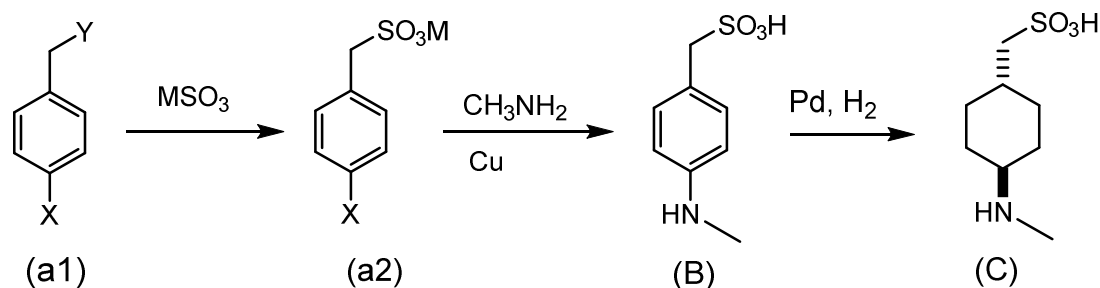
10 reacciones alérgicas que incluyen dermatitis alérgicas en un mamífero que incluyen enfermedades alérgicas de caballos tal como hipersensibilidad a picaduras, eczema de verano y dermatitis de verano en caballos.

Otra modalidad proporciona un método para inhibir una enzima JAK, que incluye JAK-1, JAK-15 2, JAK-3 y/o Tyk-2, que incluye poner en contacto la enzima JAK ya sea con una cantidad no terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula 1. Dichos métodos pueden producirse *in vivo* o *in vitro*. El contacto *in vitro* puede implicar un ensayo de selección para determinar la eficacia del compuesto de Fórmula 1 en comparación con una enzima seleccionada en varias cantidades o concentraciones. El contacto *in vivo* con 20 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula 1 puede implicar el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección descrita o la profilaxis del rechazo de trasplante de órganos en el animal en cual se produce el contacto. También se puede determinar o medir el efecto del compuesto de Fórmula 1 en la enzima JAK y/o animal hospedador. Los métodos para determinar la actividad de JAK incluyen los descritos en 25 WO1999/65908 y WO2007/012953.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran procedimientos sintéticos generales para preparar el compuesto de Fórmula 1. Todos los materiales de partida se preparan mediante procedimientos descritos en estos esquemas o mediante procedimientos conocidos por un 30 experto en la técnica.

Los siguientes reactivos no taxativos se utilizaron para preparar los intermedios y el compuesto de Fórmula 1 descrito en la presente: tetrahidrofurano (THF); N,N-dimetilformamida (DMF); N,N-dimetilacetamida (DMA); N-metilpirrolidona (NMP); 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-diisopropilformamida (DIPF), metanol (MeOH), etanol (EtOH), hidróxido de potasio (KOH) y acetonitrilo (ACN). Las solución acuosa al 40 % de metilamina puede adquirirse comercialmente (por ejemplo, SigmaAldrich). El Intermedio G (4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina) también puede adquirirse de SigmaAldrich.

Esquema 1: Preparación del Intermedio (C), ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico



Comenzando con el Intermedio a1, Y se desplaza con una sal de sulfito (por ejemplo, M es potasio, sodio o calcio) en agua que contiene 0 a alrededor de 50 % de un solvente orgánico tal como acetonitrilo, acetona, alcoholes miscibles en agua (por ejemplo, metanol, etanol, propanol y similares) u otros éteres miscibles en agua (por ejemplo, THF, dietiléter, dioxano y similares) para preparar el Intermedio a2. Y puede ser cualquier grupo funcional que sea susceptible a desplazamiento nucleofílico mediante sulfito, por ejemplo, Y puede ser Cl, Br, I, O-tosilo, O-mesilo, O-triflatos y similares). X es Br pero también puede ser I. El material de partida preferido es bromuro de 4-bromobencilo (es decir, Intermedio a1 donde X e Y son ambos Br) que se encuentra comercialmente disponible. La reacción puede realizarse entre alrededor de 50 °C y reflujo. Comenzando con bromuro de 4-bromobencilo y haciendo reaccionar con sulfito de sodio en las condiciones de reacción descritas en la presente, proporciona (4-bromofenil)metanosulfonato de sodio, Intermedio A.

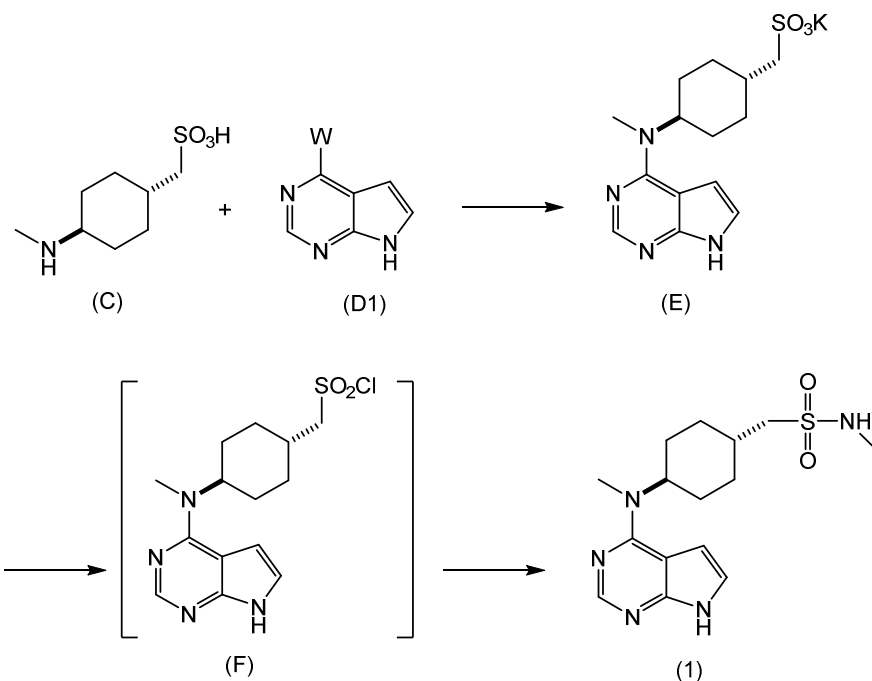
En segundo lugar, el Intermedio B se prepara mediante desplazamiento nucleofílico de bromo del Intermedio A en agua que contiene alrededor de 5 % a alrededor de 40 % de metilamina. El catalizador de cobre puede ser cobre(0) o cualquier sal de cobre(1) y la carga de catalizador puede ser cualquier cantidad mayor que alrededor de 0.25 % molar. El catalizador preferido es la sal de cobre(1), CuBr a alrededor de 2 % molar. La reacción puede realizarse a temperaturas mayores que alrededor de 50 °C. Posteriormente, la sal de sulfito se protona con la adición de un ácido para preparar el Intermedio B. En la tercera etapa, el Intermedio B experimenta hidrogenación catalítica en condiciones moderadas usando paladio para preparar el Intermedio C específico trans. La bibliografía científica conocida (por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense 2009-0143302, la patente estadounidense n.º US 4,424,213, y Nair, M.G., J. Med Chem. 1983, 26(2), pg.135) describe la hidrogenación de anilinas N-alquilo sustituidas en 4 con catalizadores de metales más reactivos (por ejemplo, Rh, Pt y PtO<sub>2</sub>) que predominantemente producen análogos geométricos específicos cis. Preferentemente, la hidrogenación se produce con gas hidrógeno bajo presión (alrededor de 20psi a alrededor de 70psi) usando Pd(0) sobre carbono en un solvente de agua y metanol. La reacción final prepara la geometría trans del Intermedio C a una relación de alrededor de 70:30 (trans:cis). El producto específico trans puede purificarse hasta >99 % mediante cristalización a partir de un alcohol acuoso (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y similares). De manera alternativa, el Intermedio C puede prepararse a partir del Intermedio B usando Pd(0) o un catalizador de paladio (Pd(II)) no reducido tal como Pd(OH)<sub>2</sub> en condiciones de transferencia de hidrógeno usando ácido fórmico o sales de ácido fórmico como la fuente de hidrógeno.

