

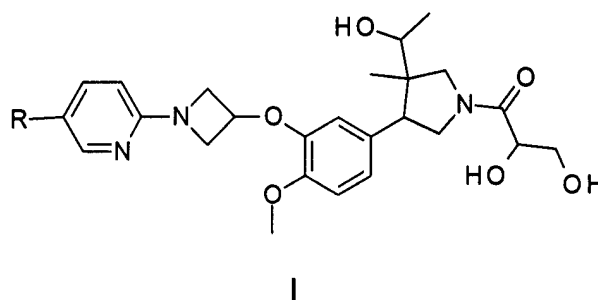


(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 38410 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4025; C07D 403/14; A61P 13/10**
- (43) Date de publication : **29.02.2016**
-
- (21) N° Dépôt : **38410**
- (22) Date de Dépôt : **11.09.2015**
- (30) Données de Priorité : **13.03.2013 US 61/778,546**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2014/021474 07.03.2014**
- (71) Demandeur(s) : **ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **DENG, Gary G. ; HUANG, Danwen ; ODINGO, Joshua O.**
- (74) Mandataire : **H & H CONSULTING LAW FIRM**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS D'AZÉTIDINYLOXYPHÉNYLPYRROLIDINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne certains composés d'azétidinyloxyphénylpyrrolidine, en particulier des composés représentés par la formule I, dans laquelle R désigne hydrogène ou méthyle, ainsi que des compositions pharmaceutiques associées. L'invention concerne également des procédés d'utilisation d'un composé représenté par la formule I pour le traitement de la vessie hyperactive.

ABRÉGÉ

La présente invention concerne certains composés azétidinyloxyphénylpyrrolidine, en particulier des composés de formule I dans laquelle R est un hydrogène ou un méthyle, et des compositions pharmaceutiques de ceux-ci. L'invention concerne également des méthodes d'utilisation d'un composé de formule I pour traiter la vessie hyperactive.



COMPOSÉS AZÉTIDINYLOXYPHÉNYLPYRROLIDINE

La présente invention concerne certains composés
5 azétidinyloxyphénylpyrrolidine, des compositions pharmaceutiques les
contenant, des procédés d'utilisation de ceux-ci, et des procédés pour leur
préparation.

La vessie hyperactive (OAB pour « overactive bladder ») est un état
pathologique défini symptomatiquement, faisant référence aux symptômes de
10 fréquence et d'urgence urinaire, avec ou sans incontinence impérieuse. L'OAB
est une affection qui affecte négativement la qualité de vie et le fonctionnement
social d'environ 17 pour cent de la population adulte. En dépit des progrès
réalisés dans le traitement de l'OAB, de nombreux patients souffrent d'OAB
pendant des années sans résolution. Le traitement de première ligne pour l'OAB
15 sont les médicaments antimuscariniques qui ont une bonne réponse initiale,
mais subissent une diminution de l'observance du patient sur le long terme en
raison des effets indésirables et de l'efficacité décroissante. Il subsiste un
important besoin non satisfait de traitements sûrs et efficaces de l'OAB.

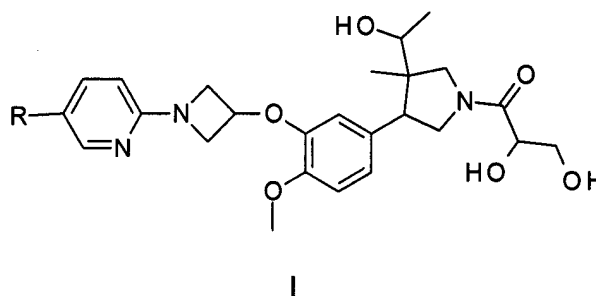
Les nucléotides cycliques (AMPc et GMPc) sont des messagers
20 secondaires importants qui modulent la contractilité des muscles lisses. Les
nucléotides cycliques phosphodiésterases (PDE) hydrolysent les nucléotides
cycliques et jouent un rôle important dans la régulation du taux et de la durée
d'action des nucléotides cycliques dans les cellules. Les composés qui inhibent
la PDE élèvent les taux cellulaires des nucléotides cycliques et relâchent ainsi
25 de nombreux types de muscles lisses. Des études antérieures ont montré que
la relaxation du muscle lisse de la vessie est principalement médiée par des
agents qui augmentent l'AMPc. La phosphodiésterase 4 (PDE4) est spécifique
de l'AMPc et abondamment exprimée dans la vessie. En tant que telle, la PDE4
a été impliquée dans le contrôle du tonus du muscle lisse de la vessie *in vitro* et
30 dans des modèles animaux de vessie hyperactive (Kaiho, Y. et al., *BJU
International* 2008, 101 (5), 615-620).

Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4) et démontrent une sélectivité pour la PDE4. En tant que tels, les composés de la présente invention sont considérés comme étant utiles pour le traitement des affections dans lesquelles la PDE4 joue un rôle, telles que la vessie hyperactive, y compris le soulagement des symptômes associés tels que la fréquence et l'urgence.

La publication de demande internationale WO 01/47905 décrit certains composés dérivés de la pyrrolidine comme inhibiteurs de la phosphodiesterase, en particulier, la PDE4, et énonce les composés comme étant utiles dans le traitement de nombreuses maladies, y compris l'asthme.

La présente invention fournit de nouveaux composés qui sont des inhibiteurs de PDE4 et en tant que tels, sont utiles dans le traitement de la vessie hyperactive et d'autres troubles. Les composés fournis répondent au besoin de traitements sûrs et efficaces des affections associées à la PDE4 telles que la vessie hyperactive.

