

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0709894-4 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2007
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) Int.Cl.:

C07D 207/16 2006.01
C07D 207/26 2006.01
C07D 207/32 2006.01
C07D 209/48 2006.01
C07D 249/08 2006.01
C07D 257/04 2006.01
C07D 271/06 2006.01
C07D 275/02 2006.01
C07D 277/34 2006.01
C07D 295/12 2006.01
C07D 403/12 2006.01
C07D 413/12 2006.01
C07D 417/12 2006.01
A61K 31/4196 2006.01

(54) Título: **INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE IV E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS**

(30) Prioridade Unionista: 03/04/2006 IN 610/CHE/2006

(73) Titular(es): Matrix Laboratories Limited

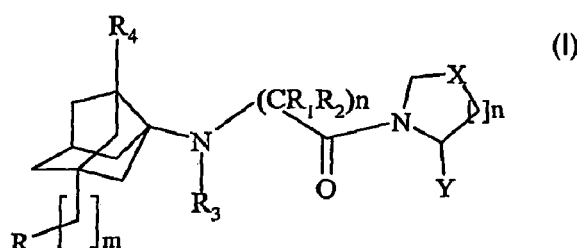
(72) Inventor(es): Ahmad Ishtiaque, Balasubramanian Gopalan, Dhamjewar Ravi, Mohammed Rasheed, Swamy Keshavapura Hosamane Sreedhara

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007000830 de 30/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/113634 de 11/10/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE IV E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS. A presente invenção refere-se a novos compostos representados pela Fórmula (1), onde R, R₁, R₂, R₃, X, Y, m, n são como definidos. A presente invenção refere-se aos compostos da Fórmula geral I seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus diastereômeros, seus biolômeros, seus polímeros, seus sais farmacologicamente aceitáveis e composições farmacologicamente aceitáveis contendo-os cujos são predominantemente inibidores de dipeptidil peptidase IV. A presente invenção também refere-se ao processo para a preparação de novos compostos de Fórmula (1) e seu uso no tratamento de diabetes tipo II e complicações diabéticas destas e também para o tratamento de dislipidemia, hipercolesterolemia, obesidade e hiperglicemia.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE IV E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS".

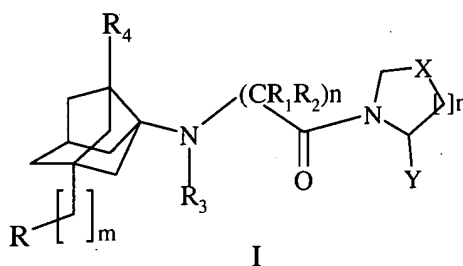
5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente da Índia Nº 610/CHE/2006 depositado em 3 de Abril de 2006 e Pedido Provisório dos Estados Unidos Nº USA 60/801.437, depositado em 18 de Maio de 2006, ambos os quais são pelo presente incorporados por referência.

Campo da Invenção:

10 A presente invenção refere-se aos novos compostos representados pela Fórmula I, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus solvatos, sais farmaceuticamente aceitáveis e composições farmaceuticamente aceitáveis contendo-os, que são úteis no tratamento da diabetes tipo II e complicações diabéticas bem como para o tratamento de
15 dislipidemia, hipercolesterolemia, obesidade, e hiperglicemia.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula I, que são predominantemente inibidores de serina protease, particularmente inibidores de dipeptidila peptidase, mais particularmente inibidores de dipeptidila peptidase IV, bem como aos seus derivados, seus
20 análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos. Adicionalmente, a presente invenção refere-se às composições farmaceuticamente aceitáveis contendo os compostos anteriormente mencionados.

25 Os compostos da presente invenção são representados pela Fórmula I



seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, bioisóste-

res, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que:

$X = CH_2, CHF, CF_2, CHCl, CHOH, CHOCH_3, NH, NCOCH_3, CHPh, O, \text{ ou } S, Y = CN,$

- 5 R_1 e R_5 são selecionados de hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, e hidróxi, R_2 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, alquila substituída, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, R_5NHC_{1-4} alquila, e $R_5NHC(NH)NHC_M$ alquila, R_3 é selecionado de hidrogênio e C_1 - C_4 alquila,
- 10 R_4 é selecionado de hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, alquila substituída, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alcanoilóxi, hidróxi, amino, nitro, C_2 - C_6 alquenila, acila, e halogênio, $n = 1$ ou $2, m = 0, 1, \text{ ou } 2,$ $R = R_{11}, R_{12}, \text{ ou } R_{13},$ em que
- 15 R_n compreende pelo menos um dos grupos selecionados de abaixo a), b), ou c), onde os grupos cicloalquila, heterociclila, e heteroarila opcionalmente substituída são ligados à porção nor-adamantila diretamente ou por meio de um metileno ou etileno adjacente, por ligação de C-C ou por ligação de C-N.
- 20 a) Um grupo cicloalquila, que é opcionalmente substituído por C_1 - C_4 alquila, dialquila, ou oxo, preferivelmente um sistema de anel C_4 - C_7 , mais preferivelmente um sistema de anel C_5 - C_6 , que pode ser também funcionalizado ou substituído com múltiplos graus de substituição. Exemplos de possíveis grupos cicloalquila são ciclopentano, cicloexano, ciclopentano diona, cicloexano diona e as possíveis substituições incluem C_1 - C_4 alquila, dialquila, e oxo.
- 25 b) Um grupo heteroarila opcionalmente substituído, preferivelmente um sistema de anel de 5 a 10 membros, em que o anel heteroarila é um sistema de anel aromático monocíclico ou um sistema de anel aromático
- 30 bicíclico compreendendo um, dois, ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre, e oxigênio. Grupos heteroarila possíveis incluem, porém não estão limitados a, tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, piridina,

- pirimidina, indol, furano, benzofurano, benzimidazol, indazol, tiofeno, e ben-
 zotiofeno e as substituições no anel heteroarila podem ser iguais ou diferen-
 tes e são selecionados de R_6 e R_7 , em que R_6 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila,
 C_2 - C_4 alquenila, hidróxi, hidroxialquila, alquilamino, haloalquila, amino, acila,
 5 $COOR_9$, ou COR_9 , e R_7 é selecionado de um grupo consistindo em hidrogê-
 nio, hidróxi, halogênio, amino, nitro, C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_4 alquenila, $COOR_9$,
 $CONR_8R_9$, COR_9 , $NHCOOR_8$, $NHS(O)_2R_8$, $NHS(O)R_8$, $NHS(O)_2NHR_8$,
 NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $NR_8S(O)_2R_9$, $NR_8CONR_8R_9$, $NR_8C(S)NR_8R_9$,
 $NHC(O)NHS(O)_2R_8$, OSO_2R_8 , ONR_8R_9 , SO_2R_8 , SOR_8 , SR_8 , $SO_2NR_8R_9$, e
 10 $S(O)_2OR_8$. Quando R_6 e R_7 estiverem presentes em átomos de carbono ad-
 jacentes do sistema anel, eles podem juntos formar um anel aromático de
 seis membros tal como fenila ou um anel heterocíclico tal como piridina com
 outras substituições tais como amino, hidróxi, alquila, alquil sulfonila, alquilti-
 o, alquil sulfinila, carbóxi, ou oxo.
- 15 c) Um grupo heterociclila opcionalmente substituído por grupos
 C_1 - C_3 alquila, dialquila e oxo, em que o sistema de anel heterocíclico é um
 sistema de anel mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros com um ou mais he-
 teroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre, e oxi-
 gênio, em que os heteroátomos podem também estar presentes como gru-
 20 pos funcionais, tal como N-óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos de enxofre,
 em que o sistema de anel heterocíclico podem conter uma ou duas ligações
 duplas, e em que o anel monocíclico heterocíclico pode ser opcionalmente
 fundido a um anel heteroarila, arila, ou um cicloalquila opcionalmente substi-
 tuído com C_1 - C_5 alquila, halogênio, hidróxi, amino, nitro, haloalquila, alquila-
 25 mino, carbóxi, $NH(CO)R_8$, $NHS(O)_2R_8$, $NHC(O)NHR_9$, $NHSOR_8$,
 $NHS(O)_2NHR_8$, NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $NR_8S(O)_2R_9$, $NR_8CONR_8R_9$,
 $NR_8C(S)NR_8R_9$, ou $NHC(O)NHS(O)_2R_8$. Exemplos de tais radicais de anel
 heterocíclico incluem, porém não estão limitados à, imidazolidinona, isotiazo-
 lidina- 1,1 -dióxido, pirrolidina, pirrolidinadiona, oxopirrolidina, isoxazolidina-
 30 diona, isoindoldiona, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina- 1,1 -dióxido, tiofe-
 no-1,1- dióxido, tiazolidinadiona, piperidina, piperazina, tetraidro pirimidinona,
 [1,2]-tiazinano- 1,1 -dióxido, tetraidro tiofeno- 1,1 -dióxido, piperidinona, e

tetraidrotopiran-1, 1 -dióxido.

R_{12} é selecionado de hidrogênio, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi, nitro, amino, ciano, alquil sulfonila, alquilsulfonila, alquiltio, amidinila, alcóxi, alcóxi carbonilamino, ureído, tioureído, alcanoíla, alcanoilóxi, alcanoil amino, carbamoíla, guanidila, C_1 - C_8 alquila, e C_2 - C_6 alquenila opcionalmente substituída.

R_{13} é arila opcionalmente substituída, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes e compreendem pelo menos um dos grupos selecionados de

10 a) hidrogênio;

b) C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_6 alquenila, halo, alquilhalo, alcóxi, alquilsulfonila, alquilsulfonila, alcóxi, alcanoíla, alcanoilóxi, acilamino, carbonilamino, guanidila, nitro, amino, $COOR_9$, $R_8NHC(O)R_9$, COR_9 , $CONR_8R_9$, $NHC(O)OR_8$, $NHC(O)R_8$, $NHC(O)NR_8R_9$, $NHC(O)NR_8R_9$, $NHS(O)_2R_8$, $NHS(O)R_8$, $NHS(O)_2NHR_8$, $NHS(O)_2NHC(O)R_8$, $NRSCOOR_9$, NR_8COR_9 , $NR_8S(O)_2R_9$, $NR_8CONR_8R_9$, $NR_8C(S)NR_8R_9$, $NHC(O)NHS(O)_2R_8$, $S(O)_2R_8$, SOR_8 , SR_8 , $S(O)_2NR_8R_9$, OCF_3 , $OS(O)_2R_8$, ou $OC(O)NR_8R_9$.

c) Sistema de anel saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, mono- ou bicíclico heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de C_1 - C_3 alquila, C_2 - C_6 alquenila, dialquila, e oxo, em que o sistema de anel heterocíclico é um anel de 4 a 10 membros com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre, e oxigênio, em que os heteroátomos podem também estar presentes como grupos funcionais, tal como N- óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos de enxofre. Exemplos de tais radicais de anel heterocíclico incluem, porém não estão limitados à, piridina, pirimidina, imidazolidinona, imidazolidinona, indazol, indol, isoindol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, cinalona, isotiazolidina- 1,1 -dióxido, pirrolidinona, 2-piperidinona, tetraidropirimidinona, azitidinona, e tiazano- 1, 1 -dióxido.

30 Os grupos R_8 , R_9 , e R_{10} , que são opcionalmente substituídos por grupos halogênio, hidróxi, alcóxi, ciano, nitro, alquila, acila, acilóxi, hidroxiálquila, amino, alquiltio, ou tioalquila, podem ser iguais ou diferentes e são in-

dividualmente selecionados de hidrogênio, C_1 - C_8 alquila opcionalmente substituída, arila, arilalquila, alcóxi carbonila, e arilalcóxi carbonila. Quando R_8 e R_9 estão presentes juntamente em um átomo de nitrogênio eles podem formar um sistema de 5 ou 6 membros saturado, parcialmente insaturado, ou insaturado cíclico contendo átomos de carbono, pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente um ou mais outros heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre, e nitrogênio.

A presente invenção também refere-se a um processo para a preparação de compostos de Fórmula I, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus solvatos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também refere-se a novos intermediários, processos para sua preparação, seu uso na preparação de compostos de Fórmula I, e seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus solvatos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Antecedentes da Invenção

A diabetes é caracterizada por níveis elevados de glicose de plasma ou hiperglicemia no estado de jejum ou após a administração de glicose durante um teste de tolerância à glicose oral. Existem dois tipos de diabetes. A diabetes tipo 1 é geralmente diagnosticada em crianças e adultos jovens, e foi previamente conhecida como diabetes juvenil. Na diabetes tipo 1, o corpo não produz insulina. A diabetes tipo 2 é a forma mais comum de diabetes. Na diabetes tipo 2, ou o corpo não produz insulina suficiente ou as células ignoram a insulina. Pacientes com a diabetes tipo 2 estão em risco aumentado de complicações macrovasculares e micro vasculares, incluindo doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão, nefropatia, doença vascular periférica, neuropatia, e retinopatia.

Uma significativa fração da população humana de rápido desenvolvimento é afetada por diabetes tipo 2, uma doença caracterizada por níveis elevados de glicose sangüínea e insuficiência relativa de insulina. Re-

centemente pesquisadores descobriram que a atividade de dois estimuladores potentes de secreção de insulina, GLP-1 e GIP, é rapidamente abolida pela serina peptidase dipeptidil peptidase IV (DPP-IV). DPP-IV é um membro da família de serina peptidases. CD26 ou DPP-IV é uma peptidase associada à membrana de 766 aminoácidos que é amplamente distribuída em numerosos tecidos. DPP-4 também existe como uma forma circulante solúvel em plasma e atividade similar a DPP-4- significante é detectável em plasma de seres humanos e roedores. A atividade biológica principal de CD26 (DPP-IV) é sua função enzimática. DPP-IV prefere substratos com uma prolina ou alanina de terminal amino na posição 2, pode também clivar substratos com aminoácidos não preferidos na posição 2. A estrutura de GIP, GLP-1 e GLP-2 revela uma alanina altamente conservada na posição 2, tornando estes peptídeos substratos putativos ideais para aminopeptidase dipeptidil peptidase 4 (DPP- 4). Eur J. Biochem. 1993, 214(3), 829- 35.

Uma alusão aos tratamentos disponíveis para a diabetes tipo 2, que não mudaram substancialmente em muitos anos, torna claro que todos eles têm suas limitações. Existem muitas estratégias farmacológicas para executar estes objetivos. Os primeiros destas séries são inibidores de alfa glicosidade tais como acarbose e miglitol, que funcionam interferindo com a ação das alfa-glicosidases presentes na borda escova do intestino delgado. A consequência desta inibição é uma redução na digestão e consequente absorção de glicose na circulação sistêmica. A redução na captação de glicose permite as células beta-pancreáticas regular a secreção de insulina mais eficazmente. A vantagem do uso dos inibidores de alfa-glicosidade é que eles funcionam localmente no intestino e não têm nenhuma ação sistêmica principal. Hipoglicemia geralmente não ocorre com o uso de inibidores de alfa-glicosidade, porém eles são eficazes na redução de níveis de glicose de plasma de jejum (FPG) e níveis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Os efeitos colaterais adversos comuns destes inibidores são distensão abdominal e desconforto, diarreia, e flatulência.

As classes sulfoniluréias e meglitinida de fármacos de hipoglicemia orais são referidas como secretagogos de insulina endógena porque

eles induzem a liberação pancreática de insulina endógena. Porque estes fármacos podem induzir hipoglicemia pronunciada, o tratamento é iniciado com a dose mais baixa o possível e cuidadosamente monitorado até a dose resultar em um FPG de 110-140 mg/dL. Sulfoniluréias funcionam ligando-se e inibindo o canal de potássio dependente de ATP pancreático que está normalmente envolvido na secreção de insulina mediada por glicose. As sulfoniluréias não têm efeitos significantes sobre os triglicerídeos, lipoproteínas ou colesterol circulantes. Os secretagogos de insulina de não-sulfoniluréia são tanto de rápida ação quanto de curta duração. Entretanto, meglitinidas (secretagogos de insulina de não-sulfoniluréia) exercem efeitos sobre a condução de potássio. Semelhantes às sulfoniluréias, as meglitinidas não têm efeitos diretos sobre os níveis circulantes de lipídeos de plasma.

As biguanidas reduzem os níveis de glicose de soro realçando a supressão mediada por insulina de produção de glicose hepática e realçando a captação de glicose estimulada por insulina por músculo esquelético. Metformina é um membro desta classe e é atualmente o fármaco de sensibilização à insulina mais amplamente prescrito em uso clínico. A administração de metformina não induz à liberação de insulina aumentada do pâncreas e como tal o risco de hipoglicemia é mínimo. Porque o maior sítio de ação por metformina é o fígado seu uso pode ser contra-indicado em pacientes com disfunção de fígado. Em fêmeas adolescentes com a diabetes tipo 2, o uso de metformina é altamente recomendado para reduzir a incidência bem como o potencial para síndrome do ovário policístico. Entretanto, as duas biguanidas, fenformina e metformina podem induzir acidose láctica e náusea/diarréia.

A família de receptor nuclear ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) tem recebido exame minucioso particular no campo de diabetes e como um resultado as tiazolidinadionas têm aparecido como uma classe terapêutica. As primeiras tiazolidinadionas de geração foram os agonistas de receptor PPAR gama-receptor e foram capazes de reduzir a resistência à insulina. Um efeito adverso associado com agonistas de receptor de PPAR gama é, entretanto, ganho de peso. Mais recentemente foram desenvolvidas

moléculas que ativam PPAR alfa. Esta classe é capaz de reduzir níveis de triglicerídeos e é também capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e como um resultado agonistas de PPAR alfa/PPAR gama duais foram desenvolvidos com efeitos benéficos propostos sobre os fármacos preferenciais de PPAR gama- e alfa-existent no tratamento de diabetes tipo 2. Porém, motivos de segurança reduziram a adoção destes fármacos.

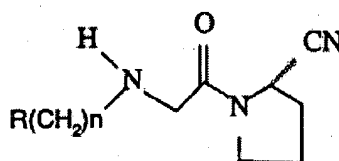
Uma das classes excitantes de agentes em desenvolvimento são agonistas de GLP-1. As respostas metabólicas primárias à liberação de GLP-1 das células L enteroendócrinas da gota são inibição de secreção de glucagon e realce de liberação de insulina dependente de glicose do pâncreas, ambos os efeitos induzem à excursão glicêmica diminuída. Porém, a ação hormonal de GLP-1 é rapidamente terminada como uma consequência de clivagem enzimática por DPP IV. Evidência clínica recente tem mostrado que a infusão de GLP-1 ou inibição de DPP IV pode resultar em reduções dramáticas em concentrações de glicose de plasma, reduções em HbA_{1c}, e melhora na função de célula beta-pancreática. Desse modo, ambas representam alvos potenciais para a prevenção da hiperglicemia associada com diabetes e função de insulina prejudicada. Existem vantagens e desvantagens com os métodos terapêuticos atuais alvejando a ação de GLP-1 em pacientes diabéticos. Uso atual de miméticos de GLP-1 e/ou agonistas de receptor de GLP-1 receptor (GLP-1R) focaliza em peptídeos ou peptídeos modificados e estes devem ser administrados por injeção, que induz aos problemas com a submissão do paciente.

Outros novos mecanismos para o tratamento de diabetes tipo 2 são inibidores de Dipeptidil peptidase-IV. Dipeptidil peptidase IV é uma proteína envolvida em clivagem de hormônios de incretina, portanto, servindo para regular homeostase de glicose e conseqüentemente revista como um alvo para o controle de diabetes tipo 2. A utilidade de dipeptidil peptidase IV no tratamento de Diabetes tipo 2 é baseada no fato de que dipeptidil peptidase IV *in vivo* facilmente inativa GLP-1 e GIP. Estas são as incretinas que são produzidas quando alimento é consumido. Estas incretinas estimulam a produção de insulina. A inibição de dipeptidil peptidase IV induz à inativação

de incretinas, sucessivamente a eficácia aumentada de incretinas em produção de insulina estimulante pelo pâncreas. Portanto, a inibição de dipeptidil peptidase IV resulta em um nível aumentado de insulina de soro, uma observação interessante é que as incretinas são apenas produzidas quando alimento é consumido. Desse modo a inibição de dipeptidil peptidase IV não é suposta aumentar o nível de insulina refeições que podem induzir à hipoglicemia. A inibição de Dipeptidil peptidase IV é, portanto, esperada aumentar a insulina sem aumentar o risco de hipoglicemia. Inibidores de dipeptidil peptidase IV investigacionais oferecem uma vantagem sobre outras novas terapias desde que eles sejam oralmente administrados. A submissão em pacientes é muito maior com fármacos oralmente liberados do que com aqueles que requerem injeção. Desse modo, inibidores de dipeptidil peptidase IV, um novo método promissor para tratar a diabetes tipo 2, que funciona, pelo menos em parte, como estimuladores indiretos de secreção de insulina. Mecanismo e uso de inibidores de DPPIV em várias doenças são bem explicados nos Pedidos de Patentes de Técnica Anterior como WO 2005/033106 e são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

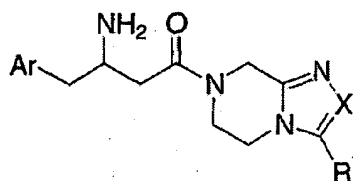
Técnica Anterior

O Pedido de Patente Internacional WO 00/34241 descreve os compostos da Fórmula genérica

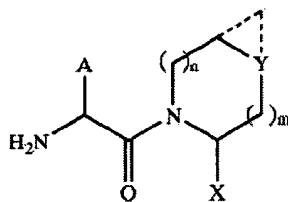


em que R é adamantila substituída.

O Pedido de Patente Internacional WO 03/04498 descreve os compostos da Fórmula genérica

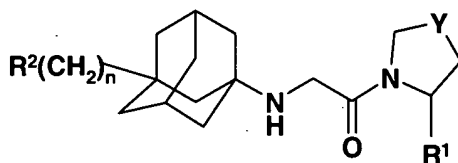


Pedido dos Estados Unidos US 2005/038020 descreve os compostos da Fórmula Genérica



em que A é um grupo adamantila opcionalmente substituída.

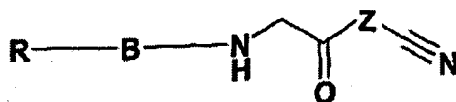
O Pedido de Patente Internacional WO 2006/090244 descreve os compostos de Fórmula



em que n é 0, 1, 2, ou 3.

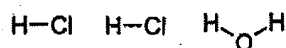
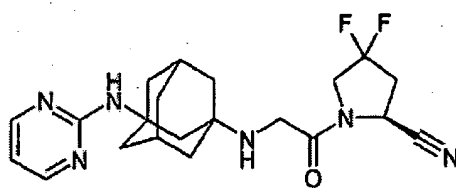
- 5 R2 é alquila substituída, alquenila substituída ou não-substituída, alquinila substituída ou não-substituída, cicloalquila substituída ou não-substituída, cicloalquilalquila substituída ou não-substituída, alquenila substituída ou não-substituída, cicloalquenilalquila substituída ou não-substituída, arila substituída ou não-substituída, arilalquila substituída ou não-substituída, heteroarila substituída ou não-substituída, grupo heterocíclico substituído ou não-substituído, heterociclilalquila substituída ou não-substituída, heteroarilalquila substituída ou não-substituída,
- 10 -NR₃R₄, -NH-S(O)_m-R₃, -NH-CR₃R₄, C(O)-R₅, -C(O)O-R₃, -C(O)NR₃R₄, -S(O)_m-, NR₃R₄, nitro, ciano, formila, acetila, halogênio, -SR^a, ou um grupo
- 15 de proteção.

O Pedido de Patente Internacional WO 2005/021536 descreve os compostos de Fórmula

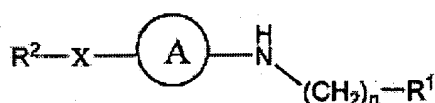


em que um dos possíveis substituintes de B é adamantil amina.

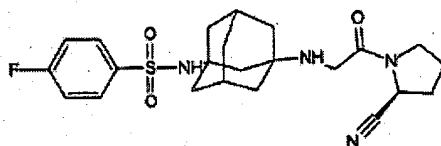
Um dos exemplos representativos é



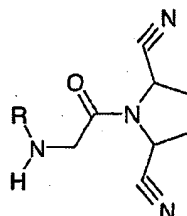
O Pedido de Patente Internacional WO 2006/012395 descreve os compostos de Fórmula



como inibidores de peptidase. Um dos exemplos representativos é

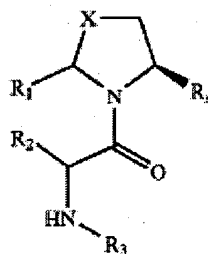


O Pedido de Patente Internacional WO2005095339 descreve os compostos de Fórmula



como inibidores de DPPIV.

US20050215784 descreve os compostos de Fórmula



como inibidores de DPPIV.

Embora existam alguns inibidores de DPPIV em diferentes estágios de testes clínicos tais como os exemplos acima fornecidos (LAF-237, MK-0431, BMS-477118, GSK23A), existe ainda uma necessidade de novos compostos nesta área e o objetivo da presente invenção é fornecer novos

compostos de pirrolidina de ciano de nor-adamantila representados pela Fórmula I que tem uma atividade inibidora de DDPIV bem como processos para sua preparação.

Sumário da Invenção

5 O objetivo da presente invenção é fornecer novos compostos de Fórmula I, tendo atividade de inibição de serina protease, particularmente atividade de inibição de dipeptidil peptidase IV para reduzir os níveis de glicose sangüínea, níveis de lipídeos, níveis de glicose e reduzir o peso corporal, contra a diabetes tipo II e complicações diabéticas. O objetivo principal da presente invenção é, portanto, fornecer novos compostos de pirrolidina de ciano de nor-adamantila representados pela Fórmula I, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus solvatos, sais farmacêuticamente aceitáveis e composições farmacêuticamente aceitáveis con-
10 tendo-os.
15

Outro aspecto da presente invenção é fornecer um processo para a preparação de compostos de pirrolidina de ciano de nor-adamantila representados pela Fórmula I, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis.
20

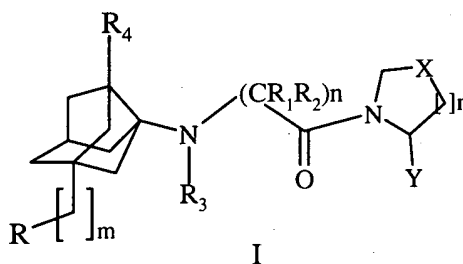
Outro aspecto da presente invenção é fornecer novos intermediários, processos para sua preparação e uso destes intermediários em processos para a preparação dos referidos compostos de pirrolidina de ciano de nor-adamantila representados pela Fórmula I e seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus polimorfos, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus solvatos, e sais farmacêuticamente aceitáveis.
25

Outro aspecto da presente invenção é fornecer composições farmacêuticas contendo os compostos da presente invenção representados pela Fórmula I, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus poli-
30

morfos, seus sais, solvatos, ou suas misturas em combinação com veículos, solventes, veículos adequados e outros meios normalmente empregados na preparação de tais composições.