Esquema 2: Preparación del Compuesto de Fórmula (1)

5

10

15



20

25

30

En la primera etapa, el Intermedio C se hace reaccionar con un análogo de 7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (Intermedio D1) para preparar una sal de sulfonato. El intermedio D1 preferido es 4-cloro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (Intermedio D; es decir, W de D1 es Cl) que es un compuesto comercial fácilmente disponible que se utiliza en la reacción de acoplamiento para preparar la sal de sulfonato (Intermedio (E)). La funcionalidad W en el análogo del Intermedio D no es necesariamente Cl, pero puede ser cualquier grupo funcional fácilmente desplazable (tal como F, Br, I, O-triflato, O-mesilo, O-tosilo y similares). El solvente preferido es agua con alrededor de 5 % de NMP o sulfolano, pero la reacción puede realizarse solo en agua con la adición de alrededor de 0-50 % de otro solvente orgánico miscible en agua, que incluye alcoholes miscibles en agua (por ejemplo, metanol, etanol, propanol y similares), éteres miscibles en agua (THF, dimetiléter, bis(2-metoxietil)éter, dioxano y similares), y solventes apróticos polares (por ejemplo, acetona, acetonitrilo, DMSO, DMF y similares). Este proceso alternativo también requiere una base que es preferentemente carbonato de potasio, pero

también pueden ser otros carbonatos (por ejemplo, litio, sodio o cesio), hidróxidos (litio, potasio, sodio o cesio) o bases orgánicas tales como trialkilaminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares the like), y 1,8-diazbicycloundec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción para esta reacción es al menos alrededor de 60 °C a alrededor de 105 °C. La temperatura preferida es alrededor de 98 °C.

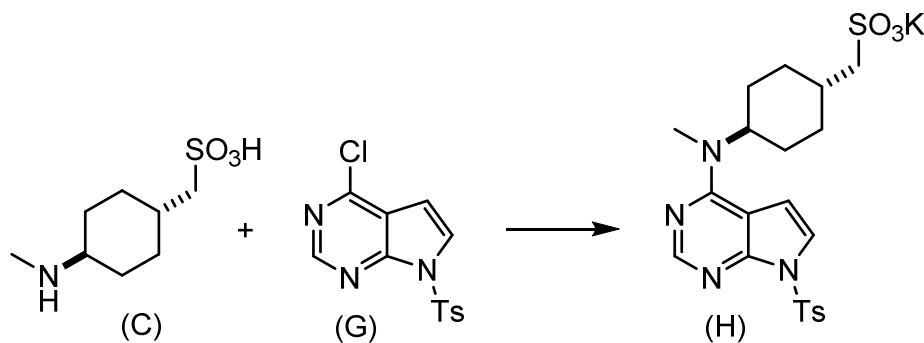
La segunda etapa es la conversión de la sal de sulfonato (Intermedio E) en la metilsulfonamida de Fórmula 1 mediante la conversión a través del cloruro de sulfonilo (Intermedio F) usando cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo o cualquier otro reactivo que se sepa que realiza esa conversión (por ejemplo, pentacloruro de fósforo, fosgeno, trifosgeno y similares). El solvente preferido para esta reacción es acetonitrilo o THF, pero se ha demostrado que otros solventes que son compatibles con cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo, y los otros reactivos de cloruro funcionan como cloruro de metileno, dicloroetano, DMF, DMA, NMP, DIPF, THF, tetrahidrofurano de 2-metilo, dimetoxietano, dioxano y similares. También se contemplan mezclas de estos solventes, por ejemplo, THF y DMA, THF y DIPF. Esta reacción se realiza preferentemente a temperaturas entre alrededor de 0 °C y alrededor de 20 °C pero no se limita a ese intervalo. La temperatura de reacción preferida es alrededor de 10 °C. El cloruro de sulfonilo (Intermedio F) se hace reaccionar con metilamina fría para formar la sulfonamida de metilo de Fórmula 1. Preferentemente, la metilamina está fría (alrededor de -15 °C a alrededor de 0 °C) y es metilamina acuosa al 40 %; pero la metilamina gaseosa y la metilamina disuelta en solventes orgánicos puede funcionar (tal como THF o etanol).

#### Síntesis alternativa para preparar el Compuesto de Fórmula 1 con un intermedio de tosilo

Esta conversión alternativa se muestra a continuación en el Esquema 3. El Intermedio C se hace reaccionar con el Intermedio G (un compuesto comercialmente disponible, 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; es decir, Ts es tosilo)) para producir el Intermedio H acoplado (CAS 1208319-30-5). La reacción se realiza preferentemente en una mezcla 40/60 de acetonitrilo/agua, pero se pueden utilizar otros solventes orgánicos tales como 2-propanol, THF y dioxano. Se requiere una base para la reacción y es preferentemente al menos 1.5

equivalentes de carbonato de potasio, pero se pueden utilizar otras bases orgánicas (por ejemplo, carbonatos, trialkilaminas, DBU y similares). La reacción se realiza preferentemente a alrededor de 75 °C o más, pero puede realizarse a una temperatura tan baja como alrededor de 50 °C. El Intermedio H se aísla mediante cristalización a partir de una mezcla de n-butanol/agua o de agua sola.

### Esquema 3: Preparación del Intermedio de tosilo H



Las siguientes etapas y ejemplos de procedimiento ilustran los procesos para preparar los intermedios de Fórmula 1 y el compuesto de Fórmula 1 de la presente invención.