La présente invention fournit un composé de formule I



dans laquelle R est un hydrogène ou un méthyle, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Un composé particulier de formule I est un composé dans lequel R est un méthyle ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Un composé particulier de formule I est le (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthylpyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

En outre, la présente invention fournit une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I, ou un sel pharmaceutiquement

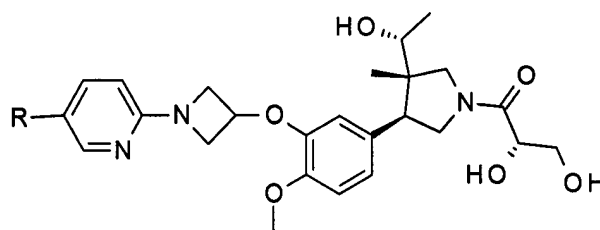
acceptable de celui-ci, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable. Selon un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique comprend en outre un ou plusieurs autres agents thérapeutiques tels que le tadalafil. À ce titre, la présente invention fournit une composition pharmaceutique comprenant un premier constituant qui est un composé de formule I, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un deuxième constituant qui est le tadalafil, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

En outre, la présente invention fournit un composé de formule I, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, destiné à être utilisé en thérapie.

En outre, la présente invention fournit un composé de formule I, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, destiné à être utilisé dans le traitement de la vessie hyperactive.

En outre, la présente invention fournit l'utilisation d'un composé de formule I, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter la vessie hyperactive.

Un composé particulier de formule I est un composé de formule la



Ia

dans laquelle R est un hydrogène ou un méthyle, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Un composé particulier de formule Ia est un composé dans lequel R est un méthyle, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Un composé particulier de formule Ia est le (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthylpyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

En outre, la présente invention fournit une méthode de traitement de la vessie hyperactive, comportant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace d'un composé de formule Ia, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Selon un mode de réalisation particulier, l'invention fournit une méthode de traitement de la vessie hyperactive, comportant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace d'un premier constituant qui est un composé de formule Ia, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec une quantité efficace d'un deuxième constituant qui est le tadalafil.

En outre, l'invention fournit une méthode de traitement de la vessie hyperactive comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace de (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthylpyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec une quantité efficace de tadalafil.

Il est entendu que les composés de la présente invention peuvent exister sous forme de stéréoisomères. Les modes de réalisation de la présente invention comprennent tous les énantiomères, les diastéréomères et les mélanges de ceux-ci. Les modes de réalisation préférés sont les diastéréoisomères uniques, et les modes de réalisation davantage préférés sont les énantiomères uniques.

L'expression « sel pharmaceutiquement acceptable » comprend un sel d'addition d'acide qui existe conjointement avec la partie de base d'un composé de formule I. De tels sels comprennent les sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple ceux qui sont énumérés dans le Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl et C. G. Wermuth (Éds.), Wiley-VCH, New York, 2002, lesquels sont connus de l'homme de l'art.

En plus des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres sels sont envisagés dans l'invention. Ils peuvent servir d'intermédiaires dans la purification des composés ou dans la préparation d'autres sels

pharmaceutiquement acceptables, ou sont utiles pour l'identification, la caractérisation ou la purification des composés de l'invention.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme « patient » désigne un animal à sang chaud tel qu'un mammifère et comprend un humain. Un humain est un patient
5 préféré.

Il est également reconnu que l'homme de l'art peut traiter la vessie hyperactive par l'administration, à un patient présentant actuellement des symptômes, d'une quantité efficace du composé de formule I. Ainsi, les termes « traitement » et « traiter » sont censés faire référence à toutes les méthodes
10 dans lesquelles il peut y avoir un ralentissement, une interruption, un arrêt, un contrôle ou une cessation de la progression d'un trouble existant et/ou des symptômes de celui-ci, mais ne signifie pas nécessairement une élimination totale de tous les symptômes.

Il est également reconnu que l'homme de l'art peut traiter la vessie hyperactive par l'administration à un patient à risque de futurs symptômes d'une
15 quantité efficace du composé de formule I et est censé inclure un traitement prophylactique d'une telle vessie hyperactive.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme « quantité efficace » d'un composé de formule I désigne une quantité, qui est un dosage, laquelle est efficace dans le
20 traitement d'un trouble, tel que la vessie hyperactive décrite ici. Le médecin traitant, en tant qu'homme de l'art peut facilement déterminer une quantité efficace par l'utilisation de techniques classiques et par l'observation des résultats obtenus dans des circonstances analogues. Lors de la détermination d'une quantité ou d'une dose efficace d'un composé de formule I, un certain
25 nombre de facteurs sont pris en considération, y compris, mais sans s'y limiter, le composé de formule I à administrer ; l'administration concomitante d'autres agents, le cas échéant ; l'espèce de mammifère ; sa taille, son âge et son état de santé général ; le degré de complication ou la gravité du trouble, tel que la vessie hyperactive ; la réponse du patient individuel ; le mode d'administration ;
30 les caractéristiques de biodisponibilité de la préparation administrée ; le schéma posologique choisi ; l'utilisation d'une autre médication concomitante ; et d'autres circonstances pertinentes.

Un composé de formule I peut être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments qui sont utilisés dans le traitement/la prévention/la suppression ou l'amélioration des maladies ou des affections pour lesquelles les composés de formule I sont utiles, y compris la vessie hyperactive. Un tel(de tels) autre(s) médicament(s) peut(peuvent) être administré(s) par une voie et dans une quantité couramment utilisée donc, y compris simultanément ou séquentiellement avec un composé de formule I. Lorsqu'un composé de formule I est utilisé simultanément à un ou plusieurs autres médicaments, une forme posologique pharmaceutique unitaire contenant de tels autres médicaments en plus du composé de formule I est préférée. En conséquence, les compositions pharmaceutiques de la présente invention comprennent celles contenant un ou plusieurs autres principes actifs en plus d'un composé de formule I. D'autres principes actifs efficaces dans le traitement de la vessie hyperactive qui peuvent être combinés avec un composé de formule I, soit administrés séparément soit dans le même produit pharmaceutique comprennent un inhibiteur de la PDE5 tel que letadalafil.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou sous la forme d'une composition pharmaceutique combinée avec des supports ou des excipients pharmaceutiquement acceptables, dont la proportion et la nature sont déterminées par la solubilité et les propriétés chimiques, y compris la stabilité, du composé choisi, la voie d'administration choisie et la pratique pharmaceutique standard. Les composés de la présente invention, bien qu'efficaces en soi, peuvent également être formulés et administrés sous la forme de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la commodité de cristallisation, une solubilité accrue et similaires.

