

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 470**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021474**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO2014159012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14712968 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2970222**

54 Título: **Compuestos de azetidiniloxifenilpirrolidina**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361778546 P

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

13.06.2017

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**DENG, GARY G.;
HUANG, DANWEN y
ODINGO, JOSHUA O.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 470 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de azetidinoxifenilpirrolidina

La invención proporciona una clase de compuestos de azetidinoxifenilpirrolidina, composiciones farmacéuticas de los mismos, procedimientos para usar los mismos y procedimientos para prepararlos.

- 5 Vejiga hiperactiva (VHA) es una afección médica definida de forma sintomática que se refiere a los síntomas de frecuencia y urgencia urinaria, con o sin incontinencia de urgencia. VHA es una afección que afecta de forma adversa a la calidad de vida y las relaciones sociales de aproximadamente un 17 por ciento de la población adulta. A pesar de los progresos realizados para obtener un tratamiento para VHA, muchos pacientes padecen VHA durante años sin solución. El tratamiento de primera línea para VHA son fármacos antimuscarínicos que tienen una buena
10 respuesta inicial, pero experimentan una disminución de cumplimiento por el paciente a largo plazo debido a efectos adversos y disminución de la eficacia. Aún queda una importante demanda insatisfecha de tratamientos para VHA eficaces y seguros.

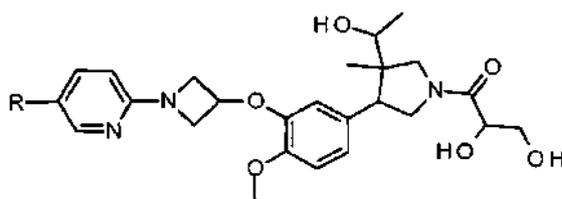
- Los nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) son importantes mensajeros secundarios que modulan la contractilidad del músculo liso. Fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) hidrolizan nucleótidos cíclicos y son importantes ya que
15 regulan el nivel y la duración de la acción de nucleótidos cíclicos en el interior de las células. Los compuestos que inhiben PDE elevan los niveles celulares de nucleótidos cíclicos y así relajan muchos tipos de músculo liso. Estudios previos han mostrado que la relajación del músculo liso de la vejiga está mediada principalmente por agentes que elevan el AMPc. La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es específica para AMPc y se expresa de forma abundante en la vejiga. Como tal, PDE4 ha sido implicada en el control del tono del músculo liso de la vejiga *in vitro* y en modelos
20 animales de vejiga hiperactiva (Kaiho, Y. y col., BJU International 2008, 101(5), 615-620).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y demuestran selectividad por PDE4. Como tales, se cree que compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones en las que PDE4 participa, tal como la vejiga hiperactiva, incluyendo el alivio de síntomas asociados como frecuencia y urgencia.

- 25 La publicación de la solicitud internacional WO 01/47905 desvela una clase de compuestos derivados de la pirrolidina como inhibidores de la fosfodiesterasa, en particular, PDE4, y recita los compuestos de gran utilidad en el tratamiento de varias enfermedades incluyendo asma.

- La presente invención proporciona compuestos novedosos que son inhibidores de PDE4 y como tales son útiles en el tratamiento de vejiga hiperactiva y otros trastornos. Los compuestos proporcionados abordan la necesidad de
30 tratamientos seguros y eficaces de afecciones asociadas a PDE4 tales como la vejiga hiperactiva.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I



I

en la que R es hidrógeno o metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Un compuesto particular de Fórmula I es uno en el que R es metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de Fórmula I es (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxiethyl]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

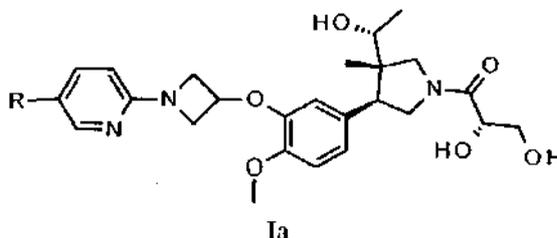
- Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
40 Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más principios activos tales como tadalafilo. Como tal, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo componente que es tadalafilo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 45 Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar vejiga hiperactiva.