### EJEMPLOS

#### Intermediario A: (4-Bromofenil)metanosulfonato de sodio.

A un matraz que contiene bromuro de 4-bromobencilo (500g, 2.00mol) y sulfito de sodio (296g, 1.15eq) se le cargó agua (1.25L) y acetonitrilo (220mL). La suspensión se calentó a alrededor de 80 °C con agitación durante alrededor de 4 horas y luego se enfrió hasta alrededor de 10 °C. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar 547g de un sólido blanco (Intermedio (A)). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 600 MHz): 7.44 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.00 (s, 2H). MS: M+H-Na = 251.

#### Intermedio B: ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico

A un matraz que contiene (4-bromofenil)metanosulfonato de sodio (Intermedio A), 1.00kg, 366mmol) se le agregó bromuro de cobre(I) (10.3g), agua (1.2L) y metilamina acuosa al 40 % (0.85L). El matraz se selló y la reacción se calentó a alrededor de 90 °C durante alrededor de 16 horas. La reacción se enfrió hasta alrededor de 65 °C y se agregó una solución de ácido cítrico (68g) en agua (130mL) y se agitó durante alrededor de 20 minutos para eliminar los residuos de cobre. A la reacción se le agregó agua (1.4L) y el pH se ajustó hasta 3.2 con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La suspensión blanca se enfrió hasta alrededor de 15 °C y luego el producto se aisló por filtración. El producto se lavó con agua (0.7L) y luego se secó al vacío para producir 630g de un sólido blanco (Intermedio (B)). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 600 MHz): 7.42 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.93 (s, 3H). MS: M+H = 202.

Intermedio C: ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico

A un recipiente de hidrogenación que contiene ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico (100gm, 498mmol, Intermedio B) se le agregó agua (375mL), metanol (125mL) y paladio sobre carbono al 10 % (50 % húmedo, 6g). La reacción se calentó hasta alrededor de 70 °C y la presión de hidrógeno se mantuvo (30psi) durante alrededor de 16 horas. El catalizador se retiró mediante filtración. La reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen de 180mL. A esta solución se le agregó 800mL de etanol. La reacción se calentó hasta alrededor de 45 °C y luego se enfrió durante alrededor de 4 horas a alrededor de 0 °C. El producto se aisló por filtración, se lavó con etanol (100mL) y se secó al vacío para producir 45g de un sólido blanco (Intermedio (C)). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 600 MHz): 2.91 (s, m), 2.71 (d, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.99 (dd, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.28 (dq, 2H), 1.05 (dq, 2H); M+H = 208

25 Intermedio E: Ácido ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfónico, sal de potasio

A un matraz que contiene ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico (5.0g, 24mmol, Intermedio C), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3.5g, 22.8mmol, Intermedio D (Intermedio D1 donde W es Cl) y carbonato de potasio (5.77g, 41mmol) se le agregó agua (27mL). La mezcla se calentó a 98 °C durante alrededor de 12 horas, se enfrió hasta

alrededor de 30 °C y se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol (32mL). Después del secado a alrededor de 60 °C a presión reducida, esto proporcionó 7.46g de un polvo blanco (Intermedio (E)). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): 11.7 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.37 (d, 2H), 2.10 (br d, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.09 (m, 2H). M+H -K = 324

Preparación de la Fórmula 1: N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida

Una suspensión de ácido ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio (Intermedio E) (10.0g, 27.6mmol) en acetonitrilo (30mL) o THF (100mL) con DMF (0.5mL) o DIPP (5mL) se enfrió hasta alrededor de 10 °C. A esto se le agregó cloruro de oxalilo (45mmol, 3.9mL, 5.7g (1.65eq)) o cloruro de fosforilo (49.68mmol, 4.6mL, 1.8eq) lentamente y la suspensión se mantuvo a alrededor de 10 °C y se agitó durante al menos alrededor de 1 hora a alrededor de 3 horas para preparar el intermedio de cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo (Intermedio F). Los reactantes se agregaron lentamente a una solución fría (alrededor de -10 °C) de metilamina acuosa (40 %, 30mL, 330mmol). Después de completar la adición, se agregó agua (140mL) y la reacción se calentó lentamente hasta alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C durante alrededor de 2 horas, tiempo durante el cual se destilaron alrededor de 100ml de solvente, luego se enfrió lentamente hasta alrededor de 35 °C durante alrededor de 1 hora, y los sólidos se aislaron mediante filtración. Los sólidos se lavaron adicionalmente con 40mL de agua a temperatura ambiente y el producto se aisló por filtración. Los sólidos se secaron al vacío para proporcionar 8.3g de un sólido blanco (compuesto de Fórmula 1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): 11.6 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 2.59 (d, 2H), 2.05 (br d, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.29 (m, 2H). M+H = 338.

De manera alternativa, el compuesto de Fórmula 1 puede prepararse usando el sulfonato de sodio protegido con tosilo.

Intermedio H: ácido (trans-4-((metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio

A un matraz que contiene ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico (Intermedio C), 44.0g, 212mmol) y 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (60.0g, 195mmol, Intermedio G) se le agregó agua (120mL), acetonitrilo (90mL) y carbonato de potasio (70.8g, 507mmol). La solución se calentó hasta alrededor de 75 °C durante alrededor de 4 horas y luego se calentó hasta alrededor de 80 °C y se eliminó alrededor de 65mL de solvente mediante destilación. A la reacción se le cargó n-butanol (300mL) y agua (40mL). La reacción se calentó hasta alrededor de 70 °C y se retiró la capa acuosa inferior y se descartó. Los orgánicos restantes se calentaron hasta alrededor de 70 °C y se agregó una cantidad adicional de n-butanol (600mL). La solución se enfrió hasta alrededor de 15 °C durante alrededor de 3 horas. El producto se cristalizó durante este tiempo y se aisló por filtración y se lavó con n-butanol (100mL). El producto se secó a alrededor de 60 °C al vacío para proporcionar 94.7g de un polvo blanco (Intermedio H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.80 (br s, 1H), 4.7 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (d, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), (1.60 (m, 4H), 1.08 (m, 2H). MS M+H-Na = 479

#### Preparación del Compuesto de Fórmula 1 a partir del Intermedio H

20

A un matraz se le cargó el sulfato de potasio tosilo (Intermedio H) (70g, 135mmol), THF (490mL), DMF (1g, 13mmol) y cloruro de tionilo (29.1g, 244mmol). La reacción se calentó hasta alrededor de 35 °C durante 3 horas y luego se enfrió hasta alrededor de 0 °C. Se agregó agua (2mL) lentamente mientras se mantiene la temperatura por debajo de alrededor de 15 °C. Una solución de metilamina acuosa (20 % en agua, 188mL) se enfrió hasta alrededor de -5 °C. Los reactantes se agregaron a la solución de metilamina enfriada a una velocidad de modo que la temperatura no exceda alrededor de 10 °C. La reacción se calentó hasta alrededor de 35 °C y se desechó la capa acuosa inferior. Una solución de hidróxido de potasio acuoso al 45 % (38g, 305mmol) se agregó a la fase orgánica restante. La reacción se calentó a reflujo durante alrededor de 4 horas. A la reacción se le cargó agua adicional (450mL) y la solución se destiló hasta que la temperatura interna alcanzó alrededor de 75 °C.