Le spécialiste dans l'art de la préparation des formulations peut facilement choisir la forme et le mode d'administration appropriés en fonction des caractéristiques particulières du composé choisi, du trouble ou de l'affection à traiter, du stade du trouble ou de l'affection, et d'autres circonstances pertinentes (voir, par exemple, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D. B. Troy, Editor, 21^{ème} édition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Dosage *in vitro* de l'inhibition de la PDE4

Les dosages de la phosphodiesterase sont effectués sensiblement selon le procédé décrit dans Loughney, K., et al., *J. Biol. Chem.*, 271, pp. 796-806 (1996). Les protéines humaines recombinées PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D
5 et PDE5 sont exprimées et purifiées à partir de *Saccharomyces cerevisiae* qui est dépourvue de PDE endogènes. Les enzymes phosphodiesterases sont diluées sur de la glace avec du tampon de dilution d'enzyme (25 mM de Tris, pH 7,5, 0,1 mM de DTT, 5,0 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 5 μM de ZnSO₄, 100 μg/ml de SAB) pour donner environ 20 % à 40 % d'hydrolyse du nucléotide
10 monophosphate cyclique (NMPc) en l'absence d'inhibiteur.

Les solutions mères des composés à l'essai sont diluées sur le poste de travail BioMek™ 1000 de Beckman afin de couvrir une gamme de concentration de 4,5 unités log par incréments de 0,5 log. La concentration du DMSO dans le système de dosage final est de 2,5 % pour toutes les enzymes PDE. La
15 concentration finale testée du composé à l'essai variait de 0,03 nM à 1 μM.

Le dosage est réalisé dans un format de plaque de microtitrage de 96 puits sur une station robotisée BioMek™ 1000 de Beckman. Chaque ligne de la plaque représente une courbe de dose-réponse en 10 points contenant un blanc (sans enzyme), un témoin non inhibé, et des dilutions d'inhibiteur couvrant
20 4,5 unités log en concentration par incréments de 0,5 log. Les solutions mères du dosage sont chargées dans les réservoirs BioMek (eau, diluant d'inhibiteur [2,5 % ou 10 % de DMSO], tampon de dosage de PDE 5X, substrat, solutions d'inhibiteur, solutions d'enzymes, nucléotidase de venin de serpent et suspension de charbon). La réaction est initiée avec l'enzyme, et incubée
25 pendant 15 minutes à 30 °C. Un excès de nucléotidase de venin de serpent *Crotalus atrox* (5 μl/puits) est ensuite ajouté et le mélange est incubé pendant 3 minutes supplémentaires. La réaction est achevée par l'ajout de 200 μl de suspension de charbon activé, après quoi la plaque est centrifugée pendant
30 5 minutes à 750 x g. Un programme de transfert est exécuté dans lequel 200 μl de surnageant sont prélevés et placés dans une nouvelle plaque. La quantité de radioactivité libérée sous forme de phosphate est déterminée dans un compteur Wallac MicroBeta Plate™.

Les données réduites à chaque concentration d'inhibiteur sont analysées en utilisant un modèle de dose réponse logistique à quatre, trois ou deux paramètres afin d'obtenir une valeur de CI_{50} . Pour les ensembles de données qui présentaient > 95 % d'inhibition à la concentration maximale de l'inhibiteur, un modèle de dose réponse logistique à quatre paramètres est utilisé.

Dans le dosage ci-dessus, les composés des exemples 1 et 2 présentent une CI_{50} inférieure à 10 nM au niveau de la PDE4B. Plus précisément, le composé de l'exemple 2 présente une CI_{50} de 0,58 nM, mesurée au niveau de la PDE4B dans le dosage ci-dessus. Ces données démontrent que les composés de l'exemple 1 et 2 sont des inhibiteurs de la PDE4B.

Modèle *in vivo* de vessie hyperactive

L'effet *in vivo* des inhibiteurs de la PDE4 sur l'OAB est étudié avec un modèle de souris de vessie hyperactive chronique induite par le cyclophosphamide (CYP) adapté d'après Boudes et al., *NeuroUrol. Urodynam.* 2011. Dans une étude typique, des souris C57/B16 femelles, d'un poids corporel d'environ 20 grammes (Harlan Laboratories, Inc., Indianapolis, Indiana) sont utilisées. Les souris sont randomisées en groupes selon le poids corporel un jour avant le début de l'étude. Les souris sont logées individuellement et maintenues sur un cycle de 12 heures de lumière/obscurité à 22 °C avec un accès *ad lib* à la nourriture (TD 2014 avec 0,72 % de Ca et 0,61 % de P, 990 UI/g de D3, Teklad™, Madison, WI) et l'eau. Les animaux reçoivent du cyclophosphamide (dissous dans du sérum physiologique) par une administration en i.p. à raison de 100 mg/kg aux jours 1, 3, 5 et 7 afin d'induire de manière chronique une OAB. Le groupe témoin véhicule recevait quotidiennement le véhicule (1 % d'HEC/0,25 % de Tween 80/0,05 % d'antimousse) administré par voie orale. Tous les autres groupes recevaient par voie orale du tadalafil à 10 mg/kg en combinaison avec 0,1, 1,0 ou 10,0 mg/kg de composé à l'essai, quotidiennement, sous un volume de 200 µl/souris. Au jour 8, les souris sont logées dans des chambres de collecte d'urine avec un papier filtre placé au-dessous de la chambre. Avant la collecte de l'urine, des gavages de 1 ml d'eau sont donnés à chaque souris. L'urine est recueillie de 18 heures à 22 heures (à savoir, pendant 4 heures). Des coupelles de gel

(DietGel™ 76 A) sont fournies en tant que source d'eau pendant la période de 4 heures. Le papier filtre est changé toutes les heures. La fréquence de miction et le volume/miction sont calculés en utilisant le logiciel Image J (NIH). Les données sont analysées statistiquement à l'aide du logiciel JMP8® (Cary, N.

