

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 539**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012 E 12719369 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2707371**

54 Título: **Nuevos compuestos de hexahidropirrolimidazolona**

30 Prioridad:

**09.05.2011 EP 11165232**

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

**25.05.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CONTE, AURELIA;**  
**HUNZIKER, DANIEL;**  
**NEIDHART, WERNER;**  
**NETTEKOVEN, MATTHIAS y**  
**SCHULZ-GASCH, TANJA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 571 539 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).

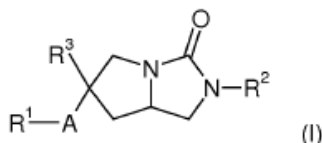
## DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de hexahidropirrolimidazolona

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la para la terapia o la profilaxis de un mamífero y, en especial, a inhibidores de la lipasa sensible a las hormonas (HSL) para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no

10

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I)



en la que

15 R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo, fenoxialquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, dichos fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, 20 alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo y alcoxihaloalquilo;

R<sup>2</sup> es fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo y alcoxihaloalquilo;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi, en el caso de que R<sup>3</sup> sea hidroxilo o alcoxi, entonces A es un enlace;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

A es -O-, -OC(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)O-, -NR<sup>4</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-, 30 -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace, en el caso de que A sea un enlace, entonces R<sup>1</sup> es alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 El rol fisiológico principal del tejido adiposo blanco (WAT) es aportar energía cuando los demás tejidos la necesitan. En los mamíferos, el tejido adiposo blanco es el depósito primario de almacenamiento energético, que acumula reservas de carburante en forma de triacilglicerina (TAG) durante los tiempos de exceso de energía. La liberación de ácidos grasos libres (FFA) por parte de la TAG viene estimulada por las catecolaminas y está regulada por hormonas tales como la insulina, el glucagón y la epinefrina. La enzima más importante en el WAT, de la que se cree que produce la hidrólisis de los triglicéridos regulada por hormonas, es la lipasa sensible a las hormonas (HSL).

40 La desregulación de la lipólisis de los adipocitos, que se traduce en una cantidad elevada de ácidos grasos no esterificados en circulación (NEFA), se ha asociado con la obesidad y co-morbilidades, incluido el desarrollo de la diabetes de tipo 2. Los sujetos obesos o resistentes a la insulina tienen más depósitos viscerales de tejido adiposo. Estos depósitos contienen niveles elevados de la proteína HSL y despliegan una mayor actividad lipolítica, ya que son resistentes a la supresión de la lipólisis mediada por la insulina. Esto se traduce en niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) en el plasma, que sigue exacerbando la resistencia a la insulina debida a la acumulación de triglicéridos en tejidos distintos al WAT, como son el hígado, el páncreas y el músculo. Por tanto, los niveles elevados de FFA en el plasma debidos a una mayor actividad de la HSL contribuye a y empeora la resistencia a la insulina en individuos obesos o diabéticos de tipo 2. El restablecimientos de los niveles exagerados de FFA y triglicéridos en el plasma por la inhibición de la HSL reduciría la acumulación de triglicéridos en tejidos diferentes al WAT, como son el hígado, el músculo y el páncreas, resultando de ello una menor producción de glucosa en el hígado, una mayor oxidación de ácidos grasos en los músculos y una mejora de la función de las células β.

55 Los niveles elevados de FFA están asociados además con un mayor riesgo cardiovascular, incluida la aterosclerosis y la disfunción de miocardio. Además, una alta actividad lipolítica y un nivel elevado de FFA conduce a una mayor resistencia a la insulina y a la hipertensión en ratas hipertensas. Los FFA desembocan en el hígado y conducen a una mayor producción de la TAG, que se empaqueta dentro de las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) que se secretan. Por consiguiente, la reducción de la actividad de la HSL disminuiría la liberación de los FFA a la sangre, con lo cual se limitaría el aporte de FFA al hígado para la síntesis de la TAG. Por lo tanto, los inhibidores de la HSL

podrían tener efectos beneficiosos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

5 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres antes mencionados y su  
utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso de obtención de dichos compuestos, compuestos  
intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres  
farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de  
10 enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la  
aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la  
enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica y el uso de dichos compuestos, sales o  
ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome  
metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de  
miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

15 El término "alcoxi" indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R^2$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos  
alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi.

El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo  
alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen al metoximetilo,  
20 etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, n-butoximetilo y terbutoximetilo. Los grupos  
alcoxialquilo particulares incluyen al etoximetilo, n-butoximetilo y tert-butoximetilo.

El término "alcoxihaloalquilo" indica un alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se  
ha reemplazado por un grupo alcoxi y en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se ha  
25 reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de alcoxihaloalquilo incluyen al metoxitrifluoretilo o metoxitrifluorpropilo.

El término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de  
carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el  
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, dimetilpropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, metilbutilo y dimetilbutilo.  
30 Los restos alquilo especiales incluyen al metilo, n-propilo, dimetilpropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, metilbutilo y  
dimetilbutilo. El resto alquilo más particular es el metilo.

El término "cicloalquilo" indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10  
átomos de carbono en el anillo, en especial un resto hidrocarburo saturado monovalente monocíclico de 3 a 8  
35 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que está formado por dos carbociclos saturados, que tienen dos  
átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo  
monocíclico son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo  
bicíclico son el biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un resto cicloalquilo monocíclico especial es el  
ciclopropilo.

40 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del  
grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen al  
ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

45 El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha  
reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen al fluormetoxi,  
difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletexi, trifluordimetiletexi y pentafluoretexi. Los restos haloalcoxi  
especiales son el trifluormetoxi y el trifluoretexi. El grupo haloalcoxi más especial es el trifluormetoxi.

50 El término "haloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha  
reemplazado por un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen al fluormetoximetilo,  
difluormetoximetilo, trifluormetoximetilo, fluoretoximetilo, difluoretoximetilo, trifluoretoximetilo, fluormetoxietilo,  
difluormetoxietilo, trifluormetoxietilo, fluoretoxietilo, difluoretoxietilo, trifluoretoxietilo, fluormetoxipropilo,  
difluormetoxipropilo, trifluormetoxipropilo, fluoretoxipropilo, difluoretoxipropilo y trifluoretoxipropilo. Un grupo  
55 haloalcoxialquilo particular es el 2,2,2-trifluoretoximetilo.

El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha  
reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al fluormetilo,  
difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo y pentafluoretilo. Un grupo haloalquilo especial es el  
60 trifluormetilo.

El término "halógeno" y "halo" se emplean indistintamente para indicar el flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos  
especiales el cloro y el flúor. El halógeno más especial es el flúor.

65 El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo aromático heterocíclico monovalente de 5 a 12 átomos en el  
anillo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los

ejemplos de grupos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Un grupo heteroarilo particular es el piridinilo.

El término "heteroarilalquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo. Un ejemplo de heteroarilalquilo es el piridinilalquilo.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "hidroxihaloalquilo" indica un resto alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un hidroxilo y en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de hidroxihaloalquilo incluyen al hidroxitrifluoretilo, hidroxitrifluorpropilo e hidroxihexafluorpropilo.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo.

El término "fenoxi" indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un fenilo.

El término "fenoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenoxi. Los ejemplos de grupos fenoxialquilo incluyen al fenoximetilo, fenoxietilo y fenoxipropilo. Un grupo fenoxialquilo particular es el fenoximetilo.

El término "fenilalquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un fenilo. Los ejemplos de fenilalquilo incluyen al fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo y fenilmetilpropilo. Son grupos fenilalquilo particulares el fenilmetilo y el feniletilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con 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. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, 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, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" indican que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que sea capaz de producir "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general (I).

El término "grupo protector" (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio funcional reactivo no protegido, en el sentido que se asocia convencionalmente con este término en química orgánica sintética. Una vez finalizada la reacción pueden eliminarse los grupos protectores. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son el trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), tert-butildimetilsililo (TBS) y tert-butildifenilsililo (TBDPS). Otro grupo protector particular es el tert-butildifenilsililo (TBDPS).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener 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 diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

5 Son también una forma de ejecución de la presente invención compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables o, en particular compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables, más en especial los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente.

10 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es alquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo, fenoxialquilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, piridinilalquilo o piridinilalquilo sustituido, dichos fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, piridinilo sustituido y piridinilalquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo y alcoxihaloalquilo.

20 Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es alquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno y hidroxilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es haloalcoxialquilo o fenilo sustituido por un halógeno.

25 Otra forma de ejecución adicional de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es haloalcoxialquilo.

Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es 2,2,2-trifluoretóximetilo.

30 Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es fenilo sustituido por un halógeno.

35 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>1</sup> es 2-clorofenilo, 2-fluorfenilo, 3-fluorfenilo o 4-clorofenilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>2</sup> es fenilo sustituido por un haloalcoxi.

40 La presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>2</sup> es fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoretóxi.

45 Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>2</sup> es 4-trifluorometoxifenilo o 4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenilo.

Una forma más particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>2</sup> es 4-trifluorometoxifenilo.

50 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o hidroxilo, en el caso de que R<sup>3</sup> sea hidroxilo, entonces A es un enlace.

La presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

55 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>3</sup> es hidroxilo y A es un enlace.

Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo.

60 Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R<sup>4</sup> es alquilo.

65

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^5$  es hidrógeno.

5 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A es  $O^-$ ,  $-NR^4C(O)O^-$ ,  $-C(O)NR^4-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5-$ ,  $-S(O)_2NR^4-$ ,  $-S(O)_2-$  o un enlace, en el caso de que A sea un enlace, entonces  $R^1$  es alcoxilquilo o haloalcoxilquilo.

10 La presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A es un enlace y  $R^1$  es alcoxilquilo o haloalcoxilquilo.

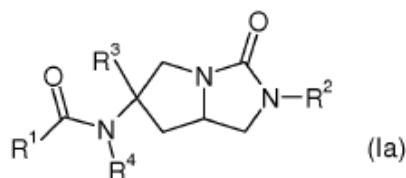
15 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^1$  y A juntos forman un  $R^1-O-$ ,  $R^1-NR^4C(O)O-$ ,  $R^1-C(O)NR^4-$ ,  $R^1-NR^4C(O)NR^5-$ ,  $R^1-S(O)_2NR^4-$  o  $R^1-S(O)_2-$ .

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A es  $-S(O)_2NR^4-$ .

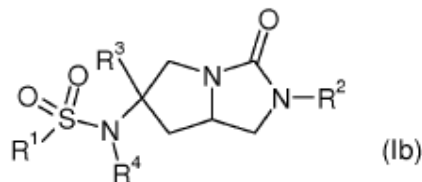
20 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A es  $-C(O)NR^4-$ .

Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A es  $-NR^4C(O)NR^5-$ .