- 5 Un compuesto particular de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia



en la que R es hidrógeno o metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de Fórmula I es uno en el que R es metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Un compuesto particular de Fórmula Ia es (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxiethyl]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metil-piridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar vejiga hiperactiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización particular, la invención proporciona un procedimiento para tratar vejiga hiperactiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer componente que es un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad eficaz de un segundo componente que es tadalafilo.

- 15 para tratar vejiga hiperactiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer componente que es un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad eficaz de un segundo componente que es tadalafilo.

Además, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar vejiga hiperactiva que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxiethyl]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad eficaz de tadalafilo.

- 20 Además, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar vejiga hiperactiva que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxiethyl]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad eficaz de tadalafilo.

Se entiende que compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Realizaciones de la presente invención incluyen todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos. Realizaciones preferentes son diastereómeros sencillos y realizaciones más preferentes son enantiómeros sencillos.

- 25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de adición de ácido que existe conjuntamente con la porción básica de un compuesto de Fórmula I. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las enumeradas en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nueva York, 2002 que conocen bien los expertos en la materia.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables se contemplan otras sales en la invención. Pueden servir de intermediarios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables o son útiles para identificación, caracterización o purificación de compuestos de la invención.

- 30 Además de las sales farmacéuticamente aceptables se contemplan otras sales en la invención. Pueden servir de intermediarios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables o son útiles para identificación, caracterización o purificación de compuestos de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero e incluye un ser humano. Un ser humano es un paciente preferente.

- 35 Se reconoce también que un experto en la materia puede tratar la vejiga hiperactiva mediante la administración a un paciente que muestra actualmente síntomas de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I. Así, los términos "tratamiento" y "tratar" pretenden hacer referencia a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o parada de la progresión de un trastorno existente y/o síntomas del mismo, pero no indican necesariamente la eliminación total de todos los síntomas.

Se reconoce también que un experto en la materia puede tratar vejiga hiperactiva mediante la administración a un paciente con riesgo de síntomas futuros de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I y está destinado a incluir tratamiento profiláctico del mismo.

- 40 Se reconoce también que un experto en la materia puede tratar vejiga hiperactiva mediante la administración a un paciente con riesgo de síntomas futuros de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I y está destinado a incluir tratamiento profiláctico del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto de Fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, una posología, que es eficaz en tratar un trastorno, tal como vejiga hiperactiva descrita en el presente documento. El diagnosticador a cargo del caso, como experto en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz o dosis de un compuesto de Fórmula I se tienen

- 45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto de Fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, una posología, que es eficaz en tratar un trastorno, tal como vejiga hiperactiva descrita en el presente documento. El diagnosticador a cargo del caso, como experto en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz o dosis de un compuesto de Fórmula I se tienen

en cuenta ciertos factores, que incluyen, pero sin limitarse a, el compuesto de Fórmula I que se ha de administrar; la coadministración de otros agentes, si se usan; la especie de mamífero; su tamaño, edad y estado de salud general; el grado de afectación o la gravedad del trastorno, tales como vejiga hiperactiva; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Un compuesto de Fórmula I puede usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que compuestos de Fórmula I son útiles, incluyendo vejiga hiperactiva. Dicho fármaco(s) adicional(es) puede(n) ser administrado(s) por cualquier vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, incluyendo contemporánea o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I es usado contemporáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una forma de dosificación unitaria farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos además de un compuesto de Fórmula I. Otros principios activos eficaces en el tratamiento de vejiga hiperactiva que pueden combinarse con un compuesto de Fórmula I, ya sean administrados por separado o en el mismo producto farmacéutico incluyen un inhibidor del PDE5 tal como tadalafilo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en forma de una composición farmacéutica combinada con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan mediante la solubilidad y propiedades químicas, incluyendo estabilidad, del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la presente invención, aunque eficaces en sí mismos, también pueden ser formulados y administrados en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables por conveniencia de cristalización, aumento de solubilidad y similares.