5 C.).

Les animaux développent une OAB après 8 jours suite au traitement par le CYP comme démontré par l'augmentation de la fréquence urinaire (placebo : 6,66 + 0,91 vs. véhicule : 16,5 + 1,65 nombre de mictions/période de 4 heures) et une diminution du volume/miction (placebo: 173,36 + 38,39 ml vs. véhicule : 10 31,93 ± 4,16 ml). Tous les groupes de traitement reçoivent une dose fixe de 10 mg/kg de tadalafil. À cette dose, le tadalafil n'a pas d'activité significative sur la fréquence ou le volume par miction. En suivant le protocole sensiblement tel que décrit ci-dessus, le composé de l'exemple 2 donné avec le tadalafil réduit de manière significative la fréquence urinaire d'une manière dépendante de la 15 dose (tableau 1). En outre, des augmentations de volume/miction sont également observées d'une manière dépendante de la dose (tableau 2). Ceci démontre qu'un composé de l'exemple 2, en combinaison avec dutadalafil est actif dans un modèle animal de vessie hyperactive.

Tableau 1

Traitement	Fréquence moyenne de miction (nb/4 h)	Erreur-type	valeur p vs. véhicule*
Véhicule	16,5	1,6583	
Exemple 20,1 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg	10	0,9587	0,0057
Exemple 2 1,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg	8,61	0,7633	0,0003
Exemple 2 10,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg	8,38	1,2049	0,0000

20 * p < 0,05 est statistiquement significatif ; p < 0,001 est statistiquement très significatif ; valeurs p calculées sur la base d'un modèle d'ANOVA pour la

racine carrée du nombre de points en 4 heures ; valeurs p ajustées pour des comparaisons multiples au véhicule au moyen d'une correction de Dunnett.

Tableau 2

Traitement	Volume/miction moyen (ml)	Erreur-type	valeur p vs. véhicule*
Véhicule	31,93	4,1635	
Exemple 2 0,1 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg	47,30	6,3428	0,29619
Exemple 2 1,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg	77,15	5,6815	0,00003
Exemple 2 10,0 mg/kg + tadalafil 10 mg/kg	81,93	10,0205	0,00007

* $p < 0,05$ est statistiquement significatif ; $p < 0,001$ est statistiquement très significatif ; valeurs p calculées sur la base d'un modèle d'ANOVA pour le logarithme des volumes de gouttes d'urine ; valeurs p ajustées pour des comparaisons multiples au véhicule au moyen d'une correction de Dunnett.

Les composés de formule I peuvent être préparés par des procédés connus dans la technique chimique pour la production de composés de structure analogue ou par un nouveau procédé décrit ici. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule I, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de nouveaux intermédiaires pour la fabrication d'un composé de formule I, fournissent d'autres caractéristiques de l'invention et sont illustrés par les modes opératoires suivants dans lesquels la signification du substituant R est tel que définie ci-dessus, sauf indication contraire.

En général, un composé de formule Ia où R est un hydrogène ou un méthyle peut être préparé à partir d'un composé de formule II où le groupe 1,2-diol est protégé par un groupe convenable tel qu'un acétonide (schéma 1). Plus précisément, un composé de formule II est mis à réagir avec un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique aqueux dans un solvant approprié pour donner un composé de formule Ia. Les solvants appropriés comprennent l'eau, le méthanol et l'acétonitrile. Un composé de formule II où R est un hydrogène

