

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 943 252**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2018 PCT/EP2018/063123**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2018 WO18211080**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2018 E 18730980 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2023 EP 3625213**

(54) Título: **Fumarato de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, un proceso para su preparación y sus usos**

(30) Prioridad:

**19.05.2017 EP 17171938
09.10.2017 EP 17195451
14.12.2017 EP 17207406
12.01.2018 EP 18151428**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2023

(73) Titular/es:

**INTEGRATIVE RESEARCH LABORATORIES
SWEDEN AB (100.0%)
Arvid Wallgrens Backe 20
413 46 Göteborg, SE**

(72) Inventor/es:

**SONESSON, CLAS;
BUKSA, MAIJA y
REINE, INESE**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 943 252 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

Fumarato de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, un proceso para su preparación y sus usos

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una sal de ácido fumárico del compuesto (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, un método para su preparación, así como sus usos.

10 Antecedentes

La corteza cerebral abarca varias regiones importantes que están involucradas en funciones superiores tales como el pensamiento, los sentimientos, la memoria y la planificación. Las aminas biogénicas, es decir, dopamina, norepinefrina y serotonina, son importantes para la función cortical de los mamíferos. Las vías ascendentes de dopamina y norepinefrina inervan la corteza. Las neuronas serotoninérgicas del SNC se proyectan a prácticamente todas las regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral. Las disfunciones primarias o secundarias en la actividad de estas vías conducen a la desregulación de la actividad en los receptores de serotonina y dopamina y norepinefrina en estas áreas del cerebro y posteriormente a manifestaciones de síntomas psiquiátricos y neurológicos. Las aminas biogénicas de la corteza modulan varios aspectos de las funciones corticales que controlan el afecto, la ansiedad, la motivación, la cognición, la atención, la excitación y la vigilia. Por tanto, las catecolaminas dopamina y norepinefrina ejercen una fuerte influencia sobre las áreas corticales prefrontales, cuya integridad es esencial para las denominadas funciones cognitivas ejecutivas, relacionadas con, por ejemplo, la atención, la planificación de acciones y el control de impulsos. La norepinefrina es una parte importante en el circuito que regula la ansiedad y el miedo y, por tanto, se cree que está desregulada en los trastornos de ansiedad tales como los trastornos de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y fobias específicas. En cuanto al estado anímico y las funciones afectivas, la utilidad de los compuestos que facilitan particularmente la neurotransmisión de norepinefrina y serotonina en el tratamiento de la depresión y la ansiedad ha contribuido en gran medida al concepto ampliamente aceptado de que estos neurotransmisores están ambos implicados en la regulación de las funciones afectivas.

30 En general, los compuestos que afectan específicamente a la transmisión de aminas biogénicas, más precisamente monoaminas, norepinefrina, dopamina y serotonina se usan con éxito para aliviar los síntomas afectivos, cognitivos o atencionales en pacientes que padecen, por ejemplo, depresión, trastornos de ansiedad y déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

35 Asimismo, se sabe que los sistemas de monoaminas en la corteza están directa o indirectamente implicados en los síntomas centrales de la esquizofrenia. Basado en una síntesis de hallazgos bioquímicos y genéticos junto con observaciones neuropsicológicas que indican disfunción de áreas corticales específicas en la esquizofrenia, se ha propuesto que este trastorno surge cuando diferentes etiologías patológicas convergen en la función cortical lo que conduce a la desregulación de los microcircuitos corticales, que se manifiesta clínicamente como los síntomas de la esquizofrenia. Este microcircuito cortical está regulado por varios neurotransmisores, que incluyen glutamato, GABA y dopamina.

45 El documento WO 2010/058018 divulga derivados de 3-fenil-3-metoxipirrolidina útiles para modular los niveles extracelulares de catecolaminas, dopamina y norepinefrina, en áreas corticales cerebrales del cerebro de los mamíferos y, más específicamente, para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. El compuesto 3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina se divulga en forma de racemato y como los correspondientes enantiómeros (+) y (-), respectivamente. El racemato se divulga en su forma no salina (Preparación 19) y en forma de una sal de ácido clorhídrico (Ejemplo 12). Los dos enantiómeros se divultan en forma no salina, así como en forma de una sal de ácido oxálico (Ejemplos 5 y 7, respectivamente).

50 Además, en el documento WO 2010/058018 se divulga un proceso de resolución del racemato de 3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina en (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, comprendiendo dicho proceso de resolución la bencilación del nitrógeno de pirrolidina seguido de la separación usando HPLC quiral y la desbencilación del nitrógeno de pirrolidina.

55 Es bien reconocido que los enantiómeros de los fármacos quirales frecuentemente interactúan de manera diferente con macromoléculas quirales tales como receptores y/o enzimas en el cuerpo humano y, por tanto, pueden presentar diferencias en las actividades biológicas tales como farmacología, toxicología y farmacocinética. Por consiguiente, es deseable desarrollar y lanzar un nuevo fármaco como un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica para aprovechar totalmente las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del fármaco y/o evitar posibles inconvenientes asociados a la mezcla racémica. Además, es deseable tener conocimiento de la disposición tridimensional de una molécula quiral tal como un enantiómero de un fármaco en fase de investigación para aumentar la comprensión de su interacción con enzimas, receptores etc.

60 65 Además, se sabe que la síntesis de fármacos tal como la síntesis a gran escala es un desafío. Uno de los principales desafíos es que incluso pequeñas cantidades de impurezas pueden ser difíciles y/o costosas de eliminar. En el caso

de fármacos quirales tales como los enantiómeros, es necesario encontrar métodos que permitan la producción del fármaco en pureza tanto química como estereoquímica. Por otra parte, el fármaco debe proporcionarse en una forma que lo haga adecuado para su manipulación durante, por ejemplo, el almacenamiento y el transporte.

5 El compuesto (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina divulgado en el documento WO 2010/058018 se encuentra actualmente en desarrollo clínico como un fármaco potenciador cortical para el tratamiento de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (D-EP) y los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD).

10 El método anterior para la síntesis de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina ha estado destinado a la fabricación de cantidades pequeñas a intermedias. Sin embargo, la investigación adicional del compuesto y su desarrollo han dado como resultado una necesidad de métodos adicionales que permitan la síntesis, tal como la síntesis a gran escala de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con pureza química y/o estereoquímica equivalente o mejorada. Por otra parte, existe la necesidad de una alternativa a la sal de ácido oxálico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, ya que se sabe que el ácido oxálico está asociado a trastornos renales tales como insuficiencia renal debido a la formación de oxalato de calcio.

15 Para aumentar la versatilidad y/o disponibilidad de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y/o permitir su producción industrial, sigue existiendo la necesidad de métodos alternativos. Además, existe la necesidad de una forma de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina que presente propiedades farmacéuticas satisfactorias, así como una manipulación y propiedades farmacológicas satisfactorias, en particular, a escala industrial.

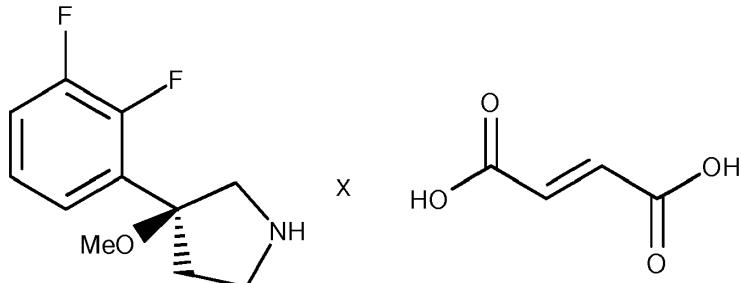
20 Es un objeto de la presente divulgación proporcionar un método que satisfaga dicha necesidad y/o proporcione una (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que presente propiedades farmacéuticas satisfactorias, así como propiedades de manipulación y farmacológicas.

Breve descripción de los dibujos

25 30 La figura 1 muestra un espectro de XRPD de la sal de Fórmula IIb.
La figura 2 muestra la estructura química del haloperidol.

Sumario

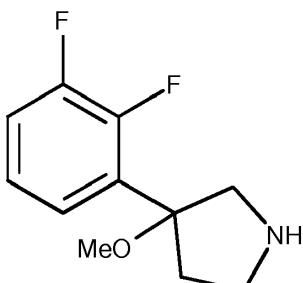
35 La presente divulgación proporciona una sal de Fórmula IIb:



Fórmula IIb

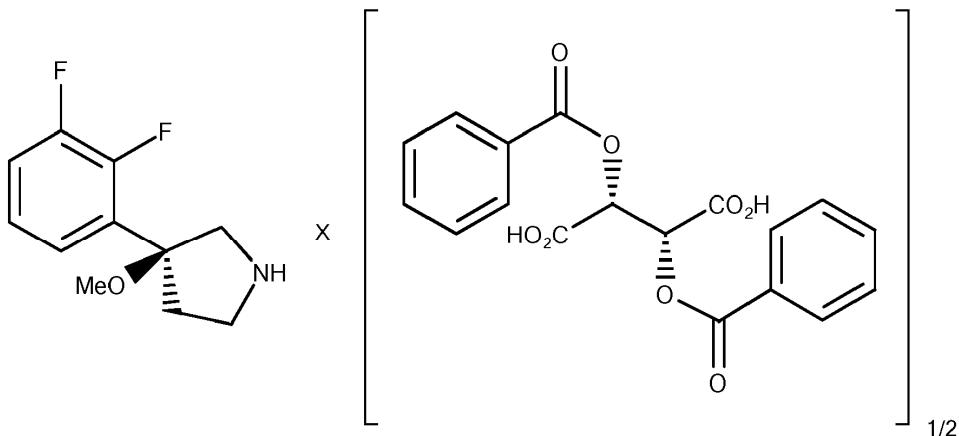
40 La presente divulgación también proporciona un proceso para fabricar una sal de Fórmula IIb: comprendiendo dicho proceso:

- resolución de un compuesto de Fórmula I:



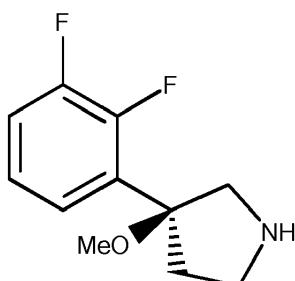
Fórmula I

combinando dicho compuesto de Fórmula I con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en presencia de al menos un disolvente proporcionando de este modo una sal de Fórmula IIa:



5

- opcionalmente aislar y secar la sal de Fórmula IIa,
- eliminar el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico de la sal de Fórmula IIa proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula II,

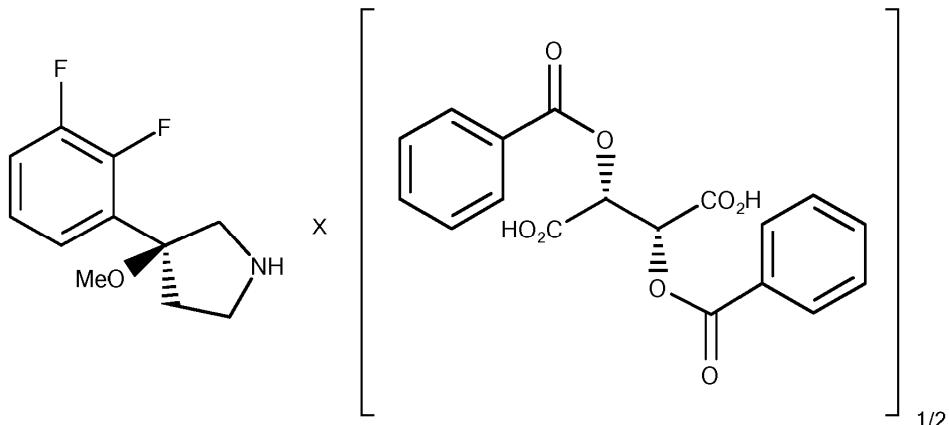


Fórmula II,

15 y

- combinar el compuesto de Fórmula II con ácido fumárico proporcionando de este modo la sal de Fórmula IIb.

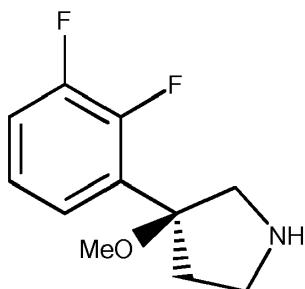
Además, la presente divulgación también proporciona una sal de Fórmula IIa (que no forma parte de la invención):



20

Fórmula IIa.

