

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 762**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2009 PCT/US2009/066078**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2009 E 09775408 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2364307**

54 Título: **Síntesis y formas de sal novedosas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina**

30 Prioridad:

01.12.2008 US 118796 P

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

13.11.2017

73 Titular/es:

**OYSTER POINT PHARMA, INC. (100.0%)
One Sansome Street, No.3630
San Francisco, California 94104, US**

72 Inventor/es:

**AKIREDDY, SRINIVISA RAO;
BHATTI, BALWINDER, SINGH;
CUTHBERTSON, TIMOTHY, J.;
DULL, GARY, MAURICE;
MILLER, CRAIG, HARRISON;
MITCHENER, JR., JOSEPH, PIKE;
MUNOZ, JULIO, A. y
OTTEN, PIETER, ALBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 641 762 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

Síntesis y formas de sal novedosas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

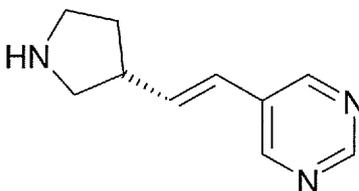
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas polimórficas de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de estos polimorfos, así como el uso de los polimorfos para el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo el dolor, la inflamación y las afecciones y trastornos asociados a la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina es un agonista del receptor nicotínico neuronal (RNN) con una selectividad para el subtipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$ sobre otros subtipos nicotínicos, por ejemplo, el subtipo $\alpha 7$, el ganglionar y los subtipos musculares. La (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina proporciona beneficios en el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central (SNC) y del dolor.

La (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina tiene la siguiente fórmula estructural:



15 El desarrollo comercial de un fármaco candidato tal como (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina implica muchas etapas, incluyendo el desarrollo de un procedimiento de síntesis rentable que sea adaptable a un procedimiento de fabricación a gran escala. El desarrollo comercial también implica la investigación con respecto a formas de sal de la sustancia farmacológica que presentan una pureza adecuada, estabilidad química, propiedades farmacéuticas y características que facilitan la manipulación y el procesamiento oportunos. Además, las composiciones que contienen la sustancia farmacológica deben tener una vida útil adecuada. Es decir, que no deberían presentar cambios significativos en las características fisicoquímicas tales como, pero no limitadas a, la composición química, el contenido de agua, la densidad, la higroscopicidad y la solubilidad durante el almacenamiento durante un período de tiempo apreciable. Además, los perfiles de concentración en plasma reproducibles y constantes de fármaco tras la administración a un paciente son también factores importantes.

20 Por lo general se prefieren formas de sal sólidas para las formulaciones orales debido a su tendencia a presentar estas propiedades en una forma preferencial; y en el caso de fármacos básicos, tales como la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, las sales de adición de ácido son con frecuencia la forma de sal preferida. Sin embargo, diferentes formas de sal varían en gran medida en su capacidad para transmitir estas propiedades y dichas propiedades no pueden predecirse con precisión razonable. Por ejemplo, algunas sales son sólidos a temperatura ambiente, mientras que otras sales son líquidos, aceites viscosos o gomas a temperatura ambiente. Además, algunas formas de sal son estables al calor y a la luz en condiciones extremas, mientras que otras se descomponen fácilmente en condiciones mucho más suaves. Por tanto, el desarrollo de una forma de sal de adición de ácido adecuada de un fármaco básico para su uso en una composición farmacéutica es un procedimiento altamente impredecible.

35 La síntesis de 5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina y su sal de hemi-galactarato, su separación mediante cromatografía quiral en isómeros ópticos y las sales de galactarato de los isómeros se desvelan en el documento WO 04/078752 publicado y en la Patente de los EE.UU. N.º 7.098.331. Sin embargo, son deseables síntesis estereoespecíficas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, que sean escalables para una producción a gran escala. Además, debido a que la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en forma de base libre es un aceite viscoso con solubilidad en agua y estabilidad limitadas, existe una necesidad de formas de sales que muestren propiedades mejoradas, incluyendo la pureza, la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad. Las características preferenciales de estas nuevas formas de sal incluyen las que aumentarían la facilidad o la eficiencia de la fabricación del ingrediente activo y su formulación en un producto comercial. Por último, existe una necesidad de formas polimórficas estables de estas sales que permitan un aumento de la facilidad o la eficiencia de la fabricación del ingrediente activo y su formulación en un producto comercial.

Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 1. En el presente documento también se describen otras sales de adición de ácido de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. El ácido puede seleccionarse entre ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, maleico, fosfórico, 1-hidroxi-2-naftoico, cetoglutárico, malónico, L-tartárico, fumárico, L-málico, hipúrico, L-láctico, benzoico, succínico, adípico, acético, nicotínico, propiónico, orótico, 4-hidroxibenzoico, di-*p*-toluol-D-tartárico, di-*p*-anisoi-D-

tartárico, di-benzoil-D-tartárico, 10-canforsulfónico, canfórico o phencyphos.

Se describirán otros aspectos y realizaciones de la presente invención en el presente documento. El ámbito de la presente invención incluye combinaciones de aspectos, realizaciones y preferencias.

Breve descripción de las figuras

- 5 La Figura 1 es una figura de referencia que muestra un patrón de DRXP de la forma amorfa de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
 La Figura 2 es un patrón de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I.
 La Figura 3 es un patrón de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II.
 La Figura 4 es un patrón de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma III.
 10 La Figura 5 es un patrón de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma IV.
 La Figura 6 es una figura de referencia que muestra un patrón de DRXP del mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I.
 La Figura 7 es una figura de referencia que muestra un patrón de DRXP del mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I.
 15 La Figura 8 es una figura de referencia que muestra un patrón de DRXP del mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II.

Descripción detallada

Definiciones

- 20 Las siguientes definiciones tienen por objeto aclarar, pero no limitar, los términos definidos. Si un término particular utilizado en el presente documento no se define específicamente, un término de este tipo no debe considerarse indefinido. Por el contrario, los términos se usan dentro de sus significados aceptados.

La frase "compuestos de la presente invención", como se usa en el presente documento se refiere a mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1.

- 25 Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término "compuesto" puede utilizarse para significar la forma de base libre o, como alternativa, una forma de sal de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, dependiendo del contexto, lo que se será fácilmente evidente. Los expertos en la materia serán capaces de distinguir la diferencia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere al vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes, excipiente o excipientes, o formas de sal que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de la composición farmacéutica.

- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la presente invención opcionalmente mezclado con uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que presentan preferentemente un grado de estabilidad a las condiciones ambientales de manera de hacerlos adecuados para fines de fabricación y comercialización.

- 35 Como se usan en el presente documento, las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica" o "dosis eficaz" se refieren a una cantidad de ingrediente activo suficiente para desencadenar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, dando como resultado de este modo la prevención o el tratamiento eficaces de un trastorno. La prevención de un trastorno puede manifestarse mediante el retraso o la evitación de la progresión del trastorno, así como el retraso o la evitación de la aparición de los síntomas asociados al trastorno. El tratamiento del trastorno
 40 puede manifestarse mediante una disminución o eliminación de los síntomas, la inhibición o la inversión de la progresión del trastorno, así como cualquier otra contribución al bienestar del paciente.

- La dosis eficaz puede variar, dependiendo de factores tales como la afección del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno y la manera en que se administra la composición farmacéutica. Normalmente, para
 45 administrarlos en una dosis eficaz, se requiere que los compuestos se administren en una cantidad de menos de 5 mg/kg de peso del paciente. Con frecuencia, los compuestos pueden administrarse en una cantidad de menos de aproximadamente 1 mg/kg de peso del paciente a menos de aproximadamente 100 µg/kg de peso del paciente y ocasionalmente entre aproximadamente 10 µg/kg y menos de 100 µg/kg de peso del paciente. Las dosis eficaces anteriores normalmente representan esa cantidad administrada como una dosis única o como una o más dosis administradas durante un período de 24 horas. Para los pacientes humanos, la dosis eficaz de los compuestos
 50 puede requerir la administración del compuesto en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mg/24 h/paciente, pero no más de aproximadamente 1000 mg/24 h/paciente, y, con frecuencia no más de aproximadamente 500 mg/24 h/paciente.

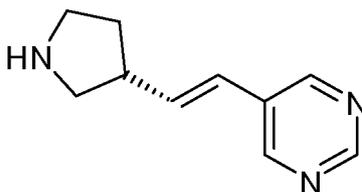
- Como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente cristalina" incluye cristalino en más del 20 %, preferentemente más del 30 %, y más preferentemente más del 40 % (por ejemplo, más cualquiera entre el 50, el
 55 60, el 70, el 80 o el 90 %).

El término "estabilidad" como se define en el presente documento incluye la estabilidad química y la estabilidad en estado sólido, donde la frase "estabilidad química" incluye el potencial de almacenar sales de la invención en una forma aislada o en forma de una formulación en la que se proporcionan en mezcla con vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, tales como en una forma de dosificación oral, tal como un comprimido, cápsula o similares, en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de degradación o descomposición química, y la frase "estabilidad en estado sólido", incluye el potencial de almacenar sales de la invención en una forma sólida aislada o en forma de una formulación sólida en la que se proporciona en mezcla con vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, tal como en una forma de dosificación oral, tal como un comprimido, cápsula o similares, en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de transformación del estado sólido, tal como cristalización, recristalización, transición de fase de estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación.

Los ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen uno o más de temperaturas de entre -80 °C y 50 °C, preferentemente entre 0 °C y 40 °C y más preferentemente temperaturas ambiente, tal como de 15 °C a 30 °C, presiones de entre 0,1 y 2 bares (10,00 y 200 kPa), preferentemente a presión atmosférica, una humedad relativa de entre el 5 y el 95 %, preferentemente del 10 al 60 % y la exposición a 460 lux o menos de luz UV/visible, durante períodos prolongados, tales como mayor o igual a seis meses. En dichas condiciones, puede descubrirse que las sales de la invención están químicamente degradadas o descompuestas o transformadas en estado sólido, según sea apropiado, menos del 5 %, más preferentemente menos del 2 % y especialmente menos del 1 %. El experto apreciará que los límites superiores e inferiores mencionados anteriormente para la temperatura, la presión y la humedad relativa representan extremos de condiciones normales de almacenamiento y que algunas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo, una temperatura de 50 °C y una presión de 0,1 bares (10,00 kPa).

Compuestos

La (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina tiene la estructura que se muestra en la Fórmula I.



Fórmula I

El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser sustancialmente puros. El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar sustancialmente libres de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 75 % en peso en comparación con (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, preferentemente mayor del 85 % en peso, más preferentemente mayor del 95 % en peso, más preferentemente mayor del 98 % en peso y mucho más preferentemente del 99 % en peso o mayor.

En el presente documento también se describe un procedimiento para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que contienen menos del 25 %, preferentemente menos del 15 %, más preferentemente menos del 5 %, incluso más preferentemente menos del 2 % y mucho más preferentemente menos del 1 % de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso y un procedimiento para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que contienen menos del 25 %, preferentemente menos del 15 %, más preferentemente menos del 5 %, incluso más preferentemente menos del 2 % y más preferentemente menos del 1 % de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso, sin el uso de una etapa de separación cromatográfica quiral.

En el presente documento se describe un procedimiento para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que contienen menos del 25 %, preferentemente menos del 15 %, más preferentemente menos del 5 %, incluso más preferentemente menos del 2 % y más preferentemente menos del 1 % de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso y un procedimiento para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que contienen menos del 25 %, preferentemente menos del 15 %, más preferentemente menos del 5 %, incluso más preferentemente menos del 2 % y más preferentemente menos del 1 % de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso, sin el uso de una etapa de separación cromatográfica quiral. Por tanto, en el presente documento se describe, pero no es de la invención, un procedimiento para la fabricación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina sustancialmente pura, sin depender de la separación cromatográfica. En el presente documento también se describe un procedimiento de fabricación de un compuesto de la presente invención en una escala comercial, es decir, en el que el procedimiento es de fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) en escala comercial mediante BPFc totalmente validado, con referencia a 21 CFR Partes 210 y 211.

La presente invención incluye el uso de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento.

El mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1 pueden usarse para el tratamiento o la prevención de una diversidad de trastornos y disfunciones. Una cantidad terapéuticamente eficaz de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1 puede administrarse a un mamífero que necesite dicho tratamiento. Más específicamente, el trastorno o disfunción puede seleccionarse entre el grupo que consiste en trastornos del SNC, inflamación, respuesta inflamatoria asociada a infección bacteriana y/o vírica, dolor, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes u otros trastornos descritos con más detalle en el presente documento. Los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad como agentes de diagnóstico y en estudios de unión al receptor como se describen en el presente documento.

La presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Una realización de la presente invención incluye el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos y disfunciones del sistema nervioso central. La presente invención proporciona mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1 con respecto a uno cualquiera de los Ejemplos. En el presente documento también se describe o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con respecto a uno cualquiera de los Ejemplos de Referencia y (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como una sustancia activa terapéutica y (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso para la modulación de un RNN en un sujeto que lo necesite y (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o trastornos mediados por un RNN y un uso de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para la modulación de un RNN en un sujeto que lo necesite y un uso de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o trastornos mediados por RNN y un procedimiento para la modulación de RNN en un sujeto que lo necesite mediante la administración de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por ^{13}C o ^{14}C , o la sustitución de un átomo de nitrógeno por ^{15}N , o el reemplazo de un átomo de oxígeno por ^{17}O u ^{18}O , están dentro del ámbito de la invención. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles como herramientas de investigación o diagnóstico.

Como se ha señalado en el presente documento, la presente invención incluye compuestos representativos específicos, que se identifican en el presente documento con particularidad. Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo procedimientos de síntesis convencionales bien conocidos. Se detallan a continuación procedimientos generales de síntesis ilustrativos y después los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos de trabajo.

En todos los ejemplos que se describen a continuación, se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química de síntesis. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los procedimientos convencionales de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999)). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán ser coherentes con la preparación de compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos útiles como productos intermedios.

Procedimientos de síntesis generales

En el presente documento se describe un procedimiento para la síntesis estereoespecífica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (**11**) esbozada en el Esquema 1. Se trató (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado (compuesto **1**) con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **2**), que después se hizo reaccionar con malonato de dietilo y una base adecuada (por ejemplo, *terc*-butóxido de potasio o etóxido de sodio) para proporcionar (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malonato de dietilo (compuesto **3**) con estereoquímica invertida alrededor del carbono quiral.

Pueden seleccionarse disolventes adecuados para estas reacciones entre el grupo de tolueno, xilenos, 1-metil-2-

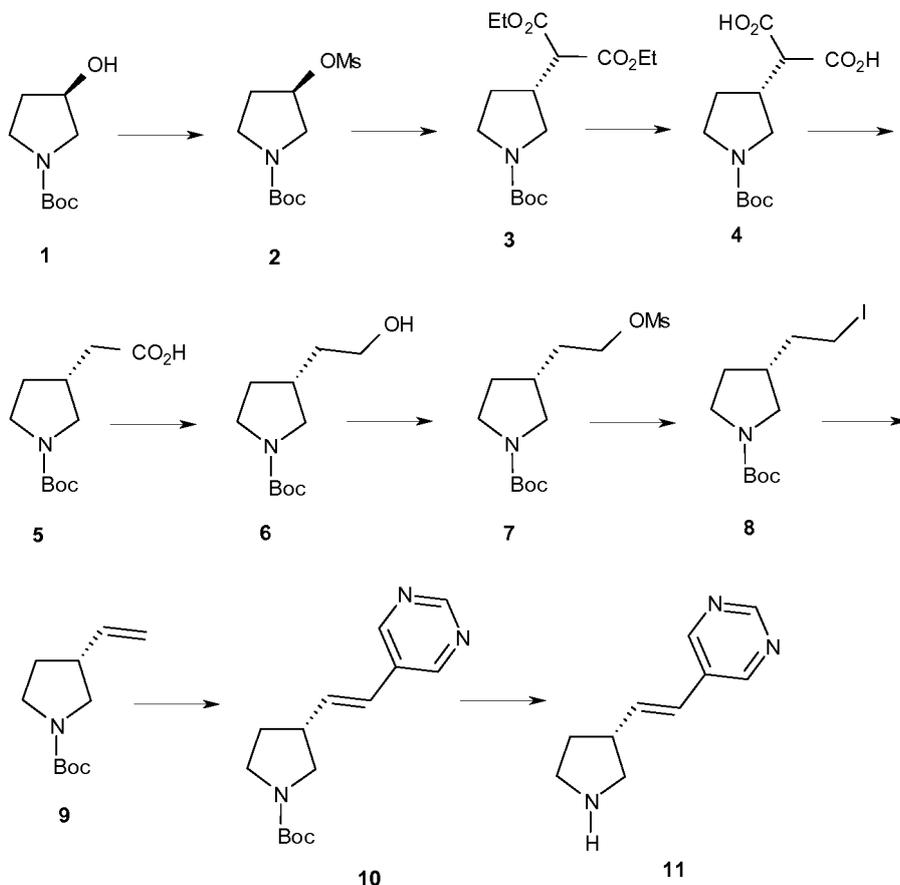
pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, *terc*-butanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y mezclas de los mismos. En una realización el disolvente para la formación de éster metanosulfónico era tolueno y el disolvente para el desplazamiento malonato era 1-metil-2-pirrolidinona. En otra realización el disolvente para el desplazamiento de malonato era etanol. Las bases adecuadas para estas reacciones pueden seleccionarse entre el grupo de trietilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina, *terc*-butóxido de potasio, sodio metálico, hidruro de sodio, etóxido de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio. En una realización, la base para la formación de éster metanosulfónico era trietilamina y la base para el desplazamiento de malonato era *terc*-butóxido de potasio. En otra realización la base para el desplazamiento de malonato era etóxido de sodio.

