

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 094**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2009 E 09738030 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2280970**

54 Título: **Derivados de imidazolidinona como inhibidores de 11b-HSD1**

30 Prioridad:

**30.04.2008 EP 08155430**

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

**28.02.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**

**Grenzacherstrasse 124**

**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ACKERMANN, JEAN;**

**AMREIN, KURT;**

**KUHN, BERND;**

**MAYWEG, ALEXANDER V. y**

**NEIDHART, WERNER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 445 094 T3**

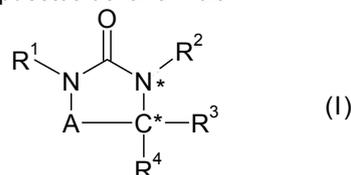
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de imidazolidinona como inhibidores de 11b-HSD1

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazolidinona, útiles como inhibidores de 11b-HSD1 (T2D).

La invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula I



en la que

10 R<sup>1</sup> es hidroxadamantilo, metoxicarbonil-adamantilo, carboxi-adamantilo, aminocarbonil-adamantilo, o aminocarbonil-biciclo[2,2,2]octanilo y en donde A es CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; o  
 15 fenilo, cloro-bencilo, bencilo, clorofeniletilo, feniletilo, difluorobencilo, diclorofenilo, trifluorometilfenilo o difluorofeniletilo y en donde A es CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno N\* y el átomo de carbono C\* al que están unidos forman



20 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxilalquilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi-alquilo, arilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroariloxialquilo sustituido, dichos arilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido y heteroariloxialquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;  
 25 R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

30 Los glucocorticoides (cortisol en los humanos, corticosteronas en los ratones y las ratas) son un grupo importante de adrenocorticosteroides que regulan muchos procesos metabólicos y homeostáticos y constituyen un componente clave de respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan a través de los receptores intracelulares de glucocorticoides y, en algunos tejidos, a través de receptores mineralocorticoides; ambos son factores de transcripción nuclear. La acción de los glucocorticoides en los tejidos diana depende no solo de las concentraciones de esteroides en circulación y de la expresión celular de los receptores, sino también de las enzimas intracelulares que determinan de modo crítico hasta qué punto los glucocorticoides van a tener acceso a los receptores en formas activas. Las 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasas (las 11beta-HSD) catalizan la interconversión del principal 11-hidroxi-glucocorticoide activo (cortisol en los hombres) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona en los hombres).

40 La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la modulación local de la concentración de agonistas celulares y de este modo en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. En un estudio reciente realizado por F. Hoffmann-La Roche se analizan las diferencias de expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios  
 45 específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo alterado. Este estudio pone de manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki, H. y col., Science 294 (5549), 2166-70, 7 de diciembre de 2001). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

55 La WO2006/024628 describe derivados de lactama tricíclicos que son inhibidores de 11 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa para el tratamiento de obesidad.

La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos beneficiosos se obtuvo utilizando la carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad a la insulina, que indica que la inhibición de la 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de cortisol celular y por ello minimizar sus efectos nocivos (Walker y col.; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159, 1995).

La 11beta-HSD1 se expresa en muchos tejidos, incluidos el hígado, el tejido adiposo, los músculos lisos vasculares, el páncreas y el cerebro. Su actividad depende de la NADP(H) y tiene una afinidad relativamente baja con su sustrato (si se compara con la 11beta-HSD2). La 11beta-HSD1 de materiales homogeneizados de tejidos y si se purifica es bidireccional, presentando reacciones tanto de 11beta-deshidrogenasa como de 11beta-reductasa, con una mayor estabilidad en la actividad de deshidrogenasa (P.M. Stewart y Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57, pp. 249–324, 1999). Sin embargo, cuando se ensaya la actividad de la enzima en células intactas, predomina la actividad de la 11beta-reductasa, que regenera glucocorticoides activos a partir de formas 11-ceto inertes. Tal regeneración de glucocorticoides incrementará los niveles de glucocorticoides intracelulares efectivos y, de este modo, ampliará la actividad de los glucocorticoides. Esta concentración elevada de cortisol celular es la que puede conducir a una producción mayor de glucosa en el hígado, a la diferenciación de adipocitos y a la resistencia a la insulina.

La inhibición de la 11beta-HSD1 podría no solo reducir los síntomas típicos asociados al síndrome X/diabetes, sino también ser segura y no tener efectos secundarios importantes. Los estudios sobre el inhibidor inespecífico carbenoxolona ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de inhibidores específicos de 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y se traduce en un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 debería tolerarse bien porque se ha encontrado que los ratones “knockout” 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26), 14924-9, 23 de diciembre de 1997). De forma similar, si se someten a inanición, estos ratones tienen una activación atenuada de enzimas hepáticas clave que intervienen en la gluconeogénesis. Además, estos ratones tienen mejores perfiles de lípidos y de lipoproteínas, lo cual sugiere que la inhibición de la HSD1 podría ser muy segura y eficaz. Los artículos recientes indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 podrían ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki, H. y col., J. Clin. Invest., 112(1), 83-90, julio de 2003; Rauz, S. y col., Q. J. M., 96(7), 481-90, julio de 2003), mejorar el conocimiento (Sandeep, T.C. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(17), 6734-9, 27 de abril de 2004) o mejorar las deficiencias que conlleva la enfermedad de Alzheimer. Considerada en su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 podría ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son nuevos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Son en particular inhibidores de la 11b-HSD1 (T2D) y despliegan selectividad contra la enzima afín, la 11beta-HSD2. Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores específicos de la 11beta-HSD1 (T2D) pueden utilizarse en una estrategia p.ej. para reducir los niveles de glucosa en la sangre y para normalizar los parámetros lípidos en pacientes diabéticos de tipo 2 modulando la concentración local del glucocorticoide activo, el cortisol, en el tejido diana (hígado, tejido adiposo).

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además en la profilaxis y/o el tratamiento de la alta presión ocular, el conocimiento, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además para facilitar la curación de las heridas, en particular mediante la aplicación tópica. Por otro lado, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para mejorar los desequilibrios cognitivos, en particular los desequilibrios que se agravan con la edad, y para mejorar la memoria.

Son objetos de la presente invención de por sí los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres ya mencionados antes de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, los productos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades, en especial el tratamiento o la profilaxis de trastornos de ingestión de comida, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II, y el uso de dichos compuestos, sales y ésteres para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con agonistas PPAR (alfa, gamma, delta), DHEA (deshidroepiandrosterona), inhibidores de DPPIV, insulina y/o inhibidores de lipasa, en particular el orlistato.

En esta descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6, con mayor preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4. Los ejemplos de restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

5 El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, con preferencia el ciclopropilo.

10 El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, secbutoxi y tert-butoxi; con preferencia el metoxi y el etoxi y con preferencia especial el metoxi.

15 El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido anteriormente, en el que uno o varios átomos de hidrógeno, con preferencia un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos de hidroxialquilo son el hidroximetilo y el hidroxietilo.

20 El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o varios sustituyentes, con preferencia de uno a tres, cada uno de ellos se elige con independencia entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxicarbamoilo, metilenodioxo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino-SO<sub>2</sub>-, cicloalquilo y similares. Son ejemplos de ello el fenilo o el naftilo, en particular el fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces, con preferencia una o dos veces, por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

25 El término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, el oxazolilo y el triazolilo, en especial el piridinilo. Un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución descrito antes en relación con el término "arilo".

35 El término "ariloxi", solo o en combinación, significa un grupo aril-O-, en el que el término "arilo" tiene el significado definido anteriormente.

40 El término "amino", solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino.

45 El término "halógeno", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo; con preferencia flúor o cloro y con preferencia especial flúor.

El término "carbonilo" solo o en combinación significa el grupo -C(O)-.

Los términos "hidroxicarbonilo" o "carboxi", solos o en combinación, significan el grupo -C(O)OH.

50 El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

El término "nitro", solo o en combinación, significa el grupo -NO<sub>2</sub>.

55 El término "ciano", solo o en combinación, significa el grupo -CN.

60 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por la adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: la sal sódica, potásica, la sal de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de aminas sustituidas,

5 incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, la lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, las resinas de poliiimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede adoptar también la forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales clorhidrato.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I que era inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

15 Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" significan que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, como son los ésteres de metoximetilo, los ésteres de metiltiommetilo y los ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluyen además dentro del alcance de esta invención todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), al igual que los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general (I).

20 Los compuestos de la fórmula I pueden tener varios centros asimétricos y pueden estar presentes, en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos.

25 El término "átomo de carbono asimétrico" indica un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes distintos. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

30 Son preferidos los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de la fórmula I.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^1$  es hidroxi-adamantilo, metoxicarbonil-adamantilo, carboxi-adamantilo, aminocarbonil-adamantilo o aminocarbonil-biciclo[2.2.2]octanilo.

35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^1$  es hidroxi-adamantilo, carboxi-adamantilo, aminocarbonil-adamantilo o aminocarbonil-biciclo[2.2.2]octanilo.

40 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^1$  es fenilo, fenilalquilo, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, dichos fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido están sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno y haloalquilo.

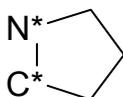
45 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^1$  es fenilo, clorobencilo, bencilo, clorofeniletilo, feniletilo, difluorbencilo, diclorofenilo, trifluormetilfenilo o difluorfeniletilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que A es  $CR^5R^6$ .

50 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^2$  y  $R^3$  junto con el átomo de nitrógeno  $N^*$  y el átomo de carbono  $C^*$  a los que están unidos forman



50 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^2$  y  $R^3$  junto con el átomo de nitrógeno  $N^*$  y el átomo de carbono  $C^*$  a los que están unidos forman



55 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^4$  es alquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, fenilalcoxi, fenilalcoxialquilo, hidroxialquilo, piridinilalquilo, piridiniloxialquilo, fenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido o piridiniloxialquilo sustituido, dichos fenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido y piridiniloxialquilo sustituido están

sustituídos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre ciano, halógeno, haloalquilo y alcoxi.

5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es metilo, benciloximetilo, bencilo, cianopiridiniloximetilo, hidroximetilo, trifluormetilpiridiniloximetilo, metoximetilo, difluorbenciloximetilo, fenilo, fenetilo, ciclopropilmetilo, clorofenilo, fluorfenilo, clorofenilo, diclorofenilo, difluorfenilo o metoxifenilo.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es metilo, benciloximetilo, bencilo, cianopiridiniloximetilo, hidroximetilo, 5-trifluormetil-piridin-2-iloximetilo, metoximetilo, 2,4-difluor-benciloximetilo, fenilo, fenetilo, ciclopropilmetilo, 4-clorofenilo, 2-fluor-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluor-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-difluor-fenilo o 3-metoxi-fenilo.

15 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es metilo, cianopiridiniloximetilo, ciclopropilmetilo, fluorfenilo o clorofenilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es cianopiridiniloximetilo, ciclopropilmetilo, 3-cloro-fenilo o 4-fluor-fenilo.

20 Los ejemplos preferidos de compuestos de la fórmula I son:

1. (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
2. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
3. (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
4. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
5. (S)-2-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
6. (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;
7. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;
8. (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo;
9. (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahydro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona;
10. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahydro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona;
11. ácido (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico;
12. (rac)-7a-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
13. (R)-7a-bencil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
14. (R)-7a-bencil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
15. (R)-7a-bencil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-1,3-diona;
16. amida del ácido (E)-4-((S)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico;
17. (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
18. (rac)-6-[2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;
19. (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahydro-imidazo[1,5-a]indol-3-ona;
20. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahydro-imidazo[1,5-a]indol-3-ona;
21. (R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
22. (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
23. (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona;
24. (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
25. (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;
26. (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;
27. 6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;
28. (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluormetil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
29. (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluormetil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
30. (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
31. (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
32. (6R,7aS)-6-hidroxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
33. (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metoximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
34. (rac)-7a-(2,4-difluor-benciloximetil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
35. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;
36. (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;
37. (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
38. (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
39. (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahydro-imidazo [5,1-a] isoindol-3-ona;
40. (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahydro-imidazo [5,1-a]isoindol-3-ona;
41. (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
42. (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;
43. 6-[(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;
44. N-((E)-4-[(R)-7a-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-il)-acetamido;
45. (rac)-8a-benciloximetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo [1,5-a]piridin-3-ona;
46. (rac)-8a-benciloximetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo [1,5-a]piridin-3-ona;

