(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 770 047**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2015** **PCT/US2015/048267**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016** **WO16040083**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2015** **E 15763763 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3191466**

(54) Título: **Compuestos de azetidiniloxifenilpirrolidina**

(30) Prioridad:

12.09.2014 US 201462049485 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

DENG, GARY G.;
HUANG, DANWEN;
JESUDASON, CYNTHIA DARSHINI y
ODINGO, JOSHUA O.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 770 047 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de azetidiniloxifenilpirrolidina

La invención proporciona ciertos compuestos de azetidiniloxifenilpirrolidina, composiciones farmacéuticas de los mismos, el uso de los mismos y procedimientos de preparación de los mismos.

La vejiga hiperactiva (OAB) es una afección médica sintomáticamente definida que se refiere a los síntomas de frecuencia urinaria y urgencia, con o sin incontinencia de urgencia. OAB es una condición que afecta negativamente la calidad de vida y el funcionamiento social de aproximadamente el 17 por ciento de la población adulta. A pesar del progreso realizado para el tratamiento de OAB, muchos pacientes sufren de OAB durante años sin resolución. El tratamiento de primera línea para la OAB son los fármacos antimuscarínicos que tienen una buena respuesta inicial, pero experimentan una disminución del cumplimiento del paciente a largo plazo debido a los efectos adversos y la disminución de la eficacia. Sigue habiendo una importante necesidad insatisfecha de tratamientos OAB seguros y efectivos.

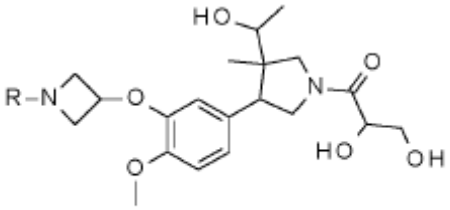
Los nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) son importantes mensajeros secundarios que modulan la contractilidad del músculo liso. Las fosfodiesterasas nucleótidas cíclicas (PDE) hidrolizan nucleótidos cíclicos y son importantes para regular el nivel y la duración de la acción de los nucleótidos cíclicos dentro de las células. Los compuestos que inhiben la PDE elevan los niveles celulares de nucleótidos cíclicos y, por lo tanto, relajan muchos tipos de músculo liso. Estudios anteriores han demostrado que la relajación del músculo liso de la vejiga está mediada principalmente por agentes que elevan el cAMP. La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es específica de cMP y se expresa abundantemente en la vejiga. Como tal, PDE4 se ha implicado 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).

La Publicación de Solicitud Internacional WO 01/47905 divulga ciertos compuestos derivados de pirrolidina como inhibidores de la fosfodiesterasa, en particular, la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y enumera los compuestos como útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades, incluido el asma.

La presente invención proporciona ciertos compuestos novedosos que son inhibidores de PDE4 y, como tales, son útiles en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, incluido el alivio de síntomas asociados tales como frecuencia y urgencia, y otros trastornos.

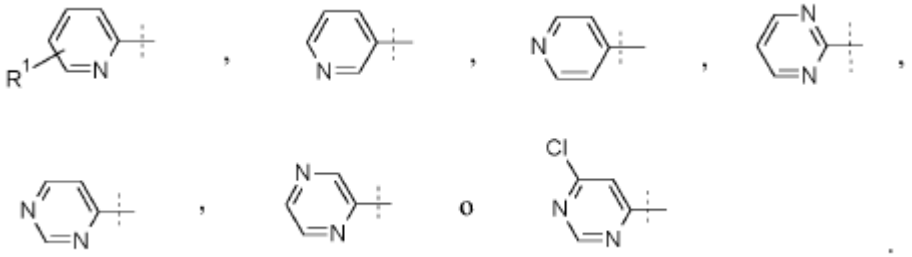
La presente invención también proporciona ciertos compuestos de deuterio como inhibidores de PDE4 que se cree que son útiles como trazadores isotópicos estables no radioactivos en el estudio de afecciones asociadas con PDE4. Los compuestos que contienen deuterio se pueden distinguir de sus contrapartes de hidrógeno por diferencias en masa, particularmente por el uso de espectrometría de masas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

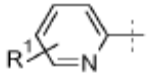
en la que R es



;

R^1 es CH_3, CD_3, CN, Cl o CF_3; con la condición de que R^1 es CH_3 o CD_3 no esté unido en la posición 5; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

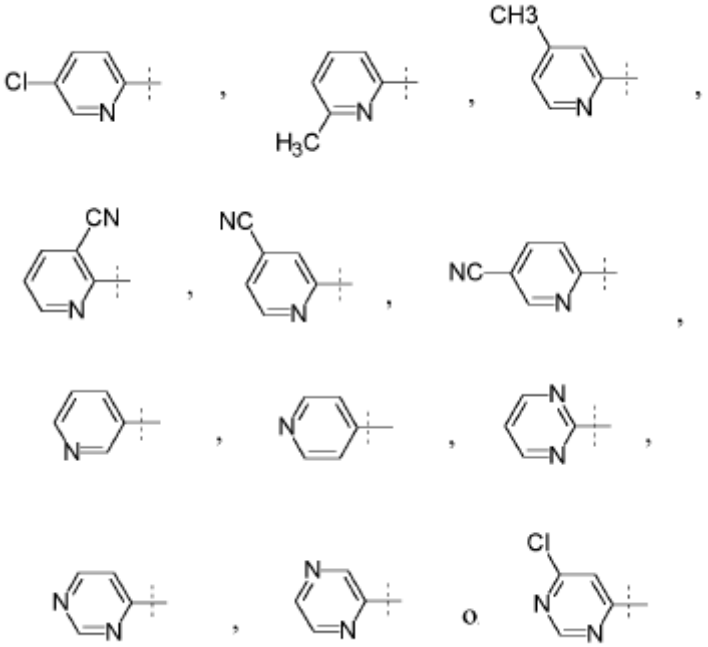
Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R^1 es Cl o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

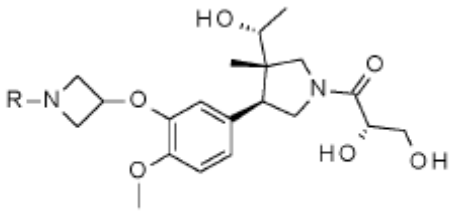
Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende además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

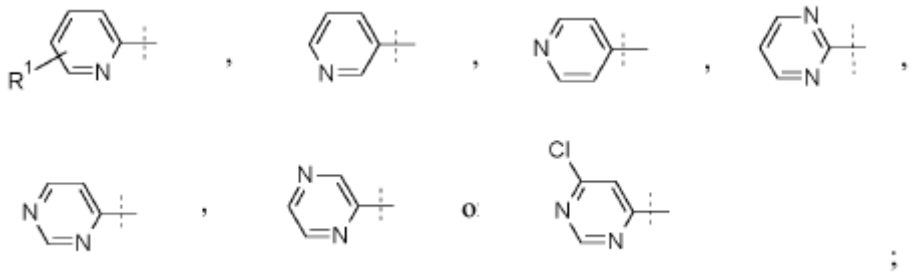
Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar la vejiga hiperactiva.

