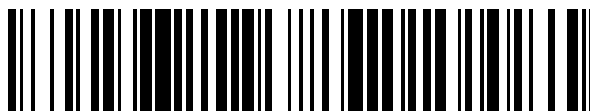


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 039**

51 Int. Cl.:
C07D 237/28 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777461 .2**
96 Fecha de presentación: **26.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1904455**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRIDAZINA.**

30 Prioridad:
05.07.2005 EP 05106098

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:
AMREIN, Kurt;
HUNZIKER, Daniel;
KUHN, Bernd;
MAYWEG, Alexander, V. y
NEIDHART, Werner

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

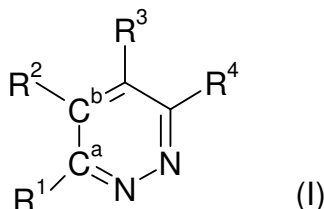
ES 2 370 039 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazina

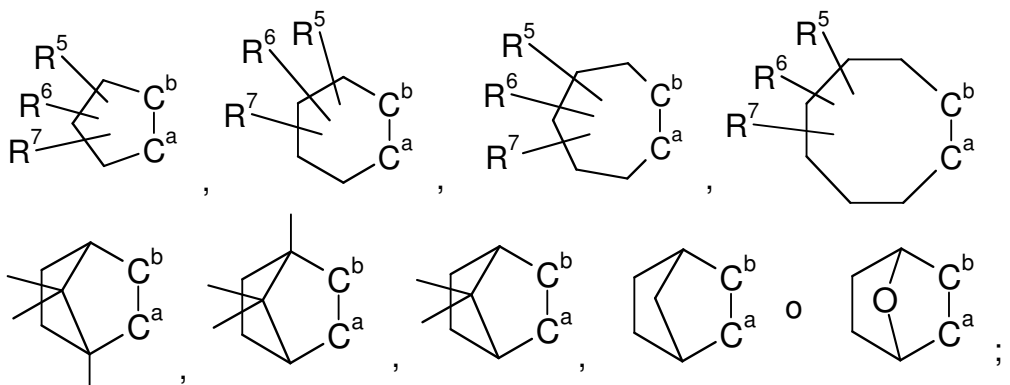
5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazina útiles como inhibidores de 11b-HSD1 (T2D).

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



en la que

- 10 R^1 es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo;
 R^2 es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo; o
 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



- 15 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o trifluorometilo;
 R^4 es bencilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, adamantilo, arilo o heterociclilo, en los que bencilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxi, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxi, cicloalquilo, halógeno y trifluorometilo;
- 20 R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R^6 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R^7 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
- 25 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que se excluya a la 3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-quinolina y de que en el caso de que R^4 sea fenilo sin sustituir, por lo menos uno de R^5 , R^6 y R^7 no sea hidrógeno ni metilo.

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

La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la modulación local de la concentración de agonistas celulares y de este modo en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. En un estudio reciente realizado por F. Hoffmann-La Roche se analizan las diferencias de expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo

alterado. Este estudio pone de manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki, H. y col., Science, 7 de diciembre de 2001; 294 (5549), 2166-70). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

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

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

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

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

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

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

Además los compuestos de este invento pueden utilizarse para promover la cicatrización de heridas, particularmente mediante aplicación tópica. Además, los compuestos del presente invento pueden utilizarse para mejorar la discapacidad cognitiva, particularmente la discapacidad desarrollada con la edad, y mejora de la memoria.

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

dichos compuestos, sales y ésteres para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

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

En esta descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6, con mayor preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos preferidos son el metil-ciclopropilo y en particular el 1-metil-ciclopropilo. Es preferido en especial el ciclopropilo.

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

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

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o varios sustituyentes, con preferencia de uno a tres, cada uno de ellos se elige con independencia entre halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxi-carbamoilo, metilendioxi, carboxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO₂-, amino-SO₂-, cicloalquilo y similares. Es preferido el fenilo o el naftilo, en particular el fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces, con preferencia una o dos veces, por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetoxi, nitro y trifluormetilo.

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

El término “heterociclilo”, solo o en combinación, significa un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 a 10 eslabones, que tiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Si se desea puede estar sustituido sobre uno o varios átomos de carbono, p.ej. por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc. y/o sobre un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcoxycarbonilo, alcanilo, fenilo o fenilalquilo o sobre un átomo de nitrógeno terciario (es decir, =N-) por oxido, siendo preferidos en especial el halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolilo, imidazolilo (p.ej. imidazol-4-ilo y 1-benciloxycarbonil-imidazol-4-ilo), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, hexahidro-pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (p.ej. 2-indolilo), quinolilo (p.ej. 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-oxido-2-quinolilo), isoquinolilo (p.ej. 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahidroquinolilo (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-isoquinolilo) y quinoxalinilo.

El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, piperidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino. El término “halógeno”, solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor, cloro o bromo.

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

El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo -O-.

El término “nitro”, solo o en combinación, significa el grupo -NO₂.

El término “ciano”, solo o en combinación, significa el grupo -CN.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por la adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: la sal sódica, potásica, la sal de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, la lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, las resinas de poliamina y similares. El compuesto de la fórmula I puede adoptar también la forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales clorhidrato.

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

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

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

El término “átomo de carbono asimétrico” (C*) indica un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes distintos. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

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

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es cicloalquilo, arilcicloalquilo, adamantilo, arilo o heterociclilo, en los que arilcicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, halógeno y trifluormetilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es hidrógeno o alquilo. Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R³ es metilo. Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es hidrógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que el término “heterociclilo” empleado para la definición de R⁴ significa pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiofenilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxetanilo o indolilo. Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que el término “heterociclilo” empleado para la definición de R⁴ significa pirazolilo, tiazolilo o indolilo y en particular 1H-pirazol-4-ilo, tiazol-4-ilo o 1H-indol-3-ilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo, en los que bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetilo.

Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es bencilo, ciclopropilo, metil-ciclopropilo, ciclobutilo, fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo, en los que bencilo, ciclopropilo, fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, trifluormetiló, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetiló.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es cicloalquilo, fenilcicloalquilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo o tiazolilo, en los que fenilcicloalquilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, trifluormetiló, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetiló.

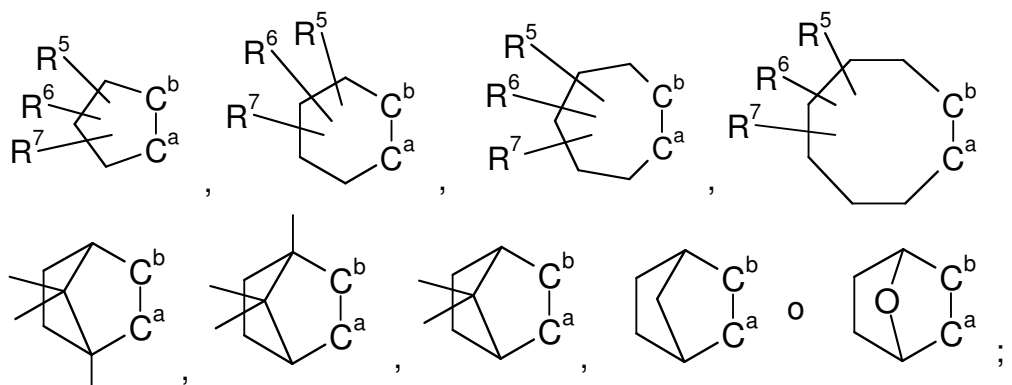
Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es oxetanilo o oxetanilo sustituido por alquilo.

Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es ciclopropilo, fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo o tiazolilo, en los que fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, fenilo, indolilo, pirazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, halógeno, trifluorometilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluorometilo.

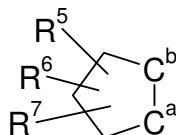
Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R² es cicloalquilo. Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R² es ciclopropilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es cicloalquilo, con preferencia ciclopropilo.

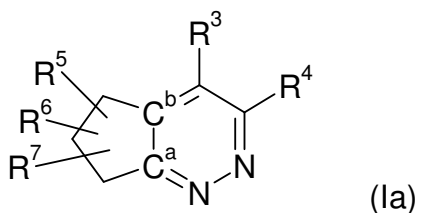
Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



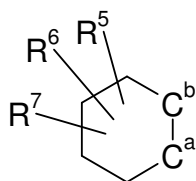
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



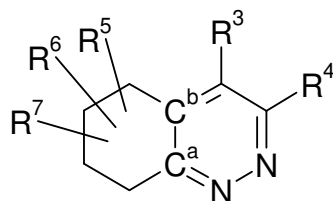
y tienen la fórmula siguiente



Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

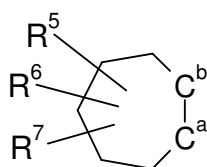


y tienen la fórmula

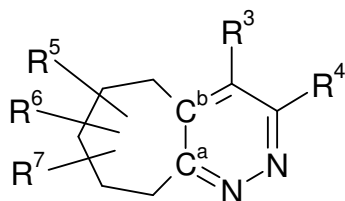


(Ib)

5 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

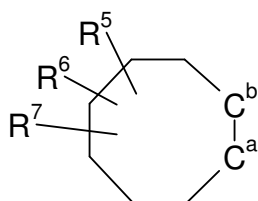


y tienen la fórmula siguiente

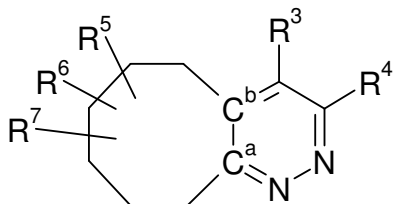


(Ic)

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

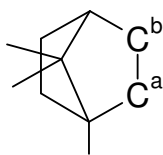


y tienen la fórmula siguiente

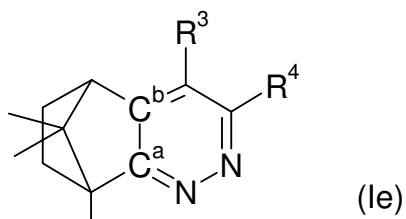


(Id)

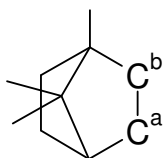
15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



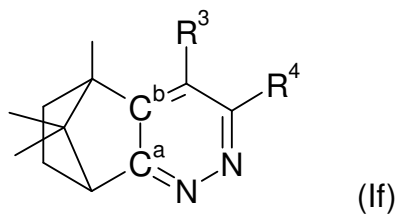
y tienen la fórmula siguiente



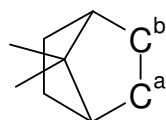
5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



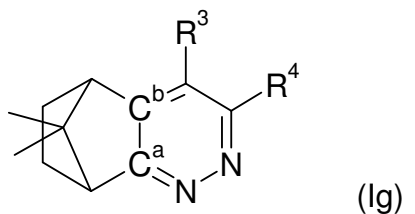
y tienen la fórmula siguiente



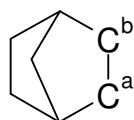
10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



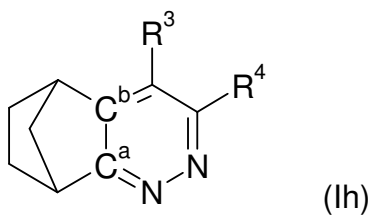
y tienen la fórmula siguiente



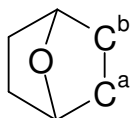
15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