Un experto en la materia de preparar formulaciones puede fácilmente seleccionar la forma y modo de administración adecuados en función de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección que se va a tratar, el estado del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D. B. Troy, Editor, 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, 2006).

Ensayo *in vitro* de inhibición de PDE4

Los ensayos de fosfodiesterasa se realizan esencialmente conforme al procedimiento descrito en Loughney, K., y col., J. Biol. Chem., 271, págs. 796-806 (1996). Proteínas recombinantes humanas PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D y PDE5 se expresan y se purifican a partir de *Saccharomyces cerevisiae* que carece de PDE endógenas. Las enzimas fosfodiesterasas se diluyen sobre hielo con tampón de dilución de enzima (Tris 25 mM, pH 7,5, DTT 0,1 mM, MgCl₂ 5,0 mM, NaCl 100 mM, ZnSO₄ 5 mM, BSA 100 mg/ml) para proporcionar aproximadamente un 20 %-40 % de hidrólisis del nucleótido monofosfato cíclico (NMPc) en ausencia de inhibidor.

La solución madre de compuestos de ensayo se diluye en la estación de trabajo Beckman BioMek™ 1000 para abarcar un intervalo de concentración de 4,5 unidades log en incrementos de 0,5 log. La concentración de DMSO en el sistema de ensayo final es del 2,5 % para todas las enzimas PDE. La concentración final del compuesto de ensayo ensayado osciló de 0,03 nM a 1 mM.

El ensayo se realiza en un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos en una estación robótica Beckman BioMek™1000. Cada fila de la placa representa una curva dosis-respuesta de 10 puntos que contiene blanco (sin enzima), control sin inhibición y diluciones de inhibidor que abarcan 4,5 unidades log en concentración en incrementos de 0,5 log. Las soluciones madre de ensayo se cargan en los depósitos Biomek (agua, diluyente de inhibidor [DMSO al 2,5 % o 10 %], tampón de ensayo 5X PDE, sustrato, soluciones de inhibidor, soluciones de enzima, nucleotidasa de veneno de serpiente y suspensión de carbón). La reacción se inicia con enzima y se incuba durante 15 minutos a 30 °C. Se añade entonces un exceso de nucleotidasa de veneno de serpiente *Crotalus atrox* (5 ml/pocillo) y la mezcla se incuba durante 3 minutos adicionales. La reacción se termina mediante la adición de 200 ml de suspensión de carbón activado, después de lo cual la placa se centrifuga durante 5 minutos a 750 x g. Se ejecuta un programa de transferencia en el que 200 ml de sobrenadante se retiran y se depositan en una nueva placa. La cantidad de radiactividad liberada como fosfato se determina en un contador Wallac Microbeta Plate™.

Los datos reducidos en cada concentración de inhibidor se analizan usando un modelo logístico de respuesta a la dosis de dos, tres o cuatro parámetros para proporcionar un valor de CI₅₀. Para los conjuntos de datos que mostraron una inhibición mayor al 95 % a la concentración de inhibidor máxima se usó un modelo logístico de respuesta a la dosis de cuatro parámetros.

En el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 muestran una CI₅₀ de menos de 10 nM en PDE4B. Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 2 tiene una CI₅₀ de 0,58 nM medida en PDE4B en el ensayo anterior. Estos datos demuestran que los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 son inhibidores de PDE4B.

Modelo *in vivo* de vejiga hiperactiva

El efecto *in vivo* de inhibidores de PDE4 sobre VHA se estudia con un modelo de ratón de vejiga hiperactiva inducida por ciclofosfamida (CYP) crónica adaptado de Boudes y col., NeuroUrol. Urodynam. 2011. En un estudio típico se

usan ratones C57/B16 hembra, aproximadamente 20 gramos de peso corporal (Laboratorios Harlan, Inc., Indianápolis, Indiana). Los ratones se aleatorizan por peso corporal en grupos un día antes del comienzo del estudio. Los ratones son alojados individualmente y mantenidos en un ciclo de claridad/oscuridad de 12 horas a 22 °C con un acceso ad libitum a comida (TD 2014 con Ca 0,72 % y P 0,61 %, 990 UI/g de D3, Teklad™, Madison, WI) y agua.