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



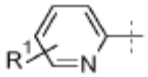
Ia

en la que R es



R^1 es CH_3, CD_3, CN, Cl o CF_3; con la condición de que R^1 es CH_3 o CD_3 no esté unido en la posición 5; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

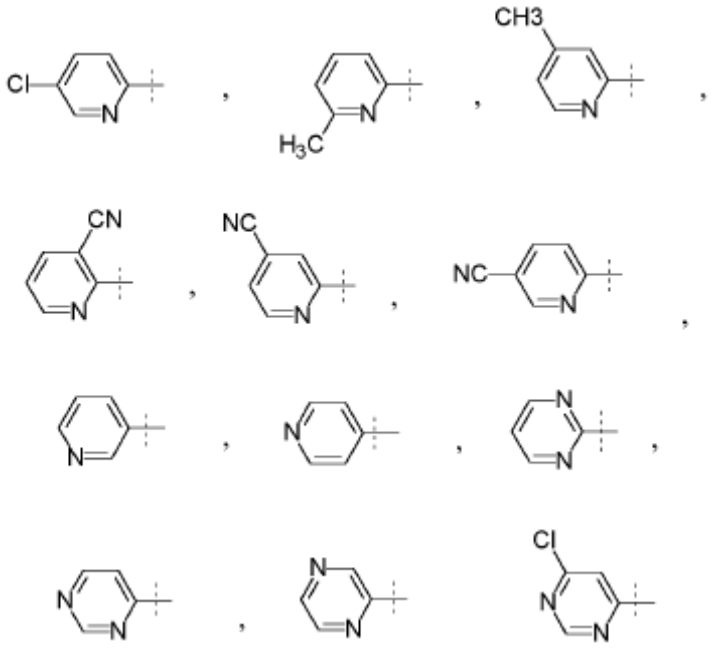
Un compuesto particular de fórmula Ia es uno en el que R es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto particular de fórmula Ia es uno en el que R^1 es Cl o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula Ia es uno en el que R es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de fórmula I o la es (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(5-cloropiridin-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 la invención para uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con tadalafil en el tratamiento de vejiga hiperactiva.

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

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 el uso de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar 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 estos. Las realizaciones preferentes son diastereómeros individuales, y las realizaciones más preferentes son enantiómeros individuales.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de adición de ácido que existe junto con la porción básica de un compuesto de fórmula I. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las que figuran en the Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, que son conocidos para el experto en el arte.

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, caracterización o purificación de los compuestos de la invención.

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

También se reconoce que un experto en el arte puede tratar la vejiga hiperactiva administrando a un paciente que presente síntomas una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. De este modo, los términos "tratamiento" y "que trata" están destinados a referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una desaceleración, interrupción, detención, control o detención de la progresión de un trastorno existente y/o síntomas de este, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

También se reconoce que un experto en el arte puede tratar la vejiga hiperactiva administrando a un paciente con riesgo de síntomas futuros una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I y está destinado a incluir el tratamiento profiláctico de los mismos.

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

Un compuesto de fórmula I se puede usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula I son útiles, incluida la vejiga hiperactiva. Tal (es) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar por una ruta y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, incluyendo contemporánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una unidad forma de dosificación farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de fórmula I. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos adicionales además de un compuesto de fórmula I. Otros ingredientes activos efectivos en el tratamiento de la vejiga hiperactiva que se pueden combinar con un compuesto de fórmula I, ya sea administrado por separado o en el mismo producto farmacéutico incluyen un inhibidor de PDE5 tal como tadalafil.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica combinada con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de que están determinadas por la solubilidad y las propiedades químicas, incluida 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, también se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables por conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada y similares.

Un experto en el arte 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 afección que se va a tratar, la etapa del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, Editor, 21st Edition., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Ensayo *in vitro* de inhibición de PDE4

Los ensayos de fosfodiesterasa se realizan esencialmente de acuerdo con el procedimiento descrito en Loughney, K., et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796-806 (1996). Las proteínas recombinantes humanas PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, y PDE5 se expresan y purifican a partir de *Saccharomyes cerevisiae* que carecen de PDE endógenas. Las enzimas fosfodiesterasa se diluyen en hielo con tampón de dilución enzimática (Tris 25 mM, pH 7,5, DTT 0,1 mM, $MgCl_2$ 5,0 mM, NaCl 100 mM, $ZnSO_4$ 5 μM, 100 μg/ml de BSA) para dar aproximadamente un 20 %-40 % de hidrólisis de nucleótido monofosfato cíclico (cNMP) en ausencia de inhibidor.

La solución madre de los compuestos de prueba se diluye en la estación de trabajo Beckman BioMek™ 1000 para abarcar un rango de concentración de 4,5 unidades logarítmicas en incrementos de 0,5 logaritmos. La concentración de DMSO en el sistema de prueba final es del 2,5 % para todas las enzimas PDE. La concentración final del compuesto de prueba probada varió desde 0,03 nM a 1 μM.

El ensayo se realiza en un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos en una estación robótica Beckman BioMek™ 1000. Cada fila de la placa representa una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos que contiene blanco (sin enzima), control no inhibido y diluciones de inhibidor que abarcan 4,5 unidades logarítmicas en concentración en incrementos de 0,5 logaritmos. Las soluciones madre de ensayo se cargan en los depósitos Biomek™ (agua, diluyente inhibidor [DMSO al 2,5 % o 10 %], tampón de ensayo PDE 5X, sustrato, soluciones inhibidoras, soluciones enzimáticas, nucleotidasa de veneno de serpiente y suspensión de carbón vegetal). La reacción se inicia con enzima y se incuba durante 15 minutos a 30°C. Luego se agrega un exceso de nucleotidasa de veneno de serpiente *Crotalus atrox* (5 μl/pocillo) y la mezcla se incuba durante 3 minutos adicionales. La reacción se termina mediante la adición de 200 μl de suspensión de carbón activado, después de

lo cual la placa se centrifuga durante 5 minutos a 750 x g. Se ejecuta un programa de transferencia en el que se extraen 200 μl de sobrenadante y se colocan en una nueva placa. La cantidad de radiactivid*ad lib*erada como fosfato se determina en un contador Wallac MicroBeta Plate™.