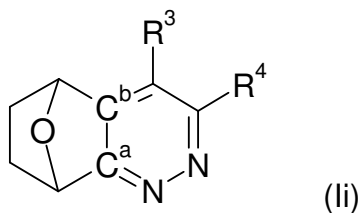
y tienen la fórmula siguiente



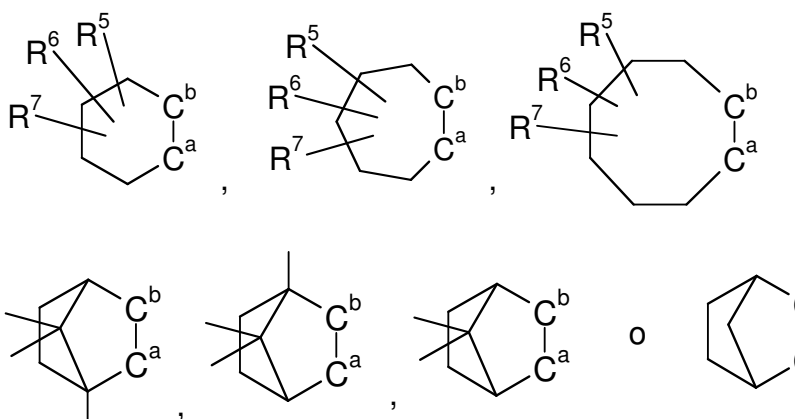
Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5 y tienen la fórmula siguiente

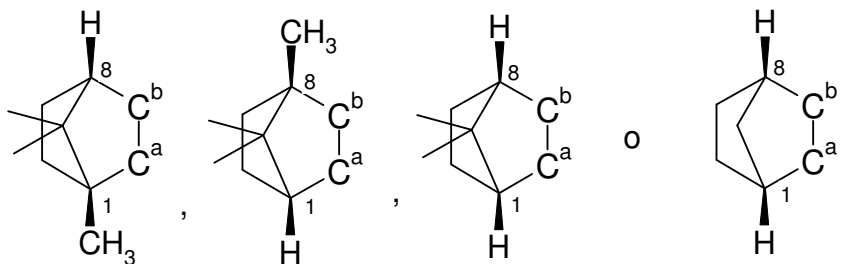


Son preferidos en particular los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



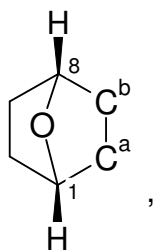
10 Los preferidos los compuestos quirales de la fórmula I.

Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



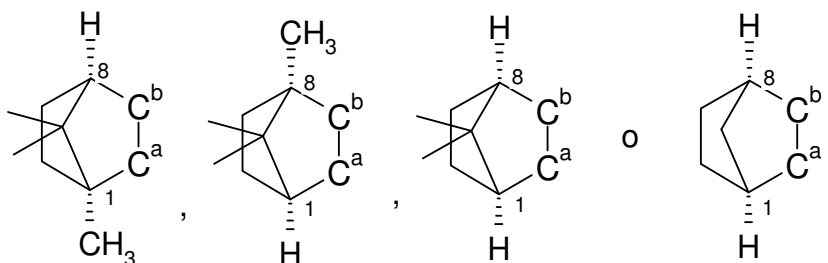
15 en las que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración R y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



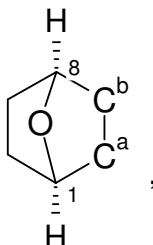
- 5 en la que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración S y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



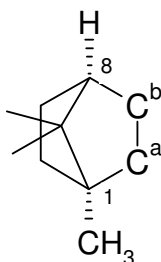
- 10 en las que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración S y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración R.

Son también preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



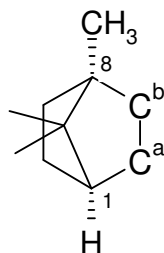
- 15 en la que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración R y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

- 20 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



Con arreglo a la fórmula anterior, el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración S y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración R.

Otro aspecto particularmente preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



Con arreglo a la fórmula anterior, el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración S y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración R.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁵, R⁶ y R⁷ se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno y alquilo. Son especialmente preferidos aquellos, en los que R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

10 Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I):

1. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
2. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
3. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
4. (1S,8R)-5-adamantan-1-il-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 15 5. (1S,8R)-5-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
6. (1R,8S)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
7. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
8. (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
9. (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 20 10. (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
11. (1S,8R)-5-(4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
12. (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
13. (1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 25 14. (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
15. (1R,8S)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
16. (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
17. (1S,8R)-5-(2,4-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 30 18. (1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
19. (1S,8R)-5-(2,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
20. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
21. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
22. (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 35 23. (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
24. 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
25. 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
26. 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
27. 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
- 40 28. 3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
29. 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
30. 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
31. 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
32. 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 45 33. (1S,8R)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
34. (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
35. 3,4-diciclopropil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-piridazina;
36. 3,4-diciclopropil-6-(2-trifluormetil-fenil)-piridazina;
- 50 37. 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-piridazina;
38. 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-piridazina;
39. (1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
40. (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
41. 3-(2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 55 42. (1S,8R)-5-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;

43. 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 44. (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 45. (1SR,8RS)-5-(2,4-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 46. (1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 5 47. (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 48. 3-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 49. 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 50. 3-(2-fluor-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 51. (1S,8R)-5-(5-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 10 52. 3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 53. (1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 54. 3-(2,5-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 55. 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 56. 3-(2,4-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 15 57. 3-(2-fluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 58. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 59. 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 60. (1S,8R)-5-(5-butoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 61. 3-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 20 62. 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 63. 3,4-diciclopropil-6-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-piridazina;
 64. 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina; y
 65. 3-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina.
- 25 Otros ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) son:
 66. 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 67. (1SR,8RS)-5-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 68. (1SR,8RS)-5-ciclopropil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 69. (1SR,8RS)-5-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 30 70. (1SR,8RS)-5-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 71. (1S,8R)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 72. 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 73. 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 74. (1S,8R)-5-(2-cloro-4-fluor-5-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 35 75. (1S,8R)-5-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 76. 3-ciclopropil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 77. 3-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 78. (1SR,8RS)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 79. (1SR,8RS)-5-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 40 80. (1SR,8RS)-5-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 81. 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 82. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 83. 3-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 84. (1SR,8RS)-5-(2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 45 85. (1SR,8RS)-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 86. (1S,8R)-5-(2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 87. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 88. 3-(2-metoxi-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 89. 3-(2-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 50 90. 3-o-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 91. 3-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 92. 3-(4-cloro-2-metil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 93. (1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 94. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 55 95. 3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 96. 3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 97. (1SR,8RS)-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 98. (1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 99. 3-(1-metil-ciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 60 100. (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 101. 6,6-dimetil-3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 102. (1S,8R)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 103. (1SR,8RS)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 104. 6,6-dimetil-3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 65 105. (1S,8R)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;

106. 3-(2-cloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 107. 3-(2,4-difluor-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[C]piridazina;
 108. (1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 109. (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 110. (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 111. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 112. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 113. (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 114. (1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 115. 6,6-dimetil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 116. 3-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 117. (1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 118. (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 119. 3-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 120. (1S,8R)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 121. (1SR,8RS)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 122. 3-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 123. (1S,8R)-5-ciclobutil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 124. (1SR,8RS)-5-ciclobutil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 125. 3-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 126. (1S,8R)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 127. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 128. (1S,8R)-5-(1-bencil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 129. (1S,8R)-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 130. (1S,8R)-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 131. (1SR,8RS)-5-ciclopropil-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 132. (1S,8R)-5-ciclopropil-1,6,11,11-tetrametil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 133. (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 134. (1S,8R)-5-(4-cloro-bencil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 135. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-trifluormetil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 136. 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 137. (1R,8S)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 138. 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 139. (1SR,8RS)-5-(2,5-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 140. (1SR,8RS)-5-(2,3-dimetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 141. 3-(2,5-dicloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 142. 3-(2,3-dimetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 143. (1SR,8RS)-5-(2,4-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 144. (1SR,8RS)-5-(2,3-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 145. (1SR,8RS)-5-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 146. (1R,8S)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno y
 147. (1S,8R)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.

Son ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I):

- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;

3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 5 (1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina; y
 3-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina.

Otros compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son

- 10 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 15 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,6,11,11-tetrametil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina y
 (1R,8S)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.

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

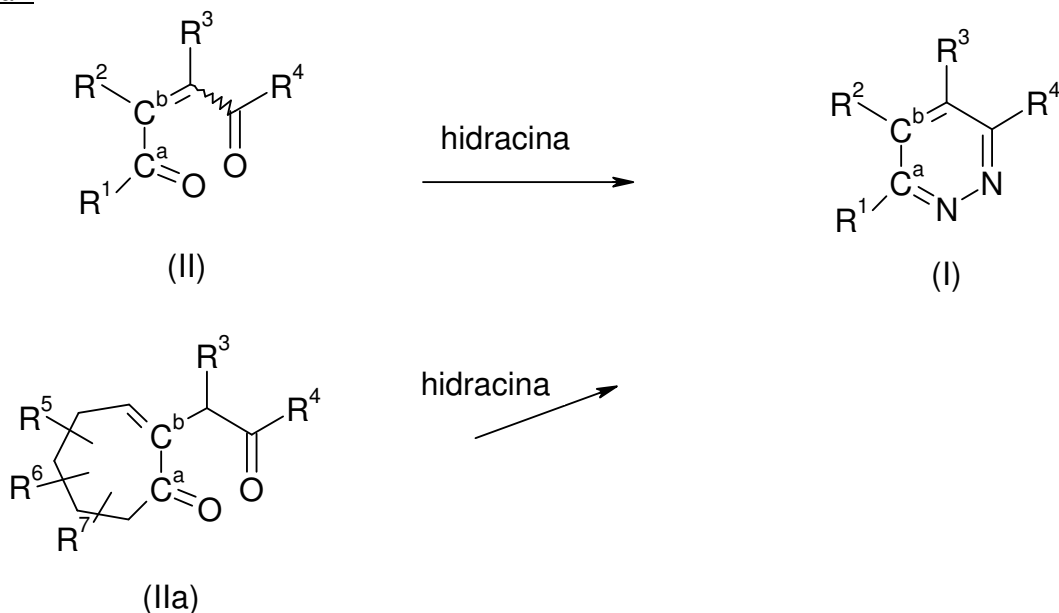
La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por vías de síntesis sucesivas o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los métodos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son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

- En general, los compuestos del tipo I pueden obtenerse fácilmente por tratamiento de compuestos de fórmula II con hidrazina: pueden aplicarse diferentes condiciones de reacción para realizar la condensación, p.ej. calentar el compuesto II con hidrazina monohidratada en tolueno en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, (ii) calentar a la temperatura de reflujo el compuesto II e hidrazina monohidratada en una mezcla de agua / ácido acético, (iii) calentar a la temperatura de reflujo el compuesto II e hidrazina monohidratada en una mezcla de agua / ácido acético, aislar, purificar y tratar en condiciones básicas con NaOMe en n-butanol a la temperatura de reflujo para completar la reacción de cierre de anillo que conduce a la piridazina.

- 35 La aplicación de las distintas condiciones dependerá de los materiales de partida empleados y se describe en la parte experimental. Las geometrías del doble enlace de los compuestos de tipo II pueden ser trans (E) o cis (Z) o mezclas de E y Z. Con independencia de la geometría del doble enlace, pueden convertirse en el compuesto I eligiendo las condiciones apropiadas para la reacción, ya definidas antes e ilustradas en la parte experimental.

- 40 En los casos, en los que R1 y R2 formen anillos de 5 a 8 eslabones, la síntesis de estos análogos de la fórmula II mediante una reacción de Horner-Wittig (ver capítulo siguiente) puede dar lugar a compuestos isómeros, migrando el doble enlace al sistema cíclico, tal como se ilustra en la fórmula IIa para el sistema de anillo de 7 eslabones. También estos isómeros pueden convertirse directamente en el compuesto II aplicando las condiciones de reacción descritas anteriormente.