La hidrólisis del diéster **3** con hidróxido de potasio acuoso proporcionó ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (compuesto **4**), que se descarboxiló para proporcionar ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (compuesto **5**). Pueden seleccionarse disolventes adecuados para estas reacciones entre el grupo de agua, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. En una realización el disolvente para la hidrólisis del éster era tetrahidrofurano acuoso y el disolvente para la descarboxilación era 1-metil-2-pirrolidinona. En otra realización el disolvente para la hidrólisis del éster era etanol y el disolvente para la descarboxilación era una mezcla de dimetilsulfóxido y tolueno. Pueden seleccionarse bases adecuadas para la reacción de hidrólisis entre el grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de bario y carbonato de cesio. En una realización, la base era hidróxido de potasio. La reducción del compuesto **5** proporcionó (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **6**), que puede hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo y después yoduro de sodio para proporcionar (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **7**) y (R)-3-(2-yodoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **8**), respectivamente. Pueden seleccionarse disolventes adecuados para la reacción de reducción entre el grupo de tetrahidrofurano, éter, dioxano, 1,2-dimetoxietano y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente era tetrahidrofurano. Pueden seleccionarse agentes reductores adecuados entre el grupo de borano, diborano, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de éter de borano-dimetilo y complejo de borano-sulfuro de dimetilo. Pueden seleccionarse disolventes adecuados para la formación de éster metanosulfónico entre el grupo de tolueno, xilenos, éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y mezclas de los mismos. En una realización el disolvente para la formación de éster metanosulfónico era tolueno. Pueden seleccionarse bases adecuadas para la formación de éster metanosulfónico entre el grupo de trietilamina, dietilisopropilamina y diisopropiletilamina. En una realización, la base para la formación de éster metanosulfónico era trietilamina. Pueden seleccionarse disolventes adecuados para el desplazamiento de yoduro entre el grupo de 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, *terc*-butanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. En una realización el disolvente para el desplazamiento de yoduro era 1,2-dimetoxietano.

Finalmente, el tratamiento del compuesto **8** con *terc*-butóxido de potasio proporcionó compuesto **9**. Pueden seleccionarse disolventes adecuados para esta reacción entre el grupo de 1,2-dimetoxietano, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente era 1,2-dimetoxietano. Pueden seleccionarse bases adecuadas para esta reacción entre el grupo de *terc*-butóxido de potasio, etóxido de sodio y diazabicycloundecano. En otra realización, la base era *terc*-butóxido de potasio.

El acoplamiento catalizado por paladio del compuesto **9** con 5-bromopirimidina proporcionó (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (**10**), que se desprotegió en la final etapa para proporcionar (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (**11**). Pueden seleccionarse disolventes adecuados para la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el grupo de 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida y acetonitrilo. En una realización, el disolvente era dimetilacetamida. Pueden seleccionarse bases adecuadas para la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el grupo de trietilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina y acetato de sodio. En una realización, la base era acetato de sodio. Pueden seleccionarse ligandos de fosfina adecuados para la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el grupo de tri-*n*-butilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. En una realización, el ligando de fosfina era 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Pueden seleccionarse catalizadores de paladio adecuados para la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el grupo de acetato de paladio, cloruro de paladio y tris(dibencilacetona) de dipaladio. El catalizador de paladio puede ser acetato de paladio. Pueden seleccionarse disolventes adecuados para la reacción de desprotección entre el grupo de agua, diclorometano, cloroformo y dicloroetano. El disolvente puede ser agua. Pueden seleccionarse ácidos adecuados para la reacción de desprotección entre el grupo de ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. El ácido puede ser ácido clorhídrico.

Los expertos en la materia de la síntesis orgánica apreciarán que existen múltiples medios de producción de compuestos de la presente invención que se marcan con un radioisótopo apropiado para diversos usos de diagnóstico. Por ejemplo, el acoplamiento de 5-bromopirimidina marcada con ¹¹C con el compuesto **9** o seguido de la eliminación del grupo protector como se ha descrito producirá un compuesto adecuado para su uso en tomografía de emisión de positrones.

Esquema 1**Formas de sal**

- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere al mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1. La (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en forma de base libre es un aceite viscoso con solubilidad en agua limitada. Sin embargo, la base libre reaccionará tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos para fabricar ciertas sales de adición de ácido que tienen propiedades físicas que son ventajosas para la preparación de composiciones farmacéuticas tales como cristalinidad, solubilidad en agua y estabilidad a la degradación química. Normalmente estas formas de sal son sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 Las sales de adición de ácido de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina descritas en el presente documento incluyen aquellas en las que el ácido se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido di-*p*-toluol-D-tartárico, ácido di-*p*-anisoil-D-tartárico, ácido di-benzoil-D-tartárico, ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico y phencyphos, incluyendo los hidratos y los solvatos de estas formas de sal.
- 15 La estequiometría de las sales que comprenden la presente invención puede variar. Por ejemplo, es normal que la relación molar de ácido a (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina sea de 1:2 o 1:1, pero otras relaciones, tales como 3:1, 1:3, 2:3, 3:2 y 2:1, son posibles. Dependiendo de la manera en que se formen las sales descritas en el presente documento, las sales pueden tener estructuras cristalinas que ocluyan disolventes que están presentes durante la formación de la sal. Por tanto, las sales pueden producirse como hidratos y otros solvatos de diferente estequiometría de disolvente con respecto a (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
- 20 La sal puede tener una estequiometría de ácido a (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de 1:2 o la sal puede tener una estequiometría de ácido a (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de 1:1.
- 25 En el presente documento también se describe mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o un hidrato o solvato del mismo y mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o un hidrato o solvato del mismo.

En el presente documento también se describen procedimientos para la preparación de las sales. Las condiciones precisas en las que se forman las sales pueden determinarse empíricamente. Las sales pueden obtenerse mediante

cristalización en condiciones controladas.

El procedimiento para la preparación de las formas de sal puede variar. La preparación de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1 normalmente implica:

- 5 (i) mezclar la base libre, o una solución de la base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina adecuadamente pura en un disolvente adecuado, con cualquiera de los ácidos en forma pura o como una solución de cualquiera de los ácidos en un disolvente adecuado, normalmente de 0,5 a 1 equivalentes del ácido,
- (ii) (a) enfriar la solución de sal resultante si es necesario para provocar la precipitación o
- (ii) (b) añadir un anti-disolvente adecuado para provocar precipitación, o
- 10 (ii) (c) evaporar el primer disolvente y añadir un nuevo disolvente y repetir o bien las etapas (ii) (a) o la etapa (ii) (b), y
- (iii) filtrar para recoger la sal y recristalización opcional.

15 La estequiometría, la mezcla de disolventes, la concentración de soluto y la temperatura empleada pueden variar. Los disolventes representativos que pueden utilizarse para preparar o recristalizar las formas de sal incluyen, sin limitación, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetona, acetato de etilo, tolueno, agua, metil etil cetona, metil isobutil cetona, *tert*-butil metil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, n-heptano y acetonitrilo.

20 En el presente documento se describen las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico, di-*p*-toluol-D-tartárico, ácido di-*p*-anisoil-D-tartárico, ácido di-benzoil-D-tartárico, ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico y phencyphos (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en forma sustancialmente cristalina.

25 El grado (%) de cristalinidad puede determinarse por el experto usando difracción de rayos X de polvo (DRXP). Otras técnicas, tales como RMN en estado sólido, TF-IR, espectroscopia Raman, calorimetría diferencial de barrido (CDB) y microcalorimetría, también pueden usarse. Para los compuestos de la presente invención, se ha descubierto que es posible producir sales en formas que cristalinidad en más del 80 %.

30 Varias de estas sales cristalinas mostraron una estabilidad suficiente para establecer su promesa en la producción de preparaciones farmacéuticas. Dicha estabilidad puede demostrarse de una diversidad de maneras. La propensión de ganar y liberar humedad atmosférica puede evaluarse por sorción dinámica de vapor (SDV). La estabilidad a temperaturas y humedad elevadas puede estudiarse mediante el almacenamiento de las sales sólidas a 40 °C/HR del 75 % durante hasta ocho días y, después, volviendo a examinar cada una en su peso y aspecto bajo el microscopio y con DRXP.

Polimorfos

35 Los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del ámbito de la presente invención. Generalmente, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura, la presión o ambas. El polimorfismo puede ser resultado también de variaciones en el procedimiento de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica tales como patrones de DRXP (difractogramas), solubilidad en diversos disolventes y punto de fusión.

40 La presente invención incluye diversas formas polimórficas de las formas de sal de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1. Dichas formas polimórficas se caracterizan por su difracción de rayos X de polvo (DRXP) (difractogramas).

En el presente documento también se describe una forma amorfa de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina y una forma amorfa de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 1.

45 En el presente documento se describe una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I caracterizada por un patrón de DRXP que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2θ
5,27
10,03
13,77
21,73

En el presente documento también se describe una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 2.

La presente invención incluye una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2θ
11,02
20,01
22,06
24,66
32,13
33,35
34,61
35,96
38,65
40,23

5 En otra realización, la presente invención incluye una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 3.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma III caracterizada por un patrón de DRXP que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2θ
9,43
12,24
16,24
18,38
19,18
19,48
21,52
22,89
23,08
24,28
30,77
31,27
32,36
33,09
34,86
37,26
37,63
39,47

10 En otra realización, la presente invención incluye una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma III cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 4.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma IV caracterizada por un patrón de DRXP que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2θ
5,05
10,81
14,06
15,20
17,43
23,579

(continuación)

24,21
25,52
26,95

En otra realización, la presente invención incluye una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma IV cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 5.

5 En el presente documento también se describe una forma cristalina de mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

En el presente documento también se describe una forma polimórfica de mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I caracterizada por un patrón de DRXP que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2 θ
2,55
6,54
8,66
13,26
14,56
15,98
17,47
18,53
19,30
20,26
21,05
22,02
23,14
24,32
25,56
26,87
27,84
28,76
29,53

10 En el presente documento también se describe una forma polimórfica de mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 6.

En el presente documento se describe una forma cristalina de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

15 En el presente documento también se describe una forma polimórfica de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I caracterizada por un patrón de DRXP que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2 θ
12,81
16,09
18,00
19,07
24,49
26,40
26,04
27,88

En el presente documento también se describe una forma polimórfica de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 7.

En el presente documento también se describe una forma polimórfica de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II caracterizada por un patrón de DRXP que comprende al menos uno de los siguientes picos:

2θ
4,31
16,56
18,29
18,78
19,64
20,27
21,02
21,46
21,90
22,43
22,86
25,40
25,73
26,15
26,56
27,40
28,59
29,57

5 En el presente documento se describe una forma polimórfica de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II cuyo patrón de DRXP corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 8.

Como se ha indicado, las formas de sal de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas. La presente invención abarca todas las formas de este tipo.

10 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O y ^{17}O . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles como herramientas de investigación o diagnóstico.

15 Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible administrar el compuesto de la presente invención en forma de un químico activo a granel, es preferible administrar el compuesto en forma de una composición o formulación farmacéutica. Por tanto, en un aspecto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar el compuesto de la presente invención con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptablemente.

La manera en la que se administra el compuesto de la presente invención puede variar. El compuesto de la presente invención se administra preferentemente por vía oral. Las composiciones farmacéuticas preferidas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, jarabes, soluciones y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en formas de dosificación de liberación modificada tales como formulaciones de comprimidos y cápsulas de liberación temporalizada.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse mediante inyección, concretamente, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarterial, intratecal e intracerebroventricular. La administración intravenosa es un procedimiento preferido de inyección. Son bien conocidos por los expertos en la materia vehículos adecuados para inyección e incluyen soluciones de dextrosa al 5 %, solución salina y solución salina tamponada con fosfato.

Las formulaciones también pueden administrarse utilizando otros medios, por ejemplo, la administración rectal. Son bien conocidas por los expertos en la materia formulaciones útiles para la administración rectal, tales como los supositorios. Los compuestos también pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, en forma de un aerosol;

por vía tópica, tal como, en forma de loción; por vía transdérmica, tal como, usando un parche transdérmico (por ejemplo, mediante el uso de tecnología que está disponible en el mercado de Novartis y Alza Corporation), por inyección de polvo o por absorción bucal, sublingual o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de dosis unitaria o en dosis múltiples o subnitarias.

- 5 La administración de las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento puede ser intermitente o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un animal de sangre caliente, por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca o mono; pero, ventajosamente, se administra a un ser humano. Además, la hora del día y el número de veces por día que se administra la composición farmacéutica pueden variar.
- 10 El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento de una diversidad de trastornos y afecciones y, como tales, pueden usarse en combinación con una diversidad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o la profilaxis de esos trastornos o afecciones. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros ligandos de RNN (tales como vareniclina), antioxidantes (tales como agentes neutralizantes de radicales libres), agentes antibacterianos (tales como antibióticos de penicilina), agentes antivíricos (tales como análogos de nucleósidos, como zidovudina y aciclovir), anticoagulantes (tales como warfarina), agentes antiinflamatorios (tales como AINE), antipiréticos, analgésicos, anestésicos (tales como los utilizados en cirugía), inhibidores de la acetilcolinesterasa (tales como donepezilo y galantamina), antipsicóticos (tales como haloperidol, clozapina, olanzapina y quetiapina), inmunosupresores (tales como ciclosporina y metotrexato), agentes neuroprotectores, esteroides (tales como hormonas esteroideas), corticoesteroides (tales como dexametasona, prednisona e hidrocortisona), vitaminas, minerales, productos nutricéuticos, antidepresivos (tales como imipramina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina y duloxetina), ansiolíticos (tales como alprazolam y buspirona), anticonvulsivos (tales como fenitoína y gabapentina), vasodilatadores (tales como prazosina y sildenafil), estabilizantes del estado de ánimo (tales como valproato y aripiprazol), fármacos antineoplásicos (tales como los antiproliferativos), agentes antihipertensivos (tales como atenolol, clonidina, amlodipino, verapamilo y olmesartán), laxantes, laxantes emolientes, diuréticos (tales como furosemida), antiespasmódicos (tales como dicitolmina), agentes antidiscinéticos y medicamentos antiulcerosos (tales como esomeprazol). Puede administrarse una combinación de este tipo de agentes farmacéuticamente activos juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede producirse simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos o agentes y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación mediante la administración simultánea en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en la que un agente de tratamiento se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia de combinación que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto de la presente invención y una o más de otras terapias incluyendo la quimioterapia, la radioterapia, la terapia génica o la inmunoterapia.

40 Compuestos para su uso

- El mono-citrato de (R)-5-((E)-2pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de acuerdo con la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica que contiene el mismo pueden usarse para la prevención o el tratamiento de diversas afecciones o trastornos para los que se han propuesto otros tipos de compuestos nicotínicos o para los que se demuestra que son útiles como agentes terapéuticos, tales como trastornos del SNC, inflamación, respuesta inflamatoria asociada a la infección bacteriana y/o vírica, dolor, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes u otros trastornos que se describen en más detalle en el presente documento. Este compuesto también puede usarse como agente de diagnóstico en estudios de unión a receptor (*in vitro* e *in vivo*). Dichos contenidos terapéuticos y otros se describen, por ejemplo, en las referencias enumeradas anteriormente en el presente documento, incluyendo Williams y col., *Drug News Perspec.* 7(4): 205 (1994), Arneric y col., *CNS Drug Rev.* 1(1): 1-26 (1995), Arneric y col., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996), Bencherif y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1413 (1996), Lippiello y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1422 (1996), Damaj y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291: 390 (1999); Chiari y col., *Anesthesiology* 91: 1447 (1999), Lavand'homme y Eisenbach, *Anesthesiology* 91: 1455 (1999), Holladay y col., *J. Med. Chem.* 40(28): 4169-94 (1997), Bannon y col., *Science* 279: 77 (1998), el documento PCT WO 94/08992, el documento PCT WO 96/31475, el documento PCT WO 96/40682 y las patentes de los EE.UU. N.º 5.583.140 de Bencherif y col., 5.597.919 de Dull y col., 5.604.231 de Smith y col. y 5.852.041 de Cosford y col.