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita de la fórmula (Ia) :



25 Son también otra forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita de la fórmula (Ib) :



30 Los ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

- 35 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 (6R,7aS)-6-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-(3-metil-butano-1-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-(4-fluor-bencenosulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-(1-fenil-etoxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 propil-carbamato de (6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-ilo;  
 (4-fluor-bencil)-carbamato de (6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-ilo;  
 N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida;  
 40 4-metil-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico;  
 3-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 45 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-sulfónico;  
 [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-hidroxi-piridina-3-sulfónico;  
 50 1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-1-propil-urea;  
 1-(3-fluor-fenil)-1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-urea;  
 3-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida;  
 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida;

2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida;  
 4-cloro-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 3,3-dimetil-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-butiramida;  
 [(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-

5

sulfónico;  
 N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-2-fenoxi-acetamida;  
 2-tert-butoxi-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-acetamida;  
 3-cloro-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 2-fluor-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 [(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-metil-propano-1-

10

sulfónico;  
 N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida;  
 (6R,7aS)-6-(2-hidroxi-pentiloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6S,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6S,7aR)-6-isobutoxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 2-cloro-N-[(6S,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 (6R,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 2-cloro-N-[(6R,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 (6S,7aS)-6-butoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6S,7aS)-6-etoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6S,7aS)-6-hidroxi-6-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;

15

20

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Otros ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 1-(3-fluor-fenil)-1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-urea;  
 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida;  
 (6S,7aS)-6-hidroxi-6-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona;

30

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Son objeto de la invención los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita.

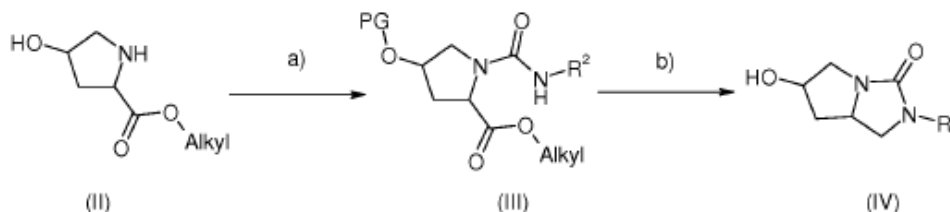
La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas generales siguientes. Los expertos ya conocen los procesos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Con más detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones apropiadas para cada uno de los pasos individuales de reacción. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, dichos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos de los expertos, p. ej. cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índice empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

40

45

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse fácilmente por los métodos descritos en los esquemas 1 y 2.

50 Esquema 1



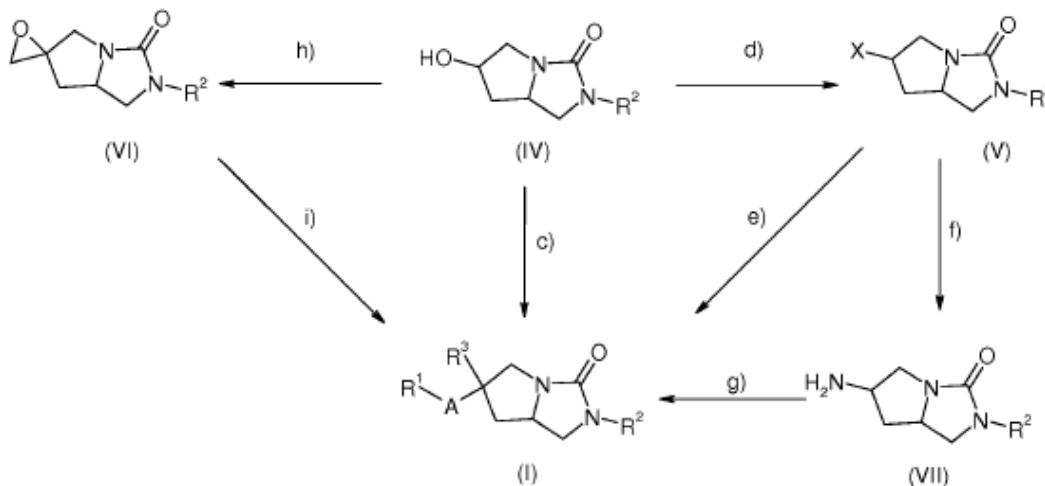
PG es un grupo protector  
 (Alkyl =) alquilo es p. ej. metilo o etilo

55 a) Los derivados de hidroxi-prolina (II) son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse con arreglo a métodos ya conocidos de química orgánica. Estos derivados de prolina se han reaccionar de modo conveniente

con isocianatos y con una base de tipo  $\text{NEt}_3$ , DIPEA o similares. A continuación se protege el grupo hidroxilo libre con un grupo protector adecuado, p. ej. el TBDPS o similares, para obtener los derivados de prolina (III).

- 5 b) Los derivados de prolina (III) se reducen de modo conveniente con un agente reductor apropiado, por ejemplo  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  o similares, para obtener el alcohol libre, que se cicla de modo conveniente por conversión del grupo hidroxilo libre en un grupo saliente, por ejemplo un mesilato, tosilato o un derivado halogenado, para obtener los derivados de pirrolo-imidazol protegidos, que se desprotegen de modo conveniente en condiciones adecuadas, por ejemplo TBAF, HF o similares, obteniéndose los derivados (IV).

10 Esquema 2



c) La conversión directa de los compuestos (IV) en los derivados finales (I), en los que  $\text{R}^3$  es hidrógeno, puede realizarse de modo conveniente por sustitución nucleófila con electrófilos apropiados aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien.

- 15 d) La conversión del grupo funcional OH libre del compuesto (IV) en un grupo saliente adecuado, por ejemplo en el que X es halógeno, en particular bromo, empleando p. ej. trifenilfosfina y tetrabromometano en THF, permite obtener los compuestos de la fórmula (V).

- 20 e) La posterior reacción de los compuestos (V) con un nucleófilo en presencia de una base permite obtener los compuestos finales (I), en los que  $\text{R}^3$  es hidrógeno.

- f) Los compuestos de la fórmula (V) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (VII) haciendo reaccionar en primer lugar los compuestos de la fórmula (V) p. ej. con azida sódica en DMF. La reacción p. ej. por hidrogenación de los derivados de azida resultantes permite obtener los compuestos de la fórmula (VII).

- 25 g) La posterior reacción de los compuestos (VII) con un nucleófilo conduce a los compuestos finales (I), en los que  $\text{R}^3$  es hidrógeno y A es  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^4-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ ,  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})\text{NR}^5-$  o  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5-$ .

- 30 h) La conversión del grupo funcional OH libre de los compuestos (IV) en la cetona correspondiente puede llevarse a cabo con varios agentes oxidantes, por ejemplo el PDC o similares y la posterior conversión en el epóxido (VI) puede realizarse con yoduro de trimetil-sulfoxonio, NaH en DMSO.

- 35 i) La apertura del epóxido (VI) puede efectuarse con varios nucleófilos, opcionalmente en presencia de una base, obteniéndose los compuestos finales (I).

Los compuestos de la fórmula (I), en la que, A es  $-\text{S}(\text{O})-$  o  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , pueden obtenerse por oxidación de los correspondientes compuestos de la fórmula (I), en la que A es  $-\text{S}-$ , por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen.

- 40 Es también una forma de ejecución de la presente invención un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida antes que consiste en la reacción de

- 45 a) un compuesto de la fórmula (IV):





en particular en presencia o ausencia de una base, en especial hidruro sódico y tert-butóxido potásico, en un disolvente, sobre todo DMF y THF, a una temperatura comprendida entre t. amb. y la temperatura de reflujo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados aquí definidos y A es  $-O-$ ,  $-OC(O)-$  o  $-NR^4C(O)O-$ ;

5

o de

b) un compuesto de la fórmula (VII):



en particular en presencia o ausencia de una base, en especial la diisopropiltilamina y trietilamina, en un disolvente, en especial el  $CH_2Cl_2$ , a una temperatura comprendida entre t. amb. y la temperatura de reflujo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados aquí definidos y A es  $-NR^4C(O)O-$ ,  $-NR^4-$ ,  $C(O)NR^4-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5-$ ,  $-S(O)_2NR^4-$ ,  $-NR^4S(O)NR^5-$  o  $-NR^4S(O)_2NR^5-$ .

Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

Es igualmente objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita y un vehículo terapéuticamente inerte.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima lipasa sensible a las hormonas.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

La presente invención se refiere en particular al uso de un compuesto de la fórmula (I) antes descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

Una forma especial de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

Una forma de ejecución particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

50

La presente invención se refiere en particular al uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

5 Una forma de ejecución particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Otra forma de ejecución particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

10 Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

15 Una forma de ejecución particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

20 La presente invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

25 Una forma de ejecución particular de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

30 Otra forma de ejecución particular de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Otra forma de ejecución particular de la presente invención es también un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

35 Es también una forma de ejecución particular de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

40 Otra forma de ejecución particular de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

45 Es también objeto de la invención es un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente.

50 Es también un objeto particular de la invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente.

Una forma de ejecución particular de la presente invención es un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente.

55 Otra forma de ejecución particular de la presente invención es un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente.

60 Es también una forma de ejecución de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente.

65 Es también una forma de ejecución adicional de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) descrita previamente.

Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.

#### Procedimientos de ensayo

##### Producción de la lipasa-His<sup>6</sup> humana de longitud completa sensible a las hormonas

1) Clonación: se obtiene el cDNA del polyA+ RNA de cerebro humano (producto comercial) y se emplea como molde en una PCR de solapamiento para generar una HSL-ORF humana de longitud completa con un marcador 3'-His6. Se clona este inserto de longitud completa en el vector pFast-BAC y se verifica la secuencia de DNA de varios clones individuales. Se emplea el DNA de un clon correcto de longitud completa con el marcador 3'His6 para transformar la cepa DH10BAC de *E. coli*. Se emplea el RNA bácnido resultante para generar una solución patrón valorada de baculovirus para la generación de proteínas. La secuencia de la HSL codificada equivale a la entrada Q05469 del Swissprot, con el marcador adicional His6 del extremo C.

2) Purificación de las proteínas: cultivo: 5,5 l, células High 5 que expresan la HSL-His<sup>6</sup> humana de longitud completa, 48 h, que contienen 25 µM E-64. Recuento de las células:  $1,78 \times 10^{10}$  células/ml, un 90% de ellas es viable.