Esquema 1



- 5 El compuesto de tipo II, empleado como material de partida en el esquema 1, puede obtenerse del modo descrito en el esquema 2:

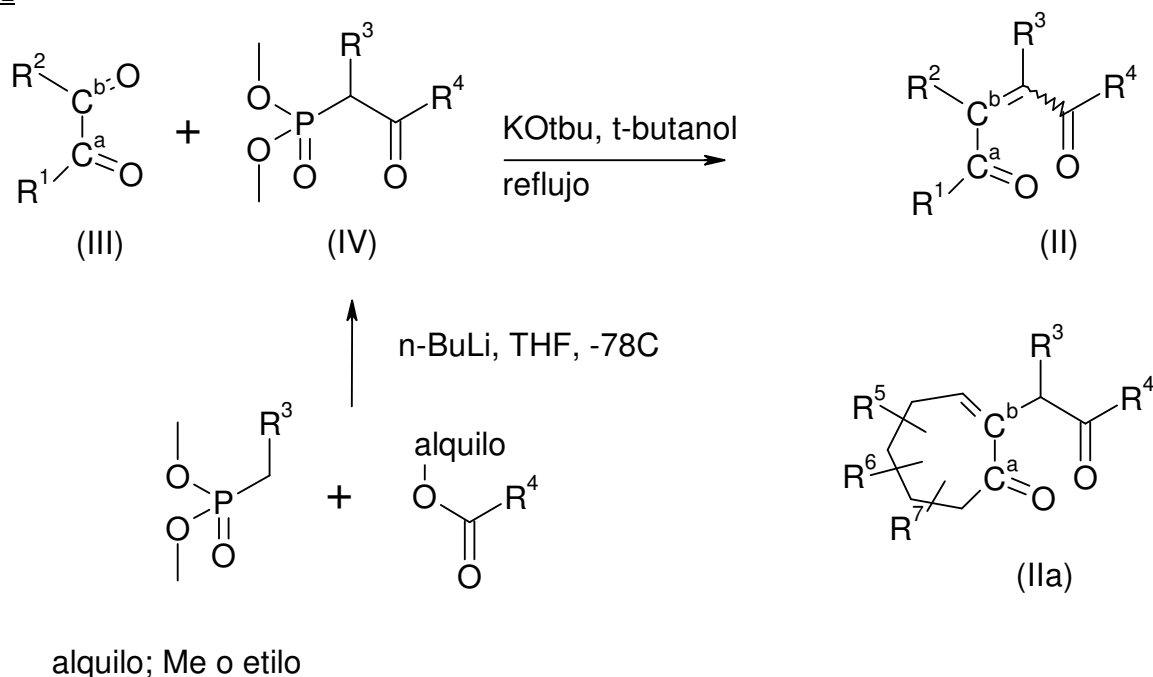
Así pues, por reacción de una 1,2-dicetona de la fórmula III con un fosfonato de la fórmula IV en una reacción de Horner-Emmons (o Wittig-Horner) se obtienen los compuestos de la fórmula II. Las condiciones que pueden utilizarse son p.ej. tert-butoxido potásico como base en tert-butanol como disolvente en condiciones de reflujo. En función del material de partida es posible que ocurra una migración del doble enlace, tal como se indica en la fórmula IIa para los compuestos en los que R1, R2 forman un anillo de 7 eslabones, tal como se ilustra en la parte experimental.

- 15 Las geometrías del doble enlace de los compuestos de la fórmula II pueden ser E, Z o una mezcla de E y Z en función de los grupos R1, R2, R3 y R4. En muchos casos solamente se forma de modo predominante un isómero (el isómero E, termodinámicamente más estable). En los casos en los que se obtienen mezclas, estas pueden separarse por cromatografía o emplearse como mezclas en la reacción de formación de anillo. La estereoquímica del doble enlace puede asignarse por RMN de los compuestos de la fórmula II (parte experimental). En lugar de un fosfonato del tipo IV es posible emplear un análogo de tipo alfa-halogeno-cetona y efectuar una reacción de Reformatsky con posterior eliminación de agua (véase un ejemplo este tipo de reacción en: Huang, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2397, 1989).

- 25 En el caso de los compuestos de la fórmula III que no son simétricos, los compuestos de la fórmula II se obtienen directamente cuando el grupo carbonilo Cb es más reactivo que el carbonilo Ca. Cuando los dos grupos carbonilo son similares, pueden obtenerse mezclas, que pueden separarse por cromatografía y procesarse posteriormente según convenga.

- 30 En los casos, en los que el grupo carbonilo Ca es el más reactivo en lo que respecta a la reacción de Horner-Emmons (o Wittig-Horner), los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse por varios métodos, p.ej. (i) conversión del grupo carbonilo Ca en un grupo cetal cíclico por reacción por ejemplo con etano-1,2-diol (véase casos similares en: Boeckman, J. Am. Chem. Soc. 5549, 1986), efectuando la reacción de Wittig-Horner en el carbonilo Cb y eliminando después el cetal Ca; o como alternativa: (ii) reducción del grupo carbonilo Ca a hidroxilo y protección, por ejemplo, en forma de un éter de t-butil-dimetil-sililo (véase un ejemplo en: Boeckman, J. Am. Chem. Soc. 5549, 1986), efectuando entonces la reacción de Horner-Wittig en el carbonilo Cb, desprotección y oxidación final del grupo hidroxilo para volver a generar un grupo carbonilo - empleando, por ejemplo, las condiciones de oxidación de Swern (véase un ejemplo de esta reacción en: Albright, J. Org. Chem. 30, 1107, 1965).

Esquema 2

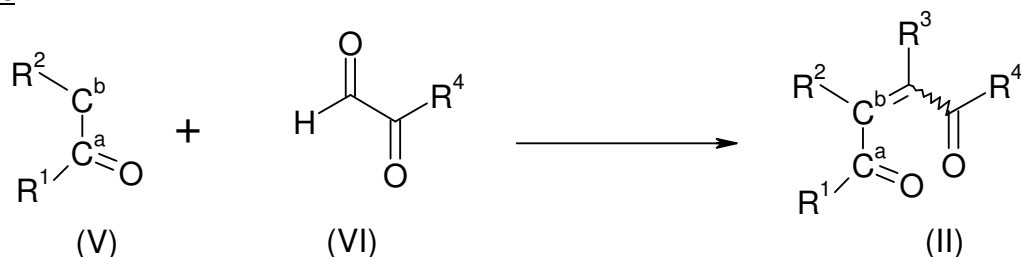


Las 1,2-dicetonas III utilizadas en el esquema II son productos comerciales o compuestos ya conocidos de la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por una combinación de los métodos ya conocidos de la técnica.

Los fosfonatos de la fórmula IV ya son conocidos por la bibliografía técnica o pueden obtenerse por procedimientos estándar. Un ejemplo de obtención de los compuestos IV consiste en el tratamiento de un alquil-fosfonato de dimetilo con una base, por ejemplo el n-butil-litio, en THF como disolvente a -78°C y posterior reacción con un carboxilato de alquilo para obtener el compuesto IV. Como alternativa puede utilizarse el metil-fosfonato de dimetilo (R³=H) para esta reacción, con un paso posterior de alquilación para introducir el resto R³ - por reacción del compuesto IV (R=H) con un agente alquilante (R³-hal) en presencia de una base, por ejemplo el t-butoxido potásico o n-butil-litio o carbonato potásico (véase una reacción similar en: B. Kirschberger, Synthesis 11, 926, 1986).

Los métodos alternativos para obtener los compuestos de la fórmula II consisten en la reacción de una cetona de la fórmula V con compuestos de la fórmula VI según el esquema 3. La reacción puede efectuarse de un modo similar al método descrito por Mukaiyama (J. Am. Chem. Soc. 96, 7503, 1974) mediante una reacción aldólica cruzada, reacción con el compuesto V, a través de silil-enol-éter formado previamente, con un carbonilo formilo de la fórmula IV, en presencia de tetracloruro de titanio, para obtener el compuesto II después de la deshidratación del producto primario de la adición. Los compuestos VI son productos comerciales o que pueden obtenerse de modo similar al descrito en métodos de la bibliografía técnica, p.ej. a partir de las metil-cetonas correspondientes y oxidación con SeO₂ (véase un ejemplo en la bibliografía técnica: K.C. Joshi, Heterocycles 16, 1545, 1981), o a partir de alfa-halogeno-cetonas y oxidación de Swern (véase un ejemplo en: D. Swern, Synthesis 165, 1981).

Esquema 3

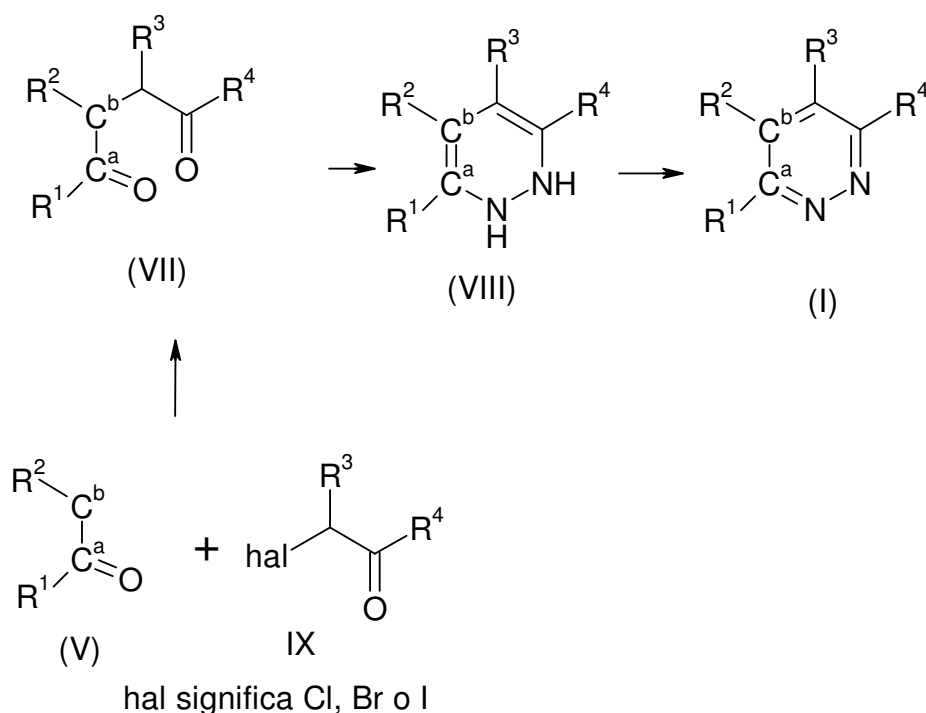


R³ significa hidrógeno

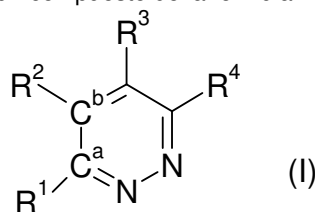
Los compuestos de la fórmula V son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse aplicando procedimientos ya conocidos.