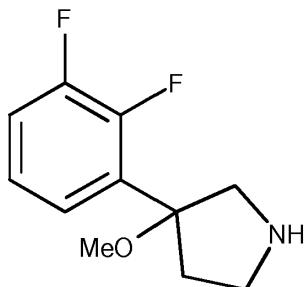
La presente divulgación también proporciona un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula II (que no forma parte de la invención):



Fórmula II

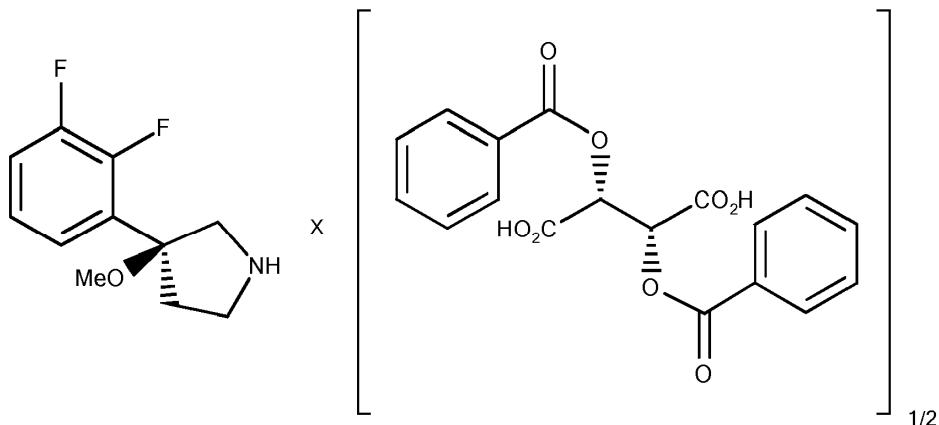
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho proceso:

- resolución de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

10 combinando dicho compuesto de Fórmula I con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en presencia de al menos un disolvente proporcionando de este modo una sal de Fórmula IIa:



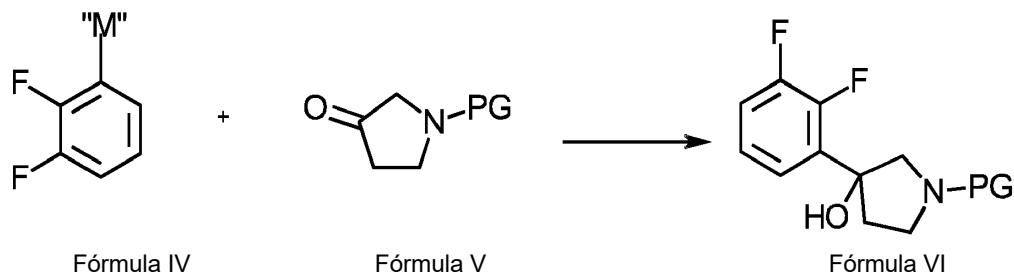
15

Fórmula IIa

- opcionalmente aislar y secar la sal de Fórmula IIa,
- eliminar el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico de la sal de Fórmula IIa proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula II, y
- combinar opcionalmente el compuesto de Fórmula II con un ácido farmacéuticamente aceptable proporcionando de este modo una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II.

20 La presente divulgación también proporciona un método para fabricar un compuesto de Fórmula I (que no forma parte de la invención): comprendiendo dicho método las etapas de:

- hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV, tal como un reactivo de Grignard preparado a partir de bromo-2,3-difluorobenceno, con un compuesto de Fórmula V para proporcionar un compuesto de Fórmula VI:

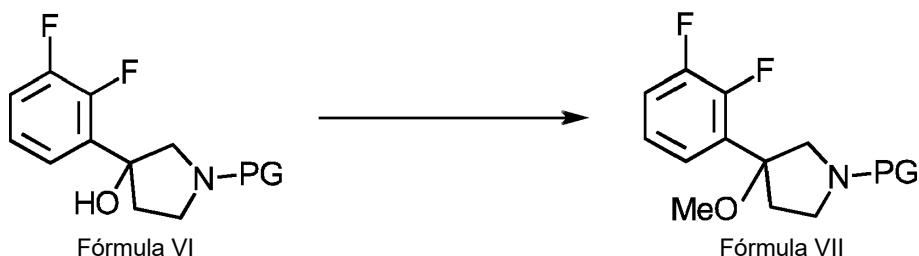


en donde:

5

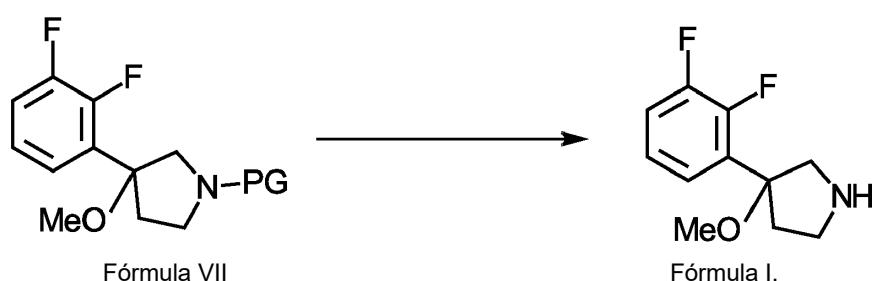
"M" representa un metal alcalino o un haluro de metal alcalinotérreo, PG representa un grupo protector como *terc*-butoxicarbonilo,

- 10 - someter el compuesto de Fórmula VI a recristalización en al menos un disolvente que consiste en o comprende ciclohexano,
- convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula VII:



15

- y
- eliminar el grupo protector del compuesto de Fórmula VII proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula I:



La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende:

25

una sal de Fórmula IIb como se describe en el presente documento, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo y/o diluyente.

La presente divulgación también proporciona

30

una sal de Fórmula IIb como se describe en el presente documento, para su uso como un medicamento en terapia.

La presente divulgación también proporciona

35

una sal de Fórmula IIb como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que es al menos una de las siguientes: demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno del espectro autista, TDAH, parálisis cerebral, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), fobias específicas, trastorno de pánico, un trastorno del sueño, trastorno bipolar, trastorno psicótico inducido por drogas, psicosis iatrogénica, alucinosis iatrogénica, psicosis no iatrogénica, alucinosis no iatrogénicas, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, trastornos emocionales relacionados con el envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, síntomas

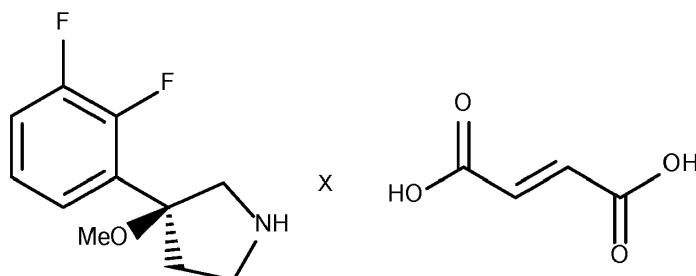
conductuales y psicológicos de la demencia, abuso de sustancias, trastornos caracterizados por el mal uso de los alimentos, trastornos sexuales, trastorno alimentario, obesidad, cefalea, dolores en afecciones caracterizadas por aumento del tono muscular, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo, síndromes parkinsonianos, discinesia, discinesia inducida por L-DOPA, distonía, trastorno del neurodesarrollo, trastorno neurodegenerativo, tics, temblor, piernas inquietas, narcolepsia, trastorno del comportamiento.

5

Descripción

La presente divulgación proporciona una sal de Fórmula IIb:

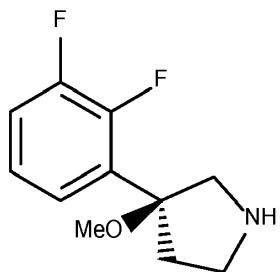
10



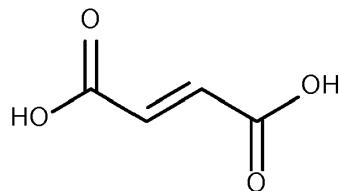
Fórmula IIb

Por tanto, la sal de Fórmula IIb es una combinación de un compuesto de Fórmula II y ácido fumárico en una relación de 1:1. En otras palabras, la sal de Fórmula IIb es una sal de ácido fumárico del compuesto de Fórmula II en donde la relación entre el ácido fumárico y el compuesto de Fórmula II es de 1:1.

15



Fórmula II



Ácido fumárico

20

La sal de Fórmula IIb es farmacéuticamente aceptable e inesperadamente se ha encontrado que presenta propiedades de alta cristalinidad (es decir, ser sustancialmente cristalina), al no ser higroscópica, no cambiar en su fase cristalina en ninguna humedad relativa probada, alto punto de fusión y/o perfil de solubilidad acuosa aceptable. Asimismo, la sal de Fórmula IIb se puede aislar con un buen rendimiento químico con una alta pureza.

25

Por tanto, se proporciona una sal de Fórmula IIb como se describe en el presente documento, caracterizada por ser cristalina. La cristalinidad se puede determinar por XRPD o cualquier otro método apropiado. La alta cristalinidad de la sal de Fórmula IIb que la hace bien definida con respecto a, por ejemplo, el punto de fusión y XRPD, es un beneficio en la fabricación de comprimidos y se cree que mejora la estabilidad durante el almacenamiento. En el presente documento, alta cristalinidad significa un grado de cristalinidad de aproximadamente el 80 % o más, tal como aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 % medido por XRPD o cualquier otro método de medición apropiado.

30

El hecho de que la sal de Fórmula IIb no sea higroscópica es ventajoso ya que permite el almacenamiento sin que la humedad ambiental la cambie. Se ha encontrado que la sal de Fórmula IIb cambia su peso en un ± 0,2 % en peso o menos a cualquier humedad tal como la humedad relativa descrita en el presente documento, es decir, no es higroscópica o sustancialmente no es higroscópica. En un ejemplo, la sal de Fórmula IIb no cambia su peso a ninguna humedad tal como cualquier humedad relativa probada.

35

Además, es ventajoso que la sal de Fórmula IIb no cambie su fase cristalina a ninguna humedad tal como la humedad relativa como se describe en el presente documento haciéndola estable en almacenamiento.

40

El alto punto de fusión de la sal de Fórmula IIb de aproximadamente 164,1 °C es un beneficio en, por ejemplo, la fabricación de comprimido. Además, se ha encontrado que la solubilidad en agua de la sal de Fórmula IIb es de 34 mg/ml y/o 74,1 mg/ml a temperatura ambiente, medida en una prueba de solubilidad en agua habitual y en una prueba de solubilidad en agua del método del matraz, respectivamente, como se describe en la sección Ejemplos de este

documento, lo que lo hace adecuado para cualquier administración a un ser humano, tal como la administración oral.

Se apreciará que la humedad, tal como cualquier humedad relativa, puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente el 100 %. Por ejemplo, la humedad, tal como la humedad relativa, puede

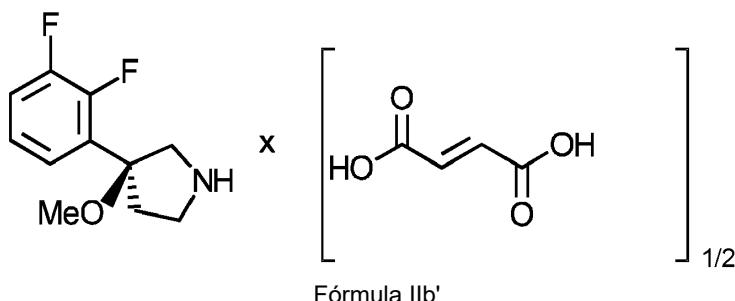
- 5 estar dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente el 97 %. En un ejemplo, la humedad, tal como la humedad relativa, puede ser igual o superior a al menos una de las siguientes: aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 32 %, 10 aproximadamente el 43 %, aproximadamente el 56 %, aproximadamente el 73 %, aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 97 %. La humedad, tal como la humedad relativa, puede medirse a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C. Por ejemplo, la humedad, tal como la humedad relativa, puede ser a aproximadamente 30 °C. El peso de la sal de Fórmula IIb se puede determinar después de un almacenamiento durante aproximadamente una semana a una humedad, tal como la humedad relativa, como se describe en el presente documento y/o a la temperatura como se describe en el presente documento.

- 15 También se proporciona una sal de Fórmula IIb como se describe en el presente documento que tiene un punto de fusión de aproximadamente 163 °C a aproximadamente 165 °C, tal como aproximadamente 164,1 °C. El punto de fusión se puede determinar mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). Además, la sal de Fórmula IIb descrita en el presente documento puede tener una solubilidad en agua de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml como se determina por el método de la prueba de solubilidad en agua habitual y/o la prueba de solubilidad en agua del método del matraz descrito en la sección de Ejemplos de este documento. Por ejemplo, la solubilidad en agua de la sal de Fórmula IIb puede ser de 34 mg/ml como se determina mediante el método de solubilidad en agua habitual descrito en el presente documento y/o 74,1 mg/ml como se determina mediante el ensayo de solubilidad en agua del método del matraz descrito en el presente documento. La solubilidad en agua se puede medir a temperatura ambiente, es decir, una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 25 °C.

- 25 En el presente documento, la humedad relativa significa la relación entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de equilibrio del agua a una temperatura dada y a la presión atmosférica.

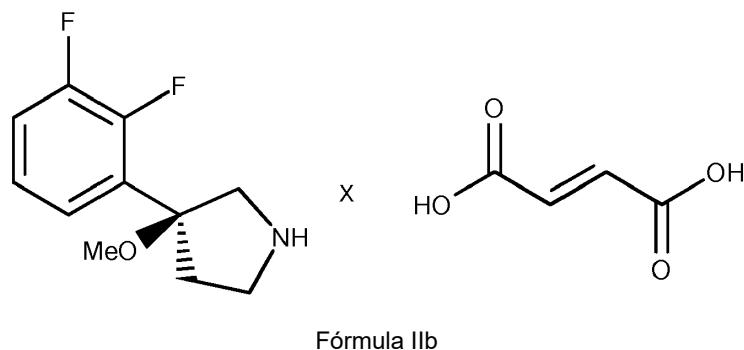
- 30 La sal de Fórmula IIb se puede caracterizar mediante un difractograma de XRPD que comprende un pico en aproximadamente 23,16 2θ y, opcionalmente, al menos un pico adicional seleccionado entre los siguientes: aproximadamente 6,66, tal como aproximadamente 6,7, aproximadamente 13,41, tal como aproximadamente 13,4, 35 aproximadamente 27,79, tal como aproximadamente 27,8, aproximadamente 29,38, tal como aproximadamente 29,4 2θ. La sal de Fórmula IIb también se puede caracterizar por un difractograma de XRPD que comprende un pico en aproximadamente 6,66, aproximadamente 13,41, aproximadamente 23,16, aproximadamente 27,79, 40 aproximadamente 29,38 2θ y, opcionalmente, al menos un pico adicional seleccionado entre los siguientes: aproximadamente 16,27, aproximadamente 34,02 2θ. Por ejemplo, el difractograma XRPD puede comprender picos en aproximadamente 6,7, aproximadamente 13,4, aproximadamente 23,2, aproximadamente 27,8 y aproximadamente 29,4 2θ. La sal de Fórmula IIb también se puede caracterizar por un difractograma de XRPD que comprende un pico en 45 aproximadamente 6,66, aproximadamente 13,41, aproximadamente 16,27, aproximadamente 23,16, aproximadamente 27,79, aproximadamente 29,38, aproximadamente 34,02 2θ y, opcionalmente, al menos un pico adicional seleccionado entre los siguientes: aproximadamente 16,42, aproximadamente 21,69 2θ. La sal de Fórmula IIb se puede caracterizar por un difractograma de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

- Adicionalmente o como alternativa, el compuesto de Fórmula II se puede combinar con ácido fumárico en una relación de 2:1 formando de este modo una sal de Fórmula IIb':



- 50 La sal de Fórmula IIb' se puede fabricar usando un proceso como se describe en el presente documento.