Se descongelan las células. Sobre hielo se suspenden las células en un tampón base que contiene un 10% de glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 10 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, 2 µg pepstatina/ml, 2 µg leupeptina/ml, 2 µg antipaina/ml, pH 8,0 a 4°C, en un volumen final de 475 ml con  $3,75 \times 10^7$  células/ml. Se efectúa el saneamiento a 3 x 30 s, se añade el Lubrol PX hasta una concentración final del 0,2% y después se agita a 4°C durante 15 min y se centrifuga a 25k x g, a 4°C durante 60 min. Se mezclan las proteínas solubles con 60 ml de agarosa Ni-NTA prelavada y equilibrada (Qiagen 30210), se vuelca extremo sobre extremo a 4°C, 45 min, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se deja sedimentar la resina durante 5 min. Se separa el líquido sobrenadante, se lava la resina en el tambor de la centrifuga empleando 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Se repite la centrifugación y se desecha el líquido sobrenadante. Se vierte la resina sobre una membrana de 0,8 µm en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080) y se lava con 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Después se lava con 30 volúmenes del tampón base que contienen 60 mM imidazol de pH 7,5 a 4°C. Se eluye la proteína con 5 volúmenes de 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 200 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, pH 7,5 a 4°C, después se lava la resina con tampón extremo sobre extremo, a 4°C durante 30 min. Se captura la resina sobre una membrana de 0,2 µm de una unidad de filtro desechable (Millipore SCGP U02 RE) y se recoge el líquido eluido en un recipiente. Se concentra el líquido eluido empleando un dispositivo MWCO de filtración centrífuga a 30k (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022), hasta 20 ml. Se dializa a 4°C durante una noche, dos veces frente a 2 l de 10% glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 0,2 mM EDTA, 0,2 mM DTT, pH 7,5 a 4°C. Se filtra la proteína empleando una unidad de filtro desechable de 0,22 µm (Millipore SCGP00525). Se calcula la concentración de proteína a partir de la absorbancia a 280 nm, empleando  $280 = 0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$ . El rendimiento es de 235 mg, en total. Se almacena la proteína a - 80°C.

##### Ensayo de inhibición de la enzima lipasa humana sensible a las hormonas (HSL)

Se mide la actividad de la enzima HSL en un ensayo colorimétrico empleando como sustrato el tributirato del 2,3-dimercapto-1-propanol (Aldrich, St. Louis, MO). Por ejemplo el tributirato de 2,3-dimercapto-1-propanol 1,5 mM (DMPT) en MOPS 100 mM, de pH 7,2, 0,2 mg/ml de BSA sin ácidos grasos se prepara por tratamiento con ultrasonidos a 4°C formándose una suspensión homogénea. Los compuestos a ensayar (solución patrón 2 mM en DMSO) se diluye en serie 3 veces en DMSO. Las soluciones de compuesto se diluyen 24 veces en una solución que contiene DMPT 1,5 mM y se añaden 18 µl a cada hoyo de las microplacas de 384 hoyos (Corning Costar). Se añaden doce microlitos de HSL humana (15 µg/ml) a cada hoyo y se incuba la mezcla reaccionante a 37°C durante 20 minutos. Se añaden seis microlitros del ácido ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) 12 mM en DMSO más un 1,2% de SDS y un 0,6% de Triton X-100 y se incuba la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se hace el seguimiento de la generación de producto por lectura de la absorbancia a 405 nm en un lector de tipo Envision Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT).

##### Ensayo celular

Se realiza el siguiente ensayo para medir el efecto de los compuestos para inhibir la lipólisis en células intactas (adipocitos).

Se depositan las células de preadipocitos 3T3-L1 en placas de 96 hoyos, en una densidad de 20.000 células/hoyo en 200 µl de medio de cultivo (DMEM / suero bovino al 10% / 1x antibiótico/antimicótico) hasta confluencia. Después de 48 horas de la confluencia, se quita el medio y se diferencian las células en adipocitos con un medio de diferenciación (DMEM / 10% FBS / 1x antibiótico/antimicótico PLUS: 1 µM IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) inhibidor de fosfodiesterasas, 1 µM dexametasona, 1 µM rosiglitazona, 10 µg/ml insulina). Se incuban las células en dicho medio durante 3 días, después se cambia el medio introduciendo un medio de post-diferenciación (DMEM / 10% FBS PLUS: 10 µg/ml de insulina) y se incuban las células durante 3 días más. Se sustituye el medio por un medio de mantenimiento (DMEM / 10% FBS). Se alimentan las células cada 3 días con medio de mantenimiento hasta el

momento del uso. Se puede realizar el ensayo de lipólisis en los días 9-14 después del inicio de la diferenciación en las placas de 96 hoyos.

5 El ensayo de lipólisis se realiza del modo siguiente. Se lavan los adipocitos 2x con 200 µl de tampón Krebs Ringer bicarbonato Hepes (KRBH) / 3% de BSA. La concentración de los compuestos a ensayar es de 10 mM en DMSO y se diluyen inicialmente hasta 5 mM en DMSO. Se diluyen en serie 5 veces en DMSO (de 5 mM a 320 pM). Después se diluye cada compuesto 200 veces en KRBH / 3% de BSA (concentración final del DMSO: 0,5%). Las soluciones resultantes tienen una concentración final comprendida entre 25 µM y 1,6 pM. Se añaden ciento cincuenta µl de los compuestos diluidos a cada hoyo (por triplicado) y se preincuban las células a 37°C durante 30 min. Se añade la forskolina (concentración final: 50 µM) a los hoyos y se incuban las células a 37°C durante 120 minutos. Se recogen cien µl en una placa nueva de 96 hoyos para el análisis de glicerina. Se determina la cantidad de glicerina producida empleando un kit de determinación de glicerina (Sigma).

ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)	ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)	ej.	HSL hum IC <sub>50</sub> (µM)
1	0,615	15	0,212	29	0,222
2	0,132	16	0,594	30	0,887
3	0,843	17	0,828	31	0,622
4	0,842	18	0,203	32	0,635
5	0,879	19	0,548	33	0,543
6	0,608	20	0,233	34	0,829
7	0,883	21	0,169	35	0,305
8	0,481	22	0,489	36	0,367
9	0,454	23	0,436	37	0,877
10	0,29	24	0,441	38	0,834
11	0,459	25	0,865	39	0,298
12	0,511	26	0,288	40	0,0432
13	0,362	27	0,591		
14	0,135	28	0,514		

15 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables descritos previamente tienen valores IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,0001 µM y 1000 µM, los compuestos especiales tienen valores IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,001 µM y 500 µM, otros compuestos especiales tienen valores IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,001 µM y 5 µM. Estos resultados se han obtenido realizando el anterior ensayo de inhibición de la enzima HSL (µM significa micromolar).

20 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p. ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p. ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p. ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía 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).

30 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

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

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

40 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.

45 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

50

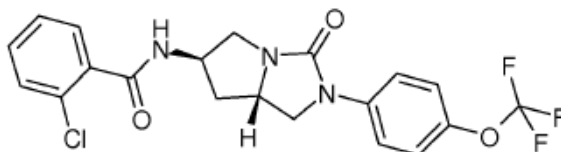
La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p. ej. en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

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

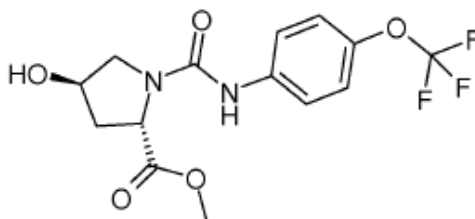
En el caso de que los ejemplos de obtención den lugar a una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos descritos en la presente o por métodos ya conocidos por los expertos, p. ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

### Ejemplos

**Ejemplo 1:** 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida

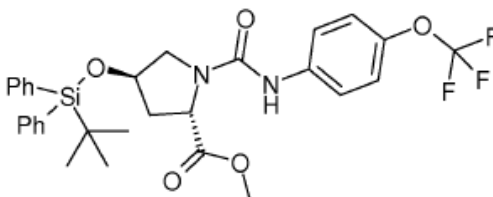


a) (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



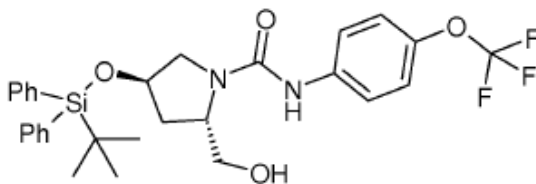
Se añade por goteo la diisopropiletilamina (0,782 g, 5,5 mmoles) a una suspensión del compuesto (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,5 mmoles) en diclorometano anhidro (50 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade a la suspensión el 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (1,116 g, 5,5 mmoles) y se continúa la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml), se filtra la mezcla resultante. Se extrae el líquido con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. El residuo combinado con la torta del filtro aporta 1,86 g (97%) del compuesto deseado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,41 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,59 (s, 1H), 4,64 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,78 - 3,73, (m, 4H), 3,59 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 2,36 - 2,21 (m, 2H); CL-EM: 349,1  $[M+1]^+$ .

b) (2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



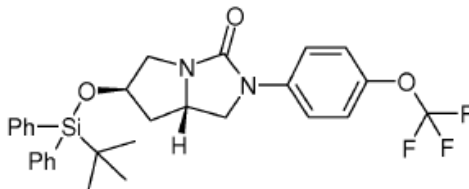
Se añade por goteo el TBDPSCI (1,73 g, 6,3 mmoles) a una solución del (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,9 mmoles) e imidazol (0,98 g, 14,4 mmoles) en DMF (20 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), después se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo = 1:5), obteniéndose 1,48 g (88 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,67 - 7,62 (m, 4H), 7,47 - 7,37 (m, 8H), 7,13 (d, 2H, J = 8,7Hz), 6,37 (s, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,06 (s, 9H); CL-EM: 587,2  $[M+1]^+$ .

c) (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico



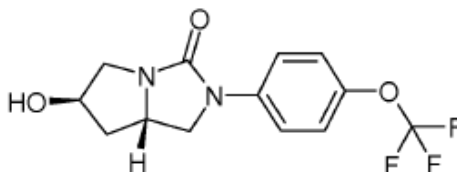
Se añade en porciones el NaBH<sub>4</sub> (200 mg, 5,3 mmoles) a una solución del (2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-(4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 4,8 mmoles) en metanol (50 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1), obteniéndose 2,35 g (88 %) del compuesto epigrafiado. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 - 7,62 (m, 4H), 7,46 - 7,28 (m, 8H), 7,08 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 3,65 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 11,1 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

d) (6R,7aS)-6-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona



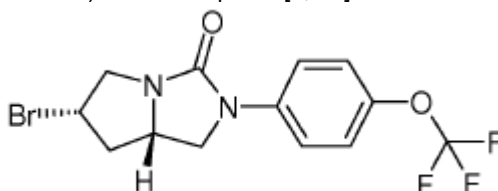
Se añade a 0 °C el t-BuOK (1,0 g, 8,9 mmoles) a una solución de la (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-hidroximetilpirrolidina-1-carboxílico (2,0 g, 3,6 mmoles) en THF anhidro (50 ml). Se agita la mezcla a 0 °C durante 15 minutos. Se añade a la mezcla el cloruro de tosilo (0,88 g, 4,6 mmoles) y se agita la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1), obteniéndose 1,6 g (83 %) del compuesto epigrafiado. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 - 7,63 (m, 4H), 7,58 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,50 - 7,39 (m, 6H), 7,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,04 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 3,86 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12,6 Hz, J<sub>2</sub> = 5,7), 3,67 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,3 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,07 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12,6 Hz, J<sub>2</sub> = 5,4), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

e) (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona



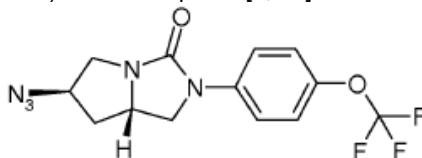
Se añade el cloruro de tetrabutil-amonio (1,0 g, 3,8 mmoles) a una solución de la (6R,7aS)-6-(tert-butil-difenilsilaniloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (1,8 g, 3,3 mmoles) en THF anhidro (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla sobre agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:20), obteniéndose 0,95 g (94 %) del compuesto epigrafiado. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,65 - 4,61 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,3 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 3,15 - 3,10 (m, 1H), 2,11 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12,6 Hz, J<sub>2</sub> = 5,1 Hz), 1,64 - 1,54 (m, 1H); CL-EM: 303,0 [M+1]<sup>+</sup>.