Otro método alternativo para obtener los compuestos de la fórmula I se describe en el esquema 4: consiste en hacer reaccionar las 1,4-dicetonas de la fórmula VII con hidrazina en las condiciones descritas anteriormente para obtener las dihidropiridazinas de la fórmula VIII (se representa solo una de las varias formas isómeras posibles). Estas pueden aromatizarse a continuación, por ejemplo, con Pd sobre carbón o otro agente de oxidación, por ejemplo el Br₂ (véanse procedimientos similares en: Baumgarten, J. Am. Chem. Soc. 80, 6609, 1958) para obtener los compuestos de la fórmula I. Las 1,4-dicetonas de la fórmula VII son bloques de síntesis empleados con frecuencia y en la bibliografía técnica se conocen numerosos métodos para su obtención (por ejemplo: Corey, J. Am. Chem. Soc. 91, 4926, 1969; Katritzky, J. Org. Chem. 56, 6917, 1991). Un ejemplo más reciente de obtención de estos compuestos consiste en aplicar el procedimiento publicado por A. Baba (J. Org. Chem. 62, 8282, 1997), que consiste en hacer reaccionar la cetona V, a través de la conversión previa en el correspondiente enolato de estaño, con la alfa-halogeno-cetona IX en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de ZnCl₂ (esquema 4).

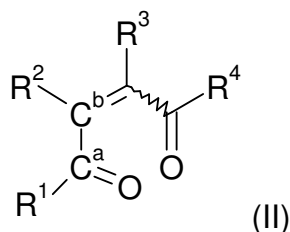
Esquema 4



Un proceso preferido para la obtención de un compuesto de la fórmula



consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



con hidrazina para obtener un compuesto de la fórmula I; en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos antes.

Los compuestos intermedios preferidos son:

[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;

- (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo;
- 5 (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
2-adamantan-1-il-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
{2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 10 [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1R,4S)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 15 (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(4-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 20 {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1S,4R)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 25 (1R,4S)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 30 [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 35 [2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 40 {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 45 2-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona;
2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona;
2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona;
2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona;
2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclohept-2-enona;
2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona;
- 50 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona;
2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona;
[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
2-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
- 55 (1S,4R)-3-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-ciclopropil-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona;
(Z/E)-1,2-diciclopropil-4-(2-trifluormetil-fenil)-but-2-eno-1,4-diona;
- 60 (E/Z)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona;
(Z/E)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona;
(1SR,4RS)-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(E o Z)-(1SR,4RS)-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 65 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclooct-2-enona;
[2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;

- (1S,4R)-3-[2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
2-[2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
(1S,4R)-3-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
(1SR,4RS)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
5 (1SR,4RS)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1SR,4RS)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo;
(Z)-2-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclooct-2-enona;
10 (Z)-2-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona;
(Z)-2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona;
(1S,4R)-3-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
2-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
(1S,4R)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
15 2-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
2-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
(1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-E-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
20 (Z)-2-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona;
[2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo;
(1S,4R)-3-[2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclohept-2-enona;
(Z)-2-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona;
25 (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona;
2-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona;
[2-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo y
2-[2-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona.
- 30 Los compuestos de la fórmula I descritos anteriormente destinados al uso de sustancias terapéuticamente activas son otro objeto de la invención.
- Son también objeto la presente invención los compuestos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la
35 enzima 11beta-hidroxisteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1).
- De igual manera son un objeto de la invención las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I, descrita anteriormente, y un excipiente terapéuticamente inerte.
- 40 Otra forma de ejecución preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula I, ya descrita antes, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos de ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión.
- Es preferido en especial el uso de un compuesto de la fórmula I, ya descrita antes, para la fabricación de medica-
45 mentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.
- Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto de la fórmula I, ya descrita anteriormente, cuando se obtienen con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.
- 50 Asimismo se describe un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos por ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya definido anteriormente.
- Se describe también un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en
55 administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya descrita anteriormente.

Procedimientos de ensayo

Expresión transitoria y purificación parcial:

- 60 Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene). Se utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex Odermatt y col., J. Biol. Chem. vol. 274, número 40, 28762-28770, 1999) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número de ATCC: CRL-1573, descritas en Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)) empleando la lipofectamina. 48 h después de la transfección se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A
65 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM

EDTA; 100 mM NaCl) enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 rpm; 4°C). Se recoge la fracción microsómica mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote resultante en tampón de almacenaje (20 mM Tris, pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% de glicerina) y se repite la centrifugación. Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno líquido hasta el momento de su utilización.

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

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

Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana (para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl₂; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 µM). Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.). Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC₅₀, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol.

En este ensayo se prefieren los compuestos descritos anteriormente que tienen valores IC₅₀ inferiores a 1000 nM; son más preferidos los compuestos que tienen valores IC₅₀ inferiores a 100 nM. Son muy especialmente preferidos los compuestos que tienen valores IC₅₀ inferiores a 10 nM.

Ensayo celular

Para determinar el efecto de los inhibidores en las células HEK293 intactas se cultivan células que expresen de modo estable la 11beta-HSD1 humana (ver antes) en placas de 96 hoyos en DMEM. A estas células se les añaden en primer lugar los inhibidores y 60 min después la cortisona. Después de una incubación a 37°C de 60 min en una atmósfera con un 5% de CO₂ se retira una parte del medio y se determina la conversión de la cortisona en cortisol empleando un kit ELISA que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.).

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

compuesto	11-beta-HSD1 humana; IC ₅₀ (nM)
ejemplo 1	30
ejemplo 41	3

Los compuestos descritos anteriormente tienen valores IC₅₀ inferiores a 1000 nM; los compuestos preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 100 nM. Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 10 nM. Estos resultados se han obtenido mediante el ensayo recién descrito.

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

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

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

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

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

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

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

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

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1
(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Paso A): [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

En atmósfera de argón se enfría a -78°C una solución de metil-fosfonato de dimetilo (2,1 g) en THF (20 ml) y se trata por goteo con 10,98 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano manteniendo la temperatura de la mezcla reaccionante por debajo de -65°C. Después de agitar durante 15 minutos se añade lentamente el 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,9 g en 2 ml THF) y se agita la mezcla durante 30 minutos (la temperatura por debajo de -65°C). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C, se interrumpe la reacción con HCl acuoso 1N y después se reparte entre ACOEt y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (2,34 g) en forma de aceite marrón oscuro, que se emplea sin más purificación para la reacción siguiente. EM (ESI) = 309,1 (MH⁺).

Paso B): (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se trata en atmósfera de argón a t.amb. el [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (1,1 g) en tert-butanol (60 ml) con tert-butoxido potásico (0,412 g) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Después se le añade a t.amb. la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,499 g) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 12 h en atmósfera de argón. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y ACOEt, se separan las fases, se extrae la fase acuosa dos veces con ACOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano del 100% al 80% en ACOEt), obteniéndose la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,78 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 348,2 (M⁺).

Paso C): (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

(i) A t.amb. se trata una solución de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,78 g) en etanol (60 ml) con agua (10 ml), hidrazina monohidratada (1,09 ml) y ácido acético (10 ml) y después se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 20 h (temperatura del baño de aceite: 105 °C). Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y ACOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa 2M de KHCO₃, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El residuo resultante se compone de una mezcla 2:1 del compuesto intermedio hidrazona [EM (EI) = 362,2 (M⁺)] y de la piridazina de anillo cerrado deseada [EM (EI) = 344,2 (M⁺)], junto con algunas impurezas. En este momento, el producto deseado podría separarse ya por cromatografía, pero se obtienen rendimientos más elevados cuando se somete la mezcla a un procedimiento de cierre de anillo como el siguiente:

(ii) En primer lugar se somete la mezcla a cromatografía flash (heptano del 100% al 75% en ACOEt) para eliminar las impurezas y se disuelve la espuma blanca resultante (0,556 g) en n-butanol (20 ml), se trata a t.amb. con 0,56 ml de una solución 5,4 M de NaOMe en MeOH y se calienta a reflujo durante 12 h (hasta que los análisis de cromatografía de capa fina (CCF) y EM indican que se ha consumido todo el compuesto intermedio hidrazona y se ha convertido en la piridazina de anillo cerrado deseada). Se reparte el residuo entre ACOEt y salmuera, se separan las fases y se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1M, después con una solución acuosa 2M de KHCO₃, se seca

con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano del 100 % al 70 % en AcOEt) y se cristaliza el material resultante en éter de dietilo/heptano, obteniéndose el (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno, 0,32 g, en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (EI) = 344,2 (M⁺).

Ejemplo 2

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Paso A]: 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir del 2-trifluormetil-benzoato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (5,687 g), obteniéndose el 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo (5,8 g) en forma de sólido blanco. EM (EI) = 296,1 (M⁺).

Paso B]: (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,89 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,5 g), obteniéndose la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,749 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 336,1 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,13 g) e hidrazina monohidratada (0,193 g), obteniéndose el (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,023 g) en forma de sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 332,0 (M⁺).

Ejemplo 3

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Paso A]: [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (4,35 g), obteniéndose el [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (4,384 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI) = 362,9 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (1,2 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (1,097 g), obteniéndose la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1,5 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 402,1 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1,5 g) e hidrazina monohidratada (1,866 g), obteniéndose el (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,9 g) en forma de goma amarilla. EM (EI) = 398,1 (M⁺).

Ejemplo 4

(1S,8R)-5-adamantan-1-il-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: 2-adamantan-1-il-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de adamantano-1-carboxilato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (5,597 g), obteniéndose el (2-adamantan-1-il-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo (8,2 g) en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación para el paso siguiente. EM (ESI) = 286,9 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del (2-adamantan-1-il-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo (1,72 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (1 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1,57 g) en forma de sólido amorfo de color amarillo. EM (EI) = 326,3 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-adamantan-1-il-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se sintetiza este material con arreglo al método descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,117 g) con las modificaciones siguientes: tolueno como disolvente (5 ml) en presencia de ácido p-toluenosulfónico (0,117 g), calentamiento a la temperatura de reflujo durante 12 h y aislamiento del producto deseado por cromatografía (sin el tratamiento con NaOMe indicado en el ejemplo 1 paso C]. De este modo se obtiene el (1S,8R)-5-adamantan-1-il-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,027 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 322,4 (M⁺).

Ejemplo 5

(1S,8R)-5-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: {2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir del 2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,93 g) y metil-fosfonato de dimetilo (1,789 g), obteniéndose el {2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (2,8 g) en forma de aceite viscoso de color rojo oscuro. EM (ESI) = 346,1 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del {2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,732 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,35 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,643 g) en forma de sólido amorfo, de color ligeramente marrón. EM (EI) = 385,1 (M⁺). Atribución provisional de estereoquímica.

Paso C]: (1S,8R)-5-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 4 a partir de la (1S,4R)-3-[2-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,099 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,021 g) en forma de sólido amorfo de color anaranjado. EM (EI) = 381,2 (M⁺).

Ejemplo 6

(1R,8S)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 2-clorobenzoato de metilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (7,273 g), obteniéndose el [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (10 g) en forma de líquido incoloro que se emplea sin más purificación. EM (EI) = 263,1 (M⁺).

Paso B]: (1R,4S)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (1,58 g) y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (1 g), obteniéndose la (1R,4S)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,772 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 302 (M⁺).

Paso C]: (1R,8S)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1R,4S)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,165 g), obteniéndose el (1R,8S)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,036 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 298,2 (M⁺).

Ejemplo 7

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de (2-oxo-2-fenil-etil)-fosfonato de dietilo (1,69 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (1 g), obteniéndose la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,962 g) y la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,672 g), respectivamente, en forma de sólidos amarillos. EM (EI) = 268,2 (M⁺).

Paso B]: (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 4 a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,187 g), obteniéndose

el (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,036 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI) = 265,2 (MH⁺).