5 Los animales reciben ciclofosfamida (disuelta en salina fisiológica) administración i.p. de 100 mg/kg en los días 1, 3, 5 y 7 para inducir de forma crónica VHA. El grupo de control del vehículo recibió vehículo diariamente (HEC 1 %/Tween 80 0,25 %/antiespumante 0,05 %) administrado por vía oral. A todos los demás grupos se administra tadalafilo por vía oral a 10 mg/kg en combinación con 0,1, 1,0 o 10,0 mg/kg diariamente del compuesto de ensayo a un volumen de 200 ml/ratón. En el día 8, los ratones son alojados en cámaras de recogida de orina con un papel de filtro colocado debajo de la cámara. Antes de la recogida de orina se proporciona a cada ratón 1 ml de agua a través de sonda esofágica. La orina se recoge de 6 pm a 10 pm (es decir, durante 4 h). Se suministran copas de gel (DietGel™ 76A) como fuente de agua durante el período de 4 horas. El papel de filtro se cambia cada hora. La frecuencia de micción y volumen/evacuación se calcula usando el software Image J (NIH). Los datos son analizados estadísticamente con el software JMP® (Cary, N. C.).

15 Los animales desarrollan VHA después de 8 días tras tratamiento con CYP como demuestra el aumento de frecuencia urinaria (simulación: $6,66 \pm 0,91$ frente a vehículo: $16,5 \pm 1,65$ número de micciones/período de 4 horas) y disminución del volumen/evacuación (simulación: $173,36 \pm 38,39$ ml frente a vehículo: $31,93 \pm 4,16$ ml). Todos los grupos de tratamiento reciben una dosis fija de 10 mg/kg de tadalafilo. A esta dosis, el tadalafilo no tiene una actividad significativa ni en la frecuencia urinaria ni en el volumen por evacuación. Siguiendo el protocolo esencialmente como se describe arriba, el compuesto del Ejemplo 2 proporcionado con tadalafilo reduce significativamente la frecuencia urinaria de una forma dependiente de la dosis (Tabla 1). Además, se observan también aumentos de volumen/evacuación de una forma dependiente de la dosis (Tabla 2). Esto demuestra que un compuesto del Ejemplo 2 en combinación con tadalafilo es activo en un modelo animal de vejiga hiperactiva.

Tabla 1

Tratamiento	Frecuencia Media de Evacuación (n.º/4 h)	Error típico	valor p frente a Vehículo*
Vehículo	16,5	1,6583	
Ejemplo 2 0,1 mg/kg + tadalafilo 10 mg/kg	10	0,9587	0,0057
Ejemplo 2 1,0 mg/kg + tadalafilo 10 mg/kg	8,61	0,7633	0,0003
Ejemplo 2 10,0 mg/kg + tadalafilo 10 mg/kg	8,38	1,2049	0,0000

*p<0,05 es estadísticamente significativo; p<0,001 es altamente significativo estadísticamente; valores p calculados sobre la base del modelo ANOVA para la transformación de la raíz cuadrada del número de manchas en 4 horas; valores p ajustados para múltiples comparaciones con el vehículo usando la corrección de Dunnett.

25

Tabla 2

Tratamiento	Volumen Medio/Evacuación (ml)	Error típico	valor p frente a Vehículo*
Vehículo	31,93	4,1635	
Ejemplo 2 0,1 mg/kg + tadalafilo 10 mg/kg	47,30	6,3428	0,29619
Ejemplo 2 1,0 mg/kg + tadalafilo 10 mg/kg	77,15	5,6815	0,00003
Ejemplo 2 10,0 mg/kg + tadalafilo 10 mg/kg	81,93	10,0205	0,00007

*p<0,05 es estadísticamente significativo; p<0,001 es altamente significativo estadísticamente; valores p calculados sobre la base del modelo ANOVA para el logaritmo de los volúmenes de manchas de orina; valores p ajustados para múltiples comparaciones con el vehículo usando la corrección de Dunnett.