Descrição Detalhada da Invenção

- 5 A presente invenção é para fornecer compostos representados pela Fórmula I



seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis em que

X= CH₂, CHF, CF₂, CHCl, CHOH, CHOCH₃, NH, NCOCH₃, CHPh, O, ou S,

Y = CN,

R₁ e R₅ são selecionados de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, e hidróxi,

- 15 R₂ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, alquila substituída, C₁₋₄ alcóxi C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila, R₅NHC₁₋₄ alquila, e R₅NHC(NH)NHC₁₋₄ alquila,

R₃ é selecionado de hidrogênio e C₁-C₄ alquila,

- 20 R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, alquila substituída, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcanoilóxi, hidróxi, amino, nitro, C₂-C₆ alquenila, acila, e halogênio, n = 1 ou 2, m = 0, 1, ou 2,

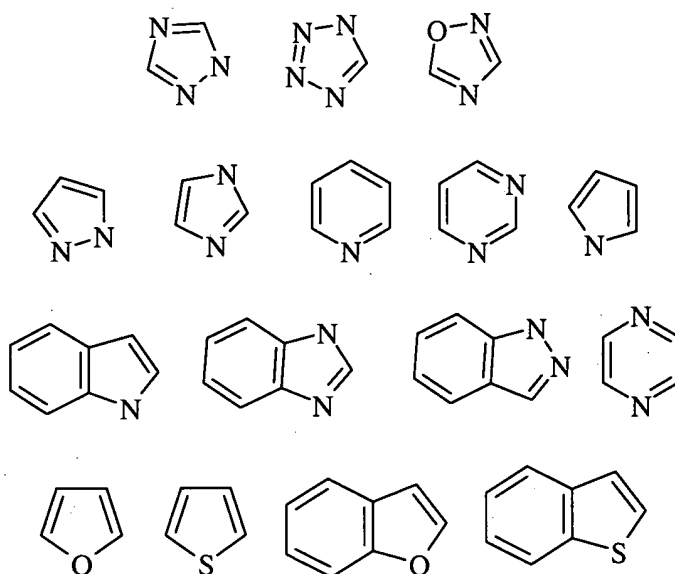
R = R₁₁, R₁₂, ou R₁₃, em que

- 25 R₁₁ compreende pelo menos um dos grupos selecionados de a), b), ou c), onde os grupos cicloalquila, heterociclila, e heteroarila opcionalmente substituída são ligados à porção nor-adamantila diretamente ou por meio de um metileno ou etileno adjacente, por ligação de C-C ou por ligação de C-N

a) Um grupo cicloalquila, que é opcionalmente substituído por C₁-C₄ alquila, dialquila, ou oxo, preferivelmente um sistema de anel C₄-C₇, mais preferivelmente um sistema de anel C₅-C₆, que pode ser também funcionalizado ou substituído com múltiplos graus de substituição. Exemplos de
 5 possíveis grupos cicloalquila são ciclopentano, cicloexano, ciclopentano diona, cicloexano diona e as possíveis substituições incluem C₁-C₄ alquila, dialquila, e oxo.

b) Um grupo heteroarila opcionalmente substituído, preferivelmente um sistema de anel de 5 a 10 membros, em que o anel heteroarila é
 10 um sistema de anel aromático monocíclico ou um sistema de anel aromático bicíclico compreendendo um, dois, ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre, e oxigênio. Grupos heteroarila possíveis incluem, porém não estão limitados à, tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, indol, furano, benzofurano, benzimidazol, indazol, tiofeno, e ben-
 15 zotiofeno e as substituições no anel heteroarila podem ser iguais ou diferentes e são selecionados de R₆ e R₇, em que R₆ é hidrogênio, C₁-C₄ alquila, C₂-C₄ alquenila, hidróxi, hidroxialquila, alquilamino, haloalquila, amino, acila, COOR₉, ou COR₉, e R₇ é selecionado de um grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, halogênio, amino, nitro, C₁-C₈ alquila, C₂-C₄ alquenila, COOR₉,
 20 CONR₈R₉, COR₉, NHCOOR₈, NHS(O)₂R₈, NHS(O)R₈, NHS(O)₂NHR₈, NR₈COOR₉, NR₈COR₉, NR₈S(O)₂R₉, NR₈CONR₈R₉, NR₈C(S)NR₈R₉, NHC(O)NHS(O)₂R₈, OSO₂R₈, OCONR₈R₉, SO₂R₈, SOR₈, SR₈, SO₂NR₈R₉, e S(O)₂OR₈. Quando R₆ e R₇ estão presentes em átomos de carbono adjacentes do sistema anel, eles podem juntamente formar um anel aromático de
 25 seis membros tal como fenila ou um anel heterocíclico tal como piridina com outras substituições tal como amino, hidróxi, alquila, alquil sulfonila, alquiltio, alquil sulfinila, carbóxi, ou oxo.

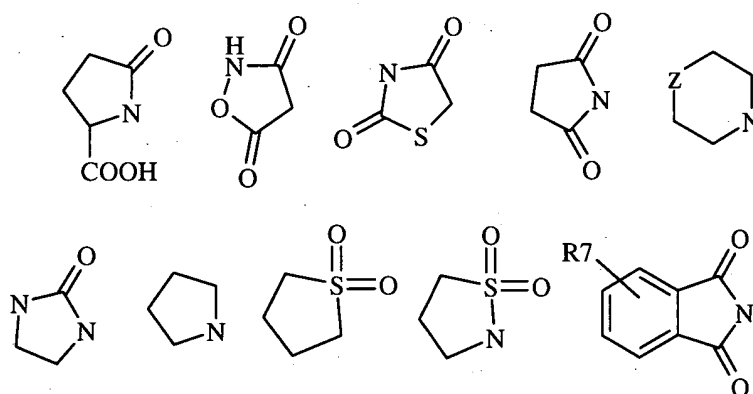
Também grupos heteroarila preferidos compreendem



estes exemplos não limitam a invenção.

- c) Um grupo heterociclila opcionalmente substituída por $C_1.C_3$ alquila, dialquil e grupos oxo, em que o sistema de anel heterocíclico é um sistema de anel mono- ou bicíclico de 4 a 10 membros com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre, e oxigênio, em que os heteroátomos podem também estar presentes como grupos funcionais, tal como N- óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos enxofre, em que o sistema de anel heterocíclico podem conter uma ou duas ligações duplas, e em que o anel monocíclico heterocíclico pode ser opcionalmente fundido a um anel heteroarila, arila, ou um cicloalquila opcionalmente substituído com $C_1.C_5$ alquila, halogênio, hidróxi, amino, nitro, haloalquila, alquilamino, carbóxi, $NH(CO)R_8$, $NHS(O)_2R_8$, $NHC(O)NHR_9$, $NHSOR_8$, $NHS(O)_2NHR_8$, NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $NR_8S(O)_2R_9$, $NR_8CONR_8R_9$, $NR_8C(S)NR_8R_9$, ou $NHC(O)NHS(O)_2R_8$. As possíveis substituições do sistema de anel heterocíclico incluem grupos $C_1.C_3$ alquila, dialquila, e oxo. Exemplos de tais radicais de anel heterocíclico incluem, porém não estão limitados A, imidazolidinona, isotiazolidina- 1,1 -dióxido, pirrolidina, pirrolidinadiona, oxopirrolidina, isoxazolidinadiona, isoindolediona, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-1,1. dióxido, tiofeno- 1,1 -dióxido, tiazolidinadiona, piperidina, piperazina, tetraidropirimidinona, [1, 2] -tiazinano- 1,1 -dióxido, tetraidro tiofeno-1,1 -dióxido, piperidinona, e tetraidrotiopiran- 1,1 -dióxido.

Outros grupos heterociclila preferidos compreendem



em que R_7 é como acima descrito e Z é CH_2 , O , S , SO_2 , NH , NR_6 , ou $\text{CH}(\text{OH})$. Estes exemplos não limitam a presente invenção.

R_{12} é selecionado de hidrogênio, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi, nitro, amino, ciano, alquil sulfinila, alquilsulfonila, alquiltio, amidinila, alcóxi, alcóxi carbonilamino, ureído, tiureído, alcanoíla, alcanoilóxi, alcanoil amino, carbamoíla, guanidila, opcionalmente substituída $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila.

R_{13} é arila opcionalmente substituída, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes e compreendem pelo menos um dos grupos selecionados de

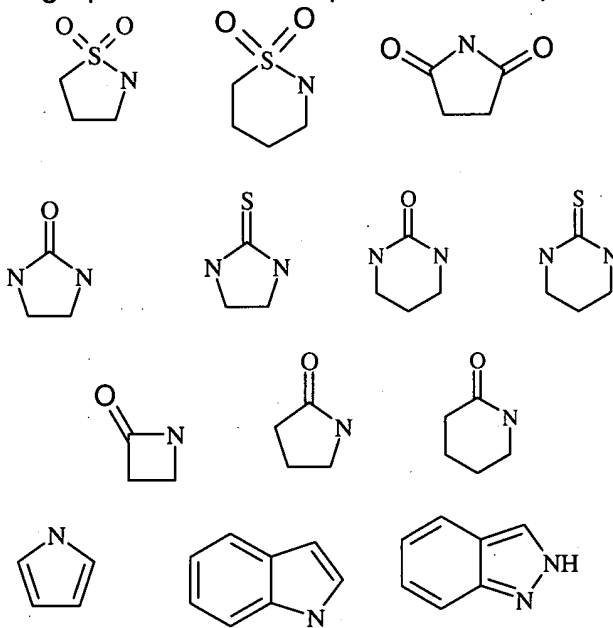
a) hidrogênio;

b) $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, halo, alquilhalo, alcóxi, alquil-sulfonila, alquilsulfonila, alcóxi, alcanoíla, alcanoilóxi, acilamino, carbonilamino, guanidila, nitro, amino, COOR_9 , $\text{R}_8\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$, COR_9 , CONR_8R_9 , $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_8$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_8$, $\text{NHS}(\text{O})\text{R}_8$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}_8$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$, NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{C}(\text{S})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, SOR_8 , SR_8 , $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, OCF_3 , $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_8$, ou $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$.

c) Sistema de anel saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, mono- ou bicíclico heterocíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, dialquila, e oxo, em que o sistema de anel heterocíclico é um anel de 4 a 10 membros com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre, e oxigênio, em que os heteroátomos podem também estar presentes como grupos funcionais, tal como N-óxidos, óxidos de enxofre, e dióxi-

5

Outros grupos heterociclíla preferidos compreendem



estes exemplos não limitam a presente invenção.

10

20

dos.

Certos compostos da presente invenção de Fórmula I podem conter um e/ou mais centros quirais e a presente invenção incorpora os estereoisômeros isolados, suas misturas, bem como os racematos correspondentes.

Listadas abaixo estão as definições de vários termos usados para descrever esta invenção.

O termo "alquila" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada linear ou ramificada alifática que opcionalmente pode ser substituída com múltiplos graus de substituição. Exemplos de "alquila" incluem, porém não estão limitados à, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, n-pentila, e isobutila. As substituições podem ser selecionadas de halogênio, hidróxi, alcóxi, acila, amino, e nitro. A menos que diferentemente especificado, por exemplo, pela frase " C_x-C_y alquila" que refere-se a um grupo alquila com número específico de carbonos, na especificação completa o termo "grupo alquila" refere-se a um grupo C_1-C_8 . Uma terminologia similar aplica-se a outras extensões também preferidas.

O termo "alquenila" usado aqui, sozinho ou em combinação com outros radicais, significa uma cadeia alifática C_2-C_6 linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações de carbono-a-carbono que podem ser opcionalmente substituídas com múltiplos graus de substituição. O termo "alquenila" inclui dienos e trienos de cadeias lineares e ramificadas e incluem grupos tais como vinila, alila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 4-heptenila, 5-heptenila, e 6-heptenila.

O termo "acila" refere-se a um grupo $-C(O)R_a$, em que R_a é C_1-C_4 alquila ou arila linear ou ramificada.

O termo "acilamino" usado aqui é representado por um grupo $-NHC(O)R_a$, em que R_a é definido como acima e exemplos são CH_3CONH , C_2H_5CONH , C_3H_7CONH , C_6H_5CONH .

O termo "alcanoilóxi" refere-se a um grupo $-OC(O)R_a$, em que R_a é C_1-C_4 alquila linear ou ramificada como acima definido; exemplos são

acetilóxi e propanilóxi.

O termo "alcanoila" refere-se a um grupo $-C(O)R_a$ -, em que R_3 é C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada como acima definido; exemplos são acetila e propanoíla.

- 5 O termo "alcanoilamino" refere-se a um grupo $-NH-C(O)R_a$ -, em que R_a é C_1 - C_4 alquila linear ou ramificada como acima definido; exemplos são CH_3CONH - e C_2H_5CONH -.

- O termo "alcóxi" refere-se a um grupo $-OR_a$ -, em que R_a é alquila como definido aqui. Exemplos representativos incluem, porém não estão limitados a, metóxi e etóxi.

O termo "alcoxicarbonila" refere-se a um grupo $-C(O)OR_a$ -, em que R_3 é alquila como definido aqui.

O termo "Alcoxicarbonilamino" refere-se a um grupo $-NHC(O)OR_a$ - onde R_a é alquila como definido aqui.

- 15 O termo "alquilamino" refere-se a um grupo $-N(R_a)_2$ -, em que um R_a é alquila e o outro R_a é independentemente H ou alquila como definido aqui.

O termo "alquil sulfinila" refere-se a um grupo $-S(O)R_a$ -, em que R_a é alquila como definido aqui.

- 20 O termo "alquil sulfonila" refere-se a um grupo $-S(O)_2R_a$ -, em que R_3 é alquila como definido aqui

O termo "alquiltio" refere-se a um grupo $-SR_a$ -, em que R_a é alquila como definido aqui. Exemplos representativos incluem, porém não estão limitados à, $-S-CH_3$, $-S-CH_2CH_3$.

- 25 O termo "alquilhalo" refere-se a um grupo R_aX -, em que R_a é alquila como acima definido e X representa um átomo halogênio selecionado de flúor, cloro, bromo, e iodo.

O termo "halogênio" refere-se um flúor, cloro, bromo, ou iodo.

- O termo "hidroxialquila" refere-se a um grupo R_aOH -, em que R_a é alquila como definido aqui e exemplos representativos incluem, porém não estão limitados a, hidróxi metila, hidróxi etila, e hidróxi propila.

O termo "arila" refere-se a um sistema de anel aromático com

cinco a dez átomos de carbono, que pode ser monocíclico ou bicíclico e insaturado ou parcialmente saturado, e um ou mais carbonos podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais heteroátomos selecionados de N, O, e S. O termo "arila" inclui anel(anéis) opcionalmente substituído com múltiplos graus de substituição e as substituições podem incluir alquila, alquile-
5 no, dialquila, e oxo.

O termo "aralquila" refere-se a um grupo Ar-R_a -, em que Ar e R_a são como acima definido.

O termo "arilalcoxicarbonila" refere-se a um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a\text{Ar}$ -,
10 em que Ar e R_3 são como acima definido.

O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel aromático monocíclico ou um sistema de anel aromático fundido compreendendo dois ou mais anéis aromáticos, preferivelmente dois anéis. Estes anéis heteroarila contêm um ou mais heteroátomos, tal como nitrogênio, enxofre, e oxigênio, em que grupos funcionais, tal como N-óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos são permissíveis como substituições de heteroátomo. O termo "heteroarila" inclui sistemas de anel opcionalmente substituídos. Exemplos de grupos heteroarila incluem furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno,
20 indol, indazol, e versões substituídas destes.

O termo "heterociclila" refere-se a um anel de 3 a 15 membros que é saturado ou tem uma ou mais ligações duplas. Estes anéis heterocíclicos contêm um ou mais e heteroátomos tais como átomos de nitrogênio, enxofre, e/ou oxigênio, em que grupos funcionais tal como N-óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos são substituições de heteroátomo permissíveis. Tal anel pode ser opcionalmente fundido a um ou mais anéis heterocíclicos, anéis arila ou anel (anéis) cicloalquila.
25

O termo "estereoisômeros" refere-se a certos compostos descritos aqui que contêm um ou mais centro quirais ou podem de outro modo ser capazes de existir como estereoisômeros múltiplos. O escopo da presente invenção inclui estereoisômeros puros, misturas de estereoisômeros tal co-
30

mo diastereômeros/enantiômeros purificados ou misturas enantiomericamente/diastereomericamente enriquecidas, e racematos.

O termo "bioisósteres" refere-se a compostos ou grupos que possuem volumes e formas moleculares próximos, aproximadamente a
 5 mesma distribuição de elétrons e que exibem propriedades físicas similares tais como hidrofobicidade. Os compostos bioisosteréicos afetam os mesmo sistemas bioquimicamente associados como agonista ou antagonistas e desse modo, produzem as propriedades biológicas que são relacionadas umas com as outras.

10 O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" inclui sais derivados de bases inorgânicas tais como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al, e Mn, sais de bases orgânicas tais como N'N'- diacetiletilenodiamina, 2-dimetilaminoetanol, isopropilamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, adamantil amina, dietanolamina, etilenodiamina, N'N'- benzil feniletilamina, hidróxido de colina, dicicloexilamina, metformina, benzilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialquilamina, tiamina, aminopirimidina, aminopiridina, purina, pirimidina, e espermidina, bases quirais tipo alquilfenilamina, glicinol, e fenil glicinol, sais de aminoácidos naturais tais como glicina, alanina, valina, leucina,
 15 isoleucina, norleucina, tirosina, cisteína, cistina, metionina, prolina, hidróxi prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, e fenilalanina, aminoácidos não-naturais tais como D-isômeros ou aminoácidos substituídos, sais de aminoácidos ácidos tais como ácido aspártico e glutâmico, guanidina, guanidina substituída em que os substituintes são selecionados
 25 de sais de nitro, amino, alquila, alquenila, alquinila, amônio, ou amônio substituído. Sais podem incluir sais de adição de ácido tais como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos selecionados de HCl, HBr, HI, acetatos, tartaratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos, e cetoglutaratos.
 30

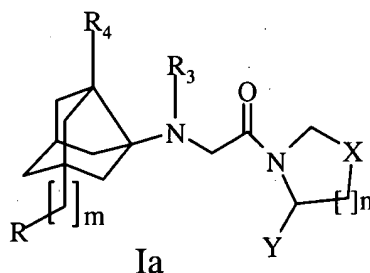
O termo "solvatos farmacologicamente aceitáveis" refere-se a aduzidos e co-cristalatos, tal como hidratos ou solvatos compreendendo ou

tros solventes, por exemplo, álcoois.

O termo "compostos da invenção" ou "presente invenção" refere-se aos compostos da presente invenção representados pela Fórmula I como definido aqui, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos.

O termo "veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados" inclui cargas sólidas ou diluentes e soluções aquosas estéreis ou orgânicas. O ingrediente ativo estará presente em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes fornecer os efeitos desejados como acima descrito. Desse modo, para administração oral, os compostos podem ser combinados com um sólido adequado, veículo líquido ou diluente para formar cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções, suspensões etc. As composições farmacêuticas podem conter componentes adicionais tais como aromatizantes, adoçantes, e excipientes.

Compostos preferidos da presente invenção são representados pela Fórmula Ia e a estrutura genérica fornecidas abaixo. Adicionalmente, modalidades preferidas são representadas por seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis.



em que:

$n = 1$ ou 2

$m = 0, 1,$ ou 2

$X = CH_2, CHF,$ ou S

$Y = CN$

R_3 é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_4 al-

quila

R_4 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, alquila substituída, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alcanoilóxi, hidróxi, amino, nitro, C_2 - C_6 alquenila, acila, ou halogênio

R é R_{11} , R_{12} ou R_{13} e R_{11} , R_{12} , R_{13} são como acima definidos.

5 Compostos preferidos da presente invenção compreendem os seguintes compostos:

(2*S*)-1-[1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil (triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino) acetil] pirrolidina-2-carbonitrila

10 (2*S*,4*S*)-4-flúor-1-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

(2*S*,4*R*)-4-flúor-1-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

(4*R*)-3-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila

15 (2*S*)-1-{*N*-[2-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)hexaidro-2, 5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil} pirrolidina -2-carbonitrila

(2*S*)-1-{*N*-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila

20 sal de cloridrato de (2*S*)-1-{*N*-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila

(2*S*)-1-{*N*-[2-(tiomorfolin-4-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

sal de cloridrato de (2*S*)-1-{*N*-[2-(tiomorfolin-4-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

25 (2*S*)-1-{*N*-[2-[(1, 1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

(2*S*)-1-{*N*-[2-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

30 (2*S*)-1-{*N*-[2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

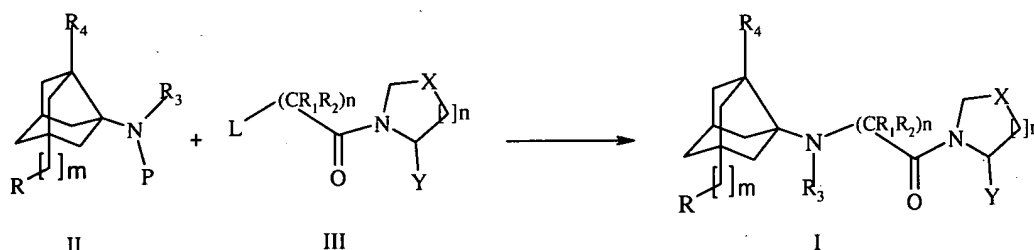
((2*S*)-1-{*N*-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidin-2-il)acetoneitrila

- (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro -2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidina-2-carbonitrila
- (2*S*,4*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila
- 5 (2*S*,4*R*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila
- (4*R*)-3-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila
- (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il) fenil] hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila
- 10 (2*S*,4*S*)-4-fluor-1-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila
- (4*R*)-3-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro -2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila
- 15 (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila
- (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila
- ((2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il) fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidin-2-il)acetonitrila
- 20 (2*S*)-1-[(tríciclo [3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino) acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
- sal de cloridrato de (2*S*)-1-[(tríciclo [3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino) acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
- (2*S*)-1-[[1-(1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
- 25 sal de cloridrato de (2*S*)-1-[[1-(1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
- (2*S*)-1-[[1-(1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
- 30 sal de cloridrato de (2*S*)-1-[[1-(1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
- (2*S*)-1-[[1-(1-etoxitriciclo [3.3.1.0^{3,7}] non-3-il) amino] acetil] pirrolidina-2-

- carbonitrila
 sal de cloridrato de (2*S*)-1-[[[(1-etoxitriciclo [3.3.1.0^{3,7}] non-3-il) amino] acetil]
 pirrolidina-2-carbonitrila
 sal de cloridrato de (2*S*)-1-[[[(1-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il) ami-
 5 no]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila
 (2*S*)-1-[*N*-(2-fluorohexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il)glicil]pirrolidina-2-
 carbonitrila
 sal de cloridrato de (2*S*)-1-[*N*-(2-fluorohexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-
 il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila
 10 (2*S*)-1-{*N*- [2- (2-oxopirrolidin-1-il) hexaidro-2,5-metanopentalen-3a (1*H*)-
 il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila
 sal de cloridrato de (2*S*)-1-{*N*- [2- (2-oxopirrolidin-1-il) hexaidro-2,5-
 metanopentalen-3a (1*H*)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila
 (2*S*)-1-{*N*-[2-(1, 1-dioxidoisotiazolidin-2-il) hexaidro-2,5-metanopentalen-3a
 15 (1*H*)- il] glicil} pirrolidina -2-carbonitrila
 sal de cloridrato de (2*S*)-1-{*N*-[2-(1, 1-dioxidoisotiazolidin-2-il) hexaidro-2,5-
 metanopentalen-3a (1*H*)- il] glicil} pirrolidina -2-carbonitrila
 (2*S*)-1-[*N*-(2-fenilhexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il)glicil]pirrolidina-2-
 carbonitrila
 20 sal de cloridrato de (2*S*)-1-[*N*-(2-fenilhexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-
 il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila
 (2*S*)-1-{*N*-[2-(4-nitrofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-
 il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila
 (2*S*)-1-{*N*-[2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-
 25 il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila

Outro aspecto da presente invenção fornece processos para a
 preparação dos compostos de Fórmula Geral I como acima descrito.

Esquema I :



em que

P é H ou um grupo de proteção

L é um grupo de partida selecionado do grupo consistindo em halogênios, tosilatos, mesilatos, e triflatos

5 R, R₁, R₂, R₃, R₄, n, m, X, e Y são como acima descritos

Os compostos de Fórmula I são preparados pelas seguintes etapas compreendendo:

a. Acoplar um equivalente de um compostos de Fórmula III com cerca de 1 a 5 equivalentes de um composto de amina de Fórmula II em sua
 10 forma livre ou como um sal ou como um composto, em que a amina é protegida, na presença de uma ou mais bases, tais como, porém não estão limitadas a, hidretos de metal alcalino tipo NaH e KH; organolítios tais como CH₃Li e BuLi; alcóxidos tipo NaOMe, NaOEt, e KOtBu; aminas terciárias tipo trietilamina e DBU; carbonatos tipo carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de sódio, e carbonato de célio.

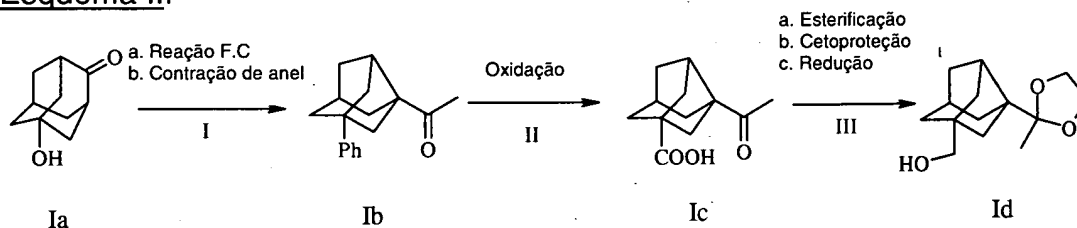
b. O referido acoplamento é realizado em uma temperatura variando em torno de -5°C a cerca de 120°C em um solvente inerte tal como diclorometano, dimetil formamida, tetraidrofurano, acetonitrila, DMSO etc.

c. O referido acoplamento é realizado durante 0,5 a 72 horas,
 20 preferivelmente durante 0,5 a 60 horas.

d. Isolar o composto resultante de Fórmula I.

Os compostos de Fórmula III podem ser preparados por métodos encontrados no estado da Técnica (*WO 2003/002553*, *WO 00/034241*, *WO 98/19998*, *US 2005/0038020*, *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*
 25 **1996**, 6, 1163-66, *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46, 2774-2789)

O intermediário II pode ser obtido por meio de uma seqüência de reação que é sumariada nos esquemas II e III.

Esquema II:

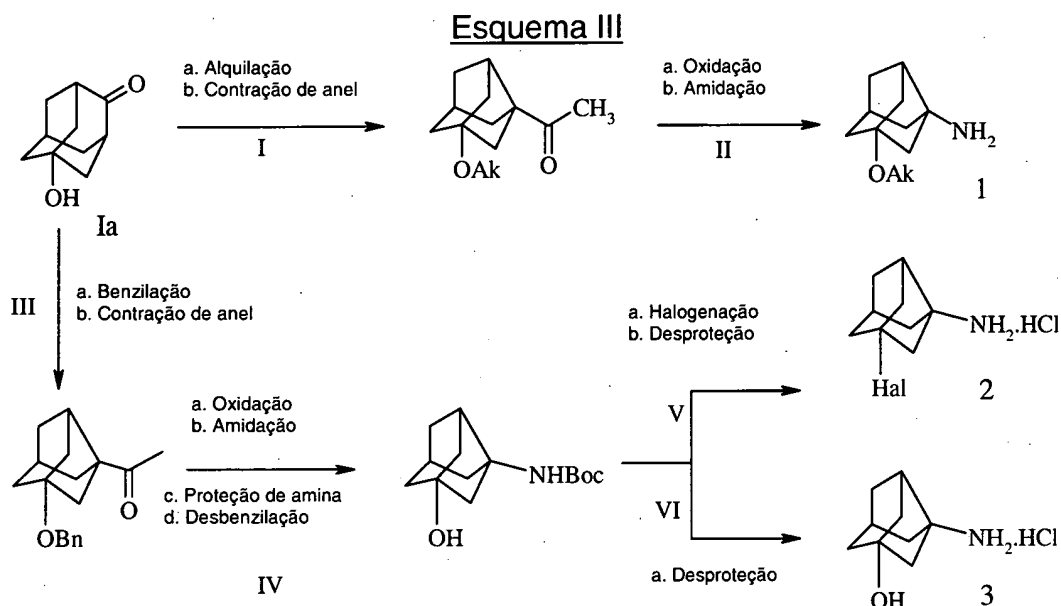
O esquema II é descrito nas seguintes etapas compreendendo:

1a. Reação Friedel Crafts de benzeno com adamantanona de 5-hidróxi na presença de ácido trifílico durante um período em torno de 1-4 horas em temperatura de refluxo para obter adamantanona de 5-fenila.