Trastornos del SNC

La (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición farmacéutica que contiene la misma son útiles en el tratamiento o la prevención de una diversidad de trastornos del SNC, incluyendo trastornos neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos y adicciones.

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas pueden usarse para el tratamiento o la prevención de las alteraciones y disfunciones cognitivas, relacionados con la edad y de otra clase; trastornos de la atención y demencias, incluyendo los debidos a agentes infecciosos o trastornos metabólicos; para proporcionar neuroprotección; para tratar convulsiones e infartos cerebrales múltiples; para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, compulsiones y comportamientos adictivos; para proporcionar analgesia; para controlar la inflamación, tal como la mediada por citocinas y el factor nuclear kappa B; para el tratamiento de trastornos inflamatorios; para proporcionar alivio del dolor; y para tratar infecciones, como agentes antiinfecciosos para el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas. Entre los trastornos, enfermedades y afecciones para cuyo tratamiento o prevención pueden usarse los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención están: deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro cognitivo relacionado con la edad (DCRE), demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo sin demencia (DCSD), demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, complejo de demencia del SIDA, demencia vascular, síndrome de Down, traumatismo craneal, lesión cerebral traumática (LCT), demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades priónicas, ictus, isquemia central, isquemia periférica, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastornos esquizoafectivos, disfunción cognitiva en la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, parkinsonismo-demencia de Gaum, demencia frontotemporal del tipo enfermedad de Parkinson (DFTP), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Huntington, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, parálisis supranuclear progresiva, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades de las neuronas motoras (ENM), atrofia de sistemas múltiples (ASM), degeneración corticobasal, síndrome de Guillain-Barré (SGB) y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), epilepsia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna dominante autosómica, manía, ansiedad, depresión, disforia premenstrual, trastornos de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, estallidos de ira, trastorno desafiante de oposición, síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y el alcohol, adicción al tabaco y trastornos alimentarios.

Las alteraciones o disfunciones cognitivas pueden asociarse a trastornos o afecciones psiquiátricos, tales como la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, incluyendo pero no limitados al trastorno psicótico, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido y trastornos psicóticos debidos a afecciones médicas generales, demencias y otros trastornos cognitivos, incluyendo pero no limitados al deterioro cognitivo leve, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo enfermedad de Alzheimer, deterioro de la memoria relacionado con la edad, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, complejo de demencia por SIDA, dislexia, parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y demencia de la enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo de la esclerosis múltiple, deterioro cognitivo provocado por una lesión cerebral traumática, demencia debido a otras afecciones médicas generales, trastornos de ansiedad, incluyendo pero no limitados a trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad generalizada debido a una afección médica general, trastornos del estado de ánimo, incluyendo pero no limitados a trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar, manía bipolar, trastorno bipolar I, depresión asociada a episodios maníacos, depresivos o mixtos, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastornos del estado de ánimo debido a afecciones médicas generales, trastornos del sueño, incluyendo pero no limitados a trastornos de disomnia, insomnio primario, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastornos de parasomnia, trastorno por pesadillas, trastorno de terrores nocturnos y trastorno de sonambulismo, retraso mental, trastornos del aprendizaje, trastornos de las habilidades motoras, trastornos de la comunicación, trastornos generalizados del desarrollo, déficit de atención y trastornos de mal comportamiento, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos alimentarios y de la alimentación de la infancia, la niñez o en adultos, trastornos de tics, trastornos de la eliminación, trastornos relacionados con sustancias, incluyendo pero no limitados a la dependencia de sustancias, abuso de sustancias, intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetaminas o sustancias similares a anfetaminas, trastornos relacionados con la cafeína, trastornos relacionados con el cannabis, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con los opioides, trastornos relacionados con la fenciclidina o con sustancias similares a la fenciclidina y trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastornos de la personalidad, incluyendo pero no limitados a trastornos de la personalidad obsesivo-compulsivos y trastorno del control de impulsos.

Las afecciones y los trastornos anteriores se analizan con más detalle, por ejemplo, en el *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Cuarta Edición, Revisión del texto, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Inflamación

Se sabe que el sistema nervioso, principalmente a través del nervio vago, regula la magnitud de la respuesta

inmunitaria innata mediante la inhibición de la liberación del factor de necrosis tumoral de macrófagos (TNF). Este mecanismo fisiológico se conoce como la "vía colinérgica antiinflamatoria" (véase, por ejemplo, Tracey, "The Inflammatory Reflex", *Nature* 420:853-9 (2002)). La inflamación excesiva y la síntesis de factor de necrosis tumoral provocan morbilidad e incluso mortalidad en una diversidad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, endotoxemia, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad inflamatoria intestinal.

Las afecciones inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de los compuestos que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, inflamación crónica y aguda, psoriasis, endotoxemia, gota, pseudogota aguda, artritis gotosa aguda, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, rechazo de aloinjertos, rechazo de trasplantes crónico, asma, aterosclerosis, lesión pulmonar dependiente de fagocitos mononucleares, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome torácico agudo en la enfermedad de células falciformes, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colangitis aguda, estomatitis aftosa, bursitis, glomerulonefritis, nefritis por lupus, trombosis y la reacción de injerto contra huésped.

Respuesta inflamatoria asociada a infección bacteriana y/o vírica

Muchas infecciones bacterianas y/o víricas se asocian a efectos secundarios provocados por la formación de toxinas y la respuesta natural del cuerpo a las bacterias o los virus y/o las toxinas. Como se ha analizado anteriormente, la respuesta del cuerpo a la infección con frecuencia implica la generación de una cantidad significativa de TNF y/u otras citocinas. La sobreexpresión de estas citocinas puede dar como resultado lesiones significativas, tales como el choque séptico (cuando la bacteria es la sepsis), el choque endotóxico, la urosepsis, la neumonitis vírica y el síndrome de choque tóxico.

La expresión de citocinas está mediada por los RNN y puede inhibirse mediante la administración de agonistas o agonistas parciales de estos receptores. Los compuestos que se describen en el presente documento que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores pueden, por tanto, usarse para minimizar la respuesta inflamatoria asociada a la infección bacteriana, así como a las infecciones víricas y fúngicas. Los ejemplos de dichas infecciones bacterianas incluyen el ántrax, el botulismo y la sepsis. Algunos de estos compuestos también pueden tener propiedades antimicrobianas.

Estos compuestos también pueden usarse como terapia complementaria en combinación con terapias existentes para el tratamiento de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, tales como antibióticos, antiviricos y antifúngicos. También pueden usarse antitoxinas para unirse a las toxinas producidas por los agentes infecciosos y permitir a las toxinas unidas pasar a través del cuerpo sin generar una respuesta inflamatoria. Se desvelan ejemplos de antitoxinas, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N.º 6.310.043 de Bundle y col. Pueden ser eficaces otros agentes eficaces contra las toxinas bacterianas y otras y su efecto terapéutico puede complementarse mediante la coadministración con los compuestos que se describen en el presente documento.

Dolor

Los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento y la prevención del dolor, incluyendo dolor agudo, persistente y crónico. Los tipos de dolor y afecciones dolorosas que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos y sus composiciones farmacéuticas incluyen el dolor nociceptivo, el dolor neurológico, el dolor neuropático, el dolor específico de las mujeres, el dolor inflamatorio, la fibromialgia, el dolor postoperatorio, el dolor debido a una afección médica (tal como el SIDA u otro trastorno), el dolor de artritis, el trastorno de la articulación temporomandibular, el dolor por quemadura, el dolor por lesión, el dolor de espalda, la ciática, el dolor del pie, el dolor de cabeza, el dolor abdominal, el dolor del tejido muscular y conectivo, el dolor de las articulaciones, el dolor irruptivo, el dolor por cáncer, el dolor somático, el dolor visceral, el síndrome de fatiga crónica, el dolor psicogénico y el trastorno doloroso.

Los síndromes de dolor neuropático son la consecuencia de cambios anormales que ocurren dentro de los sistemas de señalización del dolor tanto del sistema nervioso periférico como central. Su etiología y sintomatología diversas los han vuelto tradicionalmente particularmente difíciles de tratar con cierta uniformidad. Los ejemplos de síndromes de dolor neuropático incluyen los atribuidos a la neuralgia del trigémino o herpética, neuropatías periféricas (neuropatía diabética, neuropatía inducida por la quimioterapia), neuralgia postherpética, neuropatías por atrapamiento (síndrome del túnel carpiano), radiculopatía, síndrome de dolor regional complejo, causalgia, lumbalgia, dolor espontáneo (dolor sin un estímulo externo) y síndromes de desaferenciación tales como avulsión del plexo braquial y lesión de la médula espinal. La hiperalgesia (dolor fuerte asociado a un estímulo leve), la alodinia (dolor asociado a un estímulo inocuo), las parestesias (sensación de entumecimiento o pinchazo en ausencia de un estímulo externo) y la disestesia (sensaciones anormales desagradables espontáneas o evocadas) también se caracterizan normalmente como tipos de dolor neuropático. Los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento y la prevención de estos tipos de dolor neuropático y afecciones asociadas.

Otros trastornos

Además del tratamiento de trastornos del SNC, de la inflamación y del dolor, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para la prevención o el tratamiento de ciertas otras afecciones, enfermedades y trastornos en los que los RNN desempeñan un papel. Los ejemplos incluyen trastornos autoinmunes tales como el lupus, los trastornos asociados a la liberación de citocinas, la caquexia secundaria a la infección (por ejemplo, como ocurre en el SIDA, el complejo relacionado con el SIDA y la neoplasia), la obesidad, la pemfitis, la incontinencia urinaria, las enfermedades retinianas, las enfermedades infecciosas, la miastenia, el síndrome de Eaton-Lambert, la hipertensión, la osteoporosis, la vasoconstricción, la vasodilatación, las arritmias cardíacas, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, la bulimia, la anorexia, la diarrea, el estreñimiento y las úlceras, así como las indicaciones que se exponen en la solicitud PCT publicada WO 98/25619. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse para el tratamiento de convulsiones tales como las que son sintomáticas de la epilepsia y para el tratamiento de afecciones tales como la sífilis y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Usos Diagnósticos

Los compuestos pueden usarse en composiciones de diagnóstico, tales como sondas, en particular cuando se modifican para incluir marcadores apropiados. Las sondas pueden usarse, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o función de receptores específicos, en particular del subtipo de receptor $\alpha\beta 2$. Para este fin, lo que más se prefiere es que los compuestos de la presente invención se marquen con un resto isotópico radiactivo tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I .

Los compuestos administrados pueden detectarse usando procedimientos de detección conocidos adecuados para el marcador utilizado. Los ejemplos de procedimientos de detección incluyen la topografía de emisión de positrones (TEP) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU). Los radiomarcadores descritos anteriormente son útiles para la formación de imágenes por TEP (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F o ^{76}Br) y TCEFU (por ejemplo, ^{123}I), con semividas de aproximadamente 20,4 minutos para ^{11}C , aproximadamente 109 minutos para ^{18}F , aproximadamente 13 horas para ^{123}I y aproximadamente 16 horas para ^{76}Br . Se desea una elevada actividad específica para visualizar los subtipos de receptores seleccionados a concentraciones no saturantes. Las dosis administradas normalmente están por debajo del intervalo tóxico y proporcionan imágenes de alto contraste. Se espera que los compuestos sean susceptibles de administración a niveles no tóxicos. La determinación de la dosis se realiza de una manera conocida para un experto en la materia de la formación de imágenes por radiomarcador. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.969.144 de London y col.

Los compuestos pueden administrarse usando técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.969.144 de London y col. Los compuestos pueden administrarse en composiciones de formulación que incorporan otros ingredientes, tales como los tipos de ingredientes que son útiles en la formulación de una composición de diagnóstico. Los compuestos útiles de acuerdo con la realización de la presente invención se emplean mucho más preferentemente en formas de alta pureza. Véase, la Patente de los EE.UU. N.º 5.853.696 de Elmalch y col.

Después de que los compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), la presencia de dicho compuesto dentro del sujeto puede plasmarse en una imagen y cuantificarse mediante técnicas apropiadas con el fin de indicar la presencia, cantidad y funcionalidad de subtipos de RNN seleccionados. Además de los seres humanos, los compuestos también pueden administrarse a animales, tales como ratones, ratas, perros y monos. La TCEFU y la TEP pueden realizarse usando cualquier técnica y aparato apropiados. Véase Villemagne y col., en: Arneric y col. (Editores) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) y la Patente de los EE.UU. N.º 5.853.696 de Elmalch y col.

Los compuestos radiomarcados se unen con alta afinidad a los subtipos de RNN selectivos (por ejemplo, $\alpha\beta 2$) y preferentemente presentan una unión inespecífica despreciable a otros subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo, los subtipos de receptores asociados a músculos y ganglios). Como tales, los compuestos pueden usarse como agentes para la formación de imágenes no invasiva de subtipos de receptores nicotínicos colinérgicos dentro del cuerpo de un sujeto, en particular dentro del cerebro para el diagnóstico asociado a una diversidad de enfermedades y trastornos del SNC.

Las composiciones de diagnóstico pueden usarse en un procedimiento para diagnosticar la enfermedad en un sujeto, tal como un paciente humano. El procedimiento implica administrar a ese paciente un compuesto marcado de forma detectable como se describe en el presente documento y detectar la unión de dicho compuesto a los subtipos de RNN seleccionados (por ejemplo, subtipos de receptores $\alpha\beta 2$). Los expertos en la materia de usar herramientas de diagnóstico, tales como TEP y TCEFU, pueden usar los compuestos radiomarcados descritos en el presente documento para el diagnóstico de una amplia diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo las afecciones y trastornos asociados a la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo. Dichos trastornos incluyen una amplia diversidad de enfermedades y trastornos del SNC, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. Estas y otras enfermedades y trastornos representativos que pueden evaluarse incluyen los que se exponen en la patente de los EE.UU. N.º 5.952.339 de Bencherif y col.

Las composiciones de diagnóstico pueden usarse en un procedimiento para monitorizar subtipos de receptores

nicotínicos selectivos de un sujeto, tal como un paciente humano. El procedimiento implica la administración de un compuesto marcado de forma detectable como se describe en el presente documento a ese paciente y detectar la unión de dicho compuesto a subtipos de receptores nicotínicos seleccionados, en concreto los subtipos de receptores $\alpha 4\beta 2$.

5 Unión al receptor

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como ligandos de referencia en los ensayos de unión para los compuestos que se unen a subtipos de RNN, en particular a los subtipos de receptores $\alpha 4\beta 2$. Para este fin, los compuestos de la presente invención se marcan preferentemente con un resto isotópico radiactivo tal como ^3H o ^{14}C . Se describen en detalle ejemplos de dichos ensayos de unión a continuación.

10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Instrumentación y protocolos experimentales para la caracterización de formas de sal de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

15 Difracción de polvo de rayos X

Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X (DRXP) en un difractor Bruker AXS C2 GADDS usando radiación $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, microscopio de vídeo láser para el posicionamiento de automuestreo y un detector de área de dos dimensiones HiStar. La óptica de los rayos X consiste en un solo espejo multicapa Göbel acoplado con un colimador de poro de 0,3 mm. La divergencia del haz (es decir, el tamaño eficaz del haz de rayos X en la muestra) fue de aproximadamente 4 mm. Un modo de selección continua θ - θ se empleó con una distancia muestra-detector de 20 cm que proporciona un intervalo 2θ eficaz de $3,2^\circ$ - $29,7^\circ$. Normalmente, la muestra se expone al haz de rayos X durante 120 segundos. Las muestras ejecutadas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de ensayo de placa plana usando polvo tal como se recibieron sin moler. Se presionan ligeramente aproximadamente 1-2 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana. Las muestras ejecutadas en condiciones no ambientales se montaron sobre una oblea de silicio con un compuesto conductor de calor. Después, la muestra se calentó a la temperatura apropiada a aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$ y, posteriormente, se mantuvo isotérmicamente durante aproximadamente 5 min antes de que se iniciara la recogida de datos. Las posiciones de los picos se indican como 2θ con una precisión de $\pm 0,1^\circ$.