f) (6S,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona



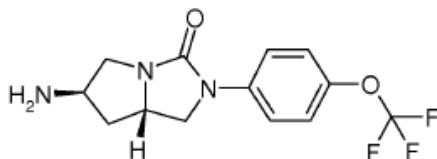
Se añade la trifetilfosfina (1,7 g, 6,5 mmoles) a una solución de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (1,0 g, 3,3 mmoles) y  $\text{CBr}_4$  (2,2 g, 6,6 mmoles) en THF anhidro (50 ml), en atmósfera de  $\text{N}_2$  se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se filtra la mezcla y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1), obteniéndose 1,15 g (95 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (d, 2H,  $J = 9,3$  Hz), 7,21 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 2,7$  Hz), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,92 - 3,88 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H,  $J_1 = 13,5$  Hz,  $J_2 = 5,4$  Hz), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H). CL-EM: 365,0  $[\text{M}+1]^+$ .

g) (6R,7aS)-6-azido-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona



Se añade la azida sódica (80 mg, 1,2 mmoles) a una solución de la (6S,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (350 mg, 1,0 mmoles) en DMF anhidra (10 ml), se calienta la mezcla a  $70^\circ\text{C}$  y se agita durante 2 horas. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua (30 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1), obteniéndose 260 mg (83%) del compuesto epigrafiado. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d, 2H,  $J = 9,3$  Hz), 7,19 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 4,33 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 4,13 - 3,98 (m, 3H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H,  $J_1 = 12,6$  Hz,  $J_2 = 2,1$  Hz), 2,19 (dd, 1H,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 3,9$  Hz), 1,73 - 1,63 (m, 1H).

h) (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

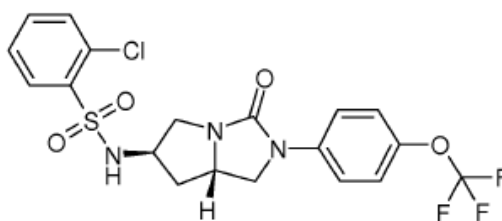


Se añade Pd al 10% sobre C (20 mg, 20%) a una solución de la (6R,7aS)-6-azido-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidropirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (100 mg, 0,3 mmoles) en THF (10 ml), se agita la mezcla durante 30 minutos con presión de  $\text{H}_2$ . Se filtra la mezcla y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / metanol = 20:1), obteniéndose 80 mg (87 %) del compuesto epigrafiado. CL-EM: 302,1  $[\text{M}+1]^+$ .

i) 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida

Se vierte el cloruro de 2-cloro-benzoílo (40,5 mg, 0,23 mmoles) sobre una solución de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (70 mg, 0,23 mmoles) y la DIPEA (23 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano anhidro (3 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se vierte la mezcla sobre agua (10 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1), obteniéndose 85 mg (83 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,60 (d, 2H,  $J = 9,3$  Hz), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,20 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 6,49 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H,  $J_1 = 12,6$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 3,76 (dd, 1H,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2,1$  Hz), 3,13 (dd, 1H,  $J_1 = 12,9$  Hz,  $J_2 = 3,3$  Hz), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H); CL-EM: 440,1  $[\text{M}+1]^+$ .

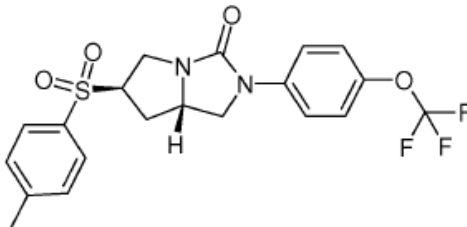
Ejemplo 2: 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida



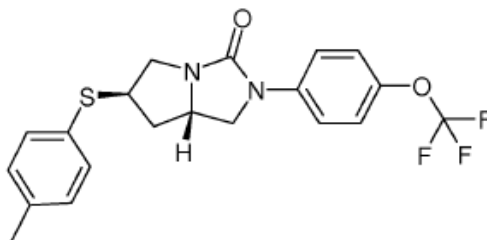
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo, obteniéndose un 27% del compuesto epigrafiado. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,13

(d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58-7,45 (m, 6H), 7,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,33 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,06 - 3,98 (m, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,66 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 2,94 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12,9 Hz, J<sub>2</sub> = 3,6 Hz), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H); CL-EM: 476,0 [M+1]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 3: (6R,7aS)-6-(tolueno-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



a) (6R,7aS)-6-p-tolilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

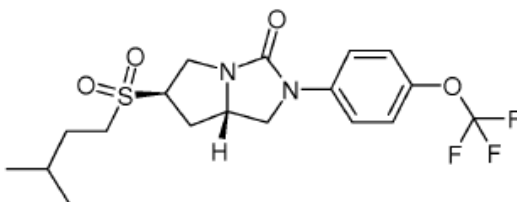


10 Se añade Na (112 mg, 0,548 mmoles) al etanol anhidro (10 ml). Se espera a que se disuelva el sodio. Sobre un baño de hielo se añade el 4-metilbencenotiol (34 mg, 0,0274 mmoles). A continuación se añade la (6S,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (100 mg, 0,274 mmoles). Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 100 mg (85 %) del compuesto epigrafiados en forma de sólido blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,20 7,12 (m, 4H), 4,28 - 4,00 (m, 3H), 3,85 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,7 Hz, J<sub>2</sub> = 9,6 Hz), 3,11 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H); CL-EM: 409 [M+1]<sup>+</sup>.

20 b) (6R,7aS)-6-(tolueno-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

25 Se añade por goteo a 0 °C la (6R,7aS)-6-p-tolilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (100 mg, 0,245 mmoles) en DCM (5 ml) a una solución de m-CPBA (169,6 mg, 0,980 mmoles) en DCM (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade a la mezcla reaccionante una solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 ml), se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (50 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 25 mg (23 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,39 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,12 - 3,98 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,68 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,49 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5,4 Hz, J<sub>2</sub> = 13,2 Hz), 2,68 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 1,83 (d, 1H, J = 13,5 Hz); CL-EM: 441 [M+1]<sup>+</sup>.

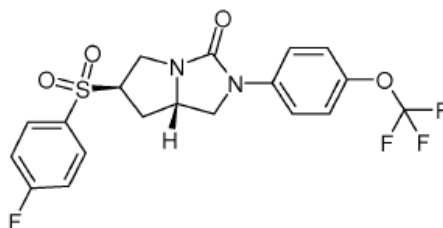
30 Ejemplo 4: (6R,7aS)-6-(3-metil-butano-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6R,7aS)-6-(tolueno-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 3) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona, 3-metil-butano-1-tiol y posterior oxidación del compuesto intermedio con m-CPBA, obteniéndose el compuesto epigrafiado. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, J = 9 Hz), 4,32 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,54 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5,7 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,75 (t, 2H, J = 6 Hz), 0,98 (s, 1H); CL-EM: 421 [M+1]<sup>+</sup>.

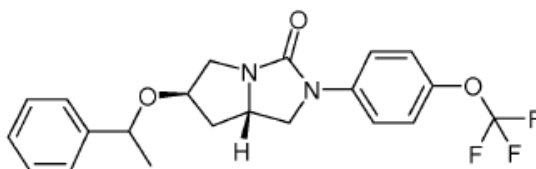
40 Ejemplo 5: (6R,7aS)-6-(4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona





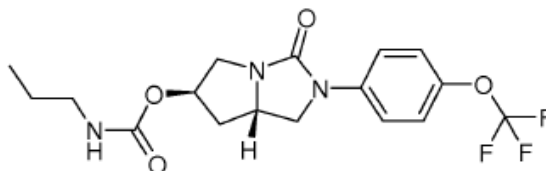
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6R,7aS)-6-(tolueno-4-sulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 3) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona, el 4-fluor-bencenotiol y posterior oxidación del compuesto intermedio con m-CPBA, obteniéndose el compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 4,16 - 4,00 (m, 3H), 3,49 (dd, 2H,  $J_1 = 5,7$  Hz,  $J_2 = 13,2$  Hz), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H). CL-EM: 445  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 6: (6R,7aS)-6-(1-fenil-etoxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



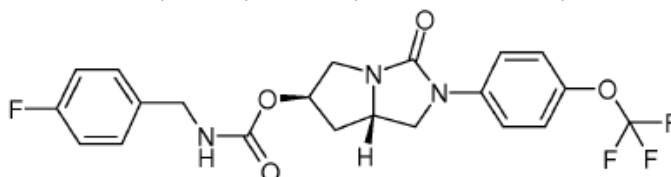
Se añade el NaH (al 70% en aceite, 7 mg, 0,2 mmoles) a una solución de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) (50 mg, 0,165 mmoles) y el (1-bromo-etil)-benceno (40 mg, 0,21 mmoles) en THF anhidro (10 ml), se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua (20 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 7:1), obteniéndose 20 mg (30 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,57 (dd, 2H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz), 7,38 - 7,26 (m, 5H), 7,17 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,12 - 3,84 (m, 4H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,27 - 3,06 (m, 1H), 2,28 - 2,02 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 4H); CL-EM: 407,0  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 7: Propil-carbamato de (6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-ilo



Se añade el 1-isocianatopropano (30 mg, 0,4 mmoles) a una solución de (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) (60 mg, 0,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) y piridina (2 ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1), obteniéndose 20 mg (26 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,60 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz), 7,19 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 5,35 (t, 1H,  $J = 5,7$ ), 4,71 (s, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 3H), 3,74 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,22 - 3,12 (m, 3H), 2,23 (dd, 1H,  $J_1 = 12,9$  Hz,  $J_2 = 3,3$  Hz), 1,71 - 1,48 (m, 3H), 0,94 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); CL-EM: 388,1  $[M+1]^+$ .