5 1b. Contração de anel de adamantanona em noradamantanona ocorre em 2 etapas, primeiro convertendo em 2-metil-5-fenil adamantan-2-ol por reação Grignard, em que o reagente Grignard é selecionado do grupo compreendendo haletos de metais de metila tipo CH_3MgCl , CH_3MgBr ,
 10 CH_3MgI seguido por contração de anel na presença de um agente de oxidação em solventes tipo água, THF, benzeno, ou uma combinação dos referidos solventes seguido por tratamento com uma base um solvente prótico tal como água, álcoois para formar Ib. Álcoois preferidos são $\text{C}_1\text{-C}_4$ álcoois e uma base é selecionada de álcalis tipo NaOH e KOH . O agente de oxidação
 15 pode ser selecionado de monóxido de cloro, hipocloreto tipo NaOCl ou tetraacetato de chumbo na presença de iodo.

II. O grupo fenila de compostos Ib é convertido em grupo ácido carboxílico na presença de um agente de oxidação tipo $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ em temperatura ambiente para formar Ic.

20 III. O grupo carboxílico de composto Ic é convertido e, seu éster de alquila, o grupo ceto é protegido com um 1,2-diol tal como 1,2-etano diol ou um 1,3-diol tal como 1,3-propano diol na presença de solventes orgânicos tipo benzeno ou tolueno em sua temperatura de refluxo utilizando um catalisador de ácido tal como p-TSA, CSA, e BF_3 esterato. Na etapa seguinte, o
 25 éster é reduzido a álcool por um agente de redução tal como LiAlH_4 , NaBH_4 , e DIBAL-H em um solvente inerte tipo THF, éter, ou misturas destes em uma temperatura em torno de 0°C para formar Id.



O esquema III é descrito nas seguintes etapas:

- Ia. O grupo hidróxi de Ia, na 5ª posição é alquilado por um agente de alquilação tipo haletos de alquila (tais como CH_3I , CH_3Br ou brometo de isopropila) utilizando bases fortes tais como NaH , KH , ou NaOCH_3 para formar adamantanona de 5-hidróxi; seguido por contração de anel.

- Ib. Adamantanona de 5-alcóxi é convertido em 5-alcóxi noradamantil etanona convertendo-a em 2-metil-5-alcoxiadamantan-2-ol por reação Grignard seguido por contração de anel de adamantanona em noradamantano na presença de um agente de oxidação em um solvente tipo água, THF, benzeno, ou uma combinação de tais solventes seguido pelo tratamento com uma base em um solvente prótico tal como água, álcoois, ou misturas destes para formar 5-alcóxi noradamantil etanona.

- IIa. O grupo etanona no composto obtido pela etapa 1 é convertido em um ácido carboxílico por tratamento com um agente de oxidação tipo hipobrometos, hipocloritos (tais como NaOBr , NaOCl), etc. a cerca de 0°C seguido por uma etapa de aminação.

- IIb. A conversão do ácido em uma função de amina por tratamento com uma azida tipo NaN_3 ou nBu_4NN_3 sob condições ácidas na presença de solventes tipo CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN em uma temperatura em torno de 35 a 50°C para obter noradamantilaminas de alcóxi (1).

IIIa. Em outra rotina, o grupo hidroxila de composto Ia é benzila-

do por reação com benzilhaletos tipo benzilbrometo em um solvente (por exemplo, THF, DMF, NMP) a cerca 0°C durante cerca de 10-18 horas para formar adamantanona de benzilóxi seguido por contração de anel para formar benzilóxi noradamantil etanona.

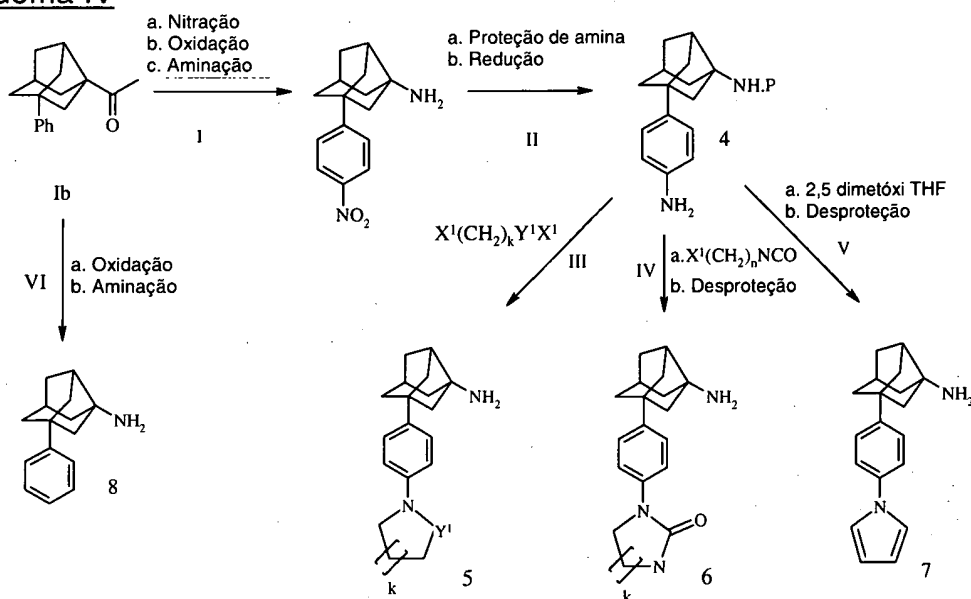
- 5 IV. A benzilóxi noradamantil etanona obtido na etapa III é convertida no ácido correspondente por um agente de oxidação seguido por etapa de aminação (b). A amina, desse modo formada é protegida por grupos de proteção de amina convencionais tipo Boc, Cbz ou Fmoc seguido por desbenzilação (d). A desbenzilação é realizada em uma atmosfera de H₂ sob
- 10 catálise de Pd/C em solventes próticos tipo metanol, etanol ou IPA em temperatura ambiente durante 1-3 horas para formar hidróxi noradamantil amina, em que o grupo amina é protegido.

- V. A halogenação do grupo hidroxila seguida por desproteção da amina do composto obtido a partir da etapa IVd produz uma nor-adamantila
- 15 halossustituída em forma de sal 2.

VI. A desproteção da amina do composto obtido a partir da etapa IVd produz uma noradamantilamina hidroxissustituída em forma de sal 3.

- Os compostos de intermediário 1, 2, 3 desse modo obtidos são reagidos com pirrolidinas de cloroacetilciano para formar os compostos finais
- 20 correspondentes de acordo com o Esquema I

Esquema IV



$X^I = \text{halo}; Y^I = SO_2, CO; P = \text{Boc, Cbz, Fmoc}; k = 1, 2, 3$

Esquema IV é descrito pelo seguinte

Ia. O grupo fenila de composto Ib (como obtido no esquema I) é nitrado por uma mistura de nitração em um procedimento convencional por $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ a cerca de 0°C .

5 Ib. A nitrofenil noradamantil etanona obtida na etapa Ia é oxidada para converter a etanona no ácido correspondente por um agente de oxidação seguida por uma etapa de aminação.

Ic. A conversão do ácido em amina é realizada por tratamento com uma azida tipo NaN_3 ou $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$ sob condições acídicas na presença de solventes tipo CHCl_3 , CH_2Cl_2 , ou acetonitrila em uma temperatura em torno de 35 a 50°C .
10

Ila. O grupo amina no composto obtido a partir da etapa I é protegido por um grupo de proteção de amina convencional tipo Boc, Cbz, ou Fmoc.

15 IIb. O grupo nitro é reduzido em uma amina por agentes de redução tal como Pd/C , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Zn /formiato de amônio, ou $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ etc. Na presença de solventes tipo ésteres (por exemplo, acetato de etila), álcoois (por exemplo, metanol, etanol), THF, água ou uma combinação destes para formar o composto fenil amino (4).

20 III. O composto fenil amino (4) obtido pela etapa II é reagido com $\text{X}^1(\text{CH}_2)_n\text{Y}^1\text{X}^1$, em que X^1 é um grupo halo selecionado de F, Cl, Br, I, Y^1 é SO_2 ou CO, na presença de uma base orgânica tipo trietilamina ou DBU e um solvente inerte tipo THF, CH_2Cl_2 , acetonitrila, ou DMF seguido por ciclicização na presença de hidróxido de metal alcalino tais como LiOH, NaOH, ou
25 KOH em água com catalisador de transferência de fase tal como haletos de tetraalquilamônio (por exemplo, amoniodeto de tetrabutila) e desproteção do grupo de proteção de amina para obter o composto de fenil noradamantil amina substituído por heterociclo correspondente (5).

IV. Em outro método o composto (2) obtido a partir da etapa II é
30 reagido com $\text{X}_1(\text{CH}_2)\text{NCO}$ na presença de bases orgânicas tipo trietilamina ou DBU, um solvente tipo THF, CH_2Cl_2 , acetonitrila, DMF, ou misturas destes; seguido por ciclicização para obter o composto substituído por heterociclo

correspondente, que, por outra desproteção de amina, formar os compostos de fenil noradamantil amina substituídos por heterociclo correspondente (6).

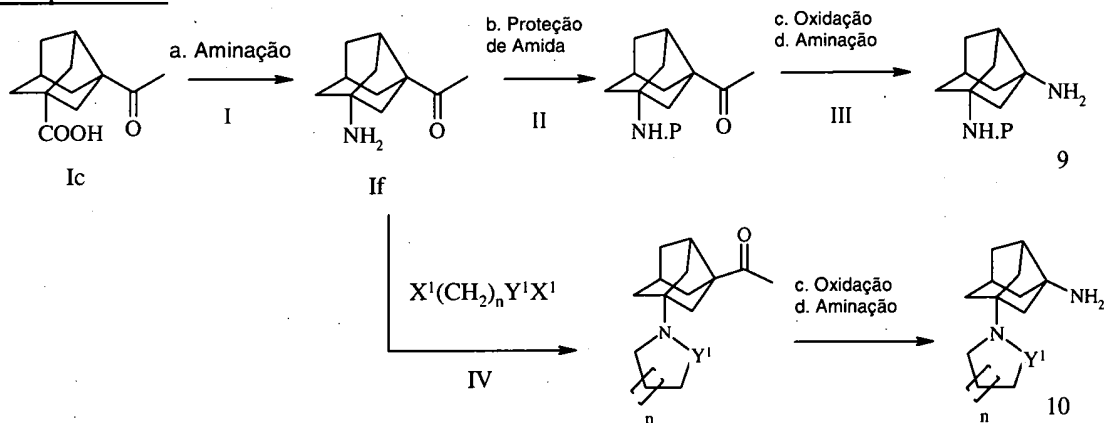
V. Em outro método, o composto fenil amina (2) obtido a partir da etapa II é reagido com tetraidrofurano de 2,5-dimetóxi em ácido acético glacial em temperatura de refluxo para formar compostos substituídos por pirrol, que, em outra desproteção de amina, formam os compostos de fenil noradamantil amina substituídos por pirrol correspondente (7).

Vla. O grupo etanona da fenilnoradamantiletanona (Ib) (como obtido no esquema II) é convertido em grupo ácido por um agente de oxidação seguido por uma etapa de aminação.

Vlb. A conversão de ácido em amina por azidas como acima descrito, forma os compostos de nor-adamantila substituídos por fenila correspondente (8).

Os compostos de amina intermediária obtidos 4, 5, 6, 7, 8 são reagidos com pirrolidinas de cloroacetilciano para formar os compostos finais correspondentes de acordo com o Esquema I.

Esquema V



Esquema V é descrito pelo seguinte:

Ia. O grupo ácido carboxílico de composto Ic (obtido por meio do esquema II) é convertido na amina por tratamento com uma azida tipo NaN_3 em um meio ácido ou com difenilfosforilazida na presença de bases orgânicas tipo trietilamina, solventes tipo benzeno ou tolueno em temperatura de refluxo.

Ilb. O grupo amina de composto se obtido a partir da etapa I, é protegido com um grupo de proteção de amina convencional tipo Boc, Cbz,

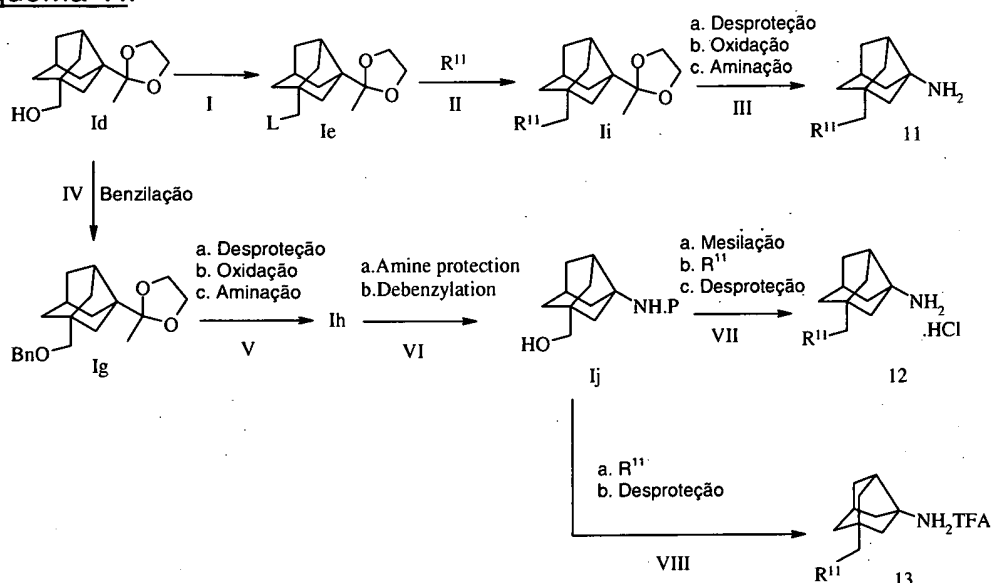
ou Fmoc, seguido por uma etapa de oxidação.

IIIc. A oxidação do composto do composto obtido pela etapa II é realizada por agentes de oxidação para obter um derivado de ácido carboxílico.

- 5 IIIId. Este grupo ácido carboxílico do composto obtido a partir da etapa IIIc é convertido em uma amina por tratamento com azida com, por exemplo, NaN_3 em um meio ácido ou com difenilfoforilazida na presença de bases orgânicas tipo trietilamina, em um solvente tipo benzeno ou tolueno em temperatura de refluxo seguido por hidrólise com um hidróxido de metal
10 tal como KOH, NaOH, LiOH em água em temperatura ambiente para formar a noradamantilamina substituída por amina correspondente (9).

- IV. O composto amino (If) obtido a partir da etapa I é reagido com $\text{X}^1(\text{CH}_2)_n\text{Y}^1\text{X}^1$, em que X^1 é halogênio e Y^1 is $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{CO}-$ na presença de bases orgânicas tipo trietilamina e um solvente tipo THF ou CH_2Cl_2 seguido por ciclização utilizando hidróxidos de metal alcalino em água com um
15 catalisador de transferência de fase tal como iodeto de tetrabutilamônio para obter os compostos substituídos por heterociclo correspondente com um grupo etanona, que após as etapas de oxidação e aminação como descrito em IIIc e IIIId, é convertido nas noradamantilaminas substituídas por hetero-
20 ciclo correspondente (10).

Os compostos de amina intermediária obtidos 9, 10 são reagidos com pirrolidinas de cloroacetilciano para formar os compostos finais correspondentes de acordo com o Esquema I.

Esquema VI:

Esquema VI é descrito pelo seguinte:

- I. Para produzir o composto Ie, o grupo hidroxila de composto Id é transformado em um grupo de partida L por, por exemplo, mesilação, tosi-
 5 lação, ou halogenação na presença de uma base orgânica tipo trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina, piridina, NMP, ou N-metil-morfolina em uma temperatura em torno de 0°C.
- II. O grupo de proteção L de Ie é substituído por grupo R^{11} na
 10 presença de uma base e um solvente em uma temperatura em torno de 80-120°C para formar Ii. As bases são selecionadas de bicarbonatos ou carbonatos de álcali tipo Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , ou $KHCO_3$. Os solventes são selecionados de dimetilformamida, DMSO, NMP, ou similar.
- IIIa. O grupo ceto protegido de composto Ii obtido a partir da e-
 15 tapa II é desprotegido por, por exemplo, reação com p-TSA em acetona em temperatura de refluxo para formar um composto de etanona.
- IIIb. O composto de etanona é oxidado no ácido carboxílico cor-
 respondente na presença de um agente de oxidação, que pode ser selecio-
 nado de monóxido de cloro, hipocloretos tipo NaOCl ou tetraacetato de
 chumbo na presença de iodo.
- 20 IIIc. O ácido carboxílico é convertido em uma amina por reação
 com uma azida tipo NaN_3 sob condições acídicas na presença de solventes
 tipo $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , ou acetonitrila a cerca de 35 a 45°C para formar a nora-

damantilamina substituída por R^{11} (11).

IV. Em outra rotina, o grupo hidroxila de Id como obtido a partir do esquema II, é benzilado por reação com benzilhaletos tipo benzilbrometos em solventes tipo THF, DMF, ou NMP a cerca de 0°C durante cerca de 5 10-18 horas para formar o noradamantano de benzilóxi substituído por ceto (Ig).

Va. O grupo ceto protegido de composto Ig é desprotegido para obter a etanona como descrito na etapa IIIa.

Vb. O grupo etanona do composto de noradamantiletanona de 10 benzilóxi é oxidado para produzir o ácido carboxílico como descrito na etapa IIIb.

Vc. O grupo carboxílico do composto obtido a partir da etapa Vb é convertido em uma amina por reação com difenilfosforilazida na presença de bases orgânicas tipo trietilamina, solventes tipo benzeno, ou tolueno em 15 temperatura de refluxo seguido por hidrólise com hidróxidos de metal tais como KOH, NaOH, ou LiOH em água em temperatura ambiente para formar noradamantilamina de benzilóxi (Ih).

Vla. O grupo amina do composto Ih obtido a partir da etapa Vc é protegido por grupos de proteção de amina convencionais com anteriormen- 20 te descritos seguido por uma etapa de desbenzilação.

Vlb. A desbenzilação é realizada na presença de atmosfera de H_2 sobre Pd/C em solventes práticos solventes tipo metanol, etanol, ou IPA em temperatura ambiente durante 1-3 horas para formar o composto Ij.

VIIa. O grupo hidroxila de composto Ij é mesilado, tosilado, ou 25 halogenado para formar um grupo de partida na presença de bases orgânicas tipo trietilamina, N,N-diisopropil etilamina, piridina, N-metil-piperidina, ou N-metil-morfolina em temperatura ambiente.

VIIb. O composto obtido a partir de VIIa é reagido com um grupo R^{11} na presença de uma base e um solvente em uma faixa de temperatura 30 em torno de 80-120°C. As bases são selecionadas de bicarbonatos ou carbonatos de álcali tipo Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , e $KHCO_3$. Solventes are selecionadas de DMF, DMSO, NMP etc.

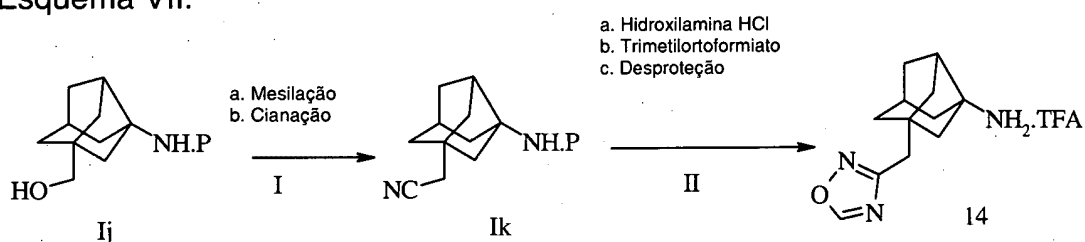
VIIc. O grupo amina protegida do composto substituído por R^{11} obtido a partir da etapa VIIb é desprotegido métodos convencionais, por exemplo, por tratamento com HCl seco em solventes tipo EtOAc, éter, ou 1,4-dioxano em uma temperatura entre 0°C e temperatura ambiente para formar uma noradamantilamina substituída por R^{11} como sal de cloridrato (12).

VIIIa. Em outro método, o grupo hidroxila de Ij é reagido com o grupo R^{11} na presença de trifetilfosfina, diisopropilazodicarboxilato, e um solvente orgânico tipo benzeno, tolueno, ou THF em uma temperatura de cerca de 20°C a cerca 110°C durante cerca de 2-6 horas para formar o composto substituído por R^{11} .

VIIIb. O grupo amina protegida do composto substituído por R^{11} obtido a partir da etapa VIIIa é desprotegido por tratamento com ácido trifluoroacético em um solvente tipo CH_2Cl_2 ou $CHCl_3$ em torno de 0°C para formar a noradamantanomina substituída por R^{11} como um sal de TFA (13).

Os compostos intermediários obtidos 11,12, 13 são reagidos com pirrolidinas de cloroacetilciano para formar os compostos finais correspondentes de acordo com o Esquema I.

Esquema VII:



Esquema VII é descrito pelo seguinte:

Ia. Para formar um grupo de partida L, o grupo hidróxi de composto Ij é mesilado, tosilado, ou halogenado na presença de bases orgânicas tipo trietilamina, N,N-diisopropil etilamina, piridina, N- metil-piperidina, ou N-metil-morfolina em uma temperatura ambiente. O composto obtido a partir de Ia é reagido com um agente de cianação tipo NaCN na presença de um solvente aprótico tipo DMF a 100-110°C durante cerca de 12-15 horas para obter um composto (Ik).

Ila. O composto Ik é reagido com cloridrato de hidroxilamina para formar amidoxima, que sob reação com trimetilortoformiato na presença

de uma quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. A desproteção final produz o composto 14.

O composto intermediário obtido 14 é reagido com pirrolidinas de cloroacetilciano para formar os compostos finais correspondentes de acordo com o Esquema I.

Entende-se que em qualquer um dos esquemas acima, qualquer grupo reativo na molécula de substrato pode ser protegido de acordo com qualquer procedimento convencional conhecido na técnica anterior. Grupos de proteção adequados compreendem butildimetilsilila terciária, metoximetila, trifenil metila, benziloxicarbonila, THP etc. para a proteção de grupo hidroxila ou hidróxi fenólico; N-Boc, N-Cbz, N-Fmoc, e benzofenoneimina para a preparação de grupos amino ou anilino; proteção de acetal por aldeídos, proteção de cetel por cetona. Os métodos para a formação e remoção de tais grupos dependem da molécula a ser protegida que são conhecidos na técnica.

Também como parte da invenção, na realização da invenção onde exista um é um grupo de partida ele pode selecionado do grupo compreendendo halogênios (tipo cloro, bromo), sulfonila de o-tolueno, sulfonila de o-metila.

Os estereoisômeros dos compostos de acordo com esta invenção podem ser preparados utilizando reagentes em sua forma enantiomérica simples no processo onde possível ou conduzindo-se a reação na presença de reagentes ou catalisador em sua forma enantiomérica simples ou resolvendo-se a mistura de métodos convencionais de estereoisômeros. Alguns dos métodos preferidos incluem o uso de resolução microbiana, resolvendo os sais diastereoméricos formados com ácidos quirais tais como ácido mandélico, ácido canforsulfônico, ácido tartárico, ácido, ou ácido láctico onde aplicável ou bases quirais tais como brucina, cinchona alcalóides, ou seus derivados.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados reagindo-se o composto de Fórmula I com cerca de 1 a 5 equivalentes de bases tais como hidróxidos de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino,

hidróxido de cálcio, ou hidróxido de magnésio em solventes próticos ou apróticos tipo metanol, etanol, propanol, IPA, éter, THF, dioxano etc. Alternativamente, onde aplicável os sais de adição de ácido são preparados por tratamento com ácidos tais como ácidos hidroálicos tipo HCl, HBr; ácido nítrico, 5 ácido sulfúrico, ácidos fosfórico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanosulfônico, ácido acético, ou ácido cítrico em solventes compreendendo pelo menos um selecionado de acetato de etila, éteres, álcoois, acetona, THF, dioxano, ou misturas destes.

Diferentes polimorfos de um composto de Fórmula geral I da 10 presente invenção podem ser preparados por cristalização do composto de Fórmula I sob condições diferentes. Por exemplo, fazendo uso de solventes comumente utilizados ou suas misturas para recristalização, cristalização em diferentes faixas de temperatura, diferentes técnicas de resfriamento, tipo resfriamento muito rápido a muito lento durante a cristalização, expondo-se o 15 composto à temperatura ambiente, aquecendo ou fundindo-o seguido por resfriamento gradual etc. A presença de polimorfos pode ser determinada por um ou mais métodos tipo espectrometria de RMN de sonda sólida, DSC, TGA, difração de Pó de Raio X ou IR.

Em outra modalidade da presente invenção, os compostos po- 20 dem ser purificados utilizando técnicas tais como cristalização a partir de solventes tais com pentano, dietiléter, éter isopropílico, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, acetona, metanol, etanol, isopropanol, água, ou suas combinações, ou o composto I pode ser purificado por cromatografia de coluna utilizando alumina ou sílica-gel e eluindo a coluna com solventes tais 25 como hexano, éter de petróleo, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, acetona, metanol, ou combinações destes.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas contendo os compostos como acima definido, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus bioisósteres, 30 seus polimorfos, seus enantiômeros, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis em combinação com diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados. As compo-

sições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são úteis como antidiabético, hiperlipidêmicos e anti-hipercolesterolêmicos.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem cargas sólidas, diluentes, e soluções estéreis aquosas ou orgânicas. O ingrediente ativo estará presente em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes para fornecer os efeitos desejados como acima descrito. Desse modo, para administração oral, os compostos podem ser combinados com um diluente ou um veículo sólido ou líquido adequado para formar, por exemplo, cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções ou suspensões. As composições farmacêuticas, podem, se desejado, conter componentes adicionais tais como aromatizantes, adoçantes, ou excipientes.

A rotina de administração pode ser oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, ou parenteral, por exemplo, retal, depósito, subcutânea, intravenosa, intra-uretral, intramuscular, intranasal, como uma solução oftálmica ou um ungüento, que eficazmente transporta o composto ativo da presente invenção que inibe a atividade enzimática de DPPIV para o sítio apropriado ou desejado de ação. Para administração oral, se um veículo sólido for utilizado, a preparação pode ser em forma de comprimido, ou pode ser colocada em cápsula de gelatina dura ou em forma de pó ou pélete, ou pode ser em forma de uma pastilha ou um tablete. Se o veículo líquido for utilizado, a preparação pode ser na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole, ou um líquido injetável estéril tal como uma solução ou suspensão líquida aquosa ou não aquosa. Para administração nasal um veículo líquido, em particular um veículo aquoso, é utilizado como uma aplicação de aerosol. Para aplicação parenteral, composições adequadas são suspensões ou soluções injetáveis, preferivelmente soluções aquosas.