30 DRX de cristal único (DXCU)

Los datos se recogieron en un difractor Bruker AXS 1 K SMART CCD equipado con un dispositivo de refrigeración Oxford Cryosystems Cryostream. Las estructuras se resolvieron usando cualquiera de los programas SHELXS o SHELXD y se perfeccionaron con el programa SHELXL como parte del paquete de programas AXS SHELXTL de Bruker. A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno unidos a carbono se colocaron geométricamente y se dejaron perfeccionar con un parámetro de desplazamiento isotrópico. Los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo se localizaron en una síntesis de Fourier de diferencia y se les permitió perfeccionarse libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se recogieron espectros de RMN o bien en un instrumento Varian Unity 300 MHz o un instrumento Bruker 400 MHz equipado con un automuestreador y controlado por una consola DRX400. Se obtuvieron experimentos automáticos usando ICONNMR v4.0.4 (versión 1) ejecutado con Topspin v 1.3 (nivel de parche 8) usando los experimentos cargados Bruker convencionales. Para la espectroscopia no sistemática, los datos se adquirieron mediante el uso de Topspin solo.

Punto de fusión

45 Se usó un aparato de punto de fusión en platina caliente Fisher-Johns, en un entorno que corresponde a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto.

Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Se recogieron datos de CDB en un TA Instruments Q1000 o un Mettler DSC 823e equipado con un automuestreador de 50 posiciones. El instrumento se calibró para la calibración de energía y temperatura usando indio certificado. Normalmente se calentaron 0,5-1,5 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio con poros, a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ de 25°C a 175 - 200°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno a $30\text{ m}/\text{min}$ sobre la muestra.

Análisis termogravimétrico (ATG)

Se recogieron datos de ATG en un TA Instruments ATG Q500 equipado con un automuestreador de 16 posiciones o un Mettler ATG/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. *TA Instruments Q500*: Al instrumento se le calibró la temperatura usando Alumel certificado. Normalmente se cargaron 5-10 mg de cada muestra en un crisol de platino y un recipiente para CDB de aluminio pretarado y se calentaron a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 ml/min sobre la muestra. *Mettler ATG/SDTA 851e*: Al instrumento se le calibró la temperatura usando indio certificado. Normalmente se cargaron 5-10 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pretarado y se calentaron a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra.

Microscopía de luz polarizada (MLP)

10 Las muestras se estudiaron en un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una cámara de vídeo digital para la captura de imágenes. Se colocó una pequeña cantidad de cada muestra en un portaobjetos de vidrio, montado en aceite de inmersión y cubierto con un cubreobjetos de vidrio, separando las partículas individuales tanto como sea posible. La muestra se observó con un aumento apropiado y luz parcialmente polarizada, acoplada a un filtro de color falso λ .

15 Microscopía en platina caliente (MPC)

Se realizó una microscopía en platina caliente usando un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM combinado con un Mettler-Toledo MTFP82HT de platina caliente y una cámara de vídeo digital para la captura de imágenes. Se colocó una pequeña cantidad de cada muestra en un portaobjetos de vidrio con las partículas individuales separadas, tanto como sea posible. La muestra se observó con un aumento apropiado y luz parcialmente polarizada, acoplado a un filtro de color falso λ , mientras que se calentaba desde la temperatura ambiente normalmente hasta 10 °C/min.

Sorción dinámica de Vapor (SDV)

25 Se determinaron isothermas de sorción usando un analizador de sorción de humedad intrínseca SMS DVS controlado por el paquete de software SMS Analysis. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C por los controles del instrumento. La humedad se controló mediante la mezcla de corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 200 ml/min. La humedad relativa se midió mediante una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de HR del 1,0-100 %), situada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa) de la muestra en función del % de humedad relativa se monitorizó constantemente mediante la microbalanza (precisión \pm 0,005 mg).

30 Normalmente, se colocó una muestra de 5-20 mg en la cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y se descargó a una HR del 40 % y 25 °C (condiciones ambientales normales). Se realizó una isoterma de absorción de humedad como se indica a continuación (2 selecciones que proporcionan 1 ciclo completo). La isoterma patrón se realizó a 25 °C a intervalos de humedad relativa del 10 % en un intervalo de HR del 0-90 %.

Parámetros del procedimiento genérico de SDV

Parámetros	Valores
Adsorción - Selección 1	40-90
Desorción/Adsorción - Selección 2	90 - seco, seco - 40
Intervalos (% de HR)	10
Número de selecciones	2
Caudal (ml/min)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0,2
Tiempo de sorción	Tiempo límite de 6 horas

35 Las muestras se recuperaron después de la finalización de la isoterma y se volvieron a analizar mediante DRXP.

Determinación del agua mediante Karl Fischer (KF)

40 El contenido de agua de cada muestra se midió en un Coulómetro Mettler Toledo DL39 usando el reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Se introdujeron muestras sólidas pesadas en el vaso en un recipiente ATG de platino que estaba conectado a un Suba-Seal para evitar la entrada de agua. Se usaron aproximadamente 10 mg de muestra por titulación y se hicieron determinaciones por duplicado.

Solubilidad acuosa termodinámica por HPLC

Se determinó la solubilidad acuosa mediante la suspensión de compuesto suficiente en agua para proporcionar una concentración máxima final de \geq 10 mg/ml de la forma sin precursor del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 h y después se midió el pH. Después, la suspensión se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio C

ES 2 641 762 T3

en una placa de 96 pocillos. Después, el filtrado se diluyó por un factor de 101. La cuantificación fue mediante HPLC con respecto a una solución patrón de aproximadamente 0,1 mg/ml en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes de patrón, soluciones de muestra diluidas y sin diluir. La solubilidad se calculó usando las áreas del pico determinadas por integración del pico descubierto al mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección patrón. Si había suficiente sólido en la placa de filtro, se recogió el DRXP.

5

Parámetros del procedimiento de HPLC para el procedimiento de solubilidad acuosa termodinámica

Tipo de procedimiento:	Fase inversa con gradiente de elución		
Columna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µm, 50 × 4,6 mm		
Temperatura de la columna (°C):	25		
Inyecciones patrón (µl):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Inyecciones de ensayo (µl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Detección: longitud de onda, ancho de banda (nm):	260, 80		
Caudal (ml/min):	2		
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua		
Fase B:	TFA al 0,085 % en acetonitrilo		
Calendario:	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

Se realizó el análisis en un sistema Agilent serie HP1100 equipado con un detector de diodos en serie y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

Pureza química por HPLC

- 10 El análisis de la pureza se realizó en un sistema Agilent de la serie HP1100 equipado con un detector de diodos en serie y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

Parámetros del procedimiento de HPLC para la determinación de la pureza química

Preparación de la muestra	0,5 mg/ml en acetonitrilo:agua 1:1 (v/v)		
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 × 4,6 mm, 5 µm		
Temperatura de la columna (°C):	25		
Inyección (µl):	5		
Detección: longitud de onda, ancho de banda (nm):	255,90		
Caudal (ml/min):	1		
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua		
Fase B:	TFA al 0,085 % en acetonitrilo		
Calendario:	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0	95	5
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

Cromatografía de iones

- 15 Se recogieron datos en un Metrohm 761 Advanced Compact IC (para cationes) y un Metrohm 861 Advanced Compact IC (por aniones) usando el software IC Net v2.3. Las muestras se prepararon como soluciones madre 1000 ppm en DMSO. Las muestras se diluyeron a 100 ppm con DMSO antes del ensayo. La cuantificación se consiguió por comparación con soluciones patrón de concentración conocida del ion que se analiza.

Procedimiento de cromatografía iónica para aniones

Tipo de procedimiento	Intercambio aniónico
Columna:	Metrosep A Supp 5 - 250 (4,0 × 250 mm)

(continuación)

Temperatura de la columna (°C):	Ambiente
Inyección (µl):	20
Detección:	Detector de conductividad
Caudal (ml/min):	0,7
Eluyente:	carbonato de sodio 3,2 mM, carbonato ácido de sodio 1,0 mM en agua

Procedimiento de cromatografía iónica para cationes

Tipo de procedimiento	Intercambio de cationes
Columna:	Metrosep C2 - 250 (4,0 × 250 mm)
Temperatura de la columna (°C):	Ambiente
Inyección (µl):	20
Detección:	Detector de conductividad
Caudal (ml/min):	1,0
Eluyente:	Ácido tartárico 4,0 mM, ácido dipicolínico 0,75 mM en agua

Determinación y predicción de pKa

- 5 Se recogieron datos en un instrumento Sirius GIpKa con un accesorio D-PAS. Las mediciones se realizaron a 25 °C en solución acuosa por UV y en mezclas de metanol y agua por potenciometría. Los medios de titulación se ajustó por fuerza iónica (AFI) con KCl 0,15 M (ac). Los valores encontrados en las mezclas de metanol y agua se corrigieron al 0 % de cosolvente a través de la extrapolación Yasuda-Shedlovsky. Los datos se perfeccionaron usando el software Refinement Pro v1.0. La predicción de los valores de pKa se hizo usando el software de predicción de pKa ACD v9.

Determinación de log P

- 15 Se recogieron datos por titulación potenciométrica en un instrumento Sirius GIpKa usando tres relaciones de octanol:agua fuerza por fuerza iónica (AFI) para generar valores de Log P, Log P_{ion} y log D. Los datos se perfeccionaron usando software usando Refinement Pro v1.0. Se hizo una predicción de los valores de Log P usando ACD v9 y el software Syracuse KOWWIN v1.67.

Ejemplo 2. Síntesis de (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2)

- 20 Procedimiento A: A una solución de (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 1,07 mol) y trietilamina (167 g, 1,63 mol) en tolueno (700 ml) a -20 a -30 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (156 g, 1,36 mol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a -10 a -20 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación. La solución de reacción se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción, la suspensión se filtró para retirar el clorhidrato de trietilamina. El filtrado se lavó con ~600 ml de solución de bicarbonato de sodio acuosa diluida. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar **2** en forma de un aceite viscoso (260 g, 92 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5, 27 (m, 1H), 3, 44-3, 76 (m, 4H), 3, 05 (s, 3H), 2, 26 (m, 1H), 2, 15 (m, 1H), 1, 47 (s, 9H).

- 30 Procedimiento B: Se cargó un reactor con (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 kg, 10,7 mol), y trietilamina (1,75 kg, 17,3 mol) en tolueno (8,70 kg). El reactor se purgó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó y se enfrió a 3 °C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (1,72 kg, mol) (durante un período de 2 h) con enfriamiento en baño de hielo continuo (reacción exotérmica) (después de la adición completa, la temperatura era de 14 °C). La mezcla, ahora viscosa con clorhidrato de trietilamina precipitado, se agitó durante 12 h mientras se calentaba a 20 °C. Tanto la CG como el análisis por CCF (tinción de ninhidrina) indicaron que no quedaba material de partida. La mezcla se filtró para retirar el clorhidrato de trietilamina y el filtrado se devolvió al reactor. Después, el filtrado se lavó (2 veces, 3 kg) con bicarbonato de sodio acuoso al 5 %, usando 15 min de agitación y 15 min de tiempo de estabilización para cada lavado. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los compuestos volátiles se retiraron del filtrado al vacío, primero a 50 °C durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 10 h. El residuo pesaba 3,00 kg (rendimiento del 106 %) y era idéntico por análisis cromatográfico y RMN a las muestras preparadas anteriormente, con la excepción de que contenía tolueno.

Ejemplo 3. Síntesis de (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malonato de dietilo (3)

- 40 Preparación A: A una solución de *terc*-butóxido de potasio (187 g, 1,62 mol) en 1 metil-2-pirrolidinona (1,19 l) se le añadió malonato de dietilo (268 g, 1,67 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C. La solución se calentó a 40 °C y se agitó durante 20-30 min. Se añadió (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (112 g,

420 mmol) y la solución se calentó a 65 °C y se agitó durante 6 h. La solución de reacción se muestreó cada 2 h y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción (10-12 h), la mezcla se enfrió a aproximadamente 25 °C. Se añadió agua desionizada (250 ml) a la solución y el pH se ajustó a 3-4 por adición de ácido clorhídrico 2 N (650 ml). La suspensión resultante se filtró y se añadieron agua (1,2 l) y cloroformo (1,4 l). La solución se mezcló a fondo y se recogió y se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo de la fase de cloroformo. El aceite se disolvió en hexanos (2,00 l) y se lavó con agua desionizada (2 veces, 1,00 l). La fase orgánica se concentró a presión reducida a 50-55 °C para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (252 g) cuyo análisis por RMN ¹H indicó que era un 49,1 % de **3** (123,8 g) junto con un 48,5 % de malonato de dietilo (122 g) y 2 % de 1-metil-2-pirrolidinona (5 g). El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,20 (c, 4H), 3,63 (m, 1 H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,27 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (t, 6H).

Preparación B: En un reactor, mantenido en una atmósfera de nitrógeno, se cargó con etanol graduación del 100 % (5,50 kg) y etóxido de sodio al 21 % (en peso) en etanol (7,00 kg, 21,6 mol). La mezcla se agitó y se calentó a 30 °C. Se añadió malonato de dietilo (3,50 kg, 21,9 mol) durante un período de 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1,5 h. Se añadió una solución de (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 kg del producto del Ejemplo 2, Procedimiento B, 10,7 mol) en etanol graduación del 100 % (5,50 kg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (78 °C) durante 2 h. Tanto la CG como el análisis por CCF (tinción con ninhidrina) indicaron que no quedaba material de partida. Después, la mezcla agitada se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (2,25 kg) y se trató lentamente con una solución de ácido clorhídrico concentrado (1,27 kg, 12,9 mol) en agua (5,44 kg). Esta mezcla se lavó dos veces con metil *terc*-butil éter (MTBE) (14,1 kg y 11,4 kg), usando 15 min de agitación y 15 min de tiempo de estabilización para cada lavado. Los lavados con MTBE combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro (1 kg), se filtraron y se concentraron al vacío a 50 °C durante 6 h. El residuo (aceite de color rojo) pesaba 4,45 kg y era producto deseado al 49 % por análisis de CG (rendimiento global del 62 % a partir de (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo).

25 **Ejemplo 4. Síntesis de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (4)**

Procedimiento A: A una solución del producto del Ejemplo 3, Procedimiento A (232 g), que contenía 123,8 g (380 mmol) de **3** y 121,8 g (760 mmol) de malonato de dietilo, en tetrahidrofurano (1,2 l) se le añadió una solución de hidróxido de potasio al 21 % (450 g en 0,50 l de agua desionizada) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 1 h. La solución de reacción se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción (2-3 h), la mezcla se enfrió a aproximadamente 25 °C. La fase acuosa se recogió y se enfrió a 5 °C. El pH se ajustó a 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N (750 ml) y la suspensión resultante se mantuvo a de 5-10 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con hexanos (1 l). El filtrado acuoso se extrajo con cloroformo (1 l) y la fase de cloroformo se dejó a un lado. Los sólidos recogidos en la etapa de filtración se volvieron a disolver en cloroformo (1 l) por calentamiento a 40 °C. La solución se filtró para retirar los sólidos inorgánicos sin disolver. Las fases de cloroformo se combinaron y se concentraron a presión reducida a 50-55 °C para proporcionar un sólido (15 g) de color blanquecino. Los sólidos se combinaron y se disolvieron en acetato de etilo (350 ml) para proporcionar una suspensión que se calentó a 55-60 °C durante 2 h. La suspensión se filtró mientras estaba caliente y la torta resultante se lavó con acetato de etilo (2 veces, 150 ml) y hexanos (2 veces, 250 ml) para proporcionar 83,0 g (80,1 %) de **4** en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (d₄-CH₃OH, 400 MHz) δ 3,60 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Procedimiento B: Una solución del producto del Ejemplo 3, Procedimiento B (4,35 kg), que contenía 2,13 kg (6,47 mol) de **3**, en tetrahidrofurano (13,9 kg) se añadió a una solución agitada de hidróxido de potasio enfriada (1,60 kg, 40,0 mol) en agua desionizada (2,00 kg) en una atmósfera de nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 35 °C. La mezcla de reacción se calentó y se mantuvo a 40-45 °C durante 24 h, tiempo durante el cual los análisis por CG y CCF indicaron que la reacción era completa. La mezcla se enfrió a 25 °C y se lavó con MTBE (34 kg), usando 15 min de agitación y 15 min de tiempo de establecimiento. La fase acuosa se recogió y se enfrió a 1 °C. Después, una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (2,61 kg, 26,5 mol) en agua desionizada (2,18 kg) se añadió lentamente, manteniendo la temperatura de la mezcla a <15 °C durante y por 15 min después de la adición. El pH de la solución se ajustó a 3,7 mediante la adición adicional de ácido clorhídrico. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua (16 kg) y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 6 d. El sólido seco pesó 1,04 kg. El filtrado se enfrió a <10 °C y se mantuvo a esa temperatura mientras se reducía el pH mediante la adición de más ácido clorhídrico (se usaron 1,6 l de 6 N; 9,6 mol; pH final = 2). El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua (8 l) y se secó al vacío a 40 °C durante 3 d. El sólido seco pesó 0,25 kg. Los sólidos combinados (1,29 kg, rendimiento del 73 %) fueron cromatográficamente idénticos a las muestras preparadas anteriormente.