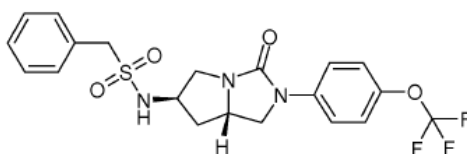
Ejemplo 8: (4-fluor-bencil)-carbamato de (6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-ilo



Se añade por goteo a  $-78$  °C la diisopropiletilamina (800 mg, 6,2 mmoles) y la (4-fluorfenil)metanamina (400 mg, 3,2 mmoles) sobre una solución del carbonato de bis(triclorometilo) (300 mg, 1 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añade a la mezcla la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidropirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) (50 mg, 0,165 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 2 días. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua (50 ml), se extrae

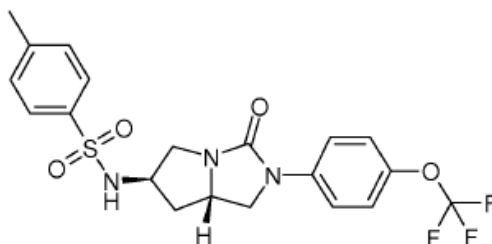
con acetato de etilo (3x30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1), obteniéndose 25 mg (33 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,60 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,03 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 5,38 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 5,04 (s, 1H), 4,34 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,15 (dd, 1H,  $J_1 = 13,5$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,74 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 3,2 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,78 - 1,63 (m, 1H); CL-EM: 454,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 9:** N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenilmetano-sulfonamida



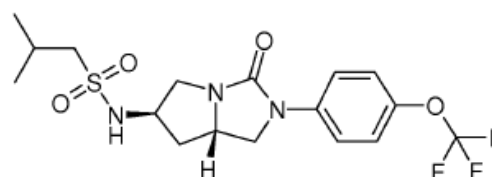
Se añaden la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) (100 mg, 0,33 mmoles), el cloruro de fenilmetanosulfonilo (125 mg, 0,66 mmoles) y la  $Et_3N$  (0,1 g, 0,99 mmoles) al diclorometano (3 ml) y se agita la mezcla durante 12 horas. Se purifica la mezcla directamente por CCF preparativa (DCM / MeOH = 30:1), obteniéndose 100 mg (67 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,43 - 7,40 (m, 5H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 4,40 - 4,37 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 4H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 1H); CL-EM: 456,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 10:** 4-metil-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benceno-sulfonamida



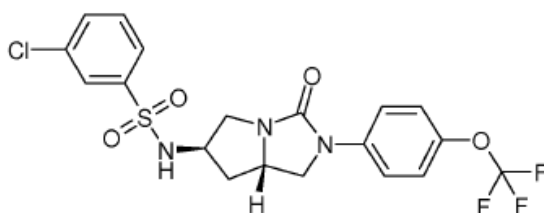
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida (ejemplo 9) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,75 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,93 - 4,91 (m, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 4H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 2,84 - 2,81 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 - 2,16 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H); CL-EM: 456,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 11:** [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico



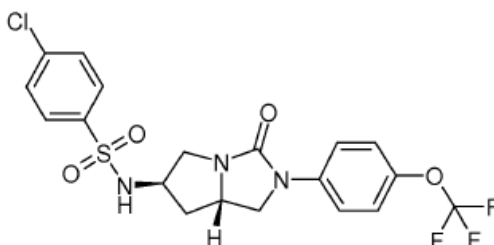
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida (ejemplo 9) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,48 - 4,44 (m, 1H), 4,25 - 4,04 (m, 4H), 4,20 - 4,18 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 1H), 1,13 (d, 6H, J = 6,9 Hz); CL-EM: 422,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 12:** 3-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benceno-sulfonamida



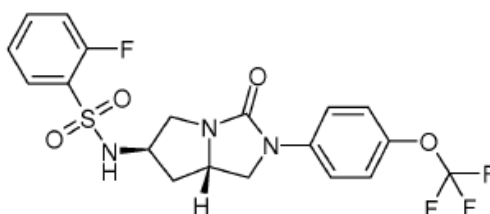
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida (ejemplo 9) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,58 - 7,43 (m, 4H), 7,16 - 7,14 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,19 - 5,17 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 4H), 3,66 - 3,64 (m, 1H), 2,86 - 2,84 (m, 1H), 2,15 - 2,13 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 1H); CL-EM: 476,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 13:** 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benceno-sulfonamida



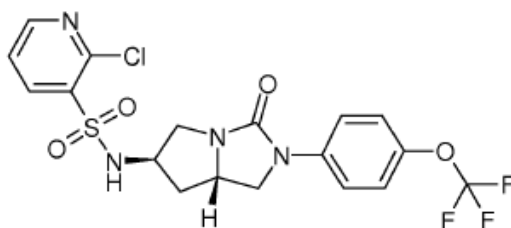
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida (ejemplo 9) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 - 7,48 (m, 4H), 7,15 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,85 (s, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 4H), 3,64 - 3,62 (m, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 2,18 - 2,16 (m, 1H), 1,58 - 1,54 (m, 1H); CL-EM: 476,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 14:** 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benceno-sulfonamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida (ejemplo 9) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 2-fluor-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 5,07 - 5,05 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 4H), 3,63 - 3,61 (m, 1H), 2,95 - 2,92 (m, 1H), 2,15 - 2,13 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H); CL-EM: 460,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 15:** [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-sulfónico

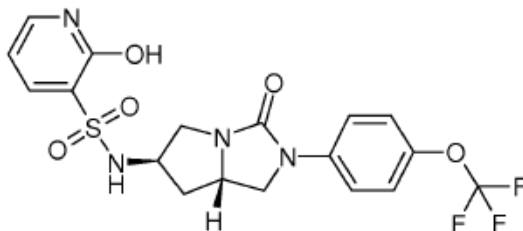


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida (ejemplo 9) se sintetiza el compuesto epigrafiado a

partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 2-cloro-piridina-3-sulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 5,45 - 5,43 (m, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 4H), 3,65 - 3,62 (m, 1H), 2,95 - 2,93 (m, 1H), 2,05 2,01(m, 1H), 1,58 - 1,54 (m, 1H); CL-EM: 477,0  $[M+1]^+$ .

5

Ejemplo 16: [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-hidroxi-piridina-3-sulfónico

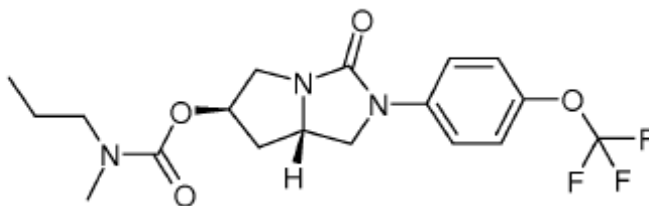


Se añade la [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-sulfónico (ejemplo 15) (100 mg, 0,21 mmoles) a ácido clorhídrico concentrado (10 ml, 12 M) y se agita la mezcla a 100 °C durante 24 h. Se añade a la mezcla una solución saturada de  $NaHCO_3$  para ajustar el pH a 8. Se extrae con acetato de etilo (15 ml x 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica el residuo directamente por CCF preparativa (diclorometano:MeOH = 100:1), obteniéndose 20 mg (21 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,0 (bs, 1H) 8,22 - 8,19 (m, 1Hz), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 2Hz), 6,49 - 6,41 (m, 2H), 4,09 - 3,91 (m, 4H), 3,63 - 3,61 (m, 1H), 3,04 - 3,01 (m, 1H), 2,22 - 2,20 (m, 1H), 1,64 - 1,62 (m, 1H); CL-EM: 459,0  $[M+1]^+$ .

10

15

Ejemplo 17: 1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]1-propil-urea

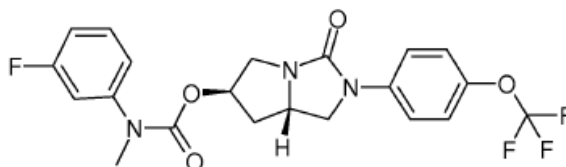


Se añade a -30 °C el trifosgeno (29 mg, 0,3 mmoles) a una solución de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) (100 mg, 0,33 mmoles) en diclorometano (10 ml), se agita la mezcla durante 0,5 h a la misma temperatura, se continúa la agitación a 20 °C durante 0,5 h más, después se añade la N-metilpropano-1-amina (24 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla y se purifica directamente por CCF preparativa (diclorometano / MeOH = 50:1), obteniéndose 70 mg (53 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,56 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 3H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,14 2,13 (m, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 1H), 1,56 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz); CL-EM: 401,1  $[M+1]^+$ .

20

25

Ejemplo 18: 1-(3-fluor-fenil)-1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-urea

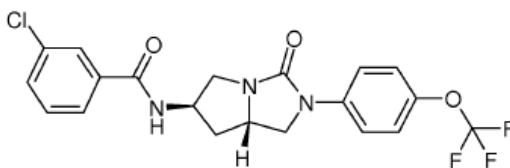


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-1-propil-urea (ejemplo 17) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) y la (3-fluor-fenil)-metil-amina. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 7,16 - 6,93 (m, 5H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 4,13 - 3,90 (m, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 1H); CL-EM: 453,1  $[M+1]^+$ .

35

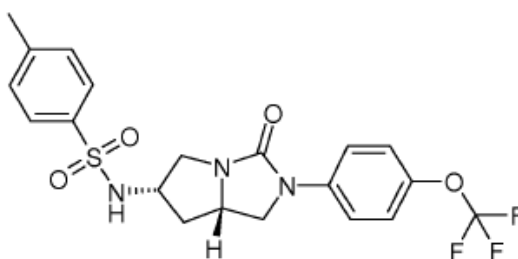
Ejemplo 19: 3-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida

40

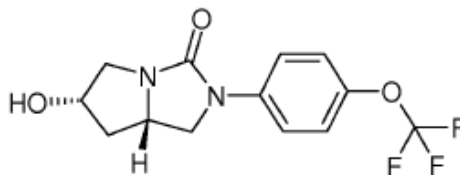


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 3-cloro-benzoilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,73 - 7,34 (m, 6H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,25 - 4,01 (m, 3H), 3,73 - 3,72 (m, 1H), 3,13 - 3,11 (m, 1H), 2,24 - 2,22 (m, 1H), 1,91 - 1,90 (m, 1H); CL-EM: 441,1  $[M+1]^+$ .