Um outro aspecto da presente invenção é o uso de compostos da invenção como uma composição farmacêutica em uma quantidade terapêuticamente eficaz para o tratamento de distúrbios metabólicos, diminuição de glicose sangüínea, para o tratamento de diabetes tipo II, para o tratamento de tolerância à glicose prejudicada, para o tratamento de glicose de jejum

prejudicada, para o tratamento de obesidade, para a prevenção de hiperglicemia, para o tratamento de dislipidemia, hipercolesterolemia, e hipolipidemia.

Os compostos da presente invenção são eficazes sobre uma ampla faixa de dosagem. Por exemplo, no tratamento de humanos, as dosagens podem estar em torno de 0,05 a 1000 mg, e preferivelmente em torno 0,1 a 500 mg por dia. A dosagem exata depende do modo de administração, da terapia requerida, da forma em que o ingrediente ativo é administrado e do paciente a ser tratado; do peso corporal do indivíduo a ser tratado e da preferência e experiência do médico interino. Aqui, o indivíduo é considerado como um ser humano.

A invenção também abrange pró-fármacos de composto da invenção, que sob administração sofrem conversão por processo metabólico antes de tornar-se substâncias farmacológicas ativas. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais de compostos da invenção, que são facilmente conversíveis *in vivo* em compostos da invenção.

A invenção também abrange os metabólitos ativos dos compostos da presente invenção.

Ensaio de atividade de Dipeptidil peptidase IV

A inibição de atividade proteolítica de DPP-IV foi ensaiada seguida por hidrólise de Ala-Pro-7-amino-4-trifluorometilcumarina (Ala-Pro-AFC) e quantificação fluorométrica do AFC liberado. DPP-IV humano recombinante (expresso em células Sf9 de insetos) foi utilizado para o ensaio. Os compostos teste foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO). Geralmente, a enzima (cerca de 20 ng/ml em 100 mM de tampão de Tris-HCl, pH 8,0) foi pré-incubada na ausência (1% de DMSO) e presença de várias concentrações dos compostos teste durante 15 minutos a 37°C. A reação foi iniciada pela adição de 20 µM de Ala-Pro-AFC e também incubada durante 30 minutos a 37°C. O AFC liberado foi avaliado em um espectrofluorômetro com comprimentos de ondas de excitação e emissão fixados a 400 nm e 510 nm, respectivamente. Os resultados foram expressos como percentual de inibição de atividade de enzima. Uma referência padrão (um inibidor conhecido de DPP-IV) foi sempre incluída no ensaio.

Os compostos da presente invenção foram descobertos inibir a fluorescência induzida por DPPIV com constantes inibidores em uma faixa de cerca de 0,5 nM a 500 nM .Em uma faixa preferida, os compostos da presente invenção a fluorescência induzida por DPPIV inibida com constantes inibidores de cerca de 0,1 nM a 300 nM e em uma faixa mais preferida, os compostos da presente invenção a fluorescência induzida por DPPIV inibida com constantes inibidores de cerca de 1 nM a 120 nM.

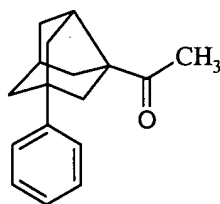
Como mostrado na Tabela abaixo, os exemplos exerceram inibição potente de DPP-IV.

Composto	Valor de IC ₅₀ em nM	Composto	Valor de IC ₅₀ em nM
Exemplo 1	8,1	Exemplo 17	8,7
Exemplo 2	2,8	Exemplo 18	~30
Exemplo 3	>300	Exemplo 19	15,4
Exemplo 4	7	Exemplo 20	30
Exemplo 5	11	Exemplo 21	64,5
Exemplo 6	100	Exemplo 22	30
Exemplo 7	30	Exemplo 23	11,9
Exemplo 8	22	Exemplo 24	100
Exemplo 9	31,2	Exemplo 25	100
Exemplo 10	~30	Exemplo 26	21,8
Exemplo 11	20	Exemplo 27	30
Exemplo 12	5	Exemplo 28	30
Exemplo 13	300	Exemplo 29	~30
Exemplo 14	6,4	Exemplo 30	~32,4
Exemplo 15	4	Exemplo 31	21,0
Exemplo 16	0,95	Exemplo 32	53,6

Os seguintes exemplos são fornecidos para facilitar alguém versado na técnica praticar a invenção, e são meramente ilustrativos da invenção, porém não limitam o escopo da invenção.

Preparação I

1-(1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona



Etapa I: adamantanona (12 g, 80 mmols) foi adicionada sob agitação ao ácido nítrico (98%, 100 mL) em temperatura de banho de gelo durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas, e em seguida aquecida para 60 °C durante 2 horas até a maioria do dióxido de nitrogênio ser evaporado. Ácido nítrico em excesso foi destilado sob pressão reduzida. O óleo amarelo claro solidificou sob resfriamento (NO₃ aduzido do hidroxiketona). Água (40 mL) e H₂SO₄ concentrado (98%, 15 mL) foram adicionados. A solução amarela clara resultante foi aquecida no banho de vapor em uma coifa (gás nitroso) durante 1 hora. A solução foi em seguida resfriada e extraída com uma mistura de 2:1 de *n*-hexano e dietiléter para remover adamantanona não reagida (1,0 g). A camada de ácido foi neutralizada com 30% de solução de NaOH aquosa, e durante o aquecimento, extraída com clorofórmio. Os extratos foram combinados, lavados com solução de salmoura, e concentrados a vácuo. O produto bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (15 mL) e hexano foi adicionado até nenhum precipitado ser formado. O material sólido foi isolado por filtração e secado para obter 5-hidróxi-adamantan-2-ona. Produção: 9,0 g (70%), Sólido; M.R: 278,8-300 °C (decompõe-se) m/z (M+1) 167; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 2,70-2,55 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 10H), ¹³C RMN (CDCl₃) 75 MHz δ 217,0, 66,7, 46,7, 46,6, 44,7 (2C), 43,8, 37,9 (2C), 29,5.

Etapa II: a uma solução agitada de composto 5-hidroxiadamantan-2-ona (10,0 g, 60,2 mmols) em benzeno (180 mL) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (5,3 mL, 60,2 mmols) durante um período de 30 minutos em temperatura ambiente. Após agitação da mistura reacional durante 5 minutos em temperatura ambiente, foi refluxada durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada para 0°C e NaHCO₃ aquoso saturado (76 mL) foi adicionado durante um período de 30 minutos. Duas camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com éter e a camada

aquosa foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 5-feniladamantan-2-ona (10,5 g) como um sólido branco em 80% de produção. M.R: 53,8-60,9 °C, m/z (M+1) 227; IR (cm^{-1}): 2921,2853, 1717, 1446, 1060, 758, 698, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,37-7,30 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,30-2,0 (m, 11H). ^{13}C RMN (CDCl_3) 75 MHz δ 217,8, 147,8, 128,3 (2C), 126,1, 124,6 (2C), 46,9 (2C), 44,3 (2C), 41,9, 35,9, 38,4 (2C), 28,0.

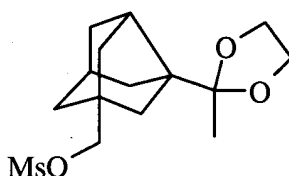
Etapa III: iodeto de metilmagnésio recentemente preparado em éter (1 M, 85 mL) foi adicionada através de uma cânula ao 5-feniladamantan-2-ona (9,6 g, 42,5 mmols) obtido na etapa II, em THF (85 mL) a 0°C. Após agitação a 0 °C durante 0,5 horas, a mistura reacional foi extinguida agitando solução de NH_4Cl aquosa saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diisopropiléter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 2-metil-5-fenil-adamantan-2-ol (9,9 g) como um sólido esbranquiçado em 97% de produção. M.R: 98-100,4 °C. m/z (M+23) 265; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,42-7,28 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 1H), 2,47-2,26 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 3H), 1,96-1,70 (m, 6H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), ^{13}C RMN (CDCl_3) 75 MHz δ 150,0, 128,1 (2C), 125,7, 124,8 (2C), 73,3, 44,0 (2C), 40,5 (2C), 39,6 (2C), 35,9, 32,0, 27,6.

Etapa IV: 2-metil-5-fenil-adamantan-2-ol (20 g, 82,6 mmols) obtido na etapa III, (86 g, 355,4 mmols), dissolvido em uma mistura de AcOH (76,3 mL) e THF (360 mL) foi adicionado gota a gota por meio de um funil de adição à solução de NaOCl resfriada em banho de gelo (4%, 3,5 L) durante um período de 15 minutos. *n*- Bu_4NI sólido (13,1 g, 35,6 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 1,5 hora. As duas camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com diisopropiléter e a camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (165 mL), KOH (39,8 g, 300 mmols) foi adicionado, e a mistura foi refluxada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão

reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para produzir composto 1-(1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona (50,0 g) em 59% de produção como líquido viscoso. m/z (M+1) 241; IR (cm⁻¹): 2924, 2867, 1697, 1445, 1356, 1223, 757, 699, ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,38-7,19 (m, 5H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 4H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,78-1,71 (m, 1H), ¹³C RMN (CDCl₃) 75 MHz δ, 211,7, 146,7, 128,2 (2C), 125,7 (2C), 124,7, 61,9, 50,2, 49,0, 47,9, 45,7, 42,4, 42,3, 37,6, 26,4.

Preparação 2

- 10 Metanossulfonato de [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metila



- Etapa I: a uma mistura agitada de 1-(1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona (8,0 g, 33,3 mmols) como obtida na preparação 1, carbontetracloreto (66 mL), acetonitrila (66 mL) e água (100 mL), resfriada para 0 °C, foi adicionado sodioperiodato (31,9 g, 149 mmols) e hidrato de cloreto de rutênio (III) (0,44 g, 1,7 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com diisopropiléter (100 mL) e agitada durante 15 minutos para precipitar RuO₂ preto. A mistura reacional foi em seguida filtrada através de uma almofada de celite e a camada orgânica foi extraída com 1N de solução de NaOH (3x25 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado a vácuo para obter material de partida não reagido (3,04 g 12,67 mmols). A camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 3-acetiltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1-carboxílico (4,0 g) como sólido esbranquiçado em 57% de produção. M.R: 90-95,0 °C. m/z (M+1) 209. IR cm⁻¹ 2935, 1694, 1413, 1357, 974, 746, ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 2,77-2,73 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,20 (s, 3H),

2,18-2,09 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 5H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 7H), 1,73-1,61 (m, 1H), ^{13}C RMN (CDCl_3) 75 MHz δ 211,0, 181,3, 61,5, 50,3, 47,9, 45,9, 45,6, 42,6, 41,9, 36,8, 35,6, 26,4.

- 5 Etapa II: ao ácido 3-acetiltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1-carboxílico (2,4 g, 11,4 mmols) obtido na etapa I, no MeOH (48 mL) resfriado para temperatura de banho de gelo, foi adicionado cloreto de acetila (1,64 mL, 22,8 mmols). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter 3-acetiltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1-carboxilato de metila (2,4 g) em 93% de produção como líquido viscoso. m/z ($M+1$) 223. IR cm^{-1} 2953, 1728, 1698, 1461, 1234, 1078, 755, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,66 (s, 3H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,03-1,60 (m, 8H), ^{13}C RMN (CDCl_3) 75 MHz δ 210,9, 175,3, 61,4, 53,4, 51,6, 50,5, 48,0, 45,9, 45,6, 42,6, 41,9, 36,8, 35,9, 26,4.
- 10
- 15

- Etapa III: uma mistura de 3-acetiltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1-carboxilato de metila (2,0 g, 8,9 mmols) obtida na etapa II, 1,2-etanodiol (8,9 mL), *p*-TSA (47 mg, 5% em mol) e benzeno (36 mL) foi refluxada utilizando um aparelho Dean-Stark durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, 10% de NaHCO_3 aquoso (36 mL) foram adicionados, e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1-carboxilato de metila (2,2 g) em 93% de produção como líquido viscoso. m/z ($M+1$) 267, IR cm^{-1} 2954, 1731, 1698, 1460, 1236, 1046, 752, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,07-3,94 (m, 4H), 3,66 (s 3H), 2,44-2,36 (m 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 8H), 1,30 (s, 3H).
- 20
- 25

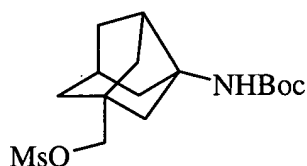
- 30 Etapa IV: 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1-carboxilato de metila (2,3 g, 8,64 mmols) obtida na etapa III, em THF (15 mL) foi adicionada lentamente sob atmosfera de N_2 através de um funil de gote-

jamento a uma suspensão de LiAlH_4 (0,32 g, 8,64 mmols) em éter (15 mL) em temperatura de banho de gelo. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos antes de ser extinguida por adição de solução de NH_4Cl aquosa saturada (9 mL), seguido por 1N de solução de NaOH (9 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, antes foi filtrada através de uma almofada de celite. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metanol (1,9 g) em 94% de produção como líquido viscoso. m/z ($M+1$) 269; IR cm^{-1} 3436, 2936, 1634, 1459, 1373, 1309, 1047, 757, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,15-3,80 (m, 4H), 3,53 (s 3H), 2,50-2,30 (m 2H), 1,90-1,30 (m, 10H), 1,29 (s, 3H).

Etapa V: a uma solução de [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metanol (2,0 g, 8,47 mmols) obtida na etapa IV, em THF (35 mL) em temperatura de banho de gelo, foram sequencialmente adicionados trietilamina (3,5 mL, 25,4 mmols), DMAP (52 mg, 0,42 mmol), e cloreto de metanossulfonila (0,97 mL, 12,7 mmols). Após agitação da mistura reacional na mesma temperatura durante 0,5 horas, foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter o composto do título sulfonato de metano de [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metila (2,4 g) em 90% de produção como líquido viscoso. m/z ($M+1$) 317, IR cm^{-1} 2954, 1461, 1356, 1216, 1174, 1048, 756, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,15-3,90 (m, 4H), 3,00 (s 3H), 2,44-2,36 (m 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,78-1,42 (m, 8H), 1,29 (s, 3H), ^{13}C RMN (CDCl_3) 75 MHz δ 112,1, 76,3, 64,95, 64,9, 57,3, 46,6, 45,3, 44,9, 44,5, 42,9, 39,8, 36,9, 36,7, 36,3, 20.

Preparação 3

30 Metanossulfonato de [3-((terc-butóxi carbonil)amino)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] non-1-il]metila



Etapa I: a uma suspensão de NaH (60% dispersos em nujol, 3,36 g, 21 mmols) em THF (84 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metanol (10,0 g, 42,0 mmoles) (como obtido na

5 preparação 2 etapa IV) em THF (84 mL) por meio de uma seringa durante um período de 30 minutos. Após agitação da mistura reacional durante 30 minutos em temperatura ambiente, *n*Bu₄NI (0,37 g, 1,0 mmol) foi seqüencialmente adicionado; seguido por benzilbrometo (5,0 mL, 42,0 mmols). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 16

10 horas até TLC revelar a conclusão da reação. Após resfriamento da mistura reacional para temperatura de banho de gelo, NaH em excesso foi extinguido agitando solução de NH₄Cl aquoso saturado. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ ani-

15 droso, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter uma massa de reação bruta, que foi purificada por cromatografia de coluna para produzir 2-[1-(benziloximetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]-2-metil-1,3-dioxolano (11,0 g) como líquido viscoso em 80 % de produção. *m/z* (M+1) 329; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,38-7,22 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 4H),

20 3,24 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,55-1,39 (m, 4H), 1,27 (s, 3H).

Etapa II: uma mistura de 2-[1-(benziloximetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]-2-metil-1,3-dioxolano (2,6 g, 7,9 mmols), ácido *p*-toluenossulfônico (0,3 g, 1,6 mmol), e acetona (31,6 mL) foi refluxada durante 4 horas. Os vo-

25 láteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com 10% de NaHCO₃ aquoso e salmoura, secado sobre Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1-{1-[(benzilóxi)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il}etanona (2,1 g) como um líquido viscoso em 93% de produção. *m/z* (M+1) 285; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ

7,40-7,22 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,0-1,90 (m, 2H), 1,81-1,56 (m, 7H), 1,50 (dd, $J = 3,0$, 11,0 Hz, 1H).

Etapa III: a uma mistura de NaOH (30,6 g, 765 mmols), H₂O (255 mL) e 1,4-dioxano (51 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (15,2 mL, 285,6 mmols) e agitada durante 15 minutos. Esta solução de hipobrometo foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 1-{1-[(benzilóxi)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il}etanona (14,5 g, 51,0 mmols) em 1,4-dioxano (51 mL) em temperatura de banho de gelo. A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando AcOH (46,7 mL, 765 mmols). A mistura reacional foi diluída com água, extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-[(benzilóxi)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (8,0 g) como sólido branco em 55% de produção. m/z (M-1), 285; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,40-7,22 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,70-2,62 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,90-1,55 (m, 7H), 1,50 (dd, $J = 3,0$, 11,0 Hz, 1H).

Etapa IV: a uma mistura agitada de ácido 1-[(benzilóxi)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (1,8 g, 6,3 mmols) obtido na etapa III, trietilamina (2,6 mL, 18,9 mmols) e tolueno (25 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionada azida de difenilfosforila (1,5 mL, 6,93 mmols). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente, agitada durante uma hora, e em seguida refluxada durante 4 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil separatório e lavada com água. A camada orgânica foi agitada com solução de KOH aquosa (50% de peso/volume, 12,6 mL), e *n*Bu₄NI (120 mg, 0,32 mmol) durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, acidificada com 2N de KHSO₄ para pH 2, extraída com éter, a camada aquosa foi basificada com solução de NaOH aquosa (50% de pe-

so/volume) e extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1-[(benzilóxi)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,82 g) como líquido viscoso em 51% de produção. m/z (M+1) 258; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,37-7,24 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,0-1,81 (m, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 7H), 1,40 (dd, J = 2,9, 10,7 Hz, 1H).

Etapa V: a uma solução agitada de 1-[(benzilóxi)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,82 g, 3,2 mmols) obtida na etapa IV em diclorometano (13 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Et₃N (0,67 mL, 4,8 mmols) e butildicarbonato terciário (0,77 g, 3,5 mmols). Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 1 hora, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [1-(benziloximetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila como um líquido viscoso (1,0 g) em 88% de produção. m/z (M+1) 358; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,37-7,24 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,39 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

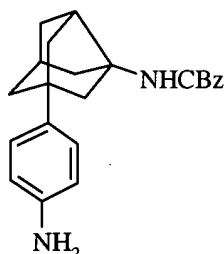
Etapa VI: A uma mistura agitada de [1-(benziloximetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila (1,0 g, 2,8 mmols) obtida na etapa V no MeOH (11 mL), Pd/C (10%, 0,2 g) foi adicionado. A pressão de H₂ foi em seguida aplicada com o balão durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter [1-(hidroximetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila como um líquido viscoso (0,7g) em 95% de produção. m/z (M+1) 268; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,74 (s (br), 1H), 3,45 (s, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,80 (dd, J = 2,4, 10,3 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 3,0, 10,0 Hz, 1H), 1,54-1,40 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (dd, J = 3,1, 10,0 Hz, 1H).

Etapa VII: a uma solução agitada de [1-(hidroximetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila (0,65 g, 2,45 mmols) obtida na etapa VI em THF (10 mL) em temperatura de banho de gelo, foram sequen-

cialmente adicionados Et_3N (1,0 mL, 7,35 mmols), DMAP (20 mg, 0,16 mmol), e cloreto de metanossulfonila (0,29 mL, 3,7 mmols). Após agitação da reação na mesma temperatura durante 0,5 horas, foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter o composto do título sulfonato de {3-[(carbonila de terc-butóxi carbonil)amino]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il}metilmetano como um líquido viscoso (0,84 g) em 100% de produção. m/z (M+1) 358; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,76 (s (br), 1H), 4,02 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,20-1,87 (m, 4H), 1,82 (dd, $J = 2,2, 10,5$ Hz, 1H), 1,76-1,58 (m, 4H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Preparação 4

[2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila



Etapa I: mistura de nitração (1 mL) [a mistura de nitração foi preparada por mistura de 10,5 g de ácido nítrico (d 1,375 a 22 °C), 180,0 g de ácido sulfúrico concentrado (d 1,84 a 22 °C), e 16 g de H_2O) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 1-(1-feniltríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona (240 mg, 1,0 mmol) obtida na preparação 1, em nitrometano (4 mL) a 0 °C. Após agitação durante 2 horas, a mistura reacional foi despejada em água gelada e extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter 1-[1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]etanona como um sólido esbranquiçado (250 mg) em 88% de produção. M.R: 61,3-66,6 °C m/z (M+1) 286; IR cm^{-1} 2953, 1697, 1598, 1519, 1217,

1110, 852, 768, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 4H), 1,90-1,71 (m, 5H).

- Etapa II: a uma solução agitada de NaOH (6,3 g, 158,0 mmols),
 5 H_2O (54,0 mL) e 1,4 dioxano (7 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br_2 (3,2 mL, 59,0 mmols) e agitada durante 5 minutos. A solução de hipobrometo formada foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 1-[1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]etanona (3,0 g, 10,53 mmoles) obtida na etapa I, em 1,4-dioxano (14 mL) em temperatura de banho de gelo.
 10 A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e após 1 hora, foi resfriada para temperatura de banho de gelo e acidificada com HCl concentrado, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonano-3-carboxílico (2,27 g) em 75% de produ-
 15 ção como sólido esbranquiçado; M.R: 145-150 °C m/z (M-1) 286; IR cm^{-1} 3437, 2945, 1693, 1596, 1511, 1408, 1352, 946, 839, 749, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 4H), 2,02-1,68 (m,
 20 5H).

- Etapa III: a solução agitada de ácido 1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (3,0 g, 10,45 mmols) obtido na etapa II, em CHCl_3 (21 mL) foi adicionado H_2SO_4 concentrado (4,2 mL, 78,9 mmols), em seguida NaN_3 sólido foi adicionado em porções, para que a
 25 temperatura da reação não elevar acima de 40°C. A mistura reacional foi aquecida para 45°C e após agitação durante 2 horas, foi resfriada novamente para temperatura de banho de gelo, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada com 50% de solução de NaOH e extraída com CHCl_3 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura,
 30 secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonan-3-amina como um sólido esbranquiçado (2,0 g) em 74% de produção. M.R: 201,0-205,9 °C m/z (M+1)

259; IR cm^{-1} 3435, 2941, 1643, 1596, 1518, 1400, 1349, 1013, 750, ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,70-3,60 (d (br), 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 3H), 2,15-2,0 (m, 3H), 1,95-1,60 (m, 4H).

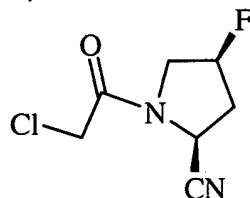
5 Etapa IV: a uma mistura agitada de 1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (2,0 g, 8,0 mmols) obtida na etapa III, K_2CO_3 (3,5 g, 24 mmols) em THF (80 mL), resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionado benzilcloroformiato (50% de peso/volume em tolueno, 2,2 mL, 12 mmols). Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 2 horas, foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter [2-(4-nitrofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]carbamato de benzila como um sólido esbranquiçado (2,1 g) em 70% de produção. M.R: 104,1-105,9 °C; m/z ($M+1$) 393; IR cm^{-1} 3440, 2952, 1714, 1518, 1349, 1216, 757; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50-7,27 (m, 7H), 5,20-5,0 (s (br), 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-1,55 (m, 11H). ^{13}C RMN (CDCl_3) 75 MHz δ 155,1, 154,2, 146,1, 136,4, 131,1, 128,5 (2C), 128,1 (2C), 126,6 (2C), 123,4 (2C), 66,3, 64,4, 49,2, 48,0, 47,5, 43,8, 42,1, 40,8, 37,0.

20 Etapa V: a uma solução agitada de [2-(4-nitrofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]carbamato de benzila (1,0 g, 2,55 mmols) como obtida na etapa IV em uma mistura de 1:2:4 de água, THF, e etanol respectivamente (10 mL) foi adicionado NH_4Cl sólido (0,5 g, 9,3 mmols) e pó de Fe (0,5 g, 9,0 mmols). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada através de uma pequena almofada de celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter [2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila como sólido esbranquiçado (0,75 g) em 81% de produção. m/z ($M+1$) 363; IR cm^{-1} 3441, 2950, 1715, 1517, 1346, 1216, 756, ^1H RMN (CDCl_3) 300

MHz δ 7,45-7,05 (m, 9H), 5,20-5,0 (s (br), 2H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,36-1,57 (m, 10H).

Preparação 5

(2*S*, 4*S*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila



- 5 Etapa I: a uma solução agitada de ácido (2*S*, 4*R*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (13,1 g, 0,1 mol) em metanol (400 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado cloreto de acetila (14,3 mL, 0,2 mol) durante um período de 30 minutos. A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão
- 10 reduzida e o resíduo foi triturado com éter diversas vezes para obter sal de cloridrato de (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila como um sólido branco (14,5 g) em 100% de produção. m/z (M+1) 145; ^1H RMN (DM-SO- d_6) 300 MHz δ 5,7-5,5 (s (br), 1H), 4,55-4,35 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,35 (d, J = 12 Hz 1H), 3,10 (d, J = 12 Hz 1H), 2,25-2,0 (m, 2H).
- 15 Etapa II: a uma suspensão agitada do sal de cloridrato obtido na etapa I (14,5 g, 0,1 mol) em CH_2Cl_2 (400 mL) resfriada para 0°C, foram adicionados Et_3N (28 mL, 0,2 mol), DMAP (0,61 g, 5 mmols), e anidrido de Boc (27,5 mL, 0,12 mol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. O solvente foi em seguida
- 20 removido a vácuo e éter foi adicionado ao sólido residual. O sólido foi filtrado através de um funil sintetizado e lavado inteiramente com éter. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com NaCl saturado e NaHCO_3 saturado seguido por secagem sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter
- 25 óleo amarelo claro que solidificou sob alto vácuo. O sólido resultante foi triturado diversas vezes com hexanos. O sólido foi secado sob alto vácuo produzindo (2*S*, 4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metila como um sólido branco (24,5 g) em 100% de produção. (M+1) 245; ^1H RMN

(CDCl₃) 300 MHz δ 4,54-4,37 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 2H), 2,48-2,21 (m, 2H), 2,13-2,0 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

Etapla III: a uma solução agitada do composto obtido na etapa II (24,5 g, 0,1 mol) em 1,2-dicloroetano (300 mL) resfriada para -10°C, foi adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (19,7 mL, 0,15 mol) durante um período de 30 minutos. A mistura reacional foi agitada nesta temperatura durante 1 hora, em seguida em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi extinguida agitando mistura de gelo comprimido (300 g) e NaHCO₃ sólido (25,2 g, 0,3 mol). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metila como um líquido viscoso (24,7 g) em 100% de produção. $[\alpha]_D^{25}$ 53,3 (c, 1,0, CHCl₃), m/z (M+1) 248; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 5,20 (ddd, J = 3,8, 3,8, 49,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,5 Hz, ½ H), 4,42 (d, J = 8,9 Hz, ½ H), 3,90-3,55 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,55-2,20 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

Etapla IV: a solução agitada de (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metila (24,7 g, 0,1 mol) obtida na etapa III em THF (200 mL) resfriada para 0°C, foi adicionada uma solução de LiOH (3,6 g, 0,15 mol) em água (200 mL) durante um período de 30 minutos. A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 12 horas até o TLC revelar a conclusão da reação. A mistura reacional foi diluída com água, éter, e duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter ácido (2S, 4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico como um sólido esbranquiçado (21 g) em 90% de produção. $[\alpha]_D^{25}$ 65,7 (c, 1,0, CHCl₃); m/z (M-1) 232; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 5,22 (ddd, J = 3,8, 3,8, 52,3 Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,95-3,50 (m, 2H), 2,78-2,15 (m, 2H), 1,6-1,35 (m, 9H).