La suspensión resultante se enfrió hasta alrededor de 10 °C y el producto se aisló por filtración. El producto se secó al vacío para proporcionar 39g de un sólido blanco (Fórmula 1).  
 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): 11.6 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 2.59 (d, 2H), 2.05 (br d, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.29 (m, 2H). M+H = 338.

#### Formación de sal del compuesto de Fórmula 1, Ejemplo 1

A un matraz se le cargó ácido maleico (9.5g, 81.8 mmol), N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida (compuesto de Fórmula 1; 25g, 74.1 mmol), y agua (250mL). Esto se calentó hasta alrededor de 60 °C y los materiales formaron una solución transparente. La solución se enfrió hasta alrededor de 55 °C y se cultivó con sal de ácido maleico previamente aislada del compuesto de Fórmula 1 (25mg, 0.7mmol). La reacción se enfrió hasta alrededor de 37 °C a una velocidad de alrededor de 1 °C por hora y luego hasta alrededor de 5 °C a una velocidad de alrededor de 3 °C por hora. El producto se aisló por filtración y se lavó con agua (100mL). Esto proporcionó 30.9g de material blanco, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, maleato, como el monohidrato, Forma B(A). 1H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.0 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.90 (q, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (d, 2H), 2.58 (d, 3H), 2.05 (d, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (br s, 4H), 1.30 (m, 2H).

#### Formación de sal del compuesto de Fórmula 1, Ejemplo 2

A un matraz se le cargó ácido maleico (14.45g, 124.5 mmol), N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida (compuesto de Fórmula 1; 40g, 118.5 mmol) y agua (400mL). Esto se calentó hasta alrededor de 65 °C y los materiales formaron una solución transparente. La solución se enfrió hasta alrededor de 50 °C y se cultivó con sal de ácido maleico previamente aislada del compuesto de Fórmula 1 (400mg, 0.8mmol). La reacción se enfrió hasta alrededor de 40 °C a una velocidad de alrededor de 2 °C por hora y luego hasta alrededor de 5 °C a una velocidad de alrededor de 5 °C por hora. El

producto se aisló por filtración y se lavó con agua fría (160mL), luego se secó con aire con 42 % de humedad relativa. Esto proporcionó 50.0g de material blanco, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, maleato, como el monohidrato, Forma B(A).

5

### Formación de sal del compuesto de Fórmula 1, Ejemplo 3

A un tanque que contiene N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida (compuesto de Fórmula 1) y ácido maleico ( 1.1 eq; 10 0.378 kg/kg compuesto de Fórmula 1) se le agregó agua a 50-65 °C 10 L/kg) y la mezcla se calentó a 55-60 °C hasta que se disolvieron los sólidos. La solución se clarificó en un tanque precalentado y se agitó nuevamente a 55-60 °C para obtener una solución transparente. La mezcla de cristalización se enfrió hasta 45 °C y se cultivó con producto de Forma C previamente aislado. La camisa se ajustó para proporcionar enfriamiento de 1 °C/hora hasta 15 alcanzar los 37 °C y luego 3 °C/hora hasta 0-5 °C. Después de un corto período de agitación el producto se recogió por filtración y se lavó con agua fría (5 L/kg). El producto (Forma C) se secó con nitrógeno templado con punto de rocío bajo (40 °C) hasta que el contenido de agua según Karl Fischer fue aproximadamente 4 %.

### 20 Formas cristalinas

Se conocen una cantidad de formas cristalinas de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil}metanosulfonamida, maleato, y se muestran en las Figuras 1-3. La Forma A se describió en la patente estadounidense US 8,987,283, y es un anhidrato. La 25 Forma B es un monohidrato. Dado que la Forma A y la Forma B son químicamente diferentes por una molécula de agua, no son polimorfos en el sentido estricto de polimorfismo, por lo que se utilizan los términos más generales, forma o forma cristalina. La Forma B(A) es predominantemente la Forma B, pero puede incluir una pequeña fracción de anhidrato (Forma A). El PXRD de la Forma B(A) del Ejemplo 2 se muestra en la Figura 1 con posiciones pico, 30 separaciones d y valores 2-theta en la Tabla 1. El estándar de referencia para la Forma B(A) se utiliza para cuantificar maleato de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-

il)amino]-ciclohexil}metanosulfonamida (Apoquel). El estándar de referencia de B(A) superpuesto y los escaneos de PXRD del Ejemplo 2 se muestran en la Figura 2. La Forma C es una forma hidratada con estequiometría variable dependiendo de la humedad relativa y su PXRD se muestra en la Figura 3 con posiciones pico, separaciones d y valores 2-theta mostrados en la Tabla 2.

Un patrón de PXRD comparativo de Forma B(A) y posiciones pico, separaciones d y valores 2-theta de maleato de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil}-metanisulfonamida (Lote X) preparado de acuerdo con los procesos descritos en US 8,987,283 y US 6,890,929 se muestran en la Figura 4 y la Tabla 3, respectivamente.

Los difractogramas de rayos X se obtuvieron usando un Bruker AXS [Coventry, RU] Endeavor D4 equipado con un detector LynxEye que funciona con una a hendidura fija y una fuente de Cu que funciona a 40 kV y 40 mA (15mA-LotX), K2a longitud de onda 1.5406 angstroms. Los difractogramas se obtuvieron en la región de 3 a 50 (40-LotX) grados dos-theta. El tamaño de etapa fue 0.020 (0.030-LotX) grados dos-theta, y el tiempo de adquisición por etapa fue 0.5 segundos. Durante la adquisición, el portamuestras giró a 20 rpm. Las muestras se prepararon para el análisis al dispersar los sólidos sueltos en obleas de sílice con fondo cero con el fin de proporcionar una superficie de nivel para el análisis. Los datos se analizaron en el paquete de software EVA obtenido de Bruker AXS.