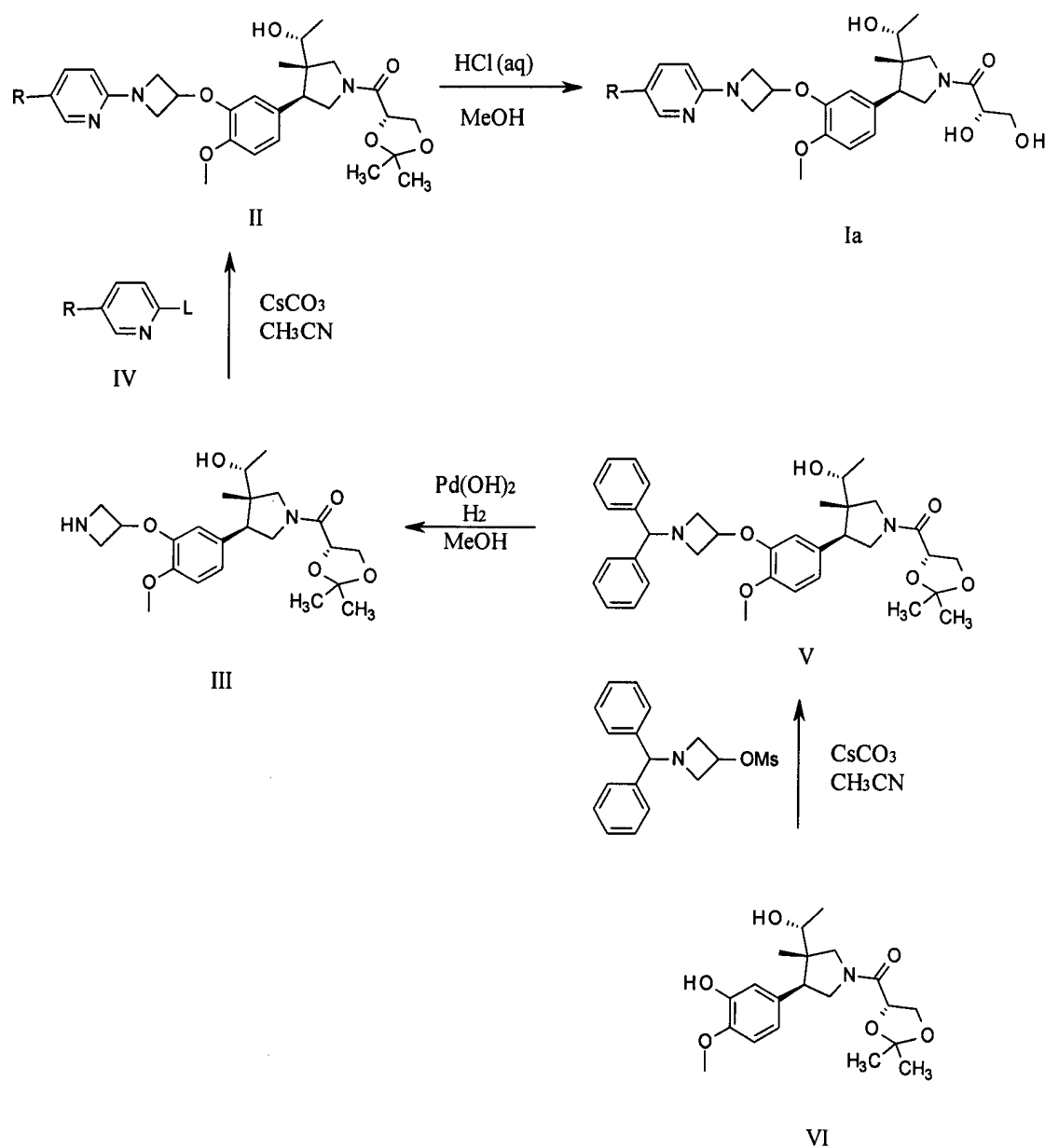
ou un méthyle peut être préparé par la réaction d'un composé de formule III avec un composé de formule IV où L représente un groupe partant convenable tel qu'un fluoro ou un chloro, en présence d'une base appropriée. Les bases convenables comprennent le carbonate de potassium et le carbonate de césium. La réaction est réalisée de manière appropriée dans un solvant tel que la N-méthyl-2-pyrrolidone ou l'acétonitrile.

Un composé de formule III peut être préparé à partir d'un composé de formule V où l'azétidine amine est protégée par un groupe convenable tel que le diphénylméthyle. Plus précisément, un composé de formule V est mis à réagir avec de l'hydrogène gazeux en présence d'un catalyseur approprié tel que le palladium sur charbon pour donner un composé de formule III. La réaction est conduite de manière appropriée dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol.

Un composé de formule V peut être préparé par la réaction d'un composé de formule VI avec du méthanesulfonate de 1-(diphénylméthyl)azétidin-3-yle, en présence d'une base appropriée. Les bases convenables comprennent le carbonate de potassium et le carbonate de césium. La réaction est réalisée de manière appropriée dans un solvant approprié tel que l'acétonitrile.