Etapla V: a uma solução agitada de ácido obtido na etapa IV

(17,3 g, 0,074 mol) em acetonitrila (220 mL) em temperatura ambiente foi adicionada piridina (6,6 mL, 0,082 mol), anidrido de Boc (20 mL, 0,089 mol). Após 1 hora, NH_4HCO_3 sólido (9,4 g, 0,12 mol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 12 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com uma mistura (1:1 por v/v) de salmoura e 1N de HCl. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido a vácuo para obter (2S, 4S)-2-(aminocarbonil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (17 g) como um líquido viscoso. O produto foi utilizado para a reação seguinte sem outra purificação. m/z (M+1) 233; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 6,70-6,60 (s (br), $\frac{1}{2}$ H), 6,30-6,10 (s (br), $\frac{1}{2}$ H), 5,50-5,40 (s (br), 1H), 5,22 (ddd, $J = 3,4, 3,4, 52,0$ Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,95-3,50 (m, 2H), 2,90-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa VI: a uma solução agitada da amida obtida na etapa anterior (17,9 g, 0,077 mol) em EtOAc (35 mL) a 0°C foi adicionado HCl seco em EtOAc (4 N, 225 mL) durante um período de 30 minutos. Após agitação a 0°C durante 1 hora, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter diversas vezes para obter (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida, sal de cloridrato como um pó esbranquiçado (12 g) em 92% de produção. m/z (M+1) 133; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 300 MHz δ 10,60-10,30 (s (br), $\frac{1}{2}$ H), 8,90-8,60 (s (br), $\frac{1}{2}$ H), 8,10 (s (br), 1H), 7,72 (s (br), 1H), 5,38 (ddd, $J = 3,7, 3,7, 52,4$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 10,5$ Hz 1H), 4,28 (d, $J = 10,4$ Hz 1H), 3,64-3,29 (m, 2H), 2,73-2,50 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 1H).

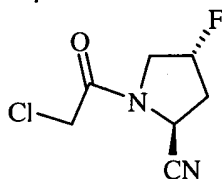
Etapa VII: a uma suspensão agitada de sal de cloridrato como obtida na etapa VI (12 g, 0,071 mol) em diclorometano (140 mL) resfriada para 0°C , foi adicionado Et_3N (30 mL, 0,213 mol), cloreto de cloroacetila (8,1 mL, 0,107 mol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A massa de reação foi filtrada através de um funil sintetizado, lavada, o leite de sal com éter e o filtrado foram evaporados a vácuo para obter um produto bruto (2S, 4S)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (14,8 g) como um líquido viscoso em mistura de rotômeros 3:1. m/z (M+1) 209; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 300 MHz δ 7,26 (s (br), $\frac{1}{2}$ H), 7,04 (s (br), $\frac{1}{2}$ H), 5,34 (d, $J = 52,5$ Hz, 0,8H), 5,25

(d, $J = 53,0$ Hz, 0,2H), 4,58-4,30 (m, 3H), 3,90-3,50 (m, 2H), 2,60-2,20 (m, 2H).

- Etapa VIII: a uma solução agitada do composto obtido na etapa VII (14,7 g, 0,07 mol) em THF seco (140 mL) sob atmosfera de N_2 a $0^\circ C$, foi adicionado anidrido trifluoroacético (15 mL, 0,107 mol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Água foi adicionada e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidroso. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna para produzir (2*S*,4*S*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila como um sólido castanho (8,7 g) em 64% de produção (3:1 mistura de dois rotômeros). $[\alpha]_D^{25}$ 51,0 (c, 1,0, $CHCl_3$); IR cm^{-1} 3031,3007, 2962, 2241,1679, 1407, 1280, 12225, 1076, 860; m/z (M+1), 191; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 5,45 (ddd, $J = 3,4, 3,4, 51,3$ Hz, 0,8 H), 5,37 (ddd, $J = 3,4, 3,4, 51,0$ Hz, 0,2 H), 5,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,2 H), 4,95 (d, 9,3 Hz, 0,8 H), 4,30-3,55 (m, 2 H), 4,06 (s, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-2,25 (m, 1H).

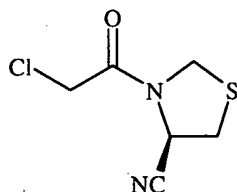
Preparação 6

(2*S*,4*R*)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila



- O composto (2*S*,4*R*)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila é sintetizado de ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico utilizando a mesma seqüência das etapas e procedimentos como delineado acima para (2*S*,4*S*)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila partindo de ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico. (2*S*,4*R*)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila: Sólido, 4:1 de mistura de dois rotômeros; m/z (M+1) 191; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 5,38 (d (br), $J = 51,3$ Hz, 0,8 H), 5,33 (d (t), $J = 51,0$ Hz, 0,2 H), 5,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,2 H), 4,72 (d, 8,5 Hz, 0,8 H), 4,40-3,30 (m, 2 H), 4,06 (s, 2H), 3,0-2,65 (m, 1H), 2,62-2,40 (m, 1H).

Preparação 7

(4*R*)-3-(cloroacetil)-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila

Etapa I: a uma solução agitada de formaldeído a 40% aquoso (40 mL) a 0°C, foi adicionada em porções L-cisteína sólida (12,1 g, 0,1 mol) durante um período de 30 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 4 horas, depois que a mistura reacional foi filtrada através de um funil sintetizado. Os sólidos foram lavados com etanol absoluto em seguida com éter dietílico. Os sólidos foram secados sob alto vácuo para obter ácido (4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (12,5 g) em 94% de produção. M.R, 215-217°C; m/z (M+1) 134; IR cm⁻¹ 3429, 3049, 2357, 1629, 1463, 1383, 1343, 1014, 862; ¹H RMN (D₂O) 300 MHz δ 4,40-4,30 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 2H).

Etapa II: a uma mistura agitada do composto obtido na etapa I (13,3 g, 0,1mol) em acetonitrila (400 mL) resfriada para 0°C, foram adicionados piridina (20,1 mL, 0,22 mol) e Boc-anidrido (58 mL, 0,24 mol). Após agitação da mistura reacional durante 1 hora em temperatura ambiente, NH₄HCO₃ sólido (11,8 g, 0,15 mol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante outras 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e 1:1 de mistura de 2N de HCl e solução de salmoura. A camada aquosa foi extraída com etilacetato, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (4*R*)-4-(aminocarbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (23 g) como um líquido quantitativamente gomoso. O produto foi utilizado na reação seguinte sem outra purificação. m/z (M+1) 233; IR cm⁻¹ 3334, 2978, 2932, 1682, 1392, 1163, 763; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 5,70-5,50 (s (br), 1H), 4,80-4,60 (m, 2H), 4,48-4,30 (m, 1H), 3,50-3,10 (m, 2H).

Etapa III: a uma solução agitada de (4*R*)-4-(aminocarbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (23 g, 0,1 mol) em acetato de etila (50 mL) a 0°C, foi adicionado HCl seco em acetato de etila (3,5 N, 250 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, os

voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com acetato de etila diversas vezes para obter sal de cloridrato de (4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida como um pó esbranquiçado (16,5 g) quantitativamente. M.R, 201,8-203,9 °C; m/z (M+1), 133; IR cm⁻¹ 3387, 3250, 3189, 2857, 1706, 1675, 1612, 1371, 1123, 894; ¹H RMN (DMSO-d₆) 300 MHz δ 10,30-9,60 (s (br), ½ H), 8,10 (s (br), ½ H), 7,77 (s (br), 1H), 4,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 7,0, 11,7 Hz, 1H).

Etapa IV: a uma suspensão agitada do sal de cloridrato obtido na etapa III (16,5 g, 0,1 mol) em diclorometano (200 mL) resfriada para 0°C, foram adicionados Et₃N (41 mL, 0,3 mol) e cloreto de cloroacetila (8,8 mL, 0,11 mol). A mistura reacional foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A massa de reação foi filtrada através de um funil sintetizado, o leito de sal foi lavado com éter, e o filtrado foi evaporado a vácuo para obter o produto bruto (4*R*)-3-(cloroacetil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (20,8 g) como líquido viscoso, que foi utilizado na etapa seguinte sem outra purificação. m/z (M+1) 209; IR cm⁻¹ 3418, 2925, 1736, 1667, 1416, 1219, 771; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 6,60-6,30 (s (br), ½ H), 6,0-5,65 (s (br), ½ H), 5,02 (dd, *J* = 3,6, 6,9 Hz, 0,8H), 4,88-4,75 (m, 0,4H), 4,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,8H), 4,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,8H), 4,51 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,2H), 4,16 (s, 1,6H), 4,11 (s, 0,4H), 3,56 (dd, *J* = 3,4, 11,8 Hz, 0,8H), 3,44 (dd, *J* = 4,7, 8,0 Hz, 0,4H), 3,15 (dd, *J* = 7,1, 11,8 Hz, 0,8H), 1,28 (s, 1,6H), 1,25 (s, 7,4H).

Etapa V: a uma solução agitada do composto obtido na etapa IV (20,7 g, 0,1 mol) em THF seco (200 mL) sob atmosfera de N₂ a 0°C, foi adicionado anidrido trifluoroacético (21 mL, 0,15 mol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com água e as duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na₂SO₄ anidroso. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir (4*R*)-3-(cloroacetil)-1,3-tiazolidina-

4-carbonitrila (10,0 g) como sólido esbranquiçado em 53% de produção. $[\alpha]_D$, -147,24 (c, 0,5, CHCl_3); M.R, 85,9-87,3 °C; m/z (M+1) 191; IR cm^{-1} 2982, 2936, 2245, 1679, 1666, 1393, 1284, 1261, 984, 788; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 5,29 (t, $J = 4,3$ Hz), 4,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H).

Preparação 8

(3-aminotriciclo[3.3.1.0.3⁷]non-1-il)carbamato de terc-butila



Etapa I: a uma solução do ácido carboxílico obtido na preparação 2, etapa I (2,7 g, 12,9 mmols) em tolueno (52 mL) em temperatura de
 10 banho de gelo, Et_3N (5,8 mL, 38,7 mmols) e azida de difenilfosforila (3,3 mL, 15,5 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente, agitada durante uma hora, e refluxada durante 4 horas. Em resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi transferida para um funil separatório e lavada uma vez com água.
 15 A camada orgânica foi transferida para um frasco RB, resfriada para temperatura de banho de gelo, e solução de KOH aquosa (50% de peso/volume, 26 mL) e $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (476 mg, 1,29 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, acidificada para pH 2 com HCl concentrado, extraída uma vez com éter, a camada
 20 aquosa foi basificada com solução de NaOH aquosa (50% de peso/volume), e extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o 1-(1-aminotriciclo[3.3.1.0.3^{3,7}]non-3-il)etanona de composto de
 25 amino como um líquido viscoso (1,3 g) em 56% de produção. m/z (M+1) 180; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (ddd, $J = 2,3, 2,3, 10,6$ Hz, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,78-1,43 (m, 6H).

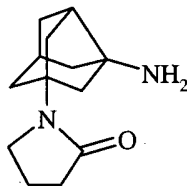
Etapa II: a uma solução agitada do composto de amino obtido na

- etapa I (1,3 g, 7,26 mmols) em diclorometano (29 mL) em temperatura de banho de gelo, Et₃N (2 mL, 14,5 mmols), anidrido de Boc (2,1 mL, 8,7 mmols), e DMAP (44 mg, 0,36 mmol) foram adicionados. Após agitação durante 1 hora em temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão
- 5 reduzida e a massa de reação bruta foi purificada por cromatografia de coluna para obter (3-acetiltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)carbamato de *terc*-butila (1,8 g) como um líquido viscoso em 90 % de produção. m/z (M+1) 280; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,73 (s (br), 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10-1,78 (m, 8H), 1,78-1,1,68 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).
- 10 Etapa III: a uma mistura de NaOH (1,32 g, 33,0 mmols), H₂O (8,8 mL), e 1,4 dioxano (2 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (0,6 mL, 12,3 mmols) e agitado durante 5 minutos. A solução de hipobrometo resultante foi adicionada gota a gota a uma solução agitada do composto obtido na etapa II (0,6 g, 2,2 mmols) em 1,4-dioxano (2,4 mL) em
- 15 torno de 10°C. A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente, agitada durante 1 hora, em seguida resfriada para 0 °C e extinguida agitando ácido acético (2 mL, 36,3 mmoles). A mistura foi diluída com água e extraída em EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão
- 20 reduzida para obter ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino] triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (0,54 g) como um líquido viscoso em 87% de produção. m/z (M-1) 280; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,75 (s (br), 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,18-1,72 (m, 8H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).
- 25 Etapa IV: a uma solução do ácido (0,55 g, 1,95 mmol) obtido na etapa III em tolueno (8 mL) em temperatura de banho de gelo, Et₃N (1,2 mL, 8,8 mmols) e difenilfosforil azida (0,5 mL, 2,3 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente, agitada durante uma hora, e em seguida refluxada durante 4 horas. Em res-
- 30 friamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi transferida para um funil separatório e lavada uma vez com água. A camada orgânica foi transferida para um frasco RB, resfriada para temperatura de banho de gelo,

e uma solução de KOH aquosa (50% de peso/volume, 4 mL) e $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (10 mg, 0,02 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, acidificada para pH 2 com HCl concentrado, extraída uma vez com éter, e a camada aquosa foi basificada com solução de NaOH aquosa (50% de peso/volume) e extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do título terc-butil(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)carbamato como um líquido viscoso (0,3 g) em 60% de produção. m/z (M+1) 253; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 2,35-2,28 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Preparação 9

1-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)pirrolidin-2-ona



Etapa I: a uma solução agitada do composto obtido pela preparação 8, etapa I (0,9 g, 5,0 mmols) em THF (20 mL) a 0°C, Et_3N (2,1 mL, 15 mmols) e cloreto de 4-clorobutiroíla (1,02 g, 7,5 mmols) foram adicionados. Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 1 hora, uma solução aquosa de NaOH (50%, 10 mL) foi adicionada gota a gota seguido por adição de $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (182 mg, 10% em mol). Após agitação da mistura reacional durante 16 horas, foi diluída com água e extraída em EtOAc . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter 1-(3-acetiltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)pirrolidin-2-ona como líquido viscoso (1,0 g) em 81% de produção. m/z (M+1) 248; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,28-2,12 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,87 (m, 5H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,67-

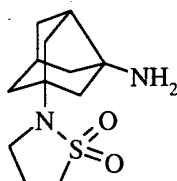
1,60 (m, 2H).

Etapa II: a uma mistura agitada de NaOH (2,4 g, 60,6 mmoles), H₂O (16 mL) e 1,4 dioxano (4 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (1,13 mL, 22,6 mmoles) e agitada durante 5 minutos. A solução de hipobrometo resultante foi adicionada gota a gota a uma solução agitada do composto obtido na etapa I (1,0 g, 4,04 mmoles) em 1,4-dioxano (18 mL) a 10°C. A temperatura da reação foi levada para temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora. Em seguida foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinta agitando ácido acético (3,9 mL, 65,7 mmoles). A mistura reacional foi diluída com água, extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-(2-oxopirrolidin-1-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico como um líquido viscoso (1,3 g) em 100% de produção. m/z (M+1) 250; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,78-2,71 (m, 1H), 2,47-2,23 (m, 6H), 2,08-1,90 (m, 6H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,62 (dd, J = 2,4, 11,0 Hz, 1H).

Etapa III: a uma solução agitada do ácido obtido na etapa II (0,5 g, 2,0 mmoles) em CHCl₃ (21 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado H₂SO₄ concentrado (1,0 mL, 20 mmoles) seguido por NaN₃ (0,39 g, 6,0 mmoles) em porções durante um período de 30 minutos, para que a temperatura da reação não eleve acima de 40°C. A reação foi aquecida para 45°C e agitada durante 2 horas, em seguida resfriada para temperatura de banho de gelo, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basicada agitando 50% de solução de NaOH e extraída com CHCl₃. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 1-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il) pirrolidin-2-ona como um sólido esbranquiçado (0,25 g) em 74% de produção. m/z (M+1) 221; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (dd, J = 2,4, 10,3 Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,30 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,16-1,82 (m, 9H), 1,78 (dd J = 2,6, 10,8 Hz, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,51 (dd, J = 2,5, 10,8 Hz, 1H).

Preparação 10

1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina



Etapa I: a uma solução agitada do composto obtido da preparação 8, etapa I (1,0 g, 5,6 mmols) em THF (23 mL) a 0°C foi adicionado Et₃N (1,2 mL, 8,4 mmols), seguido pela adição de 4-clorobutirilcloreto (1,02 g, 7,5 mmols). Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 1 hora, uma solução de NaOH aquosa (50% peso/volume, 11 mL) foi adicionada; seguido pela adição de n-Bu₄NI (182 mg, 0,56 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 horas, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter 1-[1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] non-3-il]etanona como um líquido viscoso (1,0 g) em 61% de produção. m/z (M+1) 284; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,37 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 4H), 2,20 (dd, J = 3,2, 11,0 Hz, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,61 (dd, J = 2,7, 11,0 Hz, 1H).

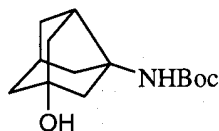
Etapa II: a uma mistura agitada de NaOH (2,1 g, 53,0 mmols), H₂O (14 mL), e 1,4-dioxano (4 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (1,0 mL, 19,8 mmols) e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A solução hipobrometo desse modo formada foi adicionada gota a gota a uma solução agitada do composto obtido na etapa I (1,0 g, 3,53 mmols) em 1,4-dioxano (7 mL) a 10°C. A temperatura da reação foi gradualmente levada para temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 1 hora, em seguida foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando AcOH (3,9 mL, 65,7 mmols). A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-

carboxílico como um líquido viscoso (0,9 g) em 90% de produção. m/z ($M+1$) 286; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,37 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 6H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,61 (dd, $J = 2,2, 11,3$ Hz, 1H).

- 5 Etapa III: a uma solução agitada do ácido obtido na etapa II (0,29 g, 1,0 mmol) em CHCl_3 (5 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado H_2SO_4 concentrado (0,53 mL, 10 mmols) seguido pela adição de NaN_3 (0,2 g, 3,0 mmols) em porções durante um período de 30 minutos; ao mesmo tempo mantendo a temperatura abaixo de 40°C . A mistura reacional foi
- 10 aquecida para 45°C e agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada agitando uma solução de NaOH a 50% e extraída com CHCl_3 . A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão re-
- 15 duzida para obter 1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina como um líquido viscoso (0,17 g) em 66% de produção. m/z ($M+1$) 257; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,36 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,18 (dd, $J = 3,0, 10,4$ Hz, 1H), 2,13-1,83 (m, 6H), 1,76 (dd, ($J = 2,4, 10,8$ Hz, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,48 (dd, $J = 2,4, 10,8$
- 20 Hz, 1H).

Preparação 11

(1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)carbamato de *terc*-butila



- Etapa I: a uma suspensão de NaH (60% dispersos em nujol, 1,92 g, 80 mmols) em THF (80 mL) resfriada para temperatura de banho de
- 25 gelo, foi adicionado 4-hidroxiadamantanona (6,64 g, 40 mmols) dissolvido em THF (80 mL) por meio de uma seringa durante um período de 15 minutos. Após agitação da mistura reacional durante 30 minutos, $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (1,4 g, 4 mmols) foi adicionado seguido pela adição de benzilbrometo (5,26 mL). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante
- 30 16 horas até TLC revelar desaparecimento de hidroxiadamantanona. NaH

em excesso foi extinguido agitando solução de NH_4Cl aquosa saturada para a mistura reacional resfriada. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter uma massa de reação bruta que foi purificada por cromatografia de coluna para obter 5-(benzilóxi)adamantan-2-ona como um líquido gomoso (7,93 g) em 77 % de produção. m/z (M+1), 257; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,60-7,20 (m, 5 H), 4,51 (s, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,35-1,92 (m, 10H).

10 Etapa II: iodeto de metilmagnésio recentemente preparado em éter (0,5M, 114 mL) foi adicionado através de uma cânula ao composto obtido na etapa I (7,3 g, 28,5 mmols) em THF (57 mL) a 0°C . Após agitação durante 0,5 horas, a mistura reacional foi extinguida agitando solução de NH_4Cl aquosa saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi
15 extraída com isopropiléter. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 5-(benzilóxi)-2-metiladamantan-2-ol como um líquido gomoso (4:6 de mistura de $\square$ e isômeros $\square$) (7,5 g) em 95% de produção. m/z (M+1), 273; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,42-7,20 (m, 5H),
20 4,51 (s, 0,8H), 4,48 (s, 1,2H), 2,40-1,30 (m, 13H), 1,40 (s, 1,2H), 1,35 (s, 1,8H).

Etapa III: o composto obtido na etapa II (7,5 g, 27,5 mmols) foi dissolvido em uma mistura de AcOH ((5,5 mL) e THF (28 mL) e adicionado gota a gota através de um funil adicional à solução gelada de NaOCl (4%,
25 275 mL) durante um período de 15 minutos. $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (210 mg, 2% em mol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 1,5 hora. A mistura reacional foi despejada em um funil de separação e duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída em diisopropiléter e a camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e
30 o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi refluxado com solução de KOH metanólica (3,0 g de KOH em 55 mL de MeOH) durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi pu-

rificado por cromatografia de coluna para obter 1-[1-(benzilóxi)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]etanona de metilcetona como um líquido gomoso (4,84 g) em 65% de produção. m/z (M+1), 271; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,40-7,20 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,11-1,88 (m, 5H), 1,78-1,58 (m, 4H).

Etapla IV: a uma mistura de NaOH (10,8 g, 270 mmols), H₂O (72 mL) e 1,4-dioxano (20 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (5,2 mL, 100,8 mmols) e agitado durante 5 minutos. Esta solução de hipobrometo foi adicionada gota a gota a uma solução do composto obtido da etapa III (4,84 g, 18 mmols) em 1,4-dioxano (18 mL) mantida em temperatura de banho de gelo. A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, depois que foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando AcOH (3,9 mL, 65,7 mmols), diluída com água, e extraída em EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-(benzilóxi)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico como um líquido gomoso (4,1 g) em 83% de produção. m/z (M+1), 273; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,40-7,20 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,18-1,50 (m, 9 H).

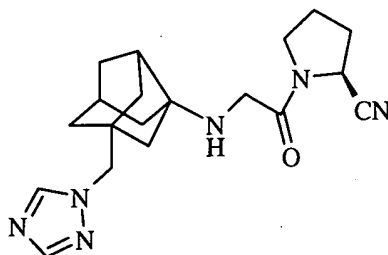
Etapla V: a uma solução do ácido obtido da etapa IV (1,36 g, 5 mmols) em tolueno (20 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Et₃N (2,1 mL, 15 mmols) e difenilfosforila azida (DPPA, 1,3 mL, 6 mmols). A mistura reacional foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante uma hora, depois que a temperatura foi enxaguada ao refluxo durante 4 horas. Em resfriamento para temperatura ambiente, foi transferida para um funil separatório e lavada uma vez com água. A camada orgânica foi transferida posteriormente para o frasco RB resfriado para temperatura de banho de gelo, e solução de KOH aquosa (50% de peso/volume, 10 mL) e *n*Bu₄NI (92 mg, 0,25 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo,

acidificada para pH 2 com HCl concentrado, extraída uma vez com éter, e a camada aquosa foi basificada com solução de NaOH aquosa (50% de peso/volume), e extraída com clorofórmio. A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão redu-
 5 duzida para obter 1-(benzilóxi)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina de amina pu-
 ro como um líquido gomoso (614 mg) em 80% de produção. m/z (M+1), 244;
 1H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 2,40-2,20 (m, 5H), 2,70-2,48 (m 3H), 2,40 (s
 (br), 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,10-1,40 (m, 9H).

Etapa VI: a uma solução do composto de amino obtido da etapa
 10 V (590 mg, 2,4 mmols) em diclorometano (10 mL) em temperatura de banho
 de gelo, foi adicionado Et₃N (0,5 mL, 3,6 mmols) seguido por adição de ani-
 drido de Boc (654 mg, 3,0 mmols). A mistura reacional foi agitada em tempe-
 ratura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzi-
 da e a massa de reação bruta foi purificada por cromatografia de coluna utili-
 15 zando EtOAc/hexanos como eluente para obter o derivado de Boc de (1-
 benziloxitríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)carbamato de *terc*-butila como um líquido
 gomoso (740 mg) em 90% de produção. m/z (M+1), 343; 1H RMN (CDCl₃)
 300 MHz δ 7,40-7,20 (m, 5H), 4,80-4,70 (s (br), 1H), 4,51 (s, 2H), 2,50-2,25
 (m, 4H), 2,0-1,75 (m, 6H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

20 Etapa VII: uma mistura do composto obtido da etapa VI (730 g,
 2,1 mmols) e Pd(OH)₂/C (20% wet, 150 mg) em MeOH (9 mL) foi agitada
 sob atmosfera de H₂ em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura
 reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi con-
 centrado sob pressão reduzida para obter (1-hidroxitríciclo[3.3.1.0^{3,7}] non-3-
 25 il)carbamato de *terc*-butila como um sólido esbranquiçado (520 mg) em 97%
 de produção. m/z (M+1), 254; 1H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,72 (s (br), 1H),
 2,48-2,35 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,93-1,70 (m, 6H), 1,55-1,35 (m, 2H),
 1,45 (s, 9H).

Exemplo 1



- Etapa I: uma mistura agitada de metanossulfonato de [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metila (2,4 g, 7,5 mmols) [como obtido da preparação 2], K₂CO₃ (4,5 g, 34,2 mmols), e 1,2,4-triazol (1,5 g, 22,5 mmols) em DMF (30 mL) foi aquecida para 110°C durante 5 horas. A
- 5 mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com etilacetato. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter
- 10 1-[[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metil]-1H-1,2,4-triazol (1,82 g) como um líquido viscoso em 85% de produção. m/z (M+1) 290; IR cm⁻¹ 2932, 1668, 1506, 1441, 1373, 1311, 1211, 1140, 1047, 876, 753, ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,03-3,92 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 8H), 1,26 (s, 3H).
- 15 Etapa II: uma solução agitada de 1-[[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il] metil]-1H-1,2,4-triazol (2,6 g, 9,09 mmoles) obtido da etapa I e ácido p-toluenossulfônico (0,16 g) em acetona (36 mL) foi refluxada durante 4 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com etilacetato, lavado com 10% de NaHCO₃ aquoso e
- 20 salmoura, secado sobre Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]etanona (2,2 g, 86% de produção) como um líquido viscoso. m/z (M+1) 246; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,0-1,45 (m, 10H), ¹³C
- 25 RMN (CDCl₃) 75 MHz δ 211,0, 151,6, 143,6, 61,6, 56,9, 48,2, 45,9, 45,7, 42,6, 41,9, 37,3, 36,6, 26,3.