Ejemplo 8

5 (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

10 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del (2-oxo-2-fenil-etil)-fosfonato de dietilo (1,69 g) y la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (1 g), obteniéndose la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,515 g) y la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,478 g), respectivamente, en forma de sólidos amarillos. EM (EI) = 268,2 (M⁺).

15 Paso B]: (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 4 a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-fenil-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,187 g), obteniéndose el (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,042 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 265,2 (MH⁺).

20

Ejemplo 9

(1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluorometil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del 2-oxo-2-(2-trifluorometil-fenil)-etil-fosfonato de dimetilo (0,312 g) y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,35 g), obteniéndose la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluorometil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,237 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 336,2 (M⁺).

30 Paso B]: (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(2-trifluorometil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,23 g) e hidrazina monohidratada (0,17 g), obteniéndose el (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,024 g) en forma de sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 333,0 (MH⁺).

35

Ejemplo 10

(1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

40 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del 2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil-fosfonato de dimetilo (0,534 g, síntesis descrita en DE 2322142) y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,3 g), obteniéndose la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,476 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 336,1 (M⁺).

45 Paso B]: (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 4 a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,149 g), obteniéndose el (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,03 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 332,1 (M⁺).

50

Ejemplo 11

(1S,8R)-5-(4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: [2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir del 4-fluor-benzoato de metilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (8,05 g), obteniéndose [2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (7,4 g) en forma de aceite incoloro. EM (ESI) = 246,9 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

60 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,5 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,675 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,46 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 286,1 (M⁺).

65 Paso C]: (1S,8R)-5-(4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,175 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,033 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI) = 282,2 (MH⁺).

5

Ejemplo 12

(1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

10 Paso A]: {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir del 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (1,94 g), obteniéndose el {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (3,1 g) en forma de aceite amarillo que se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

15

Paso B]: (1S,4R)-3-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno}-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (1,69 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (1,468 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno}-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1,236 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 436,1 (M⁺).

20

Paso C]: (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno}-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,87 g) e hidrazina monohidratada (1 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,256 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI) = 433,0 (MH⁺).

30

Ejemplo 13

(1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1S,4R)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,316 g) y la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,4 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 302,2 (M⁺).

40

Paso B]: (1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,19 g) e hidrazina monohidratada (0,157 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,06 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 298,0 (M⁺).

45

Ejemplo 14

(1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,434 g) y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,166 g), obteniéndose la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,32 g) en forma de sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 402,2 (M⁺).

55

Paso B]: (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el ejemplo 1 paso C, a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,318 g) e hidrazina monohidratada (0,396 g), obteniéndose el (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,25 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI) = 398,2 (M⁺).

60

Ejemplo 15

(1R,8S)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

65

Paso A): (1R,4S)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,459 g) y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,166 g), obteniéndose la (1R,4S)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,367 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 436,2 (M⁺).

Paso B]: (1R,8S)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1R,4S)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,18 g) e hidrazina monohidratada (0,206 g), obteniéndose el (1R,8S)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,1 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (EI) = 432,2 (M⁺).

Ejemplo 16

(1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,296 g) y (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,133 g), obteniéndose la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,148 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 348,1 (M⁺).

Paso B]: (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,145 g) e hidrazina monohidratada (0,208 g), obteniéndose el (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,033 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 344,2 (M⁺).

Ejemplo 17

(1S,8R)-5-(2,4-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: [2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 2,4-difluor-benzoato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (6,65 g), obteniéndose el [2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (5,755 g) en forma de líquido incoloro. EM (ESI) = 264,9 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,38 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,324 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 304,1 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-(2,4-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,164 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(2,4-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,062 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 300,2 (M⁺).

Ejemplo 18

(1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 2-fluor-benzoato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (7,378 g), obteniéndose el [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (4,935 g) en forma de líquido incoloro. EM (ESI) = 246,9 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,355 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,321 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 286,2 (M⁺).

Paso C): (1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C) del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,3 g) e hidrazina monohidratada (0,262 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,1 g) en

5 forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 282,2 (M⁺).

Ejemplo 19

(1S,8R)-5-(2,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

10 Paso A): [2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A) del ejemplo 1 a partir de 2,5-difluor-benzoato de metilo (4,9 g) y metil-fosfonato de dimetilo (7,122 g), obteniéndose el [2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (8,166 g) en forma de líquido ligeramente amarillo que se emplea sin más purificación en el paso siguiente. EM (ESI) = 264,9 (MH⁺).

15 Paso B): (1S,4R)-3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B) del ejemplo 1 a partir de [2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,38 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,474 g) en forma de

20 sólido amarillo. EM (EI) = 304,1 (M⁺).

Paso C): (1S,8R)-5-(2,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C) del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-3-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,164 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(2,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,063 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 300,2 (M⁺).

25 en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 300,2 (M⁺).

Ejemplo 20

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

30 Paso A): [2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A) del ejemplo 1 a partir de 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (4,8 g), obteniéndose el [2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (6,32 g) en forma de aceite marrón. EM (ESI) = 336,9 (MH⁺).

35 Paso B): (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B) del ejemplo 1 a partir de 2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,4 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,198 g), obteniéndose (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,132 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI) = 377,3 (MH⁺).

40 en forma de aceite amarillo. EM (ESI) = 377,3 (MH⁺).

Paso C): (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C) del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,132 g) e hidrazina monohidratada (0,088 g), obteniéndose (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,044 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI) = 372,2 (M⁺).

45 en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI) = 372,2 (M⁺).

Ejemplo 21

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

50 Paso A): [2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A) del ejemplo 1 a partir de 1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo (0,7 g) y metil-fosfonato de dimetilo (0,908 g), obteniéndose el [2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,8 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 282,0 (MH⁺).

55 Paso B): (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

De modo similar al paso B) del ejemplo 1, por reacción de [2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,406 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g) se obtiene la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,098g), aceite ligeramente amarillo, y la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,079 g), sólido ligeramente amarillo, respectivamente. EM (EI) = 321,3 (M⁺).

60 en forma de sólido ligeramente amarillo, respectivamente. EM (EI) = 321,3 (M⁺).

Paso C): (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-et-(Z)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,07 g) e hidrazina monohidratada (0,055 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose el (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,054 g) en forma de sólido blanco. EM (EI) = 317,2 (M⁺).

5

Ejemplo 22

(1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo

10 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir del 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxilato de metilo (5,29 g) y metil-fosfonato de dimetilo (6,23 g), obteniéndose {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (7,28 g) en forma de aceite blanco mate. EM (ESI) = 303,0 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

15 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,437 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g) se obtiene la (1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,334 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 342,1 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,32 g) e hidrazina monohidratada (0,234 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,134 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 338,2 (M⁺).

25

Ejemplo 23

(1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo

30 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarboxilato de metilo (5,493 g) y metil-fosfonato de dimetilo (6,067 g), obteniéndose el {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (7,458 g) en forma de líquido blanco mate. EM (ESI) = 317,3 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

35 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,48 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g) se obtiene la (1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,347 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 357,2 (MH⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

40 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de la (1S,4R)-3-[2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,33 g) e hidrazina monohidratada (0,231 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,033 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 352,1 (M⁺).

45

Ejemplo 24

3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

Paso A]: 2-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona

50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de 2-adamantan-1-il-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,894 g) y ciclohexano-1,2-diona (0,35 g), obteniéndose la 2-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona (0,173 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 272,3 (M⁺).

Paso B]: 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 4 a partir de 2-[2-adamantan-1-il-2-oxo-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona (0,13 g) e hidrazina monohidratada (0,119 g), obteniéndose la 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (0,037 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 268,3 (M⁺).

Ejemplo 25

60 3-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

Paso A]: 2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,646 g) y ciclohexano-1,2-diona (0,4 g), obteniéndose la 2-[2-

oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona (0,504 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 348,1 (M⁺).

Paso B]: 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

- 5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de 2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-(E)-ilideno]-ciclohexanona (0,48 g) e hidrazina monohidratada (0,345 g), obteniéndose la 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (0,188 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 344,1 (M⁺).

10 Ejemplo 26

3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

Paso A]: 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona

- 15 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,594 g) y ciclohexano-1,2-diona (0,2 g) se obtiene la 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona (0,097 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 388,1 (M⁺).

Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

- 20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona (0,09 g) e hidrazina monohidratada (0,078 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (0,067 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 274,2 (M⁺).

25 Ejemplo 27

3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

Paso A: 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona

- 30 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,653 g) y ciclohexano-1,2-diona (0,2 g) se obtiene la 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona (0,078 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 303 (MH⁺).

Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

- 35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohex-2-enona (0,07 g) e hidrazina monohidratada (0,0588 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (0,045 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 298,2 (M⁺).

40 Ejemplo 28

3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A: 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclohept-2-enona

- 45 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil}-fosfonato de dimetilo (0,296 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,252 g) - síntesis descrita en R.W. Van der Haar, J. Org. Chem. **14**, 836, 1949 - se obtiene la 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclohept-2-enona (0,03g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 296,1 (MH⁺).

Paso B]: 3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclohept-2-enona (0,03 g) e hidrazina monohidratada (0,025 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,017 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI) = 293,2 (M⁺).

55 Ejemplo 29

3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A: 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona

- 60 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,334 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,2 g) se obtiene la 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,034 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 396,0 (M⁺)

Paso C]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 65 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,03 g) e hidrazina monohidratada (0,019 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,007g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI) = 394,1 (MH⁺).

Ejemplo 30

3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 5 Paso A: 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona
De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,319 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,631 g) se obtiene la 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,157 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI) = 304,2,0 (M⁺)

- 10 Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,14 g) e hidrazina monohidratada (0,116 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,097 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 298,2 (M⁺).

15 Ejemplo 31
3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- Paso A: 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona
20 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,317 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,631 g) se obtiene la 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,086 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI) = 317,2 (MH⁺)

- Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,075 g) e hidrazina monohidratada (0,059 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,041 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 312,2 (M⁺).

30 Ejemplo 32
3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- Paso A]: [2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 5-fluor-2-trifluormetil-benzoato de metilo (3,659 g) y metil-fosfonato de dimetilo (4,087 g), obteniéndose el [2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (5,418 g) en forma de aceite ligeramente amarillo que se emplea sin más purificación en el paso siguiente. EM (ESI) = 314,9 (MH⁺).

- Paso B: 2-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona
40 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de [2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,598 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,2 g) se obtiene la 2-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,092 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 314,1 (M⁺)

- Paso C]: 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
45 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,07 g) e hidrazina monohidratada (0,056 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,058 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1 (M⁺).

50 Ejemplo 33
(1S,8R)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

- Paso A]: {2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo
55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,0 g) y metil-fosfonato de dimetilo (3,923 g), obteniéndose el {2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (6,635 g) en forma de aceite ligeramente marrón que se emplea sin más purificación en el paso siguiente. EM (ESI) = 381,1 (MH⁺).

- 60 Paso B: (1S,4R)-3-{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno}-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de {2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,4 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,175 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno}-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,082 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI) = 420,2 (MH⁺).

- 65

Paso C]: (1S,8R)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]-undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-3-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,082 g) e hidrazina monohidratada (0,049 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]-undeca-2(7),3,5-trieno (0,025 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI) = 417,0 (MH⁺).

Ejemplo 34

(1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]-undeca-2(7),3,5-trieno

Paso A]: (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de ciclopropanocarboxilato de metilo (4,0 g) y metil-fosfonato de dimetilo (9,914 g), obteniéndose (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo (1,546 g) en forma de líquido incoloro. EM (ESI) = 193,0 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-ciclopropil-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo (0,416 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,3 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-ciclopropil-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,315 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 232,1 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]-undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-3-[2-ciclopropil-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,3 g) e hidrazina monohidratada (0,323 g), obteniéndose (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]-undeca-2(7),3,5-trieno (0,168 g) en forma de sólido blanco. EM (EI) = 228,2 (M⁺).