Tal como lo entenderá el experto en cristalografía, las intensidades relativas de los diversos picos indicados en las Tablas y Figuras en la presente pueden variar debido a una cantidad de factores tales como los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se analiza o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones pico de PXRD también pueden cambiar por variaciones en la altura de la muestra pero las posiciones pico permanecerán sustancialmente tal como se define en las Tablas. El experto en cristalografía también entenderá que las mediciones usando una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes cambios de acuerdo con la ecuación de Bragg -  $n\lambda = 2d \sin\theta$ . Se considera que dichos patrones de PXRD adicionales generados por el uso de longitudes de onda alternativas son representaciones alternativas de los patrones de PXRD

de los materiales cristalinos de la presente invención y, como tales, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Tabla 1. Datos pico de PXRD para la Forma cristalina B(A) de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, maleato

| Pico | Separación d (Å) | 2-theta° |
|------|------------------|----------|
| 1    | 13.97            | 6.32     |
| 2    | 9.81             | 9.01     |
| 3    | 6.54             | 13.52    |
| 4    | 5.79             | 15.28    |
| 5    | 4.69             | 18.92    |
| 6    | 4.01             | 22.16    |
| 7    | 3.91             | 22.73    |
| 8    | 3.68             | 24.18    |
| 9    | 3.52             | 25.30    |
| 10   | 3.36             | 26.47    |
| 11   | 3.28             | 27.20    |
| 12   | 3.21             | 27.76    |
| 13   | 2.81             | 31.79    |
| 14   | 2.73             | 32.80    |

Tabla 2. Datos pico de PXRD para la Forma cristalina C de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, maleato

| Pico | Separación d (Å) | 2-theta° |
|------|------------------|----------|
| 1    | 14.71            | 6.01     |
| 2    | 11.79            | 7.49     |
| 3    | 9.20             | 9.60     |
| 4    | 7.38             | 11.98    |
| 5    | 7.04             | 12.57    |
| 6    | 6.26             | 14.15    |
| 7    | 5.03             | 17.64    |
| 8    | 4.90             | 18.11    |
| 9    | 4.82             | 18.40    |
| 10   | 4.75             | 18.67    |
| 11   | 4.17             | 21.27    |
| 12   | 3.98             | 22.33    |
| 13   | 3.94             | 22.55    |
| 14   | 3.80             | 23.38    |
| 15   | 3.71             | 23.99    |
| 16   | 3.65             | 24.37    |
| 17   | 3.26             | 27.36    |
| 18   | 3.23             | 27.62    |
| 19   | 3.15             | 28.32    |

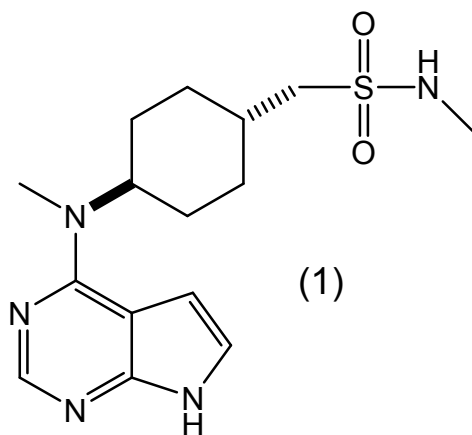
Tabla 3. Datos pico de PXRD comparativo para la Forma cristalina B(A) de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, maleato

| Pico | Separación d (Å) | 2-theta° |
|------|------------------|----------|
| 1    | 14.07            | 6.28     |
| 2    | 9.85             | 8.97     |
| 3    | 6.56             | 13.49    |
| 4    | 5.82             | 15.21    |
| 5    | 4.69             | 18.89    |
| 6    | 4.02             | 22.11    |
| 7    | 3.93             | 22.62    |
| 8    | 3.69             | 24.12    |
| 9    | 3.52             | 25.25    |
| 10   | 3.38             | 26.36    |
| 11   | 3.29             | 27.12    |
| 12   | 3.22             | 27.67    |
| 13   | 2.82             | 31.71    |
| 14   | 2.73             | 32.74    |

## REIVINDICACIONES

Se reivindica:

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1



15 o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende

a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con un análogo de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en agua o un solvente orgánico acuoso con una base a una temperatura de reacción de alrededor de 20 60 °C a alrededor de 105 °C para preparar la sal de sulfonato;

b) conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo en un solvente orgánico; y

c) conversión del intermedio de cloruro de sulfonilo en el compuesto de Fórmula 1 al hacer reaccionar el intermedio de cloruro de sulfonilo con una solución acuosa fría de 25 metilamina.

2. El proceso de la reivindicación 1, Etapa (a), donde el análogo de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina es 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina y la reacción se produce en agua o en un solvente orgánico acuoso que tiene 5 % de N-metilpirrolidona o sulfolano, y la base es 30 carbonato de potasio y la temperatura de reacción es alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas.

3. El proceso de la reivindicación 1, Etapa (b), donde la conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo se prepara al hacer reaccionar la sal de sulfonato con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en un solvente orgánico.

5

4. El proceso de la reivindicación 3 donde el solvente orgánico comprende acetonitrilo o tetrahidrofurano, y donde la temperatura de reacción se encuentra en el intervalo de alrededor de 0 °C a alrededor de 20 °C.

10

5. El proceso de la reivindicación 4 donde el solvente orgánico comprende además dimetilacetamida, diisopropilformamida o dimetilformamida.

6. El proceso de la reivindicación 5 donde el solvente orgánico comprende tetrahidrofurano y diisopropilformamida.

15

7. El proceso de la reivindicación 1, donde la metilamina acuosa es alrededor de 40 % y se encuentra a alrededor de 10 °C.

20

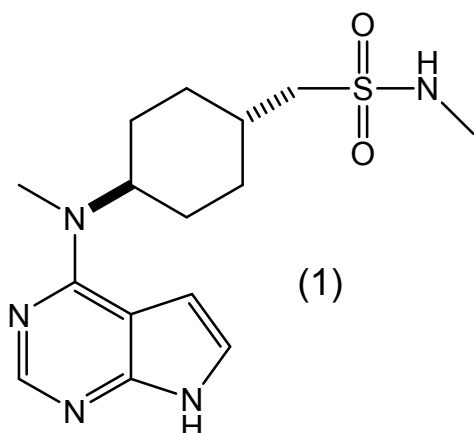
8. El proceso de la reivindicación 7 que comprende además la adición de agua a los reactantes luego de la adición del intermedio de cloruro de sulfonilo a la solución de metilamina fría.

25

9. El proceso de la reivindicación 8, donde los reactantes se calientan lentamente a reflujo, y luego los solventes se retiran mediante destilación a una temperatura de alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C, los sólidos resultantes se enfrían hasta alrededor de 35 °C, luego los sólidos se filtran, se lavan con agua, se filtran y se secan.

10. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1,

30



o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y carbonato de potasio en agua a alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas, enfriar los reactantes hasta alrededor de 30 °C, aislar los sólidos mediante filtración, lavar los sólidos con agua y metanol (1:1) y luego metanol; o solo lavar los sólidos con metanol y secar los sólidos de sulfonato;

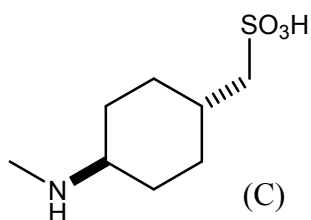
b) conversión del sulfonato en el cloruro de sulfonilo al agregar los sólidos de sulfonato a un solvente orgánico de THF:DIPF (95:5); enfriar los reactantes hasta alrededor de 10 °C, agregar cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a alrededor de 10 °C para preparar el cloruro de sulfonilo;

c) conversión de los sólidos de cloruro de sulfonilo en el compuesto de la Fórmula 1 al agregar los reactantes de la Etapa (b) a una solución acuosa de metilamina fría al 40 % que se encuentra a alrededor de -10 °C;

d) agregar alrededor de 14 volúmenes de agua y calentar lentamente la suspensión a reflujo, retirar mediante destilación alrededor de 10 volúmenes de solvente a alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C y luego enfriar lentamente los reactantes hasta alrededor de 35 °C;

e) aislar los sólidos mediante filtración y lavar los sólidos con agua a temperatura ambiente y luego secar los sólidos.

11. Un proceso para preparar el compuesto, Intermedio C,



5

que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 4-bromobencilbromuro con una sal de sulfito de sodio en agua o un solvente acuoso que comprende alrededor de 10 %-30 % de acetonitrilo a alrededor de 80 °C, y aislar los sólidos, Intermedio A, mediante filtración;
- b) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio A, en metilamina acuosa al 10 % a 25 % de metilamina y un catalizador de CuBr a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C durante alrededor de 16 horas, luego enfriar los reactantes hasta alrededor de 65 °C, eliminación del cobre residual, agregar agua y ajustar el pH hasta 3.2 con HCl concentrado, enfriar la reacción hasta alrededor de 15 °C, y aislar los sólidos, Intermedio B, mediante filtración;
- c) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio B, en un solvente orgánico acuoso que contiene alrededor de 25 % de metanol con un catalizador de paladio e hidrógeno a alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C durante alrededor de 14 horas a alrededor de 18 horas; y
- d) concentrar el volumen de la reacción anterior, agregar un alcohol y calentar hasta alrededor de 45 °C, luego enfriar la reacción hasta alrededor de 0 °C durante alrededor de 4 horas, y aislar los sólidos, Intermedio C, mediante filtración, y lavar con un alcohol.

20

12. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (a) donde el acetonitrilo es alrededor de 15 %; y Etapa (b), donde la metilamina acetonitrilo es alrededor de 17 % y el catalizador de CuBr es alrededor de 2 % molar y la temperatura de alrededor de 50 °C es alrededor de 90 °C, y donde del cobre residual se elimina mediante la adición de una solución de ácido cítrico.

25

13. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (c), donde el catalizador de paladio es un catalizador de Pd(0) y el hidrógeno es gas hidrógeno a alrededor de 70 °C durante alrededor de 16 horas.

30

14. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (d) donde el alcohol es etanol.

15. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico;  
ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico;  
ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio;  
ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio;  
10 cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo;  
ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio; y  
ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico,  
15 sal de sodio.

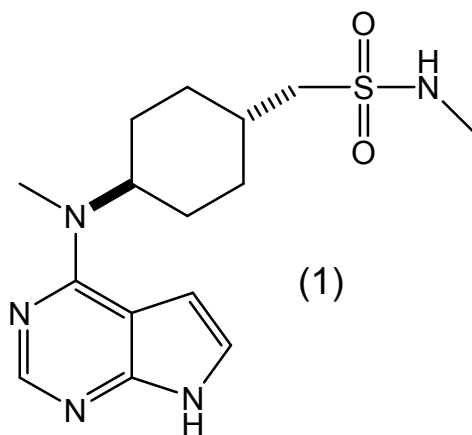
## RESUMEN

En la presente se describen procesos mejorados para la preparación del compuesto de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-metanosulfonamida, intermedios de estos y sales veterinariamente aceptables de estos (Fórmula (1)).

## REIVINDICACIONES

Se reivindica:

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1



o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende

a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con un análogo de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en agua o un solvente orgánico acuoso con una base a una temperatura de reacción de alrededor de 60 °C a alrededor de 105 °C para preparar la sal de sulfonato;

b) conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo en un solvente orgánico; y

c) conversión del intermedio de cloruro de sulfonilo en el compuesto de Fórmula 1 al hacer reaccionar el intermedio de cloruro de sulfonilo con una solución acuosa fría de metilamina.

2. El proceso de la reivindicación 1, Etapa (a), donde el análogo de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina es 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina y la reacción se produce en agua o en un solvente orgánico acuoso que tiene 5 % de N-metilpirrolidona o sulfolano, y la base es carbonato de potasio y la temperatura de reacción es alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas.

3. El proceso de la reivindicación 1, Etapa (b), donde la conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo se prepara al hacer reaccionar la sal de sulfonato con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en un solvente orgánico.

5

4. El proceso de la reivindicación 3 donde el solvente orgánico comprende acetonitrilo o tetrahidrofurano, y donde la temperatura de reacción se encuentra en el intervalo de alrededor de 0 °C a alrededor de 20 °C.

10

5. El proceso de la reivindicación 4 donde el solvente orgánico comprende además dimetilacetamida, diisopropilformamida o dimetilformamida.

6. El proceso de la reivindicación 5 donde el solvente orgánico comprende tetrahidrofurano y diisopropilformamida.

15

7. El proceso de la reivindicación 1, donde la metilamina acuosa es alrededor de 40 % y se encuentra a alrededor de 10 °C.

20

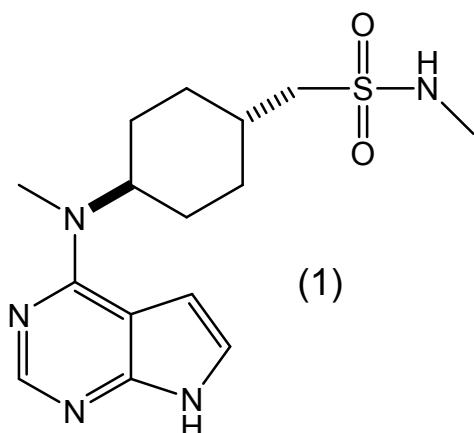
8. El proceso de la reivindicación 7 que comprende además la adición de agua a los reactantes luego de la adición del intermedio de cloruro de sulfonilo a la solución de metilamina fría.

25

9. El proceso de la reivindicación 8, donde los reactantes se calientan lentamente a reflujo, y luego los solventes se retiran mediante destilación a una temperatura de alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C, los sólidos resultantes se enfrían hasta alrededor de 35 °C, luego los sólidos se filtran, se lavan con agua, se filtran y se secan.

10. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1,

30



o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina y carbonato de potasio en agua a alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas, enfriar los reactantes hasta alrededor de 30 °C, aislar los sólidos mediante filtración, lavar los sólidos con agua y metanol (1:1) y luego metanol; o solo lavar los sólidos con metanol y secar los sólidos de sulfonato;

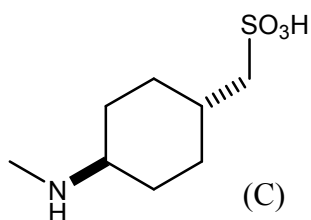
b) conversión del sulfonato en el cloruro de sulfonilo al agregar los sólidos de sulfonato a un solvente orgánico de THF:DIPF (95:5); enfriar los reactantes hasta alrededor de 10 °C, agregar cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a alrededor de 10 °C para preparar el cloruro de sulfonilo;

c) conversión de los sólidos de cloruro de sulfonilo en el compuesto de la Fórmula 1 al agregar los reactantes de la Etapa (b) a una solución acuosa de metilamina fría al 40 % que se encuentra a alrededor de -10 °C;

d) agregar alrededor de 14 volúmenes de agua y calentar lentamente la suspensión a reflujo, retirar mediante destilación alrededor de 10 volúmenes de solvente a alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C y luego enfriar lentamente los reactantes hasta alrededor de 35 °C;

e) aislar los sólidos mediante filtración y lavar los sólidos con agua a temperatura ambiente y luego secar los sólidos.

11. Un proceso para preparar el compuesto, Intermedio C,



5

que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar 4-bromobencilbromuro con una sal de sulfito de sodio en agua o un solvente acuoso que comprende alrededor de 10 %-30 % de acetonitrilo a alrededor de 80 °C, y aislar los sólidos, Intermedio A, mediante filtración;
- b) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio A, en metilamina acuosa al 10 % a 25 % de metilamina y un catalizador de CuBr a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C durante alrededor de 16 horas, luego enfriar los reactantes hasta alrededor de 65 °C, eliminación del cobre residual, agregar agua y ajustar el pH hasta 3.2 con HCl concentrado, enfriar la reacción hasta alrededor de 15 °C, y aislar los sólidos, Intermedio B, mediante filtración;
- c) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio B, en un solvente orgánico acuoso que contiene alrededor de 25 % de metanol con un catalizador de paladio e hidrógeno a alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C durante alrededor de 14 horas a alrededor de 18 horas; y
- d) concentrar el volumen de la reacción anterior, agregar un alcohol y calentar hasta alrededor de 45 °C, luego enfriar la reacción hasta alrededor de 0 °C durante alrededor de 4 horas, y aislar los sólidos, Intermedio C, mediante filtración, y lavar con un alcohol.

20

12. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (a) donde el acetonitrilo es alrededor de 15 %; y Etapa (b), donde la metilamina acetonitrilo es alrededor de 17 % y el catalizador de CuBr es alrededor de 2 % molar y la temperatura de alrededor de 50 °C es alrededor de 90 °C, y donde del cobre residual se elimina mediante la adición de una solución de ácido cítrico.

25

13. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (c), donde el catalizador de paladio es un catalizador de Pd(0) y el hidrógeno es gas hidrógeno a alrededor de 70 °C durante alrededor de 16 horas.

30

14. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (d) donde el alcohol es etanol.

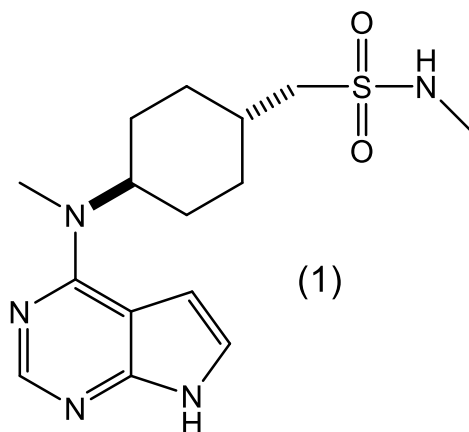
15. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico;  
ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico;  
ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio;  
ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio;  
10 cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo;  
ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio; y  
ácido (trans-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metanosulfónico,  
15 sal de sodio.

## REIVINDICACIONES

Se reivindica:

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1



o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende

- a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con un análogo de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en agua o un solvente orgánico acuoso con una base a una temperatura de reacción de alrededor de 60 °C a alrededor de 105 °C para preparar la sal de sulfonato;

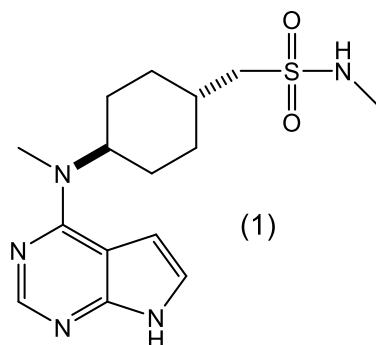
b) conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo en un solvente orgánico; y

- c) conversión del intermedio de cloruro de sulfonilo en el compuesto de Fórmula 1 al hacer reaccionar el intermedio de cloruro de sulfonilo con una solución acuosa fría de metilamina.

2. El proceso de la reivindicación 1, Etapa (a), donde el análogo de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina es 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina y la reacción se produce en agua o en un solvente orgánico acuoso que tiene 5 % de N-metilpirrolidona o sulfolano, y la base es

carbonato de potasio y la temperatura de reacción es alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas.

3. El proceso de la reivindicación 1, Etapa (b), donde la conversión de la sal de sulfonato en el intermedio de cloruro de sulfonilo se prepara al hacer reaccionar la sal de sulfonato con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en un solvente orgánico.
4. El proceso de la reivindicación 3 donde el solvente orgánico comprende acetonitrilo o tetrahidrofurano, y donde la temperatura de reacción se encuentra en el intervalo de alrededor de 0 °C a alrededor de 20 °C.
5. El proceso de la reivindicación 4 donde el solvente orgánico comprende además dimetilacetamida, diisopropilformamida o dimetilformamida.
6. El proceso de la reivindicación 5 donde el solvente orgánico comprende tetrahidrofurano y diisopropilformamida.
7. El proceso de la reivindicación 1, donde la metilamina acuosa es alrededor de 40 % y se encuentra a alrededor de 10 °C.
8. El proceso de la reivindicación 7 que comprende además la adición de agua a los reactantes luego de la adición del intermedio de cloruro de sulfonilo a la solución de metilamina fría.
9. El proceso de la reivindicación 8, donde los reactantes se calientan lentamente a reflujo, y luego los solventes se retiran mediante destilación a una temperatura de alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C, los sólidos resultantes se enfrían hasta alrededor de 35 °C, luego los sólidos se filtran, se lavan con agua, se filtran y se secan.
10. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1,