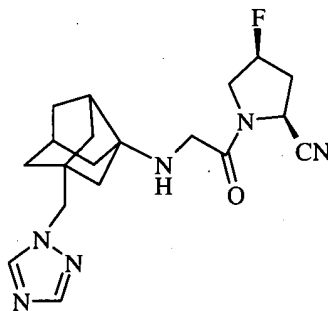
Etapa III: a uma solução agitada de NaOH (1,75 g, 43,8 mmols),

H₂O (14,6 mL) e 1,4 dioxano (2 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (0,8 mL, 16,4 mmols) e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A solução de hipobrometo resultante foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 1-[1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]etanona (0,7 g, 2,92 mmols) em 1,4-dioxano (4 mL) em temperatura de banho de gelo. A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Em seguida foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando AcOH (3,9 mL, 65,7 mmols). A mistura reacional bruta foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonano-3-carboxílico (0,54 g) em 75% de produção como um sólido esbranquiçado. M.R: 230-235 °C. m/z (M+1) 248, IR cm⁻¹ 3436, 3102, 2924, 2511, 1937, 1689, 1523, 1308, 1137, 979, 732, ¹H RMN (CD₃OD) 300 MHz δ 8,43 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,84-1,1,43 (m, 8H).

Etapas IV: a uma suspensão agitada de ácido 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (0,13 g, 0,52 mmol) obtido na etapa III, em CHCl₃ (2,6 mL) foi adicionado H₂SO₄ concentrado (0,25 mL, 5,2 mmols). A esta solução homogênea, NaN₃ (0,1 g, 1,56 mmol) foi adicionado em porções durante um período de 30 minutos, ao mesmo tempo mantendo a temperatura da reação abaixo de 40°C. Após agitação da mistura reacional durante 2 horas em temperatura ambiente, a mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada por agitação de solução de NaOH a 50% aquosa e extração com CHCl₃. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,08 g) como um líquido viscoso em 70% de produção. m/z (M+1) 219; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,55-1,36 (m, 4H).

Etapa V: A uma mistura agitada de 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,06g, 0,38 mmol) e K₂CO₃ (0,13 g, 0,96 mmol) em DMSO (1 mL) em uma temperatura de banho de gelo, foi adicionado composto (2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,07 g, 0,32 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter o derivado de tiazol de (2*S*)-1-[1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil(tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila (0,07 g) em 60% de produção como um sólido esbranquiçado, M.R: 230-235 °C, m/z (M+1) 355, IR cm⁻¹ 3429, 2929, 2224, 1658, 1511, 1426, 1330, 1276, 1141, 1018, 747, ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 8,0 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 4,78 (bd, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,65-3,35 (m, 4H), 2,40-2,05 (m, 8H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,58-1,32 (m, 4H).

Exemplo 2

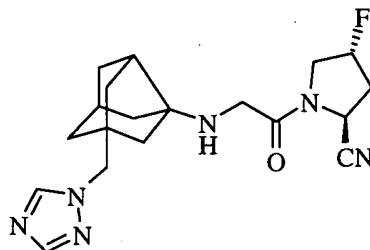


A uma mistura agitada do triazolamina como obtido na etapa IV no exemplo 1 (0,65 g, 3 mmols) e K₂CO₃ (1,24 g, 9 mmols) em DMSO (12 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (2*S*, 4*S*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila (0,57 g, 3 mmols). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*,4*S*)-4-flúor-1-{*N*-[2-

(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-

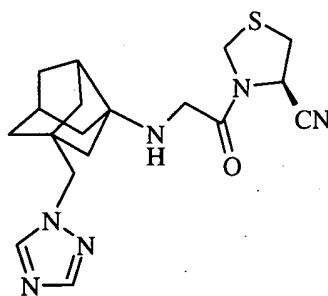
il]glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como um pó esbranquiçado (0,4 g) em 36% de produção. IR cm^{-1} 3444, 2951, 1672, 1518, 1416, 1301, 1135, 935; m/z (M+1) 373; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,0 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,44 (ddd, J = 3,4, 3,4, 51,2 Hz, 0,8 H), 5,35 (ddd, J = 3,4, 3,4, 51,3 Hz, 0,2 H), 5,04 (t, J = 8,8 Hz, 0,2 H), 4,95 (d, 9,2 Hz, 0,8 H), 4,10 (s, 2H), 4,05-3,51 (m, 2,4 H), 3,4 (s (br), 1,6 H), 2,82-2,62 (m, 1H), 2,45-2,16 (m, 5 H), 1,91-1,69 (m, 4H), 1,57-1,38 (m, 4H).

Exemplo 3



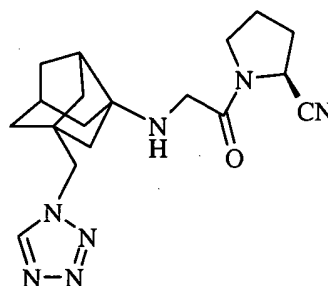
- 10 A uma mistura agitada do triazolamina como obtido na etapa IV no exemplo 1 (0,4 g, 1,83 mmol) e K_2CO_3 (0,4 g, 2,8 mmols) em DMSO (4 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (2*S*, 4*R*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila (0,35 g, 1,83 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada
- 15 durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*, 4*R*)-4-flúor-1-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-
- 20 il]glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como um líquido gomoso (0,21 g) como uma mistura de dois rotâmeros em 25% de produção. m/z (M+1), 373; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,0 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,35 (d (br), J = 51,5 Hz, 0,8 H), 5,30 (d (br), J = 51,3 Hz, 0,2 H), 4,97 (t, J = 8,4 Hz, 0,2 H), 4,80 (t, 8,4 Hz, 0,8 H), 4,20-3,32 (m, 4 H), 4,10 (s, 2H), 2,87-2,40 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H),
- 25 2,25-2,15 (m, 1H), 1,98-1,38 (m, 11 H).

Exemplo 4



A uma mistura agitada do triazolamina como obtida na etapa IV exemplo 1 (0,27 g, 1,05 mmol) e K_2CO_3 (0,58 g, 4,2 mmols) em DMSO (4 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (4*R*)-3-(cloroacetil)-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila (0,2 g, 1,05 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (4*R*)-3-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*-il)glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila como um sólido amarelo claro (0,18 g) em 46% de produção. m/z ($M+1$) 373; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,32 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,90-1,39 (m, 10H).

15 Exemplo 5



Etapa I: uma mistura de metanossulfonatos de {3-[(terc-butóxi carbonil)amino]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il}metila como obtida na preparação 3 (0,8 g, 2,3 mmoles), K_2CO_3 (0,95 g, 6,9 mmoles), tetrazol (0,24 g, 3,45 mmoles), e DMF (10,0 mL) foi aquecida para 110°C durante 12 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O

produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [1-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila como um líquido viscoso (0,2 g) em 27% de produção. *m/z* (*M*+1) 320; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 8,48 (s, 1H), 4,72 (s (br), 1H), 4,56 (s, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 4H), 1,72 (ddd, *J* = 2,7, 12,3, 15,4 Hz, 2H), 1,56-1,38 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

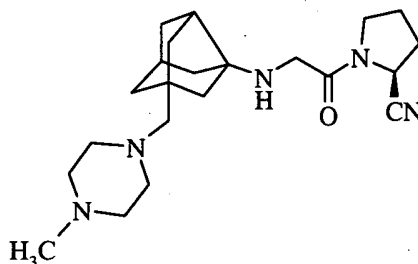
Etapa II: a uma solução agitada do composto obtido na etapa I acima (0,2 g, 0,62 mmol) em EtOAc (2,0 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (3N, 3mL). A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para obter o produto bruto, que foi triturado com éter diversas vezes para obter sal de cloridrato puro de 1-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (160 mg) em 100% de produção. *m/z* (*M*+1) 220; ¹H RMN (CD₃OD) 300 MHz δ 8,72 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,0-1,80 (m, 5H), 1,70-1,50 (m, 5H).

Etapa III: a uma solução agitada do sal de cloridrato obtido na etapa II (0,162g, 0,62 mmol) em DMSO (2,5 mL) em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado (2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,11 g, 0,62 mmol) e K₂CO₃ (0,34 g, 2,48 mmoles). Após agitação da mistura reacional durante 3 horas, foram diluídos com EtOAc, e lavados com água e salmoura, secados sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{*N*-[2-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,09 g) em 40% de produção. *m/z* (*M*+1) 355; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 8,49 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,64-3,38 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,40-2,05 (m, 6H), 1,80-1,65 (m, 5H), 1,60-1,40 (m, 5H).

Exemplo 5A: sal de cloridrato: a uma solução agitada do composto obtido no exemplo 5 (36 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (25 µL, 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diver-

sas vezes com éter para obter sal de cloridrato esbranquiçado de (2S)-1-{N-[2-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila (38 mg).

Exemplo 6



- 5 Etapa I: uma mistura de metanossulfonatos de {3-[(carbonila de *tert*-butóxido)amino]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il}metila como obtida na preparação 3 (0,85 g, 2,4 mmoles), K₂CO₃ (1,0 g, 7,2 mmoles), N-metilpiperazina (0,37 mL, 3,6 mmoles) e DMF (10,0 mL) foi aquecida para 110°C durante 12 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída em EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [1-(4-metilpiperazin-1-il) metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila como um líquido viscoso (0,39 g) em 46% de produção. *m/z* (M+1)
- 10
- 15 350; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,72 (s (br), 1H), 2,55-2,25 (m, 10H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,0-1,85 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,22 (m, 1H).

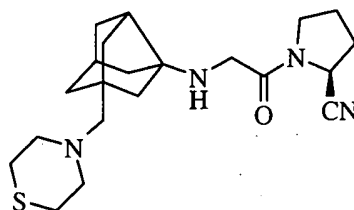
- Etapa II: a uma solução agitada do composto obtido de acordo com a etapa I (0,38 g, 1,09 mmol), em EtOAc (4,0 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (3 N, 6 mL). A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para obter os produtos brutos, que foram triturados com éter dietílico diversas vezes para obter sal de cloridrato de 1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (330 mg) em 85% de produção.
- 20
- 25

Etapa III: a uma solução agitada do cloridrato (0,33 g, 0,92 mmol) obtido na etapa II, em DMSO (3,7 mL) em temperatura ambiente sob

atmosfera de nitrogênio (2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,16 g, 0,92 mmol) e K₂CO₃ (0,76 g, 5,53 mmoles) foram adicionados. Após agitação da mistura reacional durante 3 horas, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{*N*-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,12 g) em 47% de produção. *m/z* (M+1) 386; ¹H RMN (CDCl₃+CD₃OD) 300 MHz δ 4,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,85-3,50 (m, 4H), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,85-2,70 (m, 8H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,70-1,40 (m, 5H), 1,40-1,27 (m, 1H).

Exemplo 6A: sal de cloridrato: a uma solução agitada do composto obtido no exemplo 7 (39 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C foi adicionado TMS-Cl (25 µL, 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter dietílico para obter sal de cloridrato de (2*S*)-1-{*N*-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (41 mg).

Exemplo 7



Etapa I: uma mistura de metanossulfonatos de {3-[(*tert*-butoxi carbonil)amino]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] non-1-il}metila como obtido na preparação 3 (0,85 g, 2,4 mmoles), K₂CO₃ (1,0 g, 7,2 mmoles), tiomorfolina (0,4 mL, 3,6 mmoles) e DMF (10,0 mL) foi aquecida para 110°C durante 12 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [1-(tiomorfolin-4-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila como

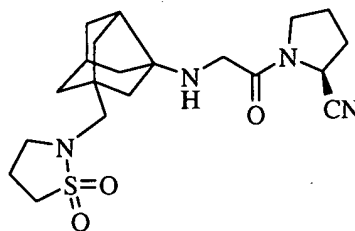
um líquido viscoso (0,18 g) em 21% de produção. m/z (M+1) 353; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,72 (s (br), 2,75-2,66 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,17 (s, (2H), 2,0-1,85 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 1H).

5 Etapa II: a uma solução agitada do composto (0,22 g, 0,63 mmol) obtido na etapa I, em EtOAc (2,0 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (3 N, 4 mL). A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter um produto
10 bruto, que foi triturado diversas vezes com éter dietílico para obter sal de cloridrato de 1-(tiomorfolin-4-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonan-3-amina (180 mg) em 88% de produção.

Etapa III: a uma solução agitada do sal de cloridrato (0,17 g, 0,51 mmol) obtido na etapa II acima em DMSO (2,0 mL) em temperatura
15 ambiente sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados (2S)-1-(cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,09 g, 0,52 mmol) e K_2CO_3 (0,35 g, 2,55 mmoles). Após agitação da mistura reacional durante 3 horas, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado
20 por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-{N-[2-(tiomorfolin-4-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,07 g) em 35% de produção. m/z (M+1) 389; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,83-4,75 (m, 1H), 3,90-3,45 (m, 4H), 2,85-2,70 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 4H), 2,0-
25 1,75 (m, 4H), 1,68-1,40 (m, 5H), 1,38-1,25 (m, 1H).

Exemplo 7A: sal de cloridrato: a uma solução agitada do composto obtido no exemplo 7 (39 mg, 0,1 mmol), em metanol (2 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (25 μL , 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas
30 vezes com éter dietílico para obter o sal de cloridrato de (2S)-1-{N-[2-(tiomorfolin-4-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como sólido esbranquiçado (41 mg).

Exemplo 8



Etapa I: uma mistura agitada de metanossulfonato de [3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il]metila como obtida na preparação 2 (1,0 g, 2,9 mmoles), K₂CO₃ (1,16 g, 8,7 mmoles) e isotiazolidina-1,1-dióxido (0,53 g, 4,35 mmoles) em DMF (12,0 mL) foi aquecida para 110°C durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de

10 coluna para obter 1,1-dióxido de 2-[[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il] metil]isotiazolidina como um líquido viscoso (0,69 g) em 70% de produção. m/z (M+1) 342; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,04-3,92 (m, 4H), 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,40-2,27 (m, 4H), 1,88-1,72 (m, 2H),

15 1,72-1,55 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 4H), 1,27 (s, 3H).

Etapa II: uma solução agitada do composto obtido pela Etapa I (0,68 g, 2,0 mmoles) e ácido p-toluenossulfônico (38 mg, 0,2 mmol) em acetona (8 mL) foi refluxada durante 4 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com 10% de NaHCO₃ aquoso e salmoura, secada sobre

20 Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1-{1-[(1,1-dioxido isotiazolidin-2-il)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il}etanona (0,55g) em 92% de produção como um líquido viscoso.

Etapa III: a uma mistura agitada de NaOH (1,2 g, 27,8 mmoles), H₂O (8 mL), e 1,4 dioxano (1 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (0,56 mL, 10,4 mmoles) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A solução de hipobrometo resultante foi adicionada gota a gota a uma

25 solução agitada do composto obtido na etapa II (0,55 g, 1,85 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) em temperatura de banho de gelo. A mistura reacional foi

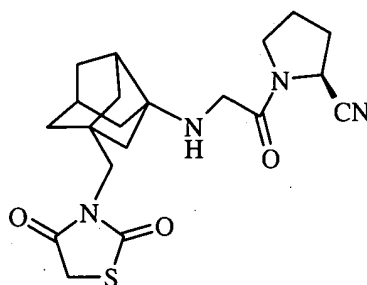
gradualmente aquecida para temperatura ambiente e após agitação durante 1 hora; foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando AcOH (1,7 mL, 27,8 mmoles). A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-[(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonan-3-carboxílico (0,39 g) em 70% de produção. m/z (M-1) 298; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,67-1,54 (m, 4H), 1,46 (dd, J = 3,2, 11,0 Hz, 1H).

Etapa IV: A uma solução agitada do ácido obtido na etapa III (0,39 g, 1,31 mmol) em CHCl₃ (7 mL) foi adicionado H₂SO₄ concentrado (1,4 mL, 26 mmoles). NaN₃ sólido (0,26 g, 3,93 mmoles) foi adicionado lentamente em porções mantendo a temperatura de reação abaixo de 40°C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida foi resfriada para temperatura de banho de gelo, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada agitando 50% de solução de NaOH e extraída com CHCl₃. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1-[(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonan-3-amina (0,26 g) como líquido viscoso em 74% de produção. m/z (M+1) 271; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,01-1,83 (m, 3H), 1,75-1,52 (m, 6H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H).

Etapa V: A uma mistura agitada da amina obtida na etapa IV (0,26 g, 0,96 mmol) e K₂CO₃ (0,42 g, 2,9 mmoles) em DMSO (4,0 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio (S)-1-(2-cloro-acetil) pirrolidina-2-carbonitrila (0,17 g, 1,0 mmol). Após agitação da mistura reacional durante 3 horas em temperatura ambiente, foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-{N-[2-[(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)

metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,17 g) em 43% de produção. m/z ($M+1$) 407; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,87-4,76 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,41-2,10 (m, 8H), 1,90-1,46 (m, 7H), 1,43-1,35 (m, 1H).

Exemplo 9



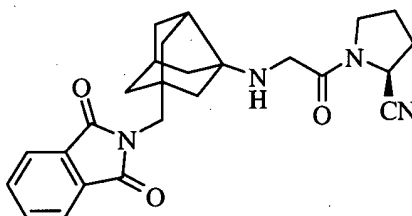
Etapa I: uma mistura do composto obtido na preparação 3 (0,9 g, 2,6 mmoles), K_2CO_3 (1,1 g, 7,8 mmoles) e tiazolidina-2,4-diona (0,47 g, 4,0 mmoles) em DMF (10,5 mL) foi aquecida para 110°C durante 12 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter 3-{3-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il}metil-1,3-tiazolidina-2,4-diona como um líquido viscoso (0,28 g) em 25% de produção. m/z ($M+1$) 367; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,72 (s (br), 1H), 3,96 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,63 (dd, $J = 2,9, 10,5$ Hz, 1H), 1,52-1,40 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (dd, $J = 3,0, 11,0$ Hz, 1H).

Etapa II: A uma solução agitada do composto obtido na etapa I (0,2 g, 0,54 mmol) em EtOAc (2,0 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (3N, 3mL). A mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter um produto bruto, que foi triturado com éter dietílico diversas vezes para obter o sal de cloridrato (165 mg) em 100% de produção. m/z ($M+1$) 267; ^1H RMN (CD_3OD) 300 MHz δ 4,10 (s, 2H), 3,60 (dd, $J = 9,0, 11,0$ Hz, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,34 (ddd, J

= 1,6, 6,9, 8,5 Hz, 1H), 1,88-1,68 (m, 6H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,50 (dd, $J = 2,0, 11,4$ Hz, 1H).

Etapa III: a uma solução agitada do sal de cloridrato obtido na etapa II (0,165g, 0,54 mmol) em DMSO (2.2 mL) em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,1 g, 0,54 mmol) e K_2CO_3 (0,23 g, 1,62 mmol) foram adicionados sequencialmente. Após agitação da mistura reacional durante 3 horas, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-{N-[2-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,11 g) em 50% de produção. m/z (M+1) 358; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 4,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75-3,38 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,40-2,10 (m, 6H), 1,90-1,57 (m, 10H), 1,57-1,33 (m, 4H).

Exemplo 10



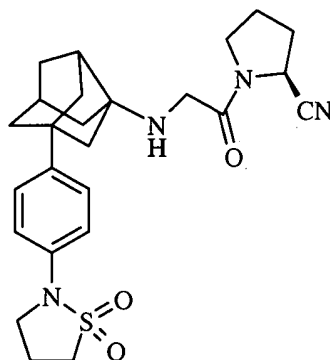
Etapa I: a uma solução agitada de [1-(hidroximetil)tríciclo [3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *terc*-butila (como obtida na etapa VI, preparação 3) (0,67 g, 2,5 mmoles) em tolueno (10 mL) foram adicionados ftalimida (0,52 g, 3,5 mmoles), trifenilfosfina (1,05 g, 4,0 mmoles), e diisopropilazodicarboxilato (0,8 mL, 4,0 mmoles). A mistura reacional foi aquecida para 90°C durante 4 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para obter *terc*-butil [2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1H)-il]carbamato (0,45 g) como um líquido viscoso em 46% de produção. m/z (M+1) 397; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 4,75 (s (br), 1H), 3,60 (s, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,64-1,35 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,34-

1,24 (m, 1H).

Etapa II: a uma solução agitada do composto obtido da etapa I (0,45 g, 1,12 mmol) em diclorometano (1,1 mL) a 0°C foi adicionado ácido trifluoroacético (1,1 mL). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter dietílico para obter 2-[(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)metil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,4 g) como seu sal de ácido trifluoroacético em 86% de produção. *m/z* (M+1) 297; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 300 MHz δ 8,05 (s (br), 2H), 7,92-7,80 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,45-1,38 (m, 1H).

Etapa III: a uma mistura agitada do composto obtido da etapa II (0,4 g, 0,98 mmol) e K₂CO₃ (0,54 g, 3,92 mmoles) em DMSO (4,0 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil) pirrolidina-2-carbonitrila (0,17 g, 1,0 mmol). Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 3 horas, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{N-[2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,18 g) em 43% de produção. *m/z* (M+1) 433; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 2H), 4,86-4,72 (m, 1H), 3,72-3,38 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,40-2,05 (m, 7H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 3H).

25 Exemplo 11



Etapa I: a uma solução agitada de benzil [2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metano pentaleno-3a(1H)-il]carbamato (1,1 g, 3,03 mmoles) obtido da preparação 4, em THF (30 mL) a 0°C, foi adicionado Et₃N (0,66 mL, 4,6 mmol) e 3-cloropropanossulfonilcloreto (0,42 mL, 3,3 mmoles).

- 5 A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Uma solução aquosa de NaOH (50% de peso/volume, 6 mL) foi adicionada seguido por adição de n-Bu₄NI (56 mg, 0,15 mmol). Após agitação da mistura reacional durante 16 horas, foi diluída com água e extraída em EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila como um sólido esbranquiçado (0,93 g) em 66% de produção. M.R: 215,6-219,2 °C m/z (M+1) 467; IR cm⁻¹ 3441,2953, 1716, 1516, 1314, 1215, 770, ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,40-7,16 (m, 9H), 5,13-5,0 (bs, 2H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,38 (m, 4H), 2,30-1,60 (m, 10H).
- 15

- Etapa II: uma mistura de [2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila (0,8 g, 1,7 mmol) obtida na etapa I, Pd/C (10%, 0,4 g) em MeOH (17 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina como um sólido esbranquiçado (0,49 g) em 85% de produção. m/z (M+1) 333; IR cm⁻¹ 3418, 1652, 1137, 772. ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz, δ 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,58-2,47 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,93-1,70 (m, 4H).
- 20
- 25

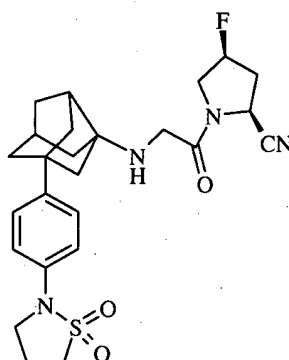
- Etapa III: a uma mistura agitada de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,4 g, 1,2 mmol) e K₂CO₃ (0,48 g, 3,6 mmoles) em DMSO (4,8 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (2S)-1-(cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,25 g, 1,44 mmol). A
- 30

mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto

5 bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido branco (0,28 g) em 50% de produção. M.R, 214-216 °C *m/z* (M+1) 469; IR cm⁻¹ 3436, 2932, 2240, 1658, 1517, 1414, 1308, 1137, 952, 740, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD)δ: 7,35 (d, *J* =

10 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,85 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,60-3,50(m, 1H), 3,42(t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,45(m, 4H), 2,40-1,75 (m, 14 H).

Exemplo 12



A uma mistura agitada de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (como obtido no exemplo 8 etapa II)

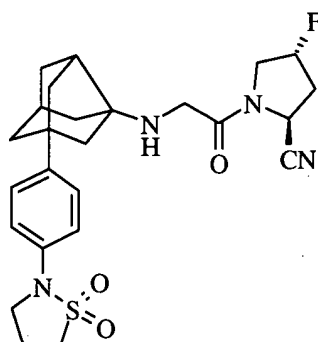
15 (0,17 g, 0,5 mmol) e K₂CO₃ (0,21 g, 1,5 mmol) em DMSO (2 mL) em uma temperatura de banho de gelo, foi adicionado (2*S*, 4*S*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila (0,1 g, 0,5mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas.

20 Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*, 4*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil} -

25 4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila como um pó esbranquiçado (0,09 g) em 37% de produção como uma mistura de 3:1 de dois rotômeros. IR cm⁻¹ 3438,

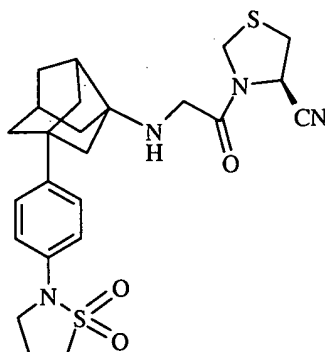
2953, 2776, 1673, 1518, 1427, 1301, 1135, 1078, 955; m/z ($M+1$) 487; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,42 (d (br), $J = 51,0$ Hz, 0,8 H), 5,34 (d (br), $J = 50,4$ Hz, 0,2 H), 5,15 (d, $J = 10,2$ Hz, 0,2 H), 4,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,8 H), 4,0-3,50 (m, 4H), 3,76 (t, $J = 6,5$ horas, 2H), 3,35 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 2,80-2,28 (m, 6H), 2,15-1,58 (m, 10H).

Exemplo 13



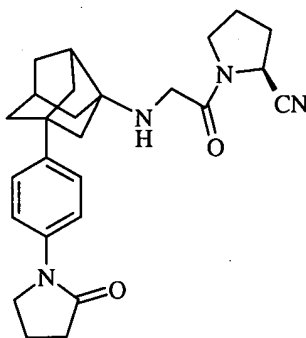
A uma mistura agitada de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina como obtido no exemplo 8 etapa II (0,22g, 0,7 mmol) e K_2CO_3 (0,3 g, 2,1 mmoles) em DMSO (3,4 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (2*S*,4*R*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila (0,13 g, 2,1 mmoles). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*,4*R*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila como um pó esbranquiçado (0,14 g) como uma mistura de 3:1 de dois rotômeros em 43% de produção. m/z ($M+1$) 487; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 5,35 (d (br), $J = 51,4$ Hz, 0,8 H), 5,28 (d (br), $J = 50,7$ Hz, 0,2 H), 5,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 0,2 H), 4,80 (t, $J = 8,4$ Hz, 0,8 H), 4,02-3,41 (m, 4H), 3,76 (t, $J = 6,6$ horas, 2H), 3,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,85-2,25 (m, 6H), 2,15-1,55 (m, 10H).

Exemplo 14



A uma mistura agitada de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonan-3-amina como obtido no exemplo 8 etapa II (0,25 g, 1,1 mmol) e K₂CO₃ (0,46 g, 3,3 mmoles) em DMSO (5 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (4*R*)-3-(cloroacetil)-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila (0,2 g, 1,1 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (4*R*)-3-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila como um pó esbranquiçado (0,1 g) em 40% de produção. *m/z* (*M*+1) 487; IR cm⁻¹ 3444, 2952, 2873, 1672, 1518, 1416, 1301, 1135, 953; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 5,38-5,48 (m, 1H), 4,72-4,51 (m, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,32-3,20 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,20-1,58 (m, 10).