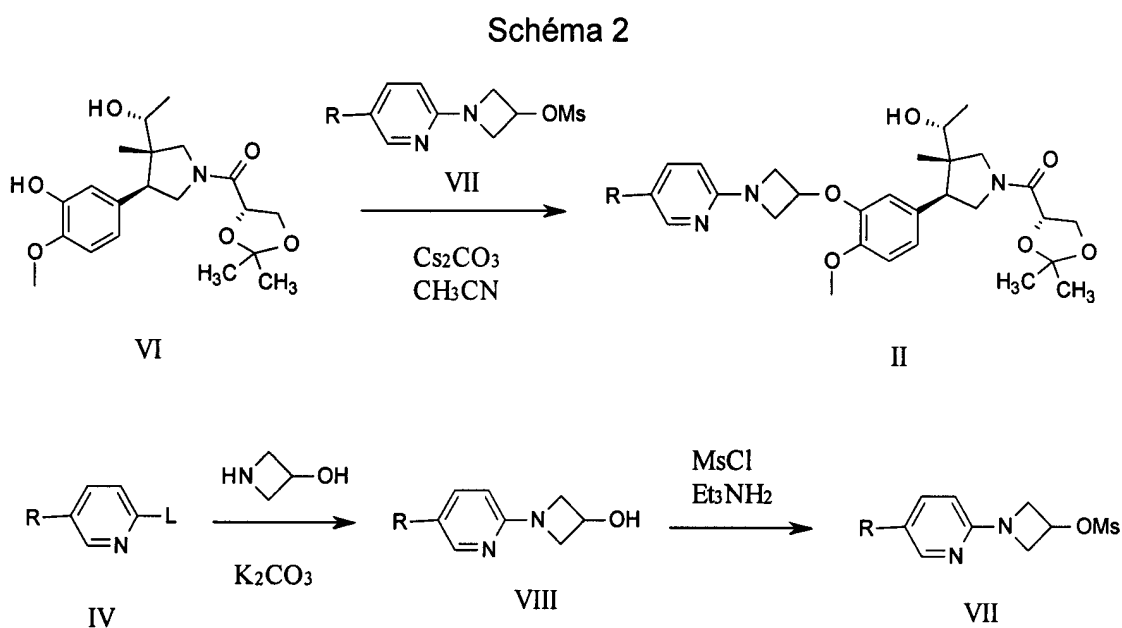
20

Schéma 1



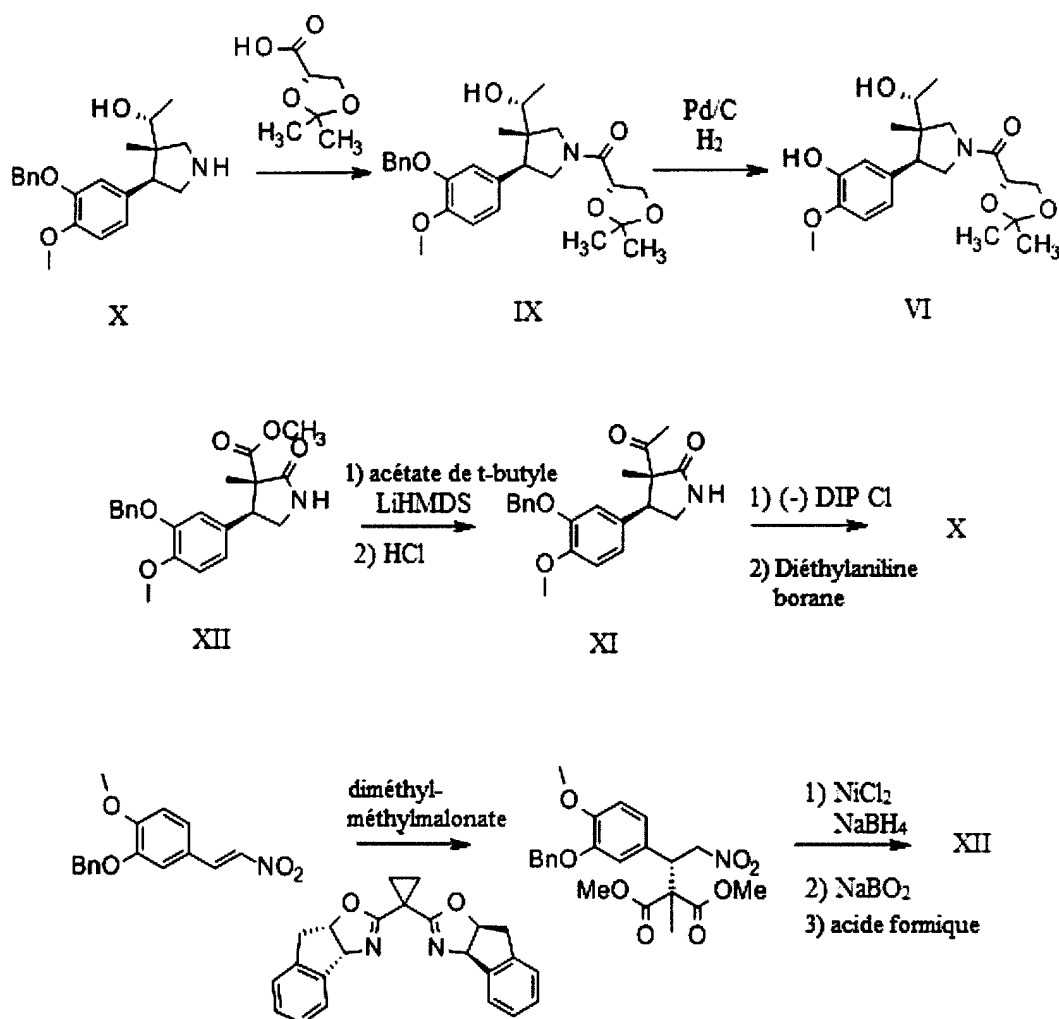
En variante, un composé de formule II peut être préparé directement à
 5 partir d'un composé de formule VI (schéma 2). Plus précisément, un composé
 de formule VI est mis à réagir avec un composé de formule VII où R est un
 hydrogène ou un méthyle et les OM représente le groupe partant
 méthanesulfonyle, en présence d'une base convenable telle que le carbonate
 de césium. La réaction est réalisée de manière appropriée dans un solvant
 10 convenable tel que l'acétonitrile.

Un composé de formule VII peut être préparé par la réaction d'un composé de formule VIII avec du chlorure de méthanesulfonyle en présence d'une base telle que la triéthylamine. La réaction est réalisée de manière appropriée dans un solvant convenable tel que le chlorure de méthylène. Un composé de formule VIII où R est un hydrogène ou un méthyle peut être préparé par la réaction d'un composé de formule IV où L représente un groupe partant convenable tel qu'un fluoro ou un chloro avec de la 3-hydroxy azétidine en présence d'une base appropriée. Les bases convenables comprennent le carbonate de potassium. La réaction est réalisée de manière appropriée dans un solvant convenable.



Un composé de formule VI peut être préparé par des modes opératoires appréciés de l'homme de l'art, y compris ceux décrits dans la publication de demande internationale n° WO 01/47905, ainsi que ceux décrits dans le schéma 3 au vu de Nichols, P. J. ; DeMattei, J. A. ; Barnett, B. R. ; LeFur, N. A. ; Chuang, T. ; Piscopio, A. D. ; Kock, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1495-1498.

Schéma 3

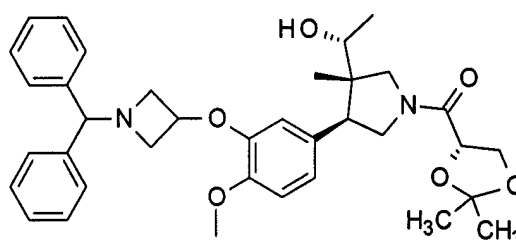


Tels qu'ils sont utilisés ici, « DMSO » désigne le diméthylsulfoxyde ;
 5 « Tris » désigne le trishydroxyméthylaminométhane ; « DTT » désigne le dithiothréitol ; « HEC » désigne l'hydroxyéthylcellulose ; et « Cl₅₀ » fait référence à la concentration d'un agent qui produit 50 % de la réponse inhibitrice maximale possible pour cet agent.