Los datos reducidos en cada concentración de inhibidor se analizan usando un modelo de respuesta de dosis logística de cuatro, tres o dos parámetros para proporcionar un valor de IC_{50}. Para aquellos conjuntos de datos que mostraron > 95 % de inhibición a la concentración máxima de inhibidor, se usa un modelo de respuesta de dosis logística de cuatro parámetros.

Los compuestos de la tabla 1 se prueban en esencia como se describe anteriormente y muestran la siguiente actividad.

Estos datos demuestran que los compuestos de los ejemplos 2 a 8 y 12 a 14 son inhibidores de PDE4B.

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} en PDE4B (nM)
2	1,8
3	7,7
4	14
5	1,5
6	0,31
7	0,44
8	0,53
12	0,16
13	3,8
14	0,13

Modelo de vejiga hiperactiva *in vivo*

El efecto *in vivo* de los inhibidores de PDE4 sobre OAB se estudia con un modelo de ratón de vejiga hiperactiva inducida por ciclofosfamida crónica (CYP) adaptada de Boudes et al., Neurourol. Urodynam. 2011. En un estudio típico, se usan ratones hembra C57/B16, aproximadamente 20 gramos de peso corporal (Harlan Laboratories, Inc., Indianápolis, Indiana). Los ratones se aleatorizan por peso corporal en grupos un día antes del inicio del estudio. Los ratones se alojan individualmente y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a 22°C con acceso *ad lib* a los alimentos (TD 2014 con Ca al 0,72 % y P al 0,61 %, 990 IU/g de D3, Teklad™, Madison, WI) y agua. Los animales reciben ciclofosfamida (disuelta en solución salina fisiológica) administración i.p. a 100 mg/kg los días 1, 3, 5 y 7 para inducir OAB de forma crónica. El grupo de control del vehículo recibió vehículo diario (HEC al 1 %/Tween 80 al 0,25 %/antiespumante al 0,05 %) administrado por vía oral. A todos los demás grupos se les administra por vía oral tadalafil a 10 mg/kg en combinación con 0,1, 1,0 o 10,0 mg/kg de compuesto de prueba diariamente a un volumen de 200 μl/ratón. El día 8, los ratones se alojan en cámaras de recolección de orina con un papel de filtro colocado debajo de la cámara. Antes de la recolección de orina, se administra con sonda 1 ml de agua a cada ratón. La orina se recolecta de 6 p.m. a 10 p.m. (esto es, durante 4 horas). Las tazas de gel (DietGel™ 76A) se suministran como fuente de agua durante el período de 4 horas. El papel de filtro se cambia cada hora. La frecuencia de vaciado y el volumen/vacío se calculan usando el software Image J (NIH). Los datos se analizan estadísticamente con el software JMP8® (Cary, N. C.).

Los animales desarrollan OAB después de 8 días después del tratamiento con CYP como lo demuestra el aumento de la frecuencia urinaria (simulado: 6,66 ± 0,91 frente al vehículo: 16,5 ± 1,65 número de micciones/período de 4 horas) y disminución del volumen/vacío (simulación: 173,36 ± 38,39 ml frente al vehículo: 31,93 ± 4,16 ml). Todos los grupos de tratamiento reciben una dosis fija de 10 mg/kg de tadalafil. A esta dosis, el

tadalafil no tiene actividad significativa ni en la frecuencia urinaria ni en el volumen por vacío. Siguiendo el protocolo en esencia como se describe anteriormente, se cree que un compuesto de la invención administrado con tadalafil reduce significativamente la frecuencia urinaria de una manera dependiente de la dosis. Además, se cree que los aumentos de volumen/vacío se observan de forma dependiente de la dosis.

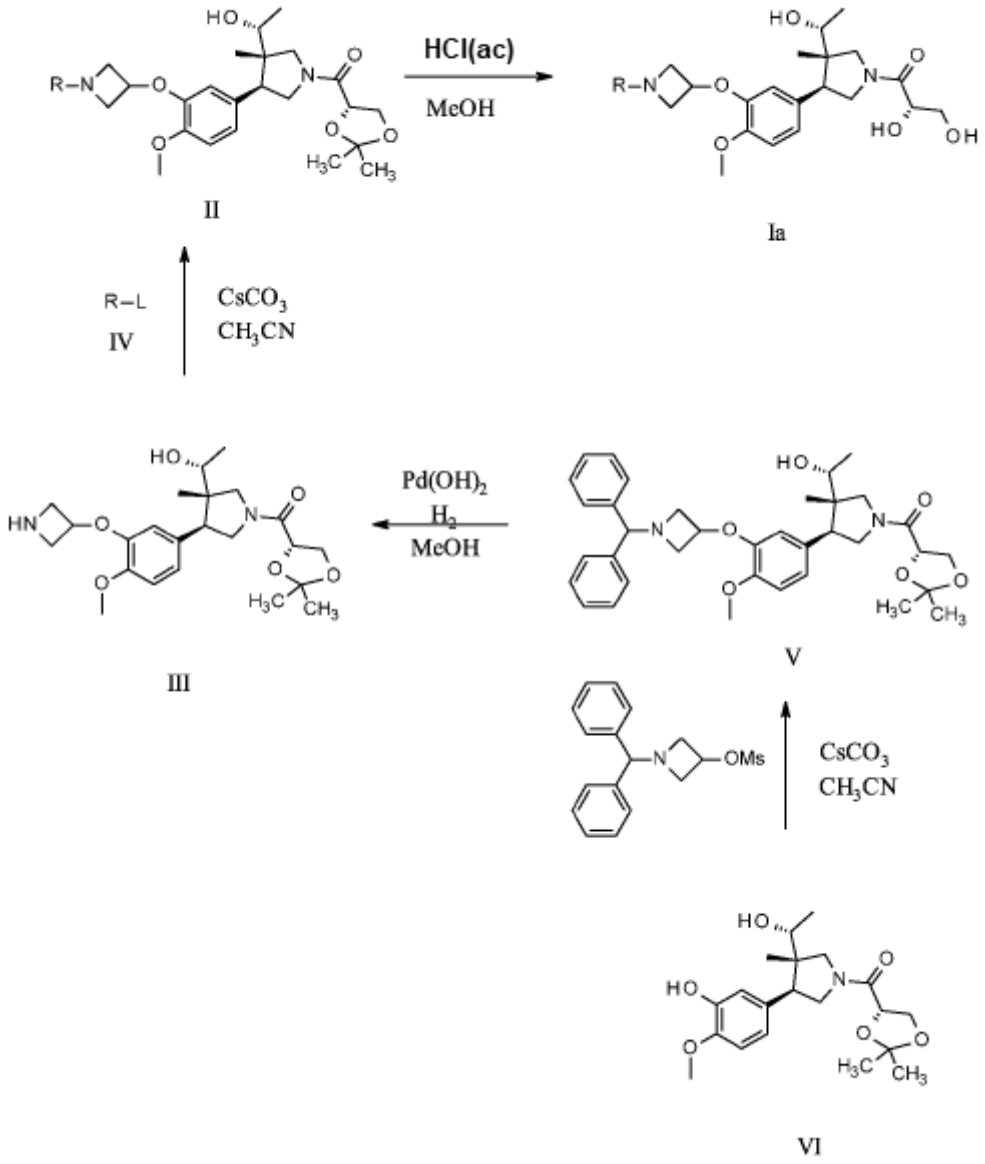
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica química o mediante un nuevo procedimiento descrito en la presente memoria. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevos intermedios para la fabricación de un compuesto de fórmula I, proporcionan características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que el significado de sustituyente, R es como se definió anteriormente, a menos que se especifique lo contrario.