10 **Ejemplo 20:** 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benceno-sulfonamida

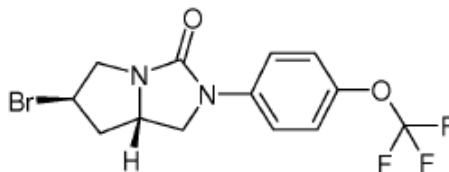


a) (6S,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



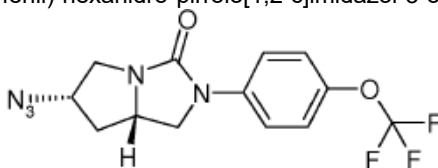
15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (2S,4S)4-hidroxi-1-metilcarbamoil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,50 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,47 (brs, 1H), 4,00 - 3,71 (m, 4H), 3,08 (dd, 1H,  $J_1 = 12,9$  Hz,  $J_2 = 3,9$  Hz), 2,61 (s, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H); CL-EM: 303,0  $[M+1]^+$ .

20 b) (6R,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



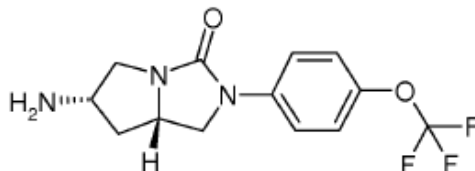
25 A una solución de la (6S,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso a) (1,47 g, 4,36 mmoles) y el  $CBr_4$  (3,3g, 8,72 mmoles) en THF anhidro (30 ml) se le añade la  $PPh_3$  (2,3 g, 8,72mmoles) en THF (10 ml). Se filtra la mezcla y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1), obteniéndose 1,50 g (84 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9 Hz), 4,59 - 4,55 (m, 1H), 4,43 4,37 (m, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 4,07 (t, 1H, J = 9Hz), 3,76 (dd, 1H,  $J_1 = 3$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz), 3,62 - 3,56 (d, 1H, J = 18 Hz), 2,43 (dd, 1H,  $J_1 = 6$  Hz  $J_2 = 12$  Hz), 1,99 - 1,92 (m, 1H). CL-EM: 365  $[M+1]^+$ .

30 c) (6S,7aS)-6-azido-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



Se calienta a 70 °C durante 1,5 h la mezcla de la (6R,7aS)-6-bromo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso b) (1,45 g, 4 mmoles) y la NaN<sub>3</sub> (0,34 g, 5,2 mmoles) en DMF (50 ml). Después se añade agua (100 ml) a la mezcla, se extrae con EtOAc (100 ml x 2) y se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran a sequedad y se emplea el producto en bruto (1,0 g, 77 %) para el paso siguiente sin más purificación.

d) (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona

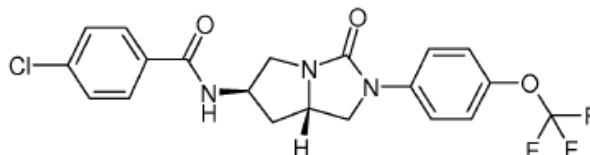


En atmósfera de H<sub>2</sub> se agita a 15 °C durante 1 h una mezcla de la (6S,7aS)-6-azido-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona en bruto (ejemplo 20, paso c) (0,90 g) y Pd al 10% sobre C (0,18 g) en THF anhidro (20 ml). Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con DCM / MeOH = 50:1 ~ 10:1), obteniéndose 0,70 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido gris. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,67 (d, 2H, J = 3 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 9 Hz), 3,96 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,86 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,54 - 3,52 (m, 1H), 3,18 - 3,17 (m, 1H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,35 - 1,31 (m, 1H); CL-EM: 302,1 [M+1]<sup>+</sup>.

e) 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida

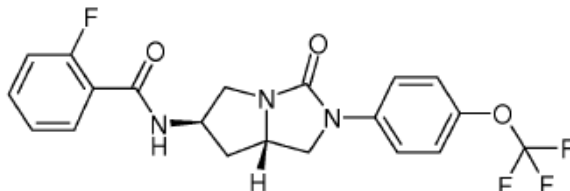
Se agita a 10 °C durante una noche una mezcla de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) (80 mg, 0,266 mmoles), el cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (101 mg, 0,53 mmoles), la NEt<sub>3</sub> (100 mg, 0,99 mmoles) y DCM (10 ml). Se lava la mezcla con agua (5 ml x 3), se seca con sulfato sódico anhidro y después se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con DCM / MeOH = 150:1), obteniéndose 58 mg (46 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,00 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 3,22 - 3,19 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 1H); CL-EM: 456,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 21: 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida



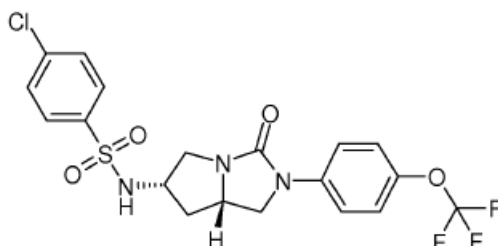
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 4-clorobenzoílo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,23 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,10 - 3,08 (m, 1H), 2,24 - 2,21 (m, 1H), 1,88 - 1,86 (m, 1H); CL-EM: 441,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 22: 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida



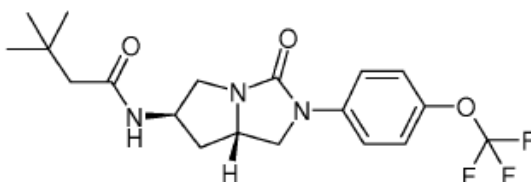
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 2-fluor-benzoílo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,28 - 7,08 (m, 4H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 3,12 - 3,10 (m, 1H), 2,27 - 2,24 (m, 1H), 1,86 - 1,83 (m, 1H); CL-EM: 424,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 23: 4-cloro-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida



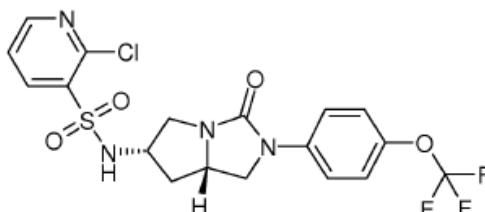
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 20) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) y el cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,80 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H); CL-EM: 476,0  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 24: 3,3-dimetil-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-butiramida



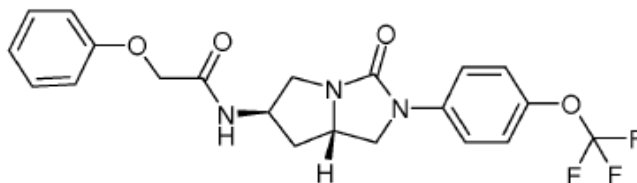
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de 3,3-dimetil-butirilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,53 - 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,20 - 4,18 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,72 - 3,70 (m, 1H), 2,98 - 2,96 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 3H), 1,82 - 1,79 (m, 1H), 1,05 (s, 9H); CL-EM: 400,1  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 25: [(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-sulfónico



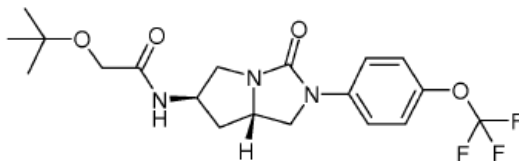
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 20) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) y el cloruro de 2-cloro-piridina-3-sulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,57 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 6 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,14 - 4,11 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H); CL-EM: 476,9  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 26: N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-2-fenoxi-acetamida



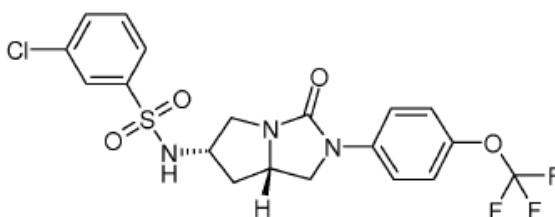
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de fenoxi-acetilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,05 - 6,89 (m, 3H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 3H), 4,23 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 1H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,82 (m, 1H); CL-EM: 436,1  $[M+1]^+$ .

Ejemplo 27: 2-tert-butoxi-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-acetamida



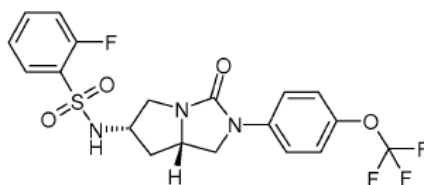
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida (ejemplo 1, paso i) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso h) y el cloruro de tert-butoxi-acetilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,53 - 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,20 - 4,18 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,72 - 3,70 (m, 1H), 2,98 - 2,96 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 3H), 1,82 - 1,79 (m, 1H), 1,05 (s, 9H); CL-EM: 400,1  $[M+1]^+$ .

10 Ejemplo 28: 3-cloro-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida



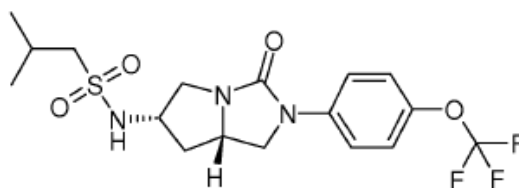
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 20) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) y el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,86 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,74 (t, 1H, J = 3 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, J = 9 Hz), 5,88 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,54 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H); CL-EM: 475,8  $[M+1]^+$ .

20 Ejemplo 29: 2-fluor-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 20) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) y el cloruro de 2-fluor-bencenosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,88 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 6 Hz), 5,87 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H); CL-EM: 459,9  $[M+1]^+$ .

30 Ejemplo 30: [(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-metil-propano-1-sulfónico

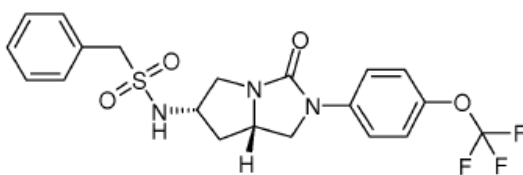


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 20) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) y el cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,53 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9 Hz), 4,80 (s, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,97 - 3,72 (m, 2H), 3,64 - 3,62 (m, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 2,93 (d, 2H, J = 6 Hz), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,24 (m, 1H), 1,57 - 1,55 (m, 1H), 1,09 (d, 6H, J = 6 Hz); CL-EM: 422,1  $[M+1]^+$ .