30

Compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el campo químico para la producción de compuestos estructuralmente análogos o mediante un procedimiento novedoso descrito en el presente documento. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e intermedios novedosos para la fabricación de un compuesto de Fórmula I

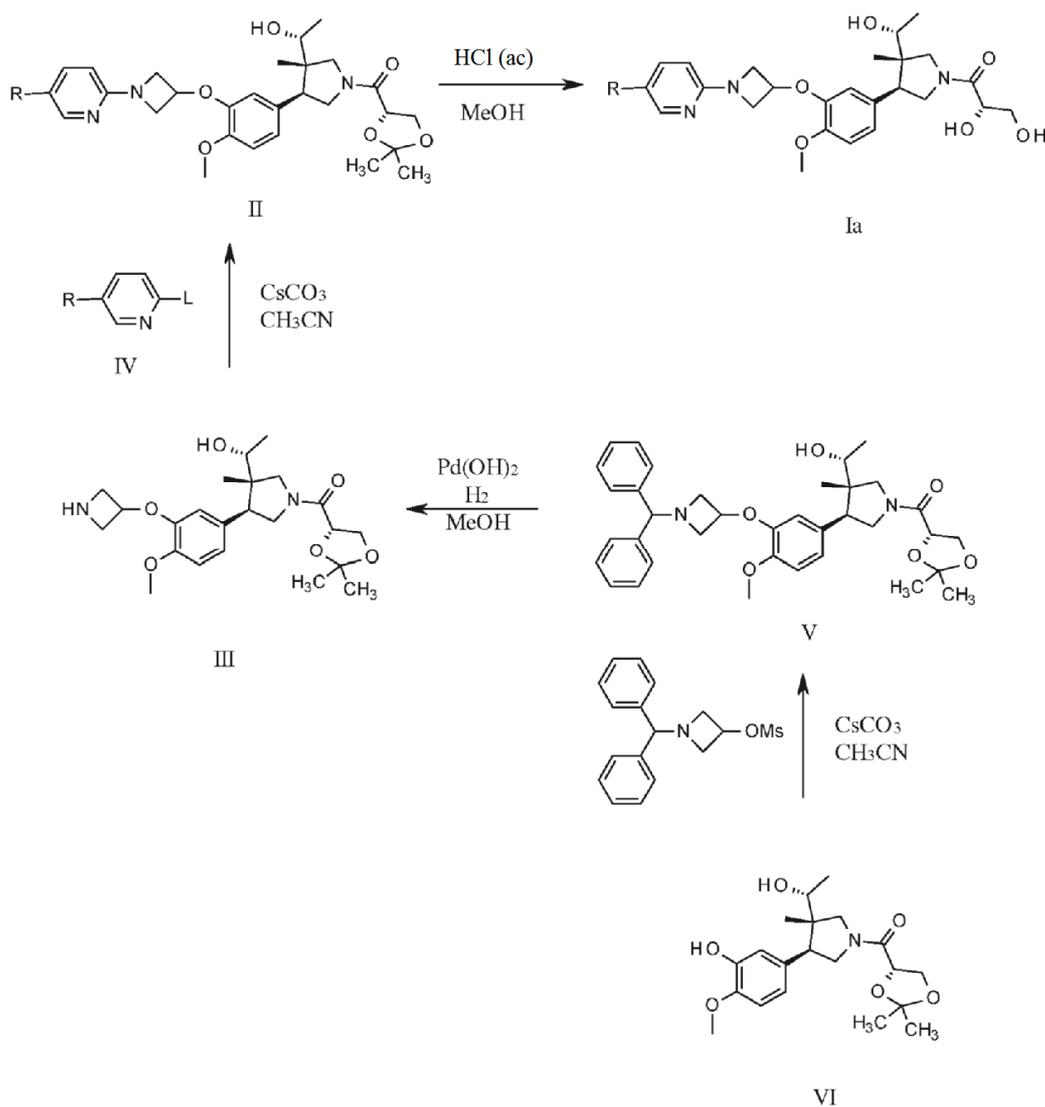
proporcionan otras características de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que el significado del sustituyente, R es como se ha definido anteriormente, a menos que se especifique de otro modo.