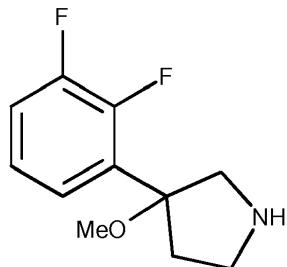
La presente divulgación proporciona un proceso para fabricar la sal de Fórmula IIb:



comprendiendo dicho proceso:

5

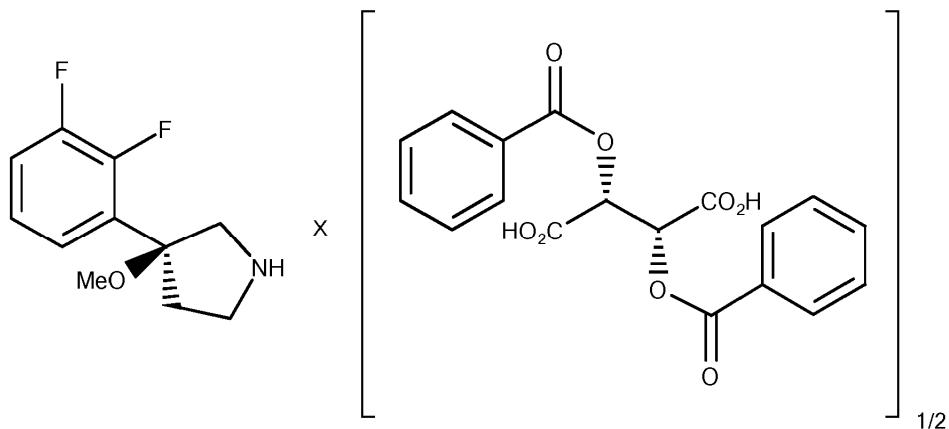
- resolución de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

10

combinando dicho compuesto de Fórmula I con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en presencia de al menos un disolvente proporcionando de este modo una sal de Fórmula IIa:

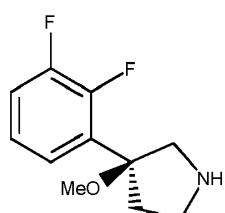


15

Fórmula IIa

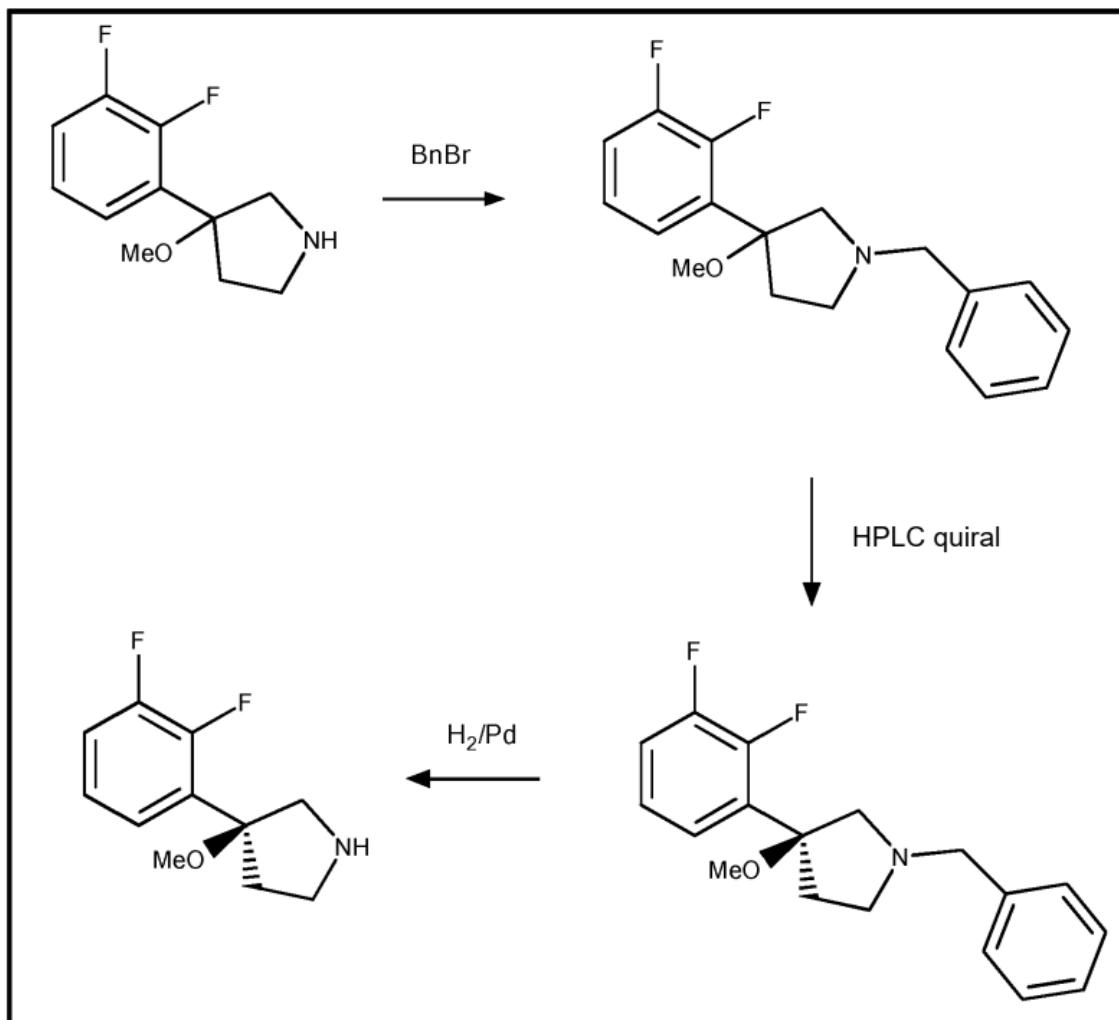
- opcionalmente secar y/o aislar la sal de Fórmula IIa,
- eliminar el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico de la sal de Fórmula IIa proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula II, por ejemplo, tratando la sal de Fórmula IIa con una base:

20



Fórmula II,

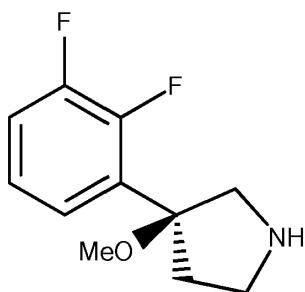
- y
- combinar el compuesto de Fórmula II con ácido fumárico para proporcionar la sal de Fórmula IIb.
- 5 Se apreciará que la sal de Fórmula IIb también se puede preparar combinando ácido fumárico con un compuesto de Fórmula II, cuyo compuesto de Fórmula II se ha preparado usando un proceso de resolución quiral diferente del descrito en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II se puede preparar por cristalización fraccionada de una sal diastereoisómera de un compuesto de Fórmula I que es diferente de la sal con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico tal como, por ejemplo, una sal con otros derivados de tartrato tales como el ácido (-)-di-p-toluil-L-tartárico. Otros procedimientos de resolución para preparar el compuesto de Fórmula II pueden ser un procedimiento de resolución que utilice un derivado del compuesto de Fórmula I en lugar del propio compuesto de Fórmula I tal como, por ejemplo, que utilice un derivado de N-bencilo de un compuesto de Fórmula I. Dicho procedimiento puede comprender una etapa de cristalización fraccionada que utiliza una sal diastereoisómera tal como, por ejemplo, una sal con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico, y/o el procedimiento puede comprender una etapa de separación cromatográfica como se representa en el Esquema 1. Además, un procedimiento de resolución que comprende una etapa de separación cromatográfica puede ser un proceso donde los dos enantiómeros de un compuesto de Fórmula I se separan directamente en una columna quiral para cromatografía. Además, el compuesto de Fórmula II se puede preparar usando síntesis asimétrica o mediante cualquier otro método conocido en la técnica.



20

Esquema 1

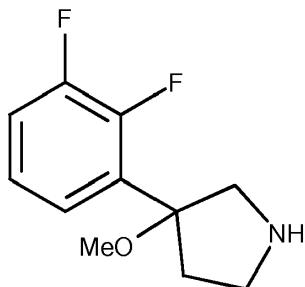
A continuación, se describe un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 comprendiendo dicho proceso:

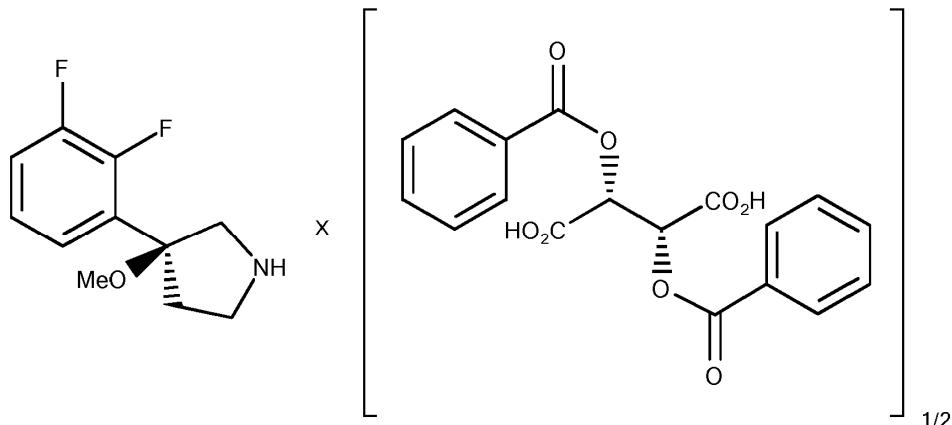
- resolución de un compuesto de Fórmula I:



10

Fórmula I

combinando dicho compuesto de Fórmula I con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en presencia de al menos un disolvente proporcionando de este modo una sal de Fórmula IIa:



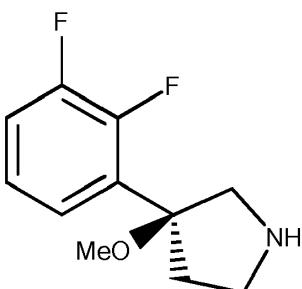
15

Fórmula IIa

- opcionalmente secar y/o aislar la sal de Fórmula IIa,
- eliminar el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico de la sal de Fórmula IIa proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula II, y
- combinar opcionalmente el compuesto de Fórmula II con un ácido farmacéuticamente aceptable proporcionando de este modo una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II.

El ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico se puede eliminar de la sal de Fórmula IIa tratando la sal de Fórmula IIa con una base o un intercambiador de iones.

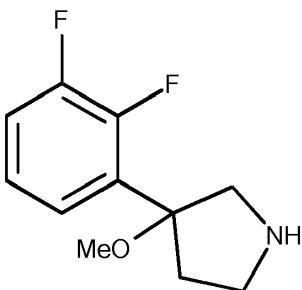
Por tanto, existe un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 5 comprendiendo dicho proceso:

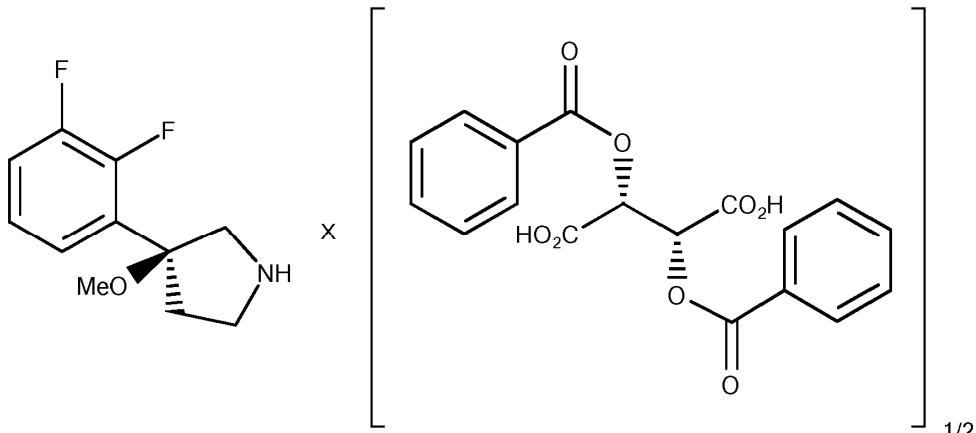
- resolución de un compuesto de Fórmula I:



10

Fórmula I

combinando dicho compuesto de Fórmula I con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en presencia de al menos un disolvente proporcionando de este modo una sal de Fórmula IIa:



15

Fórmula IIa

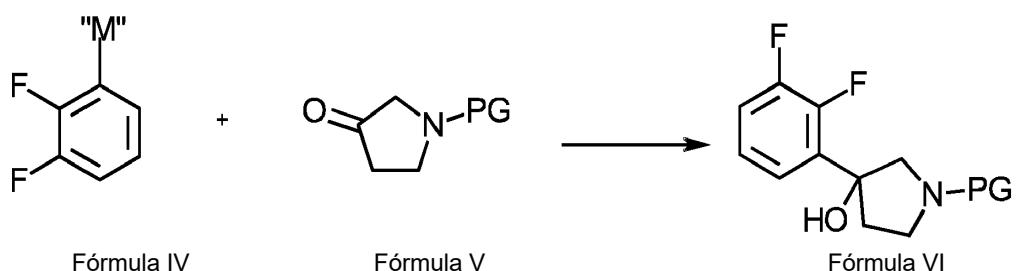
- opcionalmente secar y/o aislar la sal de Fórmula IIa,
 - tratar el compuesto de Fórmula IIa con una base, o tratar el compuesto de Fórmula IIa con una resina de intercambio iónico seguido de tratamiento con una base, proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula II, y
 - combinar opcionalmente el compuesto de Fórmula II con un ácido farmacéuticamente aceptable proporcionando de este modo una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II.
- 25 Se apreciará que el compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento es una mezcla enantiomérica. La mezcla enantiomérica puede ser un racemato, es decir, una mezcla 50:50 de enantiómeros. En el presente documento, el compuesto de Fórmula I también se denomina 3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina.