En general, un compuesto de fórmula la se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula II en el que el grupo 1,2-diol está protegido con un grupo apropiado 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 apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula Ia. Los disolventes apropiados incluyen agua, metanol y acetonitrilo. Se puede preparar un compuesto de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV donde L representa un grupo saliente apropiado tal como flúor o cloro en presencia de una base apropiada. Las bases apropiadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como N-metil-2-pirrolidona o acetonitirilo.

Se puede preparar un compuesto de fórmula III a partir de un compuesto de fórmula V donde la azetidina amina se protege con un grupo apropiado tal como difenilmetilo. Más específicamente, un compuesto de fórmula V se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbono para proporcionar un compuesto de fórmula III. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como metanol o etanol.

Se puede preparar un compuesto de fórmula V haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ilo en presencia de una base apropiada. Las bases apropiadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado tal como acetonitirilo.

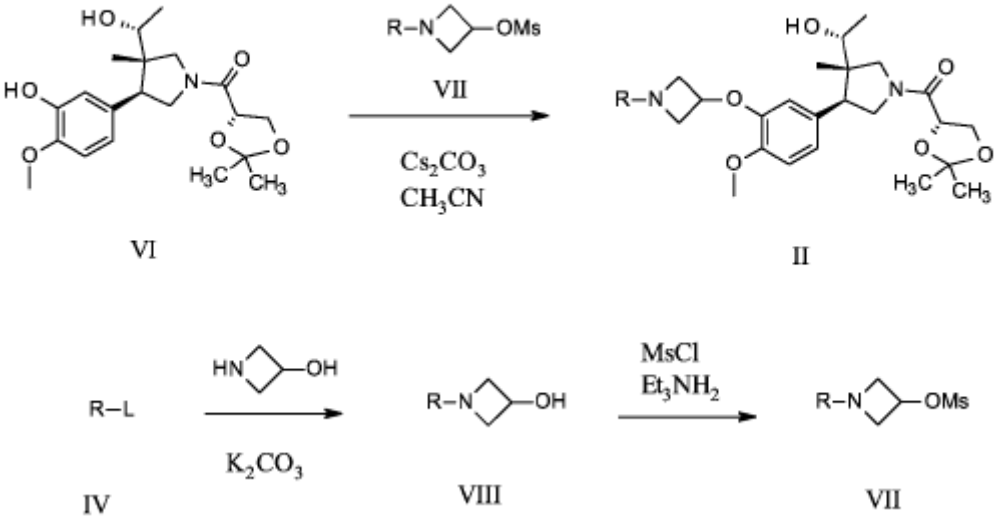
Esquema 1



Como alternativa, un compuesto de fórmula II se puede preparar 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 donde OM representa el grupo saliente metanosulfonilo en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado tal como acetonitirilo.

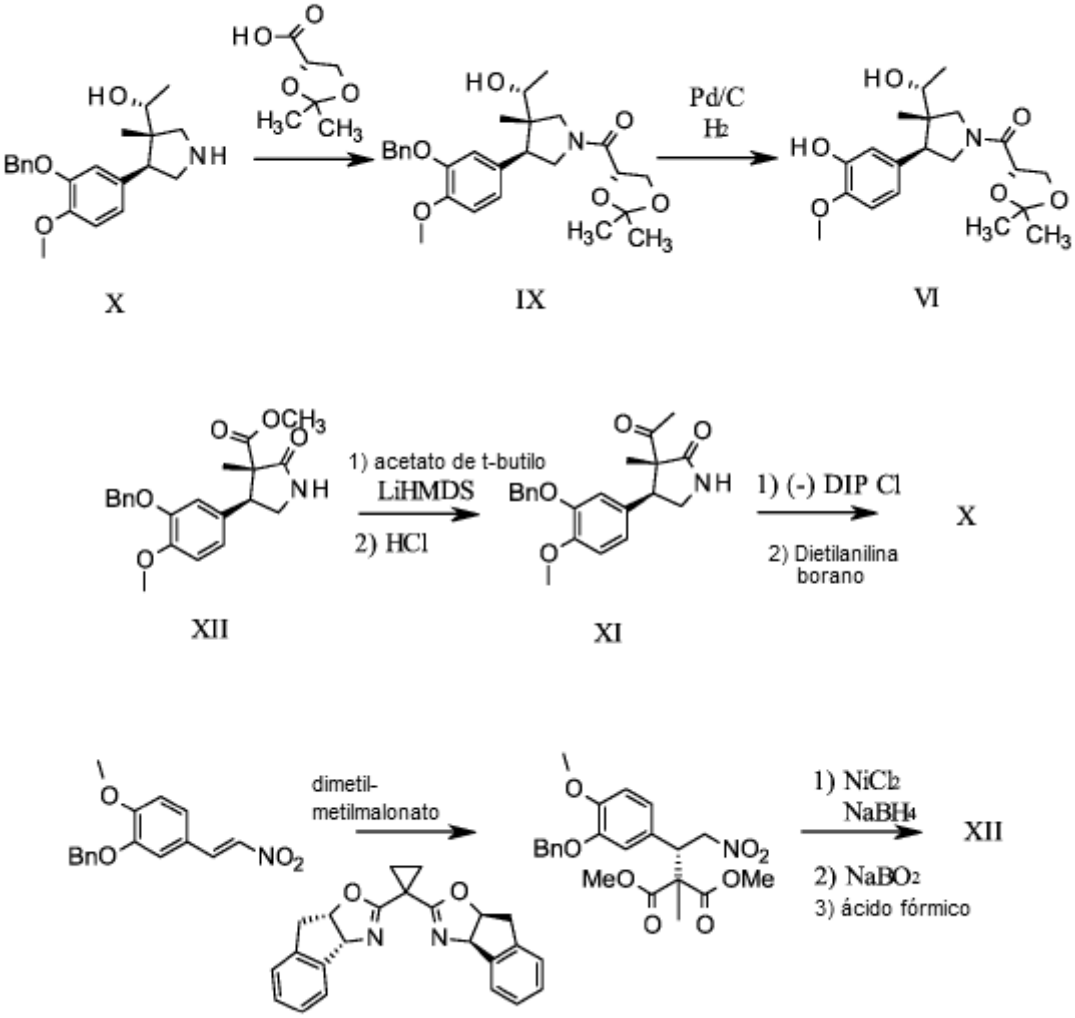
Se puede preparar un compuesto de fórmula VII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno. Se puede preparar un compuesto de fórmula VIII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV donde L representa un grupo saliente apropiado tal como flúor o cloro con 3-hidroxi azetidina en presencia de una base apropiada. Las bases apropiadas incluyen carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado.