En general, un compuesto de Fórmula Ia en la que R es hidrógeno o metilo puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula II en el que el grupo 1,2 diol está protegido tal como acetónido (Esquema 1). Más específicamente, un compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con un ácido tal ácido clorhídrico acuoso o ácido acético en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de Fórmula Ia. Disolventes adecuados incluyen agua, metanol y acetonitrilo. Un compuesto de Fórmula II, en la que R es hidrógeno o metilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III con un compuesto de Fórmula IV, en la que L representa un grupo saliente adecuado tal como flúor o cloro en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como N-metil-2-pirrolidona o acetonitrilo.

Un compuesto de Fórmula III puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula V en la que la amina de azetidina está protegida con un grupo adecuado tal como difenilmetilo. Más específicamente, un compuesto de Fórmula V se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono para proporcionar un compuesto de Fórmula III. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente como metanol o etanol.

Un compuesto de Fórmula V puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula VI con 1-(difenilmetil)azetidín-3-il metanosulfonato en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo.

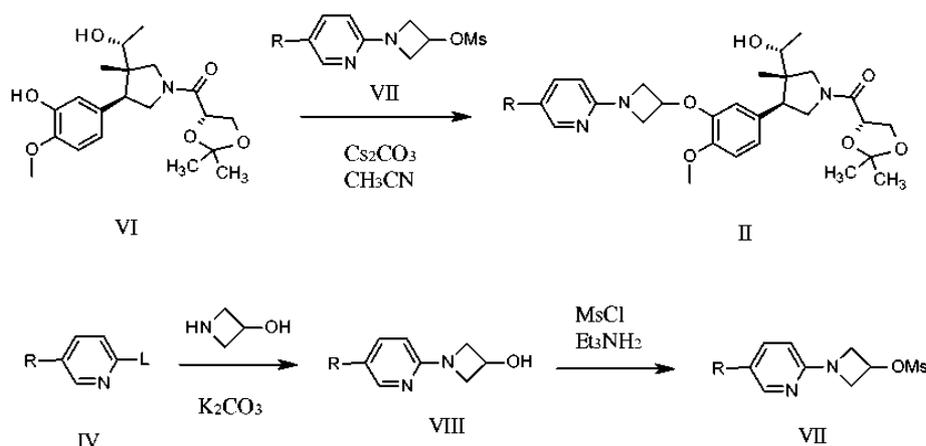
Esquema 1



Como alternativa, un compuesto de Fórmula II puede prepararse directamente a partir de un compuesto de Fórmula VI (Esquema 2). Más específicamente, un compuesto de Fórmula VI se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula VII en la que R es hidrógeno o metilo y OMs representa el grupo saliente metanosulfonilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo.

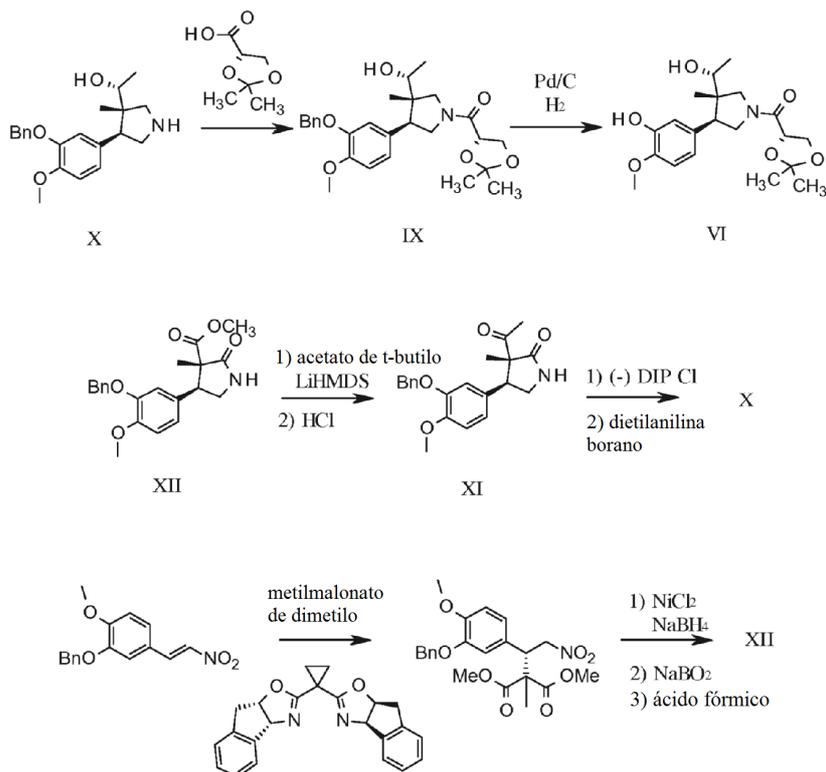
Un compuesto de Fórmula VII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula VIII con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno. Un compuesto de Fórmula VIII en la que R es hidrógeno o metilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IV en la que L representa un grupo saliente adecuado tal como flúor o cloro con 3-hidroxi azetidina en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas incluyen carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado.