Además, se apreciará que el compuesto de Fórmula II descrito en el presente documento es el (+)-enantiómero del

- compuesto de Fórmula I y es sustancialmente enantioméricamente puro, es decir, está sustancialmente libre del (-)-enantiómero del compuesto de Fórmula I y puede tener un exceso enantiomérico de aproximadamente el 95 % o más, como el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %. En el presente documento, el compuesto de Fórmula II también se denomina (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina. Además, la determinación de la configuración absoluta como se describe en el presente documento mostró la configuración S para el compuesto de Fórmula II. Por tanto, el compuesto de Fórmula II también puede denominarse. (S)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula II pueden ser sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en: clorhidrato, bromhidrato, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato, formiato, acetato, aconato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, cinamato, citrato, embonato, enantato, fumarato, glutamato, glicolato, lactato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ftalato, salicilato, sorbato, estearato, succinato, tartrato, tolueno-p-sulfonato, y cualquier combinación de los mismos. Como ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de fumarato formada a partir de ácido fumárico y el compuesto de Fórmula II.
- Los procesos descritos en el presente documento para fabricar la sal de Fórmula IIb, o el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprenden resolución quiral, en donde dicha resolución quiral puede incluir las etapas de:
- a) disolver el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en al menos un disolvente, opcionalmente por calentamiento, para dar una primera solución,
 - b) añadir una solución que comprenda el compuesto de Fórmula I y al menos un disolvente adicional a dicha primera solución proporcionando de este modo una segunda solución, y
 - c) precipitar la sal de Fórmula IIa, opcionalmente por enfriamiento, de dicha segunda solución.
- Por ejemplo, la etapa a) se puede realizar durante el calentamiento para disolver el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en al menos un disolvente. A continuación, la etapa b) puede realizarse mientras la primera solución está caliente. Tras el enfriamiento de la segunda solución, la sal de Fórmula IIa precipitará de dicha segunda solución. Adicionalmente o como alternativa, la sal de Fórmula IIa puede precipitar a partir de dicha segunda solución usando otras técnicas de cristalización conocidas en la técnica tales como la adición de un cristal semilla. La sal de Fórmula IIa puede lavarse posteriormente con al menos un disolvente adicional y/o secarse.
- El al menos un disolvente y/o el al menos un disolvente adicional como se describe en el presente documento puede seleccionarse del grupo que consiste en: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el al menos un disolvente y/o el al menos un disolvente adicional puede consistir en o comprender etanol.
- El tratamiento con la base del proceso descrito en el presente documento puede comprender las etapas de:
- mezclar el compuesto de Fórmula IIa con una mezcla de un primer disolvente insoluble en agua y una solución acuosa que comprende una base, formando de este modo:
 - (i) una fase de disolvente que comprende el primer disolvente insoluble en agua, y
 - (ii) una fase acuosa que comprende la solución acuosa que comprende la base,
 - extraer (ii) con un segundo disolvente insoluble en agua para proporcionar:
 - (iii) al menos una fase que comprende el segundo disolvente insoluble en agua,
 - combinar las fases (i) y (iii),
 - evaporar los disolventes insolubles en agua primero y segundo de las fases combinadas (i) y (iii) proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula II,
 - opcionalmente convertir el compuesto de Fórmula II en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En el presente documento, un disolvente insoluble en agua significa un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos que es/son sustancialmente inmiscible(s) en agua. Los ejemplos de disolventes insolubles en agua incluyen diclorometano y metil *terc*-butil éter.
- Por ejemplo, la base descrita en el presente documento puede consistir o comprender un carbonato tal como carbonato de sodio y/o carbonato de potasio, y/o el primer disolvente insoluble en agua y/o el segundo disolvente insoluble en agua consiste(n) en o comprende(n) diclorometano.
- En el proceso descrito en el presente documento, la relación molar entre el compuesto de Fórmula I y el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1,9:1 a aproximadamente 2,1: tal como 2:1.
- En el proceso descrito en el presente documento, la sal de Fórmula IIb' se puede precipitar de una solución de etanol que comprende el compuesto de Fórmula II y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico.

De manera ventajosa, el proceso descrito en el presente documento puede proporcionar la sal de Fórmula IIb y/o el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de alta pureza enantiomérica. Por ejemplo, el exceso enantiomérico puede ser del 95 % o superior, tal como 96, 97, 98 o 99 %. En el presente documento, el exceso enantiomérico (ee) significa el porcentaje del (+)-enantiómero de Fórmula I o una sal del mismo menos el porcentaje del (-)-enantiómero de Fórmula I o una sal del mismo. Por ejemplo, si una mezcla contiene el 98 % en moles de un (+)-enantiómero y el 2 % en moles de un (-)-enantiómero, el exceso enantiomérico es del 96 %. Por otra parte, la fabricación de la sal de Fórmula IIb y/o el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de alta pureza química, tal como el 95 % o más medido por HPLC o cualquier otro método apropiado, incorporando al proceso descrito en el presente documento las siguientes etapas del método para preparar el compuesto de Fórmula I que se describe a continuación:

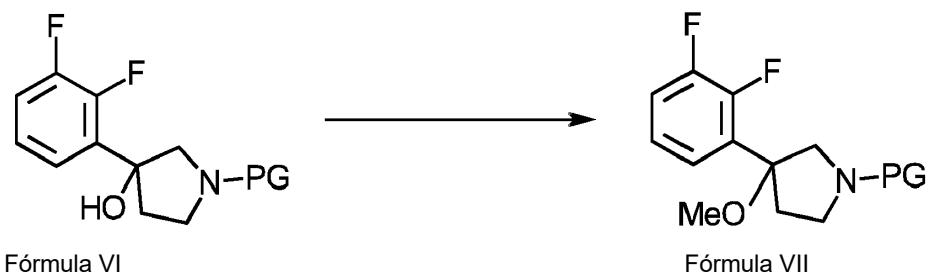
- hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV, tal como un reactivo de Grignard preparado a partir de bromo-2,3-difluorobenceno, con un compuesto de Fórmula V para proporcionar un compuesto de Fórmula VI:



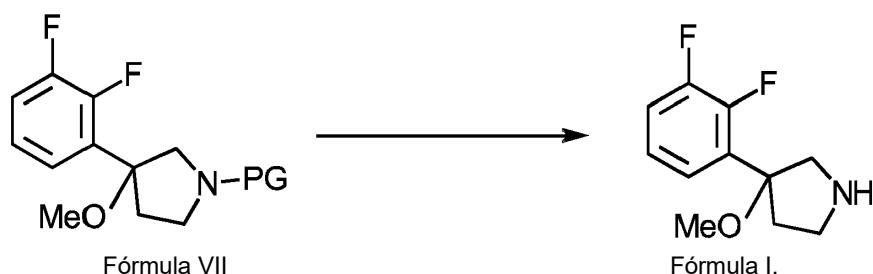
en donde:

"M" representa un metal alcalino o un haluro de metal alcalinotérreo, PG representa un grupo protector como *terc*-butoxicarbonilo,

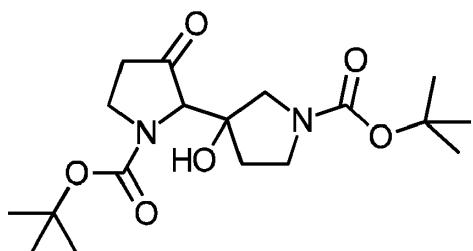
- someter el compuesto de Fórmula VI a recristalización en al menos un disolvente que consiste en o comprende ciclohexano,
 - convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula VII:



- eliminar el grupo protector del compuesto de Fórmula VII proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula I;



De manera ventajosa, se ha encontrado que las etapas anteriores del método previenen sustancialmente la formación de impurezas tales como un compuesto de Fórmula VIII evitando o minimizando de este modo la necesidad de etapas de purificación adicionales. Anteriormente, se encontró que el compuesto de Fórmula VIII se formó cuando el 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se sometió a condiciones básicas severas tales como n-hexillito y fue difícil de eliminar. El método descrito en el presente documento permite proporcionar el compuesto de Fórmula I con una pureza química de aproximadamente el 98 % o más, medido por, por ejemplo, HPLC o RMN.



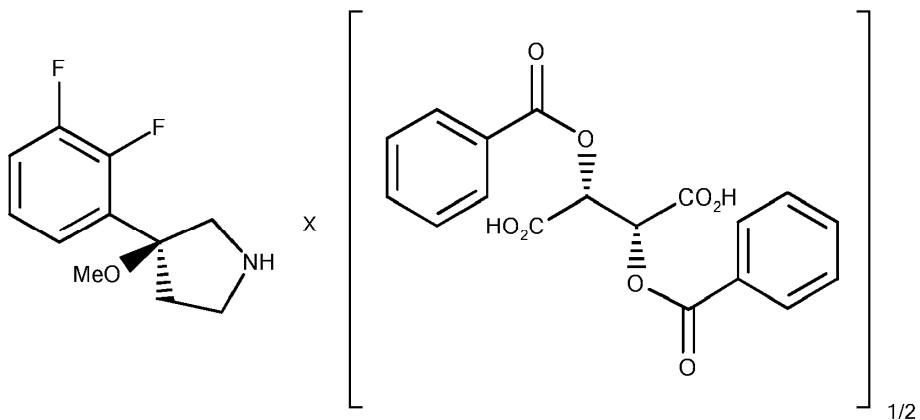
Fórmula VIII

5 También se proporciona una sal de Fórmula IIb obtenible mediante un proceso como se describe en el presente documento.

También se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que no forma parte de la invención, obtenible mediante un proceso como se describe en el presente documento.

10

Además, se proporciona una sal de Fórmula IIa (que no forma parte de la invención):

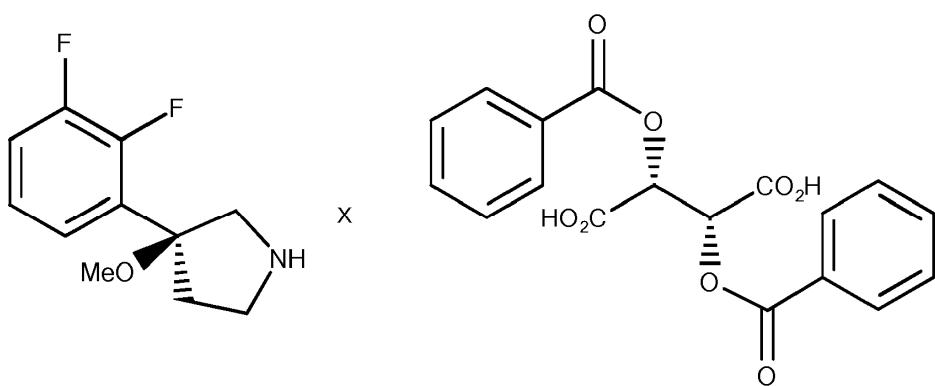


Fórmula IIa.

15

La sal de Fórmula IIa comprende una combinación del compuesto de Fórmula II como se describe en el presente documento con ácido (-)-dibenzoyl-L-tartárico en una relación de 2:1. Adicionalmente o como alternativa, el compuesto de Fórmula II como se describe en el presente documento puede combinarse con ácido (-)-dibenzoyl-L-tartárico en una relación de 1:1 proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula IIa':

20



Fórmula IIa'.

La sal de Fórmula IIa' se puede fabricar usando un proceso como se describe en el presente documento.

25

La sal de Fórmula IIa se puede usar como un producto intermedio en la fabricación del compuesto de Fórmula II. Adicionalmente o como alternativa, la sal de Fórmula IIa también se puede usar como producto intermedio en la fabricación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II tal como en la fabricación de una

sal de Fórmula IIb. Por ejemplo, la sal de Fórmula IIa también se puede usar como producto intermedio en la fabricación de la sal de Fórmula IIb. La sal de Fórmula IIa tiene propiedades superiores para el proceso de resolución descrito en el presente documento que proporciona un alto rendimiento químico de la sal de Fórmula IIa con una pureza estereoquímica inesperadamente alta justo después de una cristalización. Además, los cristales de la sal de

5 Fórmula IIa' pueden usarse para determinar la configuración absoluta de los dos enantiómeros del compuesto de Fórmula II. Adicionalmente o como alternativa, la sal de Fórmula IIa o Fórmula IIa' se puede usar como medicamento, tal como medicamento para el tratamiento de las enfermedades y/o trastornos descritos en el presente documento.

En el presente documento se describe también una composición farmacéutica que comprende:

10 una sal de Fórmula IIa, Fórmula IIa', Fórmula IIb y/o Fórmula IIb'; y/o un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible mediante el proceso descrito en el presente documento, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo y/o diluyente.

Además, en el presente documento también se describe:

15 una sal de Fórmula IIa, Fórmula IIa', Fórmula IIb y/o Fórmula IIb'; y/o
un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible mediante el proceso descrito en el presente documento, para su uso como un medicamento en terapia.