47. éster metílico del ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantan-1-carboxílico;
48. (R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenethyl-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
49. (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenethyl-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
50. (rac)-2-(2-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
51. (rac)-2-benzil-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
52. éster metílico del ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-hidroximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantan-1-carboxílico;
53. ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-Benciloximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantan-1-carboxílico;
54. (S)-6,6-difluoro-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
55. (S)-6,6-difluoro-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
56. éster metílico del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-Ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-carboxílico;
57. (6R,7aS)-6-(2,4-difluoro-benciloxi)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
58. 6- [(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a] piridin-8a-ilmetoxi] -nicotinonitrilo;
59. (rac)-2-[1-(4-cloro-fenil)-ethyl]-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
60. (rac)-2-(3-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
61. (rac)-7a-metil-2-(1-fenil-etil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
62. amida del ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantan-1-carboxílico;
63. amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-Ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-carboxílico;
64. (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
65. (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
66. (rac)-6,6-difluoro-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
67. (rac)-7a-(4-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
68. (rac)-2-(3-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
69. (rac)-2-((E/Z)-5-metanesulfonil-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
70. (rac)-2-(2,4-difluoro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
71. (rac)-2-(2-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
72. (rac)-2-(4-cloro-benzil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
73. (rac)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
74. (rac)-6,6-difluoro-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
75. (S)-2-(3-cloro-fenil)-6,6-difluoro-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
76. (rac)-7a-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
77. (rac)-2-(2,5-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
78. (rac)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
79. (rac)-2-1-(2-cloro-fenil)-ethyl]-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
80. (rac)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-ethyl]-7a-metil-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
81. (rac)-2-[1-(3-cloro-fenil)-ethyl]-7a-metil-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
82. (rac)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
83. (rac)-7a-(2-fluoro-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
84. (rac)-7a-(2-fluoro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
85. (rac)-7a-(3-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
86. (rac)-7a-(4-fluoro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
87. (rac)-7a-(2,4-dicloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
88. amida del ácido (E)-4-[(R)-7a-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-carboxílico;
89. amida del ácido (Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantan-1-carboxílico;
90. amida del ácido (E)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantan-1-carboxílico;
91. amida del ácido 4-[(rac)-7a-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo [2.2.2] octan-1-carboxílico;
92. (S)-7a-(4-fluoro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;
93. (R)-7a-(4-fluoro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
94. (rac)-7a-(2,4-difluoro-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
95. (rac)-7a-(2,4-difluoro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
96. (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
97. (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo [1,2-c]imidazol-3-ona;
98. amida del ácido 4-[(rac)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico;
99. amida del ácido 4-[(S)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico;
100. amida del ácido 4-[(R)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico;
101. amida del ácido 4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo

[2.2.2]octane-1-carboxílico;  
 102. amida del ácido 4-((S)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2] octan-1-carboxílico; y  
 103. 4-((R)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octane-1-carboxílico.

5

Los ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la fórmula I son:

(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona;  
 10 6-[(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;  
 amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(3-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 15 amida del ácido (E)-4-[(R)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 amida del ácido (E)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico;  
 amida del ácido 4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; y  
 (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona.

20

Es preferido en particular el compuesto de la fórmula (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona.

25

Los procesos para la obtención de los compuestos de la fórmula I son un objeto de la invención.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por una vía de síntesis sucesiva o convergente. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los métodos requeridos para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes ya son conocidos de los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

30

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede realizarse por métodos sintéticos sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los siguientes esquemas. Los expertos ya conocen los métodos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

35

Se emplean las abreviaturas siguientes:

40

BOC: butoxicarbonilo;

CBZ: carboxibencilo;

LDA: diisopropilamida de litio;

LAH: hidruro de litio y aluminio;

TFA: ácido trifluoracético;

45

DMS: sulfuro de dimetilo;

NBS: N-bromosuccinimida;

DCM: diclorometano;

THF: tetrahydrofurano;

DMF: dimetilformamida;

50

DMP: peryodinano de Dess Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3(1H)-ona);

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo;

AIBN: azobisisobutironitrilo;

TBABr: bromuro de tetra-n-butilamonio;

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

55

HOBt: hidroxibenzotriazol.

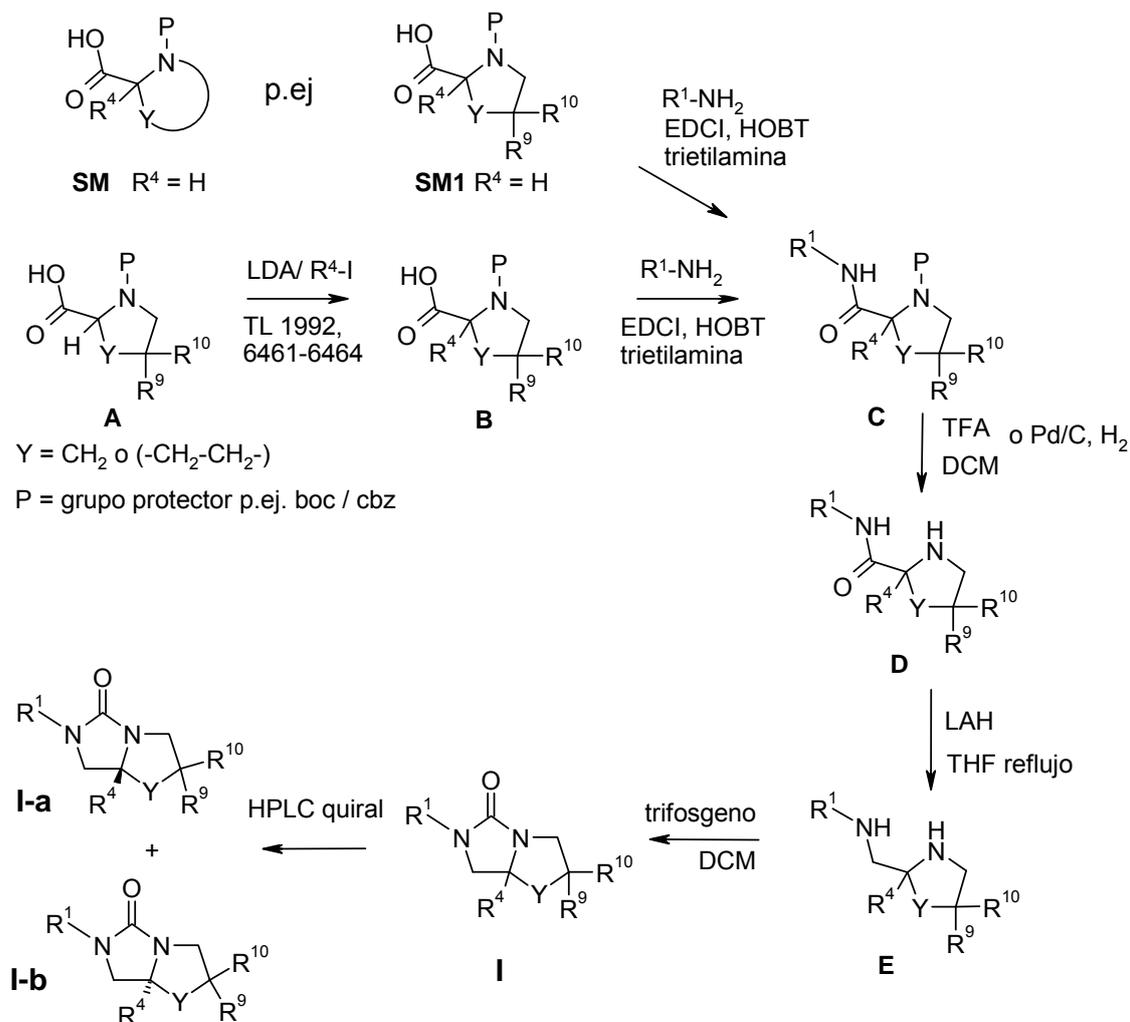
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema general 1 a partir de materiales de partida (SM) o compuestos generales, por ejemplo SM1 (en el que  $R^4 = H$ ) o A (en el que  $R^4 \neq H$ ), que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a procedimientos ya conocidos de la bibliografía química. El átomo de nitrógeno representado en el compuesto A o SM1 está oportunamente protegido por ejemplo con grupos BOC o CBZ. El compuesto A se desprotona dos veces con arreglo a procedimientos conocidos con LDA (véase Tetrahedron Letters 1992, 6461) y se alquila con un haluro de alquilo apropiado  $R^4-X$  en condiciones básicas, para formar el compuesto intermedio B. Después se condensa el material B o SM1 con una amina oportunamente sustituida  $R^1-NH_2$  en condiciones estándar, obteniéndose el compuesto intermedio C, que se desprotege en condiciones ácidas (TFA) o por hidrogenólisis (Pd/C,  $H_2$ ) según convenga, habida cuenta de las características del grupo protector, obteniéndose el compuesto intermedio D. La reducción de la amida a amina se

60

65

5 lleva a cabo por ejemplo empleando el hidruro de litio y aluminio en THF a reflujo, obteniéndose el compuesto intermedio diamina E. Este material se convierte en una urea bicíclica empleando trifosgeno, difosgeno u otros equivalentes apropiados de fosgeno, obteniéndose las ureas bicíclicas de la fórmula (I). Estos compuestos se purifican o separan en sus isómeros E (trans) y Z (cis) (mezclas de isómeros de R<sup>1</sup>) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice y/o se separan en sus enantiómeros puros por HPLC quiral o por otras técnicas cromatográficas, que los expertos ya conocen.

Esquema 1

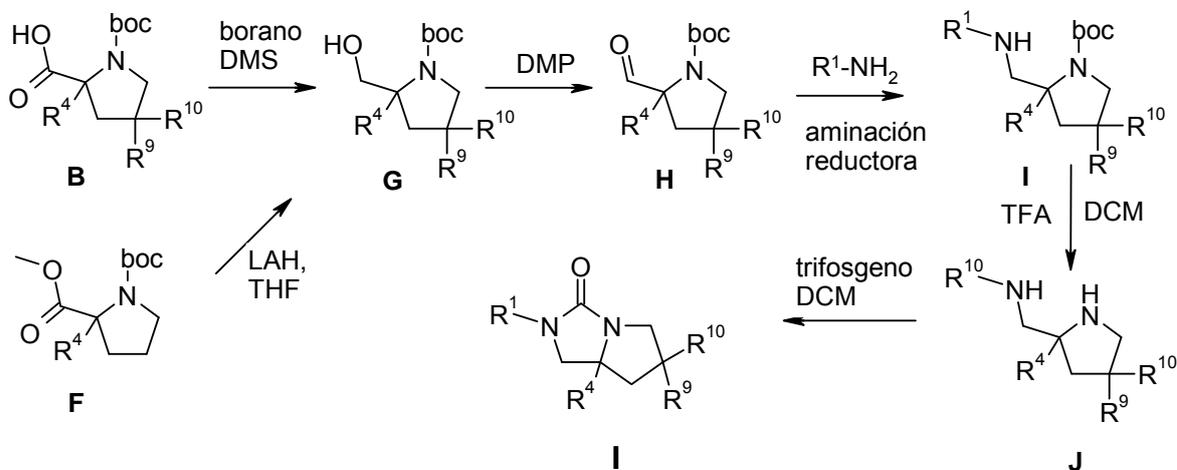


10 Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse con arreglo al esquema general 2, partiendo del compuesto B, que se reduce con un borano o por otro método equivalente al alcohol G. Como alternativa se puede obtener G a partir del éster correspondiente F por reducción con hidruro de litio y aluminio. Se oxida el compuesto intermedio G a aldehído realizando por ejemplo una oxidación con el peryodinato de Dess Martin o una oxidación de blanqueo con TEMPO o por otros métodos que los expertos ya conocen, obteniéndose el compuesto intermedio aldehído H. Por aminación reductora del compuesto intermedio H con una amina oportunamente sustituida de la fórmula R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> en las condiciones que se indican a continuación o en otras condiciones que los expertos ya conocen se obtiene el compuesto intermedio I que puede desprotegerse en condiciones ácidas, por ejemplo con TFA, obteniéndose el compuesto J. Por ciclación del compuesto intermedio J en las condiciones descritas en el esquema 1 empleando equivalentes de fosgeno se obtienen los compuestos deseados de la fórmula I.

15

20

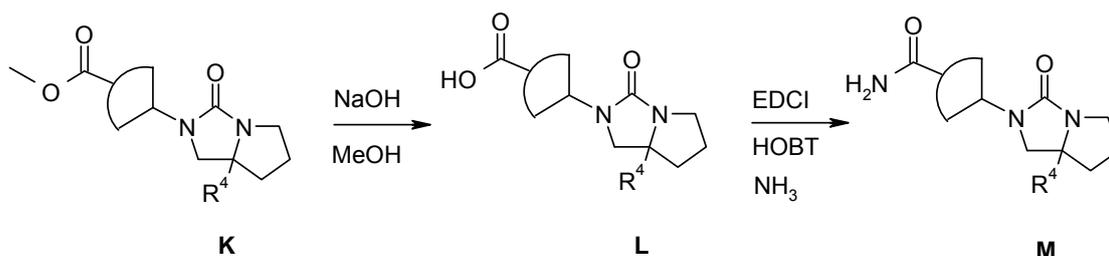
Esquema 2



Se obtienen los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^1$  es un anillo policíclico sustituido por un hidroxicarbonilo o aminocarbonilo, a partir del éster correspondiente según el esquema 3, por saponificación estándar (p.ej. NaOH, MeOH) y métodos estándar de condensación para la formación de amidas.