Ejemplo 35

3,4-diciclopropil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-piridazina

Paso A: (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,459 g) y 1,2-diciclopropil-etano-1,2-diona (0,245 g)- obtención descrita en J. Kelder, Synth. Commun. 2, 125, 1972 -, obteniéndose la (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona (0,175 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI) = 321,1 (M⁺) - y el otro isómero de doble enlace, aislado por cromatografía como componente menos polar (según el análisis por CCF): la (Z o E)-1,2-diciclopropil-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona (0,053 g). EM (ESI) = 321,1 (M⁺).

Paso B]: 3,4-diciclopropil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-piridazina Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona - 0,17 g, principal isómero del anterior paso B] - e hidrazina monohidratada (0,266 g), obteniéndose la 3,4-diciclopropil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-piridazina (0,12 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI) = 316,9 (MH⁺).

Ejemplo 36

3,4-diciclopropil-6-(2-trifluormetil-fenil)-piridazina

Paso A: (Z/E)-1,2-diciclopropil-4-(2-trifluormetil-fenil)-but-2-eno-1,4-diona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,462 g) y 1,2-diciclopropil-etano-1,2-diona (0,18 g), obteniéndose la (Z/E)-1,2-diciclopropil-4-(2-trifluormetil-fenil)-but-2-eno-1,4-diona (0,275 g) en forma de mezcla 2,3/1 de isómeros Z/E (según el análisis por RMN), sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 308,2.

Paso B]: 3,4-diciclopropil-6-(2-trifluormetil-fenil)-piridazina

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1 a partir de (Z/E)-1,2-diciclopropil-4-(2-trifluormetil-fenil)-but-2-eno-1,4-diona (0,28 g, mezcla de isómeros Z/E recién descrita) e hidrazina monohidratada (0,455 g), obteniéndose la 3,4-diciclopropil-6-(2-trifluormetil-fenil)-piridazina (0,049 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI) = 305,1 (MH⁺).

Ejemplo 37

6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-piridazina

Paso A: (E/Z)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,492 g) y 1,2-diciclopropil-etano-1,2-diona (0,18 g), obteniéndose la (Z/E)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona (0,306 g) en forma de mezcla 3/1 de isómeros Z/E (según el análisis por RMN), sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 314,2

Paso B]: 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-piridazina

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1, sin tratamiento con NaOMe, a partir de (Z/E)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona (0,3 g, mezcla de isómeros Z/E recién descrita) e hidrazina monohidratada (0,477 g), obteniéndose 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-piridazina (0,164 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI) = 311 (MH⁺).

Ejemplo 38

6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-piridazina

Paso A: (Z/E)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,494 g) y 1,2-diciclopropil-etano-1,2-diona (0,18 g), obteniéndose una mezcla de (Z/E)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona (0,265 g) en forma de mezcla 4/1 de isómeros Z/E (según el análisis por RMN), sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 329,4

Paso B]: 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-piridazina

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1, sin tratamiento con NaOMe, a partir de (Z/E)-4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2-diciclopropil-but-2-eno-1,4-diona (0,26 g, mezcla de isómeros Z/E recién descrita) e hidrazina monohidratada (0,396 g), obteniéndose la 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-piridazina (0,129 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI) = 325,1 (MH⁺).

Ejemplo 39

(1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Paso A: (1SR,4RS)-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,386 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,135 g) - obtención descrita por Alder y col., Justus Liebigs Ann. Chem. **593**, 1, 17, 1955 -, obteniéndose la (1SR,4RS)-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,155 g) en forma de goma amarilla. EM (ESI) = 307,2.

Paso B]: (1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1, sin tratamiento con NaOMe, a partir de (1SR,4RS)-3-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,15 g) e hidrazina monohidratada (0,245 g), obteniéndose el (1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,085 g) en forma de sólido cristalino blanco. EM (ESI) = 303,1 (MH⁺).

Ejemplo 40

(1SR,8RS)-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Paso A: (E o Z)-(1SR,4RS)-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,573 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g), obteniéndose la (E o Z)-(1SR,4RS)-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,39 g) en forma de goma amarilla. EM (EI) = 294,1.

Paso B]: (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1, sin tratamiento con NaOMe, a partir de (E o Z)-(1SR,4RS)-3-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,39 g) e hidrazina monohidratada (0,663 g), obteniéndose el (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,23 g) en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI) = 290,2 (M⁺).

Sometiendo el racemato a una cromatografía HPLC preparativa empleando una columna quiral, la Chiral Cel OD, y como eluyente heptano al 95% en isopropanol, se obtienen los dos enantiómeros separados, en forma ópticamente pura.

Ejemplo 41

3-(2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Paso A: 2-[2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-ciclooct-2-enona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,634 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,25 g) - obtención descrita por H. Meier, Synthesis

215, 1971 - obteniéndose la (Z)-2-[2-oxo-2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-ciclooct-2-enona (0,23 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1

Paso B]: 3-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

- 5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (Z)-2-[2-oxo-2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-ciclooct-2-enona (0,231 g) e hidrazina monohidratada (0,187 g), obteniéndose la 3-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,128 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 306,2 (M⁺).

10 Ejemplo 42

(1S,8R)-5-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A]: [2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

- 15 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 3-fluor-2-trifluorometil-benzoato de metilo (2,4 g) y metil-fosfonato de dimetilo (2,68 g), obteniéndose el [2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (2,7 g) en forma de líquido incoloro. EM (ESI) = 315,0 (MH⁺).

Paso B]: (1S,4R)-3-[2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

- 20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,454 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,115 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 354,2 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- 25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, sin el tratamiento con NaOMe, a partir de (1S,4R)-3-[2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,105 g) e hidrazina monohidratada (0,074 g), obteniéndose el (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (0,008 g) en forma de sólido ligero de color blanco mate. EM (EI) = 350,1 (M⁺).

30

Ejemplo 43

3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A]: 2-[2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona

- 35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,598 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,2 g), obteniéndose la 2-[2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,216 g) en forma de líquido amarillo. EM (EI) = 314,1 (M⁺).

Paso B]: 3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 40 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, sin el tratamiento con NaOMe, a partir de 2-[2-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,159 g), obteniéndose la 3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,141 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1 (M⁺).

45 Ejemplo 44

(1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A: (1S,4R)-3-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

- 50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,418 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,125 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,26 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 378,1.

Paso B]: (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- 55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (1S,4R)-3-[2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,26 g) e hidrazina monohidratada (0,344 g), obteniéndose el (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,094 g) en forma de sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 374,2 (M⁺).

60

Ejemplo 45

(1SR,8RS)-5-(2,4-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A: (1SR,4RS)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,219 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,124 g), obteniéndose la (1SR,4RS)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,18 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 262,1.

5

Paso B]: (1SR,8RS)-5-(2,4-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (1SR,4RS)-3-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,18 g) e hidrazina monohidratada (0,344 g), obteniéndose el (1SR,8RS)-5-(2,4-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,104 g) en forma de sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 258,1 (M⁺).

10

Ejemplo 46

(1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

15 Paso A: (1SR,4RS)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,27 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,124 g), obteniéndose la (1SR,4RS)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,20 g) en forma de goma amarilla. EM (EI) = 244,1.

20 Paso B]: (1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (1SR,4RS)-3-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,198 g) e hidrazina monohidratada (0,406 g), obteniéndose el (1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,092 g) en forma de sólido cristalino amarillo. EM (EI) = 240,2 (M⁺).

25

Ejemplo 47

(1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A: [2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

30 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 4-fluor-2-trifluormetil-benzoato de metilo (4,468 g) y metil-fosfonato de dimetilo (4,99 g), obteniéndose el [2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (5,687 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI) = 314,9 (MH⁺).

Paso B: (1SR,4RS)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,346 g) y biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,124 g), obteniéndose la (1SR,4RS)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,242 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 312,1.

40 Paso C]: (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (1SR,4RS)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,238 g) e hidrazina monohidratada (0,382 g), obteniéndose la (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,083 g) en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI) = 308 (M⁺).

45

Ejemplo 48

3-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Paso A: [2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo

50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (5,585 g), obteniéndose el [2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (5,462 g) en forma de sólido blanco mate que se emplea sin más purificación en el paso siguiente. EM (ESI) = 286,8 (MH⁺).

55 Paso B: (Z)-2-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclooct-2-enona

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,612 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,25 g), obteniéndose la (Z)-2-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclooct-2-enona (0,069 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 300(M⁺).

60

Paso C]: 3-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (Z)-2-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclooct-2-enona (0,06 g) e hidrazina monohidratada (0,05 g), obteniéndose la 3-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,019 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 296,2 (M⁺).

65

Ejemplo 49

3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

- 5 Paso A: (Z)-2-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,672 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,25 g), obteniéndose la (Z)-2-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona (0,224 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 328,1 (M⁺).

- 10 Paso B]: 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de la (Z)-2-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona (0,215 g) e hidrazina monohidratada (0,164 g), obteniéndose la 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,194 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 324,1 (M⁺).

15 Ejemplo 50
3-(2-fluor-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

- Paso A: (Z)-2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona
20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,527 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,25 g), obteniéndose la (Z)-2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona (0,305 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 260,2 (M⁺).

- Paso B]: 3-(2-fluor-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de la (Z)-2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclooct-2-enona (0,305 g) e hidrazina monohidratada (0,294 g), obteniéndose la 3-(2-fluor-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,171 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 256,2 (M⁺).

- 30 Ejemplo 51
(1S,8R)-5-(5-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- Paso A]: (1S,4R)-3-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,416 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,139 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 354,1 (M⁺).

- Paso B]: (1S,8R)-5-(5-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
40 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, realizando un tratamiento con NaOMe con intercambio flúor/metoxi, a partir de la (1S,4R)-3-[2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,12 g) e hidrazina monohidratada (0,082 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(5-metoxi-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,019 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 362,2 (M⁺).

- 45 Ejemplo 52
3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- Paso A: 2-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona
50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,357 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,133 g), obteniéndose la 2-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,024 g) en forma de sólido amarillo. EM (ESI) = 309,3 (MH⁺).

- Paso B]: 3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de la 2-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,024 g) e hidrazina monohidratada (0,039 g), obteniéndose 3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,01 g) en forma de sólido cristalino. EM (ESI) = 305,1 (MH⁺).

- 60 Ejemplo 53
(1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- Paso A]: (1S,4R)-3-[2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona
65 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,416 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,2 g),

obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,389 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 354,1 (M⁺).

Paso B]: (1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- 5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-3-[2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,38 g) e hidrazina monohidratada (0,268 g), obteniéndose el (1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,089 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 350 (M⁺).

10 Ejemplo 54

3-(2,5-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A: 2-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona

- 15 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de [2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,317 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,126 g) se obtiene la 2-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,163 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (EI) = 264,1 (M⁺)

Paso B]: 3-(2,5-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,16 g) e hidrazina monohidratada (0,303 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-(2,5-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,057 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 260,2 (M⁺).

25 Ejemplo 55

3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A: 2-{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona

- 30 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción del {2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,456 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,126 g) se obtiene la 2-{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,203 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 380,1 (M⁺).

Paso B]: 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-{2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-ciclohept-2-enona (0,2 g) e hidrazina monohidratada (0,26 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,069 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (EI) = 376,2 (M⁺).