20 Además, en el presente documento también se describe:

una sal de Fórmula IIa, Fórmula IIa', Fórmula IIb y/o Fórmula IIb'; y/o un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible mediante el proceso descrito en el presente documento,

25 para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que es al menos una de las siguientes: demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno del espectro autista, TDAH, parálisis cerebral, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), fobias específicas, trastorno de pánico, un trastorno del sueño, trastorno bipolar, trastorno psicótico inducido por drogas, psicosis iatrogénica,

30 alucinosis iatrogénica, psicosis no iatrogénica, alucinosis no iatrogénicas, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, trastornos emocionales relacionados con el envejecimiento,

enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, abuso de sustancias, trastornos caracterizados por el mal uso de los alimentos, trastornos sexuales, trastorno alimentario, obesidad, cefalea, dolores en afecciones caracterizadas por aumento

35 del tono muscular, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo, síndromes parkinsonianos, discinesia, discinesia inducida por L-DOPA, distonía, trastorno del neurodesarrollo, trastorno neurodegenerativo, tics, temblor, piernas inquietas, narcolepsia, trastorno del comportamiento.

Además, en el presente documento también se describe:

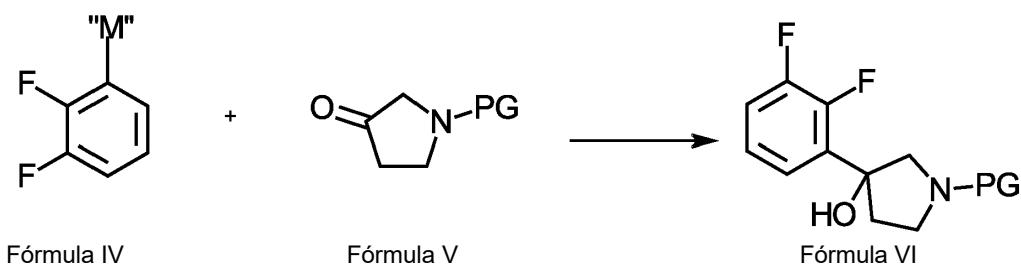
40 una sal de Fórmula IIa, Fórmula IIa', Fórmula IIb y/o Fórmula IIb'; y/o un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible mediante el proceso descrito en el presente documento,
para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que es la demencia
asociada a la enfermedad de Parkinson, síntomas conductuales y/o psicológicos de la demencia.

45 Las enfermedades, trastornos y/o afecciones descritos en el presente documento están asociados, al menos en parte, al receptor sigma-1 (es decir, el receptor σ -1), expresándose dicho receptor en muchos tipos de tejidos y estando particularmente concentrado en determinadas regiones del sistema nervioso central. Por lo tanto, se cree que un compuesto o sal del mismo como se describe en el presente documento que presenta interacción con el receptor

50 sigma-1 es útil en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o condición como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos y sales de los mismos como se describen en el presente documento se consideran útiles en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades, trastornos y/o condiciones descritos en el presente documento cuando interactúan con el receptor sigma-1 en un ensayo de unión de radioligandos como se describe en el presente documento para desplazar al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 % o al menos aproximadamente el 70 % de haloperidol.

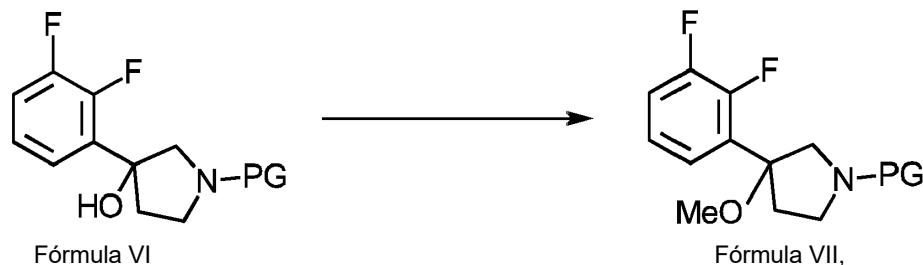
En el presente documento también se describe, aunque no forma parte de la presente invención, un método para preparar un compuesto de Fórmula VI, comprendiendo dicho método las etapas de:

60 - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV, tal como un reactivo de Grignard preparado a partir de bromo-2,3-difluorobenceno, con un compuesto de Fórmula V para proporcionar un compuesto de Fórmula VI:

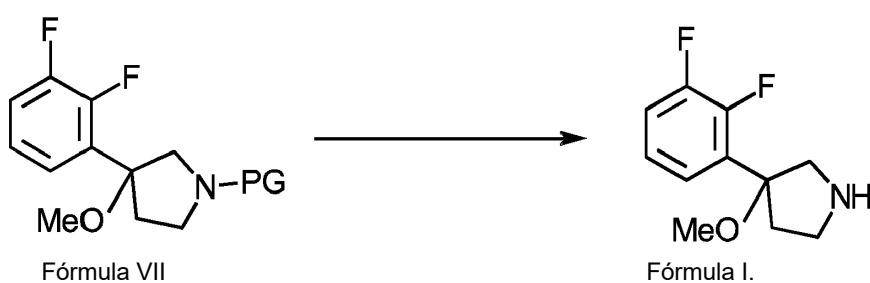


en donde:

- 5 "M" representa un metal alcalino o un haluro de metal alcalinotérreo,
 PG representa un grupo protector como *terc*-butoxicarbonilo,
- 10 - someter el compuesto de Fórmula VI a recristalización en al menos un disolvente que consiste en o comprende ciclohexano,
- convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula VII:



- 15 y
 - eliminar el grupo protector del compuesto de Fórmula VII proporcionando de este modo el compuesto de Fórmula I:



Se apreciará que cuando el compuesto de Fórmula IV es un reactivo de Grignard, se puede preparar como se conoce en la técnica. En particular, se puede preparar usando un reactivo de Grignard como se describe en el documento EP 25 1 582 524 A1, que se incorpora en el presente documento por referencia. Por tanto, "M" del compuesto de Fórmula IV puede ser $(\text{MgX})_n \text{LiY}$ en donde X e Y pueden ser Cl, Br o I.

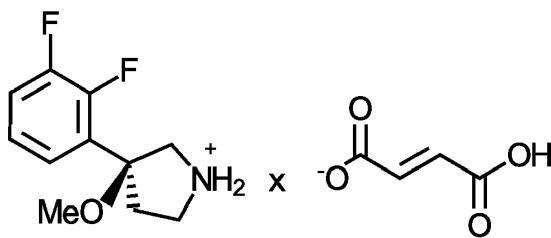
De manera ventajosa, se ha encontrado que las etapas anteriores del método previenen sustancialmente la formación de impurezas tales como la formación de un compuesto de Fórmula VIII descrito en el presente documento, evitando o minimizando de este modo la necesidad de etapas de purificación adicionales. El método puede proporcionar el compuesto de Fórmula I con una pureza química de aproximadamente el 98 % o más, medido por, por ejemplo, HPLC o RMN.

La conversión del compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula VII se puede realizar usando procedimientos convencionales, tales como el uso de yoduro de metilo en presencia de una base como *terc*-butóxido de potasio. La eliminación del grupo protector se puede realizar usando procedimientos convencionales tales como el uso de condiciones ácidas, tal como en presencia de condiciones ácidas fuertes.

Sales

40 En el presente documento, la estructura química de las sales que comprenden una combinación del compuesto de Fórmula II y un ácido se ha representado como un complejo en donde el(s) protón(es) ácido(s) del ácido está(n) unido(s) al ácido. Sin embargo, el experto en la materia entiende que el(s) protón(es) ácido(s) del ácido puede estar

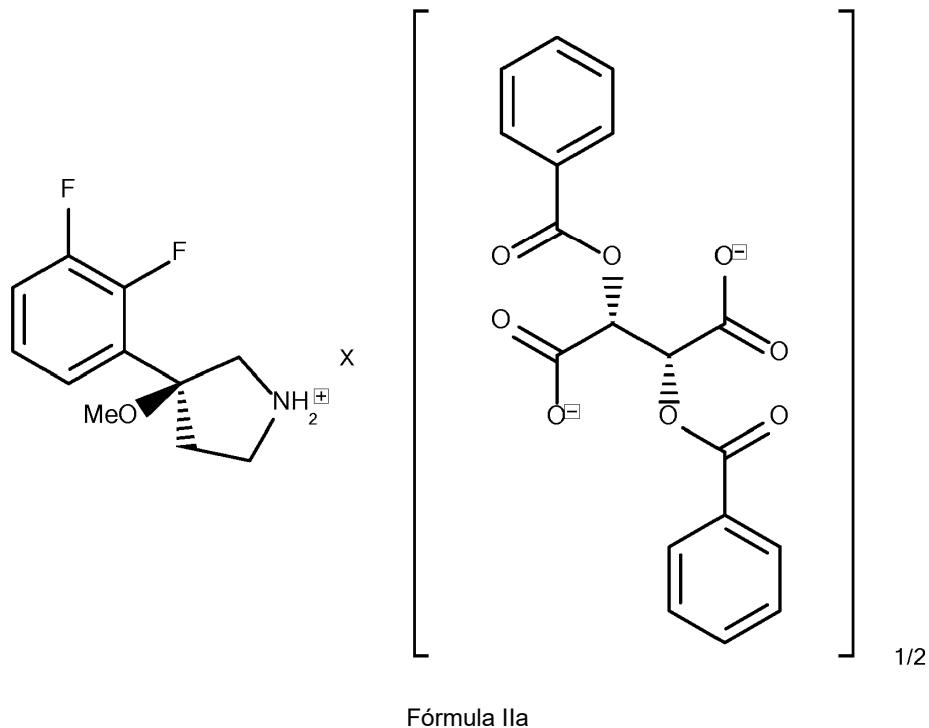
unido(s) al átomo de nitrógeno del compuesto de Fórmula II y/o compartido entre el átomo de nitrógeno del compuesto de Fórmula II y el ácido, y esto también pretende ser abarcado por los complejos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la sal de Fórmula IIb también se puede representar como:



5

Fórmula IIb

En un ejemplo adicional, la sal de Fórmula IIa se puede representar como:



10

Fórmula IIa

1/2

Se apreciará que las sales de Fórmula II descritas en el presente documento se pueden convertir en otra sal de Fórmula II usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

15

Isótopos

Los compuestos o sales de la presente divulgación pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos o sales. En el caso de una sal, que es una combinación de un compuesto como se describe en el presente documento con un ácido como se describe en el presente documento, el compuesto de dicha combinación puede contener uno o más isótopos atómicos, es decir, el compuesto puede estar etiquetado con un isótopo. Por ejemplo, los compuestos pueden estar etiquetados con uno o más isótopos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), deuterio (²H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). En un ejemplo, el compuesto está etiquetado con uno o más átomos de deuterio. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radioactivas o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación.

Por tanto, la presente divulgación proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula I, un compuesto de Fórmula II, un compuesto de Fórmula IV, un compuesto de Fórmula V, un compuesto de Fórmula VI y/o un compuesto de Fórmula VII, que está etiquetado con uno o más isótopos tal como el deuterio. Los compuestos etiquetados con un isótopo como se describe en el presente documento se pueden combinar con un ácido como se describe en el presente documento proporcionando de este modo una sal como se describe en el presente documento.

En un ejemplo, el compuesto de Fórmula II puede estar etiquetado con un isótopo tal como el deuterio. A continuación,

uno o más átomos de hidrógeno del anillo de fenilo, el anillo de pirrolidina y/o el grupo metoxi del compuesto de Fórmula II se pueden reemplazar con un isótopo tal como deuterio.

La divulgación se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos no limitativos.

5

Ejemplos

En el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la denominación y el dibujo de los compuestos químicos se han realizado usando el paquete informático JChem para Excel, véase. 14.8.2600,753. Si el nombre y el dibujo son inconsistentes, la estructura química se considerará correcta.

10

General

15

Los reactivos y disolventes se usaron tal como se compraron sin purificación.

20

Los análisis de HPLC se realizaron en un módulo de HPLC Dionex con detector Dionex UVD 170U y una MS de Thermo Finnigan. Columna: Waters XBridge™ C18, 4,6 x 50 mm, Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico (ac.), Fase móvil B: acetonitrilo, Caudal: 1 ml/min, Volumen de inyección: 3 - 20 µl, Detección: 220-320 nm, Gradiente: B al 0 % al 100 % en 5 min, se usaron tampones A o C.

25

Los análisis de RMN se realizaron en un instrumento Varian Mercury 400 que funciona a 400 MHz. El pico de disolvente residual se usó como patrón interno.

30

El ensayo y la determinación de la pureza de los compuestos se realizaron mediante cromatografía líquida en gradiente con detección UV a 260 nm, excepto para el compuesto de impureza de Fórmula VIII, que se detectó a 220 nm. El compuesto de Fórmula VIII tiene una estructura como se describe en el presente documento. La cantidad de impurezas se estimó por normalización interna. En el caso en el que se usó una solución de un intermedio sintético en la síntesis sin aislamiento del intermedio, se empleó un método de evaporación de alícuotas para determinar el rendimiento químico. Eso significa que se evaporó un volumen específico de la solución y el residuo se analizó por cromatografía y se comparó con el de un cromatograma de una cantidad conocida de dicho intermedio.

35

Columna: Hypersil Gold C18, 4,6x150 mm, 3 µm (Thermo), Temperatura de la columna: 40 °C, Horno de columna: Dionex TCC-3000 SD, Bomba: Dionex LPG-3400 SD, Caudal: 1 ml/min, Inyector: Dionex WPS-3000 SL, Volumen de inyección: 10 µl, Detector: Dionex DAD-3000, Longitud de onda: 260 nm, Sistema de recogida de datos: Chromeleon.