60 **Ejemplo 5. Síntesis de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (5)**

Procedimiento A: Una solución de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (83 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,42 l) se agitó en nitrógeno a 110-112 °C durante 2 h. La solución de reacción se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción la solución de

reacción se enfrió a 20-25 °C. La solución se mezcló con agua desionizada (1,00 l) y se añadió MTBE (1,00 l). Las fases se separaron y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con MTBE (1,00 l), después, cloroformo (1,00 l). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida a 50-55 °C para proporcionar un aceite. Este aceite se disolvió en MTBE (2,00 l) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 0,6 N (2 veces, 1,00 l). Se recogió la fase orgánica y se concentró a presión reducida a 50-55 °C para proporcionar un semisólido. El semisólido se suspendió en acetato de etilo/hexanos 1:4 (100 ml), se calentó a 50 °C, se mantuvo durante 30 min, se enfrió a -10 °C y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite, que se disolvió en MTBE (250 ml) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 6 N (2 veces, 100 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida a 50-55 °C para proporcionar un semisólido que se suspendió en acetato de etilo/hexanos 1:4 (50 ml), se calentó a 50 °C, se mantuvo durante 30 min, se enfrió a -10 °C y se filtró. Los sólidos se recogieron, se suspendieron en hexanos (200 ml) y se recogieron por filtración para proporcionar 54,0 g (77,6 %) de **5**. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,00 (s ancho, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento B: Una solución de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (1,04 kg, 3,81 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (6,49 kg) se agitó en nitrógeno a 110 °C durante 5 h, tiempo durante el cual los análisis por CCF y HPLC indicaron que la reacción era completa. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C (4 h) y se combinó con agua (12,8 kg) y MTBE (9,44 kg). La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min y se dejó que las fases se separaran (10 h). Se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se combinó con MTBE (9,44 kg), se agitó durante 15 min y se dejó sedimentar (45 min). Se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se combinó con MTBE (9,44 kg), se agitó durante 15 min y se dejó sedimentar (15 min). Las tres fases orgánicas se combinaron y se lavaron tres veces con ácido clorhídrico 1 N (porciones de 8,44 kg) y una vez con agua (6,39 kg), usando 15 min de agitación y 15 min de tiempo de estabilización para cada lavado. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro (2,0 kg) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida a 31 °C (2 h) para proporcionar un sólido. Este sólido se calentó al vacío durante 4 h a 39 °C durante 4 h y durante 16 horas a 25 °C, dejando 704 g (81 %) de **5** (pureza del 99,7 % por CG).

Procedimiento C (síntesis simplificada de **5**, usando **2** como material de partida): Una mezcla agitada de etóxido de sodio en etanol (21 por ciento en peso, 343 g, 1,05 mol), etanol (anhidro, 300 ml) y malonato de dietilo (168 g, 1,05 mol) se calentó a 40 °C durante 1,5 h. A esta mezcla se le añadió una solución de (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (138 g, 0,592 mol) en etanol (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 8 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (2,0 l) y se acidificó a pH = 3 con HCl 6 M (100 ml). La mezcla acuosa de etanol se extrajo con tolueno (1,0 l) y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 230 g de un aceite de color rojo. Se añadió el aceite de color rojo a 85 °C a un hidróxido de potasio acuoso 22,5 por ciento en peso (748 g, 3,01 mol). Después de que la adición se completara, se dejó que la temperatura de reacción subiera lentamente a 102 °C mientras que se producía una destilación de etanol. Cuando la temperatura de reacción había alcanzado 102 °C y la destilación había disminuido, el calentamiento continuó durante 90 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con tolueno (2 veces, 400 ml). A la fase acuosa se le añadieron 600 ml de ácido clorhídrico 6 M, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. Esto dio como resultado la formación de un precipitado, empezando a un pH de aproximadamente 4-5. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con 300 ml de agua. El sólido se secó al vacío para proporcionar 77 g de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 54 % con respecto a 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,47 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,39 (s, 9H).

Una suspensión de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (15 g, 55 mmol) en tolueno (150 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se calentó a reflujo durante un período de 2 h. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con MTBE (150 ml). La solución orgánica se enfrió con ácido cítrico acuoso al 10 % (2 veces, 200 ml) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 11,6 g de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,1 (s, 1H); 3,36-3,48 (m, 1H); 3,20-3,34 (m, 1H); 3,05-3,19 (m, 1H); 2,72-2,84 (m, 1H); 2,30-2,42 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 2H); 1,85-2,00 (m, 1H); 1,38-1,54 (m, 1H), 1,35 (2,9H).

Ejemplo 6. Síntesis de (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6)

Procedimiento A: Una solución de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (49,0 g, 214 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (200 ml) se enfrió a -10 °C. Se añadieron 250 ml (250 mmol) de una solución de borano 1 M en THF lentamente al matraz mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota durante un período de 30 minutos para controlar la liberación de gas una solución de hidróxido de sodio al 10 % (80 ml). La solución se extrajo con 500 ml de una solución 1:1 de hexanos/acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó con 10 g de gel de sílice. El gel de sílice se retiró por filtración y se lavó con 100 ml de hexanos/acetato de etilo 1:1. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar **6** (42 g, 91,3 %) en forma de un aceite de color naranja que solidificó tras reposar. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,67 (m, 2H), 3,38-3,62 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento B: Se añadió complejo de borano-THF (3,90 kg o l de 1 M en THF, mol) lentamente a una solución agitada de ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (683 g, 3,03 mol) en THF (2,5 kg), se mantuvieron en gas nitrógeno y se usó un baño de agua para mantener la temperatura entre 23 y 28 °C. La adición llevó 1,75 h. La agitación a 25 °C continuó durante 1 h, después de lo cual el análisis por CG indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió a <10 °C y se mantuvo por debajo de 25 °C a medida que se añadía lentamente hidróxido de sodio acuoso al 10 % (1,22 kg). La adición llevó 40 min. La mezcla se agitó 1 h a 25 °C y después se combinó con heptano/acetato de etilo 1:1 (v/v) (7 l). La mezcla se agitó durante 15 min y se dejó separar en fases (1 h). La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se combinó con una segunda parte de 7 l de heptano/acetato de etilo 1:1. Esto se agitó durante 15 min y se dejó separar en fases (20 min). La fase orgánica se extrajo de nuevo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (4,16 kg), usando 15 min de mezcla y de 1 h de tiempo de sedimentación. La fase orgánica se combinó con gel de sílice (140 g) y se agitó 1 h. Se añadió el sulfato de sodio anhidro (700 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con heptano/acetato de etilo 1:1 (2 l). El filtrado se concentró al vacío a <40 °C durante 6 h. El aceite resultante pesó 670 g (rendimiento del 103 %) y contenía trazas de heptano, pero por lo demás era idéntico a las muestras preparadas anteriormente de **6**, según análisis por RMN.

Ejemplo 7: (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7)

Procedimiento A: A una solución de (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (41,0 g, 190 mmol) se le añadió trietilamina (40 ml) en tolueno (380 ml) y se enfriaron a -10 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (20,0 ml, 256 mmol) lentamente a fin de mantener la temperatura de aproximadamente -5 a 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción, la solución se filtró y el filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (250 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (250 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre gel de sílice (10 g) y se concentró al vacío para proporcionar **7** (53,0 g, 92,8 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41-3,63 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento B: En una atmósfera de nitrógeno, una solución de trietilamina (460 g, 4,55 mol) y (R)-3-(2-hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (toda la muestra del Ejemplo 7, Procedimiento B, 3,03 mol) en tolueno (5,20 kg) se agitó y se enfrió a 5 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (470 g, 4,10 mol) lentamente, durante 1,25 h, manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C usando enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se calentó gradualmente (durante 1,5 h) a 35 °C y se mantuvo esta temperatura durante 1,25 h, momento en el que el análisis por CG indicó que la reacción era completa. La mezcla se enfrió a 25 °C y los sólidos se separaron por filtración y la torta del filtro se lavó con tolueno (1,28 kg). El filtrado se agitó con bicarbonato de sodio acuoso al 10 % (4,0 kg) durante 15 min y se dejó que las fases se separaran durante 30 min. Después, la fase orgánica se agitó con cloruro de sodio acuoso saturado (3,9 kg) durante 30 min y se dejó que las fases se separaran durante 20 min. La fase orgánica se combinó con gel de sílice (160 g) y se agitó durante 1 h. Se añadió sulfato sódico anhidro (540 g) y la mezcla se agitó durante 40 min adicionales. Después, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno (460 g). El filtrado se concentró al vacío a 50 °C durante 5 h y el aceite resultante se mantuvo al vacío a 23 °C durante 8 h adicionales. Esto dejó 798 g de **7**, con una pureza del 93 % según análisis por CG.

Ejemplo 8: Síntesis de (R)-3-vinilpirrolidona-1-carboxilato de *terc*-butilo (9)

Procedimiento A: Una solución de (R)-3-((metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (49,0 g, 167 mmol), yoduro de sodio (30,0 g, 200 mmol) y 1,2-dimetoxietano (450 ml) se agitó a 50-60 °C durante 4 h. La solución se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción, la solución se enfrió a -10 °C y se añadió *terc*-butóxido de potasio sólido (32,0 g, 288 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se muestreó cada hora y se analizó por HPLC para establecer la finalización de la reacción. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (25 g en seco). La torta se lavó con 1,2-dimetoxietano (100 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío, para proporcionar un aceite de color naranja con sólidos en suspensión. El aceite se disolvió en hexanos (400 ml), se agitó durante 30 min y se filtró para retirar los sólidos. La fase orgánica se secó sobre gel de sílice (10 g) y se concentró al vacío para proporcionar **9** (26,4 g, 82,9 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,77 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 1,2 Hz, J = 16 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,46 (m, 9H).

Procedimiento B: Una solución de (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (792 g del producto del Ejemplo 7, Procedimiento B, ~2,5 mol), yoduro de sodio (484 g, 3,27 mol) y 1,2-dimetoxietano (7,2 l) se agitó a 55 °C durante 4,5 h en atmósfera de nitrógeno, momento en el que el análisis por CG indicó que la reacción era completa. La solución se enfrió a <10 °C y se añadió en porciones *terc*-butóxido de potasio sólido (484 g, 4,32 mol) (tiempo de adición 1,25 h) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a 5 °C, se calentó lentamente (6 h) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (400 g en seco). La torta del filtro se lavó con 1,2-dimetoxietano (1,6 kg). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo semisólido se agitó con heptano (6,0 l) durante 2 h.

Los sólidos se separaron por filtración (la torta del filtro se lavó con 440 ml de heptano) y el filtrado se concentró al vacío a 20 °C para proporcionar 455 g de **9** (pureza del 90,7 %). Una muestra de este material (350 g) se destiló fraccionadamente a 20-23 torr (2,66-3,06 kPa) para proporcionar 296 g de **9** purificado (punto de ebullición 130-133 °C) (pureza de > 99 % según análisis por CG).

5 **Ejemplo 9: Síntesis de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (11)**

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 3-vinilpirrolidona-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (25 g, 127 mmol), 5-bromopirimidina (30,3 g, 190 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,11 g, 3,8 mmol) y acetato de sodio (18,8 g, 229 mmol) en N,N-dimetilacetamida (250 ml) durante 1 h y se añadió acetato de paladio (850 mg, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C a una velocidad de 40 °C/h y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se inactivó con agua (750 ml) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de 20 °C. Se añadió MTBE (300 ml), seguido de tierra de diatomeas (40 g, en seco). La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El residuo se lavó con MTBE (2 veces, 100 ml) y el filtrado se transfirió a un recipiente de 2 l equipado con un agitador superior y cargado con carbón activado (40 g). La suspensión se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo se lavó con MTBE (2 veces, 100 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 28,6 g de un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en MTBE (100 ml) y se añadió Si-Thiol® (2,0 g, 1,46 mmol de tiol/g, Silicycle Inc.). La suspensión se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró a través de un filtro fino y se mantuvo en un recipiente de vidrio.

A una solución de HCl 6 M (70 ml) se le añadió el filtrado durante un período de 30 min mientras se mantenía la temperatura interna entre 20 °C y 23 °C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h y la fase orgánica se retiró. La fase acuosa restante se basificó con KOH al 45 % en peso (50 ml) y la suspensión resultante se extrajo una vez con cloroformo (300 ml). La evaporación del disolvente al vacío (temperatura del baño a 45 °C) proporcionó 16,0 g (71,8 %), de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en forma de un aceite de color rojo, que se disolvió inmediatamente en isopropanol (50 ml) y se usó para la formación de sal.

25 **Ejemplo 10: Síntesis de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina**

A una solución de ácido cítrico (17,6 g, 91,6 mmol) en isopropanol (250 ml) y agua (25 ml) se le añadió gota a gota una solución de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (16,0 g, 91,2 mmol) en isopropanol (50 ml) a 55 °C. La solución resultante se sembró con mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II (200 mg) y se agitó durante 15 min. La suspensión se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 h, después de lo cual la suspensión se enfrió a 20 °C a -10 °C/h y se dejó reposar a 20 °C durante 12 h. La suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio grueso y el sólido recogido se lavó con isopropanol (64 ml) y metil *terc*-butil éter (64 ml). El sólido resultante, de flujo libre, de color castaño, se secó al vacío a 70 °C para proporcionar 17,4 g (36 %) de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (mezcla de las Formas II y III) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 6,50 (d, J = 17 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 7 Hz, J = 17 Hz, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,77 (d, J = 16 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 16 Hz, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 11: Selección para las sales de adición de ácido clorhídrico de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se disolvió base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en o bien acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona, acetonitrilo o alcohol isopropílico. La solución resultante se trató con 1 eq. de HCl entregado en una de las siguientes formas: 1 M en éter dietílico, 1 M en agua, 5 M en alcohol isopropílico o 4 M en dioxano. La mezcla se incubó a 50 °C/temperatura ambiente (ciclos de 4 h) durante 24 h. Donde el experimento dio como resultado un sólido estable, el material se analizó mediante DRXP.

Ejemplo 12: Selección para "mono" sales de adición de ácido de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se disolvió base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (10 mg, 0,057 mmol) en o bien acetato de isopropilo o acetonitrilo. Las soluciones se trataron con 1 eq. del ácido correspondiente (véase a continuación), se calentaron a 50 °C y se enfriaron lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Después, el disolvente se evaporó al vacío sin calentamiento y los residuos se analizaron mediante DRXP. Después, los sólidos se almacenaron en una cámara de humedad a 40 °C y humedad relativa del 75 % durante una semana y se volvieron a analizar por DRXP.

En los casos en los que el experimento no produjo un sólido cristalino, las muestras se maduraron en tetrahidrofurano y alcohol isopropílico, y, cuando se obtuvo un sólido, el sólido se analizó mediante DRXP y se almacenó en la cámara de humedad durante una semana para evaluar la estabilidad.

Los siguientes ácidos se exploraron, usando los procedimientos anteriores para la formación de "mono" sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico y ácido di-*p*-toluolil-D-tartárico.

Ejemplo 13: Selección para "hemi" sales de adición de ácido de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se disolvió base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (10 mg, 0,057 mmol) en o bien acetato de isopropilo o acetonitrilo. Después, las soluciones se trataron con 0,5 eq. del ácido correspondiente (véase a continuación), se calentaron a 50 °C y se enfriaron lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Después, el disolvente se evaporó al vacío sin calentamiento y los residuos se analizaron mediante DRXP. Después, los sólidos se almacenaron en la cámara de humedad a 40 °C y humedad relativa del 75 % durante una semana y se volvieron a analizar por DRXP.