40 Ejemplo 56

3-(2,4-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A: 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona

- De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción de [2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,503 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,2 g) se obtiene la 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,12 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 264,1 (M⁺).

Paso B]: 3-(2,4-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 45 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,1 g) e hidrazina monohidratada (0,104 g), sin el tratamiento con NaOMe, obteniéndose la 3-(2,4-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,073 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 260,2 (M⁺).

50

Ejemplo 57

3-(2-fluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A: 2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona

- 55 De modo similar al paso B] del ejemplo 1, por reacción del [2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,468 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,2 g) se obtiene la 2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,075 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 246,2 (M⁺).

Paso B]: 3-(2-fluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 60 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, sin tratamiento con NaOMe, a partir de 2-[2-(2-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,085 g) e hidrazina monohidratada (0,086 g), obteniéndose la 3-(2-fluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,048 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 242,1 (M⁺).

65 Ejemplo 58

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A: (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-E-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

- 5 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, obteniéndose la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-E-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona, que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 326,3 (M⁺).

Paso B]: (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- 10 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-3-[2-oxo-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-et-E-ilideno]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona e hidrazina monohidratada, obteniéndose la (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 322,2 (M⁺).

15 Ejemplo 59

3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Paso A: (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona

- 20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,432 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,2 g), obteniéndose la (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona (0,146 g) en forma de aceite amarillo. EM (EI) = 316,2(M⁺).

Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

- 25 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], sin tratamiento con NaOMe, a partir de (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona (0,12 g) e hidrazina monohidratada (0,095 g), obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,067 g) en forma de sólido blanco mate. EM (EI) = 312,3 (M⁺).

30 Ejemplo 60

(1S,8R)-5-(5-butoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Paso A: [2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo

- 35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso A] del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g) y metil-fosfonato de dimetilo (6,578 g), obteniéndose el [2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (2,18 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI) = 266,9 (MH⁺).

Paso B: (1S,4R)-3-[2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

- 40 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,577 g) y (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (0,3 g), obteniéndose la (1S,4R)-3-[2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,534 g) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 306,1 (M⁺).

Paso C]: (1S,8R)-5-(5-butoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

- 45 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1 a partir de (1S,4R)-1,7,7-(1S,4R)-3-[2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-et-(E)-ilideno]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (0,52 g) e hidrazina monohidratada (0,424 g), realizando el intercambio de cloro por butanol en el paso del tratamiento con NaOMe/butanol para completar el cierre del anillo, obteniéndose el (1S,8R)-5-(5-butoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno (0,068 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (EI) = 342,2 (M⁺).

50 Ejemplo 61

3-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Paso A]: 2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclohept-2-enona

- 55 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,37 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,126 g), obteniéndose la 2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclohept-2-enona (0,15 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 336,2 (M⁺).

Paso B]: 3-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- 60 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, sin el tratamiento con NaOMe, a partir de la 2-[2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-ciclohept-2-enona (0,15 g) e hidrazina monohidratada (0,223 g), obteniéndose la 3-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,059 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (EI) = 332,3 (M⁺).

Ejemplo 62

3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

- 5 Paso A: (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de {2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo (0,475 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,2 g), obteniéndose la (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona (0,106 g) en forma de aceite amarillo. EM (ESI) = 331,4 (MH⁺).

- 10 Paso B]: 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1, sin tratamiento con NaOMe, a partir de la (Z)-2-{2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-oxo-etil}-ciclooct-2-enona (0,1 g) e hidrazina monohidratada (0,076 g), obteniéndose la 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina (0,04 g) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 327,1 (MH⁺).

15 Ejemplo 63
3,4-diciclopropil-6-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-piridazina

- Paso A: (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona
20 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir de [2-oxo-2-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo (0,525 g) y 1,2-diciclopropil-etano-1,2-diona (0,18 g), obteniéndose la (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona (0,19 g) en forma de goma cristalina ligeramente amarilla. EM (ESI) = 349,9 (MH⁺).

- 25 Paso B]: 3,4-diciclopropil-6-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-piridazina
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C del ejemplo 1], pero sin tratamiento con NaOMe, a partir de la (E o Z)-1,2-diciclopropil-4-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-but-2-eno-1,4-diona (0,19 g) e hidrazina monohidratada (0,273 g), obteniéndose la 3,4-diciclopropil-6-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-piridazina (0,084 g) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI) = 345,1 (MH⁺).

30 Ejemplo 64
3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- Paso A]: 2-[2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona
35 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,747 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,8 g), obteniéndose la (2-[2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,408 g) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (EI) = 314,1 (M⁺).

- 40 Paso B]: 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, sin el tratamiento con NaOMe, a partir de la 2-[2-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,4 g) e hidrazina monohidratada (0,319 g), obteniéndose la 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,22g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,1 (M⁺).

45 Ejemplo 65
3-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

- Paso A]: [2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo
50 Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso a] del ejemplo 1 a partir del 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,3 g) y metil-fosfonato de dimetilo (3,934 g), obteniéndose el [2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (4,48 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI) = 301,0 (MH⁺).

- 55 Paso B]: 2-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso B] del ejemplo 1 a partir del [2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo (0,714 g) y cicloheptano-1,2-diona (0,25 g), obteniéndose la 2-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,263 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI) = 300,1 (M⁺).

- 60 Paso C]: 3-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
Se obtiene este material de modo similar al descrito en el paso C] del ejemplo 1, sin el tratamiento con NaOMe, a partir de 2-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-ciclohept-2-enona (0,25 g) e hidrazina monohidratada (0,208 g), obteniéndose la 3-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina (0,06 g) en forma de sólido ligeramente rojo. EM (EI) = 296,2 (M⁺).

- 65

Otros compuestos que se obtienen con arreglo al método de los pasos de A) a C) del ejemplo 1 son:

Ejemplo 66

- 5 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Sólido blanco mate. EM (EI) = 390,1 (M⁺). Se obtiene a partir de la ciclooctano-1,2-diona, {2-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-etil}-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 67

- 10 (1SR,8RS)-5-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Goma ligeramente amarilla. EM (EI) = 308,1 (M⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 68

- 15 (1SR,8RS)-5-ciclopropil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
EM (EI) = 186,2 (M⁺), sólido cristalino de color blanco mate. Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 69

- 20 (1SR,8RS)-5-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Goma amarilla. EM (EI) = 308,0 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 70

- 25 (1SR,8RS)-5-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido cristalino de color blanco mate. EM (EI) = 294,2 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 71

- 30 (1S,8R)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (EI) = 316,0 (M⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 72

- 35 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
EM (EI) = 324,2 (M⁺), sólido ligeramente amarillo. Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 73

- 40 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Aceite amarillo. EM (EI) = 324,2 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 74

- 45 (1S,8R)-5-(2-cloro-4-fluor-5-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (EI) = 347,1 (M⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-cloro-4-fluor-5-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 75

- 50 (1S,8R)-5-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Aceite amarillo. EM (EI) = 334,1 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 76

- 55 3-ciclopropil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Aceite amarillo. EM (ESI) = 292,9 (MH⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, (2-ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 77

- 60 3-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Aceite amarillo. EM (ESI) = 340,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 78

- 65 (1SR,8RS)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Goma amarilla. EM (EI) = 274,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-cloro-4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 79

- 5 (1SR,8RS)-5-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno
Goma amarilla. EM (EI) = 324,1 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 80

- 10 (1SR,8RS)-5-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno
Sólido amarillo. EM (EI) = 292,1 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 81

- 15 3-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 372,3 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-oxo-2-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 82

- 20 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido anaranjado. EM (EI) = 361,0 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 83

- 25 3-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Sólido ligeramente marrón. EM (ESI) = 335,1 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 84

- 30 (1SR,8RS)-5-(2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Goma ligeramente amarilla. EM (ESI) = 253,3 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 85

- 35 (1SR,8RS)-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Goma ligeramente amarilla. EM (EI) = 236,3 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-oxo-2-o-tolil-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 86

- 40 (1S,8R)-5-(2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (EI) = 294,3 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 87

- 45 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Goma amarilla. EM (ESI) = 278,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-oxo-2-o-tolil-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 88

- 50 3-(2-metoxi-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina
Aceite amarillo. EM (EI) = 268,2 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 89

- 55 3-(2-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
Goma ligeramente amarilla. EM (ESI) = 255,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de cicloheptano-1,2-diona, [2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 90

- 60 3-o-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina
Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 238,2 (M⁺). Se obtiene a partir de cicloheptano-1,2-diona, (2-oxo-2-o-tolil-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 91

- 65

3-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 286,1 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

5 Ejemplo 92

3-(4-cloro-2-metil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Sólido ligeramente marrón. EM (EI) = 272,2 (M⁺). Se obtiene a partir de cicloheptano-1,2-diona, [2-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

10 Ejemplo 93

(1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

EM (EI) = 270,2 (M⁺), sólido ceroso de color amarillo. Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

15 Ejemplo 94

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido amorfo de color ligeramente marrón. EM (EI) = 267,2 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-bi-ciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

20 Ejemplo 95

3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Sólido blanco mate. EM (ESI) = 241,2 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 96

25 Ejemplo 96

3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina

Sólido ligeramente marrón. EM (EI) = 227,2 (M⁺). Se obtiene a partir de cicloheptano-1,2-diona, [2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 97

30 Ejemplo 97

(1SR,8RS)-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido blanco mate. EM (EI) = 225,29 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 98

35 Ejemplo 98

(1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Sólido amarillo. EM (EI) = 312,2 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 99

40 Ejemplo 99

3-(1-metil-ciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

Aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 216,3 (M⁺). Se obtiene a partir de ciclooctano-1,2-diona, [2-(1-metil-ciclo-propil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 100

45 Ejemplo 100

(1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Aceite amarillo. EM (EI) = 254,2 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 101

50 Ejemplo 101

6,6-dimetil-3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 305,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona (síntesis descrita en: J. Chem. Soc. 121, 523, 1922), [2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

55 Ejemplo 102

(1S,8R)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 312,9 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]-heptano-2,3-diona, [2-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

60 Ejemplo 103

(1SR,8RS)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido amarillo. EM (ESI) = 271,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

65 Ejemplo 104

6,6-dimetil-3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Aceite amarillo. EM (EI) = 292,2 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, 2-oxo-2-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

5 Ejemplo 105

(1S,8R)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Sólido amarillo. EM (ESI) = 297,3 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(4-fluor-2-metil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

10 Ejemplo 106

3-(2-cloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Aceite viscoso amarillo. EM (EI) = 258,2 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

15 Ejemplo 107

3-(2,4-difluor-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Sólido amarillo. EM (EI) = 260,1 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [[2-(2,4-difluor-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

20 Ejemplo 108

(1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 336,9 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

25 Ejemplo 109

(1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido amarillo. EM (ESI) = 379,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

30 Ejemplo 110

(1SR,8RS)-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Goma amarilla. EM (EI) = 306,2 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-oxo-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

35 Ejemplo 111

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 243,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-metil-ciclopropil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

40 Ejemplo 112

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 348,0 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-oxo-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

45 Ejemplo 113

(1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido cristalino amarillo. EM (ESI) = 325,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

50 Ejemplo 114

(1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 283,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

55 Ejemplo 115

6,6-dimetil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 309,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-oxo-2-(2-trifluormetoxi-fenil)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

60 Ejemplo 116

3-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 339,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

65

Ejemplo 117

(1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido blanco mate. EM (ESI) = 309,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 118

(1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (ESI) = 351,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 119

3-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Sólido amarillo. EM (EI) = 326,2 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 120