40

La determinación de la pureza enantiomérica del compuesto de Fórmula II y sus sales se realizó mediante cromatografía líquida isocrática con detección UV a 220 nm. La pureza enantiomérica se estimó por normalización interna. Columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, 5 µm (Daicel), Temperatura de la columna: 25 °C, Horno de columna: Dionex TCC-3000 SD, Bomba: Dionex LPG-3400 SD, Caudal: 0,8 ml/min, Inyector: Dionex WPS-3000 SL, Volumen de inyección: 10 µl, Detector: Dionex DAD-3000, Longitud de onda: 220 nm, Sistema de recogida de datos: Chromeleon (Dionex).

45

Los datos de XRPD se recogieron en un instrumento Bruker D8 Advance (2005). Radiación Cobre Ka, $\lambda=1,54180 \text{ \AA}$, Filtro Kb lámina de Ni 0,020 mm, Voltaje del ánodo: 40 kV, Corriente del ánodo 40 mA, Detector: LynxEye (sensible a la posición 1D), Ranuras de 0,6 mm y 8 mm, Tamaño de paso 0,02 °, Velocidad de escaneo 0,2 s/paso, Intervalo (2θ) (3 - 35) ° en escala 2θ.

50

La cristalográfica de rayos X se realizó usando un difractómetro Bruker D8 Venture equipado con un detector de fotones 100 CMOS. El cristal se montó en un bucle Kapton usando grasa de silicona. Temperatura: 123 K (dispositivo de enfriamiento de nitrógeno de flujo abierto). Los datos se recogieron usando radiación K-alfa Mo. Se usó el conjunto de programas Apex de Bruker para la reducción de datos.

Prueba de higroscopidad

55

Las pruebas de higroscopidad de las sales se realizaron manteniendo muestras de peso exacto de las diferentes sales a humedad variada a 30 °C. Después de una semana, las muestras se pesaron nuevamente y en función del peso original se calculó la diferencia de peso en porcentaje.

Prueba de solubilidad en agua habitual

60

Las pruebas de solubilidad en agua para las sales como se describen en el presente documento se realizaron como sigue a menos que se indique lo contrario. Se pesaron 0,05 g de cada sal en un matraz y se registró la masa de matraz + sal (m-vs). Se añadió agua lentamente gota a gota en el matraz con sal hasta que se logró la disolución completa cuando se observó a simple vista. Se registró la masa de matraz + sal + disolvente (m-svs). La solubilidad expresada como "gramos de soluto/kg de disolvente", es decir, "gramos de sal/kg de disolvente", se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Solubilidad} = \frac{(s) \times 1000}{(m-\text{svs}) - (m-\text{vs})} \quad \text{Ec. 1}$$

En la Ec. 1:

- 5 (s) representa el peso de la sal medido en kg,
 (m-svs) representa la masa del matraz + sal + disolvente medida en kg, y
 (m-vs) representa la masa del matraz + sal medida en kg.

- 10 El valor de (s) fue de 0,05/1000 kg.

Puesto que la solubilidad se midió en agua y el agua tiene una densidad de 1 g/ml, la unidad de la solubilidad puede ser g/l o mg/ml.

15 Prueba de solubilidad en agua del método del matraz

En algunos casos, se realizó una prueba adicional de solubilidad en agua (prueba de solubilidad en agua del método del matraz) como sigue. Se añadió un exceso de sal al agua. La mezcla se equilibró (agitó) durante al menos 24 horas proporcionando de este modo una solución salina saturada. A continuación, la solución saturada se filtró y se transfirió a un matraz limpio previamente pesado (mv). Se registró la masa de matraz + solución saturada (mvs). El disolvente se evaporó a presión reducida hasta una masa constante. Se pesó el matraz que contenía el residuo seco (mvdr). La solubilidad expresada como "gramos de soluto/kg de disolvente", es decir, "gramos de sal/kg de disolvente", se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$25 \quad \text{Solubilidad} = \frac{(mvdr-mv) \times 1000}{(mvs-mvdr)} \quad \text{Ec. 2}$$

En la Ec. 2:

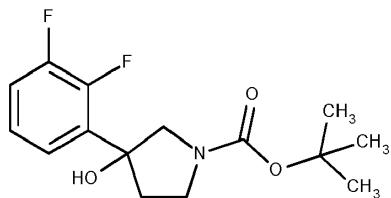
- 30 (mvdr-mv) es la diferencia de peso en kg entre (i) la masa del matraz que contiene el residuo seco después de la evaporación del disolvente y (ii) la masa del matraz, y
 (mvs-mvdr) es la diferencia de peso en kg entre (i) la masa del matraz que incluye la solución salina saturada y (ii) la masa del matraz que contiene el residuo seco. Puesto que la solubilidad se midió en agua y el agua tiene una densidad de 1 g/ml, la unidad de la solubilidad puede ser g/l o mg/ml.

35 **Abreviaturas:**

APCI	Ionización química a presión atmosférica
Bn	Bencilo
DCM	diclorometano
ee	exceso enantiomérico
Ec.	Ecuación
g	gramo o gramos
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
kg	kilogramo o kilogramos
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
min.	minuto o minutos
mg	miligramo o miligramos
ml	mililitros
mm	milímetro
MS	Espectrometría de masas
nm	nanómetro
M	molar
mol	mol
mmol(e)	millimoles
RMN	Resonancia magnética nuclear
i-ProAc	Acetato de isopropilo
THF	Tetrahidrofurano
XRPD	Difracción de rayos X de polvo
UV	ultravioleta
Å	Ángstrom
µm	micra

Ejemplo 1

Síntesis de 3-(2,3-difluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo bruto, es decir, el compuesto de Fórmula (Vla):



5

Fórmula Vla

Se cargó MTBE (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas seguido de bromo-2,3-difluoro-benceno (12 ml, 107 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo/sal. Cuando la temperatura interna alcanzó los -4 °C, se comenzó la adición de una solución de i-PrMgCl·LiCl en THF (1,3 M, 90,7 ml, 118 mmol). La temperatura interna superior durante la adición fue de 2 °C (la temperatura del baño fue de -8 °C a -5 °C); el tiempo de adición 17 min. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a de -5 °C a 0 °C durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió la solución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (21,8 g, 118 mmol) en MTBE (200 ml) a de -4 °C a -2 °C durante 15 min bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a de -2 °C a 0 °C durante 3 horas y, a continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio al 20 % (260 ml). La temperatura interna aumentó de 0 °C hasta 15 °C durante la adición. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con MTBE (120 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (160 ml) y agua (2 x 120 ml). La capa orgánica se concentró hasta un volumen de aproximadamente 120 ml. Se añadió MTBE (120 ml) y el disolvente se evaporó hasta que quedó un volumen de 120 ml. Se añadieron de nuevo 120 ml de MTBE y se evaporó hasta que quedó un volumen de 120 ml. Se añadió ciclohexano (120 ml) y la mezcla se concentró hasta que quedó un volumen de 120 ml. La evaporación conjunta con ciclohexano se repitió dos veces usando 120 ml de ciclohexano cada vez. La solución final (160 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la solución se volvió turbia y comenzó la cristalización. La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y, a continuación, durante 2 horas a de 5 a 10 °C. El precipitado se filtró, se lavó sobre el filtro con ciclohexano (2 x 30 ml). Ya que la congelación del ciclohexano provoca que la succión se seque sobre el filtro, el material húmedo se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 22 g (69 %) del compuesto de Fórmula (Vla) como un sólido y la pureza del mismo fue del 98 % en área determinada por HPLC (detección UV a 220 nm). El contenido de la impureza del compuesto de Fórmula (VIII) como se describe en el presente documento fue del 1,2 % determinado por HPLC (detección UV a 220 nm).

Ejemplo 2

Recristalización de 3-(2,3-difluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, es decir, el compuesto de Fórmula (Vla):

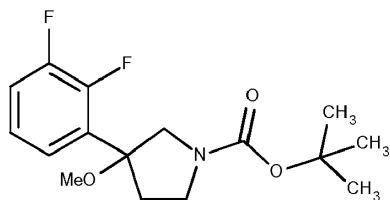
El compuesto bruto de Fórmula (Vla) obtenido en el Ejemplo 1 (21,5 g) se mezcló con ciclohexano (130 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C (la disolución comenzó cuando la temperatura interna alcanzó los 55 °C). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 5 min y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La solución se volvió turbia cuando la temperatura interna alcanzó los 41 °C y la precipitación intensa comenzó a los 36 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a de 10 a 15 °C durante 2 horas. El precipitado se filtró y se lavó con ciclohexano (2 x 30 ml). El material húmedo (la congelación del ciclohexano durante el proceso de filtración al vacío provoca succión hasta la sequedad sobre el filtro) se cargó en el matraz y se secó al vacío a 40 °C durante 16 horas. Se obtuvieron 19,9 g (93 %) del compuesto de Fórmula (Vla) con una pureza del 99,8 % en área determinada por HPLC (detección UV a 220 nm). El compuesto de impureza (VIII) se detectó en un nivel del 0,12 %.

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,5-3,9 (m, 4H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H). MS (APCI⁺) m/z 300 (M+1)⁺.

50

Ejemplo 3

Síntesis de 3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, es decir, el compuesto de Fórmula (VIIa):



Fórmula VIIa

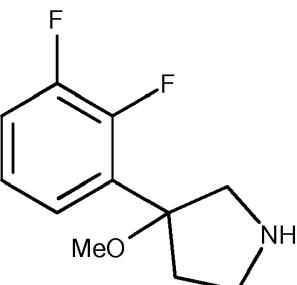
- Se cargó THF (120 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas seguido del compuesto de Fórmula VIa del Ejemplo 2. (19,8 g, 66,1 mmol). A la solución se añadió KOtBu (9,66 g, 85,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a continuación, se calentó hasta 31 °C (temperatura interna) y se agitó durante 3 horas a de 30 a 31 °C. Se añadió yoduro de metilo (6,2 ml, 99 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 37 °C (el tiempo de adición fue de 10 min). La mezcla de reacción se agitó a 31 °C durante 18 horas. Se añadió una cantidad adicional de KOtBu (0,6 g, 5 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. Después de una hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (300 ml). Se añadió i-PrOAc (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con i-PrOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (180 ml) y, a continuación, con agua (100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta que el volumen total restante fue de 200 ml. Se añadió i-PrOAc (200 ml) y se continuó la destilación hasta que quedaron 200 ml. Se añadieron de nuevo 200 ml de i-PrOAc y el disolvente se eliminó por destilación hasta que quedó un volumen de aproximadamente 220 ml. Rendimiento del compuesto de Fórmula (VIIa): 97 % (determinado usando el método de evaporación de alícuotas) y la pureza fue del 98 % en área determinado por HPLC. El producto se usó en la siguiente etapa sin aislamiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (s, 9H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 3,07, (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 3H), 4,0-4,2 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 3H). MS (APCI⁺) m/z 314 [M+1]⁺.

Ejemplo 4

Síntesis de 3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina racémica, es decir, el compuesto de Fórmula (I):

- La solución de i-PrOAc (220 ml) del compuesto (VIIa) (calculado, 20,0 g, 63,7 mmol) obtenido en el Ejemplo 3 se enfrió hasta 15 °C y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico (37 %, 26,6 ml, 318 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y se añadió agua (100 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Las capas se separaron y la fase orgánica se volvió a extraer con agua (60 ml). Las fases acuosas combinadas se enfriaron hasta 0 °C y se añadió solución acuosa de NaOH al 50 % hasta obtener un pH de 12,9 (aproximadamente 50 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la fase acuosa básica se extrajo dos veces con MTBE (120 ml y 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml) y, a continuación, se concentraron a presión reducida hasta que quedaron aproximadamente 100 ml. Se añadió etanol (100 ml) y se continuó la destilación hasta que quedaron aproximadamente 100 ml. El procedimiento de adición y evaporación con etanol se repitió dos veces añadiendo 100 ml de etanol nuevo cada vez. La destilación final continuó hasta que quedó un volumen de aproximadamente 22 ml.



Fórmula I

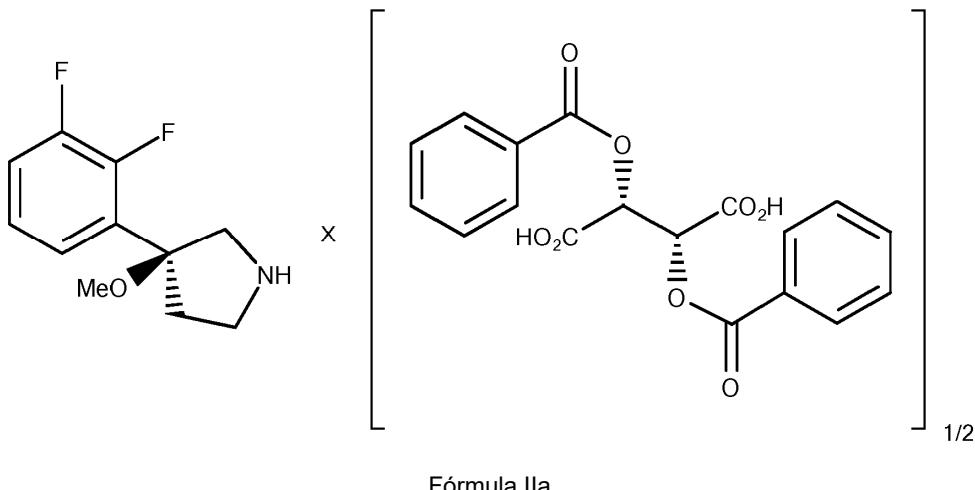
- Rendimiento del compuesto de Fórmula (I): 79 % (determinado usando el método de evaporación de alícuotas) y la pureza fue del 98 % en área determinado por HPLC. El producto se usó en la siguiente etapa sin aislamiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,00 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,9-3,1, (m, 5H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,5-3,6

(m, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H). MS (APCI⁺) m/z 214 [M+1]⁺.