Esquema 2



Un compuesto de Fórmula VI puede prepararse mediante procedimientos valorados por un experto habitual en la materia incluyendo los desvelados en la Publicación de la Solicitud Internacional N.º WO 01/47905 así como los desvelados en el Esquema 3 en vista de Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495-1498.

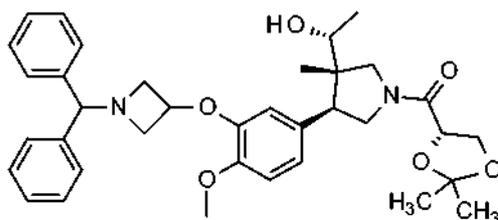
Esquema 3



Tal como se usa en el presente documento, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "Tris" se refiere a trishidroximetilaminometano; "DTT" se refiere a ditiotreitolo; "HEC" se refiere a hidroxietil celulosa; y "Cl₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50 % de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente.

5 Preparación 1

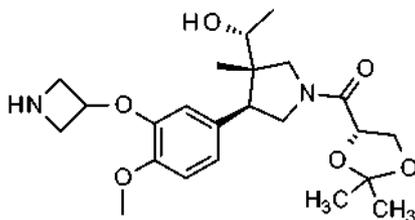
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(3-[[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]oxi]-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidín-3-il]etanol.



- 10 A una suspensión de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-hidroxifenil)-3-metilpirrolidín-3-il]etanol (2,0 g) y carbonato de potasio (1,46 g) en acetonitrilo (30 ml) se añade metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (2,51 g). La mezcla se calienta a 80 °C durante una noche. Enfriar la mezcla de reacción y verter en acetato de etilo (100 ml), lavar con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), secar sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar el filtrado a sequedad. Purificar el residuo resultante (gel de sílice, 60 % de acetato de etilo/hexanos a acetato de etilo) para proporcionar 0,6 g del compuesto del título. EM (IEN+) = 601 (M+1).

15 Preparación 2

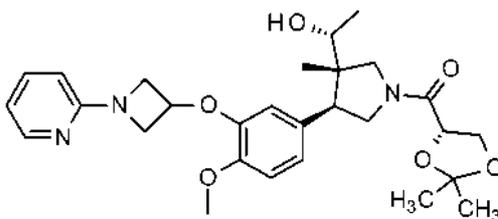
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(azetidín-3-il]oxi)fenil]-3-metilpirrolidín-3-il]etanol.



- 20 A un recipiente Parr™ que contiene una solución de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(3-[[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]oxi]-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidín-3-il]etanol (0,6 g) en metanol (20 ml) se añade hidróxido de paladio sobre carbono (60 mg 20 % en peso neto de Pd sobre base seca de C). La suspensión se hidrogena a 10,86 kg/m² de gas hidrógeno hasta que cesa la absorción de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite™ y el filtrado se evapora para proporcionar el compuesto del título (0,4 g). EM (IEN+) = 435 (M+1).

25 Preparación 3

Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-piridín-2-ilazetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-3-il]etanol.