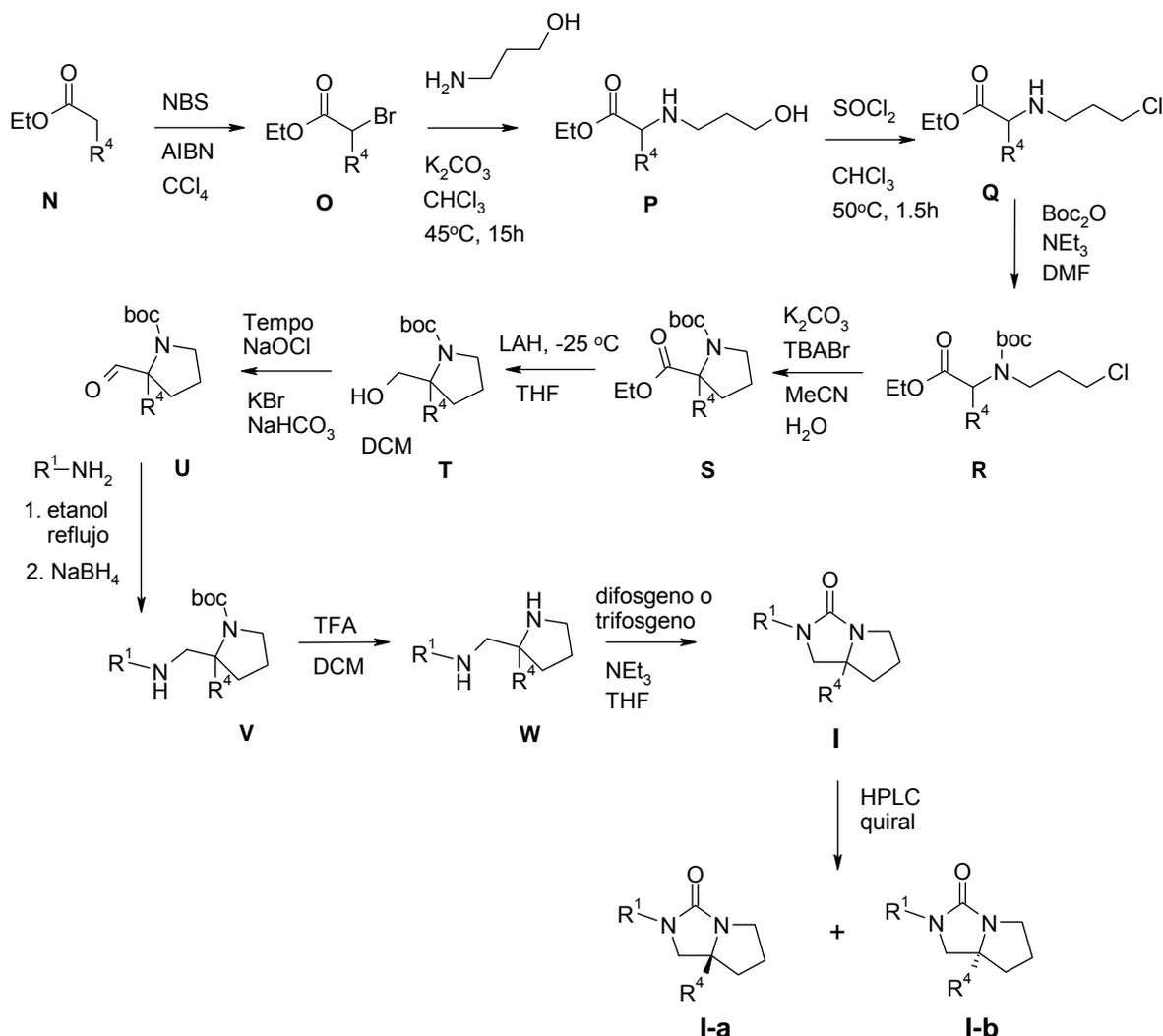
5

Esquema 3



- 10 Los compuestos de la fórmula I, en la que  $R^4$  es arilo, heteroarilo o arilo sustituido o heteroarilo sustituido se obtienen con arreglo al esquema general 4 a partir del éster de la fórmula N, que es un producto comercial o un compuesto conocido que puede obtenerse por procedimientos de la bibliografía química. Por bromación del compuesto N con NBS y AIBN en un disolvente apropiado se obtiene el compuesto intermedio O que se hace reaccionar con un aminoalcohol adecuado en presencia de carbonato potásico, obteniéndose el compuesto intermedio alcohol P. Por conversión del alcohol en el correspondiente cloruro por reacción con cloruro de tionilo se obtiene el compuesto intermedio Q que se protege con  $BOC_2O$  en condiciones básicas en DMF. Por ciclación del compuesto intermedio R en condiciones básicas de transferencia de fases se obtiene el compuesto intermedio S, un compuesto intermedio clave en este método de síntesis. La reducción de éster a aldehído puede realizarse aplicando un método estándar de dos pasos empleando hidruro de litio y aluminio a baja temperatura y posterior oxidación con Tempo/NaOCl, de este modo se obtiene el compuesto intermedio U. Por aminación reductora en condiciones estándar (en EtOH a reflujo y posterior reducción con borhidruro sódico) con una amina oportunamente sustituida de la fórmula  $R^1-NH_2$  se obtiene el compuesto intermedio V, que se desprotege con TFA, obteniéndose compuesto intermedio W. Por ciclación de compuesto intermedio W en condiciones habituales empleando trifosgeno o equivalentes y bases del tipo trietilamina se obtienen los compuestos de la fórmula I. Si procede o si se desea, estos compuestos se separan en sus isómeros E (trans) y Z (cis) por cromatografía de columna a través de gel de sílice, o se separan en sus enantiómeros por HPLC quiral.
- 15
- 20
- 25

Esquema 4



5 Los compuestos de la fórmula I recién descritos para el uso como sustancias terapéuticamente activas constituyen otro objeto de la invención.

10 Son también un objeto de la presente invención los compuestos recién descritos para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y a la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-1 (11b-HSD1).

Igualmente son objeto de la invención las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I descrita antes y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 Otro objeto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula I para el uso como medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes, de la obesidad, de los trastornos de ingestión de comida y de las dislipidemias.

20 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I para el uso de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

Procedimientos de ensayo

Expresión transitoria y purificación parcial

25 Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene). Se utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex Odermatt y col., J. Biol. Chem. vol. 274, número 40, 28762-28770, 1999) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número ATCC: CRL-1573, descritas

en Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)) empleando la lipofectamina. 48 h después de la transfección se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100 mM NaCl) enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 g; 4°C). Se recoge la fracción microsómica mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110.000 g). Se suspende de nuevo el culote resultante en tampón de almacenaje (20 mM Tris, pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% de glicerina) y se repite la centrifugación. Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno líquido hasta el momento de su utilización.

Generación de líneas celulares estables que expresan la 11beta-HSD1

Se utiliza también el mismo constructo empleado para la expresión transitoria de la 11beta-HSD1 humana para establecer líneas celulares que expresen de modo estable la proteína. En resumen, se transfectan las células (HEK293) con el constructo 11beta-HSD1 empleando el reactivo lipofectamina (Gibco BRL) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Dos días después de la transfección se inicia la selección con geneticina (0,8 mg/ml) y se aíslan varios clones estables. Un clon se utiliza después para la caracterización farmacológica.

Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana (para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 µM). Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.). Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC<sub>50</sub>, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol.

En este ensayo se prefieren los compuestos descritos anteriormente que tienen valores IC<sub>50</sub> inferiores a 1000 nM; son más preferidos los compuestos que tienen valores IC<sub>50</sub> inferiores a 100 nM. Son muy especialmente preferidos los compuestos que tienen valores IC<sub>50</sub> inferiores a 10 nM.

Ensayo celular

Para determinar el efecto de los inhibidores en las células HEK293 intactas se cultivan células que expresen de modo estable la 11beta-HSD1 humana (ver antes) en placas de 96 hoyos en DMEM. A estas células se les añaden en primer lugar los inhibidores y 60 min después la cortisona. Después de una incubación a 37°C de 60 min en una atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub> se retira una parte del medio y se determina la conversión de la cortisona en cortisol empleando un kit ELISA que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.).

Los resultados obtenidos en el ensayo microsómico empleando como compuesto de ensayo los compuestos representativos de la invención se recogen en la tabla siguiente:

| compuesto del ejemplo | 11-beta-HSD1 humana; IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------------------|--|
| 1                     | 0,074                                      |
| 2                     | 0,004                                      |
| 3                     | 0,93                                       |
| 4                     | 0,072                                      |
| 5                     | 6,113                                      |
| 6                     | 0,193                                      |
| 7                     | 0,017                                      |
| 8                     | 0,116                                      |
| 9                     | 1,26                                       |
| 10                    | 0,117                                      |
| 11                    | 1,113                                      |
| 12                    | 0,001                                      |
| 13                    | 0,084                                      |
| 14                    | 0,03                                       |
| 15                    | 0,495                                      |
| 16                    | 0,037                                      |
| 17                    | 0,017                                      |
| 18                    | 0,001                                      |
| 19                    | 1001                                       |

## ES 2 445 094 T3

| compuesto del ejemplo | 11-beta-HSD1 humana; IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------------------|--|
| 20                    | 0,696                                      |
| 21                    | 1001                                       |
| 22                    | 0,525                                      |
| 23                    | 1,01                                       |
| 24                    | 0,026                                      |
| 25                    | 0,069                                      |
| 26                    | 0,003                                      |
| 27                    | 0,001                                      |
| 28                    | 0,008                                      |
| 29                    | 0,001                                      |
| 30                    | 0,762                                      |
| 31                    | 0,079                                      |
| 32                    | 0,708                                      |
| 33                    | 0,01                                       |
| 34                    | 0,002                                      |
| 35                    | 0,001                                      |
| 36                    | 0,02                                       |
| 37                    | 0,024                                      |
| 38                    | 1,126                                      |
| 39                    | 0,237                                      |
| 40                    | 0,015                                      |
| 41                    | 0,002                                      |
| 42                    | 0,001                                      |
| 43                    | 0,001                                      |
| 44                    | 0,001                                      |
| 45                    | 0,005                                      |
| 46                    | 0,001                                      |
| 47                    | 0,003                                      |
| 48                    | 0,005                                      |
| 49                    | 0,02                                       |
| 50                    | 1,149                                      |
| 51                    | 1,016                                      |
| 52                    | 0,068                                      |
| 53                    | 0,096                                      |
| 54                    | 1,185                                      |
| 55                    | 0,287                                      |
| 56                    | 0,009                                      |
| 57                    | 0,088                                      |
| 58                    | 0,002                                      |
| 59                    | 0,175                                      |
| 60                    | 1,575                                      |
| 61                    | 1,754                                      |
| 62                    | 0,001                                      |
| 63                    | 0,001                                      |
| 64                    | 0,007                                      |
| 65                    | 0,001                                      |
| 66                    | 0,624                                      |
| 67                    | 0,001                                      |
| 68                    | 1,1  |
| 69                    | 0,03                                       |
| 70                    | 1,356                                      |
| 71                    | 0,278                                      |
| 72                    | 1,006                                      |
| 73                    | 0,574                                      |
| 74                    | 0,015                                      |
| 75                    | 1001                                       |
| 76                    | 0,188                                      |
| 77                    | 0,387                                      |
| 78                    | 0,593                                      |
| 79                    | 0,168                                      |
| 80                    | 0,09                                       |
| 81                    | 0,621                                      |

| compuesto del ejemplo | 11-beta-HSD1 humana; IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------------------|--|
| 82                    | 0,615                                      |
| 83                    | 0,004                                      |
| 84                    | 0,002                                      |
| 85                    | 0,001                                      |
| 86                    | 0,001                                      |
| 87                    | 0,001                                      |
| 88                    | 0,001                                      |
| 89                    | 0,015                                      |
| 90                    | 0,094                                      |
| 91                    | 0,007                                      |
| 92                    | 0,059                                      |
| 93                    | 0,001                                      |
| 94                    | 0,008                                      |
| 95                    | 0,007                                      |
| 96                    | 0,124                                      |
| 97                    | 0,004                                      |
| 98                    | 0,003                                      |
| 99                    | 0,111                                      |
| 100                   | 0,001                                      |
| 101                   | 0,001                                      |
| 102                   | 0,068                                      |
| 103                   | 0,001                                      |

Los compuestos descritos anteriormente tienen valores IC<sub>50</sub> inferiores a 1000 nM; los compuestos preferidos tienen valores IC<sub>50</sub> inferiores a 100 nM. Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC<sub>50</sub> inferiores a 10 nM. Estos resultados se han obtenido mediante el ensayo recién descrito.

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej., en forma de preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral (p.ej., en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p.ej., en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p.ej., en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej., en forma de soluciones inyectables).

15 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

20 Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas y los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

25 Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

30 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

35 Según la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de la artritis, de enfermedades cardiovasculares, diabetes, fallo renal y en particular de los desórdenes en la ingestión de comida y de la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos peculiares de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 40 1-3 subdosis, que pueden ser, por ejemplo, de la misma cantidad. Sin embargo se da por supuesto que el límite superior indicado podrá rebasarse, si se considera oportuno.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

## EJEMPLOS

### 5 Ejemplos 1 y 2

(S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (1) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (2)

### 10 Paso A] (S)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de fondo redondo, a una solución de (S)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (producto comercial) (146 mg, CAS: 103336-06-7) en DMF (10 ml) se le añaden el EDCI (122 mg), HOBT (86 mg), trietilamina (129 mg) y después el (E/Z)-4-amino-adamantan-1-ol (107 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 horas y después se diluye con agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). Se separa la mezcla y se extrae la fase acuosa con más EtOAc (2x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), agua (20 ml), una solución acuosa 1N de HCl (20 ml) y salmuera (20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose los compuestos deseados (S)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido cristalino blanco (234 mg). Se emplea este material en la reacción siguiente sin más purificación.