Exemplo 15



Etapa I: a uma solução agitada de [2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1*H*)-il]carbamato de benzila (1,1 g, 3,03 mmoles) obtida na preparação 4, em THF (30 mL) a 0°C foi adicionado sequencialmente

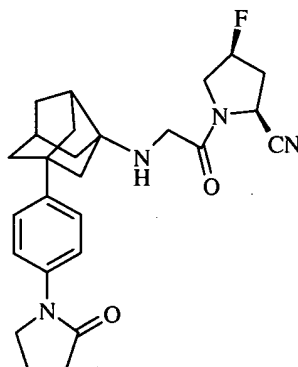
Et₃N (0,66 mL, 4,6 mmoles) e 4-clorobutirilcloro (0,37 mL, 3,3 mmoles). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Uma solução aquosa de NaOH (50% de peso/volume, 6 mL) foi adicionada seguido por adição de n-Bu₄NI (56 mg, 0,15 mmol) e a reação foi agitada durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída em EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [2-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5- metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila como um sólido esbranquiçado (0,9 g, 69% de produção). m/z (M+1) 431; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42-7,20 (m, 7H), 5,15-5,0 (bs, 2H), 3,87 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,35-1,55 (m, 12H).

Etapa II: uma mistura de [2-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila (0,73 g, 1,7 mmol) obtida na etapa I e Pd/C (10%, 0,4 g) em MeOH (17 mL), foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1-[4-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona como um sólido esbranquiçado (0,43g, 85% de produção). m/z (M+1) 297; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,32-1,60 (m, 13H).

Etapa III: a uma solução agitada de 1-[4-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona obtida na etapa II (0,36 g, 1,2 mmol) em DMSO (4,8 mL) em uma temperatura de banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado K₂CO₃ (0,48 g, 3,6 mmoles) seguido por adição de (2S)-1-(cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,21 g, 1,2 mmol). Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 3 horas, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter o composto do título (2S)-1-{N-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-

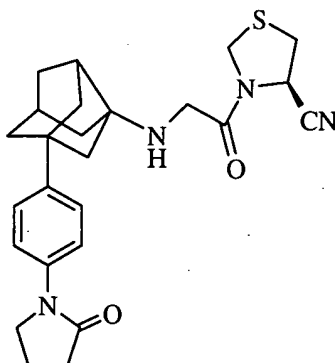
il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido branco (0,26 g) em 50% de produção. M.R: 254-256°C; *m/z* (M+1) 433; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)δ: 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,80-3,50 (m, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,58-1,60 (m, 18 H).

Exemplo 16



A uma mistura agitada de lactam amina, 1-[4-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona como obtido no exemplo 12, etapa II, (0,15 g, 0,5 mmol) e K₂CO₃ (0,21 g, 1,5 mmol) em DMSO (2 mL) em uma temperatura de banho de gelo, foi adicionado (2*S*, 4*S*)-1-(cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila (0,1 g, 0,5 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*, 4*S*)-4-flúor-1-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como pó esbranquiçado (0,11 g) em 49% de produção. *m/z* (M+1) 451; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,43 (ddd, *J* = 3,1, 3,1, 51,3 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,2 H), 4,97 (d, *J* = 9,5 H), 4,05-3,62 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 4H), 2,0-1,60 (m, 9H).

Exemplo 17



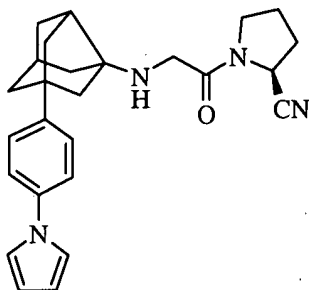
A uma mistura agitada da lactam amina obtida no exemplo 12, etapa II (0,15 g, 0,5 mmol) e K_2CO_3 (0,21 g, 1,5 mmol) em DMSO (2 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (4*R*)-3-(cloroacetil)-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila (0,1 g, 1,1 mmol). A mistura reacional foi gradual-

5 mente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (4*R*)-3-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-

10 2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila como um pó esbranquiçado (0,09 g) em 40% de produção. m/z ($M+1$), 451; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 7,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,34 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H),

15 2,49-2,42 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 4H), 2,0-1,6 (m, 8H).

Exemplo 18



Etapla I: a uma solução agitada de [2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentaleno-3a(1*H*)-il]carbamato de benzila obtida da preparação 4 (1,09 g, 3,0 mmoles) em ácido acético glacial (12 mL), foi adicionado 2,5-

20 dimetoxitetrahydrofurano (0,44 g, 3,3 mmoles). A mistura reacional foi aque-

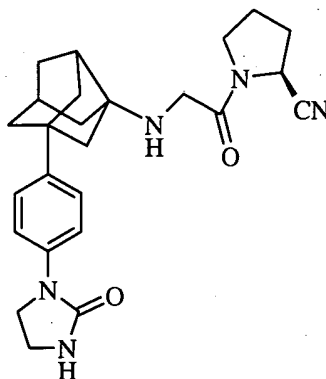
cida sob refluxo durante 1 hora. A mistura foi diluída com etilacetato, lavada com água, 10% de NaHCO₃ aquoso e salmoura. A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*-il)]carbamato de benzila (0,8 g) em 65% de produção como um líquido viscoso. *m/z* (M+1) 413; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,50-7,20 (m, 9H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,37-6,30 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,40-2,12 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 6H), 1,70-1,52 (m, 2H).

10 Etapa II: a uma solução agitada do composto obtido da etapa I (0,8 g, 1,94 mmol) em MeOH (20 mL), Pd/C (10%, 0,1 g) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas sob pressão de H₂ com um balão. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-amina (0,45 g) como um líquido viscoso (0,45 g) em 83% de produção. *m/z* (M+1) 279; ¹H RMN (CD₃OD) 300 MHz δ 7,40-7,25 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 2H), 6,30-6,20 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,30-2,13 (m, 2H), 2,13-1,81 (m, 7H), 1,80-1,70 (m, 1H).

20 Etapa III: a uma mistura agitada do composto obtido da etapa II (0,41 g, 1,5 mmol) e K₂CO₃ (0,62 g, 4,5 mmoles) em DMSO (6 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de N₂, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,26 g, 1,5 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*-il)]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido branco (0,2 g) em 32% de produção como sólido esbranquiçado. *m/z* (M+1) 415; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,38-7,26 (m, 4H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,36-6,32 (m, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,75-3,40 (m, 2H), 3,50

(s, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,25-2,0 (m, 6H), 2,0-1,70 (m, 7H).

Exemplo 19



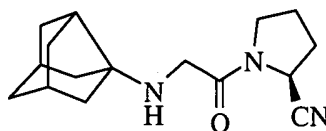
Etapa I: a uma solução agitada de [2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-
 5 metanopentaleno-3a(1H)-il]carbamato de benzila obtida pela preparação 4
 (1,09 g, 3,0 mmoles) em THF (12 mL) a 0°C, foi adicionado Et₃N (0,65 mL,
 4,5 mmoles), seguido por adição de 2-cloroetiliisocianato (0,3 mL,
 3,3 mmoles). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e
 agitada durante 1 hora. Uma solução aquosa de NaOH (50% de pe-
 10 so/volume, 6 mL) foi adicionada seguido por *n*-Bu₄NI (55 mg; 0,15 mmol) e a
 mistura reacional foi agitada durante 16 horas. As duas camadas foram se-
 paradas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica
 combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi
 evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromato-
 15 grafia de coluna para obter [2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)]hexaidro-2,5-
 metanopentalen-3a(1H)-il]carbamato de benzila (0,7 g) como um sólido es-
 branquiado em 54% de produção. *m/z* (M+1) 432; ¹H RMN (CDCl₃) 300
 MHz δ 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H),
 5,09 (s, 2H), 3,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,59-2,50 (m,
 20 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,30-2,11 (m, 3H), 2,11-1,90 (m, 3H), 1,89-1,66 (m,
 2H), 1,64-1,46 (m, 2H).

Etapa II: a uma solução agitada do composto obtido da etapa I
 (0,65 g, 1,5 mmol) em MeOH (15 mL), Pd/C (10%, 0,1 g) foi adicionado. A
 mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas sob
 25 pressão de H₂ com um balão. A mistura reacional foi filtrada através de uma

almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1-[4-(3-amino triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona (0,4 g) como um sólido esbranquiçado em 90% de produção. M.R: 215-220°C; m/z (M+1) 298; IR cm⁻¹ 3412, 3245, 2955, 1687, 1518, 1485, 1263, 805; ¹H RMN (CDCl₃+DMSO-d₆) 300 MHz δ 8,26 (s (br), 2H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (s (br), 1H), 3,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 3H), 2,02-1,63 (m, 8H).

Etapa III: a uma mistura agitada do composto obtido da etapa II (0,4 g, 1,35 mmol) e K₂CO₃ (0,56 g, 4,05 mmoles) em DMSO (6 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de N₂, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,23g, 1,35 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-{*N*-[2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,21 g) em 36% de produção. m/z (M+1) 434; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,67 (s (br), 1H), 3,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,75-3,40 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,46-2,38 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,23-1,70 (m, 12H), 1,65-1,57 (m, 1H).

Exemplo 20

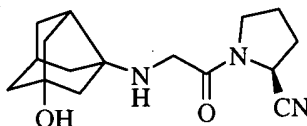


Etapa I: A uma mistura agitada de triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,28 g, 2,0 mmoles) e K₂CO₃ (0,83 g, 6,0 mmoles) em DMSO (8 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de N₂, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,34 g, 2,0 mmoles). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre

Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-[(tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila como um líquido viscoso (0,23 g) em 42% de produção. m/z (M+1) 274; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,87-4,76 (m, 1H), 3,71-3,40 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,35-2,05 (m, 7H), 1,92-1,74 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 4H).

Exemplo 19A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido no exemplo 18 (27 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (25 µL, 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter dietílico para obter sal de cloridrato de (2S)-1-[(tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (31 mg). m/z (M+1) 274; ¹H RMN (DMSO-d₆) 300 MHz δ 9,44 (s (br), 2H), 4,86 (dd, J = 4,4, 7,0 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 6H), 1,63-1,43 (m, 4H).

Exemplo 21

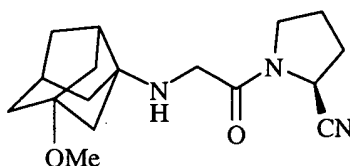


Etapa I: A uma solução agitada de (1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)carbamato de *tert*-butila como obtida na preparação 11 (500 mg, 1,97 mmol) em EtOAc (5 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (4N, 5 mL). Após a mistura reacional ser agitada durante 2 horas, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com éter dietílico diversas vezes para obter cloridrato de 3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-1-ol (280 mg) em 75% de produção. m/z (M+1) 154; ¹H RMN (CD₃OD) 300 MHz δ 2,51-2,44 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 2,0, 7,0, 8,9 Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 6H), 1,60-1,53 (m, 2H).

Etapa II: A uma mistura agitada do composto obtido na etapa I (280 mg, 1,5 mmol) e K₂CO₃ (820 mg, 6 mmoles) em DMSO (6 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de N₂, foi adicionado (S)-1-(2-

cloro-acetil) pirrolidina-2-carbonitrila (205 mg, 1,2 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-[(1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila como um líquido viscoso (150 mg) em 35% de produção. m/z (M+1) 291; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,75-3,38 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,45-37 (m 1H), 2,35-1,95 (m, 8H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,53-1,40 (m, 2H).

Exemplo 22



Etapa I: A uma suspensão de NaH (60% dispersos em nujol, 0,96 g, 24 mmoles) em THF (40 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionado hidroxiadamantanona (3,32 g, 20 mmoles) dissolvido em THF (40 mL) por meio de uma seringa durante um período de 15 minutos. Após agitação da mistura reacional durante 30 minutos, iodometano (1,38 mL, 22 mmoles) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 16 horas até TLC revelar conclusão da reação. NaH em excesso foi extinguido agitando solução de NH₄Cl aquosa saturada para a mistura reacional gelada. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter massa de reação bruta que foi purificada por cromatografia de coluna para produzir 5-metoxiadamantan-2-ona (3,0 g) em 83% de produção. m/z (M+1), 181; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,26 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 10H).

Etapa II: Iodeto de metilmagnésio recentemente preparado em éter (1M, 32 mL), foi adicionado através de uma cânula ao 5-metoxiadamantan-2-ona (3,0 g, 16 mmoles) em THF (32 mL) a 0°C. Após

agitação da mistura a 0°C durante 0,5 horas, a mistura reacional foi extinguida agitando solução de NH₄Cl aquosa saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 5-metóxi-2-metiladamantan-2-ol como mistura anomérica de 1:1 (3,0 g de produção, 96%). m/z (M+23), 219; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,24 (s, 1 ½ H), 3,23 ((s, 1 ½ H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,40-1,55 (m, 10H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

10 Etapa III: 5-metóxi-2-metiladamantan-2-ol (3,0 g, 15 mmoles), dissolvido em uma mistura de AcOH (3,0 mL) e THF (15 mL) foi adicionado gota a gota por um funil de gotejamento a uma solução resfriada de banho de gelo de NaOCl (4%, 150 mL) durante um período de 15 minutos. *n*-Bu₄Ni (0,55 g, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 15 1,5 horas. A mistura reacional foi separada em duas camadas. A camada aquosa foi extraída com diisopropiléter e a camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter hipocloreto que foi diluído com metanol (30 mL) e KOH sólido (1,68 g, 30 mmoles) foi adicionado. A mistura reacional foi refluxada durante 1 hora. Os voláteis foram removidos e o produto 20 bruto foi diluído com éter, lavado com água, salmoura, secado sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter 1-(1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona (1,92 g) em 66% de produção. m/z (M+1) 195; ¹H RMN (CDCl₃) 25 300 MHz δ 3,29 (s, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,61 (m, 7H), 1,59-1,52 (m, 2H).

Etapa IV: A uma mistura de NaOH (5,8 g, 147 mmoles), H₂O (40,0 mL) e 1,4 dioxano (10 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br₂ (2,8 mL, 55,0 mmoles) e agitada durante 5 minutos. A solução 30 de hipobrometo resultante foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 1-(1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona obtida da etapa III (1,9 g, 9,8 mmoles), em 1,4-dioxano (10 mL) em temperatura de banho de gelo. A mis-

tura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo e AcOH (3,9 mL, 65,7 mmoles) foi adicionado. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (1,3 g) em 72% de produção. m/z (M+1), 197; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,30 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,11-2,0 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 5H), 1,59-1,51 (m, 2H).

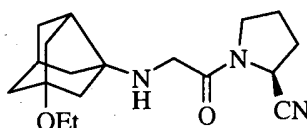
Etapa V: À suspensão de ácido 1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico obtido da etapa IV (0,39 g, 2,0 mmol) em CHCl₃ (10 mL) foi adicionado H₂SO₄ concentrado (1,0 mL, 20 mmoles). NaN₃ sólido (0,39 g, 6,0 mmoles) foi adicionado em porções mantendo a temperatura de reação abaixo de 40 °C. Após agitação em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada agitando 50% de solução de NaOH e extraída com CHCl₃. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,23 g) em 69% de produção. m/z (M+1) 168; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 3,27 (s, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97 (ddd, J = 2,0, 6,8, 8,7 Hz, 1H), 1,92-1,53 (m, 7H), 1,51-1,38 (m, 2H).

Etapa VI: A uma solução agitada do composto de amino obtido pela Etapa V (0,16g, 0,95 mmol) em DMSO (4,0 mL) foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,17 g, 0,96 mmol) e K₂CO₃ (0,4 g, 2,9 mmoles). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-[[1-(1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-

il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrila (0,12 g) em 41% de produção. m/z (M+1) 304; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,82-4,75 (m, 1H), 3,75-3,40- m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,35-1,68 (13H), 1,57-1,41 (m, 2H).

Exemplo 16A: Sal de cloridrato : A uma solução agitada do com-
 5 posto preparado no exemplo 16 (30 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfri-
 ada para 0°C foi adicionado TMS-Cl (25 μL , 0,2 mmol). Após 30 minutos, os
 voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado di-
 versas vezes com éter dietílico para obter sal de cloridrato de (2S)-1-[(1-
 metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrila como
 10 sólido esbranquiçado (30 mg).

Exemplo 23



O processo é como dado para o composto de metóxi preparado
 no exemplo 16, com a diferença que na primeira etapa, $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ de agente
 de etilação e etilbrometo são utilizados; o processo restante é similar.

Etapa I: A uma suspensão de NaH (60% dispersos em nujol,
 0,96 g, 24 mmoles) em THF (40 mL) resfriada para temperatura de banho de
 gelo, foi adicionado hidroxiamantanona (3,32 g, 20 mmoles) dissolvido em
 THF (40 mL) por meio de uma seringa durante um período de 15 minutos. A
 mistura reacional foi agitada durante 30 minutos, em seguida $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (0,74
 20 g, 2 mmoles) e brometo de etila (1,6 mL, 22 mmoles) foram adicionados. A
 mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante
 16 horas. Após resfriamento da mistura reacional para 0°C , o NaH em ex-
 cesso foi extinguido agitando solução de NH_4Cl aquoso saturada. As duas
 camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A
 25 camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre
 Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para ob-
 ter uma massa de reação bruta, que foi purificada por cromatografia de colu-
 na para produzir 5-etoxiamantan-2-ona (3,0 g) em 77 % de produção. m/z
 (M+1) 195; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,67-2,60
 30 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,13-1,78 (m, 10H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa II: 5-etóxi-2-metiladamantan-2-ol de 5-etoxiadamantan-2-ona, como mistura anomérica de 1:1 (1,6 g) em 99% de produção. m/z (M+23) 233; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,51-3,41 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,79-1,47 (m, 7H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,16 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Etapa III: 1-(1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona de 5-etóxi-2-metiladamantan-2-ol em 66% de produção. m/z (M+1) 209; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa IV: Ácido 1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico preparado de 1-(1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona em 68% de produção. m/z (M+1) 195; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,49 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,83 (s, 1,86-1,68 (m, 5H), 1,54 (ddd, $J = 3,0, 10,9, 13,6$ Hz 2H), 1,18 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H).

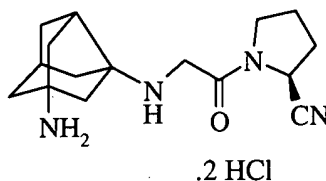
Etapa V: 1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina de ácido 1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico em 53% de produção. m/z (M+1) 182; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 3,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 5H), 1,71-1,38 (m, 4H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa VI: Reação de acoplamento entre amina da etapa V e composto de ciano pirrolidina para formar (2S)-1-[[1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil] pirrolidina-2-carbonitrila em 41% de produção. m/z (M+1) 318; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,81-4,75 (m, 1H), 3,75-3,40 (m, 6H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,36-2,13 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 6H), 1,56 (ddd, $J = 3,0, 3,0, 10,5$ Hz 1H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Exemplo 17A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido de exemplo 17 (32 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (25 μL , 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diver-

sas vezes com éter dietílico para obter o sal de cloridrato de (2S)-1-[[[(1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (30 mg). m/z (M+1) 318; ¹H RMN (DMSO-d₆) 300 MHz δ 9,41 (s (br), 2H), 4,86 (dd, J = 4,6, 6,8 Hz, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,57-3,25 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,16-2,0 (m, 4H), 1,90-1,14 (m, 6H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplo 24

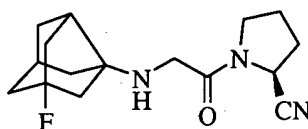


Etapa I: A uma mistura agitada do composto obtido na preparação 8 (0,3 g, 1,2 mmol) e K₂CO₃ (0,5 g, 3,6 mmoles) em DMSO (5 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de N₂ foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil) pirrolidina-2-carbonitrila (0,14 g, 0,83 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter *terc*-butil-(2S)-1-[[[(1-amino-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-cyclohepta[1,2-b:4,5-b']diazepine-3-yl)carbamato]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila como um líquido viscoso (0,18 g) em 40% de produção. m/z (M+1) 389; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,70 (s (br), 1H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,32-1,90 (m, 6H), 1,90-1,63 (m, 5H), 1,55-1,43 (m, 1H).

Etapa II: A uma solução agitada do composto obtido na etapa I (0,04 g, 0,1 mmol) em EtOAc (2 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (3N, 2 mL). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter um produto bruto que foi triturado com éter dietílico diversas vezes para obter sal de dicloridrato de (2S)-1-[[[(1-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila (0,02 g) em 69% de produção. m/z (M+1) 289; ¹H RMN (DMSO-d₆) 300 MHz δ 9,69

(s (br), 2H), 8,57 (s (br), 3H), 4,86 (dd, $J = 4,4, 7,0$ Hz, 1H), 4,16-3,90 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 4H), 2,13-1,98 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 3H), 1,96-1,70 (m, 5H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 2H).

5 Exemplo 25



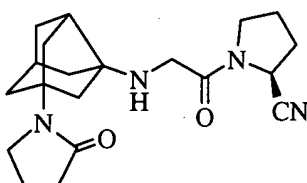
Etapa I: A uma solução agitada de (1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)carbamato de *terc*-butila obtida da preparação 11 (1,1 g, 4,34 mmoles) em diclorometano, resfriada para -15°C, sob atmosfera de N₂ foi adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,85 mL, 6,51 mmoles). A mistura reacional foi agitada nesta temperatura durante 1 hora e subseqüentemente agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando uma mistura de gelo comprimido e NaHCO₃ sólido (1,1 g, 13 mmoles). Duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (1-fluorotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)carbamato de *terc*-butila (0,26 g) como líquido viscoso em 24% de produção. m/z ($M-1$) 254; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 2,55-2,40 (m, 1H), 2,01,75 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 9H), 1,57 (s, 6H), 1,45 (s, 3H).

Etapa II: A uma solução agitada do composto obtido da etapa I (0,25 g, 0,98 mmol) em EtOAc (1 mL) resfriada para temperatura de banho de gelo, foi adicionada uma solução de HCl seco em EtOAc (3N, 3 mL). Após agitação da mistura reacional durante 2 horas, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi triturado com éter diversas vezes para obter 1-fluorotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina, sal de cloridrato (0,19 g) em 99% de produção. m/z ($M+1$) 156; ¹H RMN (DMSO-d₆) 300 MHz δ 8,45 (s (br), 2H), 2,47-2,18 (m, 4H), 1,96-1,72 (m, 6H), 1,63 (dd, $J = 2,6, 9,5$ Hz, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H).

Etapa III: A uma mistura agitada do sal de cloridrato obtido da etapa II (0,19 g, 0,98 mmol) e K_2CO_3 (0,53 g, 4,0 mmoles) em DMSO (4,0 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,17 g, 1,0 mmol) foi adicionado. Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-[N-(2-fluorohexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,11 g) em 38% de produção. m/z (M+1) 292; 1H RMN ($CDCl_3$) 300 MHz δ 4,80-4,73 (m, 1H), 3,77-3,32 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,87-2,08 (m, 6H), 2,0-1,60 (m, 6H), 1,50-1,42 (m, 1H).

Exemplo 23A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido de exemplo 23 (29 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para $0^\circ C$, foi adicionado TMS-Cl (25 μL , 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter para obter sal de cloridrato de (2S)-1-[N-(2-fluorohexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (30 mg).

Exemplo 26



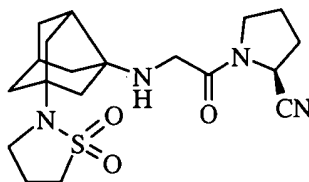
Etapa I: A uma mistura agitada de 1-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)pirrolidin-2-ona

Preparada como na preparação 9 (0,25 g, 1,1 mmol) e K_2CO_3 (0,46 g, 3,3 mmoles) em DMSO (5 mL) em uma temperatura de banho de gelo, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,2 g, 1,1 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e sal-

moura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{*N*-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um líquido viscoso (0,16 g) em 40% de produção. *m/z* (M+1) 357; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,70-3,38 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (dd, *J* = 4,0, 10,2 Hz, 1H), 2,40-1,75 (m, 17H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H).

Exemplo 20A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido de exemplo 19 (36 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (25 µL, 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter para obter o sal de cloridrato de (2*S*)-1-{*N*-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como sólido esbranquiçado (38 mg).

15 Exemplo 27

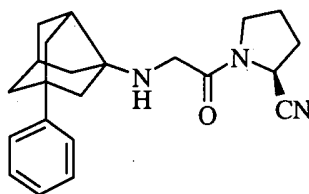


Etapa I: A uma mistura agitada de 1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina preparada como na preparação 10 (0,17 g, 0,66 mmol), e K₂CO₃ (0,28 g, 2,0 mmoles) em DMSO (2,6 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,13 g, 0,66 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-{*N*-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como um líquido viscoso (0,1 g) em 40% de produção. *m/z* (M+1) 393; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 4,80-4,75 (m, 1H), 3,70-3,37 (m, 4H), 3,36 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,35-2,13 (m, 9H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 5H), 1,70-

1,63 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H).

Exemplo 21A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido no exemplo 20 (39 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C foi adicionada TMS-Cl (25 μ L, 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter dietílico para obter o sal de cloridrato de (2S)-1-{N-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (41 mg). m/z (M+1) 393; ^1H RMN (DMSO- d_6) 300 MHz δ 9,60 (s (br), 2H), 4,86 (dd, $J = 4,4, 7,0$ Hz, 1H), 4,12-3,96 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 8H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,96-1,76 (m, 5H), 1,50-1,43 (m, 1H).

Exemplo 28



Etapa I: A uma mistura agitada de NaOH (2,4 g, 60,0 mmoles), H_2O (16 mL), e 1,4 dioxano (2 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado Br_2 (0,56 mL, 10,4 mmoles) e agitada durante 15 minutos. A solução de hipobrometo resultante foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 1-(1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)etanona obtida da preparação I (1,0 g, 4,0 mmoles) em 1,4-dioxano (6 mL) em temperatura de banho de gelo. Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 1 hora, foi novamente resfriada para temperatura de banho de gelo e extinguida agitando AcOH (3,6 mL, 60 mmoles). A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter ácido 1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (0,62 g) em 64% de produção. m/z (M+1) 243; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,40-7,25 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,38 (ddd, $J = 2,0, 2,0, 11,0$ Hz, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,70 (dd, $J =$

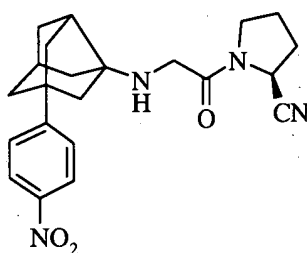
2,8, 11,5 Hz, 1H).

Etapa II: A uma solução agitada de ácido 1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3-carboxílico (0,6 g, 2,48 mmoles) obtido da etapa I e trietilamina (1,0 mL, 7,44 mmoles) em tolueno (10 mL) sob atmosfera de N₂ em temperatura de banho de gelo, foi adicionado azida de difenilfosforila (0,64 mL, 3,0 mmoles). A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, em seguida foi refluxada durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, lavada com água e agitada com solução de KOH aquosa (50% em peso/volume, 5,0 mL) e *n*Bu₄NI (92 mg, 0,25 mmol) durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada para temperatura de banho de gelo, acidificada com HCl concentrado para pH 2, extraída com éter dietílico. A camada aquosa foi basificada com solução de NaOH aquosa (50% em peso/volume) e extraída com clorofórmio. A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1-feniltriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina (0,33 g) como líquido viscoso em 62% de produção. *m/z* (M+1) 214; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,40-7,22 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,02-1,52 (m, 9H).