En los casos en los que el experimento no proporcionó un sólido cristalino, estas muestras se maduraron en tetrahidrofurano y alcohol isopropílico y cuando se obtuvo un sólido, el sólido se analizó mediante DRXP y se almacenó en la cámara de humedad durante una semana para evaluar la estabilidad.

Los siguientes ácidos se exploraron, usando los procedimientos anteriores para la formación de "hemi" sales de adición de ácido: ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido succínico, ácido adípico y ácido di-*p*-toluoil-D-tartárico.

Ejemplo 14: Procedimiento general de aumento a escala para sales seleccionadas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Un número de sales de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se eligieron para su aumento a escala a ~200 mg para una caracterización adicional. Estas formas de sal incluyen: citrato (mono y hemi), orotato (mono), 4-hidroxibenzoato de metilo (mono), di-*p*-toluoil-D-tartrato (mono y hemi), maleato (mono y hemi) y fumarato (mono y hemi).

Se disolvió base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (189 mg, 1,077 mmol) en acetonitrilo. Después, la solución se trató con 1,1 eq del ácido correspondiente para la preparación de la mono sal y 0,5 eq. para la preparación de la hemi sal. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche.

El sólido obtenido se filtró y se secó con succión antes de ser analizado por DRXP y RNM-¹H. Se realizaron experimentos de ATG para determinar el contenido de agua o de otros disolventes, y los experimentos de CDB se realizaron para establecer la estabilidad de las formas aisladas y la posibilidad de nuevas formas para cada sal. Se usaron experimentos de SDV para evaluar la higroscopicidad de las sales. La pureza por HPLC y la solubilidad termodinámica también se midieron para cada sal.

Ejemplo 15: Mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I

Se obtuvo mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I de acuerdo con el procedimiento de selección de mono-sales, a partir de acetato de isopropilo, por evaporación y maduración en tetrahidrofurano. Como alternativa, el mono-citrato de Forma I se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de selección de mono sal, a partir de acetonitrilo, por evaporación y maduración en alcohol isopropílico. El difractograma de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 16: Mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II

Una suspensión de la mezcla de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina Formas II y III en metanol se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La suspensión se enfrió posteriormente a 20 °C a una velocidad de -30 °C/h, seguido inmediatamente por el calentamiento de nuevo a 50 °C a una velocidad de 30 °C/h. Se interrumpió el calentamiento al alcanzar 50 °C y la suspensión se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró y cualquier material residual en el matraz se aclaró con metanol adicional. El residuo se secó a 70 °C al vacío durante 16 h para proporcionar mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II. El difractograma de DRXP de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 17: Mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo

Se preparó mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo por liofilización de una solución de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II en agua. El difractograma de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 18: Mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma III

Se preparó mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma III permitiendo que el mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo repose a temperatura ambiente durante dos horas. El difractograma de DRXP del mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma III se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 19: Mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma IV

Se obtuvo mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma IV mediante la maduración de la Forma II en acetona/metil isobutil cetona. El difractograma de DRXP del mono-citrato de Forma IV se muestra en la Figura 5.

Ejemplo de Referencia 20: Sal de mono-(R)-(-)-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

5 Se añadió ácido orótico (0,965 g, 6,18 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente en agitación de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,084 g, 6,18 mmol) en 2-propanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo. La mezcla resultante de sólidos se calentó a reflujo durante 5 min, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El polvo de color beige claro se filtró, se lavó con 2-propanol (10,8 ml) y se secó en un horno de vacío (de purga de aire) a 50 °C durante 20 h para proporcionar 1,872 g (77,9 %) de un sólido grueso de color
10 blanquecino a color blanco, pf 230-233 °C. RMN ¹H (D₂O): δ 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,93 (s, 1H, = CH de ácido orótico, indicando una estequiometría de mono-sal), 3,38 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,78 (m, 1H). Los resultados de los análisis elementales indican la presencia de ácido orótico en exceso y una estequiometría de base:sal de ácido orótico 1:1,1. Análisis elemental: Calculado para C₁₀H₁₃N₃ · C₅H₄N₂O₄: (C, 54,38 %; H, 5,17 %, N, 21,14 %); Encontrado:(C, 53,49 %, 53,44 %; H, 5,04 %, 5,10 %; N, 20,79 %, 20,84 %).

Ejemplo de Referencia 21: Mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I

Se disolvió base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (189 mg, 1,077 mmol, recientemente preparado) en acetonitrilo (5 ml). Después, la solución se trató con 1,1 eq. de una solución de ácido orótico (1 M en etanol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido se filtró y se secó con succión antes de ser analizado mediante DRXP y RMN-¹H. El difractograma de DRXP del mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I se muestra en la Figura 6.

Ejemplo de Referencia 22: Mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I

25 Se disolvió base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (189 mg, 1,077 mmol, recientemente preparada) en acetonitrilo (5 ml). Después, la solución se trató con 1,1 eq. de una solución de ácido maleico (1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido se filtró y se secó con succión antes de ser analizado mediante DRXP y RMN-¹H. El difractograma de DRXP del mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma I se muestra en la Figura 7.

30 Ejemplo de Referencia 23: Mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II

Se suspendió mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (Forma I) en etanol y se incubó a 50 °C/ta en ciclos de 4 h durante 48 h. El análisis por DRXP del sólido mostró la Forma II. El difractograma de DRXP del mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de Forma II se muestra en la Figura 8.

Ejemplo de Referencia 24: Mono-oxalato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

35 Se añadió ácido oxálico (0,516 g, 5,73 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente en agitación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,00 g, 5,70 mmol) en etanol (10 ml). La sal precipitó tras un calentamiento adicional de la solución. Para facilitar la agitación, la mezcla se diluyó con etanol (6 ml) y los conglomerados se rompieron con una espátula. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. El polvo de color beige claro se filtró, se lavó con etanol y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 6 h para proporcionar 1,40 g (92,3 %) de un polvo esponjoso de color blanco cremoso, pf 149-151 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 6,56 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164,90 (C=O de ácido oxálico), 156,97, 154,17, 133,66, 130,31, 124,20, 48,70, 44,33, 40,98, 30,42. Análisis elemental: Calculado para C₁₀H₁₃N₃ · C₂H₂O₄ (C, 54,33 %; H, 5,70 %, N, 15,84 %); Encontrado (C, 54,39 %, 54,29 %; H, 5,68 %, 5,66 %; N, 15,68 %, 15,66 %).

45 Ejemplo de Referencia 25: Hemi-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se obtuvieron sales de di-*p*-toluoil-D-tartrato sólidas de acuerdo con el procedimiento de selección de "hemi" sal a partir de acetato de isopropilo o acetonitrilo por evaporación, o por evaporación si es acetato de isopropilo, seguido de maduración con tetrahidrofurano o por evaporación del acetonitrilo seguida de maduración con alcohol isopropílico.

50 El siguiente procedimiento se usó para hacer una mayor cantidad de la sal. Se añadió ácido (+)-O,O'-Di-*p*-toluoil-D-tartárico (1,103 g, 2,85 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente en agitación de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,007 g, 5,74 mmol) en etanol (10 ml). Precipitaron unos pocos sólidos insolubles que no se disolvieron al calentar la mezcla a reflujo. La solución de color ámbar claro (con algunos sólidos finos) se agitó durante 4-5 h y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La precipitación de la sal en
55 forma de un polvo de color beige claro fue lenta. Después de agitar durante 15 días, los sólidos se filtraron, se

lavaron con etanol (5 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante 21 h para proporcionar 1,50 g (71,5 %) de un polvo de color amarillento a ligeramente coloreado de amarillo, pf 178-180 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó estequiometría base:sal de ácido 1:0,5. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,30 (s ancho, -1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,87 (d, 2H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 7,27 (d, 2H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 6,40 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,58 (s, 1H, CH(CO₂H)-O- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 3,21 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 1,93 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 26: Hemi-di-*p*-benzoil-D-tartrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se añadió ácido (+)-O,O'-di-benzoil-D-tartárico (1,025 g, 2,72 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,003 g, 5,72 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla se calentó casi a reflujo en una placa caliente, produciendo una solución de color ámbar claro. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Debido a que no había sólidos presentes, la solución se evaporó lentamente en una campana de humos, proporcionando sólidos gomosos de color castaño-marrón. Se añadió acetato de isopropilo (10 ml) y con raspado con espátula y agitación, se depositaron sólidos de color beige claro. La mezcla se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo (2 veces, 5 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante 24 h para proporcionar 1,93 g (95,2 %) de un polvo blanquecino, pf 155-160 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría base:sal de ácido 1:0,5. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,25 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 7,98 (d, 2H C₆H₅-), 7,57 (m, 1H, C₆H₅-), 7,48 (m, 2H, C₆H₅-), 6,38 (m, 2H), 5,61 (s, 1H, -CH(CO₂H)-O- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 3,22 (dd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,00 (dt, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 27: Hemi-di-*p*-anisoil-D-tartrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se añadió ácido (+)-di-*p*-anisoil-D-tartárico (1,199 g) en forma de un sólido a una, solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (0,999 g) en etanol (10 ml). La solución resultante, con unos pocos sólidos presentes, se agitó y se calentó en un intento de disolver todos los sólidos. La solución se convirtió en una masa espesa. Después de reposar a temperatura ambiente durante 4-5 h, se añadió etanol adicional (10 ml). La mezcla que contenía sólidos de color beige claro a color crema se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con etanol (10 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante 21 h para proporcionar 1,91 g (87,3 %) de un polvo de color blanco, pf 173-177 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría base:sal de ácido 1:0,5. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,20 (s ancho, -1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,93 (d, 2H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 7,00 (d, 2H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 6,40 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,56 (s, 1H, CH(CO₂H)-O- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 3,76 (s, 3H, -OCH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de hemi-sal), 3,22 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 28: Mono-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se obtuvieron sales de di-*p*-toluoil-D-tartrato sólidas de acuerdo con el procedimiento de selección de "mono" sal de acetato de isopropilo o acetonitrilo por evaporación.

El siguiente procedimiento se usó para fabricar una mayor cantidad de la sal. Se añadió ácido (+)-O,O'-Di-*p*-toluoil-D-tartárico (2,205 g, 5,71 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,000 g, 5,70 mmol) en etanol (21 ml). La precipitación de la sal fue inmediata. Después de calentar suavemente la mezcla en agitación en una placa caliente a aproximadamente reflujo, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con etanol (3 veces, 5 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante 13 h para proporcionar 3,081 g (96,1 %) de un polvo de color beige claro, pf 181-184 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de sal 1:1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,60 (s ancho, ~1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,83 (d, 4H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 7,27 (d, 4H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 6,44 (d, 2H), 5,62 (s, 2H, CH(CO₂H)-O- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 3,30 (dd, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,33 (6H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 2,02 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 29: Mono-di-*p*-benzoil-D-tartrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se añadió ácido (+)-O,O'-di-benzoil-D-tartárico (2,05 g, 5,72 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (0,999 g, 5,69 mmol) en etanol (21 ml) en un matraz de fondo redondo, produciendo una solución. Después de agitación y calentamiento adicionales, la precipitación de la sal se produjo en la solución caliente. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura ambiente durante un fin de semana de dos días. Los sólidos resultantes se filtraron en un embudo Büchner, se lavaron con etanol (4 veces, 5 ml) y se secaron en un horno de vacío (de purga de aire) a 50 °C durante 13 h para proporcionar 2,832 g (93,0 %) de un polvo de color beige claro a blanquecino, pf 165-171 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de sal 1:1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,65 (s ancho, ~1H), 9,03 (s, 1H), 9,83 (s, 2H), 7,94 (d,

4H, C₆H₅-), 7,60 (m, 2H, C₆H₅-), 7,50 (m, 4H, C₆H₅-), 6,45 (m, 2H), 5,67 (s, 2H, -CH(CO₂H)-O- de resto de ácido, indicando una estequiometría de mono-sal), 3,31 (dd, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 30: Mono-(1S)-(+)-10-canforsulfonato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

5 Se añadió ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (1,329 g, 5,72 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,00 g) en 2-propanol (23 ml, 5,70 mmol) en un matraz de fondo redondo. Después de enfriar a temperatura ambiente, no hubo precipitación de sólidos. La solución se dejó reposar durante la noche. Se observó material gelatinoso que contenía sólidos de color blanco. Después de agitar dos días, la mezcla se diluyó con 2-propanol (10,5 ml) porque agitar esta masa gelatinosa de color blanco era difícil. Después de la agitación durante la noche, el polvo de color blanco resultante se filtró en un embudo Büchner, se lavó con 2-propanol (5 ml) (NOTA: Los sólidos parecían tener alguna solubilidad en 2-propanol) y se secaron en un horno de vacío (de purga de aire) a 50 °C durante 6 h para proporcionar 1,47 g (63,2 %) de un polvo de color blanco, pf 172-173 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de sal 1:1. Después de permanecer siete días, se observó una segunda cosecha de agujas de color beige claro en los licores de cristalización. Este material se filtró, se lavó con 2-propanol (10 ml) y se secó en un horno de vacío (de purga de aire) a 50 °C durante 21 h para proporcionar 0,245 g de agujas de color beige claro, pf 173-174 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 6,57 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H) 3,33 (m, 1H, parcialmente enmascarado por H₂O), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (d, 1H, -CH₂- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 2,64 (m, 1H), 2,41 (d, 1H, -CH₂- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 2,25 (t, 0,5H), 2,20 (t 0,5H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (t, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,28 (m, 2H, -CH₂- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 1,03 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 0,73 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal).

Ejemplo de Referencia 31: Mono-(1R,2S)-(+)-canforato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

25 Se añadió ácido (1R,2S)-(+)-canfórico (1,149 g, 5,74 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,00 g, 5,70 mmol) en etanol (14 ml) en un matraz de fondo redondo. Tras el calentamiento, todos los sólidos se disolvieron, proporcionando una solución de color amarillo. No se formó ningún precipitado tras el reposo a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró mediante evaporación rotatoria a una espuma de color ámbar-marrón que se secó al vacío a 50 °C (purga de aire) durante 6 h para proporcionar 2,098 g de un aceite viscoso, de color ámbar. Se añadió acetato de isopropilo (10 ml) y la solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Hubo algunos indicios de nucleación de cristales en el aceite gomoso, de color rojo ámbar. Se añadió más acetato de isopropilo (10 ml) y 2-propanol (20 gotas) y la mezcla se calentó suavemente y se agitó durante 48 h. Los sólidos lechosos, cremosos resultantes con algunos conglomerados de color naranja se rompieron con una espátula y la mezcla (licor incoloro) se agitó durante la noche. Los sólidos de color blanquecino se filtraron en un embudo Büchner, se lavaron con acetato de isopropilo frío (10 ml) y se secaron en un horno de vacío (purga de aire) a 50 °C durante 21 h para proporcionar 2,034 g (94,9 %) de un polvo de color blanquecino a color crema en polvo, pf 157-159 °C. El análisis oir RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de sal 1:1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H) 2,74 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,30 (sexteto, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) 1,32 (m, 1H), 1,15 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 1,07 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 0,75 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal).

Ejemplo de Referencia 32: Mono-di-*p*-anisoil-D-tartrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

45 Se añadió ácido (+)-di-*p*-anisoil-D-tartárico (2,388 g, 5,71 mmol) en forma de un sólido a una solución caliente, en agitación, de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,008 g, 5,75 mmol) en etanol (22 ml) en un matraz de fondo redondo. La precipitación de la sal se produjo antes de que se hubiera añadido la totalidad del ácido (+)-di-*p*-anisoil-D-tartárico. La sal no se disolvió tras el calentamiento, pero la aparición de los sólidos cambió, con la conversión a un polvo de color blanco, ligero y esponjoso. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Los sólidos resultantes se filtraron en un embudo Büchner, se lavaron con etanol (5 veces, 5 ml) y se secaron en un horno de vacío (de purga de aire) a 50 °C durante 13 h para proporcionar 3,20 g (94,4 %) de un polvo de color blanquecino, yesoso, pf 173-176 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de sal 1:1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,65 (s ancho, ~1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,89 (d, 4H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 7,01 (d, 4H, -C₆H₄-, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 6,44 (m, 2H), 5,60 (s, 2H, CH(CO₂H)-O- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 3,79 (s, 6H, -OCH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 3,30 (dd, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 33: Sal de mono-(R)-(-)-phencyphos de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se añadió (R)-(-)-phencyphos (1,391 g, 5,77 mmol) en forma de un sólido a una solución en agitación de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,006 g, 5,73 mmol) en etanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo. La mayoría de los sólidos se disolvieron tras la agitación a temperatura ambiente y todos los sólidos se disolvieron con

calentamiento suave. La solución de color ámbar en agitación se calentó a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Los cristales en forma de aguja de color blanco resultantes se filtraron en un embudo Büchner, se lavaron con etanol frío (5 ml) y se secaron en un horno de vacío (de purga de aire) a 50 °C durante 18 h para proporcionar 0,811 g (33,9 %) de cristales de color blanco, pf 197-201 °C. El análisis por RMN ¹H (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de sal 1:1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,81 (s ancho, ~1H), 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,27 (m, 5H, C₆H₅-), 6,56 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,00 (d, 1H, -O-CH- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 4,00 (d, 1H, -O-CH₂- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 3,48 (dd, 1H, -O-CH₂- de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 3,36 (dd, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 0,79 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal), 0,60 (s, 3H, -CH₃ de resto de ácido, lo que indica una estequiometría de mono-sal).

Aunque en el presente documento se ilustran y se describen en detalle realizaciones específicas de la presente invención, la invención no se limita a ello. Las descripciones detalladas anteriormente se proporcionan como ejemplo de la presente invención y no deben interpretarse como que constituyen ninguna limitación de la invención.

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica de mono-citrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los picos de A, o los picos de B o los picos de C:

A	B	C
2θ	2θ	2θ
11,02	9,43	5,05
20,01	12,24	10,81
22,06	16,24	14,06
24,06	18,38	15,20
32,13	19,18	17,43
33,35	19,48	23,47
34,61	21,52	24,21
35,96	22,89	25,52
38,65	23,08	26,95
40,23	24,28	
	30,77	
	31,27	
	32,36	
	33,09	
	34,86	
	37,26	
	37,63	
	39,47	

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y uno o más de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor, inflamación o un trastorno del SNC.
4. Un compuesto de la Reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o prevención del dolor, inflamación o un trastorno del SNC.
5. Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del estreñimiento.
6. Un compuesto de la Reivindicación 1, para su uso en el tratamiento del estreñimiento.
7. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la Reivindicación 1, que comprende:
- (i) mezclar la base libre, o una solución de la base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en un disolvente adecuado con ácido cítrico en forma pura o como una solución del ácido en un disolvente adecuado;
- (ii) (a) enfriar la solución de sal resultante para provocar la precipitación; o
- (ii) (b) añadir un antisolvente adecuado para provocar la precipitación; o
- (ii) (c) evaporar el primer disolvente y añadir un nuevo disolvente y repetir o bien la etapa (ii) (a) o o bien la etapa (ii) (b); y
- (iii) filtrar para recoger la sal.