10

Préparation 1

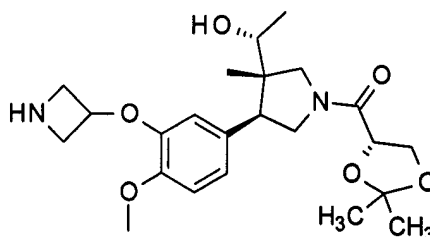
Synthèse du (1R)-1-[(3S,4S)-1-[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(3-[[1-(diphénylméthyl)azétidin-3-yl]oxy]-4-méthoxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol.



À une suspension de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(4-méthoxy-3-hydroxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol (2,0 g) et de carbonate de potassium (1,46 g) dans de l'acétonitrile (30 ml) est
5 ajouté du méthanesulfonate de 1-(diphénylméthyl)azétidin-3-yle (2,51 g). Le mélange est chauffé à 80 °C pendant une nuit. Refroidir le mélange réactionnel et le verser dans de l'acétate d'éthyle (100 ml), laver avec de l'eau (40 ml) et de la saumure (40 ml), sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer le filtrat à siccité. Purifier le résidu obtenu (gel de silice, acétate d'éthyle à 60 %/hexane
10 jusqu'à acétate d'éthyle) pour donner 0,6 g du composé indiqué en titre. MS (ES+) = 601 (M+1).

Préparation 2

Synthèse du (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(azétidin-3-yl)oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol.
15

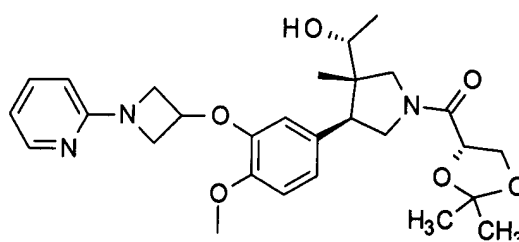


À un récipient de Parr™ contenant une solution de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(3-[[1-(diphénylméthyl)azétidin-3-yl]oxy]-4-méthoxyphényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol (0,6 g) dans du méthanol (20 ml), est ajouté de l'hydroxyde de palladium sur du carbone (60 mg, Pd à 20 % en poids sur une base de C anhydre). La suspension est hydrogénée à 30 psig d'hydrogène gazeux jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène gazeux cesse. Le mélange réactionnel est filtré
20

à travers de la Célite™ et le filtrat est évaporé pour donner le composé indiqué en titre (0,4 g). MS (ES+) = 435 (M+1).

Préparation 3

5 Synthèse du (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-pyridin-2-ylazétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol.

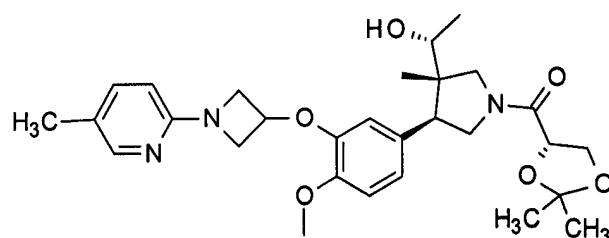


10 Un mélange de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol (50 mg), de 2-fluoropyridine (11,8 mg) et de carbonate de potassium (31,8 mg) dans de la N-méthyl-2-pyrrolidone (3 ml) est chauffé à 120 °C pendant une nuit. Le mélange réactionnel est refroidi, versé dans du chlorure de méthylène (40 ml), et lavé avec de l'eau (10 ml). La couche organique est
15 séchée sur du sulfate de sodium et évaporée à 3 ml. De l'acétonitrile est ajouté et la solution de produit brut est purifiée par une chromatographie en phase inverse (5 % à 95 % d'acétonitrile/eau). Les fractions appropriées sont recueillies et évaporées pour donner le composé indiqué en titre (22,1 mg). MS (ES+) = 512 (M+1).

20

Préparation 4

Synthèse du (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthyl-pyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol.

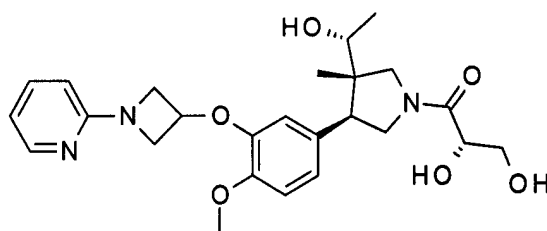


Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de la préparation 3 au moyen de 2-chloro-5-méthylpyridine. MS (ES+) = 526 (M+1).

5

Exemple 1

Synthèse du (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-{4-méthoxy-3-[(1-pyridin-2-ylazétidin-3-yl)oxy]phényl}-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol.



10

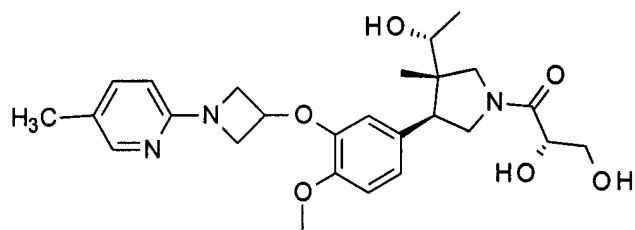
À une solution de (1R)-1-[(3S,4S)-1-[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-pyridin-2-ylazétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-3-yl]éthanol (22,1 mg) dans du tétrahydrofurane (2 ml) est ajoutée une solution aqueuse d'HCl 1,0 M (1 ml). Agiter pendant une nuit à température ambiante. Ajouter une solution aqueuse d'HCl 1,0 M (1 ml) et agiter pendant 8 heures supplémentaires. Neutraliser à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH 1,0 M, extraire par de l'acétate d'éthyle, sécher et évaporer pour donner le composé indiqué en titre (18,2 mg). MS (ES+) = 472 (M+1).