35

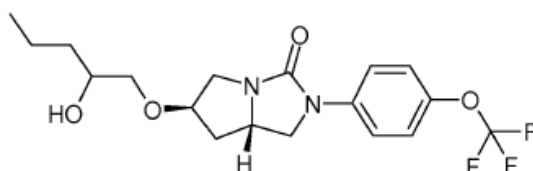


**Ejemplo 31:** N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metano-sulfonamida



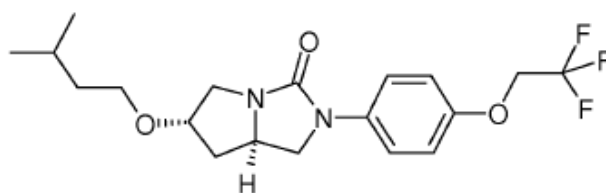
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida (ejemplo 20) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aS)-6-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 20, paso d) y el cloruro de fenil-metanosulfonilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,44 - 7,34 (m, 7H), 7,12 (d, 2H, J = 9 Hz), 5,39(d, 1H, J = 2,6), 4,26 (d, 2H, J = 1,5 Hz), 3,83 - 3,42 (m, 5H), 3,21 - 3,18 (m, 1H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 1,28 - 1,67 (m, 1H); CL-EM: 456,0  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 32:** (6R,7aS)-6-(2-hidroxi-pentiloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona

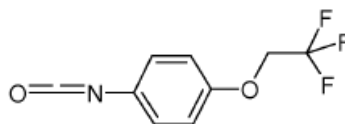


Se añade el NaH (25 mg, 70 % en aceite, 0,7 mmoles) a una solución de la (6R,7aS)-6-hidroxi-2-(4-trifluorometoxifenil)-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 1, paso e) (300 mg, 1 mmol) en THF anhidro (10 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se añade a la solución el 2-propiloxirano (300 mg, 3,5 mmoles) y en un tubo sellado se agita la mezcla a 75 °C durante una noche. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (3x30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1), obteniéndose 100 mg (26 %) del compuesto epigrafiado. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,20 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,09 - 4,00 (m, 3H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,18 (m, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 1,60 1,38 (m, 5H), 0,96 (t, 3H, J = 6,9 Hz); CL-EM: 389,1  $[M+1]^+$ .

**Ejemplo 33:** (6S,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirroló[1,2-c]imidazol-3-ona



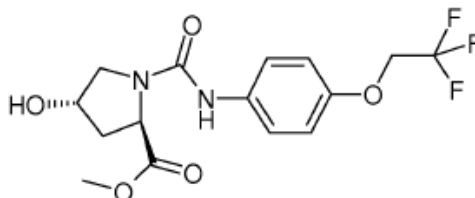
a) 1-isocianato-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno



A una mezcla de NaH (dispersión al 60%, 3,12 g, 78,01 mmoles) y DMF (60 ml) se le añade a 0 °C el 2,2,2-trifluor-etanol (7,09 g, 70,09 mmoles) y se agita durante 30 min. Se añade a 5-15 °C una solución del 1-fluor-4-nitro-benceno (10 g, 70,09 mmoles) en DMF (25 ml), se deja calentar a t. amb., se agita durante 2 h, se le añade agua-hielo, se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose 14 g (89 %) del 1-nitro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno en forma de sólido amarillo. A continuación se purga con nitrógeno una solución del 1-nitro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno (50 g, 226,2 mmoles) en metanol (400 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añade Pd al 10% sobre C (4,6 g). Se agita a t. amb. en atmósfera de hidrógeno (presión del balón) durante 24 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava con metanol, se separa el líquido filtrado a presión reducida y se lava con hexano, obteniéndose 37 g (87 %) de la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilamina en forma de líquido marrón. CL-EM: 192,4  $[M+1]^+$ . A una solución de la 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilamina (12 g, 62,82 mmoles) en DCM (1000 ml) se le añade el  $NaHCO_3$  sólido (52,77 g, 628,2 mmoles). Pasados 10 min se añade a la mezcla reaccionante el trifosgeno (27,96 g, 94,24 mmoles) disuelto en tolueno (30 ml) enfriando a 10 °C y se agita durante 10 min. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado y se somete dos veces a destilación azeotrópica con tolueno

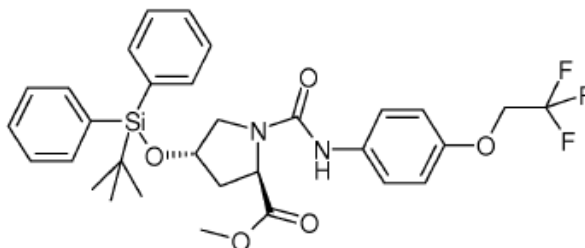
seco, obteniéndose 10 g del 1-isocianato-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno en forma de líquido aceitoso de color amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

b) (2R,4S)-4-hidroxi-1-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



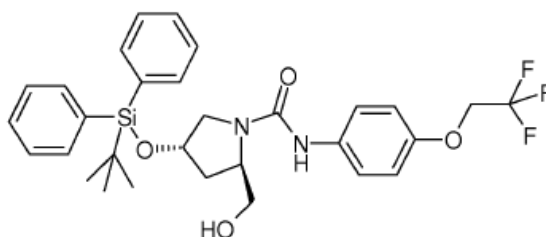
5 A una solución del clorhidrato de (2R,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (3 g, 16,57 mmoles) en THF (15 ml) se le añade el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (2,10 g, 19,88 mmoles) y se agita durante 15 min. A esta mezcla se le añade el 1-isocianato-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno (4,3 g, 19,88 mmoles) recién obtenido en THF (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo en DCM, se lava con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM), obteniéndose 2,7 g (50%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. CL-EM: 363,2 [M+1]<sup>+</sup>.

c) (2R,4S)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



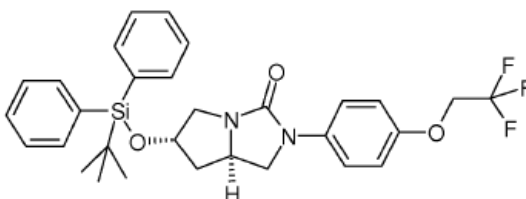
15 A una solución del (2R,4S)-4-hidroxi-1-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (3 g, 8,28 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade por goteo y con enfriamiento el imidazol (1,69 g, 24,87 mmoles) y después el TBDPS-Cl (3,5 g, 12,53 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua, se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano), obteniéndose 3,5 g (71 %) de la urea protegida con TBDPS en forma de líquido pegajoso incoloro.

d) [4-(2,2,2-trifluoretoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,4S)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carboxílico



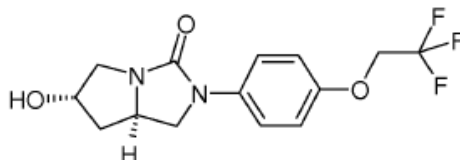
25 A una solución del (2R,4S)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (5 g, 8,33 mmoles) en THF (30 ml) se le añade a 0 °C el LiBH<sub>4</sub> (2M en THF, 6,25 ml) y se agita durante 2 h. A la mezcla se le añade a 0 °C el AcOH y se diluye con DCM. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano), obteniéndose 4,3 g (91 %) del compuesto epigrafiado en forma de líquido pegajoso de color amarillo pálido. CL-EM: 573,6 [M+1]<sup>+</sup>.

e) (6S,7aR)-6-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona



A una solución de la [4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,4S)-4-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (400 mg, 0,699 mmoles) en DCM (5 ml) se le añade a 0 °C la TEA (0,14 ml, 1,048 mmoles) y después el cloruro de mesilo (0,07 ml, 1,048 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se añade DCM, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se recogen 400 mg del residuo en THF (5 ml), se les añade el t-BuOK (91 mg, 0,813 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y DCM. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose la (6S,7aR)-6-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona en forma de sólido blanco mate.

f) (6S,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

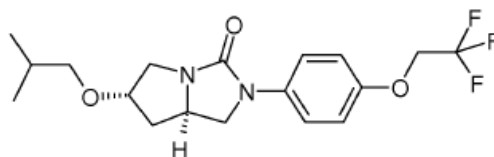


A una solución de la (6S,7aR)-6-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (250 mg, 0,451 mmoles) en THF (3 ml) se le añade a 0 °C el TBAF (1M en THF, 0,55 ml, 0,541 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentra la mezcla a presión reducida y se recoge el residuo en DCM. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano), obteniéndose 130 mg (90 %) del compuesto epigrafiado. CL-EM: 317,4 [M+1]<sup>+</sup>.

g) (6S,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

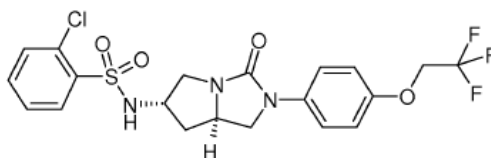
A una solución de la (6S,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (100 mg, 0,316 mmoles) en THF (3 ml) se le añade a temperatura ambiente el NaH (dispersión al 60%, 18,96 mg, 0,474 mmoles), se agita durante 30 min, después se le añade el 1-bromo-3-metil-butano (57,3 mg, 0,379 mmoles) y se mantiene en agitación durante 12 h. A la mezcla reaccionante se le añade una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y después se le añade DCM. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (eluyendo con acetato de etilo en hexano), obteniéndose 60 mg (49 %) del compuesto epigrafiado. CL-EM: 386 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 34: (6S,7aR)-6-isobutoxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona

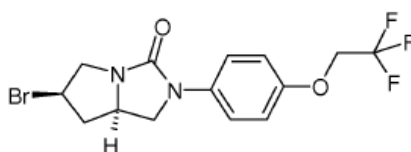


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6S,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 33, paso g) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona y el 1-bromo-2-metil-propano. CL-EM: 373 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 35: 2-cloro-N-((6S,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)-bencenosulfonamida



a) (6R,7aR)-6-bromo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona



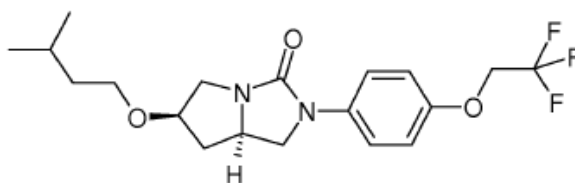
A una solución de la (6S,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 33, paso f) (900 mg, 2,848 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añade a temperatura ambiente el CBr<sub>4</sub>

(2,24 g, 8,544 mmoles) y se agita durante 10 min. Se añade la  $\text{PPh}_3$  (2,83 g, 8,544 mmoles) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose 850 mg (79 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. CL-EM: 381,1  $[\text{M}+1]^+$ .

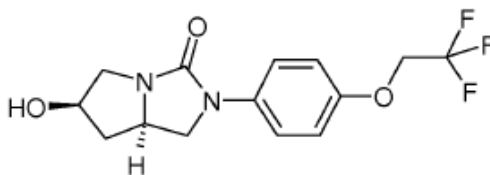
5 b) 2-cloro-N-((6S,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)-bencenosulfonamida

En un tubo sellado, a una solución de la (6R,7aR)-6-bromo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (50 mg, 0,130 mmoles) en DMF (3 ml) se le añaden el  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27,3 mg, 0,197 mmoles) y la 2-clorobencenosulfonamida (50,5 mg, 0,263 mmoles) y se calienta a 80 °C durante 12 h. Se eliminan todos los componentes volátiles a presión reducida y se extrae el residuo con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna Biotage (eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano), obteniéndose 17 mg (26,5%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. CL-EM: 489  $[\text{M}+1]^+$ .