### Paso B] ((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico

A una solución del (S)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (129 mg) en DCM (2 ml) se le añade a t.amb. el ácido trifluoroacético (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 2,5 horas y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en cloroformo (50 ml) y se le añade una solución acuosa de bicarbonato sódico (3 ml). Se añade más bicarbonato sódico sólido hasta alcanza un pH = 8. Se recoge la fase clorofórmica y se lava la fase acuosa con más cloroformo (2x50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el cloroformo con vacío, obteniéndose la ((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico deseada en forma de espuma blanca (95 mg). EM (EI) = 279,4 (M<sup>+</sup>). Se emplea este material para el paso siguiente sin más purificación.

### Paso C] (E/Z)-4-(((S)-2-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-adamantan-1-ol

Al hidruro de litio y aluminio en polvo (53 mg) en THF (2 ml) se le añade por goteo a t.amb. la ((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico (174 mg) disuelta en THF (1 ml) y éter de dietilo (0,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 48 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Si fuera necesario, se añade más hidruro de litio y aluminio para conseguir que se complete la reacción. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se le añade cuidadosamente una solución acuosa saturada de sulfato sódico. Para asegurar la eficacia de la agitación se añade más THF. Una vez interrumpida la reacción se añade sulfato sódico sólido, se filtra la suspensión a través de un cartucho de sulfato sódico y se lava a fondo con más THF. Se elimina el disolvente orgánico en el evaporador rotatorio, obteniéndose el (E/Z)-4-(((S)-2-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-adamantan-1-ol (170 mg) en forma de goma marrón. EM (EI) = 265,4 (M<sup>+</sup>). Se emplea este material para el paso siguiente sin más purificación.

### 45 Paso D] (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (1) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (2)

A una solución del (E/Z)-4-(((S)-2-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-adamantan-1-ol (93 mg) en DCM (1,5 ml) se le añade a 0°C el trifosgeno (39 mg) en DCM (0,5 ml) y después la trietilamina (0,1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 horas y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF y EM. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con cloroformo (4 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl acuoso 2N (5 ml) y salmuera (5 ml) y se secan con sulfato sódico. Por filtración y concentración con vacío se obtiene un residuo marrón, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose la (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (20 mg) y la (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (6 mg) en forma de sólidos beige. EM (EI) = 291,3 (M<sup>+</sup>).

### 60 Ejemplos 3 y 4

(S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (3) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (4)

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (pasos A-D) empleando N-T-Boc-prolina (paso A), obteniéndose la (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (12 mg, EM

(ES+) = 277,3 (MH<sup>+</sup>), sólido beige) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (9 mg, EM (ES+) = 277,3 (MH<sup>+</sup>), sólido beige).

## Ejemplo 5

5

(S)-2-fenil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso D) empleando (S)-(+)-2-(anilinoetil)-pirrolidina (producto comercial) (150 mg), obteniéndose después de purificar por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: EtOAc:heptano) la (S)-2-fenil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (87 mg, EM (ES+) = 203,4 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

10

## Ejemplos 6 y 7

15 (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (6) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (7)

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso A-D) empleando el ácido BOC-L-pipecólico (producto comercial) (paso A), obteniéndose la (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (70 mg, EM (ES+) = 291,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (31 mg, EM (ES+) = 291,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

20

## Ejemplo 8

25 (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Paso A] (rac)-2-(((E/Z)-5-metoxicarbonil-adamantan-2-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 4-oxo-adamantano-1-carboxilato de metilo (200 mg, compuesto conocido, CAS: 56674-88-5) y 2-(aminometil)-1B-BOC-pirrolidina (250 mg) en etanol. Se enfría la solución a 0°C y se le añade en porciones el NaBH<sub>4</sub> (47 mg). Se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente con vacío y se recoge el residuo en agua y cloroformo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más cloroformo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc, 0-30% de MeOH), obteniéndose el 2-(((E/Z)-5-metoxicarbonil-adamantan-2-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado en forma de goma incolora (300 mg, EM (ES+) = 393,2 (MH<sup>+</sup>)).

30

35

Paso B] (E/Z)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantano-1-carboxilato de etilo

40

A una solución de 2-(((E/Z)-5-metoxicarbonil-adamantan-2-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg) en DCM (2 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (TFA) (0,75 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 horas y a continuación se eliminan todos los componentes volátiles con vacío. Se recoge el residuo en cloroformo (20 ml) y neutraliza con aproximadamente 2 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 8. Se separan las fases, se trata la fase acuosa con NaCl sólido y se extrae con más cloroformo (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el (E/Z)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantano-1-carboxilato de etilo en bruto deseada (214 mg, goma ligeramente marrón), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ES+) = 293,3 (MH<sup>+</sup>).

45

50 Paso C] (E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso D) empleando (E/Z)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantano-1-carboxilato de etilo (214 mg), obteniéndose el (E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo deseado en forma de mezcla 1:1 de E/Z (cis/trans) (68 mg, EM (ES+) = 319,3 (MH<sup>+</sup>), sólido beige).

55

## Ejemplos 9 y 10

60 (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahydro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona (9) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahydro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona (10)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso A-D) empleando el BOC-TIC-OH (producto comercial) (0,5 g) (paso A), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahydro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona deseada (26 mg, EM (ES+) = 339,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco mate) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahydro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona (26 mg, EM (ES+) = 339,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco mate).

65

## Ejemplo 11

ácido (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico

5 A una solución del (E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo (30 mg, ver ejemplo 8) en MeOH (0,5 ml) se le añade NaOH (90 µl de una solución acuosa 1N). se agita la mezcla reaccionante durante una noche y se vierte sobre hielo/HCl acuoso 2N. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los  
10 componentes volátiles con vacío se obtiene el ácido (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico puro deseado (25 mg, EM (ES-) = 303,3 (M-H), sólido blanco mate).

## Ejemplo 12

15 (rac)-7a-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

Paso A] (rac)-2-benciloximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

20 A una solución de LDA (58 ml de una solución 2M en THF/heptano) en THF (60 ml) se le añade a 0°C por goteo con una jeringuilla durante 10 minutos la BOC-L-prolina (10 g disueltos en 25 ml de THF). se agita la mezcla reaccionante durante 20 minutos más y con una jeringuilla se añade en una porción el éter de bencilclorometilo (8,73 g). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 20 horas. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa 1N de HCl (30 ml) y se diluye con EtOAc (80 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc (2 x 80 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato  
25 sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (heptano/EtOAc), obteniéndose el 2-benciloximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo deseado (810 mg, EM (ES-) = 334,4 (M-H), aceite anaranjado).

30 Paso B] (rac)-2-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso A, empleando 2-benciloximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo, obteniéndose el (rac)-2-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (10,4 g, EM (ES+) = 485,3 (M+H)) en forma de aceite  
35 marrón.

Paso C] ((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (rac)-2-benciloximetil-pirrolidina-2-carboxílico

40 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso B, empleando 2-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (5 g), obteniéndose la ((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (rac)-2-benciloximetil-pirrolidina-2-carboxílico deseada (3,8 g, EM (ES+) = 385,4 (M+H)) en forma de aceite marrón.

45 Paso D] (rac)-(E/Z)-4-[(2-benciloximetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantan-1-ol

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso C, empleando la ((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (rac)-2-benciloximetil-pirrolidina-2-carboxílico (3,8 g), obteniéndose el (rac)-(E/Z)-4-[(2-benciloximetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantan-1-ol deseado (2,75 g, EM (ES+) = 371,4 (M+H)) en forma de  
50 aceite amarillo.

Paso E] (rac)-7a-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso D, empleando (rac)-(E/Z)-4-[(2-benciloximetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantan-1-ol (2,750 g), obteniéndose la (rac)-7a-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (1,4 g, EM (ES+) = 397,4 (M+H)) en forma de sólido blanco. Opcionalmente se separa la mezcla trans/cis (E/Z) efectuando una cromatografía de columna flash, obteniéndose la (rac)-7a-benciloximetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (0,75 g, EM (ES+) = 397,4(M+H), sólido blanco) y (rac)-7a-benciloximetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (0,454 g, EM (ES+) = 397,4(M+H), sólido blanco).

60 Ejemplos 13 y 14

(R)-7a-bencil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (13) y (R)-7a-bencil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (14)

65

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso A-D) empleando BOC-(S)-alfa-bencil-prolina (producto comercial) (0,5 g) (paso A), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (R)-7a-bencil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (31 mg, EM (ES+) = 367,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (R)-7a-bencil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (17 mg, EM (ES+) = 367,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

## Ejemplo 15

(R)-7a-bencil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-1,3-diona

Se obtiene este material durante la síntesis de los ejemplos 13 y 14, debido a la reducción incompleta en el paso C (reducción con hidruro de litio y aluminio), que después de la ciclación del paso D permite obtener la (R)-7a-bencil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-1,3-diona (9 mg, EM (ES+) = 381,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

## Ejemplo 16

amida del ácido (E)-4-((S)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico

A una solución del ácido (E/Z)-4-(3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (25 mg, ejemplo 11) en DCM (1 ml) se le añaden a 0°C EDCI (16 mg), HOBT (11 mg) y la base de Hünig (28 µl). Se agita la solución durante 30 minutos y se le añade NH<sub>3</sub> en MeOH (12 µl de una solución 7 M). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se trata con hielo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 0,5 N y con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y concentración con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 95/5), obteniéndose la amida del ácido (E)-4-((S)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico deseada (3,5 mg, EM (ES+) = 304,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco). En este caso no se aísla el isómero (Z) a la salida de la columna.

## Ejemplo 17

(rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

A una solución de (rac)-7a-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (150 mg, ejemplo 12) en EtOAc (3 ml) se le añade un catalizador de Pd al 10% sobre C, se hace burbujear gas hidrógeno a través de la mezcla reaccionante empleando un balón lleno de gas hidrógeno y un distribuidor de vacío y se mantiene bajo una presión de hidrógeno de una atmósfera. Pasada 1 hora se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite<sup>®</sup> y se lava a fondo con más EtOAc. Por evaporación del disolvente se obtiene la (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada, que no se sigue purificando (13 mg, EM (ES+) = 307,3 (MH<sup>+</sup>), goma incolora).

## Ejemplo 18

(rac)-6-[2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoil]-nicotinonitrilo

A una solución de (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (7 mg) en THF (1 ml) se le añade por goteo a 0°C con una jeringuilla el NaHMDS (24 µl de una solución 1 M en THF). La mezcla se enturbia y se agita a esta temperatura durante 5 minutos y después se añade a la mezcla reaccionante por goteo con una jeringuilla durante 2 minutos el 6-cloronicotinonitrilo (3 mg) disuelto en THF (0,5 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se mantiene en agitación durante una noche. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluye con EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa 1N de HCl, salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y eliminación de los componentes volátiles con vacío se obtiene una goma en bruto. Por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice de este residuo (eluyendo con EtOAc al 100% y después MeOH al 3% en EtOAc) se obtiene el (rac)-6-[2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoil]-nicotinonitrilo deseado (8 mg, EM (ES+) = 409,4 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplos 19 y 20

(S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahydro-imidazo[1,5-a]indol-3-ona (19) y (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahydro-imidazo[1,5-a]indol-3-ona (20)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso A-D) empleando el ácido BOC-L-indolina-2-carboxílico (1 g) (paso A), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahydroimidazo[1,5-a]indol-3-ona deseada (100 mg, EM (ES+) = 325,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahydroimidazo[1,5-a]indol-3-ona (46 mg, EM (ES+) = 325,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplos 21 y 22

(R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (21) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (22)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso A-D) empleando el BOC-D-PRO-OH (producto comercial) (0,6 g) (paso A), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (125 mg, EM (ES+) = 277,2 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (74 mg, EM (ES+) = 277,2 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplo 23

(rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso A-D) empleando el ácido 4-N-BOC-3-morfolinacarboxílico (producto comercial) (0,6 g) (paso A), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona deseada (195 mg, EM (ES+) = 293,1 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplo 24

(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material por separación de los isómeros trans (E) y cis (Z) de la 2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 17) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 100 % y después MeOH al 5 % en EtOAc), obteniéndose la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (EM (ES+) = 307,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplos 25 y 26

(rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso A-D) empleando 2-metil-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (ver ejemplo 1, paso A) (0,6 g, para la obtención: ver más abajo), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona deseada (230 mg, EM (ES+) = 305,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (118 mg, EM (ES+) = 305,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Material de partida del paso A]: 2-metil-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

A una solución de LDA (9,6 ml de una solución 2M en THF/heptano) en THF (15 ml) se le añade por goteo a 0°C con una jeringuilla durante 10 minutos el ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílico (2 g en suspensión en 4 ml de THF). Se agita la mezcla reaccionante durante 20 minutos más y entonces se le añade el MeI (1,238 g) en una porción con una jeringuilla. Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 72 horas. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa 2N de HCl y se diluye con EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (heptano/EtOAc), obteniéndose el (rac)-2-metil-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo deseado (810 mg, EM (ES-) = 242,4 (M-H), cristales marrones).