Ejemplo 5

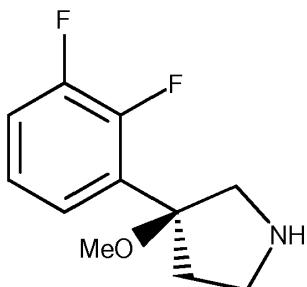
- 5 Síntesis de la sal de ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, es decir, la sal de Fórmula (Ila):



- 10 Se disolvió ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (5,08 g, 14,2 mmol) en etanol (99 %, contiene 1 % de metiletilcetona) (46 ml) y la solución se calentó hasta 55 °C. Se añadió a la solución ácida una solución de etanol del compuesto (I) (22 ml del Ejemplo 4, calculado para ser 10,8 g, 50,7 mmol). El matraz se enjuagó con etanol (2 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 min, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó durante la noche a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a de 0 a 5 °C durante 3 horas.
- 15 El precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (2 x 20 ml). El producto se secó al aire y se obtuvieron 7,0 g (63 % basado en un rendimiento teórico de 11,1 g) de sal de Fórmula (Ila) con una pureza del 99,7 % en área (HPLC). La relación entre los dos estereoisómeros fue de 98,8:1,2.
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,9-2,1 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,94 (d, 2H). El espectro de RMN anterior mostró que la relación entre el compuesto de Fórmula II y el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico era de 2:1.
- 25 La configuración absoluta se determinó para una combinación del compuesto de Fórmula II y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en una relación de 1:1 (es decir, la sal de Fórmula IIa'), que se sintetizó de manera similar que en el Ejemplo 5, a partir de difracción de rayos X simple. Al comparar la quiralidad (*R*, *R*) del ácido tartárico en el modelo obtenido, se confirmó que la configuración absoluta del modelo cristalográfico era correcta y que el compuesto de Fórmula II es una forma S.

30 **Ejemplo 6**

- Síntesis de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, es decir, el compuesto de Fórmula (II):



35

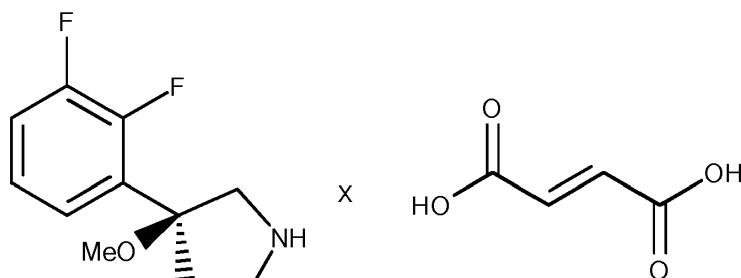
Fórmula II

- En un matraz, K₂CO₃ (4,77 g, 34,5 mmol) se disolvió en agua (25 ml). A la solución preparada, se añadieron DCM (65 ml) y sal de Fórmula (Ila) (6,77 g, 17,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se evaporó conjuntamente tres veces con

etanol (3 x 30 ml), proporcionando 3,25 g (89 % de rendimiento) del compuesto de Fórmula (II).

Ejemplo 7

- 5 Síntesis de sal fumarato de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina, es decir, la sal de Fórmula IIb:



Fórmula IIb

- 10 Se disolvió ácido fumárico (1,77 g, 15,2 mmol) en etanol (99 %, contiene 1 % de metiletilcetona) (54 ml) a temperatura ambiente. A la solución ácida se añadió la solución del compuesto (II) del Ejemplo 6 (3,25 g, 15,2 mmol) en etanol (6 ml). El matraz se enjuagó con etanol (2,8 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, a de 0 a 5 °C durante 2 horas. El precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (2 x 15 ml). Se obtuvieron 4,22 g (84 % de rendimiento) de sal fumarato de Fórmula IIb con una pureza del 100 % en área (HPLC). La relación entre los dos enantiómeros fue de 99,5:0,5 (es decir, 99 % e.e.). La pureza de acuerdo con un ensayo de H¹-RMN fue del 99,5 %.
- 15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,1-2,2 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,1-3,4 (m, 3H), 3,7-3,8 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 1H).

- 20 20 El análisis de difracción de rayos X de polvo se realizó en una muestra de los cristales de la sal fumarato de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina preparada anteriormente de acuerdo con métodos convencionales usando el instrumento, equipo y las condiciones descritas en la descripción general. El análisis proporcionó el difractograma representado en la Figura 1. Los principales picos característicos, con posiciones e intensidades relativas, se han extraído del difractograma en la Figura 1 y se dan a continuación en la Tabla 1.
- 25

Se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra en prueba y el tipo y la configuración del instrumento usado, de modo que las intensidades en las trazas de XRD incluidas en el presente documento son ilustrativas y no pretenden ser usadas para comparación absoluta.

30

Tabla 1: Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma de XRP de la sal de Fórmula IIb.

Tabla 1

Ángulo 2θ/°	valor d/Å	% Intensidad relativa
6,66	13,25	43
10,03	8,82	6
12,30	7,19	23
13,41	6,60	96
14,00	6,32	7
14,52	6,10	12
15,56	5,69	7
16,27	5,44	30
16,42	5,39	22
16,69	5,31	18
17,11	5,18	7
17,53	5,06	27
18,40	4,82	23

(continuación)

Ángulo 2θ/°	valor d/Å	% Intensidad relativa
18,85	4,70	11
19,25	4,61	16
20,61	4,31	10
21,22	4,18	3
21,69	4,09	21
23,35	3,98	19
23,16	3,84	100
23,55	3,78	14
23,89	3,72	6
24,74	3,60	13
26,07	3,42	4
27,05	3,29	11
27,79	3,21	42
28,22	3,16	5
29,38	3,04	47
31,00	2,88	12
31,24	2,86	14
32,83	2,73	9
34,02	2,63	34

Ejemplos 8-16: Procedimiento general para la síntesis de diferentes sales de adición de ácido de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- 5 La sal del Ejemplo 11 es la sal de la presente invención, las sales de los Ejemplos 8-10 y 12-16 se dan como referencia.
- El ácido (2 mmol) se añadió a (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina (2 mmol) en etanol (3 ml) y, si era necesario, la mezcla se calentó a reflujo hasta su completa disolución, y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente.
- 10 Si hubo precipitaciones, el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 40 °C durante la noche. Si no hubo precipitación en etanol, la solución se enfrió hasta -18 °C y/o se trató con diferentes disolventes hasta que se produjo la precipitación, o se evaporó y el residuo resultante se trató con disolventes alternativos hasta que se produjo la precipitación. La relación base/ácido de las sales obtenidas se determinó por espectroscopía de H¹ RMN con un tiempo de relajación de al menos 10 segundos o por análisis elemental. El punto de fusión se determinó por DSC (calorimetría diferencial de barrido) y la caracterización del estado sólido se determinó por XRPD, que se usó para
- 15 determinar si la sal precipitada era cristalina.

Ejemplo 8

- 20 Sal de ácido clorhídrico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y precipitó cuando se añadió MTBE a una solución de etanol del ácido y la base. La sal era cristalina pero la cristalización no parecía tener un efecto de purificación.

- 25 Rendimiento: 59 %.
 Relación base/ácido: 1:1.
 Punto de fusión: 196,9 °C.
 Solubilidad en agua: 213 mg/ml.

Ejemplo 9

- Sal de ácido L-tartárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- 35 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y se precipitó de una solución de etanol. La sal era cristalina.

Rendimiento: 91 %.
 Relación base/ácido: 1:1.
 Punto de fusión: 185,4 °C.
 Solubilidad en agua: 53 mg/ml.

5

Ejemplo 10Sal de ácido succínico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- 10 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y precipitó cuando se añadió acetato de etilo a una solución de isopropanol del ácido y la base. La sal era cristalina.

Rendimiento: 83 %.
 Relación base/ácido: 1:1.
 15 Punto de fusión: 105,1 °C.
 Solubilidad en agua: 159 mg/ml.

Ejemplo 11Sal de ácido fumárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y se precipitó de una solución de etanol. La sal era cristalina.

- 25 Rendimiento: 79 %.
 Relación base/ácido: 1:1.
 Punto de fusión: 164,1 °C.
 Solubilidad en agua: 34 mg/ml. Se encontró que el valor de la solubilidad en agua de la sal de ácido fumárico fue de 74,1 mg/ml cuando se midió mediante la prueba de solubilidad en agua del método del matraz.

30

Ejemplo 12Sal de ácido maleico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- 35 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y precipitó de una solución de acetato de etilo del ácido y la base. La sal era cristalina.

Rendimiento: 74 %.
 Relación base/ácido: 1:0,8.
 40 Punto de fusión: 93,5 °C.
 Solubilidad en agua: 161 mg/ml.

Ejemplo 13Sal del ácido L-málico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y se precipitó de una solución de isopropanol del ácido y la base. La sal era cristalina.

- 50 Rendimiento: 88 %.
 Relación base/ácido: 1:1.
 Punto de fusión: 123,8 °C.
 Solubilidad en agua: 132 mg/ml.

55

Ejemplo 14Sal de ácido cítrico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- 60 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y precipitó de una solución de isopropanol diluida del ácido y la base.

Los análisis de XRPD y DSC no se registraron debido a la gran cantidad de disolvente residual en la muestra.

- 65 Rendimiento: 81 %.
 Relación base/ácido: 1:1.

Ejemplo 15Sal de ácido sulfúrico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- 5 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y precipitó cuando se añadió MTBE a una solución de acetonitrilo del ácido y la base. La sal era cristalina.
- Rendimiento: 80 %.
 Relación base/ácido: 1:1.
 10 Punto de fusión: 128,7 °C.
 Solubilidad en agua: 167 mg/ml.

Ejemplo 1615 Sal de ácido bromhídrico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

- La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior y precipitó cuando se añadió metanol a una solución de MTBE del ácido y la base. La sal era cristalina.
- 20 Rendimiento: 82 %.
 No se determinó la relación base/ácido.
 Punto de fusión: 154,8 °C.
 Solubilidad en agua: 401 mg/ml.

25 Ejemplo 17: Ensayo de higroscopacidad de sales de adición de ácido de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

Después de caracterizar cada sal obtenida en los Ejemplos 8 a 16, cuatro de ellas (clorhidrato, Ejemplo 8; tartrato, Ejemplo 9; fumarato, Ejemplo 11; y L-malato, Ejemplo 13) finalmente se probaron en una prueba de higroscopacidad como se describe en el presente documento. En la siguiente prueba de higroscopacidad, el cambio de peso se midió después de que cada sal ácida de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina se expusiera durante una semana en condiciones de 30 °C y diferentes humedades relativas (HR) del 0 al 97 %. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

35 **Tabla 2.** Determinación de la higroscopacidad de cuatro sales de adición de ácido de acuerdo con el Ejemplo 8, Ejemplo 9, Ejemplo 11 y Ejemplo 13.

Humedad relativa (%)	Diferencia de peso (%)			
	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 11	Ejemplo 13
0	0,00	-2,36	-0,07	-0,07
6	-0,07	-0,67	-0,14	0,00
11	-0,06	-0,14	0,11	-0,13
22	-0,15	2,40	0,15	-0,08
32	0,00	2,16	0,13	0,00
43	-0,13	1,71	0,07	-0,22
56	-0,14	1,99	0,19	-0,06
73	-0,13	1,90	0,06	0,07
84	25,77	2,13	0,00	0,40
97	99,12	2,39	0,16	34,37

Como se muestra en la Tabla 2, la sal de ácido fumárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina de acuerdo con el Ejemplo 11 no adsorbe ni desorbe agua a ninguna humedad. Por tanto, la sal tiene una higroscopacidad muy baja, es decir, un cambio de peso de un $\pm 0,2\%$ o menos, incluso cuando está expuesto a una humedad relativa muy alta, como el 73 %, 83 % o 97 % durante una semana a 30 °C. Estas propiedades, junto con una alta solubilidad en agua, una alta cristalinidad y un alto punto de fusión, muestran que la sal de adición de ácido fumárico tiene excelentes propiedades farmacéuticas.

45 Ejemplo 18: Ensayo de unión *in vitro* y datos, receptor sigma 1 humano

La afinidad de unión de la sal de ácido fumárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina en el receptor sigma 1 humano se determinó mediante un ensayo de unión competitiva similar al descrito en Ganapathy, M.E., Prasad, P.D., Huang, W., Seth, P., Leibach, F.H. y Ganapathy, V. (1999), "Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-

receptor in the Jurkat human T lymphocyte cell line", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289: 251.

Los homogeneizados de membrana celular (150 µg de proteína) se incubaron durante 120 min a 37 °C con 15 nM [³H] pentazocina en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM (pH 8).

5 La unión no específica se determinó en presencia de 10 µM de haloperidol.

Después de la incubación, las muestras se filtraron al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) empapados previamente con PEI al 0,3 % y se enjuagaron varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo usando 10 un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secaron y, a continuación, se contó la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

Los resultados se expresaron como un porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control.

15 El compuesto patrón de referencia fue haloperidol, el cual se probó en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva de competencia a partir de la cual se calculó su valor IC₅₀.

El compuesto de prueba se probó en una sola concentración a 1,0 E-5 M y por duplicado. El valor informado en la Tabla 3 es un valor medio.