Esquema 2



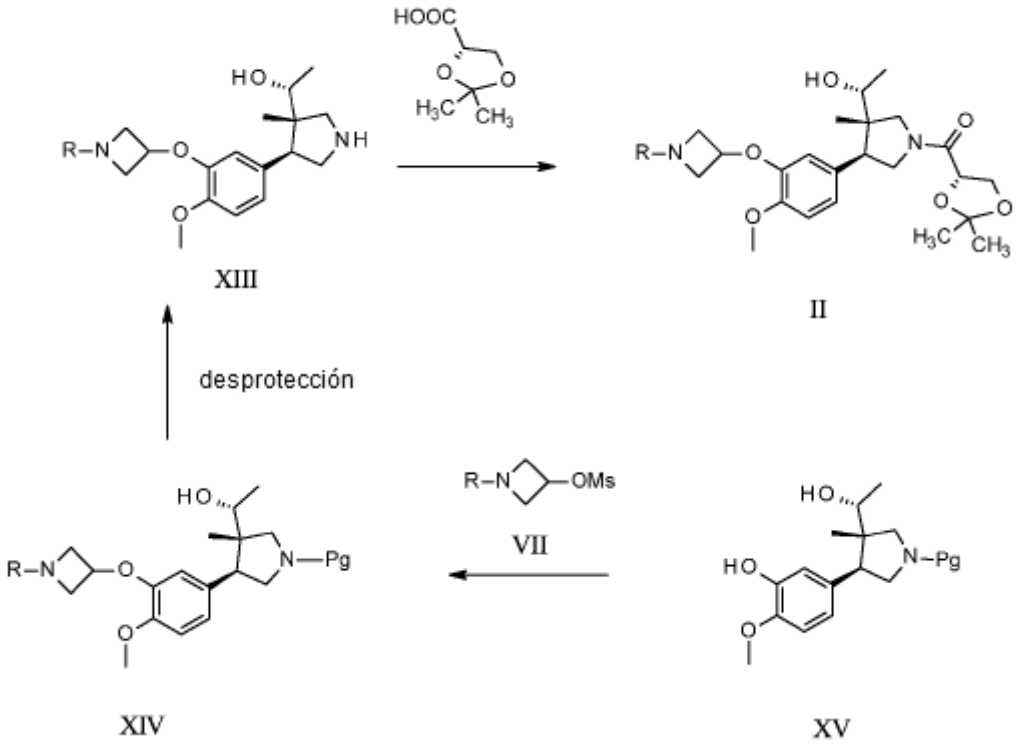
Se puede preparar un compuesto de fórmula VI mediante procedimientos apreciados por un experto en el arte, incluidos los descritos en la Publicación de Solicitud Internacional No. WO 01/47905, así como los descritos en el esquema 3 en vista de Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495-1498.

Esquema 3



Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula XIII (Esquema 4). Más específicamente, un compuesto de fórmula XIII se hace reaccionar en condiciones de acilación con ácido (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico para proporcionar un compuesto de fórmula II. Se puede preparar un compuesto de fórmula XIII desprotegiendo un compuesto de fórmula XIV donde Pg representa un grupo protector de amina apropiado. Los grupos protectores de amina apropiados incluyen t-butiloxicarbonilo (t-BOC). Se puede preparar un compuesto de fórmula XIV donde Pg representa un grupo protector de amina apropiado a partir de un compuesto de fórmula XV. Más específicamente, un compuesto de fórmula XV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII donde OM representa el grupo saliente metanosulfonilo en presencia de una base apropiada tal como fosfato de potasio n-hidrato tribásico. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida. Un compuesto de fórmula XV se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula X por procedimientos convencionales.

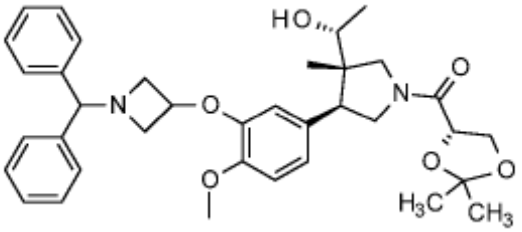
Esquema 4



Como se usa en la presente memoria, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "Tris" se refiere a trishidroximetilaminometano; "DTT" se refiere a ditiotreitol; "HEC" se refiere a hidroxietilcelulosa; e "IC_{50}" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50 % de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente.

Preparación 1

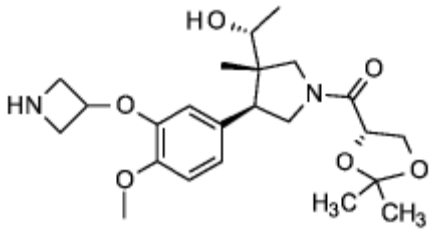
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil}-4-(3-{[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]oxi}-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol.



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]etanol (2,0 g) y carbonato de potasio (1,46 g) en acetonitrilo (30 ml), se le agrega 1-(difenilmetil)azetidin-3-il metanosulfonato (2,51 g). La mezcla se calienta a 80 °C, durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en acetato de etilo (100 ml), se lava con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se purifica el residuo resultante (gel de sílice, acetato de etilo al 60 %/hexanos a acetato de etilo) para proporcionar 0,6 g del compuesto base. MS (ES+) = 601 (M+1).