Ejemplo 27

6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 24) (42 mg), obteniéndose después de

5 cromatografiar a través de gel de sílice el (6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo deseado (34 mg, EM (ES+) = 409,4 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco mate).

Ejemplos 28 y 29

5 (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (28) y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (29)

10 Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 17) (100 mg) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina, obteniéndose después de cromatografiar a través de gel de sílice (eluyente: EtOAc) la (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (52 mg, EM (ES+) = 452,1 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (50 mg, EM (ES+) = 452,1 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplos 30 y 31

20 (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (30) y (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (31)

25 Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso A-D) empleando BOC-Hyp-(BZL)-OH (producto comercial) (paso A) (2 g), obteniéndose después de separar a través de gel de sílice en el paso D la (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (137 mg, EM (ES+) = 383,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseadas (206 mg, EM (ES+) = 383,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplo 32

30 (6R,7aS)-6-hidroxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

35 A una solución de (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (150 mg, ejemplo 31) en EtOAc (3 ml) y MeOH (4 gotas) se le añade catalizador de Pd al 10% sobre C y se hace burbujear hidrógeno gaseoso a través de la mezcla reaccionante empleando un distribuidor de balón y de vacío y manteniendo una presión de hidrógeno de una atmósfera. Pasadas 1,2 horas se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite<sup>®</sup> y se lava a fondo con más EtOAc. Por evaporación del disolvente se obtiene la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada, que no se sigue purificando (62 mg, EM (ES+) = 293,1 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

40 Ejemplo 33

(rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metoximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

45 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 17) (81 mg) e yoduro de metilo (38 mg), obteniéndose después de cromatografiar a través de gel de sílice la (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metoximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada en forma de mezcla 1:1 de los isómeros (15 mg, EM (ES+) = 321,3 (MH<sup>+</sup>), sólido beige).

50 Ejemplo 34

(rac)-7a-(2,4-difluor-benciloximetil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 24) (58 mg) y bromuro de 2,4-difluorbencilo (39 mg), obteniéndose después de cromatografiar a través de gel de sílice la (rac)-7a-(2,4-difluor-benciloximetil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (55 mg, EM (ES+) = 433,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

60 Ejemplos 35 y 36

(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona (35) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona (36)

Se separa la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (104 mg, ejemplo 26) efectuando una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD, empleando como eluyente isopropanol 19% en heptano y detección UV (220 nm), obteniéndose la (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (38 mg, enantiómero (+), EM (ES+) = 305,4 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (36 mg, enantiómero (-), EM (ES+) = 305,4 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplos 37 y 38

10 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (37) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (38)

Se separa la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (180 mg, ejemplo 24) efectuando una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD, empleando como eluyente isopropanol al 10% en heptano y detección UV (220 nm), obteniéndose la (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (53 mg, enantiómero (+), EM (ES+) = 307,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (99 mg, enantiómero (-), EM (ES+) = 307,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

20 Ejemplos 39 y 40

(rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahydro-imidazo[5,1-a]isoindol-3-ona (39) y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahydro-imidazo[5,1-a]isoindol-3-ona (40)

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (paso A-D) empleando el ácido (R,S)-Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol-carboxílico (0,6 g, paso A), obteniéndose la (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahydro-imidazo[5,1-a]isoindol-3-ona (72 mg, EM (ES+) = 325,2 (MH<sup>+</sup>), sólido beige) y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahydro-imidazo[5,1-a]isoindol-3-ona (40 mg, EM (ES+) = 325,2 (MH<sup>+</sup>), sólido beige).

30 Ejemplos 41 y 42

(rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (41) y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (42)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-J) empleando fenil-acetato de etilo (paso A) y el conocido (E/Z)-4-amino-adamantan-1-ol (CAS: 75375-89-2) (paso H), obteniéndose después del paso I la (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (37 mg, EM (ES+) = 353,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (15 mg, EM (ES+) = 353,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplo 43

40 6-[(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 37) (50 mg), obteniéndose después de cromatografiar a través de gel de sílice el 6-[(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo deseado (27 mg, EM (ES+) = 409,5 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco mate).

Ejemplo 44

50 N-((E)-4-[(R)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-il)-acetamida

En un matraz de fondo redondo se introducen el anhídrido trifluorometanosulfónico (23 µl) y acetonitrilo (14 µl) junto con DCM (0,5 ml). Se les añade por goteo con una jeringuilla la (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (50 mg, ejemplo 93) disuelta en DCM (0,5 ml). se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 22 horas, después se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae la mezcla con DCM (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico. Por filtración del agente deshidratante y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc al 100% y después MeOH al 15% en EtOAc), obteniéndose la N-((E)-4-[(R)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-il)-acetamida deseada (11 mg, EM (ES+) = 412,5 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

Ejemplos 45 y 46

65 (rac)-8a-benciloximetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (45) y (rac)-8a-benciloximetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (46)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 12 (paso A-E) empleando el ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílico (paso A) (5 g), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso E la (rac)-8a-benciloximetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (386 mg, EM (ES+) = 411,5 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (rac)-8a-benciloximetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona deseada (204 mg, EM (ES+) = 411,5 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

## Ejemplo 47

(E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Paso A] (rac)-2-benciloximetil-2-carbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso A, empleando 2-benciloximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,426 g, ver ejemplo 12, paso A) y una solución de amoníaco (320 µl de una solución al 25% en agua), obteniéndose el (rac)-2-benciloximetil-2-carbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (1,5 g, EM (ES+) = 335,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite amarillo.

Paso B] amida del ácido (rac)-2-benciloximetil-pirrolidina-2-carboxílico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso B, empleando 2-benciloximetil-2-carbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,5 g), obteniéndose la amida del ácido (rac)-2-benciloximetil-pirrolidina-2-carboxílico deseada (1,05 g, EM (ES+) = 235,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite amarillo.

Paso C] C-((rac)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-il)-metilamina

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2, paso C, empleando la amida del ácido 2-benciloximetil-pirrolidina-2-carboxílico (1,05 g), obteniéndose la C-((rac)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-il)-metilamina (874 mg, EM (ES+) = 221,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite amarillo.

Paso D] (E/Z)-4-(((rac)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 8, paso A, empleando C-((rac)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-il)-metilamina (0,466 g), obteniéndose el (E/Z)-4-(((rac)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-adamantano-1-carboxilato de metilo deseado (950 mg, EM (ES+) = 413,4 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite amarillo.

Paso E] (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso D) empleando (E/Z)-4-(((rac)-2-benciloximetil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-adamantano-1-carboxilato de metilo (1,58 g), obteniéndose el (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo en forma de mezcla cis/ trans (E/Z) (694 mg, EM (ES+) = 439,3 (MH<sup>+</sup>), sólido ligeramente amarillo).

## Ejemplos 48 y 49

(R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenetil-hexahidro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-3-ona (48) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenetil-hexahidro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-3-ona (49)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso A-D) empleando BOC-(R)-alfa-fenetil-L-prolina (paso A) (2 g), obteniéndose después de la separación a través de gel de sílice en el paso D la (R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenetil-hexahidro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (137 mg, EM (ES+) = 381,5 (MH<sup>+</sup>), goma ligeramente amarilla) y (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenetil-hexahidro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-3-ona (206 mg, EM (ES+) = 381,5 (MH<sup>+</sup>), goma ligeramente amarilla).

## Ejemplo 50

(rac)-2-(2-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolidino[1,2-c]imidazol-3-ona

Paso A] (rac)-2-hidroximetil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (S)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (producto comercial) (5 g, 0,021 moles) en DCM (150 ml) se le añade por goteo a 0°C durante 45 min el BH<sub>3</sub>-DMS (3,3 ml, 0,043 moles) con agitación. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se trata la mezcla reaccionante con DCM (150 ml) y agua (50 ml). Se aísla la fase orgánica, se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x50 ml) y después con salmuera (2x50 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y se concentra en el evaporador rotatorio, obteniéndose el (rac)-2-

hidroximetil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado en forma de líquido marrón amarillento (4,0 g, 86%).

5 Paso B] (rac)-2-formil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera inerte se añade en una porción el peryodinano de Dess Martin (7,8 g, 0,0186 moles) a una solución de (rac)-2-hidroximetil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (2 g, 0,0093 moles) en DCM (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante hasta finalizar la reacción (aprox. 2 h) después se trata con una solución saturada de tiosulfato sódico, se extrae con DCM (3x100 ml), se lava con salmuera (50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra en un evaporador rotatorio, obteniéndose 1,6 g (84%) del (rac)-2-formil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite de color ligeramente marrón.

15 Paso C] (rac)-2-[(2-cloro-bencilamino)-metil]-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (rac)-2-formil-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,7 g, 1 eq.) y 2-cloro-bencilamina (1,2 eq.) en DCE (20 ml) se le añade ácido acético (0,8 eq.), se mantiene en agitación durante 20 minutos y después se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 12 h. Una vez finalizada la reacción según indica la CCF, se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con DCM (3x50 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra en el evaporador rotatorio, obteniéndose un producto en bruto pegajoso, que se purifica por cromatografía de columna (metanol del 2 al 5% en DCM, gel de sílice tamaño 100-200 mesh, diámetro de la columna: 3,0 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 4 pulgadas), obteniéndose el (rac)-2-[(2-cloro-bencilamino)-metil]-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado en forma de sólido pegajoso (40-70%).

25 Paso D] (2-cloro-bencil)-((rac)-2-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amina

Se añade a 0°C el TFA (4 ml) a una solución del (rac)-2-[(2-cloro-bencilamino)-metil]-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,4 g) en DCM (15 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 12 h. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida empleando un evaporador rotatorio y se lava con éter (3x10 ml). Se basifica el producto en bruto con bicarbonato sódico y se extrae la fase acuosa con DCM (3x50 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila empleando el evaporador rotatorio, obteniéndose la (2-cloro-bencil)-((rac)-2-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amina deseada en forma de sólido pegajoso (rendimiento = 40-70%).

35 Paso E] (rac)-2-(2-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

A una solución enfriada (0°C) de la (2-cloro-bencil)-((rac)-2-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amina (0,5 g, 1 eq.) en DCM (15 ml) se le añade una solución de trifosgeno (0,5 eq.) en DCM (5 ml) durante un período de 5 minutos y después se le añade la trietilamina (3 eq.). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 4 h. Una vez finalizada la reacción según indica la CCF, se trata la mezcla reaccionante con HCl 1M (10 ml) y se extrae con DCM (3x50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra en el evaporador rotatorio, obteniéndose un producto en bruto pegajoso, que se purifica por cromatografía de columna (metanol del 1 al 2% en DCM, gel de sílice de tamaño 100-200 mesh, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 5 pulgadas), obteniéndose el producto deseado, la (rac)-2-(2-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona en forma de sólido blanco (22-70%). EM (ES+) = 265,5 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 51

50 (rac)-2-bencil-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando bencilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-bencil-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (55 mg, EM (ES+) = 231,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

55 Ejemplo 52

(E/Z)-4-((rac)-7a-hidroximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 17 empleando (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo (340 mg, ejemplo 47), obteniéndose el (rac)-(E/Z)-4-(7a-hidroximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo deseado (158 mg, EM (ES+) = 349,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de goma incolora.

Ejemplo 53

65 ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico

5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 11 empleando (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo (350 mg), obteniéndose el ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (304 mg, EM (ES-) = 423,5 (M-H)) en forma de goma beige.

Ejemplos 54 y 55

10 (rac)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (54) y (rac)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (55)

Paso A] (S)-4,4-difluor-2-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

15 A una solución de 4-amino-adamantan-1-ol (0,58 g, 0,0035 moles) en DMF (12 ml) se le añade el (S)-4,4-difluor-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (1,0 g, CAS: 72180-27-9, Journal of Medicinal Chemistry 50(20), 4953-4975, 2007), NMM (0,9 ml) y HOBt (0,644 g) y se agita la mezcla reaccionante durante 10 minutos. Se añade EDCI (0,80 g) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (30 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x10 ml). Se separa la fase orgánica y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por concentración de la fase orgánica a presión reducida en el evaporador rotatorio se obtiene un material pegajoso en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo del 10 al 20% en hexano, gel de sílice 100-200, diámetro de columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 7 pulgadas), obteniéndose el (S)-4,4-difluor-2-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo deseado (1,2 g, 78%) en forma de sólido blanco.

25 Paso B] (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-4,4-difluor-pirrolidina-2-carboxílico

30 Se añade Pd al 10 % sobre C (0,5 g) a una solución del (S)-4,4-difluor-2-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,2 g) en etanol (50 ml) y se hidrogena la mezcla reaccionante (presión de hidrógeno: 1 atm) con agitación durante 10 h. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez finalizada la reacción se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite<sup>®</sup>. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose 0,8 g (93%) de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-4,4-difluor-pirrolidina-2-carboxílico.