15 Ejemplo 36: (6R,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



a) (6R,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

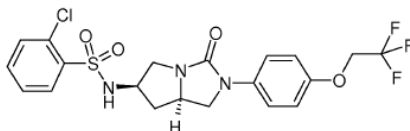


20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6S,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 33, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado por la misma secuencia de pasos de síntesis, partiendo del clorhidrato del (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. CL-EM: 317,4  $[\text{M}+1]^+$ .

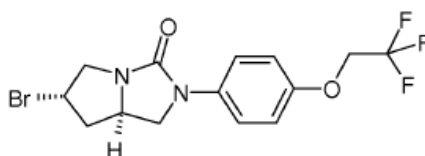
25 b) (6R,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6S,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 33) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona y el 1-bromo-3-metil-butano. CL-EM: 387  $[\text{M}+1]^+$ .

30 Ejemplo 37: 2-cloro-N-((6R,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)-bencenosulfonamida



35 a) (6S,7aR)-6-bromo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

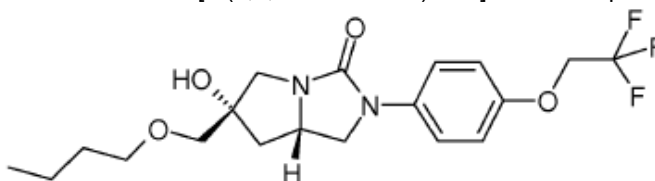


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6R,7aR)-6-bromo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 35, paso a) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6R,7aR)-6Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 36, paso a). CL-EM: 379,4  $[\text{M}+1]^+$ .

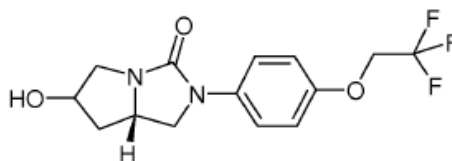
40 b) 2-cloro-N-((6R,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)-bencenosulfonamida

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-((6S,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 35) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (6S,7aR)-6-bromo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona y la 2-cloro-bencenosulfonamida. CL-EM: 489 [M+1]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 38:** (6S,7aS)-6-butoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

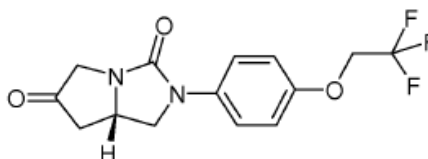


a) (S)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona



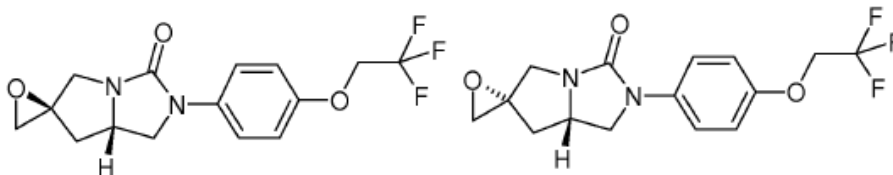
10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6S,7aR)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 33, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado por la misma secuencia de pasos de síntesis partiendo del clorhidrato del (S)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. CL-EM: 317,4 [M+1]<sup>+</sup>.

15 b) (S)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-tetrahydro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3,6-diona



A una solución de la (S)-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona (1 g, 3,16 mmoles) en DCM seco (20 ml) se le añade en porciones y con enfriamiento el PDC (3,6 g, 9,48 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 13 h. Después se filtra la mezcla reaccionante, se lava con metanol y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano), obteniéndose 500 mg (50 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. CL-EM: 315,4 [M+1]<sup>+</sup>.

25 c) (2R,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]tetrahydro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona y (2S,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]tetrahydro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona



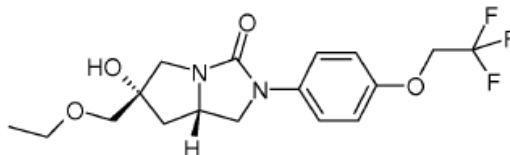
A una mezcla del yoduro de trimetil-sulfoxonio (70 mg, 0,350 mmoles) y NaH (20 mg, 0,477 mmoles) se le añade por goteo a 0 °C el DMSO seco (0,3 ml) y se agita durante 30 min. Se añade a esta mezcla la (S)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-tetrahydro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3,6-diona (100 mg, 0,318 mmoles) disuelta en DMSO (0,6 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre salmuera y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano), obteniéndose 20 mg del isómero (2R,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]tetrahydro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona (sólido blanco mate) CL-EM: 329,0 [M+1]<sup>+</sup> y 5 mg del isómero (2S,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]tetrahydro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona (sólido blanco mate) CL-EM: 329,0 [M+1]<sup>+</sup>.

d) (6S,7aS)-6-butoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona

40 A una solución agitada de la (2S,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]tetrahydro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona (40 mg, 0,121 mmoles) en butanol (5 ml) se le añade el NaH (al 60% en aceite, 7,3 mg, 0,18 mmoles) y se calienta a reflujo durante 12 h. A la mezcla reaccionante se le añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por

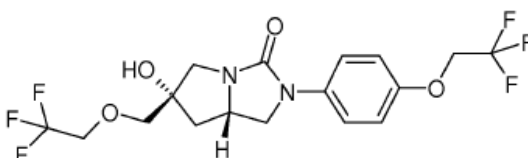
cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano, obteniéndose 12 mg (24 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. CL-EM: 403,0 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 39: (6S,7aS)-6-etoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2c]imidazol-3-ona



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6S,7aS)-6-butoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 38) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2S,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]tetrahidro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona y el NaOEt (al 21% en etanol) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 375,0 [M+1]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 40: (6S,7aS)-6-hidroxi-6-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]-imidazol-3-ona



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (6S,7aS)-6-butoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona (ejemplo 38) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2S,7a'S)-2'-[4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]tetrahidro-3'H-espiro[oxirano-2,6'-pirrolo[1,2-c]imidazol]-3'-ona y el 2,2,2-trifluor-etanol (desprotonado con NaH) en forma de sólido blanco mate después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexano. CL-EM: 375,0 [M+1]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo A

Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

	<u>por tableta</u>
25 ingrediente activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg
almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
30 hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	-----
	425 mg

Ejemplo B

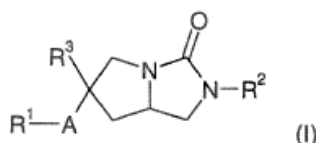
35 Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la composición siguiente:

	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
40 talco	4,5 mg
estearato magnésico	0,5 mg
	-----
	220,0 mg

45

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



5 en la que:

10  $R^1$  es alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, haloalcoxilquilo, hidroxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo, fenoxialquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, dichos fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxilquilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo y alcoxihaloalquilo;

15  $R^2$  es fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxilquilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo y alcoxihaloalquilo;

$R^3$  es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi, en el caso de que  $R^3$  sea hidroxilo o alcoxi, entonces A es un enlace;

$R^4$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

$R^5$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

20 A es -O-, -OC(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)O-, -NR<sup>4</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace, en el caso de que A sea un enlace, entonces  $R^1$  es alcoxilquilo o haloalcoxilquilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es haloalcoxilquilo o fenilo sustituido por un halógeno.

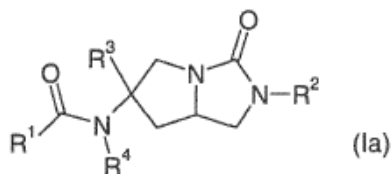
3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en el que  $R^2$  es fenilo sustituido por un haloalcoxi.

30 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que  $R^3$  es hidrógeno o hidroxilo, en el caso de que  $R^3$  sea hidroxilo, entonces A es un enlace.

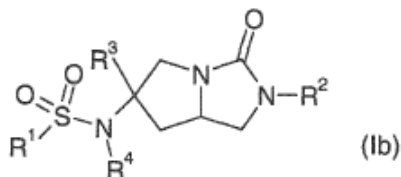
35 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que A es -O-, -NR<sup>4</sup>C(O)O-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace, en el caso de que A sea un enlace, entonces  $R^1$  es alcoxilquilo o haloalcoxilquilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que A es un enlace y  $R^1$  es alcoxilquilo o haloalcoxilquilo.

40 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, de la fórmula (Ia).



8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, de la fórmula (Ib).



9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, elegido entre:

45 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamida;  
 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 (6R,7aS)-6-(tolueno-4-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-(3-metil-butano-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona;

- (6R,7aS)-6-(4-fluor-bencenosulfonyl)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6R,7aS)-6-(1-fenil-etoxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 propil-carbamato de (6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-ilo;  
 (4-fluor-bencil)-carbamato de (6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-ilo;  
 5 N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida;  
 4-metil-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-metil-propano-1-  
 sulfónico;  
 3-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 10 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-  
 sulfónico;  
 [(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-hidroxi-piridina-3-  
 sulfónico;  
 15 1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-1-propilurea;  
 1-(3-fluor-fenil)-1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-urea;  
 3-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamidamida;  
 4-metil-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 20 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamidamida;  
 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamidamida;  
 4-cloro-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 3,3-dimetil-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-butiramida;  
 [(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-cloro-piridina-3-  
 sulfónico;  
 25 N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-2-fenoxi-acetamidamida;  
 2-tert-butoxi-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-acetamidamida;  
 3-cloro-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 2-fluor-N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 30 [(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-amida del ácido 2-metil-propano-1-  
 sulfónico;  
 N-[(6S,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-C-fenil-metanosulfonamida;  
 (6R,7aS)-6-(2-hidroxi-pentiloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6S,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 35 (6S,7aR)-6-isobutoxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 2-cloro-N-[(6S,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 (6R,7aR)-6-(3-metil-butoxi)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 2-cloro-N-[(6R,7aR)-3-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 (6S,7aS)-6-butoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 40 (6S,7aS)-6-etoximetil-6-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;  
 (6S,7aS)-6-hidroxi-6-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegido entre:

- 2-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 2-fluor-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 1-(3-fluor-fenil)-1-metil-3-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-urea;  
 50 4-cloro-N-[(6R,7aS)-3-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il]-benzamidamida;  
 (6S,7aS)-6-hidroxi-6-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-hexahidro-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 55 11. Un proceso para obtener un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, que consiste en la reacción de

a) un compuesto de la fórmula (IV):





o de

b) un compuesto de la fórmula (VII):



5 en las que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1, A es  $-O-$ ,  $-OC(O)-$  o  $-NR^4C(O)O-$  en el paso a) y A es  $-NR^4C(O)O-$ ,  $-NR^4-$ ,  $-C(O)NR^4-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5-$ ,  $-S(O)_2NR^4-$ ,  $-NR^4S(O)NR^5-$  o  $-NR^4S(O)_2NR^5-$  en el paso b).

10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

20 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, cuando se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 11.