Preparación 2

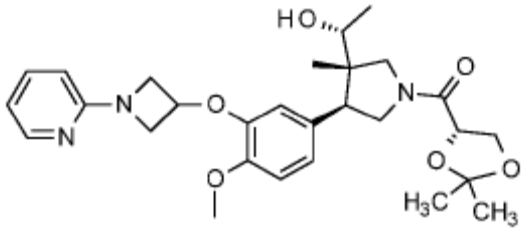
Síntesis de (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol.



A un recipiente Parr™ que contiene una solución de (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil}-4-(3-{[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]oxi}-4-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol (0,6 g) rn metanol (20 ml) se le agrega paladio hidróxido en carbono (60 mg, 20 % en peso de Pd en C seco). La suspensión se hidrogena a 30 psig con gas hidrógeno hasta que cesa la absorción de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite™ y el filtrado se evapora para proporcionar el compuesto base (0,4 g). MS (ES+) = 435 (M+1).

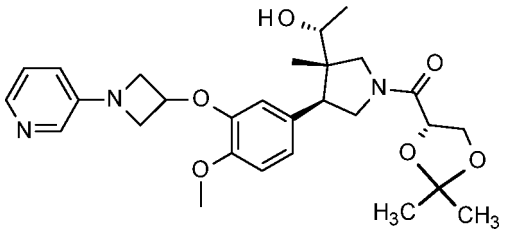
Preparación 3

Síntesis 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.

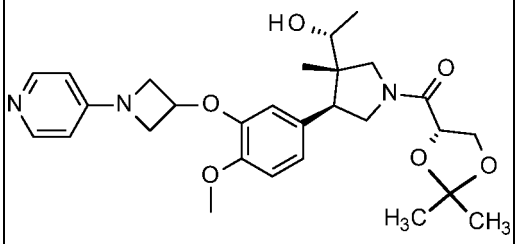
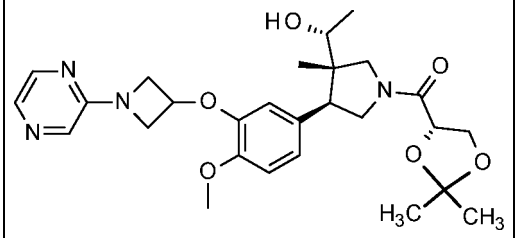
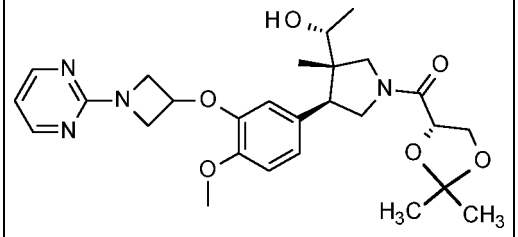
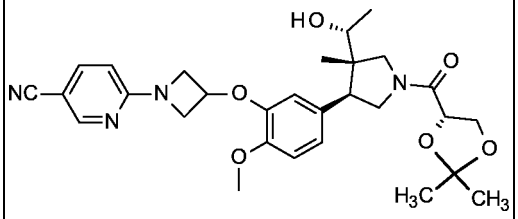
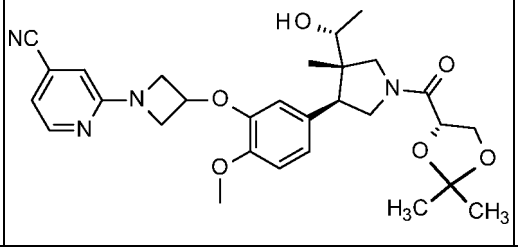


Una mezcla de (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol (50 mg), 2-fluoropiridina (11,8 mg) y carbonato de potasio (31,8 mg) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) se calienta a 120 °C, durante la noche. La reacción se enfría, se vierte en cloruro de metileno (40 ml) y se lava con agua (10 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a 3 ml. Se agregó acetonitrilo y la solución del producto en bruto se purificó por cromatografía de fase reversa (acetonitrilo/agua al 5 % a 95 %). Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto base (22,1 mg). MS (ES+) = 512 (M+1).

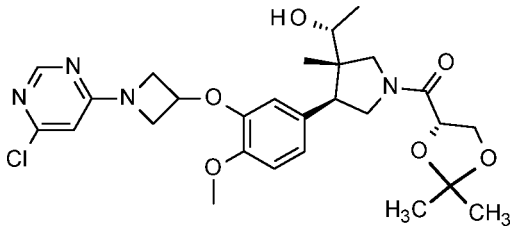
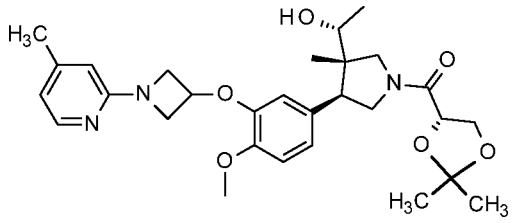
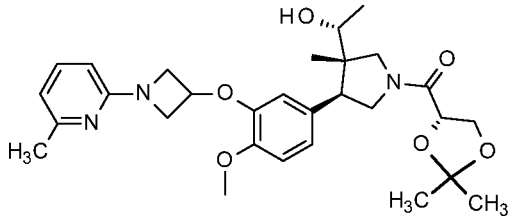
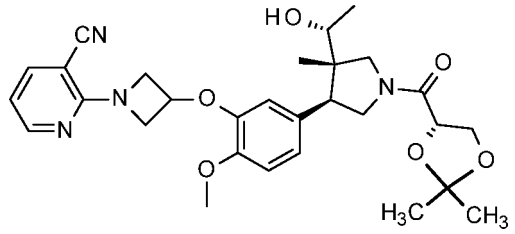
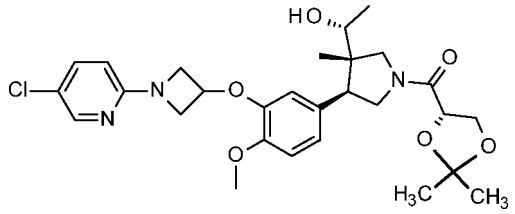
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de preparación 3.