Paso C] 4-(((S)-4,4-difluor-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantan-1-ol

35 Se añade en porciones a t.amb. el hidruro de litio y aluminio (0,51 g) a una solución de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-4,4-difluor-pirrolidina-2-carboxílico (1,2 g) en THF (15 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 24 h. Se trata la mezcla reaccionante a 0°C con una solución acuosa saturada de sulfato sódico (15 ml), se filtra a través de Celite<sup>®</sup> y se extrae con acetato de etilo (3x10 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra con alto vacío empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose un material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (MeOH al 3% en DCM, gel de sílice: 100-200 mesh, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 7 pulgadas), obteniéndose el 4-(((S)-4,4-difluor-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantan-1-ol deseado en forma de sólido blanco (0,5 g).

45 Paso D] (S)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 54) y (S)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 55)

50 A una solución enfriada (0°C) del 4-(((S)-4,4-difluor-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-adamantan-1-ol (500 mg) en DCM (15 ml) se le añade una solución de trifosgeno (0,4 eq.) en DCM (5 ml). se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min, se le añade por goteo la trietilamina (2,25 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 h. Se trata la mezcla reaccionante con HCl 1N (15 ml) y se extrae con DCM (3x20 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra con alto vacío empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose el material en bruto, que se purifica con cromatografía de columna (MeOH al 3% en DCM, gel de sílice de 100-200 mesh, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 7 pulgadas), obteniéndose la (S)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (145 mg, EM (ES+) = 313,2 (M+H), sólido blanco) y (S)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (123 mg, EM (ES+) = 313,2 (M+H), sólido blanco).

Ejemplo 56

60 (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando (E/Z)-4-((rac)-7a-hidroximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo (80 mg, ejemplo 52), obteniéndose el (E/Z)-4-[7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo deseado (49 mg, EM (ES+) = 451,3 (M+H)) en forma de sólido blanco.

5

## Ejemplo 57

(6R,7aS)-6-(2,4-difluor-benciloxi)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

10 A una suspensión de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (27 mg, ejemplo 32) en THF (1,0 ml) se le añade por goteo a 0°C con una jeringuilla una solución de NaHMDS (92 µl de una solución 1M en THF). Se agita la suspensión durante 10 minutos, después se le añade por goteo con una jeringuilla una solución de bromuro de 2,4-difluorobencilo (19 mg) en THF (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico y se diluye con EtOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con HCl acuoso diluido y se secan con sulfato sódico. Por filtración y concentración con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: EtOAc), obteniéndose la (6R,7aS)-6-(2,4-difluor-benciloxi)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (13 mg, EM (ES+) = 419,5 (MH<sup>+</sup>)) en forma de goma ligeramente amarilla.

15

20

## Ejemplo 58

6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-8a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo

25 Paso A] (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-hidroximetil-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona

A una solución de la (rac)-8a-benciloximetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona (182 mg, ejemplo 46) en EtOAc (3,5 ml) se le añade Pd/C (100 mg), se hace burbujear hidrógeno a través de la mezcla reaccionante empleando un distribuidor de balón y de vacío y se mantiene en una presión de una atmósfera de hidrógeno. Pasadas 2 horas se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite<sup>®</sup> y se lava con más EtOAc y después con pequeñas cantidades de DCM/MeOH. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 95:5), obteniéndose la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-hidroximetil-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona deseada (74 mg, EM (ES+) = 321,4 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

30

35

Paso B] 6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-8a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 18 empleando la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-hidroximetil-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-3-ona (40 mg), obteniéndose el 6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-hexahidro-imidazol[1,5-a]piridin-8a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo deseado (6 mg, EM (ES+) = 423,3 (M+H)) en forma de sólido ligeramente amarillo.

40

## Ejemplo 59

45 (rac)-2-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 1-(4-cloro-fenil)-etilamina (compuesto conocido, CAS 6299-02-1) (paso C), obteniéndose la (rac)-2-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (65 mg, EM (ES+) = 279,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

50

## Ejemplo 60

(rac)-2-(3-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 3-cloro-bencilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-(3-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (64 mg, EM (ES+) = 265,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplo 61

60

(rac)-7a-metil-2-(1-fenil-etil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 1-fenil-etilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-7a-metil-2-(1-fenil-etil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (90 mg, EM (ES+) = 245,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

65

## Ejemplo 62

amida del ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 16 empleando el ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (50 mg, ejemplo 53), obteniéndose la amida del ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (8 mg, EM (ES+) = 424,3 (M+H)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplo 63

amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico

Paso A] ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico

A una solución de (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo (45 mg, ejemplo 56) en THF se le añade TMSOK (45 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 2 días. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y Et<sub>2</sub>O y se separan las fases. Se extrae la acuosa con más Et<sub>2</sub>O y se reúnen las fases orgánicas, que se descartan. Se acidifica la fase acuosa a pH = 1, se extrae con EtOAc (4x) y se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico deseado (35 mg, EM (ES-) = 435,5 (M-H)) en forma de sólido blanco.

Paso B] amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 16 empleando el ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico (35 mg), obteniéndose la amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico deseada (3 mg, EM (ES+) = 436,2 (M+H)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplos 64 y 65

(rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona y (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 12 (paso A-E) empleando bromometil-ciclopropano (paso A), obteniéndose después de separar los isómeros trans (E) y cis (Z) por cromatografía de columna flash a través de sílice en el paso E la (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (51 mg, EM (ES+) = 331,1 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseadas (29,1 mg, EM (ES+) = 331,1 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

## Ejemplos 66 y 74

(S)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (66) y (S)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (74)

Paso A] (rac)-4,4-difluor-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

A una solución enfriada (-78°C) de diisopropilamina (4,9 ml, 0,032 moles) en THF seco (15 ml), se le añade por goteo en atmósfera de argón el n-BuLi (0,030 moles), se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min, después a -20°C durante una hora. Se vierte la solución resultante de LDA sobre una solución de (S)-4,4-difluor-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (2,7 g, 0,010 moles) en THF (15 ml) con una cánula y se agita a -78°C durante 30 minutos, después a 0°C durante una hora. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a -78°C, durante 10 min se le añade el yoduro de metilo (0,54 ml, 0,010 moles) y después se calienta a t.amb. durante 2 h. Una vez completada la reacción se trata la mezcla reaccionante con HCl 1N (20 ml) y se extrae con DCM. Se concentra la fase orgánica a presión reducida empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose una goma en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo del 10 al 20% en hexano, alúmina básica, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de alúmina: aprox. 7 pulgadas), obteniéndose el (rac)-4,4-difluor-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo deseado (1,1 g) en forma de sólido blanco.

Paso B] (rac)-4,4-difluor-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

5 A una solución de 4-amino-adamantan-1-ol (685 mg, 0,004 moles) en DMF (20 ml) se le añade el (rac)-4,4-difluor-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,1 g, 0,004 moles), NMM (1,0 ml, 0,008 moles) y HOBt (762 mg, 0,0049 moles) y se agita la mezcla reaccionante durante 10 min. Después se añade EDCI (954 mg, 0,0049 moles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (30 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x10 ml). Se separa la fase orgánica y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por concentración de la fase orgánica a presión reducida en un evaporador rotatorio se obtiene una goma en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo del 10 al 20% en hexano, gel de sílice: 100-200, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 7 pulgadas), obteniéndose el (rac)-4,4-difluor-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (940 mg).

15 Paso C-E] (rac)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 66) y (rac)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 74)

20 Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso B-D) empleando (rac)-4,4-difluor-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso B), obteniéndose después de separar los isómeros trans (E) y cis (Z) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice en el paso D la (rac)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (90 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 327,2 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (rac)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (72 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 327,2 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplo 67

25 (rac)-7a-(4-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

30 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-I) empleando (4-cloro-fenil)-acetato de etilo (paso A), obteniéndose después del paso I la (rac)-7a-(4-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (20 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 387,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 68

35 (rac)-2-(3-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 3-cloro-fenilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-(3-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (150 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 251,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

40 Ejemplo 69

(rac)-2-((E/Z)-5-metanosulfonil-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

45 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 40, 41 y 86 (pasos A-I) empleando fenil-acetato de etilo (paso A) y 5-metanosulfonil-adamantan-2-ilamina (paso H, compuesto conocido, CAS 924298-56-6, ver Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17(2), 527-532, 2007), obteniéndose la (rac)-2-((E/Z)-5-metanosulfonil-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (19 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 415,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido incoloro.

50 Ejemplo 70

(rac)-2-(2,4-difluor-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando la 2,4-difluor-bencilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-(2,4-difluor-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (35 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 267,19 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 71

60 2-(2-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando la 3-cloro-fenilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-(2-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (30 mg, EM (ES<sup>+</sup>) = 251,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

65 Ejemplo 72

(rac)-2-(4-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando la 4-cloro-bencilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-(4-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (20 mg, EM (ES+) = 265,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 73

10 (rac)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando la 2,4-dicloro-fenilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (135 mg, EM (ES+) = 285,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

15 Ejemplo 75

(S)-2-(3-cloro-fenil)-6,6-difluor-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

20 Paso A] (S)-4,4-difluor-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade en porciones a 0°C el hidruro de litio y aluminio (0,42 g, 0,011 moles) a una solución de (S)-4,4-difluor-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 2-metilo (producto comercial) (1 g, 0,0037 moles) en THF seco (25 ml) y se mantiene en agitación durante 3 h. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF y una vez finalizada se añade a la mezcla reaccionante una solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fría. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un cartucho de Celite<sup>®</sup>. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose un material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (metanol del 2 al 7% en DCM, tamaño del gel de sílice: 100-200 mesh, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 6 pulgadas), obteniéndose el (S)-4,4-difluor-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (0,4 g) en forma de sólido beige.

Paso B] (S)-4,4-difluor-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

35 En atmósfera inerte se añade el peryodinano de Dess Martin (0,9 g, 0,0021 moles) en una porción a una solución de (S)-4,4-difluor-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,4 g, 0,0016 moles) en DCM (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante hasta finalizar la reacción (unas 2 h), se trata con una solución saturada de tiosulfato sódico, se extrae con DCM (3x100 ml), se lava con salmuera (50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra en un evaporador rotatorio, obteniéndose 0,35 g del (S)-4,4-difluor-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado en forma de aceite de color ligeramente marrón.

40 Paso C] (S)-2-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-4,4-difluor-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se mantiene en agitación durante 12 h una solución del (S)-4,4-difluor-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1 g, 0,0042 moles) y 3-cloroanilina (0,53 ml, 0,0042 moles) en tetraisopropóxido de titanio (5 ml). Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez se observa por CCF que han desaparecido los materiales de partida, se diluye la mezcla con metanol (20 ml) y después se añade en porciones el borhidruro sódico (0,33 g, 0,0084 moles). Se agita la mezcla reaccionante durante 6 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con DCM (3x50 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se eliminan los componentes volátiles empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose un aceite en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (metanol al 5% en DCM, gel de sílice de tamaño: 100-200 mesh, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 4 pulgadas), obteniéndose el (S)-2-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-4,4-difluor-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado en forma de sólido pegajoso (0,15 g, 12%).

Paso D] (3-cloro-fenil)-((S)-4,4-difluor-pirrolidin-2-ilmetil)-amina

55 Se añade a 0°C el TFA (1 ml) a una solución del (S)-2-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-4,4-difluor-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,16 g, 0,0004 moles) en DCM (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 12 h. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez completada, se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida empleando un evaporador rotatorio y se lava con éter (3x 10 ml). Se basifica el producto en bruto con bicarbonato sódico y se extrae la fase acuosa con DCM (3x50 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destila empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose la (3-cloro-fenil)-((S)-4,4-difluor-pirrolidin-2-ilmetil)-amina deseada (0,1 g) en forma de sólido pegajoso.

Paso E] (S)-2-(3-cloro-fenil)-6,6-difluor-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

A una solución enfriada (0°C) de (3-cloro-fenil)-((S)-4,4-difluor-pirrolidin-2-ilmetil)-amina (0,035 g, 0,00014 moles) en DCM (15 ml) se le añade una solución de trifosgeno (0,016 g, 0,0005 eq.) en DCM (5 ml) durante un período de 5 minutos y después se le añade la Et<sub>3</sub>N (0,05 ml, 0,00035 moles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 4 h. Una vez finalizada la reacción según indica la CCF se trata la mezcla reaccionante con HCl 1M (10 ml) y se extrae con DCM (3x50 ml). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (metanol del 1 al 2% en DCM, tamaño del gel de sílice: 100-200 mesh, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de gel de sílice: aprox. 5 pulgadas), obteniéndose la (S)-2-(3-cloro-fenil)-6,6-difluor-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (0,20 g, 70%) en forma de sólido beige (EM (ES+) = 273,1 (MH<sup>+</sup>)).