(1S,8R)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Espuma amarilla. EM (ESI) = 309,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 121

(1SR,8RS)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Espuma amarilla. EM (ESI) = 267,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 122

3-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Goma amarilla. EM (ESI) = 269,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 123

(1S,8R)-5-ciclobutil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 242,2 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-ciclobutil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 124

(1SR,8RS)-5-ciclobutil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 200,2 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-ciclobutil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 125

3-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Sólido cristalino amarillo. EM (ESI) = 285,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 126

(1S,8R)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (EI) = 282,3 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 127

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Aceite amarillo. EM (ESI) = 337,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 128

(1S,8R)-5-(1-bencil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Aceite amarillo. EM (EI) = 413,2 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-bencil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 129

(1S,8R)-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amorfo de color ligeramente marrón. EM (ESI) = 359,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 130

(1S,8R)-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (ESI) = 359,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona,

5 [2-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 131

(1SR,8RS)-5-ciclopropil-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido cristalino de color blanco mate. EM (EI) = 200,2 (M⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona,

10 (2-ciclopropil-1-metil-2-oxo-etil)-fosfonato de dietilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 132

(1S,8R)-5-ciclopropil-1,6,11,11-tetrametil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 242,2 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-

15 2,3-diona, (2-ciclopropil-1-metil-2-oxo-etil)-fosfonato de dietilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 133

(1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 386,3 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-

20 2,3-diona, [2-(1-tert-butil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 134

(1S,8R)-5-(4-cloro-bencil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Aceite ligeramente amarillo. EM (EI) = 313,2 (M⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-

25 2,3-diona, [3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-propil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 135

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-trifluormetil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno
Sólido amarillo. EM (ESI) = 297,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona,

30 [[2-oxo-2-(1-trifluormetil-ciclopropil)-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 136

3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 311,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(4-

35 fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 137

(1R,8S)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno
Aceite incoloro. EM (EI) = 228,3 (M⁺). Se obtiene a partir de (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (2-

40 ciclopropil-2-oxo-etil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 138

3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 310,2 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, [2-(3-

45 fluor-2-trifluormetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 139

(1SR,8RS)-5-(2,5-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno
Sólido cristalino amarillo. EM (ESI) = 291,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2,5-

50 dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 140

(1SR,8RS)-5-(2,3-dimetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno
Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 251,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-

55 2,3-diona, [2-(2,5-dimetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 141

3-(2,5-dicloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 294,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-

60 1,2-diona, [2-(2,5-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 142

3-(2,3-dimetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina
Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (EI) = 252,3 (M⁺). Se obtiene a partir de 4,4-dimetil-ciclopentano-

65 1,2-diona, [2-(2,5-dimetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 143

(1SR,8RS)-5-(2,4-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

5 Sólido cristalino de color ligeramente amarillo. EM (ESI) = 291,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2,4-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 144

(1SR,8RS)-5-(2,3-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

10 Aceite viscoso amarillo. EM (ESI) = 291,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2,3-dicloro-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 145

(1SR,8RS)-5-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

15 Sólido blanco mate. EM (ESI) = 251,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [2-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-etil]-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 146

(1R,8S)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

20 Aceite amarillo. EM (ESI) = 229,0 (MH⁺). Se obtiene este compuesto como componente minoritario de la obtención del ejemplo 34, como regioisómero correspondiente del ejemplo 34, se aísla y purifica por cromatografía a través de gel de sílice.

Ejemplo 147

(1S,8R)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

25 Aceite amarillo. EM (ESI) = 229,1 (MH⁺). Se obtiene este compuesto como componente minoritario de la obtención del ejemplo 137, como regioisómero correspondiente del ejemplo 137, se aísla y purifica por cromatografía a través de gel de sílice.

Ejemplo A

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

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

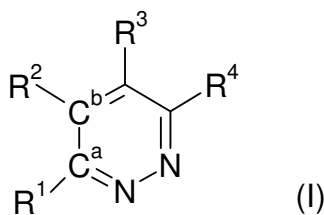
Ejemplo B

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

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

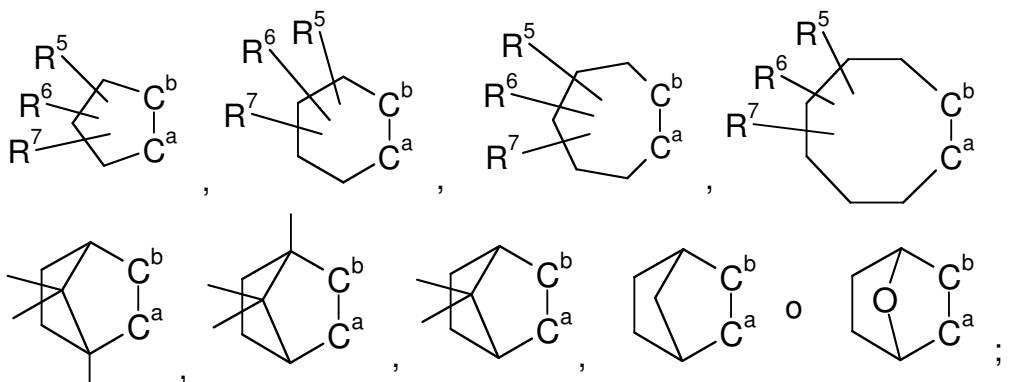
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la que

- 5 R^1 es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo;
 R^2 es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo; o
 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



- 10 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o trifluormetilo;
 R^4 es bencilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, adamantilo, arilo o heterociclilo, en los que bencilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxi, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxi, cicloalquilo, halógeno y trifluormetilo;
- 15 R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R^6 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R^7 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que se excluya la 3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-quinolina y de que en el caso de que R^4 sea fenilo sin sustituir, por lo menos uno de los
- 20 restos R^5 , R^6 y R^7 no sea hidrógeno ni metilo.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^4 es cicloalquilo, arilcicloalquilo, adamantilo, arilo o heterociclilo, en los que arilcicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxi, halógeno, trifluormetilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, alcoxi, hidroxi, cicloalquilo, halógeno y trifluormetilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^3 es hidrógeno.

30 4. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R^3 es metilo.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^4 es bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo, en los que bencilo, cicloalquilo, fenilcicloalquilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxi, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetilo.

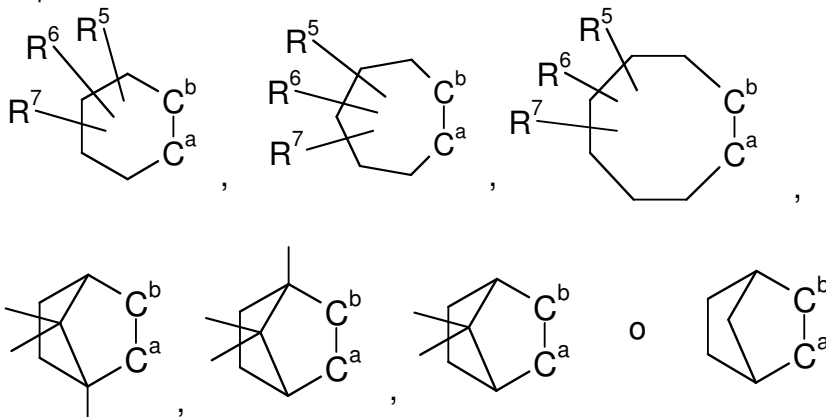
6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^4 es bencilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, adamantilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo, en los que bencilo, ciclopropilo, fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, fenilo, indolilo, pirazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo,

cicloalquilo, alcoxi, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, bencilo, fenilo y fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno y trifluormetilo.

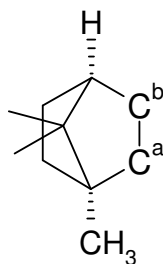
7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^2 es ciclopropilo.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^1 es ciclopropilo.

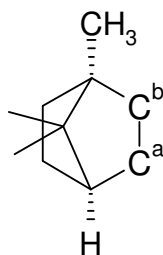
9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y 9, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y 9, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y 9, en los que R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno.

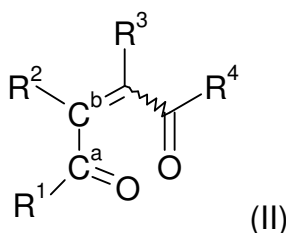
13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, elegidos entre:

- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- (1S,8R)-5-adamantan-1-il-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-[2-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1R,8S)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;

- (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 5 (1R,8S)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1R,8S)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-(2,4-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 10 (1S,8R)-5-(2,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 15 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
- 3-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
- 3-(2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 20 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-(5-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- (1S,8R)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 25 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 3,4-diciclopropil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-piridazina;
- 3,4-diciclopropil-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridazina;
- 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-3,4-diciclopropil-piridazina;
- 30 6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-diciclopropil-piridazina;
- (1SR,8RS)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 3-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- (1S,8R)-5-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 35 3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(2,4-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(2-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 40 3-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 3-(2-fluor-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- (1S,8R)-5-(5-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 45 (1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 3-(2,5-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-(2,4-difluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-(2-fluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 50 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- (1S,8R)-5-(5-butoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 3-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 55 3,4-diciclopropil-6-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-piridazina;
- 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina; y
- 3-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina.
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegidos entre:
- 60 3-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- (1SR,8RS)-5-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-ciclopropil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(5-fluor-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1SR,8RS)-5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 65 (1S,8R)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;

- 3-(3-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 3-(5-fluor-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-(2-cloro-4-fluor-5-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 5 3-ciclopropil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 3-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(2-cloro-4-fluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2-cloro-4,5-difluor-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 10 3-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 15 (1S,8R)-5-(2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-o-tolil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(2-metoxi-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 3-(2-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 3-o-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
- 20 3-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 3-(4-cloro-2-metil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- 25 3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(1-metil-ciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 30 6,6-dimetil-3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 6,6-dimetil-3-(2-trifluormetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-(4-fluor-2-metil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
- 35 3-(2-cloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 3-(2,4-difluor-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 40 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 6,6-dimetil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
- 45 3-(1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 50 (1SR,8RS)-5-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-ciclobutil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-ciclobutil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
- 55 (1S,8R)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-bencil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 60 (1SR,8RS)-5-ciclopropil-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,6,11,11-tetrametil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(1-tert-butil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(4-cloro-bencil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-trifluormetil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 65 3-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;

- (1R,8S)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(2,5-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,3-dimetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 5 3-(2,5-dicloro-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 3-(2,3-dimetil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(2,4-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,3-dicloro-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 10 (1R,8S)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno y
 (1S,8R)-5-ciclopropil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.
15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, elegidos entre:
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 15 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-fenil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 20 (1S,8R)-5-(2-cloro-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2-fluor-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 25 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 3-(2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 3-(5-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 30 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 3-(3-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 35 (1SR,8RS)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 (1S,8R)-5-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina; y
 3-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[c]piridazina.
- 40 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, elegidos entre:
 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 45 (1SR,8RS)-5-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-metil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-ciclopropil-1,6,11,11-tetrametil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-(4-fluor-2-trifluorometil-fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina y
 50 (1R,8S)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 en donde dicho compuesto es (1S,8R)-5-ciclopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.
18. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



con hidrazina; en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 5 20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-1.
- 10 21. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 y un excipiente terapéuticamente inerte.
- 15 22. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos de ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión.
23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.
- 20 24. Un compuesto, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en el tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos de ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión.
- 25 25. Una composición farmacéutica, de conformidad con la reivindicación 21, en donde el compuesto es el compuesto de la reivindicación 17.
26. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 17 para uso en el tratamiento y profilaxis de diabetes, obesidad y trastornos de ingestión de comida.