Preparación No.	Nombre	Estructura	MS (ES+)
4	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2- dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1- piridin-3-ilazetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		512 (M+1)

(continuación)

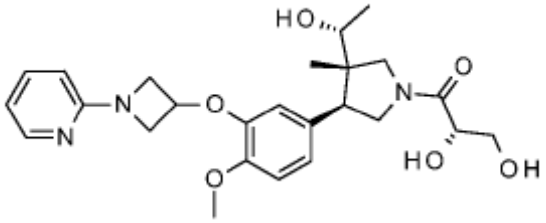
Preparación No.	Nombre	Estructura	MS (ES+)
5	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-([1-piridin-4-ilazetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		512 (M+1)
6	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-pirazin-2-ilazetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		513 (M+1)
7	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-pirimidin-2-ilazetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		513 (M+1)
8	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(5- cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		537 (M+1)
9	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(4- cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		537 (M+1)

(continuación)

Preparación No.	Nombre	Estructura	MS (ES+)
10	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(6-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il] oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		547 (M+1)
11	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(4- metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		526 (M+1)
12	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(6- metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		526 (M+1)
13	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-(3- cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		537 (M+1)
14	(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] carbonil}-4-(4-metoxi-3-([1-(5- cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-3-il] etanol		546 (M+1)

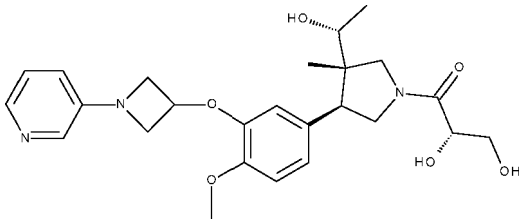
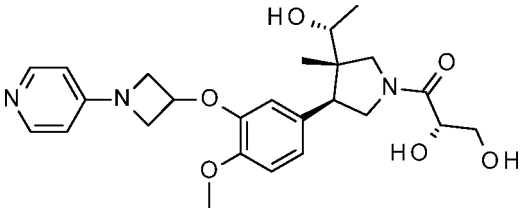
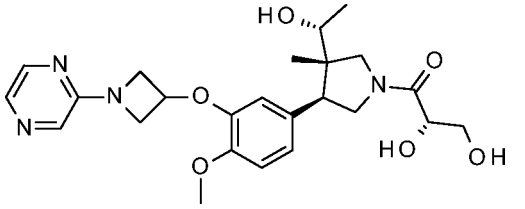
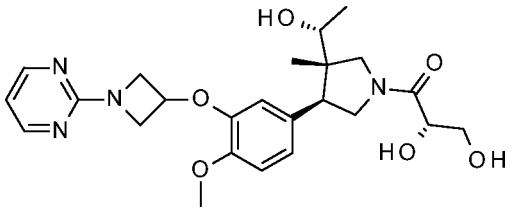
Ejemplo de referencia 1

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

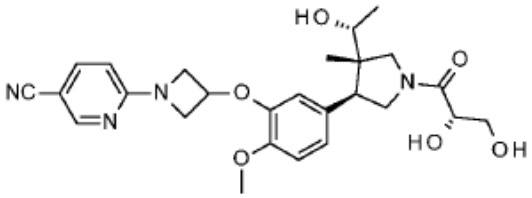
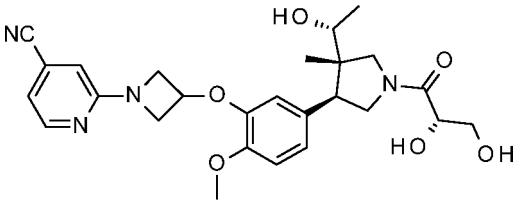
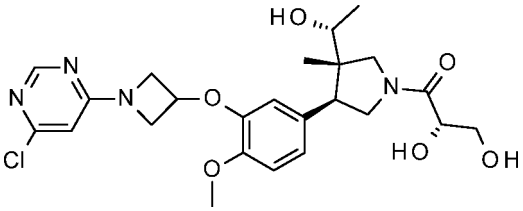
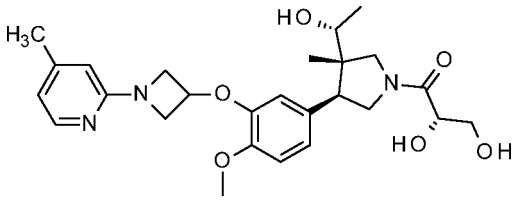
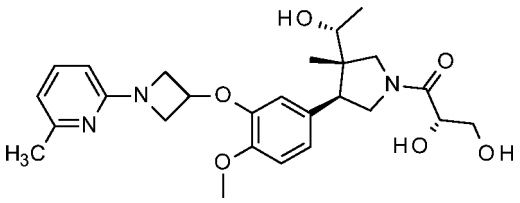
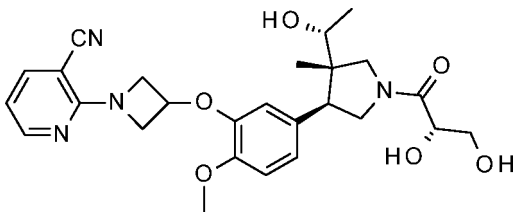


A una solución de (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]carbonil}-4-(4-metoxi-3-{[1-piridin-2-ilazetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]etanol (22,1 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le agrega HCl acuoso 1,0 M (1 ml). Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añade HCl acuoso 1,0 M (1 ml) y se agita durante 8 horas adicionales. Se neutraliza con NaOH acuoso 1,0 M, se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora para proporcionar el compuesto base (18,2 mg). MS(ES+) = 472 (M+1).

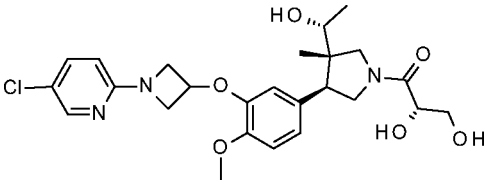
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 1 de referencia 5.

Ejemplo No.	Nombre	Estructura	MS (ES+)
2	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-{4-metoxi-3-[(1- piridin-3-ilazetidin-3-il)oxi]fenil}- 3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		472 (M+1)
3	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-{4-metoxi-3-[(1- piridin-4-ilazetidin-3-il)oxi]fenil}- 3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		472 (M+1)
4	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-{4-metoxi-3-[(1- pirazin-2-ilazetidin-3-il)oxi]fenil}- 3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		473 (M+1)
5	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-{4-metoxi-3-[(1- pirimidin-2-ilazetidin-3-il)oxi] fenil}-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		473 (M+1)

(continuación)

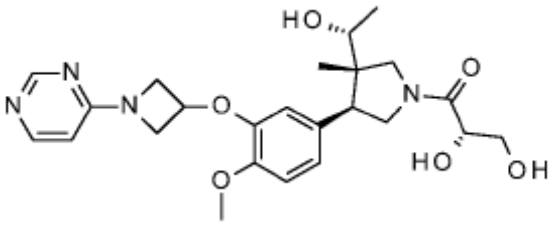
Ejemplo No.	Nombre	Estructura	MS (ES+)
6	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-([1-(5-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		497 (M+1)
7	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(4-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		497 (M+1)
8	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-{4-metoxi-3-[(1-(6-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)oxi]fenil}-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		507 (M+1)
9	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(4-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		486 (M+1)
10	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(6-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		486 (M+1)
11	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(3-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol		497 (M+1)

(continuación)

Ejemplo No.	Nombre	Estructura	MS (ES+)
12	(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(5- cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3- oxopropano-1,2-diol		506 (M+1)

Ejemplo 13

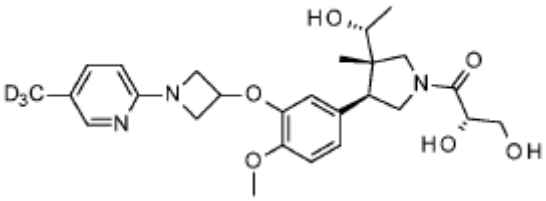
Síntesis de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(pirimidin-4-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol.