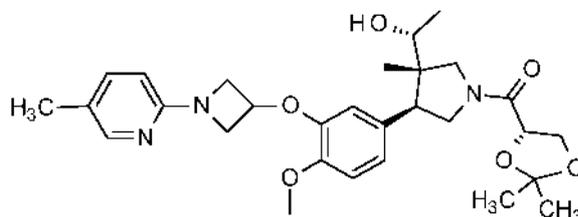


- 30 Una mezcla de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(azetidín-3-il]oxi)fenil]-3-metilpirrolidín-3-il]etanol (50 mg), 2-fluoropiridina (11,8 mg) y carbonato de potasio (31,8 mg) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) se calienta a 120 °C toda una noche. La reacción se enfría, se vierte en cloruro de metileno (40 ml) y se lava con agua (10 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta 3 ml. Se añade acetonitrilo y la solución del producto bruto se purifica mediante cromatografía de fase inversa (5 % a 95 % de acetonitrilo/agua). Las fracciones apropiadas se recogen y se evaporan para proporcionar el compuesto del título.

(22,1 mg). EM (IEN+) = 512 (M+1).

Preparación 4

Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-3-il]etanol.

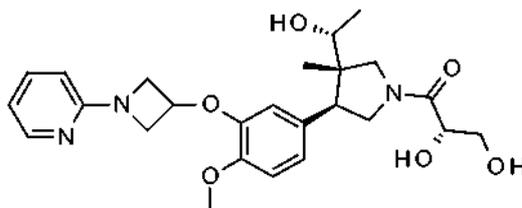


5

El compuesto del título se prepara esencialmente por el procedimiento de Preparación 3 usando 2-cloro-5-metilpiridina. EM (IEN+) = 526 (M+1).

Ejemplo 1

10 Síntesis de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-(4-metoxi-3-[[1-piridin-2-ilazetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol.

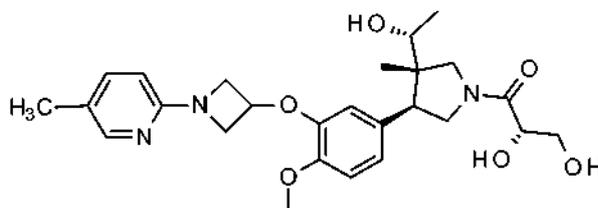


15

A una solución de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-piridin-2-ilazetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-3-il]etanol (22,1 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añade HCl acuoso 1,0 M (1 ml). Agitar durante una noche a temperatura ambiente. Añadir HCl acuoso 1,0 M (1 ml) y agitar durante 8 horas adicionales. Neutralizar con NaOH acuoso 1,0 M, extraer con acetato de etilo, secar y evaporar para proporcionar el compuesto del título (18,2 mg). EM (IEN+) = 472 (M+1).

Ejemplo 2

Síntesis de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol.

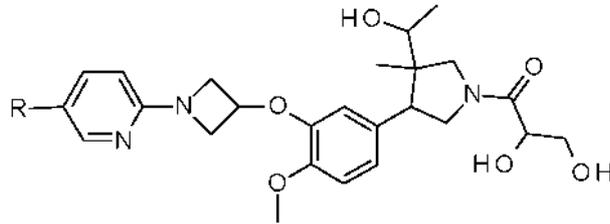


20

El compuesto del título se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 1. EM (IEN+) = 486 (M+1).

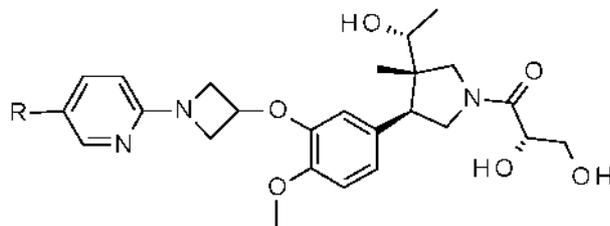
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es hidrógeno o metilo.

5 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1 de Fórmula



en la que R es hidrógeno o metilo.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2 en el que R es metilo.

10 4. El compuesto que es (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidín-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 6. Una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo componente que es tadalafilo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de tadalafilo para su uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva.