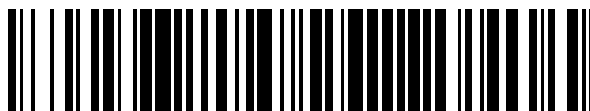


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 167**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/US2015/047415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16036596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15762875 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3189044**

54 Título: **(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino**

30 Prioridad:

**04.09.2014 WO PCT/CN2014/085925**

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

**31.10.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUANG, PING y  
RIBE, SETH DIETRICH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 688 167 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

(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino

La invención proporciona (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino, composiciones farmacéuticas del mismo, este compuesto para su uso en terapia y procedimientos para la preparación del mismo.

La vejiga hiperactiva (VHA) es una afección médica definida sintomáticamente que se refiere a los síntomas de frecuencia y urgencia urinarias, con o sin incontinencia de urgencia. La VHA es una afección que afecta negativamente a la calidad de vida y al funcionamiento social de aproximadamente el 17 por ciento de la población adulta. A pesar del progreso realizado en el tratamiento de la VHA, muchos pacientes padecen VHA durante años sin solución. El tratamiento primario para la VHA son fármacos antimuscarínicos que tienen una buena respuesta inicial, pero que experimentan disminución del cumplimiento por parte del paciente en el largo plazo debido a los efectos adversos y a la eficacia decreciente. Sigue existiendo una importante necesidad no satisfecha de tratamientos seguros y efectivos de la VHA.

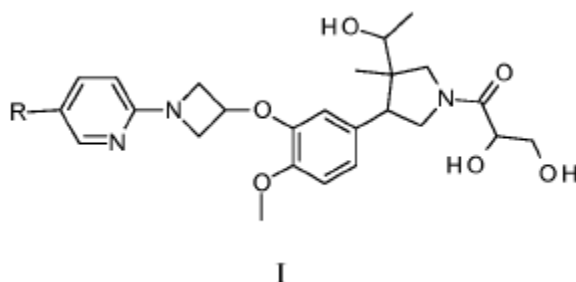
Los nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) son importantes mensajeros secundarios que modulan la contractilidad del músculo liso. Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (FDEs) hidrolizan nucleótidos cíclicos y son importantes en la regulación del nivel y de la duración de la acción de los nucleótidos cíclicos en el interior de las células. Los compuestos que inhiben la FDE elevan los niveles celulares de nucleótidos cíclicos y de esta manera relajan muchos tipos de músculo liso. Estudios previos han demostrado que la relajación del músculo liso de la vejiga está mediada principalmente por agentes que elevan el AMPc. La fosfodiesterasa 4 (FDE4) es específica de AMPc y se expresa en abundancia en la vejiga. Así, la FDE4 ha estado implicada en el control del tono del músculo liso de la vejiga *in vitro* y en modelos animales de vejiga hiperactiva (Kaiho, Y. et al. BJU International 2008, 101(5), 615-620).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (FDE4) y demuestran selectividad para la FDE4. Así, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones en las que la FDE4 desempeña un papel, tal como la vejiga hiperactiva, que incluye el alivio de los síntomas asociados, tales como la frecuencia y la urgencia. Además, se cree que la presente invención, una forma cristalina de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol, proporciona ventajas en el procesamiento, la manipulación o la capacidad de fabricación.

La publicación de solicitud internacional WO 01/47905 describe ciertos compuestos derivados de pirrolindina como inhibidores de la fosfodiesterasa, en particular, FDE4, y describe los compuestos como útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades, incluido el asma.

La presente invención proporciona compuestos novedosos que son inhibidores de FDE4 y, como tales, son útiles en el tratamiento de la vejiga hiperactiva y otros trastornos. Los compuestos proporcionados abordan la necesidad de tratamientos seguros y efectivos de afecciones asociadas con la FDE4, tales como vejiga hiperactiva.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



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

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

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

Además, la presente invención proporciona (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino.

Además, la presente invención proporciona (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK $\alpha$  que tiene un pico de difracción a un ángulo de difracción 2-theta de 18,5° en combinación con uno o más de los picos seleccionados de entre el grupo que consiste en 16,2°, 20,2° y 14,4°; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

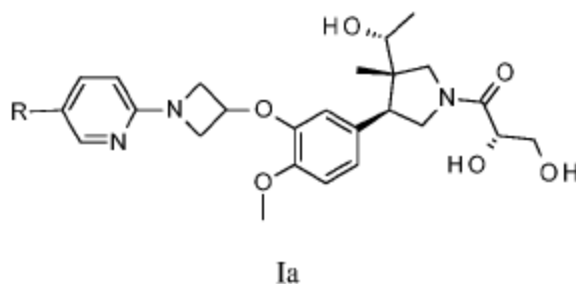
Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos, tales como tadalafil. Así, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo componente que es tadalafil, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

Un compuesto particular de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia



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

Un compuesto particular de fórmula Ia es uno en el que R es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula Ia es (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con tadalafil en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Además, la presente invención proporciona (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en una combinación simultánea, separada o secuencial con tadalafil en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

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

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de adición de ácido que existe junto con la porción básica de un compuesto de fórmula I. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las enumeradas en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nueva York, 2002 que son conocidas por los expertos en la técnica.

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

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

Se reconoce también que un experto en la técnica puede tratar la vejiga hiperactiva administrando a un paciente que presenta actualmente síntomas una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. De esta manera, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o detención de la progresión de un trastorno existente y/o de los síntomas del mismo, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Se reconoce también que un experto en la técnica puede tratar la vejiga hiperactiva administrando a un paciente con riesgo de síntomas futuros una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I y se pretende que incluya el tratamiento profiláctico de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, una dosificación, que es eficaz en el tratamiento de un trastorno, tal como la vejiga hiperactiva descrita la presente memoria. El diagnosticador, como un experto en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad o dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, se consideran una serie de factores, que incluyen, pero que no se limitan a, el compuesto de fórmula I a administrar; la administración conjunta de otros agentes, si se usa; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el grado de afectación o la gravedad del trastorno, tal como vejiga hiperactiva; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otros medicamentos concomitantes; y otras circunstancias relevantes.

Un compuesto de fórmula I puede usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o las afecciones para las que son útiles los compuestos de fórmula I, incluyendo la vejiga hiperactiva. Dichos otro fármaco u otros fármacos pueden administrarse mediante una ruta y en una cantidad usadas normalmente, incluyendo de manera simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa de manera simultánea con uno o más fármacos, es preferente una forma de dosis unitaria farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos además de un compuesto de fórmula I. Otros ingredientes activos eficaces en el tratamiento de la vejiga hiperactiva que pueden combinarse con un compuesto de fórmula I, administrados por separado o en el mismo producto farmacéutico, incluyen un inhibidor de FDE5, tal como tadalafil.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica combinada con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza vienen determinadas por la solubilidad y las propiedades químicas, incluyendo la estabilidad, del compuesto seleccionado, la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse también en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables por conveniencia de cristalización, solubilidad incrementada y similares.

Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o la afección a tratar, el estadio del trastorno o de la afección y otras circunstancias relevantes (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, editor, 21ª edición., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

#### Ensayo in vitro de inhibición de FDE4

Los ensayos de fosfodiesterasa se realizaron esencialmente según el procedimiento descrito en Loughney, K., et al., J. Biol. Chem., 271, páginas 796-806 (1996)) Las proteínas recombinantes humanas FDE4A, FDE4B, FDE4C, FDE4D y FDE5 se expresaron y se purificaron a partir de *Saccharomyes cerevisiae* que carecían de FDEs endógenas. Las enzimas fosfodiesterasas se diluyeron en hielo con tampón de dilución enzimática (Tris 25 mM, pH 7,5, DTT 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5,0 mM, NaCl 100 mM, ZnSO<sub>4</sub> 5 µM, 100 µg/ml de BSA) para dar aproximadamente un 20%-40% de hidrólisis del nucleótido monofosfato cíclico (NMPc) en ausencia de inhibidor.

La solución madre de los compuestos de ensayo se diluyó en la estación de trabajo Beckman BioMek™ 1000 para abarcar un rango de concentración de 4,5 unidades log en incrementos de 0,5 log. La concentración de DMSO en el sistema de ensayo final era del 2,5% para todas las enzimas FDE. La concentración final del compuesto de ensayo ensayada estaba comprendida entre 0,03 nM y 1 µM.

El ensayo se realizó en un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos en una estación robótica Beckman BioMek™ 1000. Cada fila de la placa representaba una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos que contenía

blanco (sin enzima), control no inhibido y diluciones del inhibidor que abarcan 4,5 unidades log en concentración en incrementos de 0,5 log. Las soluciones madre de ensayo se cargaron en los depósitos de Biomek (agua, diluyente inhibidor [2,5% o 10% de DMSO], 5X tampón de ensayo FDE, sustrato, soluciones de inhibidor, soluciones de enzima, nucleótidas de veneno de serpiente y suspensión de carbón). La reacción se inició con enzima y se incubó durante 15 minutos a 30°C. A continuación, se añadió un exceso de nucleótidas de veneno de serpiente *Crotalus atrox* (5 µl/pocillo) y la mezcla se incubó durante 3 minutos adicionales. La reacción se terminó mediante la adición de 200 µl de suspensión de carbón activado, después de lo cual la placa se centrifugó durante 5 minutos a 750 x g. Se ejecutó un programa de transferencia en el que 200 µl de sobrenadante se extrajeron y se colocaron en una placa nueva. La cantidad de radioactividad liberada como fosfato se determinó en un contador Wallac MicroBeta Plate™.

Los datos reducidos a cada concentración de inhibidor se analizaron usando un modelo logístico de respuesta a dosis de cuatro, tres o dos parámetros para proporcionar un valor IC<sub>50</sub>. Para aquellos conjuntos de datos que exhibieron > 95% de inhibición a la concentración máxima de inhibidor, se usó un modelo logístico de respuesta a dosis de cuatro parámetros.

En el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 exhibieron un valor IC<sub>50</sub> de menos de 10 nM en FDE4B. Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 2 tenía un valor IC<sub>50</sub> de 0,58 nM medido en FDE4B en el ensayo anterior. Estos datos demuestran que los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 son inhibidores de FDE4B.

#### Modelo *in vivo* de vejiga hiperactiva

El efecto *in vivo* de los inhibidores de FDE4 sobre la VHA se estudió con un modelo de ratón de vejiga hiperactiva crónica inducida por ciclofosfamida (CYP), adaptado de Boudes et al., NeuroUrol. Urodynam. 2011. En un estudio típico, se usaron ratones hembra C57/B16, de aproximadamente 20 gramos de peso corporal (Harlan Laboratories, Inc., Indianápolis, Indiana). Los ratones se aleatorizaron por peso corporal en grupos un día antes del inicio del estudio. Los ratones se alojaron individualmente y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a 22°C con acceso libre a comida (TD 2014 con 0,72% Ca y 0,61% P, 990 U/g D3, Teklad™, Madison, WI) y agua. Los animales recibieron ciclofosfamida (disuelta en solución salina fisiológica) mediante administración i.p. a 100 mg/kg en los días 1, 3, 5 y 7 para inducir de manera crónica VHA. El grupo de control del vehículo recibió vehículo diariamente (HEC 1%/Tween 80 0,25%/Antiespumante 0,05%) administrado por vía oral. Al resto de los grupos se les administró oralmente tadalafil a 10 mg/kg en combinación con 0,1, 1,0 o 10,0 mg/kg de compuesto de ensayo diariamente a un volumen de 200 µl/ratón. El día 8, los ratones se alojaron en cámaras de recogida de orina con un papel de filtro colocado debajo de la cámara. Antes de la recogida de orina, se administró mediante sonda gástrica 1 ml de agua a cada ratón. La orina se recogió de 6 pm a 10 pm (es decir, durante 4 horas). Se suministró gel ("gel cups", DietGel™ 76A) como fuente de agua durante el período de 4 horas. El papel de filtro se cambió cada hora. La frecuencia de evacuación y el volumen/evacuación se calcularon usando el software Image J (NIH). Los datos se analizaron estadísticamente con el software JMP8® (Cary, N.C).

Los animales desarrollaron VHA 8 días después del tratamiento con CYP, tal como lo demuestra el aumento de la frecuencia urinaria (simulación: 6,66 ± 0,91 vs. vehículo: 16,5 ± 1,65 número de micciones/período de 4 horas) y disminución del volumen/evacuación (simulación: 173,36 ± 38,39 ml vs. vehículo: 31,93 ± 4,16 ml). Todos los grupos de tratamiento recibieron una dosis fija de 10 mg/kg de tadalafil. En esta dosis, tadalafil no tiene actividad significativa sobre la frecuencia urinaria o el volumen por evacuación. Siguiendo el protocolo esencialmente como se ha descrito anteriormente, el compuesto del Ejemplo 2 administrado con tadalafil reduce significativamente la frecuencia urinaria de una manera dependiente de la dosis (Tabla 1). Además, los incrementos de volumen/evacuación se observan también de una manera dependiente de la dosis (Tabla 2). Esto demuestra que un compuesto del Ejemplo 2 en combinación con tadalafil es activo en un modelo animal de vejiga hiperactiva.

Tabla 1

| Tratamiento                              | Frecuencia de evacuación promedio (no./4 h) | Error estándar | Valor p vs. Vehículo* |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------|-----------------------|
| Vehículo                                 | 16,5                                        | 1,6583         |                       |
| Ejemplo 2 0,1 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg | 10                                          | 0,9587         | 0,0057                |
| Ejemplo 2 1,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg | 8,61                                        | 0,7633         | 0,0003                |

(Cont.)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |        |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|--------|
| Ejemplo 2 10,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8,38 | 1,2049 | 0,0000 |
| *p<0,05 es estadísticamente significativo; p<0,001 es estadísticamente altamente significativo; valores p calculados en base al modelo ANOVA para la transformación de la raíz cuadrada del número de manchas en 4 horas; Valores p ajustados para comparaciones múltiples con el vehículo usando la corrección de Dunnett. |      |        |        |

Tabla 2

| Tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Volumen medio/vacío (ml) | Error estándar | Valor p vs. Vehículo* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|
| Vehículo                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 31,93                    | 4,1635         |                       |
| Ejemplo 2 0,1 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                               | 47,30                    | 6,3428         | 0,29619               |
| Ejemplo 2 1,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                               | 77,15                    | 5,6815         | 0,00003               |
| Ejemplo 2 10,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                              | 81,93                    | 10,0205        | 0,00007               |
| *p<0,05 es estadísticamente significativo; p<0,001 es estadísticamente altamente significativo; valores p calculados en base al modelo ANOVA para el logaritmo de los volúmenes de manchas de orina; Valores p ajustados para comparaciones múltiples con el vehículo usando la corrección de Dunnett. |                          |                |                       |

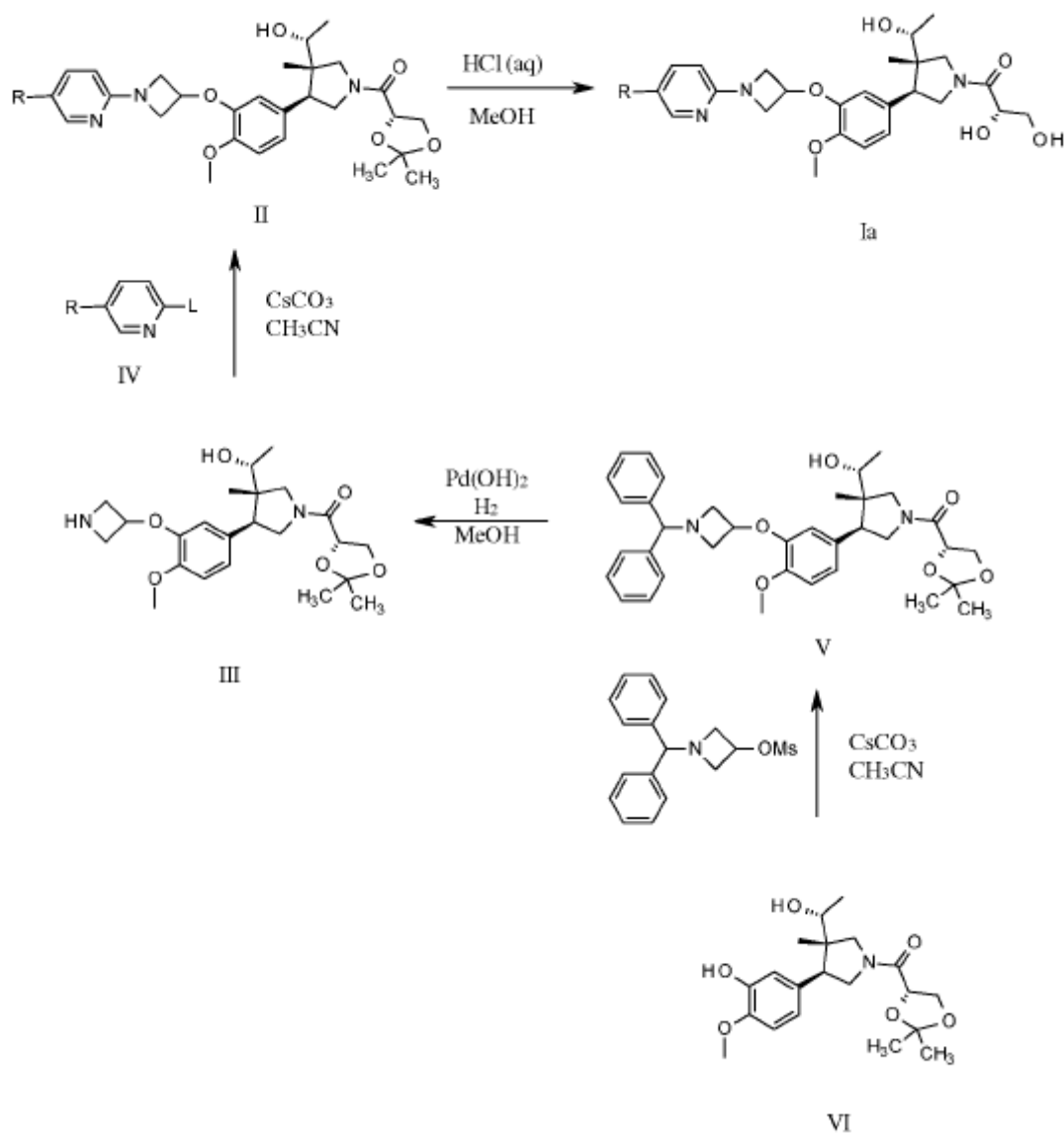
- 5 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en las técnicas químicas o mediante un procedimiento novedoso descrito en la presente memoria. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e intermedios novedosos para la fabricación de un compuesto de fórmula I, proporciona características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que el significado de sustituyente R es tal como se ha definido anteriormente, a
- 10 menos que se especifique lo contrario.

- 15 Generalmente, un compuesto de fórmula Ia en la que R es hidrógeno o metilo puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula II en la que el grupo 1,2-diol está protegido con un grupo adecuado, tal como acetónido (Esquema 1). Más específicamente, un compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un ácido, tal como ácido clorhídrico acuoso o ácido acético, en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula Ia. Los disolventes adecuados incluyen agua, metanol y acetonitrilo. Un compuesto de fórmula II en la que R es hidrógeno o metilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en la que I
- representa un grupo saliente adecuado, tal como flúor o cloro, en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como N-metil-2-pirrolidona o acetonitrilo.

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

- 25 Un compuesto de fórmula V puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ilo en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo.

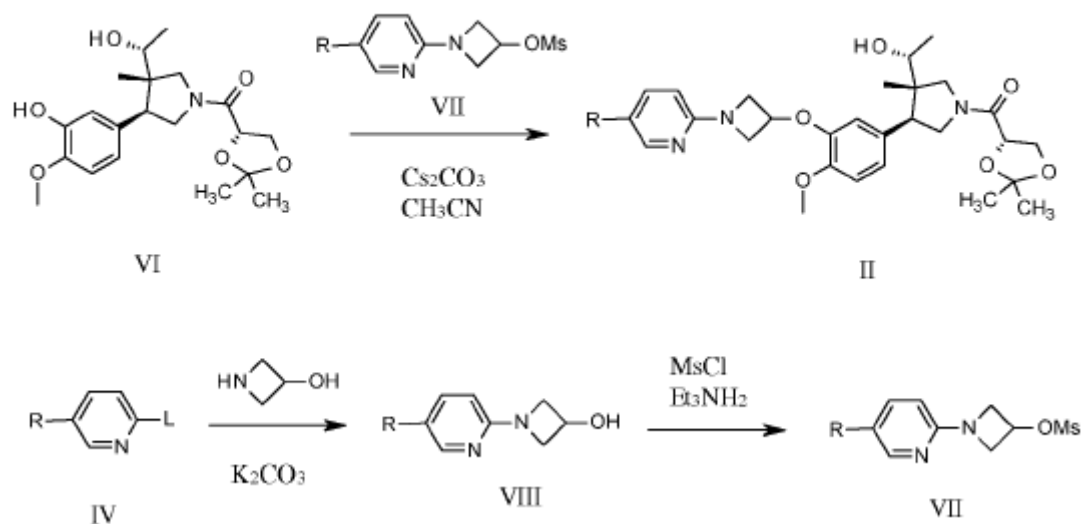
Esquema 1



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

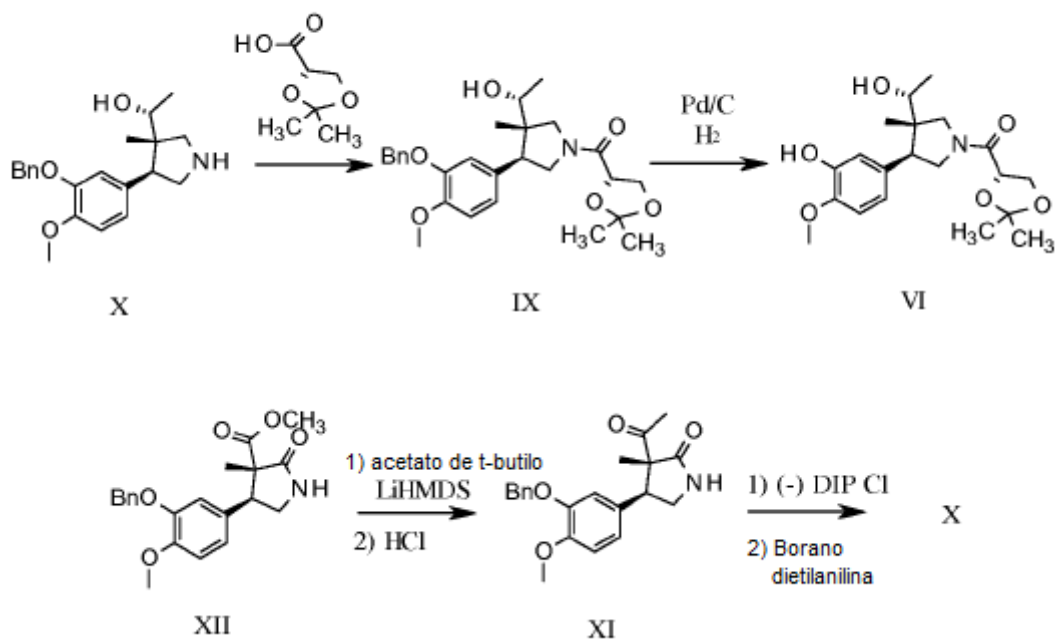
Un compuesto de fórmula VII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como trietilamina. De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno. Un compuesto de fórmula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

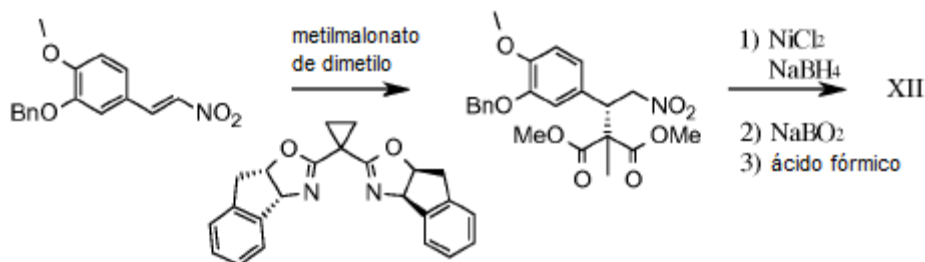
Esquema 2



15 Un compuesto de fórmula VI puede prepararse mediante procedimientos apreciados por una persona experta en la técnica, incluyendo los divulgados en la publicación de solicitud internacional N° WO 01/47905 así como los divulgados en el Esquema 3 según Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495-1498.

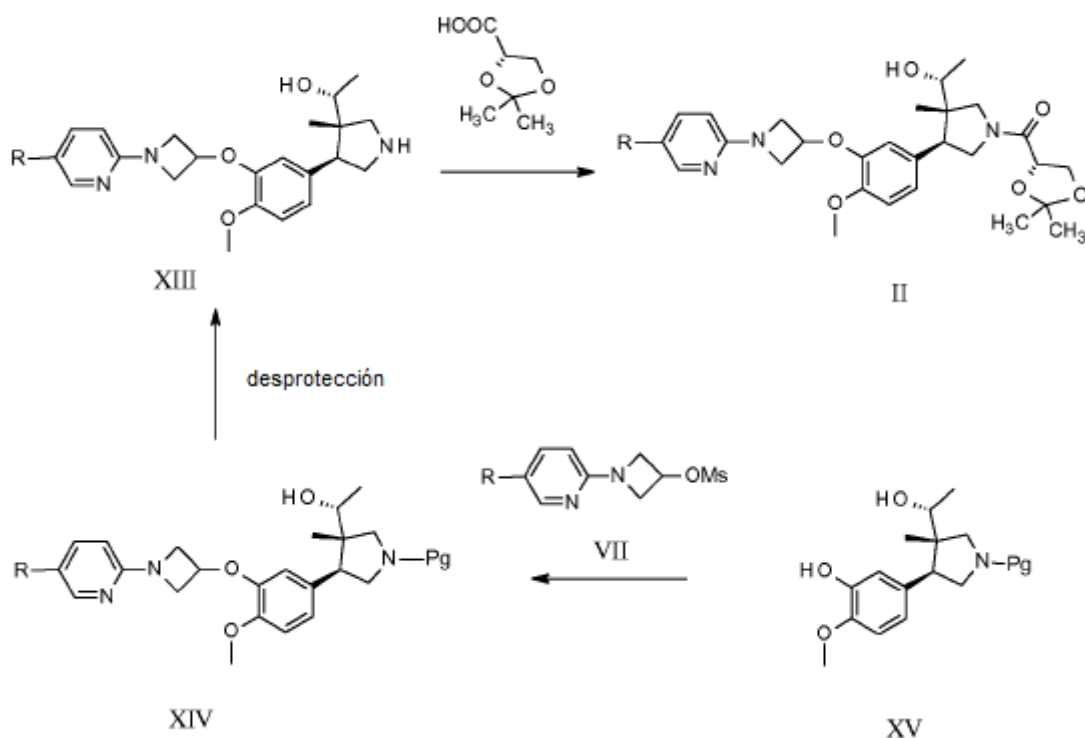
Esquema 3





De manera alternativa, un compuesto de fórmula II puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula XIII (Esquema 4). Más específicamente, un compuesto de fórmula XIII se hace reaccionar bajo condiciones de acilación con ácido (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico para proporcionar un compuesto de fórmula II. Un compuesto de fórmula XIII puede prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula XIV en la que Pg representa un grupo protector de amina adecuado. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen t-butiloxycarbonilo (t-BOC). Un compuesto de fórmula XIV en la que Pg representa un grupo protector de amina adecuado puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula XV. Más específicamente, un compuesto de fórmula XV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII, en la que R es hidrógeno o metilo y OMs representa el grupo saliente metanosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato tribásico de potasio n-hidrato. De manera conveniente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida. Un compuesto de fórmula XV puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula X tal como se describe en las Preparaciones y los Ejemplos.

Esquema 4

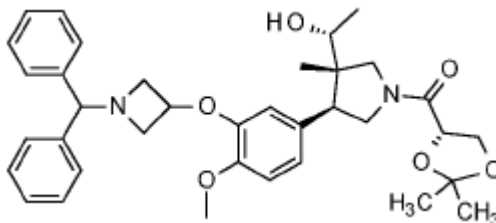


Tal como se usa la presente memoria, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "Tris" se refiere a trishidroximetilaminometano; "DTT" se refiere a ditiotreitolo; "HEC" se refiere a hidroxietil celulosa; e "IC<sub>50</sub>" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente.

Se reconoce en el campo de la química orgánica que pueden derivarse uno o más nombres químicos para una estructura química. Pueden presentarse nombres alternativos en los Ejemplos y las Preparaciones.

**Preparación 1**

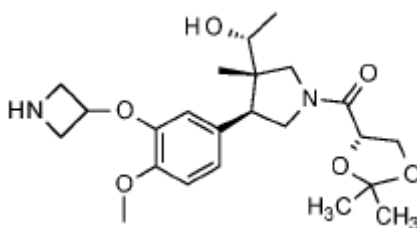
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(3-{[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]oxi}-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanól.



A una suspensión de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-hidroxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanól (2,0 g) y carbonato de potasio (1,46 g) en acetonitrilo (30 ml) se añadió metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (2,51 g). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El residuo resultante se purificó (gel de sílice, 60% acetato de etilo/hexanos a acetato de etilo) para proporcionar 0,6 g del compuesto del título. MS (ES+) = 601 (M+1).

**Preparación 2**

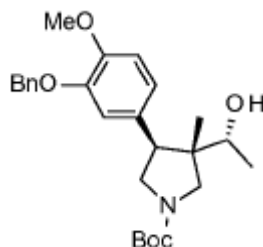
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(azetidín-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanól.



A un recipiente Parr™ que contenía una solución de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(3-{[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]oxi}-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanól (0,6 g) en metanol (20 ml) se añade hidróxido de paladio sobre carbono (60 mg, 20% en peso de Pd sobre base de C seca). La suspensión se hidrógeno a 30 psig de gas de hidrógeno hasta que cesó la absorción de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,4 g). MS (ES+) = 435 (M+1).

**Preparación 3**

Síntesis de (3S,4S)-4-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-3-((R)-1-hidroxietil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

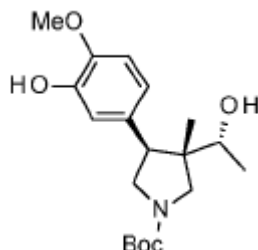


Se añadió trietilamina (0,6 g, 5,93 mmol) a (R)-1-((3S,4S)-4-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il)etan-1-ol (20,0 g, 58,57 mmol) en acetato de etilo (200 ml). La reacción se enfrió a 0-5°C. Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (13,45 g, 61,63 mmol) en metanol (60 ml) a la reacción mientras la temperatura de reacción se mantenía entre 0-5°C. La reacción se calentó a 15-20°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (200 ml) y las capas se separaron. Se volvió a extraer la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml). La capa orgánica se concentró a 2 volúmenes. Se añadió n-heptano (200 ml) y se agitó a 15-20°C durante 16 horas. La pasta se filtró y la torta se lavó con n-heptano. La torta se secó bajo vacío por debajo de 50°C para dar el compuesto del título (22,0 g, 49,92 mmol): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,58 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 1,02 (m, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 3,16 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 5,24 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 7,36 (m, 5H); y <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ

(ppm) 17,5, 17,6, 19,7, 19,8, 28,8, 45,7, 46,3, 48,4, 48,7, 49,1, 52,4, 52,9, 56,2, 69,1, 71,1, 71,2, 79,5, 111,6, 116,1, 116,3, 121,4, 127,4, 128,0, 128,8, 129,8, 137,8, 147,4, 148,8, 155,2, 155,3. La isomerización rotacional se observa en los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que está causando la duplicación de los picos relevantes.

#### Preparación 4

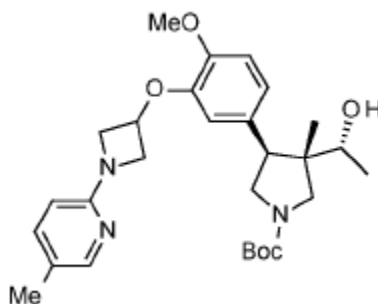
- 5 Síntesis de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.



Se añadió hidróxido de paladio (0,26 g, 1,85 mmol) a la solución de reacción que contenía (3S,4S)-4-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-3-((R)-1-hidroxietil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,0 g, 11,32) en metanol (50 ml) y la reacción se evacuó para obtener una atmósfera de hidrógeno de 138 - 207 kPa a 15-20°C. Después de dos horas, la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. La torta del filtro se lavó con metanol (10 ml) y la capa orgánica se concentró a 1-2 volúmenes. Se añadió MTBE (25 ml) y la parte orgánica se concentró a 1-2 volúmenes. Se añadió n-heptano (50 ml) a la solución y se agitó durante dieciséis horas a 5-10°C. La suspensión se filtró y la torta se lavó con n-heptano. La torta se secó bajo vacío por debajo de 50°C para dar el compuesto del título (3,9 g, 11,10 mmol):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,24 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 5,62 (ancho, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,86 (s, 1H); y  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 17,6, 17,7, 19,6, 19,7, 28,8, 45,9, 46,1, 46,5, 48,5, 49,1, 49,2, 49,6, 52,7, 53,2, 56,2, 69,3, 79,5, 110,6, 110,7, 115,5, 115,7, 120,6, 120,8, 130,7, 145,5, 145,8, 155,3, 155,4. Se observó isomerización rotacional en los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que causa una duplicación de los picos relevantes.

#### Preparación 5

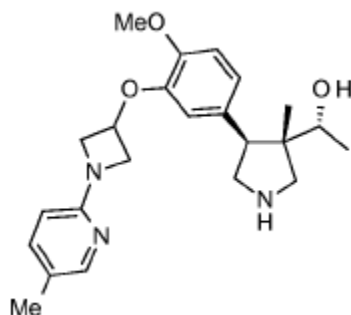
- 25 Síntesis de (3S,4S)-3-((R)-1-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.



Se añadió fosfato tribásico de potasio n-hidrato (238,1 g, 1,12 mol) a una solución de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 g, 274,3 mmol) en dimetilformamida (700 ml). La mezcla resultante se calentó a 90-95°C. Se añadió una solución de metanosulfonato de 1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (73,3 g, 289,81 mmol) en dimetilformamida (30 ml), gota a gota, a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 90-100°C. Después de dieciséis horas, la reacción se enfrió a 15-25°C y se añadió acetato de etilo (2.500 ml) y agua (2.500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2.500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera al 12% (2.500 ml, 2x) y la capa orgánica se concentró bajo vacío a una 50°C a 2-3 volúmenes. Se añadió tetrahidrofurano (300 ml) y se concentró bajo vacío a 50°C a 2-3 volúmenes. Se añadió tetrahidrofurano (300 ml) y se concentró bajo vacío a 50°C a 2 volúmenes. Se añadió tetrahidrofurano (600 ml) para dar el compuesto del título (765,7 g, 264,65 mmol) como una solución en tetrahidrofurano, que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior.

#### Preparación 6

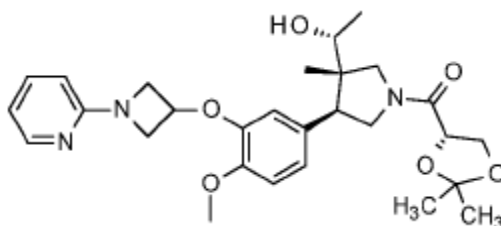
Síntesis de (R)-1-((3S,4S)-4-(4-metoxi-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metilpirrolidina-3-il)etan-1-ol.



Se añadió HCl concentrado (44 ml, 535,92 mmol, 12,18 M) a una solución a 15-20°C de (3S,4S)-3-((R)-1-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (22,0 g, 44,21 mmol) en tetrahidrofurano (88 ml). Una vez completada la adición, la solución se calentó a 30-35°C. Después de cuatro horas, se añadió 10% de carbonato de sodio acuoso para ajustar el pH a 8-9. La reacción se concentró hasta que se eliminó todo el tetrahidrofurano. Se añadió diclorometano (440 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (220 ml). La capa orgánica se concentró para obtener el compuesto del título (17,0 g, 42,77 mmol): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,75(s, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,18 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,79 (m, 6H), 4,07 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,10 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,88 (s, 1H); y <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 17,3, 17,8, 19,3, 46,8, 48,0, 49,6, 50,3, 51,1, 55,7, 58,0, 67,5, 68,8, 106,3, 111,5, 114,3, 121,5, 122,0, 128,0, 138,5, 145,9, 146,8, 148,5, 158,6.

#### Preparación 7

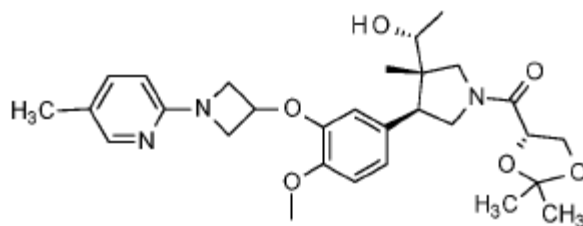
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo]]-4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol.



Una mezcla de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo]]-4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol (50 mg), 2-fluoropiridina (11,8 mg) y carbonato de potasio (31,8 mg) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) se calentó a 120°C durante la noche. La reacción se enfrió, se vertió en cloruro de metileno (40 ml), y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a 3 ml. Se añadió acetonitrilo y la solución de producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (del 5% al 95% acetonitrilo/agua). Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (22,1 mg). MS (ES+) = 512 (M+1).

#### Preparación 8

Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo]]-4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol.

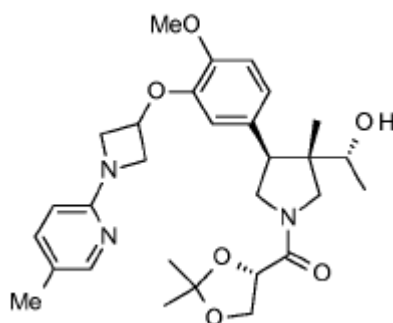


El compuesto del título se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 7 usando 2-cloro-5-metilpiridina. MS (ES+) = 526 (M+1).

Síntesis alternativa de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo]]-4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol.

il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol.

5

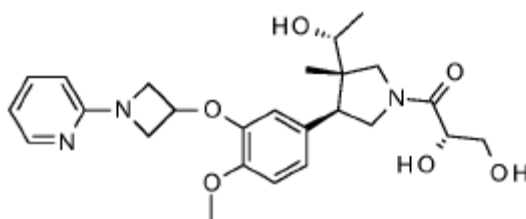


Se añadió (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de potasio (165 g, 891,13 mmol) a una solución de (R)-1-((3S,4S)-4-(4-metoxi-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metilpirrolidin-3-il)etan-1-ol (300 g, 754,68 mmol), dimetilformamida (3.000 ml), acetato de etilo (1.500 ml) y N-metilmorfina (375 g, 3,71 mol). La mezcla se enfrió a 0-10°C y se agitó durante treinta minutos. Se añadió una solución al 50% en peso de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (675 g, 1,06 moles, 551,92 ml) en acetato de etilo a una velocidad de adición para mantener la temperatura interna entre 0-10°C. Después de agitar a 0-10°C durante treinta minutos, la mezcla se calentó a 10-20°C. Después de una hora, se añadió agua (6,0 l) y acetato de etilo (4,5 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (3,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3,0 l) y se concentraron a 3 volúmenes. Se añadió acetato de isopropilo (1,5 l) y la parte orgánica se concentró a 3 volúmenes. Se añadió acetato de isopropilo (1,5 l) y se agitó durante veinte horas a 15-20°C. La suspensión se filtró y el sólido se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (290,0 g, 551,7 mmol):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,85 (m, 6H), 4,20 (m, 4H), 4,42 (m, 3H), 4,68 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H); y  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 16,9, 17,4, 17,5, 19,6, 21,7, 25,5, 25,6, 25,8, 44,6, 46,3, 47,0, 48,8, 49,3, 49,6, 52,6, 53,0, 55,8, 58,0, 66,4, 67,8, 68,5, 74,1, 74,2, 106,0, 110,6, 111,5, 114,7, 115,0, 121,6, 121,7, 122,1, 122,2, 129,0, 129,6, 138,2, 145,8, 147,5, 147,6, 148,3, 148,4, 158,9, 168,2, 168,4. Se observó isomerización rotacional en los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que causa una duplicación de los picos relevantes.

### Ejemplo 1

Síntesis de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-{4-metoxi-3-[(1-piridin-2-ylazetidin-3-il)oxi]fenil}-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol.

30



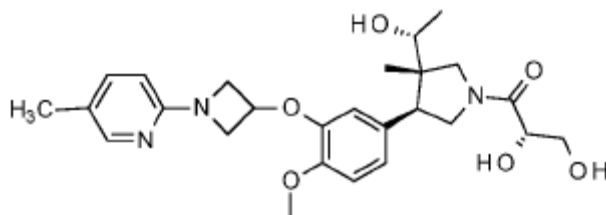
35

A una solución de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[(1-piridin-2-ilazetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol (22,1 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió HCl 1,0 M acuoso (1 ml). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1,0 M acuoso (1 ml) y se agitó durante 8 horas adicionales. Se neutralizó con NaOH 1,0 M acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (18,2 mg). MS (ES+) = 472 (M+1).

40

### Ejemplo 2

Síntesis de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol.

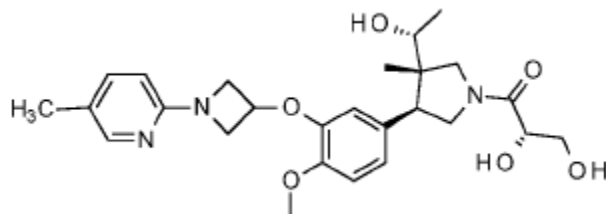


El compuesto del título se preparó esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 1. MS (ES+) = 486 (M+1).

### Ejemplo 3

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

Un nombre alternativo de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)]azetidín-3-il]oxi)fenil]-3-metilpirrolidín-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol es (S)-2,3-dihidroxi-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-3-((1-(5-metilpiridin-2-il)]azetidín-3-il]oxi)fenil)-3-metilpirrolidín-1-il]propan-1-ona.



Se añadió (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)]azetidín-3-il]oxi)fenil]-3-metilpirrolidín-3-il]etanol (20 g, 38,05 mmol) a una solución a 5-10°C de ácido clorhídrico 1N (120 ml, 120,0 mmol). La solución se calentó a 20-25°C y se agitó durante tres horas. Se añadió diclorometano (400 ml) y las capas resultantes se separaron. Se añadió diclorometano (400 ml) a la capa acuosa y el pH se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio acuoso al 7%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml). La capa orgánica se concentró hasta la sequedad. Se añadió etanol (8 ml) al compuesto del título (4,0 g). La mezcla se agitó durante veinte horas a 15-20°C. La suspensión se filtró y la torta húmeda se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido cristalino (3,5 g).

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

Se añadió ácido clorhídrico 1N (1.800 ml, 1,8 mol) a (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)]azetidín-3-il]oxi)fenil]-3-metilpirrolidín-3-il]etanol (290 g, 551,7 mmol) a 20-25°C. Después de agitar durante tres horas, se añadió diclorometano (5.800 ml) y carbonato sódico acuoso al 10% para ajustar el pH a 7-8. Se añadió etanol (1.450 ml) y la mezcla se agitó durante treinta minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2.900 ml). La parte orgánica se concentró a 2-3 volúmenes. Se añadió etanol (580 ml) y la reacción se enfrió a 15-20°C. Se añadieron cristales de siembra del compuesto del título (0,1 g) y la mezcla se agitó durante veinticuatro horas. La suspensión se filtró y la torta se lavó con etanol (290 ml). La torta se secó bajo vacío a 55-60°C durante cuarenta horas para producir el compuesto del título (240,0 g, 494,25 mmol):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,73 (m, 3H), 1,19 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 1,8 (ancho, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,85 (m, 9H), 4,38 (m, 2H), 4,42 (m, 3H), 5,07 (m, 1H), 6,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 8,02 (m, 1H); y  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 17,0, 17,5, 17,6, 19,6, 44,5, 47,4, 48,8, 49,3, 52,7, 55,9, 57,7, 58,2, 64,0, 64,1, 67,5, 67,6, 67,7, 70,5, 71,3, 106,2, 111,3, 111,4, 115,1, 120,7, 122,1, 128,7, 138,5, 138,7, 145,7, 147,3, 148,1, 158,5, 170,9. Se observó isomerización rotacional en los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que causa una duplicación de los picos relevantes.

Difracción de rayos X en polvo

Los patrones XRD de sólidos cristalinos se obtuvieron en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente  $\text{CuK}\alpha$   $\lambda = 1,54060$  Å y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se escaneó entre 4 y 40° en  $2\theta$ , con un tamaño de paso de 0,009° en  $2\theta$  y una velocidad de escaneo de 0,5 segundos/paso, y con una divergencia de 0,6 mm, anti-dispersión fija de 5,28 y ranuras detectoras de 9,5 mm. El polvo

seco se empaquetó en un porta-muestras de cuarzo y se obtuvo una superficie lisa usando un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de formas cristalinas se recopilan a temperatura y humedad relativa ambiente. Es bien conocido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina determinada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente resultante de factores tales como la morfología y el hábito del cristal. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferentes, las intensidades de pico se alteran, pero las posiciones de pico características del polimorfo se mantienen inalteradas. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia # 23, National Formulary # 18, páginas 1.843-1.844, 1995. Además, también es bien conocido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina determinada, las posiciones de pico angular pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de pico pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o en la humedad a las que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o la ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de posición de pico de  $\pm 0,2$  en  $2\theta$  tendrá en cuenta estas potenciales variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma de cristal indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de  $^\circ 2\theta$ ), típicamente, los picos más prominentes. Los patrones de difracción de formas cristalinas, recopilados a temperatura y humedad relativa ambiente, se ajustaron en base a los picos estándar NIST 675 a 8,853 y 26,774 grados 2-theta.

Una muestra de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-ilo)]azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol se caracteriza por un patrón de XRD usando radiación CuK $\alpha$  que tiene picos de difracción (valores 2-theta) según se describe en la Tabla 3 siguiente y, en particular, que tiene picos a 18,5° en combinación con uno o más de los picos seleccionados de entre el grupo que consiste en 16,2°, 20,2° y 14,4°; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 3

| Ejemplo 3 Posiciones de pico |                                                     |                                              |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Pico                         | Ángulo° ( $^\circ 2\text{-Theta}$ ) $\pm 0,2^\circ$ | Intensidad relativa (% del pico más intenso) |
| 1                            | 13,1                                                | 21,9                                         |
| 2                            | 24,1                                                | 22,0                                         |
| 3                            | 25,0                                                | 27,0                                         |
| 4                            | 22,3                                                | 30,3                                         |
| 5                            | 20,7                                                | 32,0                                         |
| 6                            | 19,0                                                | 45,2                                         |
| 7                            | 14,4                                                | 46,3                                         |
| 8                            | 20,2                                                | 50,0                                         |
| 9                            | 16,2                                                | 86,5                                         |
| 10                           | 18,5                                                | 100,0                                        |

# REIVINDICACIONES

1. (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino.
- 5 2. (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-[[1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi]fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol cristalino **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK $\alpha$  que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción 2-theta de 18,5° en combinación con uno o más de los picos seleccionados de entre el grupo que consiste en 16,2°, 20,2° y 14,4°; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.
- 10 3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
4. Composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, y un segundo componente que es tadalafil y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en terapia.
6. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.
- 15 7. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 para su uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con tadalafil en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.