## Ejemplo 76

(rac)-7a-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 2-trifluorometil-fenilamina (paso C), obteniéndose la 7a-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (230 mg, EM (ES+) = 285,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplo 77

(rac)-2-(2,5-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 2,5-dicloro-fenilamina (paso C), obteniéndose la 2-(2,5-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (60 mg, EM (ES+) = 285,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplos 78 y 82

(R)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (78) y (R)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (82)

Paso A] (rac)-4-benciloxi-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

A una solución enfriada (-78°C) de diisopropilamina (0,032 moles) en THF seco (15 ml) se le añade por goteo en atmósfera de argón el n-BuLi (0,030 moles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min, después a -20°C durante una hora. Se vierte la solución de LDA resultante sobre una solución del compuesto conocido, el (R)-4-benciloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (CAS: 54631-81-1, p.ej. Tetrahedron 42(21), 6039-45; 1986) (3,5 g, 0,011 moles) en THF (15 ml) a -78°C y se agita la mezcla a -78°C durante 30 minutos, después a 0°C durante una hora. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a -78°C, se le añade durante 10 min el yoduro de metilo (0,82 ml, 0,013 moles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C, después a t.amb. durante una hora. Una vez finalizada la reacción, según indica la CCF, se añade a la mezcla reaccionante HCl 1N (20 ml) y se extrae con DCM. Se concentra la fase orgánica a presión reducida, obteniéndose un material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo del 10 al 20% en hexano, a través de alúmina básica, diámetro de la columna: 2,5 cm, altura del relleno de alúmina: aprox. 7 pulgadas), obteniéndose el (rac)-4-benciloxi-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo deseado (800 mg, 22%) en forma de sólido blanco.

Paso B-E] (rac)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (78) y (rac)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (82)

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 1 y 2 (paso A-D) empleando (rac)-4-benciloxi-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (paso A)), obteniéndose después del paso D la (rac)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (30 mg, EM (ES+) = 397,4 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y (rac)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseadas (6 mg, EM (ES+) = 397,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

## Ejemplo 79

(rac)-2-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando la 1-(2-cloro-fenil)-etilamina (compuesto conocido, CAS: 39959-67-6) (paso C), obteniéndose la (rac)-2-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (170 mg, EM (ES+) = 279,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplo 80

(rac)-2-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

- 5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 1-(2,4-difluor-fenil)-etilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (65 mg, EM (ES+) = 281,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

## Ejemplo 81

- 10 (rac)-2-[1-(3-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona
- Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 50 empleando 1-(3-cloro-fenil)-etilamina (paso C), obteniéndose la (rac)-2-[1-(3-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (30 mg, EM (ES+) = 279,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.
- 15

## Ejemplos 83 y 84

- 20 (rac)-7a-(2-fluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona y (rac)-7a-(2-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona
- Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-I) empleando (2-fluor-fenil)-acetato de etilo (paso A) y (E/Z)-4-amino-adamantan-1-ol (paso H), obteniéndose después del paso I la (rac)-7a-(2-fluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (13 mg, EM (ES+) = 371,2 (MH<sup>+</sup>), sólido beige) y (rac)-7a-(2-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (10 mg, EM (ES+) = 371,2 (MH<sup>+</sup>), sólido beige).
- 25

## Ejemplo 85

- 30 (rac)-7a-(3-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona
- Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-I) empleando (3-cloro-fenil)-acetato de etilo (paso A), obteniéndose después del paso I la (rac)-7a-(3-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (141 mg, EM (ES+) = 387,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido amarillo.
- 35

## Ejemplo 86

- (rac)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona
- 40 Paso A] bromo-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo
- A una solución de 4-fluorfenilacetato de metilo (10 g) en tetracloruro de carbono (80 ml) se le añaden a t.amb. NBS (11,64 g) y AIBN (0,976 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 días. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el sólido con más tetracloruro de carbono. Se concentra con vacío el líquido filtrado y se diluye con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más EtOAc (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el bromo-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo deseado (15,0 g) en forma de aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.
- 45
- 50 Paso B] (4-fluor-fenil)-(3-hidroxi-propilamino)-acetato de metilo
- A una solución de bromo-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo (16,0 g) en cloroformo (100 ml) se le añade carbonato potásico (17,9 g, molido finamente) y después el 3-amino-1-propanol (4,87 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C durante 18 horas. Se filtra la mezcla reaccionante, se diluye el líquido filtrado con agua y se separan las fases. Se sigue extrayendo la fase acuosa con cloroformo (3 x 25 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se seca la fase clorofórmica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el (4-fluor-fenil)-(3-hidroxi-propilamino)-acetato de metilo deseado (14,85 g, EM (ES+) = 242,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.
- 55
- 60 Paso C] (3-cloro-propilamino)-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo
- A una solución de cloruro de tionilo (8,79 g) en cloroformo (20 ml) se le añade por goteo con una jeringuilla el (4-fluor-fenil)-(3-hidroxi-propilamino)-acetato de metilo (14,85 g, disueltos en 60 ml de cloroformo). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 1,5 horas y a continuación se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose un residuo sólido que se tritura con éter de dietilo (30 ml), obteniéndose la sal HCl deseada del (3-
- 65

cloro-propilamino)-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo (14,88 g, EM (ES+) = 260,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco mate.

Paso D] [tert-butoxicarbonil-(3-cloro-propil)-amino]-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo

A una solución de (3-cloro-propilamino)-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo (14,34 g) en DMF (40 ml) se le añade BOC<sub>2</sub>O (11,44 g) y después la trietilamina (15,9 g) y se agita la mezcla resultante a 60°C durante una noche. Se añaden otros 0,25 equivalentes de BOC<sub>2</sub>O y se agita la mezcla reaccionante durante 18 horas más. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (200 ml) y agua (150 ml), se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución 0,5 N de HCl, agua, salmuera y se seca con sulfato sódico. Por filtración del agente deshidratante y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene el [tert-butoxicarbonil-(3-cloro-propil)-amino]-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo en bruto (10,91 g, EM (ES+) = 360,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite marrón, que se emplea para la reacción siguiente sin más purificación.

Paso E] 2-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 2-metilo

A una solución del [tert-butoxicarbonil-(3-cloro-propil)-amino]-(4-fluor-fenil)-acetato de metilo (10,91 g) en acetonitrilo (60 ml) se le añade el cloruro de benciltrietilamonio (3,32 g) (véase también Chemistry of Heterocyclic Compounds 36, 416-420, 2000) y después el carbonato potásico sólido (12,1 g, molido finamente). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 20 horas. Se añaden otros 1,6 g de cloruro de benciltrietilamonio y 4 g de carbonato potásico para completar la reacción. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se diluye el residuo con agua y se extrae con cloroformo (3x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc/heptano = 2:8) a través de gel de sílice, obteniéndose el 2-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 2-metilo deseado (4,25, EM (ES+) = 324,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite amarillo pálido.

Paso F] 2-(4-fluor-fenil)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,5 g) en éter de dietilo seco (25 ml) se le añade por goteo a -20°C una solución de 2-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 2-metilo (4,25 g) en éter de dietilo seco (20 ml) durante 10 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 20 minutos y se hace el seguimiento de la reacción por CCF. Pasados 30 minutos se añade por goteo a la mezcla reaccionante a -20°C una solución acuosa saturada de sulfato sódico hasta que se agota por completo el reactivo hidruro de litio y aluminio. Se añade más sulfato sódico sólido a la suspensión y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con más éter de dietilo. Se recoge el líquido filtrado y se evapora el éter de dietilo con vacío, obteniéndose el 2-(4-fluor-fenil)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (3,37 g, EM (ES+) = 296,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de aceite incoloro.

Paso G] 2-(4-fluor-fenil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de fondo redondo, al 2-(4-fluor-fenil)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,9 g) se le añade una solución del peryodinano de Dess-Martin (47 ml de una solución al 15% en DCM, CAS [87413-09-0]) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 horas. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (25 ml) y se agita durante 20 minutos más. Se separan las fases y se extrae la acuosa con más DCM (25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico y se secan con sulfato sódico. Por filtración del agente deshidratante y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene el 2-(4-fluor-fenil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (4,13 g, EM (ES+) = 294,1 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso H] 2-(4-fluor-fenil)-2-(((E)-5-hidroxi-adamantan-2-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-(4-fluor-fenil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg) en EtOH (3 ml) se le añade (E)-4-amino-adamantan-1-ol (86 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 7 horas. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade borhidruro sódico (31 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se trata con agua (25 ml) y se diluye con cloroformo (25 ml). Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con más cloroformo (3 x 25 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se seca con sulfato sódico. Por filtración y evaporación de los componentes volátiles con vacío se obtiene el 2-(4-fluor-fenil)-2-(((E)-5-hidroxi-adamantan-2-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (266 mg, EM (ES+) = 445,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de goma marrón. Se emplea este material para el paso siguiente sin más purificación.

Paso I] (E)-4-[[2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-adamantan-1-ol

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso B, empleando 2-(4-fluor-fenil)-2-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,2 g), obteniéndose el (E)-4-[[2-(4-fluorfenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-adamantan-1-ol (950 mg, EM (ES+) = 345,2 (M+H)) en forma de sólido marrón.

5 Paso J] (rac)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso D, empleando (E)-4-[[2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-adamantan-1-ol (1,1 g), obteniéndose después de la cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: de EtOAc al 80% en heptano a EtOAc al 100%) la (rac)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (574 mg, EM (ES+) = 371,2 (M+H)) en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 87

15 (rac)-7a-(2,4-dicloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-I) empleando (2,4-dicloro-fenil)-acetato de etilo (paso A), obteniéndose después del paso I la (rac)-7a-(2,4-dicloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseada (46 mg, EM (ES+) = 421,0 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido blanco.

20 Ejemplo 88

amida del ácido (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico

25 Paso A] (rac)-2-(4-fluor-fenil)-2-[(E)-5-metoxicarbonil-adamantan-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a reflujo durante 18 h una solución del 2-(4-fluor-fenil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, ejemplo 86, paso G) y (E)-4-amino-adamantano-1-carboxilato de metilo, sal clorhidrato (107 mg, CAS: 898265-48-0) en EtOH (5 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añade borhidruro sódico (31 mg). Se agita la mezcla resultante durante 1,5 horas más. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se diluye con cloroformo y se separa. Se extrae la fase acuosa con más cloroformo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secan con sulfato sódico. Por filtración y concentración a sequedad con vacío se obtiene el (rac)-2-(4-fluor-fenil)-2-[(E)-5-metoxicarbonil-adamantan-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (318 mg, EM (ES+) = 487,2 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido marrón. Se emplea este compuesto para el paso siguiente sin más purificación.

Paso B] (E)-4-[[rac)-2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 8, paso B, empleando (rac)-2-(4-fluor-fenil)-2-[(E)-5-metoxicarbonil-adamantan-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (318 mg), obteniéndose el (E)-4-[[rac)-2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-adamantano-1-carboxilato de metilo deseado (205 mg, EM (ES+) = 387,5 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido marrón.

45 Paso C] (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso D, empleando el (E)-4-[(R)-2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-adamantano-1-carboxilato de metilo (205 mg), obteniéndose después de la cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc al 90% en heptano) el (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo deseado (33 mg, EM (ES+) = 413,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido ligeramente marrón.

Paso D] ácido (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 11, empleando (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo (33 mg), obteniéndose el ácido (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico deseado (29 mg, EM (ES+) = 399,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido ligeramente marrón.

60 Paso E] amida del ácido (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico

A una solución del ácido (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico (30 mg) en THF seco (0,5 ml) se le añade a -10°C la trietilamina (10 µl) y después el clorofornio de etilo (10 µl) y se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 1,5 horas. A esta mezcla se le añaden 7 µl de una solución de amoníaco (al 25% en agua), se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 2,5 horas más. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y EtOAc y se

separan las fases. Se extrae la fase acuosa con más EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa 0,5 N de HCl, salmuera y se seca con sulfato sódico. Por filtración del agente deshidratante y concentración a sequedad con vacío se obtiene un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyente: EtOAc y después MeOH al 5% en DCM), obteniéndose la amida del ácido (E)-4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico deseada (18 mg, EM (ES+) = 398,3 (M+H)) en forma de sólido blanco.

Ejemplos 89 y 90

10 amida del ácido (Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (89) y amida del ácido (E)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (90)

15 Parte A] (E/Z)-4-(7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 47 (paso A-E) empleando 2-ciclopropilmetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo en el paso A (que se obtiene a partir de bromoetilciclopropano y BOC-L-prolina de modo similar al descrito en el ejemplo 12, paso A), obteniéndose el (E/Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo (102 mg, EM (ES+) = 373,3 (MH<sup>+</sup>)) en forma de sólido amarillo.

Parte B] ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico

25 A una solución del (E/Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo (98 mg) en MeOH (3 ml) se le añade NaOH 1N (3,0 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 5 horas. se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se acidifica con HCl (10 ml de una solución acuosa 1N) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con más EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío hasta sequedad, obteniéndose el ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico deseado (92 mg, EM (ES-) = 357,4 (M-H)) en forma de goma ligeramente marrón.

35 Parte C] amida del ácido (Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico y amida del ácido (E)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico

Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 16 empleando el ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (92 mg), obteniéndose después de separar por cromatografía los isómeros trans (E) y cis (Z) a través de gel de sílice (EtOAc/heptano) la amida del ácido (Z)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico (17 mg, EM (ES+) = 357,3 (M+H), sólido blanco) y la amida del ácido (E)-4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico deseadas (22 mg, EM (ES+) = 357,3 (M+H), sólido blanco).

Ejemplo 91

45 amida del ácido 4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 88 (paso A-E) empleando 2-(4-fluor-fenil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg) y el compuesto conocido 4-amino-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, sal clorhidrato (CAS: 135908-43-9) en el paso A, obteniéndose después del paso E la amida del ácido 4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico deseada (9 mg, EM (ES+) = 372,3 (M+H), sólido beige).

Ejemplos 92 y 93

55 (S)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona y (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se separa la (rac)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (288 mg, ejemplo 86) en sus dos isómeros efectuando una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD, empleando como eluyente isopropanol al 20% en heptano y detección UV (220 nm), obteniéndose la (S)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (98 mg, enantiómero (-), EM (ES+) = 371,2 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (95 mg, enantiómero (+), EM (ES+) = 371,2 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

65 Ejemplos 94 y 95

(rac)-7a-(2,4-difluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona y (rac)-7a-(2,4-difluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

5 Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-I) empleando (2,4-difluor-fenil)-acetato de etilo (paso A) y (E/Z)-4-amino-adamantan-1-ol (paso H), obteniéndose después del paso I la (rac)-7a-(2,4-difluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (42 mg, EM (ES+) = 389,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la (rac)-7a-(2,4-difluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseadas (55 mg, EM (ES+) = 389,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

10 Ejemplos 96 y 97

(rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona y (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

15 Se obtienen estos materiales de modo similar al descrito en el ejemplo 86 (paso A-I) empleando (3-metoxi-fenil)-acetato de etilo (paso A) y (E/Z)-4-amino-adamantan-1-ol (paso H), obteniéndose después del paso I la (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (14 mg, EM (ES+) = 383,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona deseadas (8 mg, EM (ES+) = 383,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

20 Ejemplo 98

amida del ácido 4-[(rac)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 88 (paso A-E) empleando 2-(3-cloro-fenil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg, ver ejemplo 85 y 86) y un compuesto conocido 4-amino-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, sal clorhidrato (CAS: 135908-43-9) en el ejemplo 88 paso A, obteniéndose después del paso E la amida del ácido 4-[(rac)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico deseada (142 mg, EM (ES+) = 388,3 (M+H), sólido beige).

30 Ejemplos 99 y 100

amida del ácido 4-[(S)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico y amida del ácido 4-[(R)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

35 Se separa la amida del ácido 4-[(rac)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (142 mg, ejemplo 98) en sus dos enantiómeros efectuando una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD, empleando como eluyente isopropanol al 20% en heptano y detección UV (220 nm), obteniéndose la amida del ácido 4-[(S)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (56 mg, enantiómero (+), EM (ES+) = 388,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la amida del ácido 4-[(R)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (47 mg, enantiómero (-), EM (ES+) = 388,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

45 Ejemplo 101

amida del ácido 4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

50 Parte A] (rac)-2-ciclopropilmetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-ciclopropilmetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (4 g, ver ejemplo 64 y 65) en THF (100 ml) se le añade por goteo con una jeringuilla un complejo de borano-sulfuro de metilo (8,9 ml de una solución 2M en THF). Se calienta la mezcla reaccionante durante 4 horas a 80°C y después se enfría a t.amb. Se elimina el THF con vacío y se diluye el residuo con agua y DCM. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más DCM (2x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se salmuera y se secan con sulfato sódico. Por filtración del agente deshidratante y concentración con vacío hasta sequedad se obtiene el 2-ciclopropilmetil-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en bruto (3,7 g) al que se añade una solución del peryodinano de Dess-Martin (32,6 ml de una solución al 15% en DCM, CAS: 87413-09-0) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 horas. Se trata la mezcla reaccionante con 10 ml de una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y se agita durante 20 minutos más. Se separan las fases y se lava la fase DCM con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae de nuevo la fase acuosa con más DCM, se reúnen las fases DCM, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentra a sequedad con vacío, obteniéndose el 2-ciclopropilmetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo deseado (2,59 g, EM (ES+) = 254,3 (M+H), en forma de aceite marrón).

Parte B] amida del ácido 4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

5 Se sintetiza este material de modo similar al descrito en el ejemplo 88 (paso A-E) empleando 2-ciclopropilmetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,6 g) y el compuesto conocido 4-amino-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (1,41 g), obteniéndose después del paso E la amida del ácido 4-((rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico deseada (448 mg, EM (ES+) = 332,3 (M+H), sólido ligeramente amarillo).

10 Ejemplos 102 y 103

amida del ácido 4-((S)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico y amida del ácido 4-((R)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

15 Se separa la amida del ácido (rac)-4-(7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (430 mg, ejemplo 101) en sus dos enantiómeros efectuando una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD, empleando como eluyente isopropanol al 15% en heptano y detección UV (220 nm), obteniéndose la amida del ácido 4-((S)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (150 mg, enantiómero (+), EM (ES+) = 332,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco) y la amida del ácido 4-((R)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (145 mg, enantiómero (-), EM (ES+) = 332,3 (MH<sup>+</sup>), sólido blanco).

Ejemplo A

25 Se puede utilizar un compuesto de la fórmula I de un modo de por sí conocido como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
|                            | por tableta |
| 30 ingrediente activo      | 200 mg      |
| celulosa microcristalina   | 155 mg      |
| almidón de maíz            | 25 mg       |
| talco                      | 25 mg       |
| hidroxipropilmetilcelulosa | 20 mg       |
|                            | -----       |
| 35                         | 425 mg      |

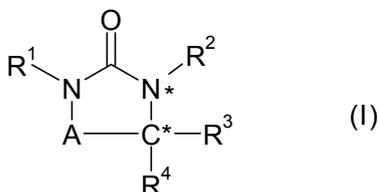
Ejemplo B

Se puede utilizar un compuesto de la fórmula I de un modo de por sí conocido como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la composición siguiente:

|                        |             |
|------------------------|-------------|
|                        | por cápsula |
| 40 ingrediente activo  | 100,0 mg    |
| almidón de maíz        | 20,0 mg     |
| lactosa                | 95,0 mg     |
| talco                  | 4,5 mg      |
| 45 estearato magnésico | 0,5 mg      |
|                        | -----       |
|                        | 220,0 mg    |

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula



5 en la que

10 R<sup>1</sup> es hidroxí-adamantilo, metoxicarbonil-adamantilo, carboxi-adamantilo, aminocarbonil-adamantilo, o aminocarbonil-bicilo[2,2,2]octanilo y en donde A es CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; o fenilo, cloro-bencilo, bencilo, clorofeniletilo, feniletilo, difluorobencilo, diclorofenilo, trifluorometilfenilo o difluorofeniletilo y en donde A es CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;  
 15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno N\* y el átomo de carbono C\* al que están unidos forman



15 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxilalquilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, arilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroariloxialquilo sustituido, dichos arilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido y heteroariloxialquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxí y alcoxi;  
 20 R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> es hidroxí-adamantilo, metoxicarbonil-adamantilo, carboxi-adamantilo, aminocarbonil-adamantilo o aminocarbonil-biciclo[2.2.2]octanilo.

30 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> es fenilo, fenilalquilo, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, dicho fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido están sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno y haloalquilo.

35 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, en los que R<sup>1</sup> es fenilo, cloro-bencilo, bencilo, clorofeniletilo, feniletilo, difluorobencilo, diclorofenilo, trifluorometilfenilo o difluorofeniletilo.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno N\* y el átomo de carbono C\* a los que están unidos forman



40 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, fenilalquilo, fenilalcoxi, fenilalcoxilalquilo, hidroxialquilo, piridinilalquilo, piridiniloxialquilo, fenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido o piridiniloxialquilo sustituido, dichos fenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido y piridiniloxialquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre ciano, halógeno, haloalquilo y alcoxi.

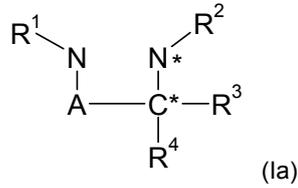
45 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R<sup>4</sup> es metilo, benciloximetilo, bencilo, cianopiridiniloximetilo, hidroximetilo, trifluorometilpiridiniloximetilo, metoximetilo, difluorbenciloximetilo, fenilo, feniletilo, ciclopropilmetilo, clorofenilo, fluorfenilo, clorofenilo, diclorofenilo, difluorfenilo o metoxifenilo.

50 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R<sup>4</sup> es metilo, cianopiridiniloximetilo, ciclopropilmetilo, fluorfenilo o clorofenilo.

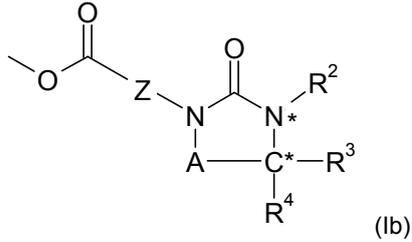
9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 elegidos entre:
- (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 5 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-2-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 10 (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo;  
 (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahidro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona;  
 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,5,10,10a-tetrahidro-2H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-3-ona;  
 ácido (rac)-(E/Z)-4-(3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico;  
 (rac)-7a-benciloximetil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (R)-7a-bencil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 15 (R)-7a-bencil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (R)-7a-bencil-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-1,3-diona;  
 amida del ácido (E)-4-((S)-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico;  
 (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-6-[2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;  
 20 (S)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahidro-imidazo[1,5-a]indol-3-ona;  
 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,9,9a-tetrahidro-imidazo[1,5-a]indol-3-ona;  
 (R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona;  
 25 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;  
 (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 30 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-hidroxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E/Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metoximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 35 (rac)-7a-(2,4-difluor-benciloximetil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-hidroximetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 40 (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahidro-imidazo[5,1-a]isoindol-3-ona;  
 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-1,2,5,9b-tetrahidro-imidazo[5,1-a]isoindol-3-ona;  
 (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 6-[(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;  
 45 N-((E)-4-[(R)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantan-1-il)-acetamida;  
 (rac)-8a-benciloximetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 (rac)-8a-benciloximetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo;  
 (R)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 50 (R)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-fenetil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(2-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-bencil-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (E/Z)-4-((rac)-7a-hidroximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxilato de metilo;  
 ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-carboxílico;  
 55 (S)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxilato de metilo;  
 (6R,7aS)-6-(2,4-difluor-benciloxi)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 60 6-[(rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-8a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;  
 (rac)-2-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(3-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-metil-2-(1-fenil-etil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 amida del ácido (E/Z)-4-((rac)-7a-benciloximetil-3-oxo-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-2-il)-adamantano-1-  
 65 carboxílico;

- amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 5 (rac)-6,6-difluor-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(4-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(3-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E/Z)-5-metanosulfonil-adamantan-2-il)-7a-fenil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(2,4-difluor-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 10 (rac)-2-(2-cloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(4-cloro-bencil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-6,6-difluor-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (S)-2-(3-cloro-fenil)-6,6-difluor-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 15 (rac)-7a-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-(2,5-dicloro-fenil)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-6-benciloxi-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 20 (rac)-2-[1-(3-cloro-fenil)-etil]-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-6-benciloxi-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(2-fluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(2-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(3-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 25 (rac)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(2,4-dicloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 amida del ácido (E)-4-[(R)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 amida del ácido (Z)-4-[(rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 amida del ácido (E)-4-[(rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 30 amida del ácido 4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 (S)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(2,4-difluor-fenil)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 35 (rac)-7a-(2,4-difluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-(3-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 amida del ácido 4-[(rac)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 40 amida del ácido 4-[(S)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 amida del ácido 4-[(R)-7a-(3-cloro-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 amida del ácido 4-[(rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 amida del ácido 4-((S)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; y  
 45 amida del ácido 4-((R)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.
10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 elegidos entre:
- 50 (S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-7a-metil-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-8a-metil-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona;  
 6-[(S)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-7a-ilmetoxi]-nicotinonitrilo;  
 amida del ácido (E/Z)-4-[(rac)-7a-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 55 (rac)-7a-ciclopropilmetil-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (rac)-7a-(3-cloro-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 amida del ácido (E)-4-[(R)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 amida del ácido (E)-4-[(rac)-7a-ciclopropilmetil-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-adamantano-1-carboxílico;  
 60 amida del ácido 4-[(rac)-7a-(4-fluor-fenil)-3-oxo-tetrahydro-pirrol[1,2-c]imidazol-2-il]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; y  
 (R)-7a-(4-fluor-fenil)-2-((E)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona.
11. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 que consiste en una cualquiera de las reacciones siguientes:
- 65

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ia)



(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ib)



- 5 en presencia de una base,  
 en las que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, y  
 en las que Z significa un bornano, norbornano, biciclo[2.2.2]octano o adamantano.
- 10 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 15 13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos de ingestión de comida o las dislipidemias.