20 Tabla 3. Porcentaje de inhibición del ensayo de unión de radioligandos.

Ejemplo	Receptor sigma 1 humano
7	79,1 %

Ejemplo de referencia 19 (Compuesto de referencia divulgado en el documento WO 2010/058018)

25 Síntesis de la sal de ácido oxálico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina

Se añadió ácido oxálico (6,9 g, 54,7 mmol) a una solución de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina (12,0 g, 56,3 mmol) en metanol (200 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 5 minutos y, a continuación, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió lentamente éter dietílico (100 ml) al precipitado resultante y la mezcla 30 se agitó a 0 °C durante 2 horas. El producto se aisló por filtración y el sólido se lavó con éter dietílico. Despues de secarse en la campana durante la noche, el producto se secó más en un horno a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 15,6 g del compuesto del título como un producto cristalino. ¹H RMN (800 MHz, DMSO-d₆): δ 2,23 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,52 (m, 1H).

35 Rendimiento: 91 %.

Relación base/ácido de acuerdo con el análisis elemental: 1:1.

Punto de fusión: 185,1 °C.

Solubilidad en agua (Prueba de solubilidad en agua del método del matraz): 28 mg/ml.

40 La sal de ácido oxálico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina se sometió a la prueba de higroscopicidad descrita en el presente documento. El resultado se muestra a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4. Determinación de la higroscopicidad de la sal de ácido oxálico de acuerdo con el ejemplo de referencia 19.

Humedad relativa (%)	Diferencia de peso (%)
Ejemplo de referencia 19	
0	0,00
6	0,00
11	-0,21
22	0,00
32	0,11
43	-0,05
56	0,00
73	-0,05
84	-0,15
97	0,26

Observaciones

Como se ha mostrado anteriormente en el presente documento, la sal de ácido fumárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina de acuerdo con el Ejemplo 11 tiene una solubilidad en agua (74,1 mg/ml) que es aproximadamente dos veces y media mayor que la solubilidad acuosa de la correspondiente sal de ácido oxálico de acuerdo con el ejemplo de referencia 19 (28 mg/ml). Dado que la disolución del fármaco es la etapa limitante de la tasa de absorción del tracto gastrointestinal, la sal de Fórmula IIb posee propiedades farmacéuticas significativamente mejoradas en comparación con el compuesto de referencia. Por tanto, la sal de ácido fumárico de (+)-3-(2,3-difluorofenil)-3-metoxipirrolidina de acuerdo con el Ejemplo 11 tiene tanto solubilidad en agua como higroscopidad satisfactorias. Adicionalmente, tiene un punto de fusión de 164,1 °C, lo que lo hace adecuado para la fabricación de una composición farmacéutica tal como un comprimido.

10

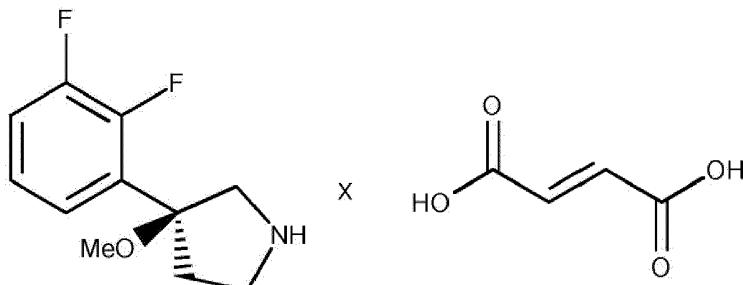
Bibliografía

1. Documento WO 2010/0580182.
2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 289: 251.
3. Documento EP 1 582 524 A1

15

REIVINDICACIONES

1. Una sal de Fórmula IIb:

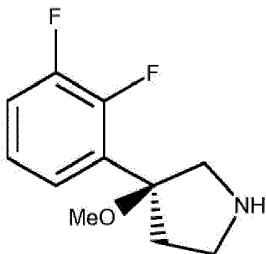


5

Fórmula IIb

2. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** ser cristalina.

- 10 3. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por** un difractograma de XRPD que comprende picos en aproximadamente 6,7, aproximadamente 13,4, aproximadamente 23,2, aproximadamente 27,8 y aproximadamente 29,4 2θ.
- 15 4. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sal cambia su peso en aproximadamente un ± 0,2 % en peso o menos a cualquier humedad, tal como cualquier humedad relativa.
5. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sal no cambia su fase cristalina a ninguna humedad, tal como a ninguna humedad relativa.
- 20 6. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en donde la humedad, tal como la humedad relativa, está dentro del intervalo de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 100 %, o de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 97 %, y la humedad, tal como la humedad relativa, se mide a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, tal como aproximadamente 30 °C.
- 25 7. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene un punto de fusión de aproximadamente 163 °C a aproximadamente 165 °C, tal como 164,1 °C, y una solubilidad en agua a temperatura ambiente de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml tal como 34 mg/ml o 74,1 mg/ml.
- 30 8. La sal de Fórmula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo dicha sal de Fórmula IIb una combinación de (i) ácido fumárico y (ii) un compuesto de Fórmula II:

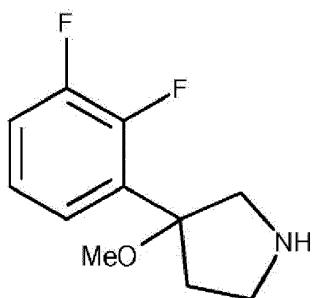


35

Fórmula II

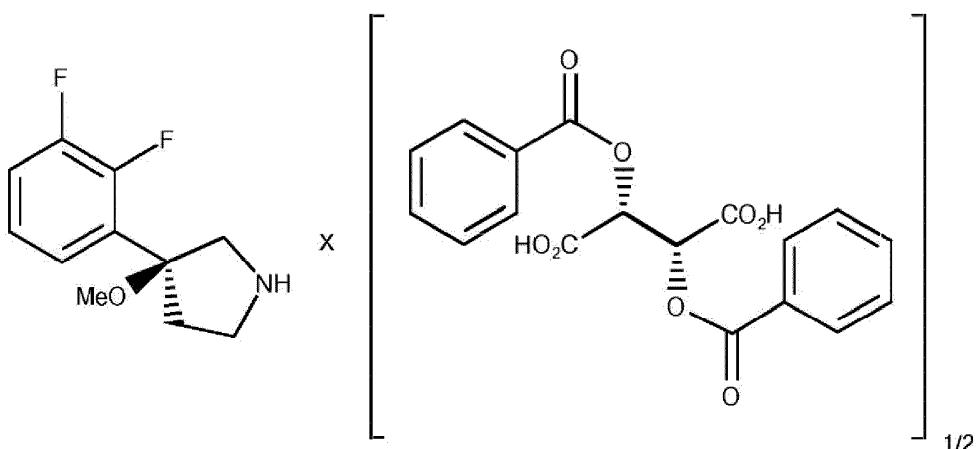
en donde (i) y (ii) se proporcionan en una relación de 1:1, y
en donde el compuesto de Fórmula II está etiquetado con un isótopo tal como deuterio.

- 40 9. Un proceso para fabricar la sal de Fórmula IIb como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores: comprendiendo dicho proceso:
- resolución de un compuesto de Fórmula I:



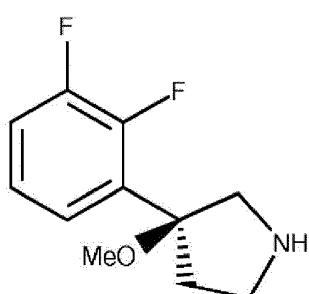
Fórmula I

5 combinando dicho compuesto de Fórmula I con ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico en presencia de al menos un disolvente proporcionando de este modo una sal de Fórmula IIa:



Fórmula IIa,

10 - opcionalmente aislar y secar la sal de Fórmula IIa,
- eliminar el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico de la sal de Fórmula IIa proporcionando de este modo un compuesto de Fórmula II,



Fórmula II,

15 y
- combinar el compuesto de Fórmula II con ácido fumárico proporcionando de este modo la sal de Fórmula IIb.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el al menos un disolvente se selecciona del grupo que consiste en: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y cualquier combinación de los mismos.

20 11. Una composición farmacéutica que comprende:

una sal de Fórmula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en mezcla con un excipiente un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables,

25 .

12. Una sal de Formula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10,

para su uso como un medicamento en terapia.

13. Una sal de Formula IIb de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10,
para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, de un trastorno y/o de una afección que son al
5 menos una de las siguientes: demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno del espectro autista,
TDAH, parálisis cerebral, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, depresión, trastorno bipolar,
esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), fobias específicas, trastorno de
pánico, trastorno del sueño, trastorno bipolar, trastorno psicótico inducido por drogas, psicosis iatrogénica, alucinosis
10 iatrogénica, psicosis no iatrogénica, alucinosis no iatrogénicas, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad,
depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, trastornos emocionales relacionados con el envejecimiento, enfermedad
15 de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, síntomas conductuales y psicológicos de la
demencia, lesión cerebral, abuso de sustancias, trastornos **caracterizados por** el mal uso de los alimentos, trastornos
sexuales, trastorno alimentario, obesidad, cefalea, dolores en afecciones **caracterizadas por** aumento del tono
muscular, trastorno del movimiento, enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo, síndromes parkinsonianos, discinesia,
discinesia inducida por L-DOPA, distonía, trastorno del neurodesarrollo, trastorno neurodegenerativo, tics, temblor,
piernas inquietas, narcolepsia, trastorno del comportamiento.
14. La sal de Fórmula IIb para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha enfermedad, dicho trastorno
y/o dicha afección son la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, síntomas conductuales y/o psicológicos
20 de la demencia.

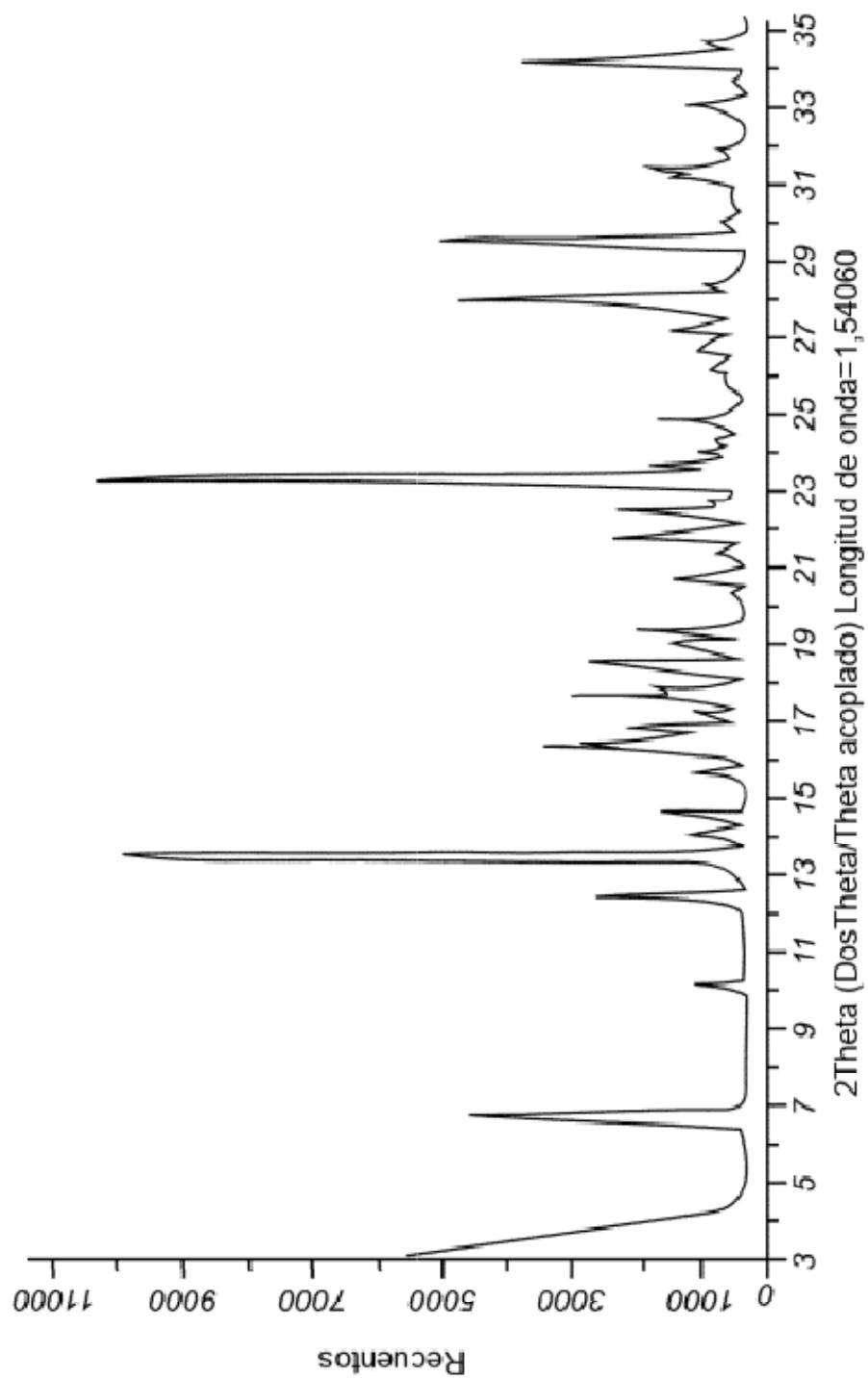


Fig. 1

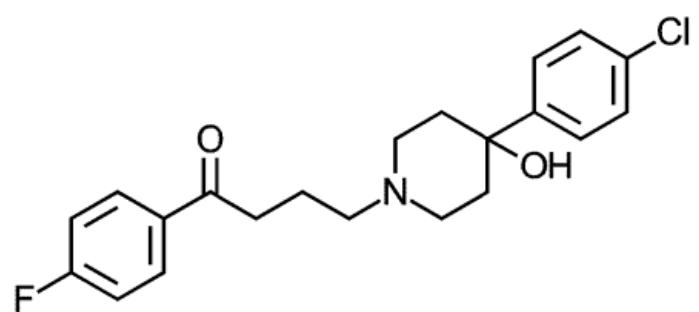


Fig. 2