5

10 o una sal veterinariamente aceptable de este, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto, ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico con 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina y carbonato de potasio en agua a alrededor de 98 °C durante alrededor de 12 horas, enfriar los reactantes hasta alrededor de 30 °C, aislar los sólidos mediante filtración, lavar los sólidos con agua y metanol (1:1) y luego metanol; o solo lavar los sólidos con metanol y secar los sólidos de sulfonato;

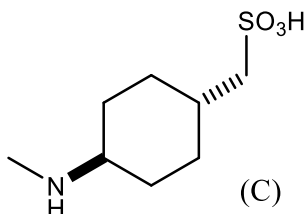
b) conversión del sulfonato en el cloruro de sulfonilo al agregar los sólidos de sulfonato a un solvente orgánico de THF:DIPF (95:5); enfriar los reactantes hasta alrededor de 10 °C, agregar cloruro de oxalilo o cloruro de fosforilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a alrededor de 10 °C para preparar el cloruro de sulfonilo;

c) conversión de los sólidos de cloruro de sulfonilo en el compuesto de la Fórmula 1 al agregar los reactantes de la Etapa (b) a una solución acuosa de metilamina fría al 40 % que se encuentra a alrededor de -10 °C;

d) agregar alrededor de 14 volúmenes de agua y calentar lentamente la suspensión a reflujo, retirar mediante destilación alrededor de 10 volúmenes de solvente a alrededor de 65 °C a alrededor de 75 °C y luego enfriar lentamente los reactantes hasta alrededor de 35 °C;

e) aislar los sólidos mediante filtración y lavar los sólidos con agua a temperatura ambiente y luego secar los sólidos.

30 11. Un proceso para preparar el compuesto, Intermedio C,



5

que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 4-bromobencilbromuro con una sal de sulfito de sodio en agua o un solvente acuoso que comprende alrededor de 10 %-30 % de acetonitrilo a alrededor de 80 °C, y aislar los sólidos, Intermedio A, mediante filtración;

b) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio A, en metilamina acuosa al 10 % a 25 % de metilamina y un catalizador de CuBr a una temperatura de al menos alrededor de 50 °C durante alrededor de 16 horas, luego enfriar los reactantes hasta alrededor de 65 °C, eliminación del cobre residual, agregar agua y ajustar el pH hasta 3.2 con HCl concentrado, enfriar la reacción hasta alrededor de 15 °C, y aislar los sólidos, Intermedio B, mediante filtración;

c) hacer reaccionar los sólidos, Intermedio B, en un solvente orgánico acuoso que contiene alrededor de 25 % de metanol con un catalizador de paladio e hidrógeno a alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C durante alrededor de 14 horas a alrededor de 18 horas; y

d) concentrar el volumen de la reacción anterior, agregar un alcohol y calentar hasta alrededor de 45 °C, luego enfriar la reacción hasta alrededor de 0 °C durante alrededor de 4 horas, y aislar los sólidos, Intermedio C, mediante filtración, y lavar con un alcohol.

12. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (a) donde el acetonitrilo es alrededor de 15 %; y Etapa (b), donde la metilamina acetonitrilo es alrededor de 17 % y el catalizador de CuBr es alrededor de 2 % molar y la temperatura de alrededor de 50 °C es alrededor de 90 °C, y donde del cobre residual se elimina mediante la adición de una solución de ácido cítrico.

25

13. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (c), donde el catalizador de paladio es un catalizador de Pd(0) y el hidrógeno es gas hidrógeno a alrededor de 70 °C durante alrededor de 16 horas.

5 14. El proceso de la reivindicación 11, Etapa (d) donde el alcohol es etanol.

15. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (4-(metilamino)fenil)metanosulfónico;

ácido trans-4-((metilamino)ciclohexil)metanosulfónico;

10 ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de potasio;

ácido trans-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico, sal de sodio; y

cloruro de ((trans)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metanosulfonilo.

**IN THE INTERNATIONAL BUREAU**

---

**IN RE APPLICATION OF: ZOETIS SERVICES LLC**

**INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/US2017/016778**

**INTERNATIONAL FILING DATE: 07 February 2017 (07.02.2017)**

**PRIORITY DATE CLAIMED: 16 February 2016 (16.02.2016)**

**FOR: PROCESS FOR PREPARING 7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE COMPOUNDS**

**OUR REF.: ZP000141A**

---

European Patent Office  
D-80298 Munich, Germany  
Fax: +49 (0) 89-2399-4465

**ARTICLE 19 AMENDMENT**

Sir:

In response to the Written Opinion of the International Searching Authority for International Application PCT/US2017/016778, dated March 15, 2017, attached is an Article 19 Amendment with Substitute Sheets (pages 37-40).

Amended claims are enclosed to replace the claims currently on file. In the set of amended claims provided herewith, Claim 15 was amended. The amendment to Claim 15 canceled the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> listed compound as originally filed. Please note, Claims 1-14 are unchanged. The requested amendment and support thereof are provided below.

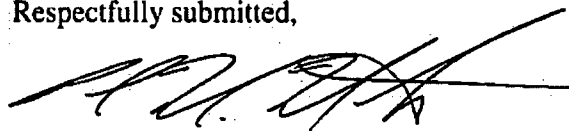
Applicant respectfully requests that the substitute claims be entered. The 6<sup>th</sup> (trans-4-(methyl(7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-cyclohexyl)methane-sulfonic acid, potassium salt and 7<sup>th</sup> (trans-4-(methyl(7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-cyclohexyl)methane-sulfonic acid, sodium salt) originally claimed compounds derived from the alternate route (Intermediate H) of making the Formula 1 Compound have been canceled. Basis for the remaining five (5) Claim 15 compounds can be found:

- 1) (4-(methylamino)phenyl)methanesulfonic acid is described as Intermediate B (page 2, lines 7-8; page 4, lines 14-15; page 15, lines 1-2);
- 2) trans-4-((methylamino)cyclohexyl)methanesulfonic acid is described as Intermediate C (page 5, line 2; page 15, lines 2-3);
- 3) trans-4-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)methane sulfonic acid, potassium salt is described as Intermediate E (page 7, lines 16-18; page 15, lines 3-4);
- 4) trans-4-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)methane sulfonic acid, sodium salt is described as an alternate salt form of Intermediate E on page 8 lines 14-18 wherein the base can be a sodium carbonate or sodium hydroxide. Basis can also be found for the specific compound on page 14, lines 27-29 and on page 15, lines 5-6;
- 5) ((trans)-4-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)-methanesulfonyl chloride is described as Intermediate F (page 8, lines 31-32; page 15, lines 7-8).

#### Conclusion

Favorable consideration of the requested claim amendment presented herein is respectfully requested.

Respectfully submitted,



Paul M. Misiak  
USA Reg. No. 58,310  
Attorney for Applicant  
269.359.9375  
ZOETIS SERVICES LLC  
10 Sylvan Way  
Parsippany, NJ 07054  
U.S.A.

Dated: March 30, 2017