15

Exemple 2

20

Synthèse du (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthylpyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol.

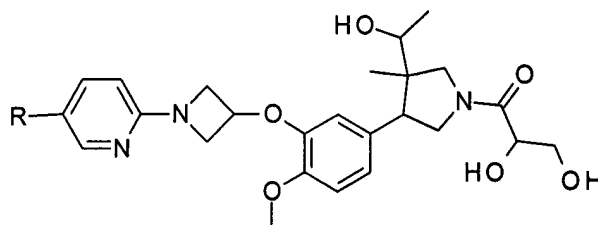


Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de l'exemple 1. MS (ES+) = 486 (M+1).

P-Eli-251/WOMA

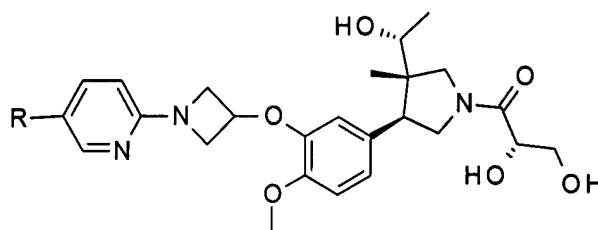
REVENDEICATIONS

- 5 1. Composé de formule :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R est un hydrogène ou un méthyle.

- 10 2. Composé ou sel selon la revendication 1 de formule



dans laquelle R est un hydrogène ou un méthyle.

- 15 3. Composé ou sel selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R est un méthyle.

4. Composé qui est le (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthylpyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy]phényl)-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol.

20

5. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25

6. Composition pharmaceutique comprenant un premier constituant qui est un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un deuxième constituant qui est le tadalafil, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

7. Procédé de traitement de la vessie hyperactive comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

8. Procédé de traitement de la vessie hyperactive comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec une quantité efficace de tadalafil.

9. Procédé de traitement de la vessie hyperactive comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace de (2S)-3-[[3S,4S)-3-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-(4-méthoxy-3-[[1-(5-méthylpyridin-2-yl)azétidin-3-yl]oxy}phényl)-3-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-oxopropane-1,2-diol, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec une quantité efficace de tadalafil.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, destiné à être utilisé en thérapie.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, destiné à être utilisé dans le traitement de la vessie hyperactive.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38410	Date de dépôt : 07/03/2014 Date d'entrée en phase nationale : 11/09/2015
Déposant : ELI LILLY AND COMPANY	Date de priorité: 13/03/2013 US
Intitulé de l'invention : COMPOSÉS D'AZÉTIDINYLOXYPHÉNYLPYRROLIDINE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 09/02/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
1 - 18
- Revendications
1 – 6, 10, 11
- Planches de dessin
Aucun

Partie 2 : Rapport de recherche**Classement de l'objet de la demande :**

CIB: A 61K 31/4025, A 61P 13/10, C 07D 403/14.

CPC: A61K31/4439; A61K31/4985; C07D401/14.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit, PUBCHEM, PUBMED

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO0147905, ICOS CORP [US]; 05/07/2001.	1 – 6, 10, 11

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs

-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité		
<i>Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle</i>		
Nouveauté (N)	Revendications 1 – 6, 10, 11 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 – 6, 10, 11 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 – 6, 10, 11 Revendications aucune	Oui Non
<p>Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure</p> <p>D1 : WO0147905, ICOS CORP [US]; 05/07/2001.</p> <p>1. Nouveauté (N) :</p> <p>Le document D1 a pour objet des composés de pyrrolidine. Les Composés selon la revendication 1 dans laquelle R1 représente un des hétérocycles saturés à quatre chaîons; R2 représente un groupe méthyle; R3 représente un groupe -C=O-R7 avec R7 comme groupe alkyle substitué par un ou plusieurs OR8 avec R8 comme hydrogène; R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène; R7 (dans la formule principal) est un groupe alkyle; et R10 est hydrogène.</p> <p>La présente demande se rapporte à des composés tels que définis dans la revendication 1, ayant un radical 1-(pyridin-2-yl) azétidin. Le document D1 ne divulgue pas un radical R1 pouvant être un azétidine substitué par de la pyridine, lorsque R1 est un hétérocycle saturé à 4 chaîons (voir D1 p.20, lignes 20-30).</p> <p>Par conséquent l'objet des revendications 1-6, 10-11 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.</p> <p>2. Activité inventive (AI) :</p> <p>Le document D1 considéré comme l'état de la technique le plus proche a pour objet des composés inhibiteurs sélectifs de la PDE4 et leurs utilisation pour le traitement d'affections inflammatoires et d'autres affections à niveaux élevés de cytokines, mais aussi pour le traitement de troubles du système nerveux central.</p> <p>L'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que le radical R1 est 1-(pyridin-2-yl) azétidin.</p> <p>Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de composés inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4), pour leurs utilisations dans le traitement de la vessie hyperactive.</p> <p>La solution présentée par la présente demande n'est pas évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes: La possibilité que l'hétérocycle saturé à 4 chaîons dans D1 soit substitué par un groupe hétéroaryle n'est pas donnée dans D1 (p.20, lignes 20-30), parce que le substituant "aryle" le plus</p>		

proche possible ne comprend pas un hétéroaryle (p.19, ligne 22 à p.20, ligne 4). Les composés revendiqués dans la présente demande ne sont donc pas considérés comme étant suggéré par D1.

Par conséquent l'objet des revendications 1-6, 10-11 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

l'objet des revendications 1-6, 10-11 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 7-9 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 tel que modifiée et complétée par la loi 23-13.