A de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol (0,017 g) y 60 % de Pd/C (agua) en metanol se le agrega hidrógeno. Se hidrogena durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS indica reacción incompleta. Se filtra y concentra y se somete el residuo a condiciones de hidrogenación. LC/MS indica que se consume material de partida. Se filtra y concentra. Se purifica el residuo resultante por medios convencionales para proporcionar el compuesto base. MS (ES+) = 473.

Ejemplo 14

Síntesis de (S)-2,3-dihidroxi-1-((3S,4S)-3-((R)-1-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-((1-(5-(metil-D3) piridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)fenil)-3-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ona.

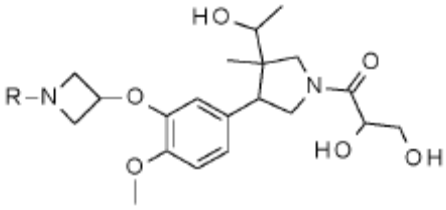


En una atmósfera de nitrógeno, (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(5-cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi}fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1,2-diol (82 mg), trifluoroborato de metil-D_3 potásico (20 mg, purificado por trituración con una mezcla 1:1 de metanol y acetona), carbonato de potasio (71 mg), metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1 '-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (13 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil (11 mg) se agregan a un vial de 4 ml que contiene una barra agitadora. Se agregan tolueno (1,2 ml) y agua (0,12 ml) y el vial se tapa. El vial se calienta con agitación a 75 °C, durante 110 minutos. La mezcla de reacción se combina con una segunda mezcla de una reacción realizada de manera análoga pero a partir de 20 mg de (S)-1-((3S,4S)-4-(3-((1-(5-cloropiridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)-4-metoxifenil)-3-((R)-1-hidroxietil)-3-metilpirrolidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona. El material combinado se agrega a un embudo separador con cloroformo (20 ml), isopropanol (2 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agita. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se purifica en una columna C18 de 30 g eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua que contiene ácido fórmico al 0,1 %. El eluyente que contiene el producto se ajusta a pH = 10 con carbonato de sodio y luego se extrae con 3 x 40 ml de cloroformo. Los

extractos combinados de cloroformo se secan sobre sulfato de magnesio y luego se concentran para proporcionar 49 mg del compuesto base. MS (ES+) = 489 (m+1).

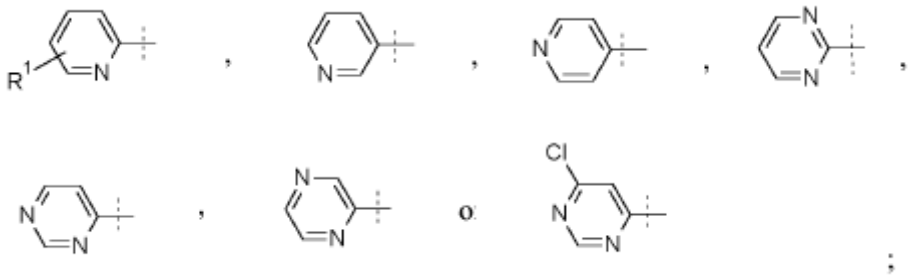
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

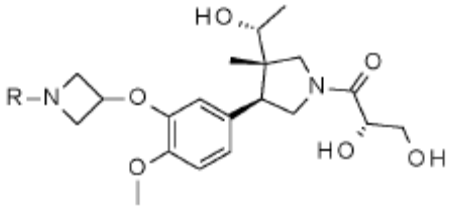
R es



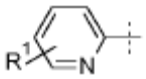
R^1 es CH_3, CD_3, CN, Cl o CF_3;

con la condición de que R^1 sea CH_3 o CD_3 no esté unido en la posición 5; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1 de fórmula

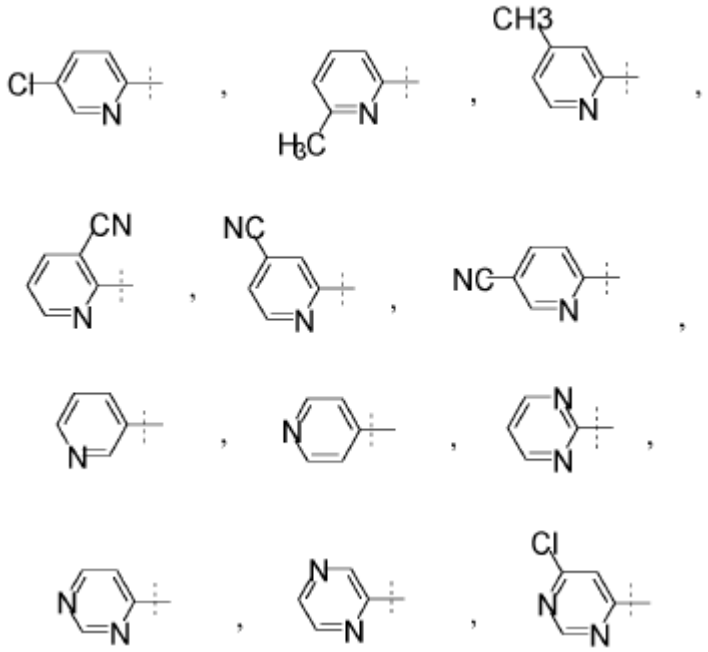


3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2 en el que R es



4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, 2 o 3 en el que R^1 es Cl.

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



6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que es (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-(4-metoxi-3-{[1-(5-cloropiridin-2-il)azetidin-3-il]oxi} fenil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-oxopropano-1 ,2-diol.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo componente que es tadalafil, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso simultáneo, separado o secuencial en combinación con tadalafil en el tratamiento de vejiga hiperactiva.