Figura 1

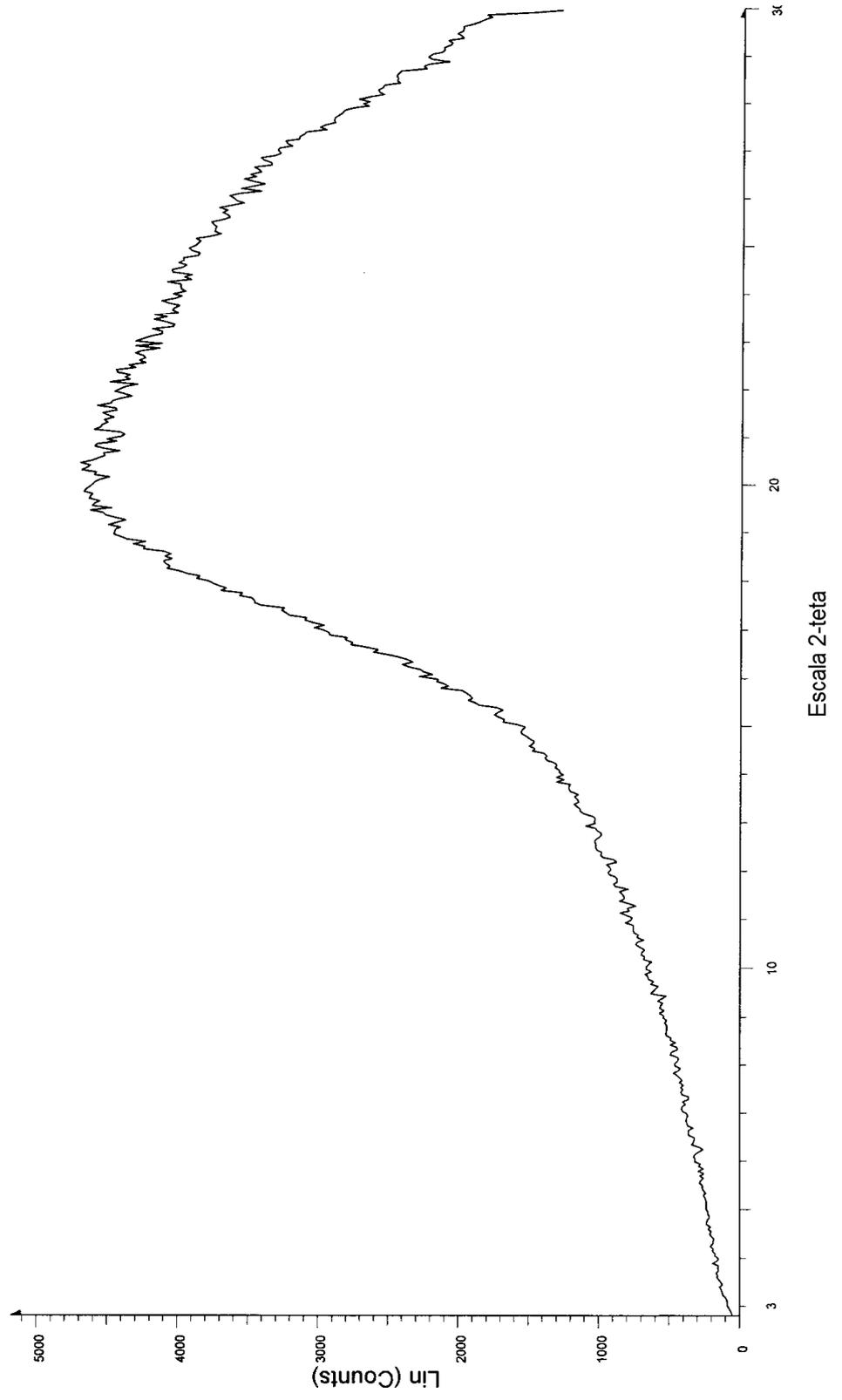


Figura 2

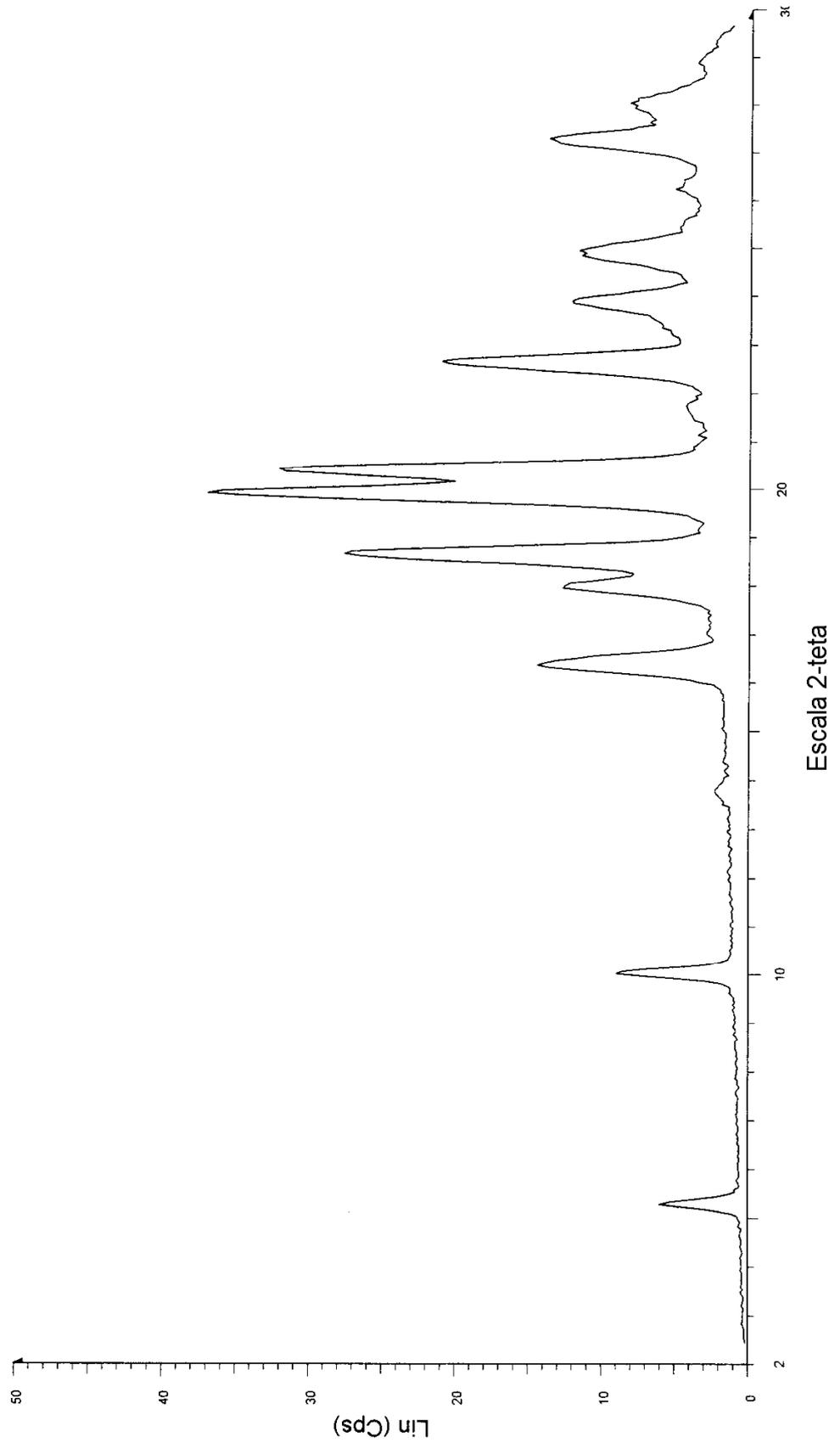


Figura 3

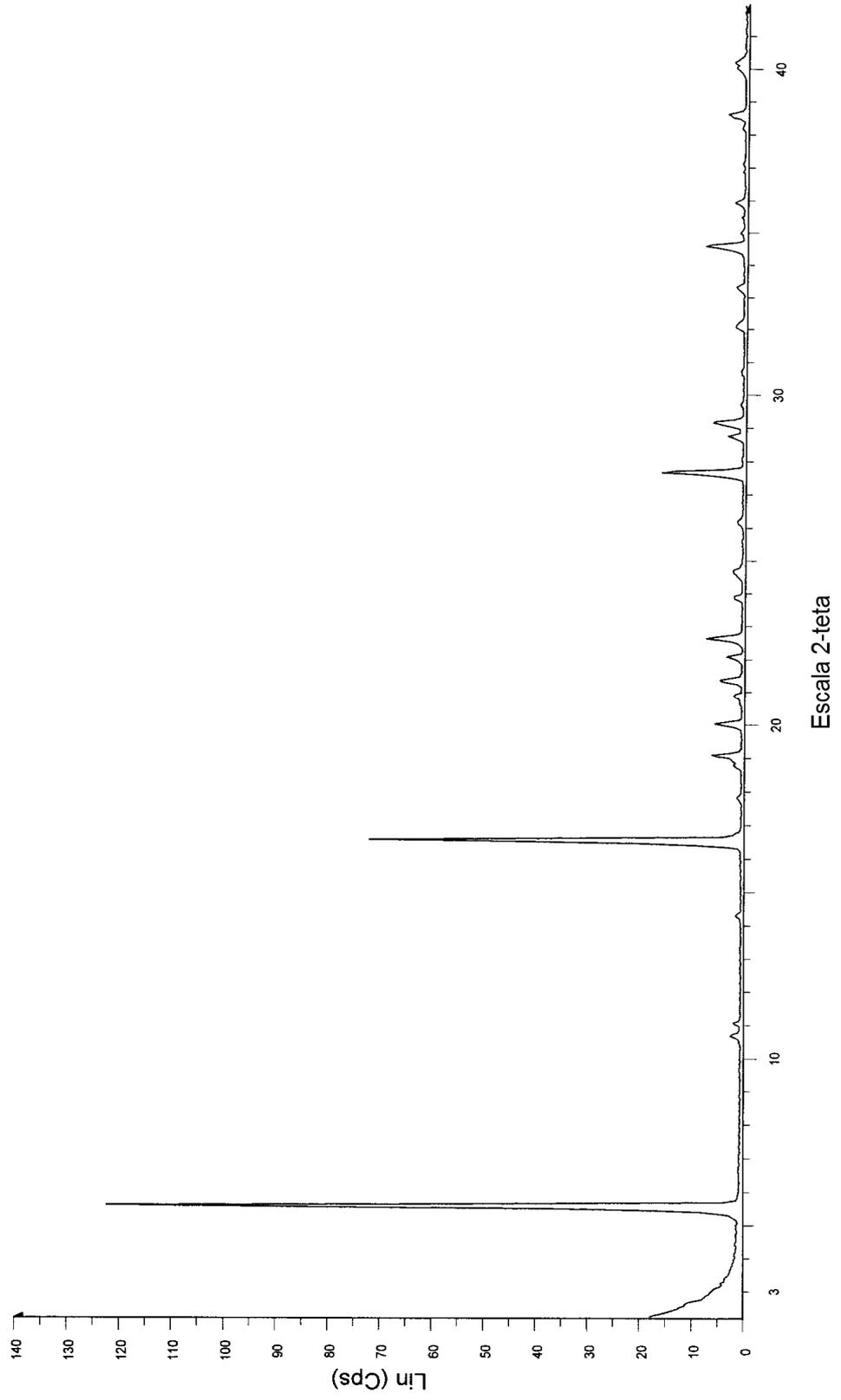


Figura 4

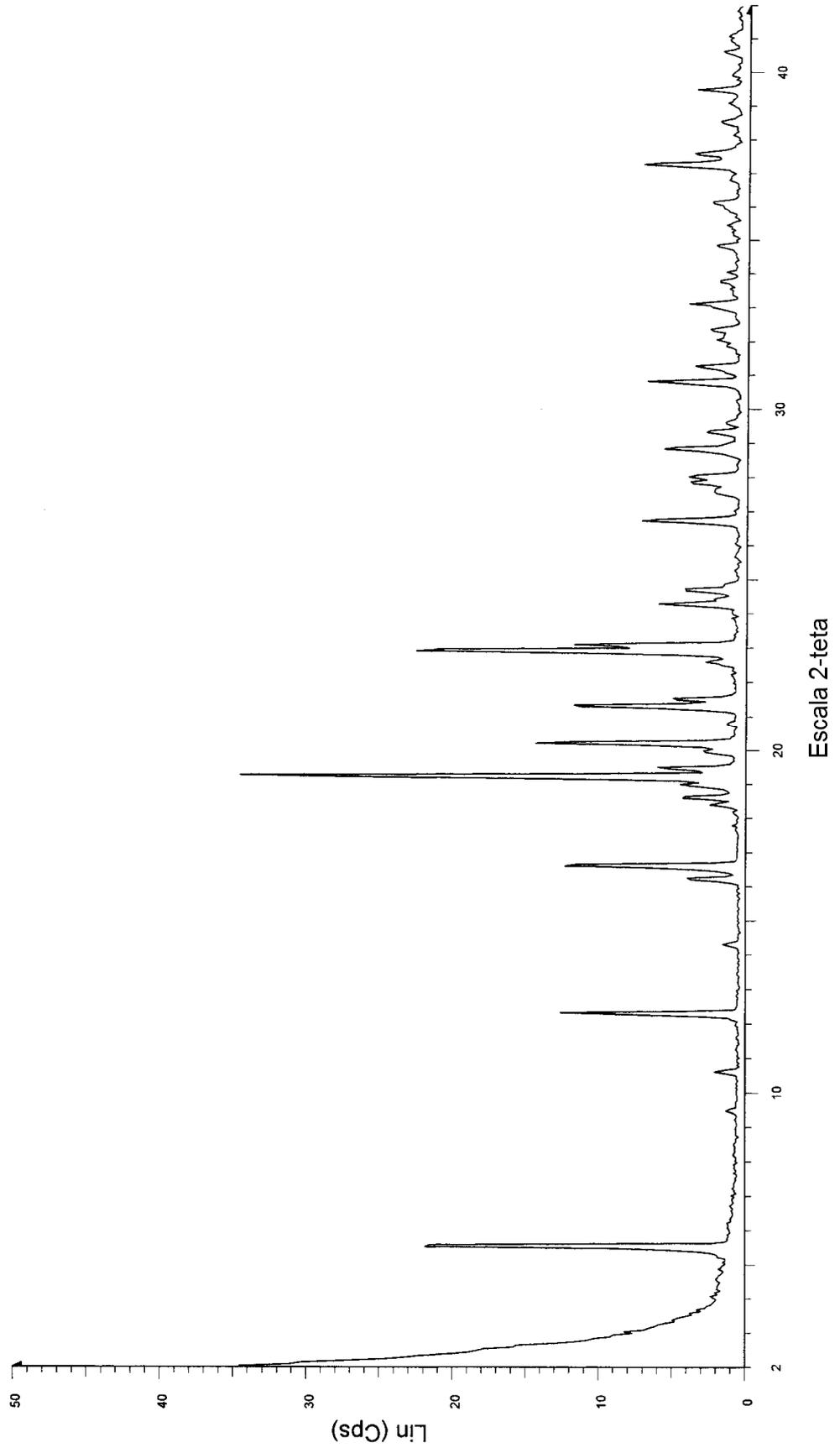


Figura 5

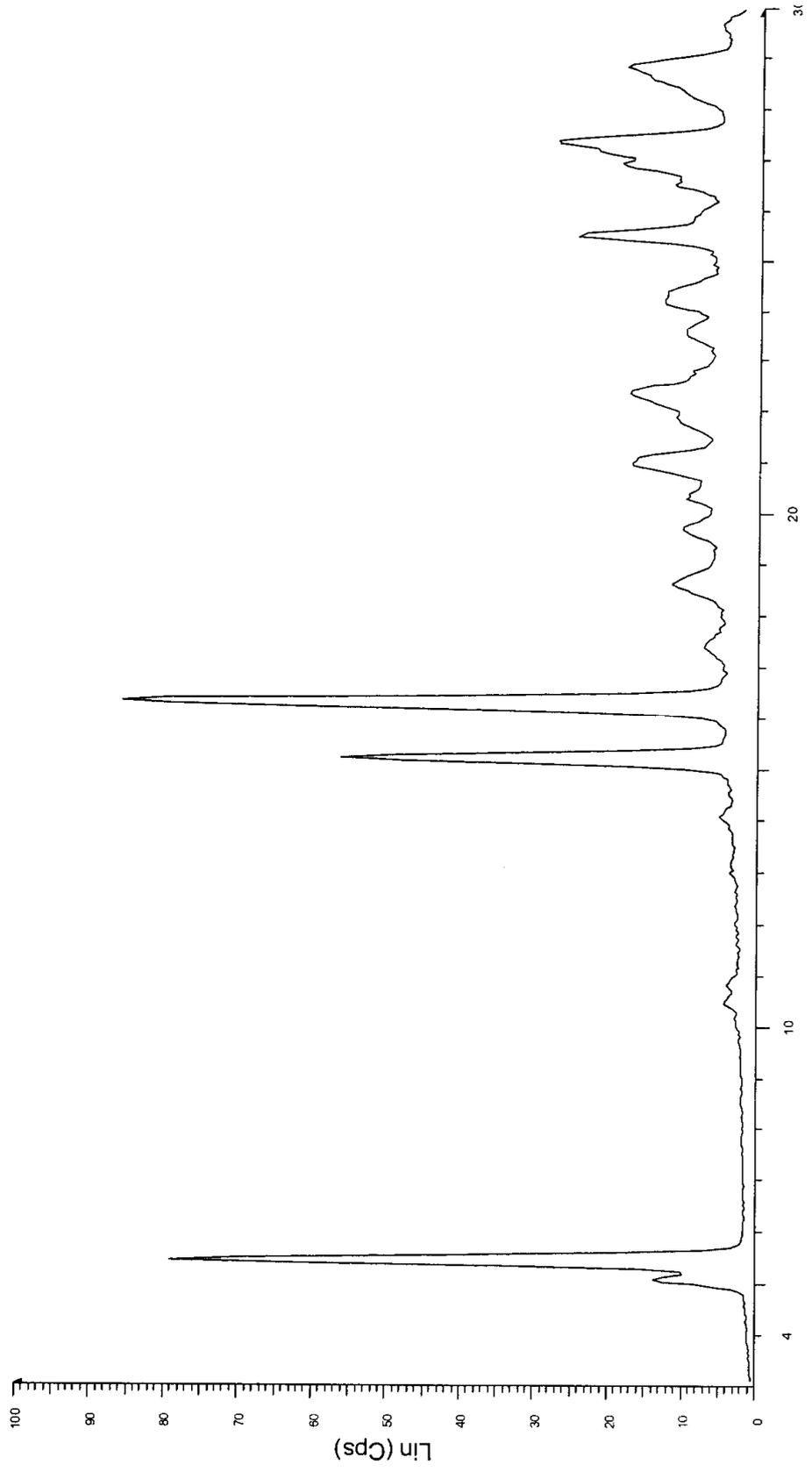


Figura 6

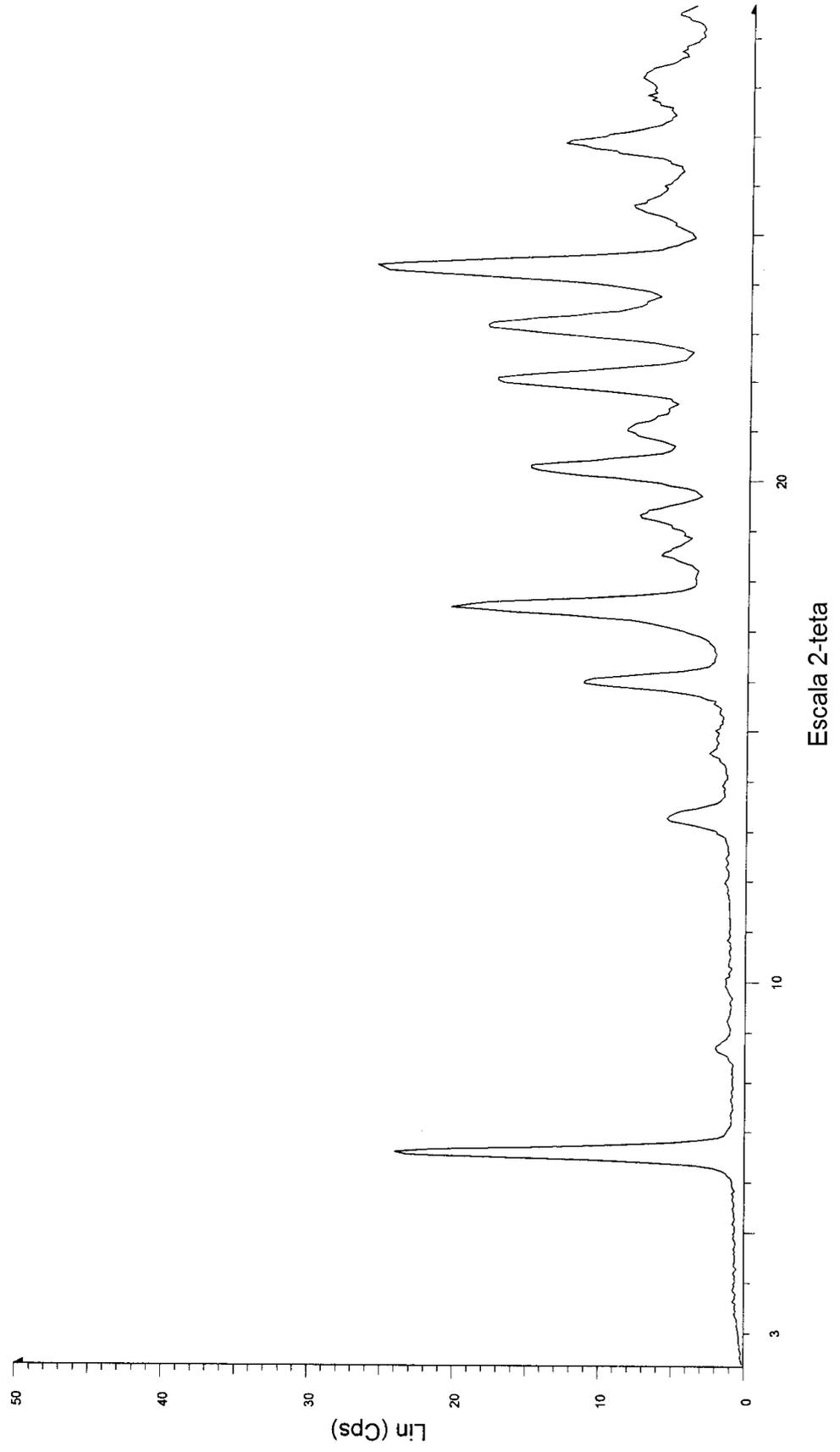


Figura 7

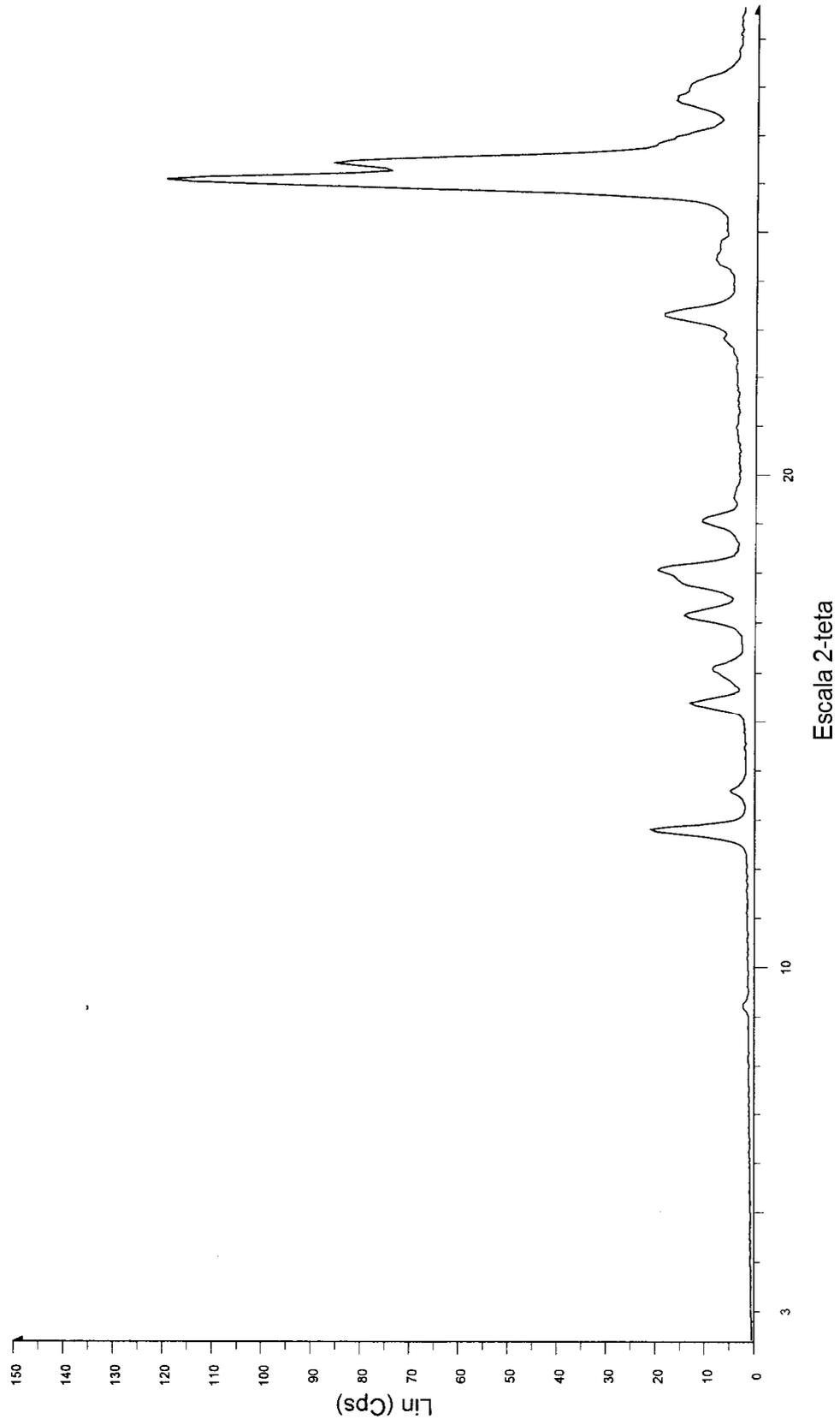
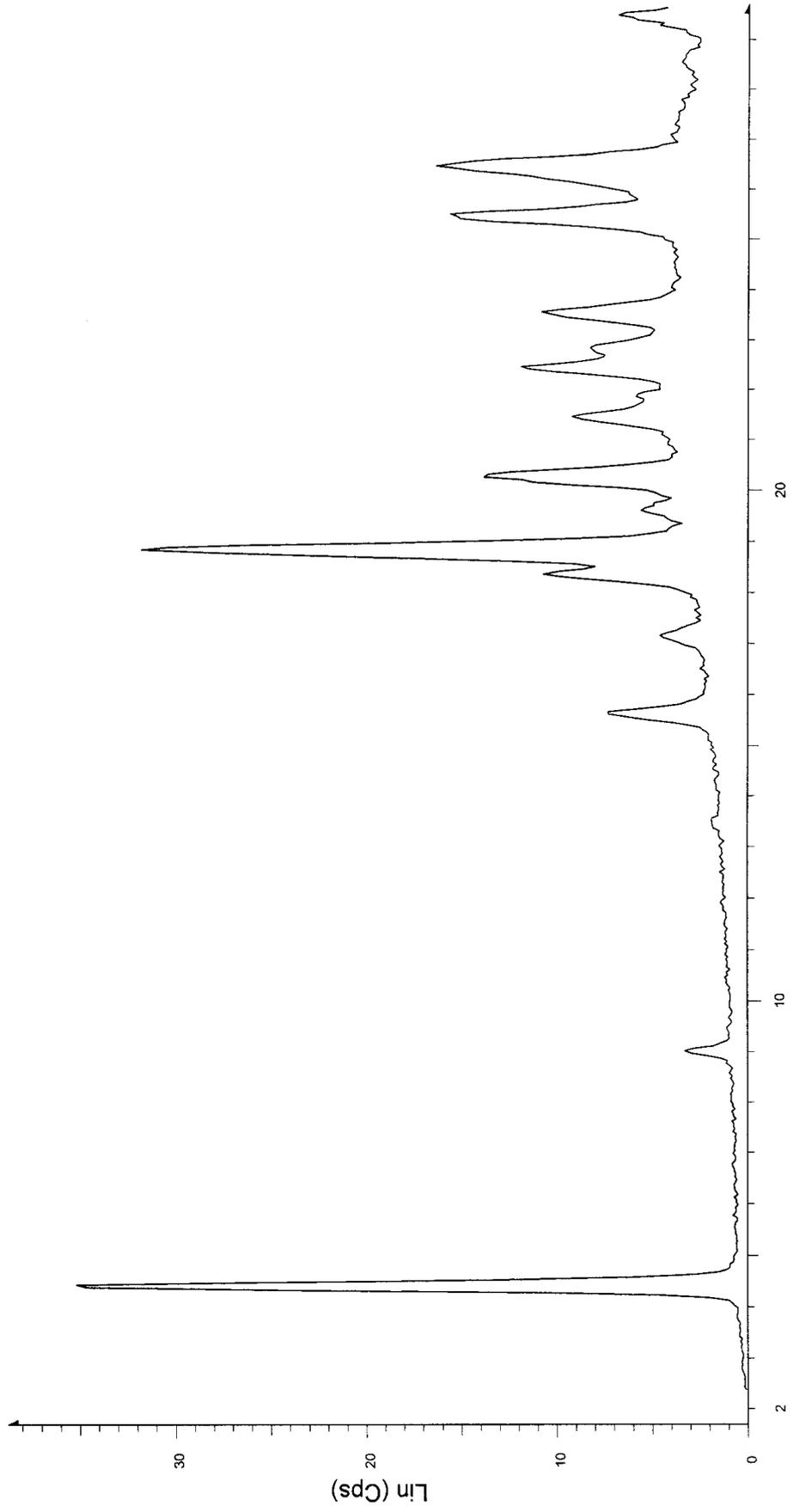


Figura 8



Escala 2-teta