Etapa III: A uma mistura agitada do composto obtido da etapa II (0,2 g, 0,94 mmol) e K₂CO₃ (0,39 g, 2,8 mmoles) em DMSO (4,0 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, (S)-1-(2-cloroacetil) pirrolidina-2-carbonitrila (0,16 g, 0,94 mmol) foi adicionado. Após agitação da mistura reacional durante 3 horas em temperatura ambiente, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2S)-1-[N-(2-fenilhexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como sólido esbranquiçado (0,16 g) em 48% de produção. *m/z* (M+1) 350; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,35-7,16 (m, 5H), 4,48-4,76 (m, 1H), 3,76-3,40 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,23-2,0 (m, 6H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 1H).

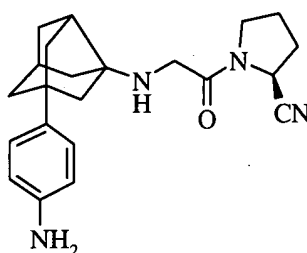
Exemplo 26A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido de exemplo 26 (35 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (25 µL, 0,2 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter dietílico para obter o sal de cloridrato de (2*S*)-1-[*N*-(2-fenilhexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (38 mg).

Exemplo 29



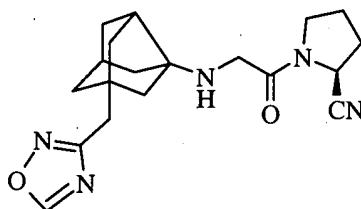
A uma mistura agitada de 1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina como obtida na etapa III preparação 4 (0,77 g, 3,0 mmoles) e K₂CO₃ (1,25 g, 9,0 mmoles) em DMSO (12 mL) em temperatura de banho de gelo sob atmosfera de N₂, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,51 g, 3,0 mmoles). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação, a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter (2*S*)-1-[*N*-(2-(4-nitrofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila como um sólido esbranquiçado (0,5 g) em 42% de produção. *m/z* (M+1) 395; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,41 ((d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 3,78-3,40 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,37-2,06 (m, 6H), 2,02-1,60 (m, 9H).

Exemplo 30



A uma solução agitada do composto obtido de exemplo 29 (0,2 g, 0,51 mmol) em uma mistura de 1:2:4 de água, THF, e etanol (7 mL) respectivamente, foi sequencialmente adicionado NH_4Cl sólido (0,1 g, 1,87 mmol) e pó de Fe (0,1 g, 1,78 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. Após resfriamento da mistura reacional para temperatura ambiente, foi filtrada através de uma pequena almofada de celite e o leito lavado com EtOAc. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, secada sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (2S)-1-{N-[2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila como sólido esbranquiçado (0,09 g) em 50% de produção. m/z (M+1) 365; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,90-4,75 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 4H), 2,45-1,70 (m, 15H), 1,65-1,57 (m, 1H).

Exemplo 31



Etapa I: Uma mistura agitada do composto obtido na preparação 3 (1,1 g, 3,18 mmoles), cianeto de sódio (0,164 g, 3,5 mmoles) em DMF (7,0 mL) foi aquecida para 110°C durante 12 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [1-(cianometil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *terc*-butila como líquido viscoso (0,3 g) em 34% de produção. m/z (M+1), 277; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 4,73 (bs, 1H), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,20-1,40 (s, 10H), 1,45 (s, 9H).

Etapa II: A uma solução agitada do composto obtido da etapa I.

(0,25 g, 0,9 mmol) em uma mistura de 1:1 de etanol e água (9 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,32 g, 4,5 mmol) seguido por Na_2CO_3 sólido (0,57 g, 5,4 mmol). A mistura reacional foi refluxada durante 12 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em trimetilortoformiato (0,2 mL) e uma quantidade catalítica de ácido sulfônico de cânfora foi adicionada. A mistura reacional foi refluxada durante 4 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [1-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il]carbamato de *tert*-butila (0,15 g) em 51% de produção como líquido viscoso. m/z ($M+1$), 320; ^1H RMN (CDCl_3) 300 MHz δ 8,62 (s, 1H), 4,71 (bs, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 4H), 1,74 (dd, $J = 2,8, 10,5$ Hz, 2H), 1,65-1,38 (m, 4H), 1,43 (s, 3H).

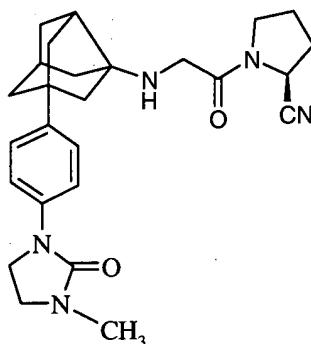
Etapa III: A uma solução agitada do composto obtido da etapa II (0,15 g, 0,47 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) resfriada para 0°C , foi adicionado ácido trifluoroacético (0,5 mL). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter para obter 1-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina, sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco (0,12 g) em 77% de produção. m/z ($M+1$), 220; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 300 MHz δ 9,53 (s, 1H), 8,09 (bs, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 6H), 1,60-1,42 (m, 4H).

Etapa IV: A uma solução agitada do composto obtido da etapa III (0,12 g, 0,36 mmol) em DMSO (1,5 mL) em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado (S)-1-(2-cloro-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila (0,06 g, 0,36 mmol) e K_2CO_3 (0,2 g, 1,44 mmol). Após agitação da mistura reacional durante 3 horas, foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para

obter ((2*S*)-1-{*N*-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidin-2-il)acetonitrila como um sólido esbranquiçado (0,05 g) em 40% de produção. *m/z* (*M*+1), 356; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 8,64 (s, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 3,75-3,40 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,40-2,10 (m, 6H), 1,92-1,70 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 4H).

Exemplo 31A: Sal de cloridrato: A uma solução agitada do composto obtido de exemplo 31 (20 mg, 0,056 mmol) em metanol (1 mL) resfriada para 0°C, foi adicionado TMS-Cl (15 µL, 0,12 mmol). Após 30 minutos, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado diversas vezes com éter para obter o sal de cloridrato do composto como um sólido esbranquiçado (21 mg).

Exemplo 32



Etapa I: A uma suspensão agitada de NaH (50% dispersos em nujol, 50 mg, 1,05 mmol) em THF (3 mL) resfriada para 0°C, sob atmosfera de N₂ foi adicionada gota a gota com uma seringa uma solução do composto obtido no exemplo 19, etapa I (0,3 g, 0,7 mmol) em THF (4 mL). Após agitação da mistura reacional em temperatura ambiente durante 30 minutos, foi resfriada novamente para temperatura de banho de gelo e MeI (0,1 mL, 1,5 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. NaH em excesso foi extinguido agitando solução de NH₄Cl aquosa após resfriamento da mistura reacional para temperatura de banho de gelo. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter [2-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]hexaidro-

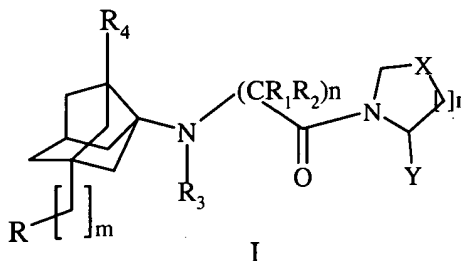
2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]carbamato de *terc*-butila (250mg) como um sólido esbranquiçado em 80 % de produção. *m/z* (*M*+1), 446; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,28-7,18 (m, 2H), 5,17-5,03 (m, 3H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,32-1,55 (m, 10H).

Etapa II: A uma solução agitada do composto obtido da etapa I (0,25 g, 0,56 mmol) em uma mistura de 1:1 de CH₂Cl₂ e MeOH (10 mL), foi adicionado Pd/C (10% p/p, 0,1 g) e agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1-[4-(3a-aminoexaidro-2,5-metanopentalen-2(1*H*)-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona (0,15 g) como um sólido esbranquiçado em 86% de produção. M.R. 227-230°C; *m/z* (*M*+1), 312; IR cm⁻¹ 3416, 3249, 2964, 1682, 1519, 1485, 1261, 810; ¹H RMN (CDCl₃+DMSO-*d*₆) 300 MHz δ 8,38 (bs, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,10-2,0 (m, 2H), 2,0-1,86 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Etapa III: A uma mistura agitada do composto obtido da etapa II (0,15 g, 0,48 mmol) e K₂CO₃ (0,21 g, 1,5 mmol) em DMSO (2 mL) em temperatura de banho de gelo, foi adicionado composto (S)-1-(2-cloro-acetil) pirrolidina-2-carbonitrila (0,09 g, 0,5 mmol). A mistura reacional foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Na conclusão da reação (checada por TLC), a mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para obter ((2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidin-2-il)acetoneitrila como um sólido esbranquiçado (0,09 g) em 42% de produção. *m/z* (*M*+1) 449; ¹H RMN (CDCl₃) 300 MHz δ 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,75-3,40 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,36-2,15 (m, 3H), 2,12-1,58 (m, 12H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I,



seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, bioisômeros, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis e solva-

5 tos farmaceuticamente aceitáveis, em que:

X = CH₂, CHF, CF₂, CHCl, CHOH, CHOCH₃, NH, NCOCH₃, CH-Ph, O, ou S,

Y = CN,

R₁ e R₅ são selecionados de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, e hidróxi,

10 R₂ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, alquila substituída, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ hidroxialquila, R₅NHC₁₋₄ alquila, e R₅NHC(NH)NHC₁₋₄ alquila,

R₃ é selecionado de hidrogênio e C₁-C₄ alquila,

15 R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, alquila substituída, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcanoilóxi, hidróxi, amino, nitro, C₂-C₆ alquenila, acila, e halogênio,

n = 1 ou 2,

m = 0, 1, ou 2,

R = R₁₁, R₁₂, ou R₁₃, em que

20 R₁₁ compreende pelo menos um dos grupos selecionados abaixo de a), b), ou c), sobre os quais os grupos cicloalquila, heterociclila, e heteroarila opcionalmente substituídos são ligados à porção nor-adamantila diretamente ou por meio de um metileno ou etileno adjacente, ou por ligação de C-C ou por ligação de C-N;

25 a) grupo cicloalquila preferivelmente sistemas de anel C₄-C₇, mais preferivelmente sistemas anel C₅-C₆, que é opcionalmente substituído por C₁-C₄ alquila, dialquila, ou oxo,

b) grupo heteroarila opcionalmente substituído, preferivelmente sistema de anel de 5 a 10 membros, em que o anel heteroarila é um sistema de anel aromático monocíclico ou um sistema de anel aromático bicíclico compreendendo, um, dois ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, enxofre, e oxigênio, e em que os substituintes do sistema de anel heteroarila são selecionados de um grupo consistindo em R_6 e R_7 , em que

R_6 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, hidróxi, hidróxi alquila, alquilamino, haloalquila, amino, acila, $COOR_9$, ou COR_9 , e

R_7 é selecionado de um grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, halogênio, amino, nitro, C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_4 alquenila, $COOR_9$, $CONR_8R_9$, COR_9 , $NHCOOR_8$, $NHS(O)_2R_8$, $NHS(O)R_8$, $NHS(O)_2NHR_8$, NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $NR_8S(O)_2R_9$, $NR_8CONR_8R_9$, $NR_8C(S)NR_8R_9$, $NHC(O)NHS(O)_2R_8$, OSO_2R_8 , ONR_8R_9 , SO_2R_8 , SOR_8 , SR_8 , $SO_2NR_8R_9$, $S(O)_2OR_8$, e quando R_6 e R_7 estiverem presentes em carbonos adjacentes do sistema de anel, eles podem juntamente formar um anel aromático de seis membros tais como fenila ou um anel heterocíclico como piridina com outras substituições tais como amino, hidróxi, alquila, alquilsulfonila, alquiltio, alquilsulfinila, carbóxi, ou oxo;

c) grupo heterociclila opcionalmente substituído por grupos C_1 - C_3 alquila, dialquil e oxo,

em que o sistema de anel heterocíclico é um sistema de anel mono ou bicíclico de 4- a 10- membros com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre, e oxigênio, em que os heteroátomos podem também estar presentes como grupos funcionais, tais como N-óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos de enxofre,

em que o sistema de anel heterocíclico pode conter uma ou duas ligações duplas,

em que o anel heterocíclico monocíclico pode ser opcionalmente fundido a um anel heteroarila, arila, ou um anel cicloalquila opcionalmente substituído com C_1 - C_5 alquila, halogênios, hidróxi, amino, nitro, haloalquila, alquilamino, carbóxi, $NH(CO)R_8$, $NHS(O)_2R_8$, $NHC(O)NHR_9$, $NHSOR_8$, $NHS(O)_2NHR_8$, NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $NR_8S(O)_2R_9$, $NR_8CONR_8R_9$, $NR_8C(S)NR_8R_9$,

$\text{NHC(O)NHS(O)}_2\text{R}_8$,

R_{12} é selecionado de hidrogênio, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi, nitro, amino, ciano, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquiltio, amidinila, alcóxi, alcóxi carbonilamino, ureído, tiureído, alcanoíla, alcanoilóxi, alcanoíla amino, carbamoíla, guanidila, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila opcionalmente substituída, e $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila;

R_{13} é arila opcionalmente substituída, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes e compreendem pelo menos um dos grupos selecionados de

10 a) hidrogênio;

b) $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, halo, alquilhalo, alcóxi, alquilsulfonila, alquilsulfinila, alcóxi, alcanoíla, alcanoilóxi, acilamino, carbonilamino, guanidila, nitro, amino, COOR_9 , $\text{R}_8\text{NHC(O)R}_9$, COR_9 , CONR_8R_9 , NHC(O)OR_8 , NHC(O)R_8 , $\text{NHC(O)NR}_8\text{R}_9$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}_8$, NHS(O)R_8 , $\text{NHS(O)}_2\text{NHR}_8$, $\text{NHS(O)}_2\text{NHC(O)R}_8$, NR_8COOR_9 , NR_8COR_9 , $\text{NR}_8\text{S(O)}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{C(S)NR}_8\text{R}_9$, $\text{NHC(O)NHS(O)}_2\text{R}_8$, $\text{S(O)}_2\text{R}_8$, SOR_8 , SR_8 , $\text{S(O)}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, OCF_3 , $\text{OS(O)}_2\text{R}_8$, ou $\text{OC(O)NR}_8\text{R}_9$;

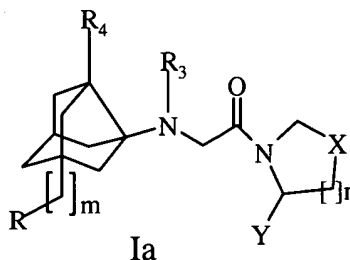
c) sistema de anel heterocíclico saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, mono ou bicíclico opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, dialquila, e oxo, em que o sistema de anel heterocíclico é um anel de 4 a 10 membros com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

em que os heteroátomos podem também estar presentes como as grupos funcionais, tais como N-óxidos, óxidos de enxofre, e dióxidos de enxofre,

em que R_8 , R_9 , e R_{10} , que são opcionalmente substituídos por grupos halogênio, hidróxi, alcóxi, ciano, nitro, alquila, acila, acilóxi, hidroxialquila, amino, alquiltio, ou tioalquila, podem ser iguais ou diferentes e são individualmente selecionados de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila opcionalmente substituída, arila, arilalquila, alcóxi carbonila, e arilalcóxi carbonila e quando R_8 e R_9 estiverem juntamente presentes em um átomo de nitrogênio eles

podem formar um sistema de anel cíclico de 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente insaturado ou insaturado contendo átomos de carbono, pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente um ou mais outro heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio.

5 2. Composto de Fórmula Ia de acordo com a reivindicação 1,



seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, bioisômeros, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis, e solventes farmaceuticamente aceitáveis, em que

X = CH₂, CHF, S,

10 Y = CN,

R₃ é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₄ alquila,

R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquila, alquila substituída, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcanoilóxi, hidróxi, amino, nitro, C₂-C₆ alquenila, acila, e

15 halogênio,

n = 1 ou 2,

m = 0, 1, ou 2,

R é R₁₁, R₁₂, ou R₁₃,

R₁₁, R₁₂, e R₁₃ são como definidos na reivindicação 1.

20 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R é R₁₁,

m é 1,

R₃ é hidrogênio,

R₄ é hidrogênio,

25 n é 1,

Y é CN,

X é CH₂, CHF, ou S,

R_{11} é como definido na reivindicação 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R é R_{11} ou R_{12} ,

m é 0,

5 R_1, R_2, R_3 , e R_4 são hidrogênio,

n é 1,

Y é CN,

X é CH_2 , CHF, ou S,

R_{11} e R_{12} são como definidos de acordo com a reivindicação 1.

10 5. Composto na reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que

R é R_{13} ,

m é 0,

R_1, R_2, R_3 , e R_4 são hidrogênios,

n é 1,

15 Y é CN,

X é CH_2 , CHF, S,

R_{13} é como definido na reivindicação 1.

6. Composto selecionado do grupo consistindo em

20 (2*S*)-1-[1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil-(tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]*non*-3-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(2*S*,4*S*)-4-flúor-1-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

25 (2*S*,4*R*)-4-flúor-1-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(4*R*)-3-{*N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

30 (2*S*)-1-{*N*-[2-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil) hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica sim-

ples ou como um racemato,

(2*S*)-1-{*N*-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

- 5 (2*S*)-1-{*N*-[2-(tiomorfolin-4-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(2*S*)-1-{*N*-[2-[(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

- 10 (2*S*)-1-{*N*-[2-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il)metil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(2*S*)-1-{*N*-[2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]hexaidro-2,5-

- 15 metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato, e

((2*S*)-1-{*N*-[2-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidin-2-il) acetonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato.

- 20 7. Composto selecionado do grupo consistindo em

(2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

- 25 (2*S*,4*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) fenil] hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(2*S*,4*R*)-1-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

- 30 (4*R*)-3-{*N*-[2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil] hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

- (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il) fenil] hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- (2*S*,4*S*)-4-flúor-1-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- (4*R*)-3-{*N*-[2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}-1,3-tiazolidina-4-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- 10 (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metano pentalen-3a(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- (2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il] glicil}pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- 15 ((2*S*)-1-{*N*-[2-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-il]glicil}pirrolidin-2-il)acetonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato.
8. Composto selecionado do grupo consistindo em
- 20 (2*S*)-1-[(tríciclo [3.3.1.0^{3,7}]non-3-ilamino) acetil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- (2*S*)-1-[[[(1-hidroxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- 25 (2*S*)-1-[[[(1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- (2*S*)-1-[[[(1-etoxitriciclo [3.3.1.0^{3,7}] non-3-il)amino] acetil] pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,
- 30 (2*S*)-1-[[[(1-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um

racemato, e

(2*S*)-1-[*N*-(2-fluorohexaidro-2,5-metanopentalen-3*a*(1*H*)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato.

5 9. Composto selecionado do grupo consistindo em

(2*S*)-1-{*N*-[2-(2-oxopirrolidin-1-il) hexaidro-2,5-metanopentalen-3*a*(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(2*S*)-1-{*N*-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)hexaidro-2,5-metanopentalen-3*a*(1*H*)-il] glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

(2*S*)-1-[*N*-(2-fenilhexaidro-2,5-metanopentalen-3*a*(1*H*)-il)glicil]pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato,

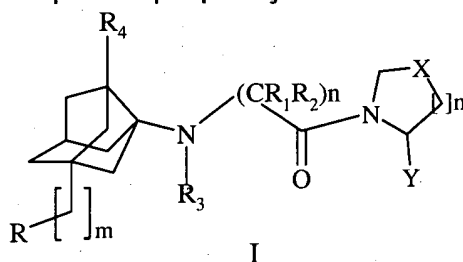
15 (2*S*)-1-{*N*-[2-(4-nitrofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3*a*(1*H*)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato, e

(2*S*)-1-{*N*-[2-(4-aminofenil)hexaidro-2,5-metanopentalen-3*a*(1*H*)-il]glicil} pirrolidina-2-carbonitrila ou seus sais em sua forma enantiomérica simples ou como um racemato.

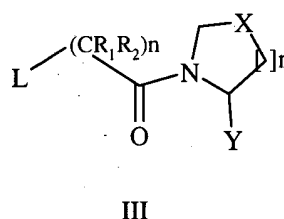
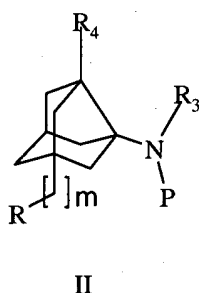
20 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o sal farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em sais derivados de bases inorgânicas tais como Li, Na, K, Ca, mg, Fe, Cu, Zn, Al, ou Mn; sais de bases orgânicas tais como N,N'-diacetiletilenodiamina, 2,5 dimetilaminoetanol, isopropilamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, adamantil amina, dietanolamina, etilenodiamina, N,N-benzil feniletilamina, hidróxido colina, dicicloexilamina, metformina, benzilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialquilamina, tiamina, aminopirimidina, aminopiridina, purina, pirimidina, ou espermidina; bases quirais tipo alquilfenilamina, glicinol, ou fenil glicinol; sais de aminoácidos naturais tais como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidróxi

prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, ou fenilalanina; sais de aminoácidos não naturais tais como os D-isômeros ou aminoácidos substituídos; sais de aminoácidos acídicos tais como ácido aspártico ou ácido glutâmico; sais de guanidina ou guanidinas substituídas, em que os substituintes são selecionados de sais de nitro, amino, alquila, alquenila, alquini-
 5 la, amônio ou amônio substituído; em que os sais podem incluir sais de adição de ácido, tais como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos selecionadas de HCl, HBr, e HI, acetatos, tartaratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, benzoatos, salicilatos,
 10 hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, ou cetoglutaratos.

11. Processo para a preparação de um composto de Fórmula I



compreendendo o acoplamento de um composto de Fórmula II, que está em sua forma livre, em forma de sal, ou em forma protegida, com um composto
 15 de Fórmula III



em que P é hidrogênio ou um grupo de proteção, L é um grupo de partida, e R, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, n, e m são como definidos na reivindicação 1.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a reação de acoplamento é realizada em um solvente inerte e na presença de
 20 uma base.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o solvente inerte é selecionado de diclorometano, dimetil formamida, DMSO, te-

traidrofurano, e acetonitrila.

14. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a base é selecionada de aminas terciárias, carbonatos, hidróxidos, ou misturas destes.

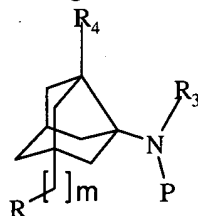
5 15. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a reação de acoplamento é realizada em uma temperatura variando de cerca de -5°C a cerca de 120°C.

16. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o grupo de provida L é selecionado de halogênios tais como cloro, bromo, ou iodo,
10 O-tolueno sulfonila, e O-metil sulfonila.

17. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que P é selecionado de uma t-butiloxicarbonila (BOC) ou a carbobenzilóxi (Cbz).

18. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a reação de acoplamento é realizada durante cerca de 0,5 a 72 horas, preferivelmente durante 0,5 a 60 horas.
15

19. Composto intermediário de Fórmula II em sua forma livre, em forma de um sal, ou em forma protegida



II

em que R, R₃, R₄, e m são como definidos na reivindicação 1 e P é hidrogênio ou um grupo de proteção.

20 20. Composto de acordo com a reivindicação 19, selecionado de
1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
1-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
1-[(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
25 1-(tiomorfolin-4-ilmetil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
3-[(3-aminotricíclico[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)metil]-1, 3-tiazolidina-2, 4-diona,
2-[(3-aminotricíclico[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)metil]-1*H*-isoindol-1, 3(2*H*)-diona,

- 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
 1-[4-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona,
 3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-1-ol,
 1-metoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
 5 1-etoxitriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
 triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-1, 3-diamina,
 1-fluorotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
 1-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)pirrolidin-2-ona,
 1-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
 10 1-feniltríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina,
 2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]hexaidro-2,5-metanopentalen-3a(1*H*)-amina,
 1-[4-(3-aminotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona,
 1-(4-nitrofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina, e
 1-(4-aminofenil)tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amina
 15 em sua forma livre, como um sal, ou como um composto onde o grupo ami-
 na é protegido.

21. Composição farmacêutica compreendendo a) um composto de Fórmula I, seu sal farmaceuticamente aceitável, ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a
 20 10 e b) pelo menos um excipiente, diluente, ou veículo farmaceuticamente aceitável.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, que está na forma de um comprimido, cápsula, pó, xarope, solução ou suspensão.

25 23. Composto de Fórmula I, seu sal farmaceuticamente aceitável, ou seu solvato farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 21 ou 22 para o tratamento ou prevenção de diabetes ou complicações diabéticas.

30 24. Composto de Fórmula I, seu sal farmaceuticamente aceitável, ou seu solvato farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou uma composição farmacêutica como defi-

nida na reivindicação 21 ou reivindicação 22 para o tratamento e/ou prevenção de diabetes tipo II, para o tratamento de distúrbios metabólicos, diminuição de glicose sangüínea, tolerância à glicose prejudicada, glicose de jejum prejudicada, dislipidemia, hipercolesteromia, hipolipidemia, ou obesidade, para a prevenção de hiperglicemia, ou para a redução de peso corporal ou complicações diabéticas incluindo doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão, nefropatia, doença vascular periférica, neuropatia, e retinopatia.

25. Uso de um composto de Fórmula (I), seu sal farmaceuticamente aceitável, ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 21 ou 22, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes e complicações diabéticas.

26. Uso de um composto de Fórmula (I), seu sal farmaceuticamente aceitável, ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 21 ou 22, para a preparação de um medicamento para a prevenção de hiperglicemia ou diabetes tipo II, para o tratamento de diabetes tipo II, distúrbios metabólicos, tolerância à glicose prejudicada, glicose de jejum prejudicada, obesidade, dislipidemia, hipercolesteromia, ou hipolipidemia, ou para a redução de níveis de glicose sangüínea, peso corporal, ou complicações diabéticas incluindo doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão, nefropatia, doença vascular periférica, neuropatia, e retinopatia.

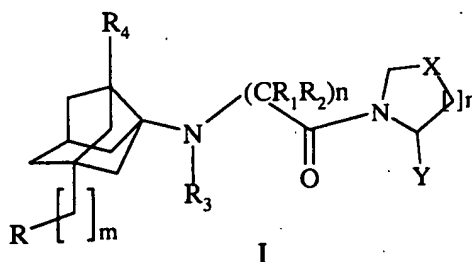
27. Uso de um composto de Fórmula (I), seu sal farmaceuticamente aceitável, ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 21 ou 22, para a prevenção de hiperglicemia ou diabetes tipo II, para o tratamento de diabetes tipo II, distúrbios metabólicos, tolerância à glicose prejudicada, glicose de jejum prejudicada, obesidade, dislipidemia, hipercolesteromia, ou hipolipidemia, ou para a redu-

ção de níveis de glicose sangüínea, peso corporal, ou complicações diabéticas incluindo doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão, nefropatia, doença vascular periférica, neuropatia, e retinopatia.

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE IV E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos representados pela Fórmula (I),



onde R, R1, R2, R3, X, Y, m, n são como definidos. A presente invenção refere-se aos compostos da Fórmula geral I seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus diastereômeros, seus bioisósteres, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e composições farmaceuticamente aceitáveis contendo-os cujos são predominantemente inibidores de dipeptidil peptidase IV. A presente invenção também refere-se ao processo para a preparação de novos compostos de Fórmula (I) e seu uso no tratamento de diabetes tipo II e complicações diabéticas destas e também para o tratamento dislipidemia, hipercolesterolemia, obesidade e hiperglicemia.